

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 107930 A



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 453/02
A 61 K 31/439
A 61 P 43/00
C 07 D 471/08

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107930
(22) Заявено на 19.06.2003
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 200003084 (32) 22.12.2000 (33) ES

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2004
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
ALMIRALL PRODESFARMA AG,
BAAR (CH)

(72) Изобретател(и):
Maria Antonia Buil Albero
Maria Dolores Fernandez Forner
Maria Prat Quinones, Barcelona (ES)

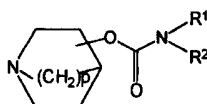
(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/EP2001/015169, 20.12.2001

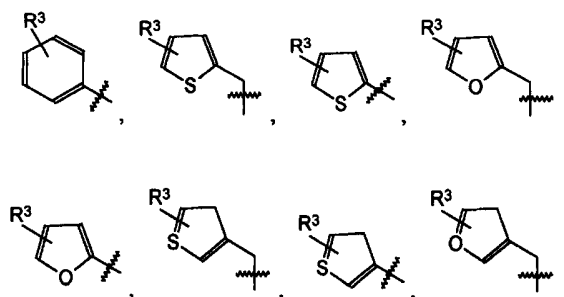
(87) № и дата на PCT публикация:
WO2002/051841, 04.07.2002

(54) ХИНУКЛИДИНОВИ КАРБАМАТНИ ПРОИЗВОДНИ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ КАТО М3
АНТАГОНИСТИ

(57) Изобретението се отнася до съединение, представляващо карбамат с формула



в която R¹ означава



BG 107930 A

ХИНУКЛИДИНОВИ КАРБАМАТНИ ПРОИЗВОДНИ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО М3 АНТАГОНИСТИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови лечебноприложими хинуклидинови карбаматни производни, до някои методи за получаването им и до фармацевтични състави, които ги съдържат.

Предшестващо състояние на техниката

Новите съединения съгласно изобретението са антимускаринови средства с силен и продължително действащ ефект. По-специално тези съединения показват висок афинитет към мускаринови М3 рецептори. Този подтип мускаринов рецептор присъства в жлезите и гладките мускули и посредничи на възбудителните ефекти на парасимпатичната система върху секрецията на жлезите и върху контракцията на вицералния гладък мускул (Chapter 6, Cholinergic Transmission, in H. P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995).

М3 антагонистите са поради това известни като приложими за лечението на заболявания, характеризиращи се с увеличен парасимпатичен тонус, с прекалена секреция на жлезите или с контракция на гладките мускули (R. M. Eglen and S. S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8): 462 – 469).

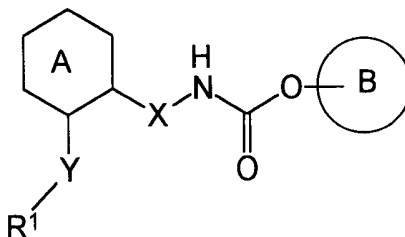
Примери на такъв вид болести се нарушения в дишането като хронично обструктивно белодробно заболяване (COPD), бронхит,

бронхиална хипер реактивност, астма, кашлица и ринит; урологични разстройства като незадържане на урина, полакиурия, неврогенен или нестабилен пикочен мехур, цистоспазм и хроничен цистит; стомашночревни разстройства като дразнещ чревен синдром, спастичен колит, дивертикулит и пептидно образуване на язва; сърдечносъдови разстройства като вагусно индуцирана синусова брадикардия (Chapter 7, Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York 2001).

Съединенията от изобретението могат да се използват самостоятелно или заедно с други лекарства, възприети от практиката за ефективни при лечението от тези заболявания. Например, те могат да се прилагат в комбинация с β_2 -агонисти, стероиди, противоалергични лекарства, инхибитори на фосфодиестераза IV и/или леукотрин D4 (LTD4) антагонисти за едновременно, разделно или последователно използване при лечението на заболявания на дихателните пътища. Съединенията от изобретението са полезни при лечението на заболявания на дихателните пътища, описани по-горе, заедно с β_2 -агонисти, стероиди, противоалергични лекарства или инхибитори на фосфодиестераза.

Съединения със сродни структури са описани като анти-спазмотични и анти-холинергични средства в няколко патента.

Например, в патентна заявка EP 747 355 са описани карбаматни производни представени със следната обща формула:



в което отделните символи имат следното значение:

A означава бензенон или пиридинов пръстен;

(B) означава азот-съдържащ наситен хетеропръстен, който може да има заместител при азотния атом и който може да има напречна връзка,

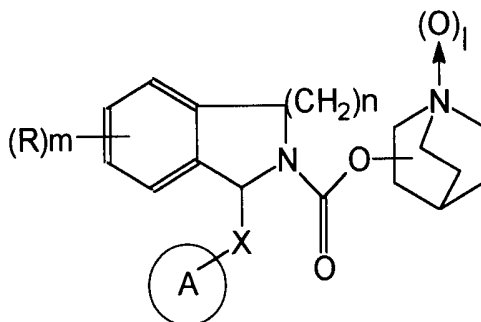
R^1 е фенилова група, която може да има заместител, циклоалкил или циклоакенилова група с 3 до 8 въглеродни атоми или пет- или шест-членна азот-съдържаща хетероциклична група,

X е единична връзка или метиленова група;

Y е единична връзка, карбонилна група, метиленова група която може да е заместена с хидроксилна група или група представена с формула $-S(O)_I$ и I е цяло число от 0 – 2.

Тези съединения ясно се различават от съединенията от настоящето изобретение по структурните си характеристики, тъй като те всякога имат един водород при азота на карбаматната връзка.

В допълнение, друга патентна заявка EP 801.067 описва съединения представени с формулата:



в която

(A) е арилова група, циклоалкилова група, циклоалкенилова група или хетероарилова група;

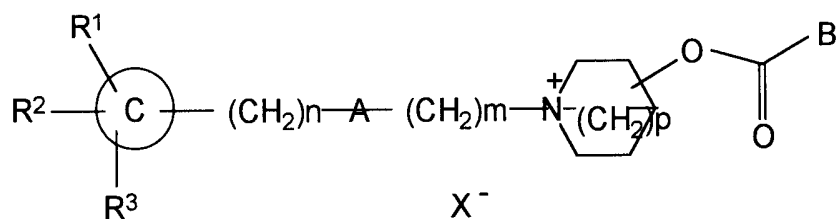
X е единична връзка или метиланова група;

I е 0 или 1;

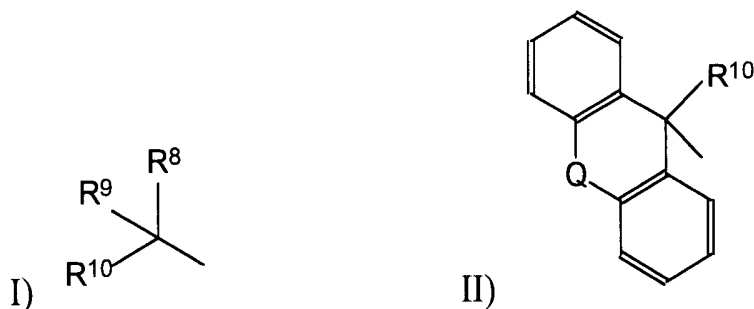
n е 0 или 1.

Тези съединения са също различни от съединенията от настоящето изобретение тъй като азота на карбаматната група е включен в циклична структура.

Във WO 01/04118 са описани съединения със следната обща формула:



в която В е група с формула (I) или (II):

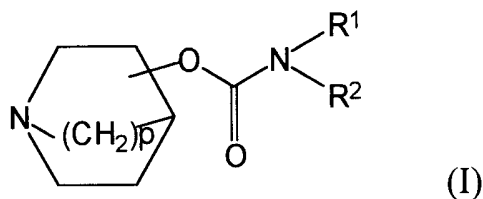


A, C , R^1 , R^2 , R^3 , m, n, X^- , R^8 , R^9 , R^{10} имат значенията съгласно претенция 1 на цитираната заявка.

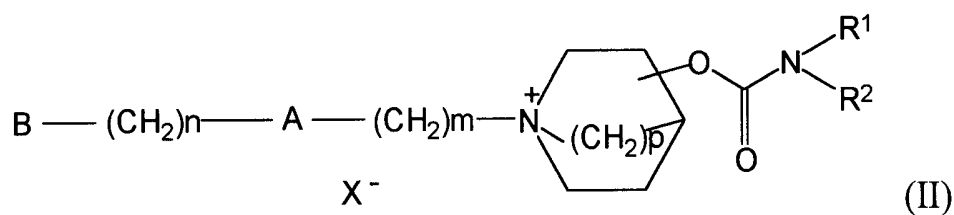
Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до нови съединения, които са хинуклидинови карбаматни производни със силна антагонистична активност при мускариновите M3 рецептори и които имат химическата структура описана със формула (I) или техни фармацевтично приемливи соли, включващи солите с формула (II).

Формула (I) представлява карбамат със следната обща структура:

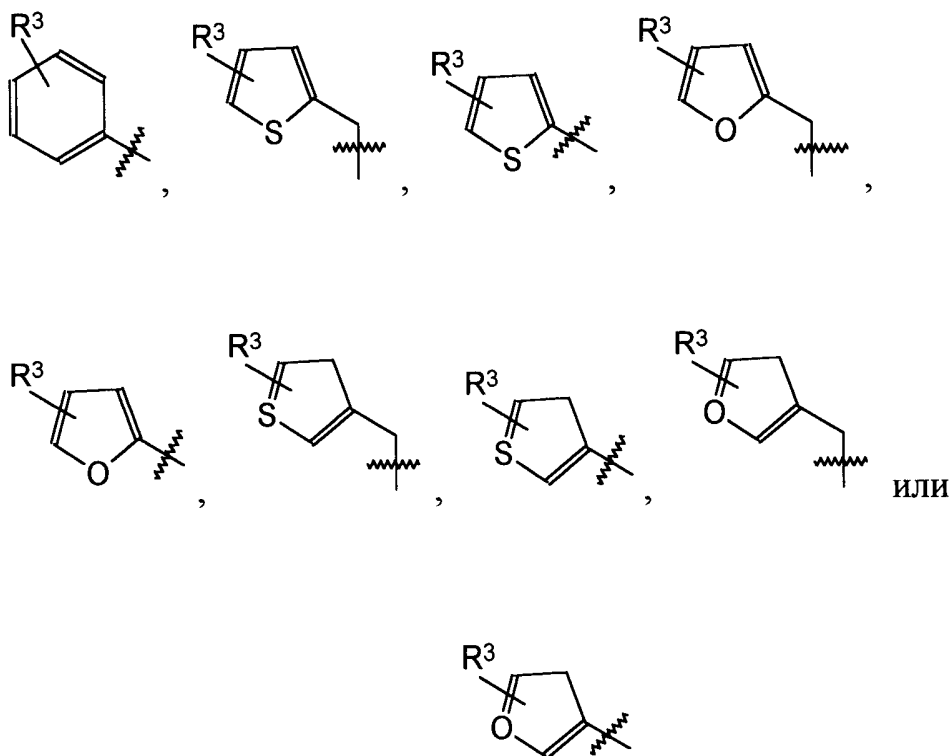


която може да се кватернизира за да даде фармацевтично приемлива сол на карбамата с формула (I), по-специално сол с обща формула (II):



В КОЯТО

R^1 означава



в които R³ означава водород или халоген или правоверижна или с разклонена верига нисша алкилова група или циано група;

R^2 означава бензил, фенетил, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, тιοфен-2-илметил или тιοфен-3-илметилова група, или правоверижна или с разклонена верига алкилова група с 3 до 8 въглеродни атоми, алкенилова група с 3 до 8 въглеродни атома или цоклоалкилова група с 3 до 6 въглеродни атома;

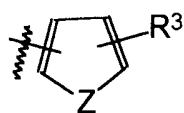
р означава 1 или 2 и заместването в азониабикличния пръстен може да бъде на 2, 3 или 4-та позиция включващо всички възможни конфигурации на асиметричните въглероди;

т е цяло число от 0 до 8;

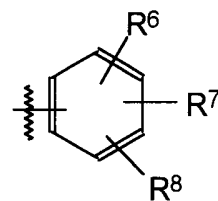
A означава $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^4-$, $\text{CR}^4=\text{CH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, SO_2 , $-\text{NR}^4-$ или $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ група, където R^4 и R^5 всеки от тях означава независимо водороден атом, правоверижна или с разклонена верига нисша алкилова група или R^4 и R^5 заедно образуват алициклен пръстен;

n е цяло число от 0 до 4;

B представлява водороден атом, алкокси група, циклоалкилова група, $-\text{COOR}^4$ или $-\text{OOCR}^4$, където R^4 има посочените по-горе значения или представлява циано група, нафталенилова група, 5,6,7,8-тетрахидронафталенилова група, бифенилова група или група с формула (I) или (II)



(I)



(II)

в които Z представлява O, N или S;

R^3 има посочените по-горе значения и

R^6 , R^7 и R^8 всеки означава независимо водород или халоген или хидроксилна група, фенилна група, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCOR}^4$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOR}^4$ или $-\text{CF}_3$, правоверижна или с разклонена верига, заместена или незаместена нисша алкилова група, където R^4 и R^5 всеки от тях означава независимо водороден атом, правоверижна или с разклонена верига нисша алкилова група или R^4 и R^5 заедно образуват алициклен пръстен; или R^6 и R^7 заедно образуват ароматен, алицикличен или хетероцикличен пръстен и X^- представлява фармацевтично приемлив анион на моно или поливалентна киселина.

При кватернерните амониеви съединения от настоящето изобретение, включително тези представяни с формула (II), еквивалент на аниона (X^-) може да е анион на различни минерални киселини като например хлорид, бромид, йодид, сулфат, нитрат, фосфат или анион на органична

киселина като например ацетат, трифлуороацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартарат, малат, манделат, метансулфонат и р-толуенсулфонат. X^- е с предпочитание анион подбран от хлорид, бромид, йодид, сулфат, нитрат, ацетат, малеат, оксалат или сукцинат. По-предпочитано е X^- да означава хлорид, бромид, трифлуороацетат или метансулфонат.

Цитираните тук нисши алкилови групи и части, освен ако е казано друго, са с права или разклонена верига алкилови групи, съдържащи от 1 до 6 въглеродни атоми, за предпочитане от 1 до 4 въглеродни атома. Предпочитани нисши алкилови групи и части включват метил, етил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор.-бутил и трет.-бутил. Алкилови групи, притежаващи от 3 до 8 въглеродни атоми, споменати тук като тези присъстващи в групата R^2 , включват н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор.-бутил, трет.-бутил, пентил, хексил, хептил и октил.

Евентуално заместени нисши алкилови групи споменати тук включват с права или разклонена верига алкилови групи, съдържащи от 1 до 6 въглеродни атоми, за предпочитане от 1 до 4 въглеродни атома каквито са споменати по-горе, които могат да са незаместени или заместени във всяка от позициите с един или повече заместители, например с 1, 2 или 3 заместители. Когато присъстват два или повече заместители, те могат да бъдат еднакви или различни. Типично заместителите са хидрокси или алкокси групи.

Алкенилови групи, имащи 3 до 8 въглеродни атоми споменати тук, като тези присъстващи в групата R^2 , са с права или разклонена верига групи като правоверижен или с разклонена верига пропенил, бутенил, пентенил, хексенил, хептенил или октенил. Двойната връзка може да е във всяка позиция в алкениловата група, като в крайната връзка към карбаматната група.

Спометатите алкокси групи, като тези присъстващи в групата В, са обикновено нисши алкокси групи, т.е. групи съдържащи от 1 до 6 въглеродни атоми, за предпочитане от 1 до 4 въглеродни атома, въглеводородната верига може да разклонена или права. Предпочитани алкокси групи включват метокси, етокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, втор.-бутокси и трет.-бутокси.

Циклоалкилови групи и алициклични групи споменати тук, освен ако е казано друго, обикновено съдържат от 3 до 8 въглеродни атома, за предпочитане от 3 до 6 въглеродни атома. Циклоалкилови групи и алициклени пръстени с 3 до 6 въглеродни атоми включват циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклохексил.

Споменатия във връзка с R^6 и R^7 ароматен пръстен обикновено съдържа от 5 до 14, за предпочитане 5 до 10 въглеродни атома. Примери на ароматни групи са циклопентадиенил, фенил или нафталенил.

Споменатия във връзка с R^6 и R^7 хетероциклен пръстен е обикновено 3 до 10 членен пръстен, като 5 или 6 членен пръстен, съдържащ един или повече хетероатоми избрани от N, S или O. Могат да присъстват 1, 2, 3 или 4 хетероатома, с предпочитане 1 или 2 хетероатома. Примери на хетероциклени пръстени са пиперидил, пиролидил, азетидинил, азиридил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиролил, имидазолил, имидазолидинил, пиразолинил, индолинил, изоиндолинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, индолил, индазолил, пуринил, хинолизинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтилидинил, хиноксалинил, циназолинил, цинолинил, птеридинил, хинуклидинил, триазолил, пиразолил, тиазолил, тетразолил и тиенил.

Както се използва тук халогенен атом включва флуор, хлор, бром или йод, типично флуор, хлор или бром.

Съединенията от изобретението представени с формула (I) и тяхните соли като тези представени с формула (II), които могат да имат един или

повече асиметрични въглероди, включват всички възможни стереоизомери. Отделните изомери и смеси от изомерите също попадат в обхвата на настоящето изобретение.

Предпочитани карбамати с формула (I) са тези, при които R^1 означава фенил, тиафен-2-илметил, тиенил или фуран-2-илметилова група, която е незаместена (т.е. R^3 е водород). Ако обаче R^1 е заместен с групата R^3 , която е различна от водород, заместителят може да е в 2, 3, 4, 5 или ако R^1 е фенилова група, в 6-та позиция. Когато R^1 е фенил, заместителят е с предпочитание в 4-та позиция на пръстена. Заместителят R^3 е с предпочитание водород, халоген или нисш алкил, с предпочитание водород, флуор, хлор, метил или етил и особено предпочитано водород, флуор или метил. Примери на заместени R^1 групи включват халоген-фенил, халоген-тиофен-2-илметил, халоген-тиенил, халоген-фуран-2-илметил, C_{1-4} алкил-фенил, C_{1-4} алкил-тиофен-2-илметил, C_{1-4} алкил-тиенил или C_{1-4} алкил-фуран-2-илметил. Конкретни примери включват 4-флуорофенил, 4-метилфенил, 4-хлорофенил, 4-етилфенил, 3-метилфенил, 3-флуорофенил, 3-хлорофенил, 3-етилфенил, флуоротиафен-2-илметил, флуоротиенил и флуорофуран-2-илметил. Особено предпочитани R^1 групи включват фенил, 4-флуорофенил, 4-метилфенил, тиафен-2-илметил, тиенил и фуран-2-илметил.

Предпочитани R^2 групи включват бензил, тиафен-2-илметил, тиафен-3-илметил, фуран-2-илметил, фенетил, пент-4-енил, пентил, бутил, алил или циклопентил.

Предпочитани $-NR^1R^2$ във формула (I) включват групите —
 $-N(\text{бензил})(\text{фенил})$; $-N(\text{бензил})(4\text{-флуорофенил})$; $-N(\text{бензил})(p\text{-толуилфенил})$;
 $-N(\text{бутил})(\text{фенил})$; $-N(\text{фенил})(\text{тиофен-2-илметил})$; $-N(\text{фенетил})(\text{фенил})$; —
 $-N(\text{пентил})(\text{фенил})$; $-N(\text{пент-4-енил})(\text{фенил})$; $-N(\text{фенил})(\text{тиофен-3-илметил})$; —
 $-N(\text{бутил})(\text{тиофен-2-илметил})$; $-N(\text{бистиафен-2-илметил})$; $-N(\text{фуран-2-илметил})(\text{тиофен-2-илметил})$;
 $-N(\text{алил})(\text{тиофен-2-илметил})$; —

N(циклопентил)(тиофен-2-илметил); -N(фуран-2-илметил)(фенил) и -N-бисфуран-2-илметил.

р означава с предпочитание 2. Заместването в азониабцикло[2.2.2]октана е с предпочитание в 3-та позиция. Заместеният въглероден атом може да има (R) или (S) конфигурация, за предпочитане (R) конфигурация.

Следните съединения с обща формула (I) имат за цел да илюстрират, но не и да ограничат обхвата на настоящето изобретение:

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бензилфенилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бензил(4-флуорофенил)карбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бензил-р-толуилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бутилфенилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фенилтиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фенетилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на пентилфенилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на пент-4-енилфенилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фенилтиофен-3-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бутилтиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бис-тиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фуран-2-илметил-2-тиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на алилтиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на циклопентилтиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фуран-2-илметилфенилкарбаминова киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бис-фуран-2-илметилкарбаминова киселина

1-азабицикло[2.2.2]хепт-4-ил естер на бензилфенилкарбаминова киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-4-ил естер на бензилфенилкарбаминова киселина и

тяхни фармацевтично приемливи соли.

Предпочитани соли с формула (II) са тези имащи предпочитаните определения за R^1 , R^2 , $-NR^1R^2$ и r във формула (I) по-горе и същото разположение и конфигурация на заместителя при азонибицикличния пръстен.

Освен това предпочитано е B да представлява водороден атом или заместен или незаместен фенил, пиролил или фурилова група или бифенил, нафталенил, 5,6,7,8-тетрахидронафталенил или бензо[1,3]диоксолилова група, по-специално заместени или незаместена фенилова или тиенилова група като например 2-тиенилова или 3-тиенилова група, по-специално 2-тиенилова група.

Тиениловата, пиролиловата или фуриловата група може да бъде незаместена или заместена с група R^3 съгласно дефиницията по-горе. Заместителят може да е на 2, 3, 4 или 5-та позиция в пръстена.

Фениловата група може да е незаместена или заместена с един, два или три групи (R^6 до R^8), които могат да са на всяка позиция в пръстена. Типично тя е незаместена или заместена с една група, например на 2, 3 или 4-та позиция. С предпочитание, заместителите R^6 , R^7 и R^8 всеки от тях независимо представлява водород или халоген или хидроксилна, метилова, трет.-бутилова, $-\text{CH}_2\text{OH}$, 3-хидроксипропилова, OMe , $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOMe}$ или $-\text{CF}_3$ група или R^6 и R^7 заедно образуват 5- или 6-членен пръстен като фенил или тиазолилов пръстен. По-предпочитано, R^6 , R^7 и R^8 представляват водород или халоген, или хидроксил, метил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, OMe , $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOMe}$ или $-\text{CF}_3$ група, по-специално водороден атом, хидроксигрупа или халоген, при което халогенният атом е с предпочитание флуор. Примери на заместени фенилови групи, които могат да представляват В са толуил, включително о-, m- и p-толуил, 3-цианопенил, 2, 3 и 4-хидроксипенил, 2-, 3- и 4-флуоропенил и бензотиазолил. В се предпочита да е фенил, 4-флуоропенил или 3-хидроксипенилова група.

Обикновено $n = 0$ или 1; m е цяло число от 1 до 6, по-специално 1, 2 или 3 и А представлява $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NMe}-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$ група, по-специално $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{O}-$ група. Примери на подходящи групи $-(\text{CH}_2)_m-\text{A}-(\text{CH}_2)_n-$ включват метилен, етилен, алилен, n-пропилен, изо-пропилен, бутилен, 4-метил пент-3-енилен, хептилен, етиленокси, пропиленокси, бутиленокси, сулфаноилпропилен, метиламинопропилен и 4-оксобутилен, с предпочитание метилен, етилен, алилен, n-пропилен, хептилен, етиленокси или пропиленокси.

По-предпочитани соли с формула (II) са тези, при които азониабиицикло групата е заместена при азотния атом с 3-феноксипропил, 2-

феноксietил, 3-фенилaлил, фeнeтил, 4-фeнилбутил, 3-фeнилпропил, 3[2-хидроксифeнокси]пропил, 3[4-флуорoфeнокси]пропил, 2-бeнзoиloxиeтил, 3-пирoл-1-илпропил, 2-тиeн-2-илeтил, 3-тиeн-2-илпропил, 3-фeнилaминoпропил, 3-(мeтилфeнилaминo)пропил, 3-фeнилсулфaнилпропил, 3-o-тoлуиloxипропил, 3-(2,4,6-тримeтилфeнокси)пропил, 3-(2-трeт.-бутил-6-мeтилфeнокси)пропил, 3-(бифeнил-4-иloxи)пропил, 3-(5,6,7,8-тeтрахидрoнaфтaлeн-2-иloxи)-пропил, 3-(нaфтaлeн-2-иloxи)пропил, 3-(нaфтaлeн-1-иloxи)пропил, 3-(2-хлoрoфeнокси)пропил, 3-(2,4-дифлуорoфeнокси)пропил, 3-(3-трифлуoрoмeтил фeнокси)пропил, 3-(3-циaнoфeнокси)пропил, 3-(4-циaнoфeнокси)пропил, 3-(3-мeтoкcифeнокси)пропил, 3-(4-мeтoкcифeнокси)пропил, 3-(бeнзo[1,3]диoкcoл-5-иloxи)пропил, 3-(2-кaрбaмoилфeнокси)пропил, 3-(3-димeтилaминoфeнокси)пропил, 3-(4-нитрoфeнокси)пропил, 3-(4-aцeтилaминoфeнокси)пропил, 3-(3-мeтoкcикaрбoнилфeнокси)пропил, 3-[4-(3-хидрокcипропил)фeнокси]пропил, 3-(2-хидроксимeтилфeнокси)пропил, 3-(3-хидроксимeтилфeнокси)пропил, 3-(4-хидроксимeтилфeнокси)пропил, 3-(2-хидроксифeнокси)пропил, 3-(4-хидроксифeнокси)пропил, 3-(3-хидроксифeнокси)пропил, 4-oxo-4-тиeн-2-илбутил, 3-(1-мeтил-[1H]-имидaзoл-2-илсулфaнил)пропил, 3-(бeнзoтиaзoл-2-иloxи)пропил, 3-бeнзиloxипропил, 6-(4-фeнилбутoкcи)хeксил, 4-фeнoксибутил или 2-бeнзиloxиeтилoвa гpyпa. Ocoбeнo пpeдпoчитaни coли ca тeзи, пpи кoитo aзoниaбициклo гpyпaтa e зaмeстeнa пpи aзoтния aтoм c 3-фeнoкcипpoпил, 2-фeнoкcиeтил, 3-фeнилaлил, фeнeтил, 3-фeнилпропил, 3-(3-хидроксифeнокси)пропил, 3-(4-флуорoфeнокси)пропил, 3-тиoфeн-2-илпропил, 1-aлил или 1-xeптилoвa гpyпa.

Слeднитe coли c oбщa фoрмyлa (II) ca пpeдвидeни дa илюcтpиpат, бeз дa oгpaничaвaт, oбхвaтa нa нacтoящeтo изoбpeтeниe.

3-(R)(бeнзилфeнилкaрбaмoиloxи)-1-(3-фeнилaлил)-1-aзoниaбициклo [2.2.2]oктaн; бpoмид

- 1-алил-3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло
[2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-фенетил-1-азониабцикло
[2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-ил-пропил)-1-
азониабцикло [2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-
азониабцикло [2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиетил)-1-
азониабцикло [2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилалил)-1-азониабцикло
[2.2.2]октан; бромид
- 1-алил-3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло
[2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиетил)-1-
азониабцикло [2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-гидроксифенокси)пропил]-
1- азониабцикло[2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-флуорофенокси)пропил]-1-
азониабцикло[2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-
азониабцикло[2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-
азониабцикло[2.2.2]октан; бромид
- 3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-
илпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан; бромид
- 1-(2-фенокси-етил)-3-(R)(фенил-тиофен-2-илметил-карбамоилокси)-
1-азониабцикло[2.2.2]октан; бромид

1-алил-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиетил)-азониабицикло[2.2.2]октан; трифлуороацетат

1-хептил-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат

1-алил-3-(R)(фенил-тиофен-3-илметил-карбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат

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

1-(2-феноксиетил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бис-тиофен-2-илметил-карбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бис-тиофен-2-илметил-карбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; бромид

1-алил-3-(R)(алилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат

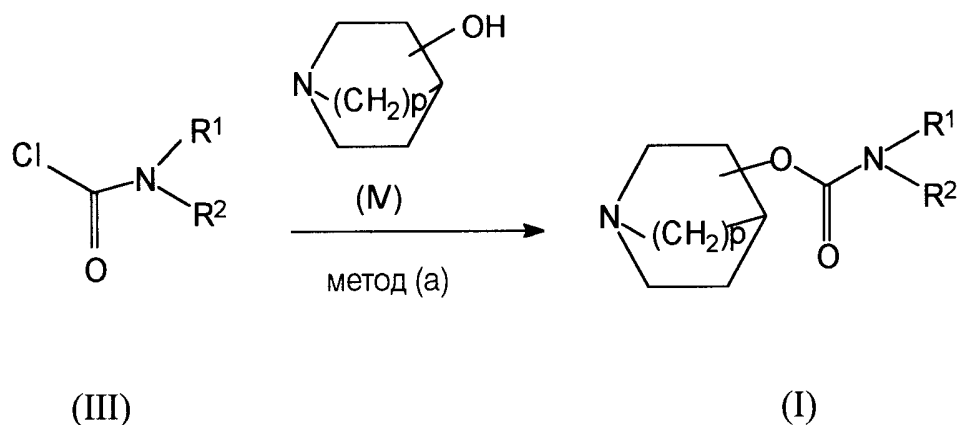
3-(R)(циклопентилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониа-бицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат

3-(R)(фуран-2-илметилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониа-бицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат или

1-алил-3-(R)(бис-фуран-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат.

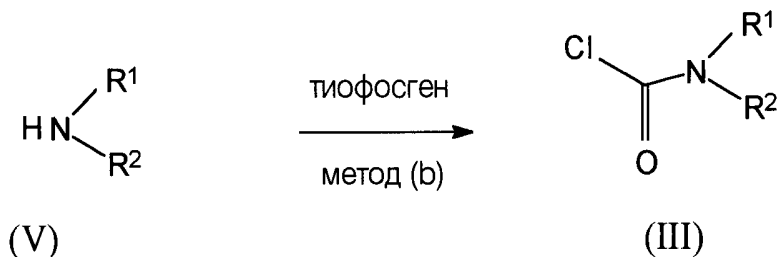
Изобретението също осигурява методи за получаване на съединенията с формули (I) и (II).

Съединенията с обща формула (I) могат да се получат по метод (а) илюстриран в следващата схема и подробно обяснен в експерименталната част.



Във формулите (I), (III) и (IV) R^1 , R^2 и p имат посочените по-горе значения.

Съединенията с обща формула (III) могат да се получат от съответните вторични амини като се следва стандартния метод (b) описан в литературата.

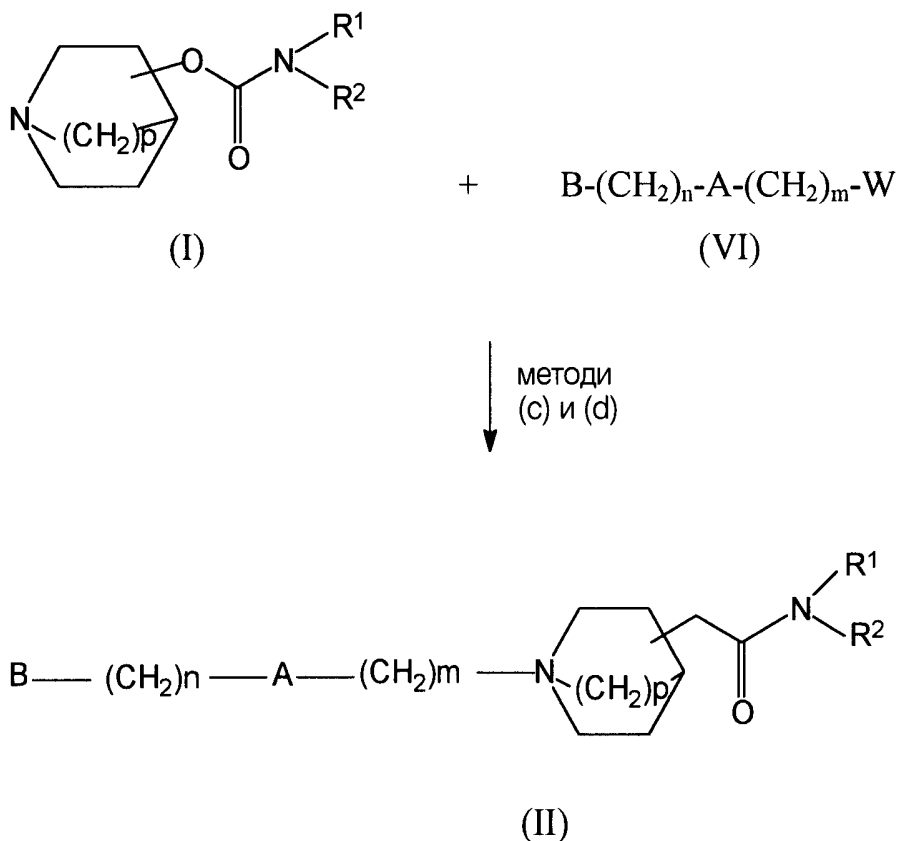


Амините с обща формула (V), които не са търговски достъпни, се получават чрез синтез съгласно стандартни методи. Например, амини при които R^1 е тιοфен-2-илметил и R^2 има посочените по-горе значения, се получават чрез редуктивно алкилиране. Съответният алдехид се третира със съответен първичен амин за да образува имин, който се редуцира с натриев борохидрид за да се получи вторичния амин.

Карбаматите с формула (I) могат да се превърнат във фармацевтично приемливи соли чрез известни в областта методи. Типично, карбамат с формула (I) се третира с неорганична или органична киселина като фумарова, винена, янтарна или хлороводородна киселина.

Кватернерните амониеви производни с обща формула (II) могат да се получат чрез реагиране на алкилиращо средство с обща формула (VI) със

съединения с обща формула (I). Във формулите (I), (II) и (VI) R^1 , R^2 , A, B, X, n, m и p имат посочените по-горе значения.

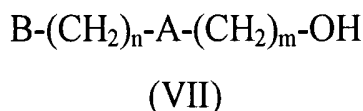


Във формула (VI), W означава подходяща отцепваща се група като групата X, съгласно определенията по-горе. Предпочита се W да означава групата X.

Тази реакция на алкилиране може да се проведе по два различни начина (с) и (d), които са описани по-долу. По-специално, методът (d) осигурява нов експериментален метод при използване на екстракции в твърда фаза, което позволява успоредното получаване на няколко съединения. Ако W означава група различна от X, кватернерната амониева сол на формула (I) се получава от съединението от метод (с) или (d) чрез провеждане на обменна реакция съгласно стандартните методи за да се замени аниона W^- с желан анион X^- .

Методите (с) и (d) са описани в експерименталната част. Съединения с обща формула (VI), които не са търговски достъпни, се получават чрез

синтез съгласно стандартни методи. Например, съединенията при които $n = 0$ $A = -O-$, $-S-$ или NR^4 , където R^4 има определените по-горе значения, се получават чрез взаимодействие на съответното ароматно производно или неговата калиева сол с алкилиращо средство с обща формула $Y-(CH_2)_m-X$, в която X може да е халоген и Y може да е халоген или сулфонатен естер. В други примери, съединенията с обща формула (IV), където $n \geq 1$ се синтезират от съответните алкохолни производни с обща формула (VII) по известни методи.



Съединения с формула (IV) могат да бъдат:

4-хидрокси-1-азабицикло[2,2,1]хептан, описан в WO93/15080;

4- хидрокси-1-азабицикло[2,2,2]октан, описан от Grob, C.A. et al., *Helv. Chim. Acta* (1958), 41, 1184 – 1190

3-(R)-хидрокси-1-азабицикло[2,2,2]октан или 3-(S)-хидрокси-1-азабицикло[2,2,2]октан, описани от Ringdahl, R. *Acta Pharm. Suec.*, (1979), 16, 281 – 283 и търговски достъпни от CU Chemie Uetikon GmbH.

Структурите на настоящите съединения са потвърдени чрез 1H ЯМР и MS. ЯМР са заснети като се използва Varian 300 MHz апарат и химическите отмествания са изразени като части на милион (δ) от вътрешен стандарт тетраметилсилан. Чистотата се определя чрез HPLC (BETX) като се използва обратнофазова хроматография върху апарат на Water, при което се получават стойности по-високи от 95%. Молекулярни йони се получават чрез електроспрей йонизираща масспектрометрия на Hewlett Packard апарат. HPLC-MS експериментите се провеждат върху апарат на Gilson, снабден с бинарна помпа (Gilson pump 321); вакуумен обезгазител (Gilson 864); инжекционен-фракционен колектор (Gilson liquid handler 215); два инжекционни модула аналитичен и препаративен (Gilson 819); помпа (Gilson Valvermate 7000); 1/1000 сплитер (Acurate by LC Packings); доливаща

помпа (Gilson 307); диоден поддържащ детектор (Gilson 170) и MS детектор (Thermoquest Finnigan aQa, quadrupole mass spectrometer с ES APCI йонизиращи модули). HPLC -MS апарата се контролира чрез IMB PC.

Метод (а)

Пример 54 –Получаване на 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-(R)ил естер на бутилфенилкарбамина киселина

0.65 г (28.50 ммол) натрий се прибавя към 70 мл сух толуен. Суспензията се кипи при енергично бъркане. След като цялото количество натрий се стопи се прибавят 3.60 г (28.30 ммол) (R)-3-хидрокси-1-азабицикло[2,2,2]октан и бъркането продължава 2 часа, през което време цялото количество натрий е изреагирало за да образува алкохолат. След това бавно се прибавят 6.00 г (28.30 ммол) фенилбутилкарбамилхлорид, разтворени в 30 мл толуен. Сместа се кипи един час и след това реакционната смес се бърка една нощ при стайна температура. Суспензията се филтрува и филтратът се изпарява. Прибавя се етер към остатъка и се бърка 10 минути. Суспензията се филтрува и филтратът се концентрира под вакуум за да се получат 7.18 г кафяво масло. Този продукт се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел, хлороформ / етанол / амоняк 140:8:1) за да даде 1.78 г (5.89 ммол) чист продукт, чиято структура е потвърдена чрез ^1H ЯМР 300 MHz, CDCl_3 : δ 0.9 (m, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 1.9 (s, 1H), 2.7 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.2 – 7.4 (m, 5H);

MS $[\text{M}+1]^+$: 303.

Пример 150 Получаване на 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-(R)ил естер на циклопентилтиофен-2-илметилкарбамина киселина

0.57 г (24.59 ммол) натрий се прибавя към 70 мл толуен. Суспензията се кипи при енергично бъркане. След като се стопи цялото количество натрий се прибавя (R)-3-хидрокси-1-азабицикло[2,2,2]октан и бъркането продължава 2 часа, през което време цялото количество натрий е изреагирало за да образува алкохолат. След това бавно се прибавят 4.96 г

(20.35 ммолa) циклопентилтиофен-2-илметилкарбамилхлорид, разтворени в 30 мл толуен. Сместа се кипи пет часа и след това реакционната смес се бърка една нощ при стайна температура. Суспензията се филтрува и филтратът се промива с вода. Органичният слой се екстрахира с 20 % HCl и водният слой се алкализира с 8N NaOH и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с вода, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява. Полученото масло (4.50 г) се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел, хлороформ / етанол / амоняк 225:8:1) за да даде 2.25 г (6.73 ммолa)(33 %) чист продукт, чиято структура е потвърдена чрез ^1H ЯМР 300 MHz, (DMSO- d_6) : δ 1.20 – 1.40 (m, 1H), 1.45 – 1.72 (m, 11H), 1.89 (bs, 1H), 2.45 – 2.62 (m, 5H), 3.03 – 3.10 (m, 1H), 4.22 (bs, 1H), .450 – 4.63 (m, 3H), 6.93 – 6.99 (m, 2H), 7.38 (m, 1H).

MS $[\text{M}+1]^+$: 335.

Пример 159 Получаване на 1-азабицикло[2,2,1]хепт-4-илов естер на бензилфенилкарбаминава киселина

В двугърлена колба, в атмосфера на азот се поставят 3 мл тетраhydroфуран и 150 мг (1.33 ммолa) 4-хидрокси-1-азабицикло[2,2,1]хептан. Суспензията се охлажда до -60°C и на капки се прибавя 0.7 мл (1.46 ммолa) LDA. След като се прибави цялото количество се оставя температурата да са повиши до 0°C и се държи така два часа. Прибавя се разтвор от 295 мг (1.20 ммолa) бензилфенилкарбамилхлорид в 2 мл тетраhydroфуран в продължение на 30 минути. Реакционната смес се оставя бавно да се затопля до стайна температура и се бърка 18 часа. Суспензията се филтрува и филтратът се концентрира под намалено налягане. Остатъкът се екстрахира с дихлорометан и вода. Органичният слой се екстрахира с 2N HCl и водният слой се алкализира с 8N NaOH и се екстрахира с дихлорометан. Органичните слоеве се сушат над безводен натриев сулфат и се изпаряват. Полученото масло (162 мг) се пречиства чрез

HPLC-MS за да даде 4.86 мг (0.015 ммолa) 1.3 % чист продукт като формиат, чиято структура е потвърдена чрез ^1H ЯМР

^1H ЯМР 300 MHz, (DMSO- d_6) : δ 1.86 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 2.77 (bs, 2H), 3.03 (bs, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.14 – 7.32 (m, 10H), 8.19 (s, 1H), MS $[\text{M-HCOO}]^+$: 323.

Метод (b)

Карбамоилхлориди с обща формула (III) се получават съгласно метода описан в литературата: M. Saraswati et al., Drug Development Research (1994), 31, 142 – 146; G. M. Shutske et al., J. Heterocycl. Chem. (1990), 27, 1617; GB 1246606; US 2762796.

Пример I-1 Получаване на бутилфенилкарбамилхлорид

Към разтвор на 6.72 г (45 ммолa) бутилфениламин в 50 мл метиленхлорид, охладен до 10^0 C, се прибавя бавно при бъркане 6.67 г (22.5 ммолa) трифосген в 40 мл метиленхлорид. Реакционната смес се оставя да приключи при стайна температура за 27 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се екстрахира два пъти с н-хексан. Органичният разтвор се концентрира под вакуум за да даде 9.11 г (43.03 ммолa) жълто масло (96 %).

^1H ЯМР 300 MHz, CDCl_3 : δ 0.9 (m, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 7.2 – 7.4 (m, 5H).

Пример I-2 Получаване на циклопентилтиофен-2-илметилкарбамилхлорид

Към разтвор на 5.0 г (27.58 ммолa) циклопентилтиофен-2-илметиламин в 40 мл метиленхлорид при 10^0 C бавно се прибавя при бъркане 4.09 г (13.79 ммолa) трифосген в 35 мл метиленхлорид. Реакционната смес се оставя при стайна температура и бъркане 64 часа, кипи се 4 часа и се оставя още 25 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява и остатъкът се екстрахира с н-хексан. Органичният разтвор се концентрира за да даде 4.96 г (20.34 ммолa) кафяво масло.

^1H ЯМР 300 MHz, CDCl_3 : δ 1.4 (m, 8H), 4.2 (bs, 1H), 4.5 (m, 2H), 6.8 – 7.3 (m, 3H).

Метод (c)

Пример 146 Получаване на (R)-3-(бис-тиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабцикло[2,2,2]октан, бромид

0.54 г (1.5 ммол) 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бис-тиофен-2-илметилкарбаминава киселина, 7.5 мл тетраhydroфуран и 0.46 г (2.25 ммол) 2-(3-бромпропил)тиофен се смесват. Разтворът се кипи 4 часа и бъркането продължава при стайна температура 116 часа. Прибавя се етер и суспензията се бърка 30 мин. Разтворителят се екстрахира и се прибавя още етер. Това се повтаря няколко пъти с оглед да се елиминира алкилиращото средство. Накрая суспензията се филтрува и остатъкът се суши във вакуумна сушилка. Добив 0.69 г (1.22 ммол) (81 %).

^1H ЯМР 300 MHz, ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.78 – 2.10 (m, 6H), 2.34 (bs, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.21 – 3.46 (m, 7H), 3.89 (m, 1H), 4.54 (m, 4H), 5.06 (m, 1H), 6.95 – 7.01 (m, 4H), 7.07 – 7.11 (m, 2H), 7.38 – 7.49 (m, 3H). MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 487; т.т. 143°C .

Метод (d)

Пример 133 Получаване на 1-хептил-3-(R)-(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2,2,2]октан, трифлуороацетат

30 мг (0.08 ммол) 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-(R)ил естер на фенилтиофен-3-ил метил карбаминава киселина се разтварят в 1 мл DMSO. Към този разтвор се прибавят 75 мг (0.40 ммол) хептилбромид. След като се бърка една нощ при стайна температура, сместа се пречиства чрез екстракция в твърда фаза с катионообменен Mega Bond Elut патрон, предварително кондициониран при $\text{pH} = 7.5$ с 0.1 M NaH_2PO_4 буфер. Реакционната смес се прилага към патрона и се промива първо с 2 мл DMSO и след това три пъти с 5 мл CH_3CN , за да се отмият всички изходни

продукти. Амонячните производни се елуират с 5 мл 0.03 М TFA разтвор в CH_3CN : хлороформ (2:1). Разтворът се неутрализира с 300 мг поли(4-винилпиридин), филтрува се и се изпарява до сухо.

Добив 12 мг (34 %) от съединението от заглавието.

^1H ЯМР 300 MHz, (DMSO-d_6): δ 0.88 (m, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.60 – 2.19 (m, 7H), 3.00 – 3.41 (m, 7H), 3.83 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.99 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.21 – 7.39 (m, 6H), 7.49 – 7.52 (m, 1H). MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 441.

В обхвата на настоящето изобретение са включени също фармацевтични състави, които съдържат като активна съставка най-малко едно хинуклединово производно с обща формула (I) или (II) заедно с фармацевтично приемлив носител или разредител. С предпочитание съставът е формулиран като препарат, подходящ за орално приложение.

Фармацевтично приемливите носители или разредители, които се смесват със съединението или съединенията за да образуват състава от изобретението, са поначало добре известни и използваният пълнител зависи между другото от предвидения начин на приложение на състава.

Съставите от изобретение са с предпочитание пригодени за орално приложение. В този случай съставът за орално приложение може да бъде под формата на таблетки, покрити с филм таблетки, течни състави за инхалиране, прахообразни състави за инхалиране и аерозоли за инхалиране. Всички те съдържат едно или повече съединения от изобретението и такива препарати могат да се получат по добре известни на специалистите методи.

Използваните разредители, които могат да се използват в съставите включват такива течни и твърди разредители, които са съвместими с активната съставка, заедно при желание с оцветители или ароматизиращи средства. Таблетки или покрити с филм таблетки могат да съдържат между 0.1 и 500 мг, за предпочитане от 0.5 до 200 мг от активната съставка. Съставите за инхалиране съдържат между 1 мкг и 1.000 мкг, за предпочитане от 10 до 800 мкг активна съставка. При хора, лечебната доза на съединението

с обща формула (I) или (II) ще зависи от желанния ефект и продължителността на лечението; дозите за възрастни са обикновено между 0.5 мг и 300 мг дневно като таблетки и 10 мкг и 800 мкг дневно като състав за инхалиране.

Съединенията от изобретението или съдържащите ги фармацевтични състави могат да се използват заедно с β_2 агонист, стероид, противоалергично лекарство и/или фосфодиестеразен IV инхибитор за едновременно, разделно или последователно използване при лечението на дихателно заболяване.

Фармакологично действие

Следващите примери показват отличните фармакологични активности на съединенията от настоящето изобретение. Резултатите от мускариново рецепторно свързване при човек и в теста върху бронхоспазм при морско свинче са получени както е описано по-долу.

Мускариново рецепторно изследване при човек

Свързването на [^3H]-NMS към човешки мускаринов рецептор се провежда съгласно Waelbroek et al., (1990), Mol. Pharmacol., 38: 267 – 273. Изпитанията се провеждат при 25⁰ C. Използват се мембранни препарати от стабилно трансфектирани яйчникови-K1 клетки (CHO) на китайски хамстер, който експресират гените за човешките мускаринови M3 рецептори.

За определяне на IC₅₀, мембранни препарати се суспендират в DPBS до крайна концентрация 89 мкг/мл за M3 субтипа. Мембранната суспензия се инкубира със стритото съединение за 60 мин. След инкубирането мембранната фракция се отделя чрез филтруване и се определя свързаната радиоактивност. Неспецифично свързване се определя чрез прибавянето на 10⁻⁴ М атропин. Най-малко шест концентрации се изпитват в повторение за да се получат отделните криви на размествания.

Нашите резултати показват (таблица 1), че съединенията от изобретението имат голям афинитет към мускаринови М3 рецептори, за предпочитане човешки мускаринови рецептори.

Таблица 1

Пример №	Свързване към рецептор М3 (IC ₅₀ нМ)
атропин	3.2
ипратропиум	3.0
1	5.0
5	11.1
6	18.0
31	8.0
32	8.0
58	8.0
79	14.0
82	4.5
90	9.2
91	6.8
92	11.5
104	19.0
126	8.6
136	9.0
142	17.8
146	14.4
153	6.0
156	18

Предпочитани съединения от изобретението имат IC_{50} (нМ) стойност за М3 рецептори по-малка от 35, за предпочитане по-малка от 25, 20 или 15, по-предпочитано по-малка от 10.

Тест върху бронхоспазми в морско свинче

Изследванията се провеждат съгласно Н. Konzett and Roessler (1940)q Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, 71 – 74. Водни разтвори на изпитваните средства се небулизират и инхалират от анестезирани вентилирани мъжки морски свинчета (Dunkin – Hartley). Преди и след прилагането на лекарството се определя бронхиалната реакция при венозно предизвикване с ацетилхолин и промените в белодробната устойчивост в няколко моменти от време се изразяват като процент на инхибиране на бронхоспазма.

Съединенията от настоящето изобретение показват голяма бронходилататорна активност с голяма продължителност на действието.

От гореописаните резултати специалист от областта може лесно да разбере, че съединенията от настоящето изобретение имат отлична антиму斯卡ринова активност (М3) и поради това са приложими за лечението на заболявания, при които участва мускаринов М3 рецептор, включително дихателни заболявания като хронично обструктивно белодробно заболяване, бронхит, астма, бронхиална хиперреактивност и ринит, урологични заболявания като незадържане на урина, неврогенен пикочен мехур, нощна енуреза, нестабилен пикочен мехур, цистоспазм или хроничен цистит, стомашночревни заболявания като дразнещ чревен синдром, спастичен колит, дивертикулит и пептидно образуване на язва и сърдечносъдови разстройства като вагусно индуцирана синусова брадикардия. Например съединенията от изобретението са полезни за лечение на дихателни разстройства като хронично обструктивно белодробно заболяване, хроничен бронхит, астма и ринит, урологични заболявания като незадържане на урина и полакинурия в *neuripenia pollakinuria*, неврогенен пикочен мехур, нощна енуреза, нестабилен пикочен мехур, цистоспазм или хроничен цистит и

стомашночревни заболявания като дразнещ чревен синдром, спастичен колит и дивертикулит.

Освен това изобретението осигурява съединение с формула (I) или (II) или фармацевтично приемлив състав, включващ съединение с формула (I) или (II) за използване в метод за лечение на човешки или животински организъм, по-специално за лечение на дихателни, урологични или стомашночревни заболявания.

Изобретението освен това осигурява съединение с формула (I) или (II) или фармацевтично приемлив състав, включващ съединение с формула (I) или (II) за получаване на медикамент за лечение на дихателни, урологични или стомашночревни заболявания.

Също така съединенията с формула (I) или (II) или фармацевтични състави, включващи съединение с формула (I) или (II) могат да се използват в метод за лечение на дихателни, урологични или стомашночревни заболявания, който метод включва прилагането към човек или животно, нуждаещи се от лечение, на ефективно количество от съединение с формула (I) или (II) или фармацевтичен състав, включващ съединение с формула (I) или (II).

Освен това, съединенията с формула (I) и фармацевтичните състави включващи съединение с формула (I) могат да се използват в комбинация с други лекарства, ефективни при лечението на тези заболявания. Така например β_2 -агонисти, стероиди, противоалергични лекарства, инхибитори на фосфодиестераза IV и/или леукотрин D4 (LTD4) инхибитори могат да се използват едновременно, разделно или последователно при лечението на дихателни заболявания.

Поради това изобретението осигурява комбиниран продукт включващ:

(I) съединение съгласно изобретението и

(II) друго съединение ефективно при лечението на дихателни, урологични или стомашночревни заболявания и разстройства

за едновременно, разделно или последователно използване.

Съединение (II), което е ефективно при лечението на дихателно, урологично или стомашночревно заболяване или разстройство може да бъде β_2 -агонист, стероид, противоалергично лекарство, инхибитор на фосфодиестераза IV и/или леукотрин D4 (LTD4) антагонист когато продуктът е за едновременно, разделно или последователно прилагане при лечението на дихателно заболяване. Алтернативно, съединението (II) може да бъде β_2 -агонист, стероид, антиалергично лекарство и/или инхибитор на фосфодиестераза IV когато продуктът е за едновременно, разделно или последователно прилагане при лечението на дихателно заболяване.

Изобретението ще бъде по-нататък илюстрирано със следващите примери, които нямат за цел да го ограничават.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бензилфенилкарбаминовата киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 1000 мг, 18 %.

^1H ЯМР 300 MHz, (CDCl_3): δ 1.3 – 1.7 (m, 4H), 1.9 (s, 1H), 2.5 – 2.8 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 7.1 – 7.4 (m, 10H); MS $[\text{M}+1]^+$: 337.

Пример 2

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-метил-1-азонибицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 20 мг, 34 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.54 – 1.90 (m, 4H), 2.17 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.22 – 3.52 (m, 5H), 3.84 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.12 – 7.37 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+ : 351$.

Пример 3

3-(R) (бензилфенилкарбамоилокси)-1-(4-метилпент-3-енил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 18 мг, 25 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+ : 419$.

Пример 4

3-(R) (бензилфенилкарбамоилокси)-1(3-феноксипропил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 21 мг, 26 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.56 – 1.91 (m, 4H), 2.11 – 2.20 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.34 – 3.51 (m, 6H), 3.86 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.97 (m, 3H), 7.20 – 7.38 (m, 12H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+ : 471$.

Пример 5

3-(R) (бензилфенилкарбамоилокси)-1(3-фенилалил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод c. Добивът от крайния етап е 220 мг, 70 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.55 – 1.92 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.34 – 3.50 (m, 5H), 3.90 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.85 – 6.90 (d, 1H), 7.20 – 7.59 (m, 12H); MS $[\text{M} - \text{Br}]^+ : 453$. Т.т. 129°C .

Пример 6

1-алил-3-(R) (бензилфенилкарбамоилокси)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 230 мг, 85 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.58 – 1.91 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.27 – 3.41 (m, 4H), 3.79 – 3.90 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 7.20 – 7.38 (m, 10H); MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 377. Т.т. 70°C .

Пример 7

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(2-хидроксиетил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 19 %.

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

Пример 8

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-изопропил-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 17 мг, 26 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.24 (m, 6H), 1.64 – 1.89 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.23 – 3.32 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 7.20 – 7.38 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 379.

Пример 9

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-пропил-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 16 мг, 25 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.88 (m, 3H), 1.57 – 1.68 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.99 – 3.14 (m, 3H), 3.26 – 3.40 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.20 – 7.37 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 379.

Пример 10

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-цианопропил)-1-

азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 19 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.67 – 2.07 (m, 6H), 2.19 (s, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.07 m, 1H), 3.21 – 3.48 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.20 – 7.37 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 404.

Пример 11

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-циклопропилметил-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 9 мг, 14 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 391.

Пример 12

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(2-етоксиетил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 22 мг, 32 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.12 (m, 3H), 1.58 – 1.90 (m, 4H), 2.19 (s, 1H), 3.12 – 3.15 (m, 1H), 3.28 – 3.53 (m, 8H), 3.75 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.20 – 7.37 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 409.

Пример 13

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(4-етоксикарбонилбутил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 18 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.19 (m, 3H), 1.50 – 1.67 (m, 4H), 1.85 – 1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.38 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.16 – 3.42 (m, 8H), 3.82 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.19 – 7.37 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 465.

Пример 14

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(4-фенилбутил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 18 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.57 – 1.65 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.63 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.18 – 3.42 (m, 6H), 3.79 – 3.86 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.18 – 7.37 (m, 15H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 469.

Пример 15

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-флуорофенокси)пропил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 21 мг, 25 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.55 – 1.91 (m, 4H), 2.10 – 2.20 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.28 – 3.50 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.95 - 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.38 (m, 12H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 489.

Пример 16

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-хидроксипропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 18 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.54 – 1.88 (m, 6H), 2.18 (s, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.23 – 3.49 (m, 8H), 3.85 (m, 1H), 4.84 (m, OH), 4.92 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.19 – 7.37 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 395.

Пример 17

1-(4-ацетоксибутил)-3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 9 мг, 12 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.40 – 1.70 (m, 5H), 1.81 – 1.91 (m, 3H), 2.02 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.26 – 3.45 (m, 4H), 3.80 – 3.84 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 5.01 – 5.02 (m, 1H), 7.19 – 7.37 (m, 10H); MS [M- CF₃COO]⁺ : 451.

Пример 18

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 16 мг, 19 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.55 – 1.69 (m, 2H), 1.87 – 2.05 (m, 4H), 2.19 (s, 1H), 3.09 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.29 – 3.46 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.19 – 7.38 (m, 11H), 7.98 – 8.06 (m, 2H), MS [M- CF₃COO]⁺ : 489.

Пример 19

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-хидроксифенокси)-пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 17 мг, 21 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.57 – 1.68 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.08 – 2.19 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.28 – 3.50 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.33 – 6.40 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 7.20 – 7.38 (m, 10H), 9.5 (s, OH), MS [M- CF₃COO]⁺ : 487.

Пример 20

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-хептил-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 17 мг, 23 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 0.88 (m, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.62 (m, 4H), 1.85 – 1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.26 – 3.40 (m, 4H), 3.83

(m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.20 – 7.37 (m, 10H), MS $[M - CF_3COO]^+$: 435.

Пример 21

1-(2-бензилоксиетил)-3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 20 мг, 25 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.54 – 1.94 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.28 – 3.55 (m, 6H), 3.85 (m, 2H), 3.92 – 3.99 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.18 – 7.40 (m, 15H), MS $[M - CF_3COO]^+$: 471.

Пример 22

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на бенил-(4-флуорофенил)карбаминовата киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод a. Добивът от крайния етап е 1110 мг, 13 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.16 – 1.52 (m, 4H), 1.81 (s, 1H), 2.42 – 2.57 (m, 6H), 2.99 – 3.07 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 7.10 – 7.32 (m, 9H), MS $[M+1]$: 355.

Пример 23

1-алил-3-(R) [бензил-(4-флуорофенил)карбамоилокси]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 23 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 395.

Пример 24

3-(R) [бензил-(4-флуорофенил)карбамоилокси]-1-(3-фенилпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 25 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 473.

Пример 25

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на бензил-р-толуилкарбаминовата киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 1070 мг, 11 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.18 – 1.30 (m, 2H), 1.45 – 1.55 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.43 – 2.59 (m, 5H), 3.01 – 3.10 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.12 – 7.34 (m, 9H), MS $[\text{M}+1]^+$: 351.

Пример 26

1-алил-3-(R) (бензил-р-толуил-карбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 9 мг, 19 %. MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 391.

Пример 27

3-(R) (бензил-р-толуилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 25 %. MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 469.

Пример 28

3-(R) (бензилфенилкарбамоилокси)-1-[2-(2-метоксиетокси)етил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 390 мг, 84 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.55 – 1.75 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.29 – 3.55 (m, 10H), 3.78 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.17 – 7.35 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 439.

Пример 29

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 200 мг, 65 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.55 – 1.75 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.31 – 3.51 (m, 6H), 3.90 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.18 – 7.37 (m, 15H); MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 441. Т.т. 81°C .

Пример 30

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 970 мг, 82 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.55 – 1.69 (m, 2H), 1.85 – 2.04 (m, 4H), 2.18 (s, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.20 – 3.44 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.94 – 7.00 (m, 2H), 7.19 – 7.40 (m, 11H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 461. Т.т. 95°C .

Пример 31

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 880 мг, 79 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.55 – 1.69 (m, 2H), 1.85 – 2.00 (m, 4H), 2.18 (s, 1H), 2.59 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.23 – 3.44 (m, 6H), 3.85 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.18 – 7.36 (m, 15H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 455. Т.т. 101°C .

Пример 32

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиетил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 360 мг, 67 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.5 – 1.73 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.20 (s, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.46 – 3.72 (m, 6H), 4.02 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.17 – 7.38 (m, 12H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 457. Т.т. 117°C .

Пример 33

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-цианогенокси)пропил]-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 16 мг, 36 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 496.

Пример 34

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(нафтаген-1-ил)пропил]-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 21 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 521.

Пример 35

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(метилфениламино)пропил]-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 28 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 484.

Пример 36

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилсулфанилпропил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 8 мг, 18 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.45 – 2.00 (m, 6H), 2.17 (bs, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.28 – 3.41 (m, 7H), 3.83 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.18 – 7.41 (m, 15H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 487.

Пример 37

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(4-оксо-4-фенилбутил)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 23 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.50 – 2.06 (m, 6H), 2.20 (bs, 1H), 3.13 – 3.47 (m, 9H), 3.89 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.19 – 7.38 (m, 10H), 7.54 – 7.70 (m, 3H), 7.98 – 8.00 (m, 2H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 483.

Пример 38

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(2,4,6- триметилфенокси)-пропил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 30 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.50 – 2.20 (m, 7H), 2.19 (s, 9H), 3.16 – 3.52 (m, 7H), 3.73 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 7.19 – 7.38 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 513.

Пример 39

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(2-хлорофенокси)-пропил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 31 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 506.

Пример 40

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-трифлуорометилфенокси)-пропил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 29 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.50 – 2.00 (m, 4H), 2.08 – 2.20 (m, 3H), 3.12 – 3.50 (m, 7H), 3.90 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 7.19 – 7.38 (m, 13H), 7.54 – 7.59 (m, 1H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 539.

Пример 41

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(бифенил-4-илокси)-пропил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 24 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.50 – 2.20 (m, 7H), 3.14 (bs, 1H), 3.28 – 3.52 (m, 6H), 3.91 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 7.03 – 7.08 (m, 2H), 7.18 – 7.47 (m, 13H), 7.61 – 7.65 (m, 4H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 547.

Пример 42

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(2,4-дифлуорофенокси)-пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 22 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.50 – 2.19 (m, 7H), 3.10 (bs, 1H), 3.28 – 3.51 (m, 6H), 3.90 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.02 – 7.09 (m, 1H), 7.19 – 7.37 (m, 12H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 507.

Пример 43

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-метоксифенокси)-пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 22 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.50 – 2.19 (m, 7H), 3.11 (bs, 1H), 3.28 – 3.51 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.94 – 3.99 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.85 – 6.92 (m, 4H), 7.19 – 7.38 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 501.

Пример 44

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(5,6,7,8-тетрахидронафтален-2-илокси)-пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 21 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.50 – 1.71 (m, 6H), 1.87 – 2.19 (m, 5H), 2.63 – 2.68 (m, 4H), 3.10 (bs, 1H), 3.28 – 3.50 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.93

(s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.63 – 6.70 (m, 4H), 6.95 – 6.98 (d, 1H), 7.19 – 7.38 (m, 10H), MS [M- CF₃COO]⁺ : 525.

Пример 45

1-[3-(бензо[1,3]диоксо-5-илокси)-пропил]-3-(R)(бензилфенил-карбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 26 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 515.

Пример 46

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(2-карбамоилфенокси)-пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 22 %.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) : δ 1.50 – 2.27 (m, 7H), 3.09 (bs, 1H), 3.28 – 3.48 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.02 – 7.15 (m, 2H), 7.19 – 7.38 (m, 10H), 7.44 – 7.50 (m, 1H), 7.55 (bs, NH₂), 7.69 – 7.72 (dd, 1H), MS [M- CF₃COO]⁺ : 514.

Пример 47

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-диметиламинофенокси)-пропил]-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 26 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 514.

Пример 48

1-[3-(4-ацетиламинофенокси)-пропил]-3-(R)(бензилфенил-карбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 25 %.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) : δ 1.50 – 1.92 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.04 – 2.20 (m, 3H), 3.12 (bs, 1H), 3.28 – 3.51 (m, 6H), 3.89 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 4.93 (s, 2H),

5.02 (m, 1H), 6.86 – 6.91 (m, 2H), 7.19 – 7.38 (m, 10H), 7.48 – 7.53 (m, 2H), 9.85 (s, NH), MS [M- CF₃COO]⁺ : 528.

Пример 49

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-метоксикарбонил-фенокси)пропил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 25 %.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) : δ 1.50 – 2.20 (m, 7H), 3.12 (bs, 1H), 3.29 – 3.51 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.87 – 3.93 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 7.04 – 7.09 (m, 2H), 7.19 – 7.38 (m, 10H), 7.92 – 7.96 (m, 2H), MS [M- CF₃COO]⁺ : 529.

Пример 50

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-нитрофенокси)пропил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 26 %.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) : δ 1.50 – 2.27 (m, 7H), 3.12 (bs, 1H), 3.29 – 3.51 (m, 6H), 3.87 – 3.94 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 7.14 – 7.38 (m, 12H), 8.22 – 8.28 (m, 2H), MS [M- CF₃COO]⁺ : 516.

Пример 51

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-хидроксиметил-фенокси)пропил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 22 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 501.

Пример 52

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(S)илов естер на
бензилфенилкарбаминовата киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод a. Добивът от крайния етап е 1000 мг, 23 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.14 – 1.57 (m, 4H), 1.83 (bs, 1H), 2.43 – 2.61 (m, 5H), 2.61 – 3.01 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.16 – 7.35 (m, 10H), MS $[\text{M}+1]$: 337.

Пример 53

3-(S)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 660 мг, 83 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.40 – 2.00 (m, 6H), 2.18 (bs, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.95 – 3.44 (m, 7H), 3.84 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.19 – 7.36 (m, 15H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 455. Т.т. 64°C .

Пример 54

1-азабикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
бутилфенилкарбаминовата киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 1880 мг, 22 %.

^1H ЯМР (CDCl_3) : δ 0.9 (m, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 1.9 (s, 1H), 2.7 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.2 – 7.4 (m, 5H); MS $[\text{M}+1]$: 303.

Пример 55

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-метил-1-азониабикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 16 мг, 30 %. MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 317.

Пример 56

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(4-метилпент-3-енил)-1-азониабикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 18 мг, 27 %. MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 385.

Пример 57

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилоксипропил)-1-азониабикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 21 мг, 28 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 437.

Пример 58

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилалил)-1-азониабикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 182 мг, 48 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 0.84 (m, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.70 – 1.91 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 3.2 – 3.4 (m, 6H), 3.64 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.88 – 4.07 (d, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.83 – 6.88 (d, 1H), 7.23 – 7.45 (m, 7H), 7.60 (m, 2H), MS $[M - Br]^+$: 419. Т.т. 144 0 C.

Пример 59

1-алил-3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-азониабикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 200 мг, 72 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 0.85 (m, 3H), 1.21 – 1.34 (m, 3H), 1.40 – 1.45 (m, 2H), 1.70 – 2.18 (m, 4H), 3.15 – 3.40 (m, 5H), 3.61 – 3.67 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.92 – 3.94 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 5.97 – 6.01 (m, 1H), 7.26 – 7.44 (m, 5H), MS $[M - Br]^+$: 343. Т.т. 141 0 C.

Пример 60

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(2-хидроксиетил)-1-азониабикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 19 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 347.

Пример 61

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-изопропил-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 20 мг, 29 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 345.

Пример 62

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-пропил-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 16 мг, 23 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 345.

Пример 63

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-цианопропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 15 мг, 20 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 370.

Пример 64

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-циклопропилметил-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 2 мг, 3 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 357.

Пример 65

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(2-етоксиетил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 19 мг, 25 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 375.

Пример 66

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(4-етоксикарбонилбутил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 14 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 431.

Пример 67

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-хидроксипропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 17 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 361.

Пример 68

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-пирол-1-илпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 19 мг, 23 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 410.

Пример 69

1-(4-ацетоксибутил)-3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 12 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 417.

Пример 70

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(4-оксо-4-тиофен-2-илбутил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 17 мг, 19 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 455.

Пример 71

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(4-фенилбутил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 17 мг, 20 %. MS [M- CF₃COO]⁺ : 435.

Пример 72

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-хидроксифенокси)пропил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 21 мг, 23 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 453.

Пример 73

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-хептил-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 17 мг, 21 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 401.

Пример 74

1-(2-бензилоксиетил)-3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 22 мг, 25 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 437.

Пример 75

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-фенетил-1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод c. Добивът от крайния етап е 330 мг, 82 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 0.83 (m, 3H), 1.27 – 1.34 (m, 2H), 1.41 – 1.48 (m, 3H), 1.60 – 2.23 (m, 4H), 2.96 – 3.47 (m, 7H), 3.57 – 3.71 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 7.25 – 7.45 (m, 10H), 7.60 (m, 2H), MS $[M - Br]^+$: 407. Т.т. 139 $^{\circ}$ C.

Пример 76

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-[2-(2-метоксиетокси)етил]-1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод c. Добивът от крайния етап е 520 мг, 81 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 0.82 (m, 3H), 1.24 – 1.31 (m, 2H), 1.39 – 1.47 (m, 2H), 1.70 – 2.20 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 3.35 – 3.70 (m, 13H), 3.82 – 3.86 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 7.26 – 7.44 (m, 5H), MS $[M - Br]^+$: 405.

Пример 77

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
бутил-(4-флуорофенил)карбаминовата киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 1650 мг, 24 %.

^1H ЯМР (CDCl_3) : δ 0.82 (m, 3H), 1.20 – 1.54 (m, 8H), 1.83 (m, 1H), 2.49 – 2.70 (m, 5H), 3.02 – 3.09 (m, 1H), 3.36 – 3.63 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.19 – 7.35 (m, 4H); MS $[\text{M}+1]$: 321.

Пример 78

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-флуорофенокси)пропил]-
1-азониабицикло[2.2.2]октан, хлорид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 390 мг, 75 %.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.82 (m, 3H), 1.26 – 1.31 (m, 2H), 1.40 – 1.48 (m, 2H), 1.70 – 2.17 (m, 5H), 3.20 – 3.7 (m, 11H), 3.86 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 6.95 – 7.00 (m, 2H), 7.12 – 7.18 (m, 2H), 7.26 – 7.44 (m, 5H), MS $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 455. Т.т. 126^0C .

Пример 79

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксietил)-
1-азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 260 мг, 53 %.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.84 (m, 3H), 1.23 – 1.30 (m, 2H), 1.39 – 1.48 (m, 2H), 1.70 – 2.20 (m, 5H), 3.20 – 3.72 (m, 9H), 3.99 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.24 – 7.40 (m, 7H), MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 423. Т.т. 153^0C .

Пример 80

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 1100 мг, 62 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.84 (m, 3H), 1.24 – 1.31 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.60 – 2.21 (m, 7H), 2.85 (m, 2H), 3.0 – 3.5 (m, 7H), 3.60 – 3.69 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 6.95 – 7.00 (m, 2H), 7.28 – 7.43 (m, 6H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 427. Т.т. 127°C .

Пример 81

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 280 мг, 56 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.84 (m, 3H), 1.23 – 1.33 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.60 – 2.20 (m, 7H), 2.59 (m, 2H), 3.00 – 3.78 (m, 9H), 3.84 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.20 – 7.42 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 421. Т.т. 120°C .

Пример 82

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
фенилтиофен-2-илметилметилкарбаминова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 310 мг, 10 %.

^1H ЯМР (CDCl_3) : δ 1.10 – 1.60 (m, 4H), 1.87 (s, 1H), 2.46 – 2.63 (m, 5H), 3.04 – 3.33 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.87 – 6.94 (m, 2H), 7.20 – 7.43 (m, 6H); MS $[\text{M}+1]$: 343.

Пример 83

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 160 мг, 80 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.65 – 2.00 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.32 – 3.52 (m, 5H), 3.85 – 3.92 (m, 1H), 4.98 – 5.04 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 7.24 – 7.45 (m, 6H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 357.

Пример 84

1-(3-феноксипропил)-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 16 мг, 42 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 477.

Пример 85

1-(3-фенилпропил)-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 35 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.72 – 2.3 (m, 7H), 2.58 (m, 2H), 3.00 – 3.48 (m, 7H), 3.84 (m, 1H), 5.04 (m, 3H), 6.92 – 6.94 (m, 2H), 7.20 – 7.43 (m, 11H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 461.

Пример 86

1-(3-фенилалил)-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 4 мг, 11 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 459.

Пример 87

1-(2-бензилоксиетил)-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 37 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 477.

Пример 88

1-[3-(3-хидроксифенокси)пропил]-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан,

трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 11 мг, 28 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 493.

Пример 89

1-хептил-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 37 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 441.

Пример 90

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 140 мг, 48 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.40 – 2.30 (m, 7H), 2.83 (m, 2H), 3.00 – 3.60 (m, 7H), 3.88 (m, 1H), 5.04 (m, 3H), 6.93 – 6.99 (m, 4H), 7.28 – 7.43 (m, 7H), MS $[M - Br]^+$: 467.

Пример 91

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 510 мг, 80 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.40 – 2.30 (m, 5H), 3.20 – 3.73 (m, 7H), 4.05 (m, 1H), 4.44 (bs, 2H), 5.04 (m, 3H), 6.91 – 7.04 (m, 5H), 7.24 – 7.41 (m, 8H), MS $[M - Br]^+$: 463. Т.т. 133 0 C.

Пример 92

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 360 мг, 66 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.40 – 2.30 (m, 5H), 3.00 – 3.41 (m, 5H), 3.81 – 3.92 (m, 7H), 5.04 (m, 3H), 5.61 (m, 2H), 5.93 – 6.05 (m, 1H), 6.93 – 6.96 (m, 2H), 7.24 – 7.46 (m, 6H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 383. Т.т. 110°C .

Пример 93

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
фенетилфенилкарбаминава киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 1400 мг, 17 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.10 – 1.60 (m, 4H), 1.83 (s, 1H), 2.40 – 2.70 (m, 5H), 2.78 (m, 2H), 3.00 – 3.08 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 7.16 – 7.40 (m, 10H); MS $[\text{M} + 1]$: 351.

Пример 94

1-метил-3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-
азониабицикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 140 мг, 73 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.40 – 2.30 (m, 5H), 2.80 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.10 – 3.50 (m, 5H), 3.78 – 3.95 (m, 3H), 4.89 (m, 1H), 7.16 – 7.41 (m, 10H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 365. Т.т. 203°C .

Пример 95

1-алил-3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-
азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 11 мг, 35 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 391.

Пример 96

3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-(3-феноксипропил)-1-
азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 16 мг, 41 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 485.

Пример 97

3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксietил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 15 мг, 40 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.45 – 2.18 (m, 5H), 2.81 (m, 2H), 3.28 – 3.70 (m, 7H), 3.80 – 4.02 (m, 3H), 4.43 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.98 – 7.04 (m, 2H), 7.16 – 7.40 (m, 13H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 471.

Пример 98

3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 37 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.45 – 2.20 (m, 7H), 2.59 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.05 – 3.5 (m, 7H), 3.78 – 3.89 (m, 3H), 4.91 (m, 1H), 7.17 – 7.42 (m, 15H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 469.

Пример 99

3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилалил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 4 мг, 11 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 467.

Пример 100

1-(2-бензилоксиетил)-3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 36 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 485.

Пример 101

1-[3-(3-хидроксифенокси)пропил]-3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 35 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.45 – 2.20 (m, 7H), 2.82 (m, 2H), 3.05 – 3.50 (m, 7H), 3.83 – 3.99 (m, 5H), 4.94 (m, 1H), 6.33 – 6.39 (m, 3H), 7.04 – 7.09 (m, 1H), 7.18 – 7.44 (m, 10H), 9.49 (s, OH); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 501.

Пример 102

1-хептил-3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 15 мг, 42 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.88 (m, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.55 – 2.20 (m, 7H), 2.82 (m, 2H), 3.00 – 3.50 (m, 7H), 3.68 – 3.89 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 7.18 – 7.43 (m, 10H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 449.

Пример 103

3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 15 мг, 39 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 475.

Пример 104

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на пентилфенилкарбаминава киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод a. Добивът от крайния етап е 620 мг, 9 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.83 (m, 3H), 1.22 – 1.30 (m, 5H), 1.43 – 1.56 (m, 5H), 1.83 (s, 1H), 2.42 – 2.65 (m, 5H), 3.01 – 3.06 (m, 1H), 3.59 – 3.65 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 7.22 – 7.41 (m, 5H); MS $[\text{M}+1]$: 317.

Пример 105

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 130 мг, 68 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.81 (m, 3H), 1.21 (m, 5H), 1.45 – 2.20 (m, 6H), 2.93 (s, 3H), 3.10 – 3.70 (m, 7H), 3.80 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.24 – 7.41 (m, 5H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 331.

Пример 106

1-алил-3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 35 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.83 (m, 3H), 1.21 – 1.28 (m, 4H), 1.46 (m, 3H), 1.54 – 1.91 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 3.28 – 3.41 (m, 5H), 3.78 – 3.92 (m, 5H), 4.94 (m, 1H), 5.54 – 5.64 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 7.26 – 7.43 (m, 5H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 357.

Пример 107

3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-(3-феноксипропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 36 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 451.

Пример 108

3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиетил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 14 мг, 40 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.82 (m, 3H), 1.23 (m, 4H), 1.46 (m, 3H), 1.54 – 1.91 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 3.28 – 3.70 (m, 9H), 3.98 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.98 – 7.04 (m, 3H), 7.23 – 7.4 (m, 7H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 437.

Пример 109

3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-

азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 37 %.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.82 (m, 3H), 1.20 – 1.25 (m, 5H), 1.44 (m, 3H), 1.68 – 2.13 (m, 7H), 2.58 (m, 2H), 3.00 – 3.41 (m, 5H), 3.54 – 3.69 (m, 2H), 3.79 – 3.85 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.20 – 7.42 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 435.

Пример 110

3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилалил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 4 мг, 12 %. MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 433.

Пример 111

1-(2-бензилоксиетил)-3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 15 мг, 42 %. MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 451.

Пример 112

1-[3-(3-хидроксифеноксипропил)-3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 32 %. MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 467.

Пример 113

1-хептил-3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 15 мг, 45 %. MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 415.

Пример 114

3-(R)(пентилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 37 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 0.82 (m, 3H), 1.22 – 1.26 (m, 5H), 1.46 (m, 3H), 1.60 – 2.14 (m, 7H), 2.82 (m, 2H), 3.20 – 3.41 (m, 5H), 3.50 – 3.70 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.93 – 6.99 (m, 2H), 7.25 – 7.43 (m, 6H); MS [M- CF_3COO] $^+$: 441.

Пример 115

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
пент-4-енилфенилкарбаминова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод a. Добивът от крайния етап е 690 мг, 14 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.10 – 1.60 (m, 6H), 1.84 (bs, 1H), 1.97 – 2.04 (m, 2H), 2.45 – 2.65 (m, 5H), 3.02 – 3.10 (m, 1H), 3.29 – 3.66 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.61 – 5.00 (m, 2H), 5.70 – 5.84 (m, 1H), 7.22 – 7.42 (m, 5H); MS [M+1] : 315.

Пример 116

1-алил-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-
азонибицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 35 %. MS [M- CF_3COO] $^+$: 355.

Пример 117

3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(3-феноксипропил)-1-
азонибицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 15 мг, 42 %.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.50 – 2.20 (m, 11H), 3.23 – 3.47 (m, 7H), 3.56 – 3.73 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.92 – 4.95 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 5.70 – 5.82 (m, 1H), 6.93 – 6.99 (m, 2H), 7.26 – 7.44 (m, 8H); MS [M- CF_3COO] $^+$: 449.

Пример 118

3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксietил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 37 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.55 (m, 2H), 1.65 – 2.20 (m, 7H), 3.28 – 3.75 (m, 9H), 3.98 (m, 1H), 4.43 (bs, 2H), 4.92 – 4.99 (m, 3H), 5.70 – 5.83 (m, 1H), 6.98 – 7.04 (m, 3H), 7.24 – 7.40 (m, 7H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 435.

Пример 119

3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 37 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.56 (m, 3H), 1.70 – 2.14 (m, 8H), 2.58 (m, 2H), 3.19 – 3.41 (m, 7H), 3.56 – 3.71 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.92 – 4.99 (m, 3H), 5.70 – 5.83 (m, 1H), 7.20 – 7.43 (m, 10H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 433.

Пример 120

3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилалил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 4 мг, 12 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 431.

Пример 121

1-(2-бензилоксиетил)-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 16 мг, 44 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 449.

Пример 122

1-[3-(3-хидроксифенокси)пропил]-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 32 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 465.

Пример 123

1-хептил-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 3 мг, 9 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 413.

Пример 124

1-метил-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 49 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 429.

Пример 125

3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 15 мг, 43 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.40 – 2.20 (m, 11H), 2.82 (m, 2H), 3.05 – 3.5 (m, 7H), 3.58 – 3.86 (m, 3H), 4.92 – 4.95 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 5.70 – 5.84 (m, 1H), 6.93 – 7.00 (m, 2H), 7.26 – 7.44 (m, 6H); MS $[M - CF_3COO]^+$: 439.

Пример 126

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на фенилтиофен-3-илметилкарбаминова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод a. Добивът от крайния етап е 2000 мг, 15 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.10 – 1.60 (m, 4H), 1.84 (bs, 1H), 2.46 – 2.62 (m, 5H), 3.02 – 3.10 (m, 1H), 4.62 – 4.67 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.18 – 7.36 (m, 6H), 7.47 – 7.50 (m, 1H); MS $[M+1]$: 343.

Пример 127

1-алил-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 8 мг, 26 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.45 – 2.00 (m, 4H), 2.21 (bs, 1H), 3.04 – 3.42 (m, 5H), 3.78 – 3.91 (m, 3H), 4.87 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 5.54 – 5.64 (m, 2H), 5.91 – 6.02 (m, 1H), 7.00 – 7.02 (m, 1H), 7.22 – 7.39 (m, 6H), 7.50 – 7.52 (m, 1H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 383.

Пример 128

1-(3-феноксипропил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 31 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 477.

Пример 129

1-(3-фенилпропил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 15 мг, 41 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.45 – 2.18 (m, 7H), 2.59 (m, 2H), 3.02 – 3.44 (m, 7H), 3.84 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.21 – 7.38 (m, 11H), 7.47 – 7.50 (m, 1H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 461.

Пример 130

1-(3-фенилалил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 4 мг, 11 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 459.

Пример 131

1-(2-бензилоксиетил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 16 мг, 42 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 477.

Пример 132

1-[3-(3-хидроксифеноксипропил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 33 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 493.

Пример 133

1-хептил-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 34 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 0.88 (m, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.60 – 2.19 (m, 7H), 3.00 – 3.41 (m, 7H), 3.83 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.99 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.21 – 7.39 (m, 6H), 7.49 – 7.52 (m, 1H); MS $[M - CF_3COO]^+$: 441.

Пример 134

1-метил-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабисцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 12 мг, 42 %. MS $[M - CF_3COO]^+$: 357.

Пример 135

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод c. Добивът от крайния етап е 500 мг, 78 %.

1H ЯМР (DMSO- d_6) : δ 1.45 – 2.19 (m, 7H), 2.83 (m, 2H), 3.04 – 3.13 (m, 1H), 3.19 – 3.46 (m, 6H), 3.83 – 3.90 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.20 – 7.40 (m, 7H), 7.49 (m, 1H), MS $[M - Br]^+$: 467. Т.т. 110⁰ C.

Пример 136

3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-(2-феноксietил)-1-азониабикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 350 мг, 63 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.45 – 2.20 (m, 5H), 3.27 (m, 1H), 3.40 – 3.80 (m, 6H), 4.00 – 4.06 (m, 1H), 4.44 (bs, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.99 – 7.04 (m, 4H), 7.20 – 7.38 (m, 8H), 7.48 (m, 1H), MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 463. Т.т. 131°C .

Пример 137

1-азабикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
бутилтиофен-2-илметилкарбаминова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 1300 мг, 29 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.85 (m, 3H), 1.19 – 1.68 (m, 8H), 1.92 (m, 1H), 2.49 – 2.64 (m, 5H), 3.05 – 3.22 (m, 3H), 4.56 – 4.62 (m, 3H), 6.95 – 7.04 (m, 2H), 7.42 – 7.44 (m, 1H); MS $[\text{M}+1]$: 323.

Пример 138

1-алил-3-(R)(бутилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 23 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.86 (m, 3H), 1.20 – 1.26 (m, 2H), 1.42 – 1.49 (m, 2H), 1.58 – 2.05 (m, 4H), 2.32 (bs, 1H), 3.20 – 3.41 (m, 7H), 3.74 – 3.94 (m, 3H), 4.51 – 4.72 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.55 – 5.64 (m, 2H), 5.87 – 6.10 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.46 (m, 1H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 363.

Пример 139

3-(R)(бутилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 25 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 0.85 (m, 3H), 1.19 – 1.26 (m, 2H), 1.41 – 1.50 (m, 2H), 1.75 – 2.10 (m, 6H), 2.30 (bs, 1H), 2.59 (m, 2H), 3.10 – 3.50 (m, 9H), 3.83 (m, 1H), 4.50 – 4.74 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.20 – 7.35 (m, 5H), 7.43 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 441.

Пример 140

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
бис-тиофен-2-илметилкарбаминова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод a. Добивът от крайния етап е 340 мг, 7 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.28– 1.31 (m, 1H), 1.45 – 1.72 (m, 3H), 1.94 – 1.97 (m, 1H), 2.49 – 2.71 (m, 5H), 3.06 – 3.14 (m, 1H), 4.50 – 4.57 (m, 4H), 4.62 – 4.69 (m, 1H), 6.96 – 7.06 (m, 4H), 7.44 – 7.46 (m, 2H); MS $[\text{M}+1]$: 363.

Пример 141

1-алил-3-(R)(бис-тиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-
азониabiцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 9 мг, 19 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.70 – 2.06 (m, 4H), 2.35 (bs, 1H), 3.25 – 3.50 (m, 5H), 3.80 – 3.94 (m, 3H), 4.54 – 4.71 (m, 4H), 5.10 (m, 1H), 5.55 – 5.65 (m, 2H), 5.87 – 6.10 (m, 1H), 6.98 – 7.01 (m, 2H), 7.06 – 7.10 (m, 2H), 7.47 – 7.48 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 403.

Пример 142

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод c. Добивът от крайния етап е 690 мг, 82 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.78 – 2.10 (m, 6H), 2.34 (bs, 1H), 2.53 – 2.63 (m, 2H), 3.23 – 3.48 (m, 7H), 3.88 (m, 1H), 4.53 – 4.74 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 6.98 – 7.01 (m, 2H), 7.02 – 7.11 (m, 2H), 7.21 – 7.37 (m, 5H), 7.44 – 7.48 (m, 2H); MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 481.

Пример 143

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на

фуран-2-илметил-2-тиофен-2-илметилкарбаминова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 700 мг, 10 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.10– 1.34 (m, 1H), 1.44 – 1.67 (m, 3H), 1.93 (bs, 1H), 2.50 – 2.70 (m, 5H), 3.05 – 3.12 (m, 1H), 3.37 – 4.40 (m, 2H), 4.57 – 4.66 (m, 3H), 6.26 – 6.42 (m, 2H), 6.95 – 7.03 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), MS $[\text{M}+1]$: 347.

Пример 144

1-алил-3-(R)(фуран-2-илметилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониabiцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 7 мг, 15 %. MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 387.

Пример 145

3-(R)(фуран-2-илметилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониabiцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 11 мг, 20 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.70 – 2.10 (m, 6H), 2.31 (bs, 1H), 2.59 (m, 2H), 3.15 – 3.50 (m, 7H), 3.84 (m, 1H), 4.36 – 4.56 (m, 4H), 5.03 (m, 1H), 6.32 – 6.44 (m, 2H), 6.92 – 7.08 (m, 2H), 7.20 – 7.35 (m, 5H), 7.41 – 7.46 (m, 1H), 7.59 – 7.62 (m, 1H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 465.

Пример 146

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

илпропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октан, бромид

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод с. Добивът от крайния етап е 690 мг, 81 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.78 – 2.10 (m, 6H), 2.34 (bs, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.21 – 3.46 (m, 7H), 3.89 (m, 1H), 4.54 (m, 4H), 5.06 (m, 1H), 6.95 – 7.01 (m, 4H), 7.07 – 7.11 (m, 2H), 7.38 – 7.49 (m, 3H); MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 487. Т.т. 143°C .

Пример 147

1-азабцикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
алилтиофен-2-илметилкарбаминаова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 3220 мг, 30 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.20 – 1.33 (m, 1H), 1.45 – 1.80 (m, 3H), 1.93 (bs, 1H), 2.49 – 2.72 (m, 5H), 3.05 – 3.09 (m, 1H), 3.81 – 3.83 (m, 2H), 3.83 – 4.55 (m, 3H), 5.14 (m, 2H), 5.70 – 5.82 (m, 1H), 6.96 – 7.04 (m, 2H), 7.44 – 7.45 (m, 1H), MS $[\text{M} + 1]$: 307.

Пример 148

1-алил-3-(R)(алилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-
азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 24 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.80 – 2.10 (m, 4H), 2.32 (bs, 1H), 3.20 – 3.50 (m, 5H), 3.75 – 3.94 (m, 5H), 4.5 – 4.69 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 5.10 – 5.23 (m, 2H), 5.51 – 5.65 (m, 2H), 5.70 – 5.85 (m, 1H), 5.90 – 6.08 (m, 1H), 6.95 – 7.10 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 347.

Пример 149

3-(R)(алилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-
азониабцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 11 мг, 22 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.74 – 2.10 (m, 6H), 2.31 (bs, 1H), 2.59 (m, 2H), 3.16 – 3.56 (m, 7H), 3.76 – 3.90 (m, 3H), 4.48 – 4.71 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.11 – 5.23 (m, 2H), 5.72 – 5.83 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.06 – 7.70 (m, 1H), 7.20 – 7.35 (m, 5H), 7.44 (m, 1H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 425.

Пример 150

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
циклопентилтиофен-2-илметилкарбамина киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 2250 мг, 33 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.20– 1.40 (m, 1H), 1.45 – 1.72 (m, 11H), 1.89 (bs, 1H), 2.45 – 2.62 (m, 5H), 3.03 – 3.10 (m, 1H), 4.22 (bs, 1H), 4.50 – 4.56 (m, 3H), 6.93 – 6.99 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), MS $[\text{M}+1]$: 335.

Пример 151

1-алил-3-(R)(циклопентилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 10 мг, 22 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.40 – 2.05 (m, 12H), 2.27 (bs, 1H), 3.03 – 3.42 (m, 5H), 3.70 – 3.95 (m, 3H), 4.15 – 4.35 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.54 – 5.65 (m, 2H), 5.87 – 6.10 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.41 – 7.43 (m, 1H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 375.

Пример 152

3-(R)(циклопентилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 13 мг, 24 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.40 – 2.10 (m, 14H), 2.25 (bs, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.95 – 3.50 (m, 7H), 3.81 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.50 – 4.70 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.20 – 7.40 (m, 6H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 453.

Пример 153

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
фуран-2-илметилкарбаминаова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 1400 мг, 18 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.19– 1.60 (m, 4H), 1.84 (bs, 1H), 2.44 – 2.57 (m, 5H), 3.01 – 3.09 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 6.21 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 7.20 – 7.37 (m, 5H), 7.59 (m, 1H), MS $[\text{M}+1]$: 327.

Пример 154

1-алил-3-(R)(фуран-2-илметилкарбамоилокси)-1-
азониabiцикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 7 мг, 16 %. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ ; MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 367.

Пример 155

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

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 11 мг, 21 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.65 – 2.10 (m, 6H), 2.19 (bs, 1H), 2.59 (m, 2H), 3.10 – 3.50 (m, 7H), 3.83 (m, 1H), 4.85 (bs, 2H), 4.98 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 7.20 – 7.39 (m, 10H), 7.59 (m, 1H), MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 445.

Пример 156

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на
бис-фуран-2-илметилкарбаминаова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод а. Добивът от крайния етап е 2100 мг, 22 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.20– 1.70 (m, 4H), 1.89 (bs, 1H), 2.45 – 2.71 (m, 5H), 3.00 – 3.12 (m, 1H), 4.40 (m, 4H), 4.62 (m, 1H), 6.22 – 6.40 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), MS $[\text{M}+1]$: 331.

Пример 157

1-алил-3-(R)(бис-фуран-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 7 мг, 16 %. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ ; MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 371.

Пример 158

3-(R)(бис-фуран-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабикло[2.2.2]октан, трифлуороацетат

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод d. Добивът от крайния етап е 11 мг, 20 %.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.70 – 2.10 (m, 6H), 2.29 (bs, 1H), 2.59 (m, 2H), 3.10 – 3.50 (m, 7H), 3.82 (m, 1H), 4.32 – 4.54 (m, 4H), 5.01 (m, 1H), 6.29 – 6.41 (m, 4H), 7.20 – 7.35 (m, 5H), 7.57 – 7.61 (m, 2H), MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 449.

Пример 159

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)илов естер на бензилфенилкарбаминова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод a. Добивът от крайния етап е 4.86 мг, 1.3 % като формиат.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.86 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 2.77 (bs, 2H), 3.03 (bs, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.14 – 7.32 (m, 10H), 8.19 (s, 1H), MS $[\text{M} - \text{HCOO}]^+$: 323.

Пример 160

1-азабицикло[2.2.2]окт-4-илов естер на бензилфенилкарбаминова киселина

Съединението от заглавието се синтезира съгласно метод a. Добивът от крайния етап е 2.56 мг, 1 % като формиат.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) : δ 1.81 (m, 6H), 2.83 (m, 6H), 4.81 (s, 2H), 7.14 – 7.32 (m, 10H), 8.24 (s, 1H), MS $[\text{M} - \text{HCOO}]^+$: 337.

Примери 161 до 165 илюстрират фармацевтични състави съгласно изобретението и методи за получаването им.

Пример 161

Получаване на фармацевтичен състав таблетки

Състав:

Съединение съгласно настоящето изобретение	5.0 мг
Лактоза	113.6 мг
Микрокристална целулоза	28.4 мг
Лек силициев анхидрид	1.5 мг
Магнезиев стеарат	1.5 мг

В смесител се хомогенизира 15 г съединение от изобретението, 340.8 г лактоза и 85.2 г микрокристална целулоза. Сместа се компримира в калъпи като се използва ролков компактор за да се получи компримиран материал под формата на късове. Този компримиран материал се пулверизира като се използва чукова мелница и се пресява през 20 мешово сито. Прибавят се порции от по 4.5 г силициев анхидрид и 4.5 г магнезиев стеарат към пресят материал и се смесва. Смесеният продукт се подлага на таблетирание в калъпи с диаметър 7.5 мм, при което се получават 3000 таблетки всяка от които тежи 150 мг.

Пример 162

Получаване на фармацевтичен състав покрити таблетки

Състав:

Съединение съгласно настоящето изобретение	5.0 мг
Лактоза	95.2 мг
Царевично нишесте	40.8 мг
Поливинилпиролidon	7.5 мг
Магнезиев стеарат	1.5 мг
Хидроксипропилцелулоза	2.3 мг
Полиетиленгликол	0.4 мг
Титанов диоксид	1.1 мг
Пречистен талк	0.7 мг

Като се използва машина за гранулиране в кипящ слой 15 г от съединение от изобретението се смесва с 285.6 г лактоза и 122.4 г царевично нишесте. Отделно 22.5 г поливинилпиролidon се разтварят в 127.5 г вода за да се получи свързващия разтвор. Свързващият разтвор се напрасква в гранулиращата машина върху сместа за да се получат гранули. Прибавят се 4.5 г магнезиев стеарат за получаването на гранулати и се смесва. Получената смес се прехвърля в таблетираща машина, снабдена с матрица/щанца биконкавна система с 6.5 мм диаметър, при което се получават 3000 таблетки, всяка от които има тегло 150 мг.

Отделно се приготвя покриващия разтвор чрез суспендиране на 6.9 г хидроксипропилметилцелулоза 2910, 1.2 г полиетиленгликол 6000, 3.3 г титанов диоксид и 2.1 г пречистен талк в 72.6 г вода. В машина за покриване 3000 таблетки, получени по-горе, се покриват с покриващия разтвор за да дадат покрити с филм таблетки, всяка от които е с тегло 154.5 г.

Пример 163

Получаване на фармацевтичен състав: течност за инхалиране

Състав:

Съединение от изобретението	400 мкг
-----------------------------	---------

Физиологичен солев разтвор	1 мл
----------------------------	------

40 мг от съединение от настоящето изобретение се разтваря в 90 мл физиологичен солев разтвор и разтворът се долива до общ обем 100 мл със същия солев разтвор, разпределя се на части по 1 мл в 1мл-ови ампули и се стерилизира при 115⁰ С 30 минути за да се получи течност за инхалиране.

Пример 164

Състав:

Получаване на фармацевтичен състав: прах за инхалиране

Съединение от изобретението	200 мкг
-----------------------------	---------

Лактоза	4000 мкг
---------	----------

20 г от съединение от изобретението се смесва равномерно с 400 г лактоза и 200 мг от сместа се опакова в прахов инхалатор за използване за получаване на прах за инхалиране.

Пример 165

Получаване на фармацевтичен състав: аерозол за инхалиране

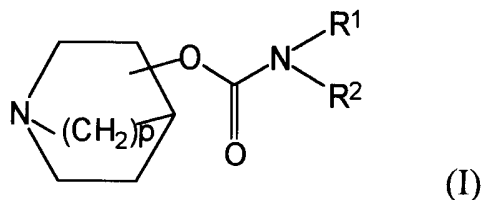
Състав:

Съединение от изобретението	200 мкг
Обезводнен (абсолютен) етилов алкохол съгласно U. S. фармакопея	8400 мкг
1,1,1,2-тетрафлуороетан (HFC-134A)	46 810 мкг

Концентратът от активното вещество се получава чрез разтваряне на 0.0480 г от съединението от настоящето изобретение в 2.0160 г етилов алкохол. Концентратът се поставя в подходящ апарат за пълнене. Концентратът от активното вещество се разпределя в аерозолния контейнер, горното пространство на контейнера се продухва с азот или HFC-134A пари (продухващите съставки не трябва да съдържат повече от 1 ppm кислород) и се затваря с клапа. След това запечатаният контейнер се пълни под налягане с 11.2344 г HFC-134A пропелант.

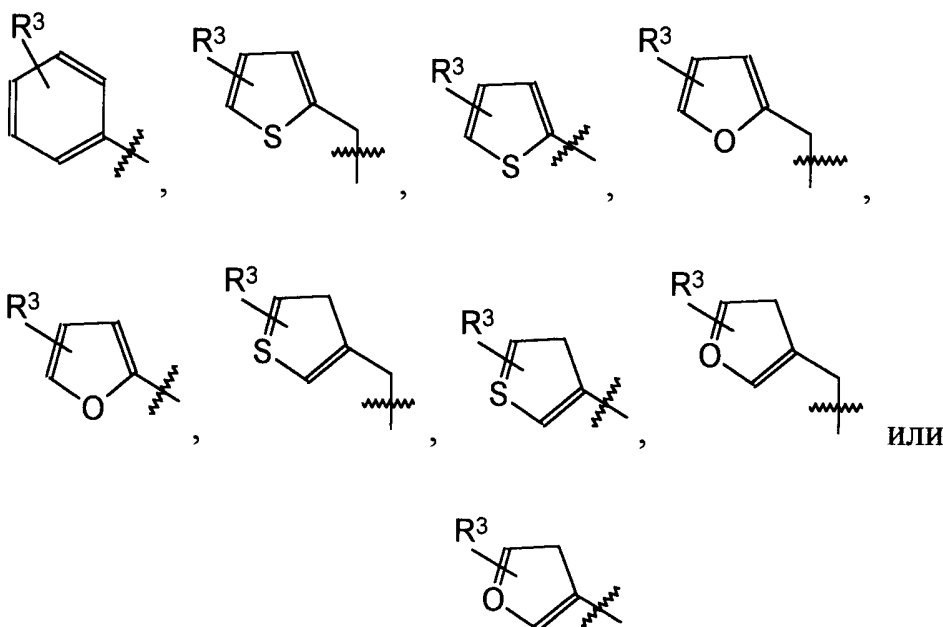
Патентни претенции

1. Съединение представляващо карбамат с формула (I):



в която

R^1 означава



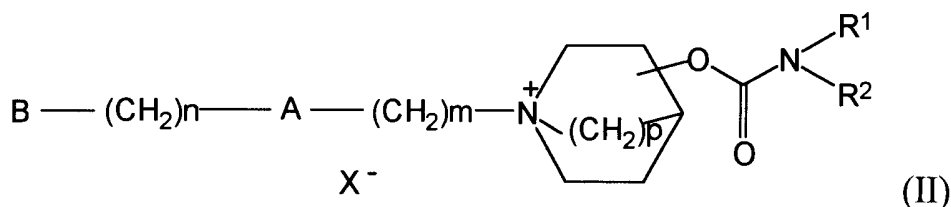
R^3 означава водород или халоген или правоверижна или с разклонена верига нисша алкилова група или циано група;

R^2 означава бензил, фенетил, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, тиофен-2-илметил или тиофен-3-илметиловата група, или правоверижна или с разклонена верига алкилова група с 3 до 8 въглеродни атома, алкенилова група с 3 до 8 въглеродни атома или циклоалкилова група с 3 до 6 въглеродни атома;

p означава 1 или 2 и заместването в азониабикличния пръстен може да бъде на 2, 3 или 4-та позиция включващо всички възможни конфигурации на асиметричните въглероди;

или негова фармацевтично приемлива сол.

2. Съединение съгласно претенция 2, което е представено с формула (II)



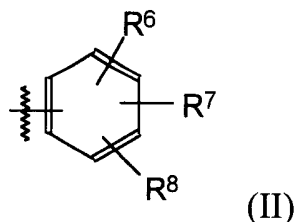
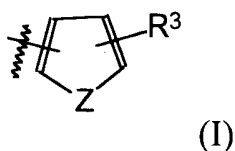
в която R^1 , R^2 и p имат посочените в претенция 1 значения;

m е цяло число от 0 до 8;

А означава $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^4-$, $\text{CR}^4=\text{CH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, SO_2 , $-\text{NR}^4-$ или $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ група, където R^4 и R^5 всеки от тях означава независимо водороден атом, правоверижна или с разклонена верига нисша алкилова група или R^4 и R^5 заедно образуват алициклен пръстен;

n е цяло число от 0 до 4;

В представлява водороден атом, алкокси група, циклоалкилова група, $-\text{COOR}^4$ или $-\text{OOCR}^4$, където R^4 има посочените по-горе значения или представлява циано група, нафталинилова група, 5,6,7,8-тетрахидронафталинилова група, бифенилова група или група с формула (I) или (II)



в които Z представлява O , N или S ;

R^3 има посочените по-горе значения и

R^6 , R^7 и R^8 всеки означава независимо водород или халоген или хидроксилна група, фенилна група, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCOR}^4$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOR}^4$ или $-\text{CF}_3$, или правоверижна или с разклонена верига, заместена или незаместена нисша алкилова група,

където R^4 и R^5 всеки от тях означава независимо водороден атом, правоверижна или с разклонена верига нисша алкилова група или R^4 и R^5 заедно образуват алициклен пръстен; или R^6 и R^7 заедно образуват ароматен, алицикличен или хетероцикличен пръстен и X^- представлява фармацевтично приемлив анион на моно или поливалентна киселина.

3. Съединение съгласно претенция 1 или 2, в което p означава 2.

4. Съединение съгласно всяка от претенциите 1 до 3, в което R^1 означава фенил, 4-флуорофенил, 4-метилфенил, тиафен-2-илметил, тиенил или фуран-2-илметилова група.

5. Съединение съгласно всяка от предишните претенции в което R^2 означава бензил, тиафен-2-илметил, тиафен-3-илметил, фуран-2-илметил, фенетил, пент-4-енил, пентил, бутил, алил или циклопентилова група.

6. Съединение съгласно всяка от предишните претенции в което B представлява водороден атом или заместен или незаместен фенил, пиролил, тиенил или фуранилова група или бифенил, нафталенил, 5,6,7,8-тетрахидронафталенил или бензо[1,3]диоксилилова група.

7. Съединение съгласно претенция 6, в което B представлява заместена или незаместена фенилова група и R^6 , R^7 и R^8 всеки от тях независимо представлява водород или халоген или хидроксил, метил, CH_2OH , OMe , $-NMe_2$, $-NHCOMe$, $-CONH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOMe$ или $-CF_3$ група.

8. Съединение съгласно претенция 7, в което B представлява фенилова, 4-флуорофенилова или 3-хидроксифенилова група.

9. Съединение съгласно всяка от предишните претенции, в което $n = 0$ или 1; m е цяло число от 1 до 6 и A представлява $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CO-$, $-NMe-$, $-O-$ или $-S-$ група.

10. Съединение съгласно претенция 9, в което m е 1, 2 или 3 и A представлява $-CH_2-$, $-CH=CH-$ или $-O-$ група.

11. Съединение съгласно всяка от предишните претенции, в което $(\text{CH}_2)_m\text{-A-(CH}_2)_n\text{-}$ предствлява група подбрана от 3-феноксипропил, 2-феноксиетил, 3-фенилалил, фенетил, 3-фенилпропил, 3[3-хидроксифенокси]пропил, 3[4-флуорофенокси]пропил, 3-тиофен-2-илпропил, 1-алил и 1-хептил.

12. Съединение съгласно всяка от предишните претенции, в което X^- представлява хлорид, бромид или трифлуорацетатен анион.

13. Съединение съгласно всяка от предишните претенции, в което азониабикло групата е заместена в 3-та позиция.

14. Съединение съгласно претенция 13, в което заместителят в 3-та позиция има (R) конфигурация.

15. Съединение съгласно всяка от предишните претенции, което е единичен изомер.

16. Съединение съгласно претенция 1, което е:

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бензилфенилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бензил(4-флуорофенил)карбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бензил-р-толуилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бутилфенилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фенилтиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фенетилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на пентилфенилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на пент-4-енилфенил-карбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фенилтиофен-3-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бутилтиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бис-тиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фуран-2-илметил-2-тиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на алилтиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на циклопентилтиофен-2-илметилкарбаминовата киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на фуран-2-илметилфенилкарбаминова киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-3-(R)ил естер на бис-фуран-2-илметилкарбаминова киселина

1-азабицикло[2.2.2]хепт-4-ил естер на бензилфенилкарбаминова киселина

1-азабицикло[2.2.2]окт-4-ил естер на бензилфенилкарбаминова киселина и

тяхни фармацевтично приемливи соли.

17. Съединение съгласно претенция 2, което е:

3-(R) (бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилалил)-1-азонибицикло [2.2.2]октан; бромид

1-алил-3-(R) (бензилфенилкарбамоилокси)-1-азонибицикло [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-фенетил-1-азониабигидро
[2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-ил-пропил)-1-
азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-
азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бензилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиетил)-1-
азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилаллил)-1-азониабигидро
[2.2.2]октан; бромид

1-аллил-3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-азониабигидро
[2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиетил)-1-
азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(3-гидроксифенокси)пропил]-
1-азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-[3-(4-флуорофенокси)пропил]-1-
азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-
азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бутилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-
азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

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

1-(2-фенокси-етил)-3-(R)(фенил-тиофен-2-илметил-карбамоилокси)-
1-азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

1-аллил-3-(R)(фенилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-
азониабигидро [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(фенетилфенилкарбамоилокси)-1-(2-феноксиетил)-азониабицикло[2.2.2]октан; трифлуороацетат

1-хептил-3-(R)(пент-4-енилфенилкарбамоилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октан; трифлуороацетат

1-алил-3-(R)(фенил-тиофен-3-илметил-карбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат

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

1-(2-феноксиетил)-3-(R)(фенилтиофен-3-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бис-тиофен-2-илметил-карбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; бромид

3-(R)(бис-тиофен-2-илметил-карбамоилокси)-1-(3-тиофен-2-илпропил)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; бромид

1-алил-3-(R)(алилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат

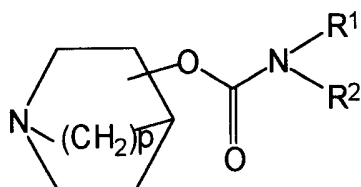
3-(R)(циклопентилтиофен-2-илметилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониа-бицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат

3-(R)(фуран-2-илметилфенилкарбамоилокси)-1-(3-фенилпропил)-1-азониа-бицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат или

1-алил-3-(R)(бис-фуран-2-илметилкарбамоилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октан; трифлуороацетат.

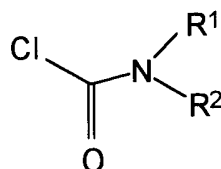
18. Съединение съгласно всяка от предишните претенции, характеризиращо се с това, че има IC_{50} стойност (нМ) за мускаринов М3 рецептор по-малко от 35.

19. Метод за получаване на карбамат с формула (I)



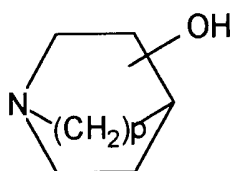
(I)

в която R^1 , R^2 и p имат значенията посочени във всяка от претенциите 1, 3 до 5 или 13 до 16, характеризиращ се с това, че съединение с формула (III):



(III)

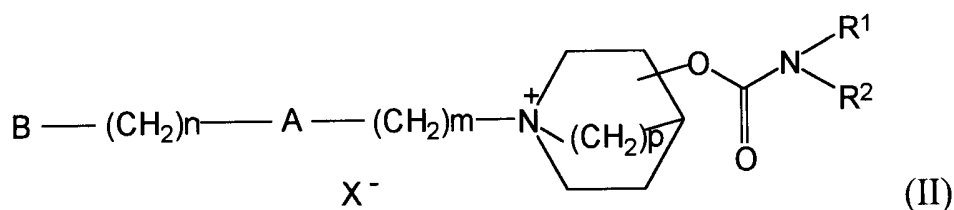
взаимодейства със съединение с формула (IV):



(IV)

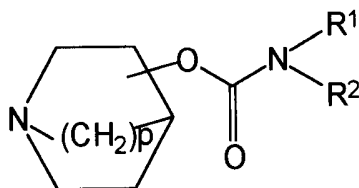
в които R^1 , R^2 и p имат значенията посочени във всяка от претенциите 1, 3 до 5 или 13 до 16.

20. Метод за получаване на сол с формула (II):



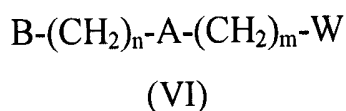
(II)

в която R^1 , R^2 , p , m , n , A и V имат посочените в претенции 1 до 17 значения, характеризиращ се с това, че методът включва кватернизирание на азотния атом на азониабикличния пръстен на съединението с формула (I):



(I)

в която R^1 , R^2 и p имат значенията посочени във всяка от претенциите 1, 3 до 5 или 13 до 16, с алкилиращо средство с формула (VI):



в която m , n , A и B имат посочените по-горе значения и W означава отцепваща се група.

21. Метод съгласно претенция 20, характеризиращ се с това, че W означава групата X , съгласно определенията в претенция 1 или 12.

22. Метод съгласно претенция 20 или 21, характеризиращ се с това, че получената реакционна смес се пречиства чрез екстрахиране в твърда фаза.

23. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва съединение съгласно всяка от претенциите 1 до 16 в смес с фармацевтично приемлив носител или разредител.

24. Съединение съгласно всяка от претенциите 1 до 18 или фармацевтичен състав съгласно претенция 23, за използване в метод за лечение на човек или животно.

25. Използване на съединение съгласно всяка от претенциите 1 до 18 за получаването на медикамент за лечение на дихателни, урологични или стомашночревни заболявания или разстройства.

26. Използване на фармацевтичен състав съгласно претенция 23, за получаването на медикамент за лечение на дихателни, урологични или стомашночревни заболявания или разстройства.

27. Комбиниран продукт, характеризиращ се с това че включва:

(I) съединение съгласно всяка от претенциите 1 до 18 и

(III) друго съединение ефективно при лечението на дихателно, урологично или стомашночревно заболяване или разстройство за едновременно, разделно или последователно използване.

28. Комбиниран продукт съгласно претенция 27, характеризиращ се с това че включва:

(I) съединение съгласно всяка от претенциите 1 до 18 и

(IV) β_2 -агонист, стероид, противоалергично лекарство, инхибитор на фосфодиестераза IV и/или леукотрин D4 (LTD4) антагонист

за едновременно, разделно или последователно използване при лечението на заболявания на дихателните пътища.