



(19) **UA** (11) **80 832** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200500839, 25.06.2003

(24) Дата начала действия патента: 12.11.2007

(30) Приоритет: 02.07.2002 ES P 200201539

(46) Дата публикации: 12.11.2007 А61К 31/439
20060101CFI20070115RMUA А61К
45/00 20060101CLI20070115RMUA
А61P 1/00
20060101CLI20070115RMUA А61P
11/00 20060101CLI20070115RMUA
А61P 13/00
20060101CLI20070115RMUA А61P
25/02 20060101ALI20070115RMUA
C07D 453/00
20060101CLI20070115RMUA C07D
487/08 20060101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP2003/006708, 20030625

(72) Изобретатель:
Прат Киньонес Мария, ES

(73) Патентовладелец:
АЛЬМИРАЛЛЬ АГ, СН

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНУКЛИДИНАМИДА

(57) Реферат:

В заявке описаны новые производные хинуклидинамида общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, включая соли четвертичного аммония формулы (II), а также способы их получения, фармацевтические композиции, которые содержат указанные соединения, и их применения в терапии как

антагонистов мускариновых рецепторов M3.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 18, 12.11.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У А 8 0 8 3 2 С 2

У А 8 0 8 3 2 С 2



(19) **UA** (11) **80 832** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200500839, 25.06.2003

(24) Effective date for property rights: 12.11.2007

(30) Priority: 02.07.2002 ES P 200201539

(46) Publication date: 12.11.2007A61K 31/439
20060101CFI20070115RMUA A61K
45/00 20060101CLI20070115RMUA
A61P 1/00
20060101CLI20070115RMUA A61P
11/00 20060101CLI20070115RMUA
A61P 13/00
20060101CLI20070115RMUA A61P
25/02 20060101ALI20070115RMUA
C07D 453/00
20060101CLI20070115RMUA C07D
487/08 20060101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/EP2003/006708, 20030625

(72) Inventor:
PRAT QUINONES, Maria, ES

(73) Proprietor:
ALMIRALL AG, CH

(54) **QUINUCLIDINE AMIDE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

New quinuclidine amide derivatives having the chemical structure of general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof including quaternary salts of formula (II) are disclosed; as well as processes for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use in therapy as

antagonists of M3 muscarinic receptors.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 18, 12.11.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 80832 C2

UA 80832 C2



(19) **UA** (11) **80 832** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200500839, 25.06.2003

(24) Дата набуття чинності: 12.11.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 02.07.2002 ES P 200201539

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 12.11.2007A61K 31/439 20060101CFI20070115RMUA A61K 45/00 20060101CLI20070115RMUA A61P 1/00 20060101CLI20070115RMUA A61P 11/00 20060101CLI20070115RMUA A61P 13/00 20060101CLI20070115RMUA A61P 25/02 20060101ALI20070115RMUA C07D 453/00 20060101CLI20070115RMUA C07D 487/08 20060101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/EP2003/006708, 20030625

(72) Винахідник(и):
Прат Кінньонес Марія, ES

(73) Власник(и):
АЛЬМІРАЛЛЬ АГ, СН

(54) ПОХІДНІ ХІНУКЛІДИНАМІДУ

(57) Реферат:
У заявці описані нові похідні хінуклідинаміду загальної формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, включаючи солі четвертинного

амонію формули (II), а також способи їх одержання, фармацевтичні композиції, які містять вказані сполуки, і їх застосування в терапії як антагоністів мускаринових рецепторів M3.

U
A
8
0
8
3
2
C
2

U
A
8
0
8
3
2
C
2

Опис винаходу

Даний винахід стосується нових терапевтично ефективних похідних хінуклідинаміду, деяких способів їх одержання і фармацевтичних композицій, які включають вказані сполуки.

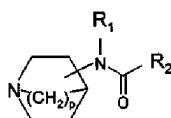
Нові сполуки за винаходом є антимускариновими агентами із сильної дією і тривалою дією. Сполуки насамперед мають високу спорідненість до мускаринових рецепторів M3. Цей підвид мускаринового рецептора присутній у залозах і гладеньких м'язах і опосередковує збуджуючі дії парасимпатичної системи на залозисту секрецію і на скорочення вісцерального гладенького м'яза [H.P. Rang і ін., Pharmacology, гл.6: Cholinergic Transmission, Churchill Livingstone, New York (1995)].

У такий спосіб встановлено, що антагоністи M3 застосовуються для лікування захворювань, асоційованих з підвищеним тонусом парасимпатичної системи, надлишковою залозистою секрецією або із скороченням гладенького м'яза [R.M. Eglen і S.S. Hegde, Drug News Perspect, 10(8), 462-469 (1997)].

Прикладами подібних захворювань є респіраторні порушення, такі, як хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), бронхіт, бронхіальна підвищена реактивність, астма, кашель, риніт; урологічні порушення, такі, як нетримання сечі, полакіурія, нейрогенний або нестабільний сечовий міхур, цистоспазматичний і хронічний цистит; шлунково-кишкові порушення, такі, як синдром подразненої товстої кишки, спастичний коліт, дивертикуліт і шлункова виразка; і серцево-судинні захворювання, такі, як синусна брадикардія, індукована блукаючим нервом [Goodman і Gilman, гл.7: Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York (2001)].

Сполуки за винаходом можна використовувати окремо або в сполученні з іншими лікарськими засобами, ефективними при лікуванні вказаних захворювань. Наприклад, сполуки можна вводити в комбінації з β_2 -агоністами, стероїдами, антиалергічними засобами, інгібіторами фосфодієстерази IV і/або антагоністами лейкотриєну D4 (LTD4) при одночасному, окремому або послідовному застосуванні при лікуванні респіраторного порушення.

Нові похідні хінуклідинаміду за винаходом характеризуються формулою (I)



(I)

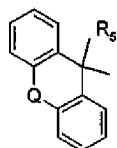
де

R_1 означає водень або необов'язково заміщену (нижч.)алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, R_2 означає групу формули I) або II)

i)



ii)



де

R_3 означає групу, вибрану з ряду феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл або 3-тієніл,

R_4 означає групу, вибрану з ряду необов'язково заміщений (нижч.)алкіл, необов'язково заміщений (нижч.)алкеніл, необов'язково заміщений (нижч.)алкініл, циклоалкіл, циклоалкілметил, феніл, бензил, фенетил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл або 3-тієніл,

R_5 означає водень або гідрокси, метил або $-\text{CH}_2\text{OH}$ групу;

бензольні цикли у формулі II) і циклічні групи R_3 і R_4 кожна незалежно і необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка включає галоген, необов'язково заміщений (нижч.)алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, гідрокси, необов'язково заміщений (нижч.)алкокси з прямим або розгалуженим ланцюгом, нітрогрупу, ціаногрупу, $-\text{CO}_2\text{R}'$ або $-\text{NR}''$, де R' і R'' кожен незалежно означає водень або необов'язково заміщений (нижч.)алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, або R' і R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу,

Q означає простий зв'язок або $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ або групу $-\text{CH}=\text{CH}-$,

р дорівнює 1 або 2, а амідна група розташована в положеннях 2, 3 або 4 азабіциклічного циклу,

і включають фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук, у тому числі солі четвертинного амонію,

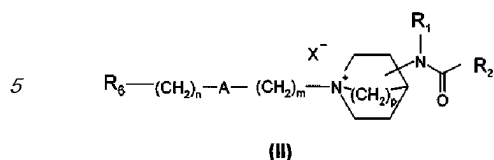
або їх індивідуальні стереоізомери і їх суміші,

за умови, що, якщо р дорівнює 2, амідна група розташована в положенні 3 хінуклідинового циклу, R_1 означає водень, а R_3 і R_4 обидва означають незаміщений феніл, то

- якщо вказана сполука не означає фармацевтично прийнятну сіль або означає гідрохлорид, то R_5 не означає водень або гідрокси, і

- якщо вказана сполука означає сіль четвертинного амонію, який містить металеву групу, приєднану до атома азоту хінуклідинового циклу, то R_5 не означає гідрокси.

Сполуки за винаходом включають солі четвертинного амонію формули (II)



де R₁, R₂ і р мають значення, вказані вище,

10 m означає ціле число від 0 до 8,

p означає ціле число від 0 до 4,

A означає групу, вибрану з ряду -CH₂-, -CH=CR'-, -CR'=CH-, -CR'R"-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- і -NR'-, де R' і R" мають значення, вказані вище,

15 R₆ означає водень або групу, вибрану з ряду необов'язково заміщений (нижч.)алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, гідрокси, необов'язково заміщений (нижч.)алкокси з прямим або розгалуженим ланцюгом, ціаногрупу, нітрогрупу, -CH=CR'R", -C(O)OR', -OC(O)R', -SC(O)R', -C(O)NR'R", NR'C(O)OR", -NR'C(O)NR", циклоалкіл, феніл, нафталініл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, бензо[1,3]діоксоліл, гетероарил або гетероцикліл, причому R' і R" мають значення, вказані вище; і де циклічні групи R₆ незалежно заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка включає галоген, гідрокси, необов'язково заміщений (нижч.)алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, феніл, -OR', -SR', -NR'R", -NHCOR', -CONR'R", -CN, -NO₂ і -COOR', причому R' і R" мають значення, вказані вище,

20 X- означає фармацевтично прийнятний аніон моно- або полівалентної кислоти, і всі індивідуальні стереоізомери і їх суміші,

25 за умови, що, якщо р дорівнює 2, амідна група розташована в положенні 3 хінуклідинового циклу, R₁ означає водень, а R₃ і R₄ обидва означають незаміщений феніл, R₅ означає гідрокси, то в сполуках формули (II) фрагмент R₆-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m не означає металну групу.

Іншими об'єктами даного винаходу є способи одержання вказаних сполук, фармацевтичні композиції, які включають ефективну кількість вказаних сполук, застосування сполук для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань, чутливих до антагоністів мускаринових рецепторів M3, і способи лікування захворювань, симптоми яких поліпшуються завдяки антагоністам мускаринових рецепторів M3, причому способи включають введення сполук за винаходом суб'єкту, який має потребу в такому лікуванні.

Деякі похідні хінуклідинаміду, які включені в обсяг даного винаходу, заявлені в [JP 09328469 і WO 9316048].

35 Алкільна група або алкільний залишок означає групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, звичайно (нижч.)алкільну групу або залишок. (Нижч.)алкільна група або залишок містить від 1 до 8, переважно від 1 до 6, найбільш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Переважні (нижч.)алкільні групи або залишки включають метил, етил, пропіл, включаючи ізопропіл, або бутил, включаючи н-бутил, втор-бутил і трет-бутил.

40 Алкенільна група або алкенільний залишок означає групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, звичайно (нижч.)алкенільну групу або залишок. (Нижч.)алкенільна група або залишок містить від 2 до 8, переважно від 2 до 6, найбільш переважно від 2 до 4 атомів вуглецю. Переважні (нижч.)алкенільні групи або залишки включають вініл, аліл або 1-пропеніл.

Алкінільна група або алкінільний залишок означає групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, звичайно (нижч.)алкінільну групу або залишок. (Нижч.)алкінільна група або залишок містить від 2 до 8, переважно від 2 до 6, найбільш переважно від 2 до 4 атомів вуглецю. Переважні (нижч.)алкенільні групи або залишки включають 3-бутиніл або 1-пропініл.

45 Вказані вище необов'язково заміщені (нижч.)алкільна, алкенільна або алкінільна групи включають (нижч.)алкільну, алкенільну або алкінільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, вказаним вище, незаміщену або заміщену в будь-якому положенні одним або більше замісниками, наприклад, одним, двома або трьома замісниками. При наявності двох або більше замісників вони можуть бути однаковими або різними. Типовими замісниками є атоми галогену, переважно атоми фтору, гідрокси- або алкоксигрупи.

50 Вказані алкоксигрупи звичайно означають (нижч.)алкоксигрупи з прямим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, які містять від 1 до 8, переважно від 1 до 6, найбільш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю, і необов'язково заміщені в будь-якому положенні одним або більше замісниками, наприклад, одним, двома або трьома замісниками. При наявності двох або більше замісників вони можуть бути однаковими або різними. Типовими замісниками є атоми галогену, переважно атоми фтору, і гідроксигрупи. Переважні необов'язково заміщені алкоксигрупи включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, трифторметокси і дифторметокси, гідроксиметокси, гідроксіетокси або 2-гідроксипропокси.

60 Вказані вище циклічні групи включають карбоциклічні і гетероциклічні групи. Циклічні групи можуть містити один або більше циклів. Карбоциклічні групи є ароматичними або аліциклічними, наприклад, циклоалкільними групами. Гетероциклічні групи включають також гетероарильні групи. Якщо не вказано інше, вказані вище циклоалкільні групи й аліциклічні групи звичайно містять від 3 до 7 атомів вуглецю. Циклоалкільні групи й аліциклічні цикли, які містять від 3 до 7 атомів вуглецю, включають циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Ароматична група, вказана в тексті заявки, звичайно містить від 5 до 14, переважно від 5 до 10 атомів вуглецю. Приклади ароматичних груп включають феніл або нафталініл.

65 Вказана вище гетероциклічна або гетероароматична група звичайно містить від 5 до 10 атомів, наприклад, 5, 6 або 7 атомів, і включає один або більше гетероатомів, вибраних з N, S і O. Звичайно гетероциклічна група

містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, переважно 1 або 2 гетероатоми. Гетероциклічна або гетероароматична група може включати один, два або більше конденсовані цикли, де принаймні один цикл містить гетероатом. Приклади гетероциклічних груп включають піперидил, піролідил, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піроліл, імідазоліл, імідазолідиніл, піразолініл, індолініл, ізоіндолініл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, хінолізиніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, циннолініл, птеридиніл, хінуклідініл, триазоліл, піразоліл, тетразоліл, тієніл і діоксоліл. Приклади гетероароматичних груп включають піридил, тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, бензотіазоліл, піридиніл, піразоліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, піриніл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназоліл, циннолініл, триазоліл і піразоліл.

Атоми галогену включають фтор, хлор, бром або йод, звичайно фтор, хлор або бром.

Фармацевтично прийнятна сіль сполуки означає сіль фармацевтично прийнятної кислоти або основи. Фармацевтично прийнятні солі включають солі неорганічних кислот, наприклад, хлористоводневої, сірчаної, фосфорної, дифосфорної, бромистоводневої і азотної кислоти, і солі органічних кислот, наприклад, лимонної, фумарової, мурашиної, малеїнової, яблучної, аскорбінової, янтарної, винної, бензойної, оцтової, метансульфонової, етансульфонової, бензолсульфонової або пара-толуолсульфонової кислоти. Фармацевтично прийнятні основи включають гідроксиди лужних металів (наприклад, калію або натрію), лужноземельних металів (наприклад, кальцію або магнію) і органічних основ, наприклад, алкіламінів, аралкіламінів і гетероциклічних амінів. Переважними солями сполук формули (I) є солі, утворені атомом азоту азабіциклічного циклу і неорганічною або органічною кислотою. Іншими переважними солями за винаходом є солі четвертинного амонію формули (II), де еквівалент аніона (X⁻) асоційований з позитивним зарядом атома азоту. X⁻ означає аніон різних неорганічних кислот, такий, як хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, фосфат, або аніон органічної кислоти, такий наприклад, як ацетат, форміат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат і пара-толуолсульфонат. Переважно X⁻ означає аніон, вибраний з ряду хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, ацетат, малеат, оксалат, сукцинат або трифторацетат. Більш переважно X⁻ означає хлорид, бромід, трифторацетат або метансульфонат.

Переважні сполуки формули (I) або (II), де R₁ означає водень, метил або етил, найбільш переважно водень.

У деяких переважних варіантах здійснення винаходу R₂ означає групу формули I), де R₃ означає групу, вибрану з ряду феніл, 2-тієніл, 3-тієніл або 2-фурил і необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену. Більш переважно R₂ означає групу формули I), де R₃ означає групу феніл, 2-тієніл або 2-фурил, необов'язково заміщену одним або більше галогенами. Найбільш переважно R₃ означає феніл або 2-тієніл.

Крім того, переважними сполуками, які містять групу формули I), є сполуки, де R₄ означає групу з прямим ланцюгом, вибрану з ряду етил, н-бутил, вініл, аліл, 1-пропеніл і 1-пропініл, або групу, вибрану з ряду циклопентил, циклогексил, феніл, бензил, фенетил, 2-тієніл і 3-фурил, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену, металними або метоксигрупами. Більш переважними сполуками, які містять групу формули I), є сполуки, де R₄ означає групу з прямим ланцюгом, вибрану з ряду етил, н-бутил, вініл, аліл і 1-пропініл, або групу, вибрану з ряду циклопентил, феніл, бензил, фенетил і 2-тієніл, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену, металними або метоксигрупами. Найбільш переважно R₄ означає етил, н-бутил, вініл, аліл, циклопентил, феніл, бензил або 2-тієніл.

В інших переважних варіантах винаходу R₂ означає групу формули II), де Q означає простий зв'язок або атом кисню.

У найбільш переважних варіантах винаходу R₅ у групах I) або II) означає водень або гідрокси.

Переважно в сполуках формули (I) або (II) р дорівнює 2, а амідна група розташована в положеннях 3 або 4 азабіциклічного циклу, найбільш переважно в положенні 3.

Переважні насамперед сполуки формули (II), у яких m означає ціле число від 0 до 6, а n означає ціле число від 0 до 4; найбільш переважно m дорівнює від 0 до 5, а n дорівнює від 0 до 2; A означає групу, вибрану з ряду -CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(O)-, -NR'- і -S-; найбільш переважно A означає -CH₂-, -CH=CH-, -O-; а R₆ означає водень, ціаногрупу, нітрогрупу, -C(O)OR', -OC(O)R', -SC(O)R', -CH=CH₂, -CH=CR''R", C(O)NR''R", C₁-C₄алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, необов'язково заміщену одним або більше галогенами, C₁-C₄алкоксигрупу з прямим ланцюгом, необов'язково заміщену одним або більше галогенами або гідроксигрупами, або циклічну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з ряду галоген, групи формули -C(O)NR'R'' або метил, гідрокси, нітро або феніл, причому циклічну групу вибирають з ряду циклогексил, феніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 2-тієніл, 1-піролідініл, 1-піроліл, бензо[1,3]діоксоліл, 2-бензотіазоліл, нафталініл і діоксоліл. Більш переважні сполуки формули (II), у яких m дорівнює цілому числу від 0 до 5, а n дорівнює цілому числу від 0 до 2; A означає групу, вибрану з ряду -CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(O)-, -NR'- і -S-; а R₆ означає водень, ціаногрупу, -C(O)OR', -OC(O)R', -SC(O)R', -CH=CH₂, -C(O)NR''R", C₁-C₄алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, трифторметил або циклічну групу, вибрану з ряду циклогексил, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 2-тієніл, 1-піроліл, бензо[1,3]діоксоліл, 2-бензотіазоліл, нафталініл, діоксоліл і феніл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка включає атоми галогену, групи формули -C(O)NR'R''", метил, гідрокси і феніл. Найбільш переважно R₆ вибирають із групи, яка включає водень, C₁-C₄алкіл із прямим ланцюгом, -CH=CH₂, циклогексил, феніл, незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з ряду метил, гідрокси, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл і 2-тієніл.

Найбільш переважні сполуки формули (II), де фрагмент R₆-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m- означає метил, 3-феноксипропіл, 3-(3-гідроксифенокси)пропіл, аліл, гептил, 3-фенілпропіл, 3-фенілаліл, 2-феноксіетил,

2-бензилоксіетил, циклогексилметил, 3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл, 5-(2,6-диметилфеноксипентил), 3-тієн-2-ілпропіл або 3-циклогексилпропіл, а X- означає бромід або трифторацетат.

5 Сполуки за даним винаходом формули (I) або (II), вказані вище, можуть містити один або більше асиметричних центрів, наприклад, атом вуглецю в положенні 3 хінуклідинового циклу; атом вуглецю, заміщений групами R₃, R₄ і R₅ у сполуках, де R₂ означає групу формули I); або атом вуглецю, приєднаний до карбонільної групи в сполуках, де R₂ означає групу формули II). Кожний із вказаних асиметричних атомів може знаходитися в R або S конфігурації. Індивідуальні ізомери і суміші ізомерів включені в обсяг даного винаходу.

10 Переважні індивідуальні сполуки формули (I) включають
N-[(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетамід,
N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,2-дитієн-2-ілацетамід,
15 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-енамід,
(2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбутанамід (діастереомер 1),
(2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбутанамід (діастереомер 2),
(2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-енамід (діастереомер 1),
20 (2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-енамід (діастереомер 2),
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,3-дифенілпропанамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фенілгексанамід,
N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9H-ксантен-9-карбоксамід,
25 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9H-ксантен-9-карбоксамід,
N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9H-ксантен-9-карбоксамод,
N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9-гідрокси-9H-флуорен-9-карбоксамід,
N-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил-N-метил-9H-ксантен-9-карбоксамід,
N-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил-N-етил-9H-ксантен-9-карбоксамід,
30 N-1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-ил-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-феніл-2-тієн-2-ілацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-инамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фур-2-ил-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутанамід,
35 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фур-3-ил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклогексил-2-гідрокси-2-тієн-3-ілацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9-гідрокси-9H-флуорен-9-карбоксамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-N-метил-9H-ксантен-9-карбоксамід,
(2S)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетамід.
40 (** Конфігурація не встановлена; можна одержати або (2R)-, або (2S)-ізомери вищевказаних сполук).

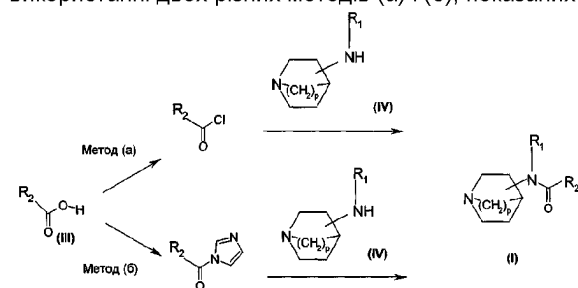
45 Переважні індивідуальні сполуки формули (II) включають
бромід 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
45 трифторацетат (3R)-1-аліл-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат (3R)-1-гептил-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-фенілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(E)-3-фенілаліл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(2-феноксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
50 бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-[3-(3-гідроксифеноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
(3R)-1-(2-бензилоксіетил)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
55 бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід (3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід (3R)-3-(2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід 1-метил-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід 1-(3-феноксипропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
60 бромід (3R)-1-(3-феноксипропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат (3S)-1-аліл-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат (3S)-1-гептил-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат (3S)-1-циклогексилметил-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат(3S)-1-(3-циклогексилпропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
65 бромід (3S)-1-(3-феноксипропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат

- (3S)-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл]-3-((9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 5 (3S)-1-[5-(2,6-диметилфеноксипентил)-3-((9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід 3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід 3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 10 (3R)-1-[3-(2-карбамоілфеноксипропіл)-3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- (3R)-1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 15 (3R)-3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-(4-оксо-4-тієн-2-ілбутил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- (3R)-3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-[3-(метилфеніламіно)пропіл]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 20 (3R)-3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-(3-фенілсульфанілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат 3-[метил-(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-(3-пірол-1-ілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 1-[3-(дифеніл-4-ілокси)пропіл]-3-[етил-(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- (3R)-1-[3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-3-(2-гідрокси-2-феніл-2-тієн-2-ілацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 25 (3R)-1-[3-(бензотіазол-2-ілокси)пропіл]-3-(2-гідрокси-2-феніл-2-тієн-2-ілацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- (3R)-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноїламіно)-1-[3-(нафталін-1-ілокси)пропіл]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 30 (3R)-3-[2-фур-2-ил-2-гідрокси-(4-метоксифеніл)бутириламіно]-1-[6-(4-фенілбутоксигексил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- (3R)-3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетиламіно)-1-(2-гідроксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 35 (3R)-3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетиламіно)-1-(2-етоксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- (3R)-3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетиламіно)-1-[2-[2-(2-гідроксіетокси)етокси]етил]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 40 (3R)-3-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетиламіно)-1-(4,4,4-трифторбутил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- (3R)-1-(4-ацетоксибутил)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетиламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 45 (3R)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетиламіно]-1-(4-етоксикарбонілбутил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- (3R)-1-(3-ацетилсульфанілпропіл)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетиламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 50 (3R)-1-(3-ціанопропіл)-3-(2-гідрокси-2-феніл-2-тієн-2-ілацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- (3R)-1-(2-карбамоїлетил)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 55 (3R)-1-(2-[1,3]діоксолан-2-ілетил)-3-(2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-еноїламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
трифторацетат
- 4-(2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетиламіно)-1-(4-метилпент-3-еніл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
форміат
- 60 (3R)-1-[3-(2-карбамоїлфеноксипропіл)-3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
форміат
- (3R)-1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
хлорид
- 65 (3R)-3-(((9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно)-1-[3-(метилфеніламіно)пропіл]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,

- форміат
 (3R)-3-{{(9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно}-1-(3-фенілсульфанілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід (3R)-3-[метил-(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-(3-пірол-1-ілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 хлорид
 5 (3R)-1-[3-(дифеніл-4-ілокси)пропіл]-3-[метил-(9H-ксантен-9-карбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 хлорид
 (3R)-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноїламіно)-1-[3-(нафталін-1-ілокси)пропіл]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід
 10 (3R)-1-[3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноїламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]
]октану,
 хлорид
 (3R)-1-[3-(бензотіазол-2-ілокси)пропіл]-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноїламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід
 15 (3R)-3-{{(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетил)аміно}-1-(2-гідроксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 форміат
 (3R)-3-{{(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетил)аміно}-1-(2-етоксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід
 (3R)-3-{{(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетил)аміно}-1-(4,4,4-трифторбутил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]о
 20 ктану,
 бромід
 (3R)-1-(4-ацетоксибутил)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетиламіно]-1-азонійбіцикло
 [2.2.2]октану,
 бромід
 25 (3R)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетиламіно]-1-(4-етоксикарбонілбутил)-1-азонійб
 іцикло[2.2.2]октану,
 форміат
 (3R)-1-(3-ацетилсульфанілпропіл)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетиламіно]-1-азоній
 біцикло[2.2.2]октану,
 бромід
 30 (3R)-1-(3-ціанопропіл)-3-[2-фур-2-ил-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутириламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 форміат
 (3R)-1-(2-карбамоїлетил)-3-[2-фур-2-ил-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутириламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід
 35 (3R)-1-(2-[1,3]діоксолан-2-ілетил)-3-[2-фур-2-ил-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутириламіно]-1-азонійбіцикло[2.
 2.2]октану.

В іншому варіанті даний винахід включає способи одержання нових похідних хінуклідинаміду формули (I) і (II).

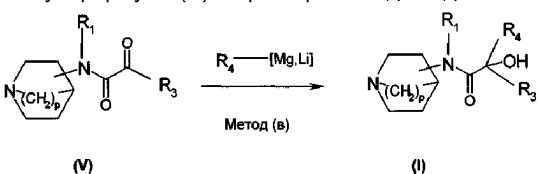
Сполуки формули (I) можна одержати з відповідної карбонової кислоти формули (III) при наступному використанні двох різних методів (а) і (б), показаних на наступній схемі.



50 Деякі сполуки формули (IV) є комерційними препаратами, наприклад, 3-амінохінуклідин (фірма Aldrich, дигідрохлорид), (3R)-амінохінуклідин (фірма Aldrich, Finorga, дигідрохлорид) і (3S)-амінохінуклідин (фірма Aldrich, дигідрохлорид).

(3R)-N-Метилхінуклідин-3-амін одержували, як описано в експериментальній частині.

55 Сполуки формули (I), у яких R₂ означає групу формули I), а R₅ означає гідроксигрупу, можна також одержати зі сполук формули (V) за реакцією з відповідною металоорганічною сполукою.



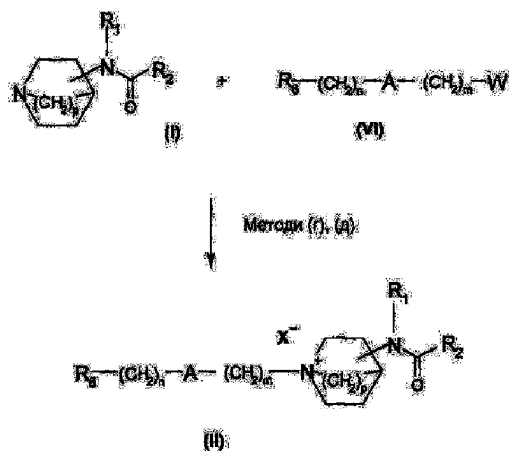
Сполуки формули (V) одержують з відповідних гліоксильових кислот, а потім методами, аналогічними до методів (а) і (б), показаним на схемі 1.

65 Деякі сполуки формули (V) є новими і включені в обсяг даного винаходу, наприклад, такі сполуки, як N-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил-2-оксо-2-тієн-2-ілацетамід,

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-оксо-2-тієн-2-іацетамід,

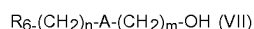
N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-оксо-2-тієн-2-іацетамід.

Як показано на наступній схемі, похідні четвертинного амонію формули (II) одержують за реакцією сполук формули (I) з алкілувальним агентом формули (VI) методами (г) або (д), докладно описаними в експериментальній частині. Метод (д) включає застосування методів твердофазної екстракції, які дозволяють одночасно одержувати декілька сполук.



У формулі (VI) W означає будь-яку придатну групу, яка вилучається, переважно групу X-, вказану вище для сполук формули (II). Якщо W є іншою групою, яка вилучається, (відмінною від X-), то сіль четвертинного амонію формули (II) одержують із продукту, отриманого за способом (г) або (д), за стандартною реакцією іонного обміну з заміною аніона W- на необхідний аніон X-.

Сполуки загальної формули (VI), які не є комерційними препаратами, одержують стандартними методами. Наприклад, сполуки, де n дорівнює 0, а A означає -O-, -S-, NR', одержують за реакцією похідного відповідного спирту, тіолу або аміну, або відповідної натрієвої або калієвої солі, з алкілувальним агентом загальної формули Y-(CH₂)_m-W, де W має значення, вказані вище; найбільш переважно W означає галоген, і Y означає галоген або сульфонатний ефір. В інших прикладах, сполуки загальної формули (VI), де n означає принаймні 1, синтезують з відповідного похідного спирту загальної формули (VII) відомими методами.



Сполуки за даним винаходом формули (I) або (II) можуть містити один або більше асиметричних атомів вуглецю. Усі можливі стереоізомери, індивідуальні ізомери і суміші ізомерів також включені в обсяг даного винаходу. Діастереомери сполук розділяють звичайними методами, наприклад, хроматографією або кристалізацією.

Будову сполук підтверджували спектроскопією ядерного магнітного резонансу (¹H-ЯМР) і мас-спектрометрією (МС). Спектри ЯМР знімали на спектрометрі Varian 300МГц або Bruker DPX-250. Хімічні зсуви виражали в мільйонних долях (δ, част./млн) по відношенню до внутрішнього стандарту (тетраметилсилану). Ступінь очищення сполук визначали методом обернено-фазовою РХВР на хроматографі Waters. Молекулярні іони одержували методом іонізації електророзпиленням на мас-спектрометрі Hewlett Packard.

Метод (а)

Одержання N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фенілгексанаміду

(Приклад 27)

2-Фенілгексанову кислоту одержували алкілуванням фенілоцтової кислоти 1-хлорбутаном стандартним способом. Потім до розчину 1,62г 2-фенілгексанової кислоти (0,0084моля) і диметилформаміду (ДМФА, одна крапля) у 25мл СНСl₃ (який не містить етанолу) при 0°С додавали оксалілхлорид (0,88мл, 0,0101моля) і суміш примішували при нагріванні до кімнатної температури. Через 1год розчинники випарювали, залишок розчиняли в СНСl₃ і розчинник випарювали. Вказану процедуру повторювали двічі. Отримане масло розчиняли в СНСl₃, охолоджували до 0°С, додавали розчин (3R)-амінохінуклідину (1,28г, 0,0101моля) у СНСl₃ і суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури. Через 1год реакційну суміш розбавляли СНСl₃, промивали 10% розчином карбонату калію, водою, сушили над Na₂SO₄ і упарювали, при цьому одержували 3,57г масла, яке очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: СНСl₃/MeOH/NH₄OH, 90:10:1). Відповідні фракції об'єднували й упарювали, при цьому одержували 2,42г твердої речовини. Після обробки отриманого продукту ізопропіловим ефіром одержували 1,59г (63,1%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів. t_{пл} 136°С. МС: 301 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСO-d₆): (суміш діастереомерів. 50:50) δ 0,84 (t, 3H), 1,10-1,60 (m, 9H), 1,70 (ш, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 1H), 2,50-2,80 (m, 4H), 2,94 і 3,05 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 8,04 (m, 1H, NH).

Одержання N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-N-метил-9H-ксантен-9-карбоксаміду (приклад 47)

До розчину 9H-ксантен-9-карбонової кислоти (1,16г, 0,0051моля) і диметилформаміду (2 краплі) у 20мл СНСl₃

(який не містить етанолу) при 0°C додавали оксалілхлорид (0,540мл, 0,0062моля) і суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури. Через 1год реакційну суміш концентрували у вакуумі досуха, залишок розчиняли в CHCl_3 (15мл) і концентрували. Вказану процедуру повторювали двічі. Отриману суміш розчиняли в CHCl_3 , розчин охолоджували до 0°C, додавали розчин 0,865г (0,0062моля) (3R)-N-метилхінуклідин-3-аміну (проміжна сполука 1-4) у 10мл CHCl_3 і суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури. Через 4год у реакційну суміш додавали насичений розчин K_2CO_3 і водну фазу екстрагували CHCl_3 . Органічні фази об'єднували, промивали насиченим розчином K_2CO_3 і водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Отриманий залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: градієнт від $\text{CHCl}_3/\text{NH}_4\text{OH}$, 99:1, до $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98:2:1), при цьому одержували 900мг (50%) вказаної в заголовку сполуки. МС: 349 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР (400МГц, 60°C, CDCl_3): δ 7,26-7,19 (m, 4H), 7,10-7,01 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 4,18 (ушир. m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,85-2,40 (m, 6H), 1,85-1,20 (m, 5H).

Одержання (3R)-N-метилхінуклідин-3-аміну (проміжна сполука 1-4)

1г (0,0079моля) (3R)-Амінохінуклідину розчиняли в 20мл CH_2Cl_2 і додавали 1,22мл (0,0087моля) триетиламіну. Отриманий розчин охолоджували до 0°C, додавали ClCO_2Et (0,835мл, 0,0087моля) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15год. Потім розчинники випарювали у вакуумі, залишок розчиняли в CHCl_3 і отриманий розчин промивали насиченим розчином K_2CO_3 і водою. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Отриманий залишок використовували без додаткового очищення, як описано нижче.

Продукт розчиняли в 15мл ТГФ, розчин охолоджували до 0°C і декількома порціями додавали 0,601г (0,016моля) LiAlH_4 . Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4год, потім охолоджували до 0°C і надлишок гідриду розкладали, обережно додаючи по краплях при перемішуванні 0,6мл H_2O , 0,6мл 10% розчину NaOH і 1,8мл H_2O . Після розкладання гідриду реакційну суміш фільтрували, залишок на фільтрі промивали ТГФ і CHCl_3 , органічні фракції об'єднували і концентрували досуха, при цьому одержували 830мг (75%) вказаного в заголовку продукту; структуру отриманої сполуки підтверджували спектрами ^1H -ЯМР і ^{13}C -ЯМР.

^{13}C -ЯМР (CDCl_3): δ 57,0 (CH), 56,5 (CH_2), 47,5 (CH_2), 46,9 (CH_2), 34,3 (CH_3), 26,1 (CH_2), 24,6 (CH), 19,9 (CH_2).

Наступні сполуки формули (I) одержували з відповідної карбонової кислоти як описано в методі (а):

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,3-дифенілпропанамід (з 2,3-дифенілпропіонової кислоти, приклад 25),

N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9H-ксантен-9-карбоксамід (приклад 28),

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9H-ксантен-9-карбоксамід (приклад 31),

N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9H-ксантен-9-карбоксамід (приклад 33).

Останні три сполуки одержували з 9H-ксантен-9-карбонової кислоти.

Метод (б)

Одержання N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,2-дитієн-2-ілацетаміду (приклад 17)

2,2-дитієн-2-ілоцтову кислоту одержували гідролізом метилового ефіру 2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти, попередньо отриманого, як описано [F. Leonard і I. Ehranthal, J. Am. Chem. Soc, 73, 2216 (1951)]. 1,2г (0,0054моля) 2,2-дитієн-2-ілоцтової кислоти розчиняли в 25мл ТГФ. До отриманого розчину додавали 0,96г (0,00594моля) 1,1'-карбонілдіімідазолу і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год. Реакцію контролювали методом ТШХ за утворенням імідазолу. Після завершення реакції до суміші додавали 0,75г (0,00594моля) (3R)-амінохінуклідину, реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16год, охолоджували, розбавляли ефіром і промивали водою. Органічний шар екстрагували 2н. HCl , водний шар підлугували додаванням K_2CO_3 і екстрагували CHCl_3 . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і випарювали розчинник, при цьому одержували 0,60г масла, яке очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90:10:1). Фракції, що містять продукт реакції, об'єднували й упарювали, при цьому одержували 0,31г (17,3%) вказаної в заголовку сполуки. $t_{\text{пл}}$. 165°C. МС: 333 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,43 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,98 (d, 1H, NH), 7,0 (m, 4H), 7,28 (m, 2H).

Одержання N-3(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9-гідрокси-9H-флуорен-9-кабоксаміду (приклад 44)

У 50мл сухого ДМФА розчиняли 5г (0,022моля) 9-гідрокси-9H-флуорен-9-карбонової кислоти, додавали 4,2г (0,026 моля) 1,1'-карбонілдіімідазолу і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Потім додавали 3,26г (0,026моля) (3R)-амінохінуклідину і 0,324г (0,0027моля) ДМАП (4-(диметиламіно)піридину) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14год. Потім суміш концентрували у вакуумі для видалення ДМФА, а залишок розчиняли в AcOEt . Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 і водою, сушили над Na_2SO_4 і випарювали розчинник. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: градієнт від $\text{CHCl}_3/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1, до $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 80:20:1). Відповідні фракції об'єднували й упарювали, при цьому одержували 304мг (4%) вказаної в заголовку сполуки. МС: 335 $[\text{M}+1]^+$.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,67-7,62 (m, 2N), 7,42-7,36 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,08-5,93 (m, NH, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,52-2,27 (m, 4H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,26-1,17 (m, 2H).

Одержання (2S)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетаміду (приклад 49)

Вказану в заголовку сполуку одержували з (2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти, як

описано в прикладі 44. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: градієнт $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, від 99:1:1 до 97:3:1), при цьому одержували 800мг вказаної в заголовку сполуки з домішкою імідазолу. Отриманий продукт розчиняли в CHCl_3 і розчин тричі промивали водою. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі, при цьому одержували 650мг (44% у розрахунку на вихідну кислоту) вказаної в заголовку сполуки. Структуру сполуки підтверджували спектром $^1\text{H-NMR}$ і МС. МС:335 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,24 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,64 (d, NH, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 2,88-2,69 (m, 5H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,69-1,36 (m, 12H).

(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтову кислоту одержували як описано в [WO /02053564].

Наступні сполуки формули (I) одержували з відповідної карбонової кислоти за методом (б):

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетамід (приклад 19) одержували з 2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти, яку одержували гідролізом метилового ефіру 2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілоцтової кислоти, описаного [E. Atkinson і ін., J. Med. Chem., 20, №12, 1612-1617 (1977) і WO 02/053564],

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетамід (приклад 26) одержували з 2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти,

N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9Н-ксантен-9-карбоксамід (приклад 28) одержували з 9Н-ксантен-9-карбонової кислоти,

N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9-гідрокси-9Н-флуорен-9-карбоксамід (приклад 41) одержували з 9-гідрокси-9Н-флуорен-9-карбонової кислоти.

Метод (в)

Одержання N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-оксо-2-тієн-2-ілацетаміду (проміжна сполука I-1)

До розчину 6,68г (0,0428моля) 2-оксо-2-тієн-2-ілоцтової кислоти і ДМФА (декілька крапель) у 100мл CHCl_3 (що не містить етанолу) при 0°C додавали оксалілхлорид (4,5мл, 0,0516моля) і суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури. Через 2год розчинники випарювали, залишок розчиняли в CHCl_3 і розчин упарювали. Вказану процедуру повторювали двічі. Отримане масло розчиняли в CHCl_3 , розчин охолоджували до 0°C, додавали розчин (3R)-амінохінуклідину (5,91г, 0,0468моля) у 50мл CHCl_3 і суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури. Через 18год реакційну суміш промивали розчином K_2CO_3 і лужний водний розчин екстрагували CHCl_3 . Органічні шари об'єднували, промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і упарювали, при цьому одержували 11,34г вказаної в заголовку сполуки. МС: 265 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40-1,85 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70-3,0 (m, 4H), 3,4 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, NH), 7,85 (m, 1H), 8,40 (m, 1H).

Наступні проміжні сполуки одержували аналогічно до того, як описано вище:

N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-оксо-2-тієн-2-ілацетамід (проміжна сполука I-2),

N-[1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-оксо-2-тієн-2-ілацетамід (проміжна сполука I-3).

Одержання N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетаміду (приклад 4)

Розчин 15,4г (0,094моля) 2-бромтіофену в 150мл ТГФ обробляли 2,27г (0,094моля) магнію, при цьому одержували розчин броміду 2-тієнілмагнію. Отриманий розчин додавали до розчину 11,34г (0,043моля) N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-оксо-2-тієн-2-ілацетаміду (проміжна сполука I-1) у 120мл ТГФ, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год, охолоджували й обробляли насиченим розчином хлориду амонію. Отриманий розчин підлгоували додаванням розчину K_2CO_3 і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , обробляли активованим вугіллям, фільтрували через целіт і випарювали розчинник, при цьому одержували тверду речовину, яку обробляли ефіром і відокремлювали фільтруванням, при цьому одержували 8,77г (56,5%) вказаного в заголовку продукту. $t_{\text{пл}}$ 169°C. МС: 349 $[\text{M}+1]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6): δ 1,30 (m, 1H), 1,42-1,75 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (s, 1H, OH), 7,97 (d, 1H, NH).

Наступні сполуки формули (I) одержували при взаємодії N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-оксо-2-тієн-2-ілацетаміду (проміжна сполука I-1) і реактиву Гриньяра за методом (в):

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-енамід (приклад 20),

(2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбутанамід (діастереомер 1, приклад 21) і

(2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбутанамід (діастереомер 2, приклад 22),

вказані діастереомери розділяли хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90:10:1), у першій фракції одержували діастереомер 1, у другій фракції одержували діастереомер 2;

(2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-ілбут-3-енамід (діастереомер 1, приклад 23) і

(2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-ілбут-3-енамід (діастереомер 2, приклад 24),

вказані діастереомери розділяли хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90:10:1), у першій фракції одержували діастереомер 1, у другій фракції одержували діастереомер 2.

(*) Конфігурація не визначена.

Наступні сполуки формули (I) також одержували за методом (в):

N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетамід (приклад 15) одержували з проміжної сполуки I-2 і 2-тієніллітію (комерційний препарат),

N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетамід (приклад 1) одержували з проміжної

сполуки 1-3 і 2-тієніллітію.

Одержання

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетаміду (приклад 48)

До суспензії 2-(5-бромтієн-2-іл)-2-оксооцтової кислоти (2,6г, 0,011моля) і двох крапель ДМФА в 30мл CHCl_3 (який не містить етанолу) при 0 °С додавали оксалілхлорид (1,16мл, 0,013моля) і суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури протягом 1,5год. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі досуха, отриманий залишок розчиняли в CHCl_3 (15мл) і концентрували. Вказану процедуру повторювали двічі. Отриманий залишок розчиняли в CHCl_3 (30мл), розчин охолоджували до 0°С і додавали 1,67г (0,013моля) (3R)-амінохінуклідину і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3год. Потім реакційну суміш обробляли насиченим розчином K_2CO_3 і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари об'єднували, промивали водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й упарювали. Отриманий продукт (N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-(5-бромтієн-2-іл)-2-оксоацетамід) використовували без додаткового очищення, як описано нижче.

Отриманий продукт розчиняли в сухому ТГФ (45мл), розчин охолоджували до -80°С, додавали 14,4мл 1М розчину 4-фтор-3-метилфенілмагнійброміду (0,014моля) у ТГФ і суміш перемішували при зниженій температурі протягом 3год. Потім реакційну суміш обробляли насиченим розчином NH_4Cd і екстрагували AcOEt . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і розчинник випарювали. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: градієнт $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, від 99:1:1 до 96:4:1), при цьому одержували 2,1г вказаної в заголовку сполуки (42% у розрахунку на вихідну кислоту) у вигляді суміші діастереомерів. МС: 453,455 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl_3): (суміш діастереомерів) δ 7,35-7,20 (m, 2H), 7,08-6,89 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,33-2,22 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,63-1,42 (m, 4H).

2-(5-бромтієн-2-іл)-2-оксооцтову кислоту одержували гідролізом етилового ефіру 2-(5-бромтієн-2-іл)-2-оксооцтової кислоти в стандартних умовах (EtOH , 2н. NaOH , 60°С, 1,5год).

Одержання N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фур-2-іл-2-гідроксипент-3-инаміду (приклад 45)

До суспензії 1,72г (0,012моля) 2-фур-2-іл-2-оксооцтової кислоти і двох крапель ДМФА в 40мл CHCl_3 (який не містить етанолу) при 0°С додавали оксалілхлорид (1,17мл, 0,013моля) і отриману суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури протягом 1год. Потім суміш концентрували у вакуумі досуха, отриманий залишок розчиняли в CHCl_3 (20мл) і знову концентрували. Вказану процедуру повторювали двічі. Отриманий продукт розчиняли в CHCl_3 (50мл), розчин охолоджували до 0°С, додавали 1,7г (0,013моля) (3R)-амінохінуклідину і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16год. Потім реакційну суміш обробляли насиченим розчином K_2CO_3 і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари об'єднували, промивали водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й упарювали. Отриманий продукт (N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-(2-фурил)-2-оксоацетамід) використовували без додаткового очищення, як описано нижче.

Вказаний продукт розчиняли в сухому ТГФ (50мл), отриманий розчин охолоджували до -80°С, додавали 28мл 0,5М розчину 1-пропіллімагнійброміду (0,014моля) у ТГФ і суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури протягом 3год. Потім реакційну суміш обробляли насиченим розчином NH_4Cl і екстрагували AcOEt і CH_2Cl_2 . Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і розчинник випарювали. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: градієнт $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, від 97:3:1 до 94:6:1), при цьому одержували 1,38г вказаної в заголовку сполуки (39% у розрахунку на вихідну кислоту) у вигляді суміші діастереомерів. МС: 289 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl_3): (суміш діастереомерів) δ 7,36-7,35 (m, 1H), 6,87-6,76 (m, NH, 1H), 6,54-6,52 (m, 1H), 6,34-6,32 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 4H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,70-1,39 (m, 4H).

Одержання N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фур-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутанаміду (приклад 46)

Вказаний продукт одержували за методикою, описаної в прикладі 45. При цьому 2г (0,014моля) 2-фур-2-іл-2-оксооцтової кислоту обробляли 4-метоксифенетилмагнійхлоридом (0,021моля, 43мл 0,5М розчину в ТГФ) як реактив Гриньяра. Отриманий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюент: градієнт $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 99:1:1 до 97:3:1), при цьому одержували 2,4г вказаної в заголовку сполуки (44% у розрахунку на вихідну кислоту) у вигляді суміші діастереомерів. МС: 385 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl_3): (суміш діастереомерів) δ 7,39-7,38 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,70-6,67 (m, NH, 1H), 6,41-6,35 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,82-2,19 (m, 9H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,67-1,40 (m, 4H).

Метод (г)

Одержання

броміду

(3R)-1-(3-феноксипропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану (приклад 32)

0,3г (0,00089моля) N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9H-ксантен-9-карбоксаміду (приклад 31) розчиняли в 6мл ТГФ і до отриманого розчину додавали 0,21мл (0,287г, 0,001335моля) (3-бромпропокси)бензолу. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4год, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 17год. Реакційну суміш фільтрували, отриману тверду речовину промивали декілька разів ефіром і висушували, при цьому одержували 0,48г (98%) вказаної в заголовку сполуки. $t_{\text{пл}}$. 278,5-279,2°С. МС: 469 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (DMCO-d_6): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30-3,65 (ш, 6H), 3,82 (m,

1Н), 4,05 (t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,01 (d, 1H, NH).

Одержання броміду 3-[[[9-гідрокси-9Н-флуорен-9-іл)карбоніл]аміно]-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану (приклад 42)

0,245г (0,00073моля) N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9-гідрокси-9Н-флуорен-9-карбоксаміду (приклад 41) розчиняли в 4мл ацетонітрилу і 6 мл CHCl_3 , до отриманого розчину додавали 5,46мл 1М розчину бромистого метилу в ацетонітрилі і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом 96год. Потім розчинники випарювали і залишок тричі упарювали в суміші з ефіром. До залишку додавали ефір і суміш перемішували. Отриману тверду речовину відокремлювали фільтруванням і декілька разів промивали ефіром, при цьому одержували 0,26г (83,8%) вказаної в заголовку сполуки. $t_{\text{пл}}$ 197,5-203,6°C. МС: 349 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,35-3,70 (m, 5H), 3,78 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 6,82 (s, 1H, OH), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 8,81 (d, 1H, NH).

Метод (д)

Одержання

трифторацетату

(3S)-1-циклогексилметил-3-[[[9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану (приклад 36)

28,15мг (0,0842ммоля) N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9Н-ксантен-9-карбоксаміду (приклад 33) розчиняли в 0,5мл ДМСО, додавали розчин 74,37мг (0,421ммоля) (бромметил)циклогексану в 0,5мл ДМСО і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш очищали на картриджі з катіонітом Meга Bond Elut для твердофазної екстракції, який попередньо промивали 0,1М Na_2PO_4 (рН 7,5). Реакційну суміш наносили на картридж, який промивали 2мл ДМСО, а потім тричі порціями по 5мл ацетонітрилом, при цьому елюювали усі вихідні матеріали. Похідне амонію елюювали 5мл 0,03М розчину ТФО в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$, 2:1. Елюат нейтралізували додаванням 300мг полі(4-вінілпіридину), фільтрували й упарювали досуха, при цьому одержували 12,4мг (27,0%) вказаної в заголовку сполуки. МС: 431 [M-CF₃COO]⁺.

Одержання

трифторацетату

(3R)-3-(2-гідрокси-2.2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-[3-(3-гідроксифеноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану (приклад 12)

Вказану в заголовку сполуку одержували (12,7мг, 24%), як описано в прикладі 36 при взаємодії 30мг (0,0861ммоля) N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-2-гідрокси-2.2-дитієн-2-ілацетаміду (приклад 4) (розчиненого в 0,5мл ДМСО) і 78мг (0,418ммоля) 3-(3-хлорпропокси)фенолу (розчиненого у 0,5мл ДМСО). МС: 499 [M-CF₃COO]⁺.

Крім того, в обсяг даного винаходу включені фармацевтичні композиції, які як активний інгредієнт містять принаймні одне похідне хінуклідинаміду формули (I) або (II) у суміші з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Переважно композицію одержують у формі, придатній для перорального введення.

Фармацевтично прийнятний носій або розріджувачі, які змішують з активною сполукою або сполуками з утворенням композиції за даним винаходом, відомі в даній галузі техніки, а вибір фактично використовуваних ексципієнтів залежить від передбачуваного способу введення композиції.

Композиції за даним винаходом переважно призначені для перорального введення. Композиції для перорального введення одержують у формі таблеток, таблеток з покриттям, рідкої лікарської форми для інгаляції, порошкоподібної лікарської форми для інгаляції або лікарської форми у вигляді аерозолі, причому всі вказані форми містять одну або більше сполук за винаходом. Такі препарати одержують відомими способами.

Розріджувачі, які використовуються при одержанні композицій, включають рідкі і тверді розріджувачі, які сумісні з активним інгредієнтом, при необхідності в суміші з барвниками й ароматизаторами. Таблетки і таблетки з покриттям звичайно містять від 1 до 500мг, переважно від 5 до 300мг активного інгредієнта. Композиції для інгаляції можуть містити від 1мкг до 1000мкг, переважно від 10мкг до 800мкг активного інгредієнта. Доза сполуки формули (I) або (II) залежить від необхідної дії і тривалості лікування, при введенні дорослому пацієнту доза звичайно становить від 3мг до 300мг у добу у випадку прийому таблетки, і від 10мкг до 800мкг у добу при введенні інгаляцією.

Фармакологічна дія

Нижче описаний аналіз зв'язування з мускариновими рецепторами людини й дослідження на моделі бронхоспазму в морських свинок.

Дослідження зв'язування з мускариновим рецептором людини

Зв'язування [³H]-NMS з мускариновими рецепторами людини визначали, як описано [Waelbroeck і ін., Mol. Pharmacol., 38, 267-273 (1990)]. Аналіз проводили при 25°C. Використовували мембранні препарати, отримані зі стабільно трансфектованих клітин яєчника китайського хом'ячка K-1 (CHO), які експресують гени мускаринових рецепторів M3 людини.

Для визначення IC₅₀ мембранні препарати суспендували в DPBS при кінцевій концентрації підвиду M3 89мкг/мл. Суспензію мембран інкубували зі сполукою, міченою тритієм, протягом 60хв. Після інкубації мембранну фракцію відокремлювали фільтруванням і визначали зв'язану радіоактивну мітку. Неспецифічне зв'язування визначали при додаванні 10⁻⁴М атропіну. При побудові індивідуальних кривих конкурентного зв'язування аналіз проводили з використанням принаймні шести концентрацій з подвійним повтором.

Отримані результати свідчать про те, що сполуки за даним винаходом мають високу спорідненість до мускаринових рецепторів M3, переважно мускаринових рецепторів людини. Таким чином, у переважних сполук за винаходом величина IC₅₀ становить менше 100нМ. У найбільш переважних сполук, таких, як сполуки, описані в прикладах 1, 3, 4, 8, 10, 11, 19, 30 і 32, описаних нижче, IC₅₀ становить менше 60нМ.

Дослідження на моделі бронхоспазму в морських свинок

Дослідження проводили, як описано [H.Konzett i F.Rossler, Arch. Exp. Path. Pharmacol., 195, 71-74 (1940)]. Водні розчини аналізованих сполук вводили інгаляцією при розпиленні анестезованим самцям морських свинок, які знаходяться на штучному диханні (Dunkin-Hartley). До і після введення лікарського засобу визначали бронхіальну реакцію-відповідь на внутрішньовенне введення ацетилхоліну і реєстрували зміну опірності легень через певні проміжки часу (у відсотках пригнічення бронхоспазму).

Сполуки за даним винаходом інгібували реакцію-відповідь у вигляді бронхоспазму на ацетилхолін з високою і тривалою дією.

На основі отриманих результатів для фахівця в даній галузі є очевидним, що сполуки за даним винаходом мають надзвичайно високу антимускаринову М3 активність і, отже, можуть застосовуватися для лікування захворювань, асоційованих з мускариновим рецептором М3, включаючи респіраторні порушення, такі, як хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), бронхіт, бронхіальна підвищена реактивність, астма, кашель, риніт; урологічні порушення, такі, як нетримання сечі, полакіурія, нейрогенний або нестабільний сечовий міхур, цистоспазматичний і хронічний цистит; шлунково-кишкові порушення, такі, як синдром подразненої товстої кишки, спастичний коліт, дивертикуліт і шлункова виразка; і серцево-судинні захворювання, такі, як синусна брадикардія, індукована блукаючим нервом.

Крім того, у даному винаході пропонується сполука формули (I) або (II) або фармацевтично прийнятна композиція, яка включає сполуку формули (I) або (II), для застосування в способі лікування людини або тварини, насамперед для лікування респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення.

Крім того, у даному винаході пропонується застосування сполуки формули (I) або (II) або фармацевтично прийнятної композиції, яка включає сполуку формули (I) або (II), для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення.

Крім того, сполуки формули (I) або (II) і фармацевтичні композиції, які включають сполуку формули (I) або (II), можна використовувати в способі лікування респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення, причому вказаний спосіб включає введення людині або тварині, які мають потребу в такому лікуванні, ефективної і нетоксичної кількості сполуки формули (I) або (II) або фармацевтичної композиції, яка включає сполуку формули (I) або (II).

Крім того, сполуки формули (I) або (II) і фармацевтичні композиції, які включають сполуку формули (I) або (II), можна використовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами, ефективними при лікуванні вказаних захворювань. Наприклад, з β_2 агоністами, стероїдами, антиалергічними засобами, інгібіторами фосфодієстерази IV або інгібіторами лейкотриєну D4 (LTD4), при одночасному, окремому або послідовному застосуванні при лікуванні респіраторного захворювання.

Даний винахід ілюструється наступними прикладами, які не обмежують його обсяг.

Приклад 1

N-(1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом в. Вихід 0,67г, 15,2%. $t_{пл}$ 185°C. МС: 349 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,30 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,53 (s, 1H, OH), 7,95 (d, 1H, NH).

Приклад 2

Бромід 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та г. Вихід на кінцевій стадії 0,16г, 68%. МС: 363 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,76 (m, 1H), 1,85-2,08 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,30-3,60 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,64 (d, 1H, NH).

Приклад 3

Бромід 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та г. Вихід на кінцевій стадії 0,24г, 82,7%. $t_{пл}$ 180,6-188,3°C. МС: 483 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,78 (m, 1H), 1,90-2,25 (m, 6H), 3,30-3,65 (m, 7H), 3,67-3,80 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,24 (m, 1H), 6,94-7,0 (m, 5H), 7,07 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (s, 1H, OH), 8,74 (d, 1H, NH).

Приклад 4

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом в. Вихід 8,77г, 58,5%. V 169°C. МС: 349 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,30 (m, 1H), 1,42-1,75 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (s, 1H, OH), 7,97 (d, 1H, NH).

Приклад 5

Трифторацетат (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та д. Вихід на кінцевій стадії 0,0124г, 30,2%. МС: 363 [M-CF₃COO]⁺.

Приклад 6

- Трифторацетат (3R)-1-аліл-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та д. Вихід на кінцевій стадії 0,010г, 23,1%. МС: 389 [M-CF₃COO]⁺.
- 5 Приклад 7
Трифторацетат (3R)-1-гептил-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та д. Вихід на кінцевій стадії 0,0118г, 24,4%. МС: 447 [M-CF₃COO]⁺.
- Приклад 8
10 Бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-фенілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та г. Вихід на кінцевій стадії 0,49г, 78%. t_{пл.} 117,3-118,9°C. МС: 467 [M-Br]⁺.
- ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,75 (m, 1H), 1,80-2,05 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,25-3,60 (m, 5H), 3,68 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,45 (m, 2H), 7,62 (s, 1H, OH), 8,70 (d, 1H, NH).
- 15 Приклад 9
Трифторацетат
(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-((E)-3-фенілаліл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та д. Вихід на кінцевій стадії 0,0032г, 6,4%. МС: 465 [M-CF₃COO]⁺.
- 20 Приклад 10
Бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(2-феноксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та г. Вихід на кінцевій стадії 0,470г, 74%. t_{пл.} 112,6-113,9°C. МС: 469 [M-Br]⁺.
- 25 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,77 (m, 1H), 1,90-2,15 (m, 4H), 3,40-3,80 (m, 7H), 3,86 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 6,95-7,0 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,66 (s, 1H, OH), 8,72 (d, 1H, NH).
- Приклад 11
30 Бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-феноксіпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та г. Вихід на кінцевій стадії 0,65г, 80%. t_{пл.} 182°C. МС: 483[M-Br]⁺.
- ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,76 (m, 1H), 1,85-2,25 (m, 6H), 3,25-3,65 (m, 7H), 3,65-3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,23 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,73 (d, 1H, NH).
- 35 Приклад 12
Трифторацетат
(3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-[3-(3-гідроксифеноксі)пропіл]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та д. Вихід на кінцевій стадії 0,0127г, 24,0%. МС: 499 [M-CF₃COO]⁺.
- 40 Приклад 13
Трифторацетат
(3R)-1-(2-бензилоксіетил)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та д. Вихід на кінцевій стадії 0,0146г, 28,4%. МС: 483 [M-CF₃COO]⁺.
- 45 Приклад 14
Бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та г. Вихід на кінцевій стадії 0,49г, 77%. t_{пл.} 111,1-113,2°C. МС: 473 [M-Br]⁺.
- 50 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,75 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 6H), 2,84 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 3H), 3,45-3,62 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,71 (d, 1H, NH).
- Приклад 15
55 N-[(3S)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетамід
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом в. Вихід 0,44г, 7,67%. МС: 349 [M+1]⁺.
- ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,40-1,70 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (ra, 2H), 7,33 (m, 2H).
- Приклад 16
60 Бромід (3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетиламіно)-1-(3-феноксіпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами в та г. Вихід на кінцевій стадії 0,36г, 70,6%. t_{пл.} 172,8-173,9°C. МС: 483 [M-Br]⁺.
- ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,78 (m, 1H), 1,85-2,25 (m, 6H), 3,25-3,65 (m, 7H), 3,70-3,82 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,24 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 5H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,74 (d, 1H, NH).
- 65

Приклад 17

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,2-дитієн-2-іацетамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом б. Вихід 0,31г, 17,3%. $t_{пл}$ 165°C. МС: 333 [M+1]⁺.

5 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,43 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,98 (d, 1H, NH), 7,0 (m, 4H), 7,28 (m, 2H).

Приклад 18

Бромід (3R)-3-(2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами б та г. Вихід на кінцевій стадії 0,21г, 79,8%. $t_{пл}$.

10 135,6-137,1°C. МС: 467 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,83 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 2,0-2,25 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 3,30-3,55 (m, 6H), 3,86 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 4,18 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,93-6,98 (m, 5H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 9,10 (d, 1H, NH).

Приклад 19

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-іацетамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методом б. Вихід 0,12г, 27,9%.

МС: 335 [M+1]⁺.

20 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (суміш діастереомерів 50:50) δ 1,20-1,80 (m, 13H), 2,50-2,90 (m, 6H), 3,04 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 5,98 і 6,01 (s, 1H, OH), 6,93 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,59 (m, 1H, NH).

Приклад 20

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-енамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методом в. Вихід 1,92г,

82,4%. $t_{пл}$ 54,4-58,3°C. МС: 307 [M+1]⁺.

25 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (суміш діастереомерів) δ 1,25 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,45-2,70 (m, 5H), 2,70-3,10 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 5,0-5,10 (m, 2H), 5,60-5,80 (m, 1H), 6,50 і 6,52 (s, 1H, OH), 6,95 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, NH).

Приклад 21

(2*)-N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбутанамід (діастереомер 1.70:30)

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом в. Вихід 0,19г, 34% (у розрахунку на один ізомер). $t_{пл}$.

30 139,0-140,7°C. МС: 295 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (діастереомер 1, 70:30) δ 0,80 (t, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,45-2,70 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 6,28 і 6,31 (s, 1H, OH), 6,94 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, NH).

35 (*): Конфігурація не встановлена.

Приклад 22

(2*)-N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбутанамід (діастереомер 2, 27:73)

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом в. Вихід 0,42г, 75% (у розрахунку на один ізомер). $t_{пл}$.

40 68,9-70,2°C. МС: 295 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (діастереомер 2, 27:73) δ 0,82 (t, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,45-2,70 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 6,29 і 6,32 (s, 1H, OH), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, NH).

(*): Конфігурація не встановлена.

Приклад 23

(2*)-N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-енамід (діастереомер 1)

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом в. Вихід 0,21г, 18,9% (у розрахунку на один ізомер). $t_{пл}$.

45 171,7-173,2°C. МС: 293 [M+1]⁺.

50 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (діастереомер 1) δ 1,27 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,50-2,70 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H, OH), 6,95 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, NH).

(*): Конфігурація не встановлена.

Приклад 24

(2*)-N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-енамід (діастереомер 2)

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом в. Вихід 0,21г, 18,9% (у розрахунку на один ізомер). $t_{пл}$.

55 53,8-55,0°C. МС: 293 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (діастереомер 2) δ 1,27 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,50-2,70 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,74 (s, 1H, OH), 6,96 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, NH).

(*): Конфігурація не встановлена.

Приклад 25

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,3-дифенілпропанамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методом а. Вихід 1,21г,

82,3%. $t_{пл}$ 142°C. МС: 335 [M+1]⁺.

65 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (суміш діастереомерів) δ 0,95-1,30 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 2,14-2,27

(m, 1H), 2,50-2,65 (m, 4H), 2,81-2,96 (m, 2H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 1H), 7,10-7,45 (m, 10H), 8,13 (m, 1H, NH).

Приклад 26

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методом б. Вихід 0,25г, 28,4%. $t_{пл}$ 69,8-73,3°C. МС: 329 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): (суміш діастереомерів) δ 1,25 (m, 3H), 1,35-1,75 (m, 10H), 2,40-2,70 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 5,60 і 5,62 (s, 1H, OH), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 3H).

Приклад 27

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фенілгексанамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методом а. Вихід 1,59г, 63,1%. $t_{пл}$ 136°C. МС: 301 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): (суміш діастереомерів 50:50) δ 0,84 (t, 3H), 1,10-1,60 (m, 9H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 1H), 2,50-2,80 (m, 4H), 2,94 і 3,05 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 8,04 (m, 1H, NH).

Приклад 28

N-(1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9H-ксантен-9-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом б. Вихід 0,28г, 19%. $t_{пл}$ 251°C. МС: 335 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,60 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,51 (d, 1H, NH).

Вказану в заголовку сполуку синтезували також за методом а. Вихід 2,11г, 52,6%.

Приклад 29

Бромід 1-метил-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і г. Вихід на кінцевій стадії 0,25г, 77,6%. $t_{пл}$ 318°C. МС: 349 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 7,08-7,16 (m, 4H), 7,28-7,35 (m, 4H), 8,98 (d, 1H, NH).

Приклад 30

Бромід 1-(3-феноксипропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і г. Вихід на кінцевій стадії 0,44г, 100%. $t_{пл}$ 242°C. МС: 469 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,25-3,70 (m, 7H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,16 (d, 1H, NH).

Приклад 31

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9H-ксантен-9-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом а. Вихід 1,03г, 43,4%. $t_{пл}$ 239,7-241,4°C. МС: 335 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,60 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,52 (d, 1H, NH).

Приклад 32

Бромід (3R)-1-(3-феноксипропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і г. Вихід на кінцевій стадії 0,48г, 98%.

$t_{пл}$ 278,5-279,2°C. МС: 469 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30-3,65 (m, 6H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,01 (d, 1H, NH).

Приклад 33

N-[(3S)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9H-ксантен-9-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом а. Вихід 1,1г, 60%. $t_{пл}$ 244,2-244,9°C. МС: 335 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,60 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,53 (d, 1H, NH).

Приклад 34

Трифторацетат (3S)-1-аліл-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і д. Вихід на кінцевій стадії 0,0091г, 22,1%. МС: 375 [M-CF₃COO]⁺.

Приклад 35

Трифторацетат (3S)-1-гептил-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і д. Вихід на кінцевій стадії 0,0097г, 21,0%. МС: 433 [M-CF₃COO]⁺.

Приклад 36

Трифторацетат (3S)-1-циклогексилметил-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і д. Вихід на кінцевій стадії 0,0124г, 27,0%. МС:

431 [M-CF₃COO]⁺.

Приклад 37

Трифторацетат (3S)-1-(3-циклогексилпропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і д. Вихід на кінцевій стадії 0,0045г, 9,3%. МС:
459 [M-CF₃COO]⁺.

5 Приклад 38

Бромід (3S)-1-(3-феноксипропіл)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану
Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і г. Вихід на кінцевій стадії 0,28г, 85%.

t_{пл.} 279,0-280,4°C. МС: 469 [M-Br]⁺.

10 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,30-3,65 (m, 6H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,11 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,10 (d, 1H, NH).

Приклад 39

Трифторацетат

(3S)-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл]-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

15 Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і д. Вихід на кінцевій стадії 0,0114г, 21,2%. МС:
523 [M-CF₃COO]⁺.

Приклад 40

Трифторацетат

(3S)-1-[5-(2,6-диметилфеноксипентил)-3-[(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

20 Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і д. Вихід на кінцевій стадії 0,0101г, 18,7%. МС:
525 [M-CF₃COO]⁺.

Приклад 41

N-(1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9-гідрокси-9H-флуорен-9-карбоксамід

25 Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом б. Вихід 1,06г, 17,6%. W230°C. МС: 335 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,0-1,30 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 5,45 (ушир, s, 1H), 5,71 (d, 1H, NH), 7,20-7,50 (m, 6H), 7,55-7,70 (m, 2H).

Приклад 42

Бромід 3-[(9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно]-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

30 Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами б та г. Вихід на кінцевій стадії 0,26г, 83,8%. t_{пл.}
197,5-203,6°C. МС: 349 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,35-3,70 (m, 5H), 3,78 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 6,82 (s, 1H, OH), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 8,81 (d, 1H, NH).

Приклад 43

Бромід 3-[(9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл)аміно]-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

35 Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами б та г. Вихід на кінцевій стадії 0,35г, 87,5%. t_{пл.} 264°C.
МС: 469 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10-2,30 (m, 4H), 3,30-3,55 (m, 5H), 3,67 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,20 (m, 1H), 6,82 (s, 1H, OH), 6,97 (m, 3H), 7,32 (m, 4H), 7,43 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 8,88 (d, 1H, NH).

40 Приклад 44

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9-гідрокси-9H-флуорен-9-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом б. Вихід 0,304г, 4%. МС: 335 [M+1]⁺.

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,67-7,62 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,08-5,93 (m, NH, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,52-2,27 (m, 4H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,26-1,17 (m, 2H).

Приклад 45

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иламід

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методом в. Вихід 1,38г, 39%.

50 МС: 289 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃): (суміш діастереомерів) δ 7,36-7,35 (m, 1H), 6,87-6,76 (m, NH, 1H), 6,54-6,52 (m, 1H), 6,34-6,32 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 4H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,70-1,39 (m, 4H).

Приклад 46

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фур-2-ил-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутанамід

55 Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методом в. Вихід 2,4г, 44%.
МС: 385 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃): (суміш діастереомерів) δ 7,39-7,38 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,70-6,67 (m, NH, 1H), 6,41-6,35 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,82-2,19 (m, 9H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,67-1,40 (m, 4H).

60 Приклад 47

N-[(3R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-N-метил-9H-ксантен-9-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом а. Вихід 0,9г, 50%. МС: 349 [M+1]⁺.

65 ¹H-ЯМР (400МГц, 60°C, CDCl₃): δ 7,26-7,19 (m, 4H), 7,10-7,01 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 4,18 (ушир, ш, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,85-2,40 (m, 6H), 1,85-1,20 (m, 5H).

Приклад 48

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетамід

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методом в. Вихід 2,1г, 42%.

5 МС: 453,455 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃): (суміш діастереомерів) δ 7,35-7,20 (m, 2H), 7,08-6,89 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,33-2,22 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,63-1,42 (m, 4H).

Приклад 49

(2S)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетамід

10 Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом б. Вихід 0,650г, 44%. МС: 335 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,24 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,64 (d, NH, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 2,88-2,69 (m, 5H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,69-1,36 (m, 12H).

Приклад 50

Хлорид

15 (3R)-1-[3-(бензотіазол-2-ілокси)пропіл]-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноїламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методами в та г.

На кінцевій стадії час реакції становив 7 діб (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником).

Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ефіром. Вихід 0,337г, 75%. МС: 480 [M-C1]⁺. РХВР: суміш діастереомерів: 49:51.

20 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (суміш діастереомерів) δ 8,53-8,49 (m, NH, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,43-6,38 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,60-3,20 (m, 7H), 2,20-1,65 (m, 7H), 1,87 (s, 3H).

Приклад 51

25 Хлорид

(3R)-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноїламіно)-1-[3-(нафталін-1-ілокси)пропіл]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методами в та г.

На кінцевій стадії час реакції становив 7 діб (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником).

Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ефіром. Вихід 0,252г, 57%. МС: 473 [M-C1]⁺. РХВР: суміш діастереомерів 48:52.

30 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (суміш діастереомерів) δ 8,62-8,58 (m, NH, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,61-7,40 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,46-6,39 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 3H), 3,95-3,30 (m, 8H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,20-1,70 (m, 5H), 1,89 (s, 3H).

Приклад 52

35 Бромід

(3R)-1-[3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноїламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методами в та г.

На кінцевій стадії час реакції становив 2 доби (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником).

40 Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ефіром. Вихід 0,320г, 78%. МС: 467 [M-Br]⁺. РХВР: суміш діастереомерів, 52:48.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (суміш діастереомерів) δ 8,54-8,49 (m, NH, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,45-6,36 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,61-3,28 (m, 7H), 2,15-1,74 (m, 7H), 1,89 (s, 3H).

45 Приклад 53

Бромід

(3R)-3-[[2-(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетил]аміно]-1-(4,4,4-трифторбутил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом г із сполуки, описаної в прикладі 49.

50 Час реакції становив 3 доби (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником). Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ефіром. Вихід 0,183г, 77%. МС: 445 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,28 (d, NH, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,11 (s, OH, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,59-3,30 (m, 5H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 6H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,62-1,30 (m, 8H).

55 Приклад 54

Бромід

(3R)-3-[[2-(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетил]аміно]-1-(2-гідроксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методом г із сполуки, описаної в прикладі 49.

60 Час реакції становив 5 діб (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником). Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ефіром. Вихід 0,174г, 84%. МС: 379 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,24 (d, NH, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,10 (s, OH, 1H), 5,27 (t, OH, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,75-3,20 (m, 5H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 8H).

65 Приклад 55

Бромід

(3R)-1-(4-ацетоксибутил)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетиламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методами в та г. На кінцевій стадії час реакції становив 41 год (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником). Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ефіром. Вихід 0,190г, 88%. МС: 569, 567 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): (суміш діастереомерів) δ 8,72 (d, NH, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36-7,18 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,72-3,26 (m, 6H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,21-1,84 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,95-1,54 (m, 8H).

Приклад 56

Бромід

(3R)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіацетиламіно]-1-(4-етоксикарбонілбутил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методами в та г. На кінцевій стадії час реакції становив 46 год (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником). Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ефіром. Вихід 0,201г, 92%. МС: 583, 581 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): (суміш діастереомерів) δ 8,72 (d, NH, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36-7,18 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,65-3,30 (m, 6H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08-1,48 (m, 9H), 1,18 (t, 3H).

Приклад 57

Бромід

(3R)-1-(3-ціанопропіл)-3-[2-фур-2-іл-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутириламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методами в та г. На кінцевій стадії час реакції становив 3 доби (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником). Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ефіром. Вихід 0,113г, 65%. МС: 452 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): (суміш діастереомерів) δ 8,49-8,40 (m, NH, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,41-6,35 (m, 2H), 6,33 (d, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,36 (m, 5H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 3H), 2,40-1,73 (m, 10H).

Приклад 58

Бромід

(3R)-1-(2-[1,3]діоксолан-2-ілетил)-3-[2-фур-2-іл-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутириламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді суміші діастереомерів за методами в та г. На кінцевій стадії час реакції становив 3 доби (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником). Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ефіром. Вихід 0,128г, 70%. МС: 485 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): (суміш діастереомерів) δ 8,47-8,37 (m, NH, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,40-6,35 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,21 (m, 7H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,41-1,74 (m, 10H).

Приклад 59

Хлорид

(3R)-3-[(9-гідрокси-9H-флуорен-9-іл)карбоніл]аміно]-1-[3-(метилфеніламіно)пропіл]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами б та г. На кінцевій стадії час реакції становив 20 діб (умови: ТГФ/CHCl₃, 1:1, кип'ятіння зі зворотним холодильником). Отриманий продукт очищали промиванням гарячим CHCl₃ і ефіром. Вихід 0,052г, 33%. МС: 482 [M-C1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,86 (d, NH, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,45-7,16 (m, 8H), 6,81-6,62 (m, 4H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,76-3,53 (m, 2H), 3,43-3,17 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 2,23-1,77 (m, 7H).

Приклад 60

Бромід (3R)-3-[метил-(9H-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-(3-пірол-1-ілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і г. На кінцевій стадії час реакції становив 2 доби (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником). Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ТГФ і ефіром. Вихід 0,257г, 83%. МС: 456 [M-Br]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,34-7,06 (m, 8H), 6,78 (m, 2H), 6,01 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,72-3,25 (m, 6H), 3,39 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,22-1,88 (m, 7H).

Приклад 61

Хлорид

(3R)-1-[3-(дифеніл-4-ілокси)пропіл]-3-[метил-(9H-ксантен-9-карбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану

Вказану в заголовку сполуку синтезували за методами а і г. На кінцевій стадії час реакції становив 11 діб (умови: ТГФ, кип'ятіння зі зворотним холодильником). Отриманий продукт очищали декількома промиваннями ТГФ і ефіром. Вихід 0,195г, 57%. МС: 559 [M-C1]⁺.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,62 (d, 4H), 7,47-7,02 (m, 13H), 5,77 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,82-3,31 (m, 8H), 3,42 (s, 3H), 2,25-1,91 (m, 7H).

Фармацевтичні композиції за даним винаходом і способи їх одержання ілюструються наступними прикладами.

Приклад 62

Одержання фармацевтичної композиції у вигляді таблеток
Склад:

5	Сполука за даним винаходом	5,0мг
	Лактоза	113,6мг
	Мікрокристалічна целюлоза	28,4мг
	Пухкий кремнієвий ангідрид	1,5мг
	Стеарат магнію	1,5мг

10 15г Сполуки за даним винаходом перемішували з використанням змішувача з 340,8г лактози і 85,2г мікрокристалічної целюлози. Суміш піддавали формуванню під тиском з використанням валкового преса з утворенням пластівчастого спресованого матеріалу. Пластівчастий спресований матеріал подрібнювали на молотковому млині і порошкоподібний матеріал просіювали через сито 20меш. Потім до просіяного матеріалу додавали 4,5г пухкого, кремнієвого ангідриду і 4,5г стеарату магнію і суміш перемішували. Суміш пресували на

15 таблетувальній машині, обладнаній формою діаметром 7,5мм, при цьому одержували 3000 таблеток, кожна масою 150мг.

Приклад 63

Одержання фармацевтичної композиції у вигляді таблеток з покриттям

Склад:

20	Сполука за даним винаходом	5,0мг
	Лактоза	95,2мг
	Кукурудзяний крохмаль	40,8мг
25	Полівінілпіролідон K25	7,5мг
	Стеарат магнію	1,5мг
	Гідроксипропілцелюлоза	2,3мг
	Поліетиленгліколь 6000	0,4мг
	Діоксид титану	1,1мг
30	Очищений тальк	0,7мг

15г Сполуки за даним винаходом змішували в змішувачі для гранулювання в киплячому шарі з 285,6г лактози і 122,4г кукурудзяного крохмалю. В окремій посудині 22,5г полівінілпіролідону розчиняли в 127,5г води для одержання сполучного розчину. На вказану суміш у машині для гранулювання наносили сполучний розчин з утворенням гранул. До отриманих гранул додавали 4,5г стеарату магнію і суміш перемішували. Отриману суміш пресували на таблетувальній машині, обладнаною двовігнутою формою діаметром 6,5мм, при цьому одержували 3000 таблеток, кожна масою 150мг.

В окремій посудині одержували розчин покриття, для цього в 72,6г води змішували 6,9г гідроксипропілметилцелюлози 2910, 1,2г поліетиленгліколю 6000, 3,3г діоксиду титану і 2,1г очищеного тальку. Отриманим розчином покривали 3000 таблеток, отриманих вище, при цьому одержували таблетки з плівковим покриттям, кожна масою 154,5мг.

Приклад 64

Одержання фармацевтичної композиції у вигляді рідкої лікарської форми для інгаляції

Склад:

45	Сполука за даним винаходом	400мкг
	Фізіологічний розчин	1мл

40мг Сполуки за даним винаходом розчиняли в 90мл фізіологічного розчину і доводили до загального об'єму 100мл додаванням фізіологічного розчину. Отриманий розчин фасували по 1мл в ампули об'ємом 1мл, а потім стерилізували при 115°C впродовж 30хв з утворенням рідкої лікарської форми для інгаляції.

Приклад 65

Одержання фармацевтичної композиції у вигляді порошкоподібної лікарської форми для інгаляції

Склад:

55	Сполука за даним винаходом	200мкг
	Лактоза	4000мкг

20г Сполуки за даним винаходом рівномірно змішували з 400г лактози й отриманою сумішшю порціями по 200мг заповнювали інгалятор для ексклюзивного застосування у вигляді порошкоподібної лікарської форми для інгаляції.

Приклад 66

Одержання фармацевтичної композиції у вигляді лікарської форми для інгаляції аерозолем

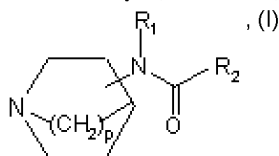
Склад:

65	Сполука за даним винаходом	200мкг
	Дигідратований (абсолютний) етанол USP	8400мкг

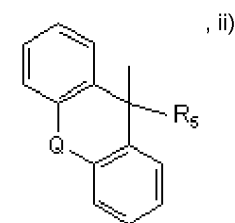
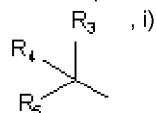
Концентрат активного інгредієнта одержували при розчиненні 0,0480г сполуки за даним винаходом в 2,0160г етилового спирту. Концентрат поміщали у відповідний апарат для наповнення контейнерів. Потім концентратом активного інгредієнта заповнювали контейнер, вільний простір над розчином продували азотом або парами HFC-134A (інгредієнти для продування повинні містити не більше 1млн. частини кисню) і закривали клапаном. Потім закритий контейнер заповнювали під тиском 11,2344г газу-витискувача HFC-134A.

Формула винаходу

1. Сполука, яка є похідною хінуклідинаміду формули (I)



де R_1 означає водень або необов'язково заміщену (нижч.)алкілну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, R_2 означає групу формули i) або ii)



де

R_3 означає групу, вибрану з ряду феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл або 3-тієніл,

R_4 означає групу, вибрану з ряду необов'язково заміщений (нижч.)алкіл, необов'язково заміщений (нижч.)алкеніл, необов'язково заміщений (нижч.)алкініл, циклоалкіл, циклоалкілметил, феніл, бензил, фенетил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл або 3-тієніл,

а R_5 означає водень або гідрокси, метил або $-CH_2OH$ групу,

бензолні цикли у формулі ii) і циклічні групи R_3 і R_4 кожна незалежно і необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка включає галоген, необов'язково заміщений (нижч.)алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, гідрокси, необов'язково заміщений (нижч.)алкокси з прямим або розгалуженим ланцюгом, нітрогрупу, ціаногрупу, $-CO_2R'$ або $-NR'R''$, де R' і R'' кожен незалежно означає водень або необов'язково заміщений (нижч.)алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, або R' і R'' разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклічну групу,

Q означає простий зв'язок або $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ або групу $-CH=CH-$,

p дорівнює 1 або 2, а амідна група розташована в положеннях 2, 3 або 4

азабіциклічного циклу,

або фармацевтично прийнятні солі вказаної сполуки, у тому числі солі четвертинного амонію,

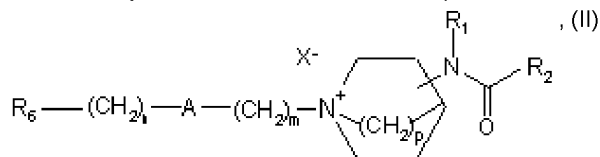
і всі її індивідуальні стереоізомери і їх суміші,

за умови, що, якщо p дорівнює 2, амідна група розташована в положенні 3 хінуклідинового циклу, R_1 означає водень, а R_3 і R_4 обидва означають незаміщений феніл, то

- якщо вказана сполука не означає фармацевтично прийнятну сіль або означає гідрохлорид, то R_5 не означає водень або гідрокси, і

- якщо вказана сполука означає сіль четвертинного амонію, який містить метильну групу, приєднану до атома азоту хінуклідинового циклу, то R_5 не означає гідрокси.

2. Сполука за п. 1, яка є сіллю четвертинного амонію формули (II)



де R_1 , R_2 і p мають значення, вказані в п. 1,

m означає ціле число від 0 до 8,

n означає ціле число від 0 до 4,

A означає групу, вибрану з ряду $-CH_2$, $-CH=CR'$, $-CR'=CH-$, $-CR'R''$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ і $-NR'$,

де R' і R" мають значення, вказані в п. 1, R₆ означає водень або групу, вибрану з ряду необов'язково заміщений (нижч.)алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, гідрокси, необов'язково заміщений (нижч.)алкокси з прямим або розгалуженим ланцюгом, ціаногрупу, нітрогрупу, -CH=CR'R", -C(O)OR', -OC(O)R' -SC(O)R', -C(O)NR'R", -NR'C(O)OR", -NR'C(O)NR", циклоалкіл, феніл, нафталініл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, бензо[1,3]діоксоліл, гетероарил або гетероцикліл; R' і R" мають значення, вказані в п. 1; і де циклічні групи R₆ незалежно заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка включає галоген, гідрокси, необов'язково заміщений (нижч.)алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, феніл, -OR', -SR', -NR'R", -NHCOR', -CONR'R", -CN, -NO₂ і -COOR'; R' і R" мають значення, вказані в п. 1,

X⁻ означає фармацевтично прийнятний аніон моно- або полівалентної кислоти, і всі індивідуальні стереоізомери і їх суміші,

за умови, що, якщо р дорівнює 2, амідна група розташована в положенні 3 хінуклідинового циклу, R₁ означає водень, а R₃ і R₄ обидва означають незаміщений феніл, R₅ означає гідрокси, то в сполуках формули (II) фрагмент R₆-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m- не означає метильну групу.

3. Сполука за п. 1 або 2, де R₁ означає водень, метил або етил.

4. Сполука за п. 3, де R₁ означає водень.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R₂ означає групу формули i), де R₃ означає групу, вибрану з ряду феніл, 2-тієніл, 3-тієніл або 2-фурил, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену.

6. Сполука за п. 5, де R₂ означає групу формули i), де R₃ означає феніл, 2-тієніл або 2-фурил, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену.

7. Сполука за будь-яким з пп. 5-6, де R₂ означає групу формули i), де R₃ означає феніл або 2-тієніл.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R₄ означає групу з прямим ланцюгом, вибрану з ряду етил, н-бутил, вініл, аліл, 1-пропеніл і 1-пропініл, або групу, вибрану з ряду циклопентил, циклогексил, феніл, бензил, фенетил, 2-тієніл і 3-фурил, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену, метильними або метоксигрупами.

9. Сполука за п. 8, де R₄ означає групу з прямим ланцюгом, вибрану з ряду етил, н-бутил, вініл, аліл і 1-пропініл, або групу, вибрану з ряду циклопентил, феніл, бензил, фенетил і 2-тієніл, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену, метильними або метоксигрупами.

10. Сполука за будь-яким з пп. 8-9, де R₄ означає групу, вибрану з ряду етил, н-бутил, вініл, аліл, циклопентил, феніл, бензил або 2-тієніл.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R₂ означає групу формули ii), де Q означає простий зв'язок або атом кисню.

12. Сполука за будь-яким з вищевказаних пунктів, де R₅ означає водень або гідрокси.

13. Сполука за будь-яким з вищевказаних пунктів, де р дорівнює 2, а амідна група розташована в положеннях 3 або 4 азабіциклічного циклу.

14. Сполука за п. 13, де амідна група розташована в положенні 3 азабіциклічного циклу.

15. Сполука формули (II) за будь-яким з пп. 2-14, де m означає ціле число від 0 до 6, а n означає ціле число від 0 до 4; A означає групу, вибрану з ряду -CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(O)-, -NR'- і -S-; а R₆ означає водень, ціаногрупу, нітрогрупу, -C(O)OR', -OC(O)R', -SC(O)R', -CH=CH₂, -CH=CR'R", C(O)NR'R", C₁-C₄алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену, C₁-C₄алкоксигрупу з прямим ланцюгом, необов'язково заміщену одним або більше атомами або галогену гідроксигрупами, або циклічну групу, необов'язково заміщену одним або більше замісниками, вибраними з атомів галогену, груп формули -C(O)NR'R" і метильних, гідрокси, нітро і фенільних груп, причому циклічну групу вибирають з ряду циклогексил, феніл, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 2-тієніл, 1-піролідініл, 1-піроліл, бензо[1,3]діоксоліл, 2-бензотіазоліл, нафталініл і діоксоліл.

16. Сполука за п. 15, де m означає ціле число від 0 до 5, а n означає ціле число від 0 до 2; A означає групу, вибрану з ряду -CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(O)-, -NR' і -S-; а R₆ означає водень, ціаногрупу, -C(O)OR', -OC(O)R', -SC(O)R', -CH=CH₂, -C(O)NR'R", C₁-C₄алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, трифторметил, або циклічну групу, вибрану з ряду циклогексил, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл, 2-тієніл, 1-піроліл, бензо[1,3]діоксоліл, 2-бензотіазоліл, нафталініл, діоксоліл і феніл, який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка включає галоген, групи формули -C(O)NR'R", метильних, гідрокси і фенільних груп.

17. Сполука за будь-яким з п. 15 і 16, де m означає ціле число від 0 до 5, а n означає ціле число від 0 до 2; A означає групу, вибрану з ряду -CH₂-, -CH=CH-, -O-, а R₆ вибирають з ряду водень, C₁-C₄алкіл із прямим ланцюгом, -CH=CH₂, циклогексил, феніл, незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з ряду метил, гідрокси, 5,6,7,8-тетрагідронафталініл і 2-тієніл.

18. Сполука за п. 17, де фрагмент R₆-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m- означає метил, 3-феноксипропіл, 3-(3-гідроксифеноксипропіл), аліл, гептал, 3-фенілпропіл, 3-феніلالіл, 2-феноксіетил, 2-бензилоксіетил, циклогексилметил, 3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл, 5-(2,6-диметилфеноксипентил,

3-тієн-2-ілпропіл або 3-циклогексилпропіл, а X⁻ означає бромід або трифторацетат.

19. Сполука за будь-яким з вищевказаних пунктів, яка означає індивідуальний ізомер.

20. Сполука за п. 1 або 2, вибрана з наступних сполук:

N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетамід,

N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетамід,

N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетамід,

N- [(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,2-дитієн-2-ілацетамід,

- 5 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-іацетамід,
 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілпент-4-енамід,
 (2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбутанамід (діастереомер 1),
 (2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбутанамід (діастереомер 2),
 (2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-енамід (діастереомер 1),
 (2*)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-гідрокси-2-тієн-2-ілбут-3-енамід (діастереомер 2),
- 10 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,3-дифенілпропанамід,
 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілацетамід,
 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-фенілгексанамід,
 N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9Н-ксантен-9-карбоксамід,
 15 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9Н-ксантен-9-карбоксамід,
 N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-9Н-ксантен-9-карбоксамід,
 N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-9-гідрокси-9Н-флуорен-9-карбоксамід,
 N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-N-метил-9Н-ксантен-9-карбоксамід,
 (2S)-N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-іацетамід,
 20 бромід 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід 3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 трифторацетат (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 трифторацетат (3R)-1-аліл-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 25 трифторацетат (3R)-1-гептил-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(3-фенілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 трифторацетат (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(E)-3-фенілаліл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(2-феноксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 30 трифторацетат
 (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-[3-(3-гідроксифеноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 трифторацетат (3R)-1-(2-бензилоксіетил)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-азонійбіцикло
 [2.2.2]октану,
 бромід (3R)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(3-тієн-2-ілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2] октану,
 35 бромід (3S)-3-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід (3R)-3-(2,2-дитієн-2-іацетиламіно)-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід 1-метил-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід 1-(3-феноксипропіл)-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід (3R)-1-(3-феноксипропіл)-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 40 трифторацетат (3S)-1-аліл-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 трифторацетат (3S)-1-гептил-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 трифторацетат (3S)-1-циклогексилметил-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 трифторацетат (3S)-1-(3-циклогексилпропіл)-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід (3S)-1-(3-феноксипропіл)-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 45 трифторацетат
 (3S)-1-[3-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ілокси)пропіл]-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.
 2]октану,
 трифторацетат
 (3S)-1-[5-(2,6-диметилфеноксипентил)-3-[(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 50 бромід 3-[[[9-гідрокси-9Н-флуорен-9-іл)карбоніл]аміно]-1-метил-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід 3-[[[9-гідрокси-9Н-флуорен-9-іл)карбоніл]аміно]-1-(3-феноксипропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 форміат
 (3R)-1-[3-(2-карбамоілфеноксипропіл)-3-[[[9-гідрокси-9Н-флуорен-9-іл)карбоніл]аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]ок
 тану,
 55 форміат
 (3R)-1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]-3-[[[9-гідрокси-9Н-флуорен-9-іл)карбоніл]аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]окт
 ану,
 хлорид
 (3R)-3-[[[9-гідрокси-9Н-флуорен-9-іл)карбоніл]аміно]-1-[3-(метилфеніламіно)пропіл]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 60 форміат
 (3R)-3-[[[9-гідрокси-9Н-флуорен-9-іл)карбоніл]аміно]-1-(3-фенілсульфанілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 бромід (3R)-3-[метил-(9Н-ксантен-9-ілкарбоніл)аміно]-1-(3-пірол-1-ілпропіл)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 хлорид
 (3R)-1-[3-(дифеніл-4-ілокси)пропіл]-3-[метил-(9Н-ксантен-9-карбоніл)аміно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
 65 хлорид
 (3R)-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноіламіно)-1-[3-(нафталін-1-ілокси)пропіл]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,

бромід
(3R)-1-[3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)пропіл]-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноїламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,

5 хлорид
(3R)-1-[3-(бензотіазол-2-ілокси)пропіл]-3-(2-фур-2-ил-2-гідроксипент-3-иноїламіно)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід

(3R)-3-{{(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетил]аміно}-1-(2-гідроксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
форміат

10 (3R)-3-{{(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетил]аміно}-1-(2-етоксіетил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід

(3R)-3-{{(2S)-2-циклопентил-2-гідрокси-2-тієн-2-ілацетил]аміно}-1-(4,4,4-трифторбутил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід

15 (3R)-1-(4-ацетоксибутил)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіяцетиламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід

(3R)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіяцетиламіно]-1-(4-етоксикарбонілбутил)-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
форміат

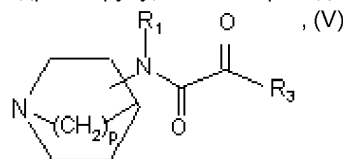
20 (3R)-1-(3-ацетилсульфанілпропіл)-3-[2-(5-бромтієн-2-іл)-2-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідроксіяцетиламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід

(3R)-1-(3-ціанопропіл)-3-[2-фур-2-ил-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутириламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
форміат

25 (3R)-1-(2-карбамоїлетил)-3-[2-фур-2-ил-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутириламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану,
бромід

(3R)-1-(2-[1,3]діоксолан-2-ілетил)-3-[2-фур-2-ил-2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)бутириламіно]-1-азонійбіцикло[2.2.2]октану.

30 21. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, де R_2 означає групу формули i), а R_5 означає гідроксигрупу, за яким проводять взаємодію сполуки формули (V)



35 де R_1 і R_3 мають значення, вказані в п. 1, з відповідною металоорганічною сполукою R_4 -[Mg,Li], де R_4 має значення, вказані в п. 1.

40 22. Сполука формули (V), вибрана з ряду
N-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил-2-оксо-2-тієн-2-ілацетамід,
N-[(3R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-оксо-2-тієн-2-ілацетамід,
N-[(3S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил]-2-оксо-2-тієн-2-ілацетамід.

45 23. Спосіб одержання сполуки формули (II) за п. 2, за яким проводять взаємодію сполуки формули (I) за п. 1 з алкілувальним агентом формули R_6 -(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-W, де R_6 , n, A і m мають значення, вказані в п. 2, а W означає будь-яку придатну групу, яка вилучається.

24. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-20, у суміші з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

50 25. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 для лікування патологічного стану або захворювання, інтенсивність симптомів якого знижується завдяки антагоністичному впливу на мускаринові рецептори M3.

26. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-20 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування патологічного стану або захворювання, інтенсивність симптомів якого знижується завдяки антагоністичному впливу на мускаринові рецептори M3.

55 27. Застосування за п. 26, де патологічний стан означає респіраторне, урологічне або шлунково-кишкове захворювання або порушення.

28. Спосіб лікування суб'єкта, який страждає від патологічного стану або захворювання, що є чутливими до покращення шляхом антагонізму мускаринових рецепторів M3, при якому вказаному суб'єкту вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пунктів 1-20.

60 29. Спосіб за п. 28, де патологічний стан означає респіраторне, урологічне або шлунково-кишкове захворювання або порушення.

30. Комбінований продукт, який містить (1) сполуку за будь-яким з пп. 1-20 і (2) іншу сполуку, ефективну при лікуванні респіраторного, урологічного або шлунково-кишкового захворювання або порушення при одночасному, окремому або послідовному застосуванні.

65 31. Комбінований продукт за п. 30, який містить (1) сполуку за будь-яким з пп. 1-20 і (2) агоніст β_2 ; стероїд, антиалергічний засіб, інгібітор фосфодіестерази IV і/або антагоніст лейкотриєну D4 (LTD4) при одночасному, окремому або послідовному застосуванні при лікуванні респіраторного захворювання.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 18, 12.11.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 8 0 8 3 2 C 2

U A 8 0 8 3 2 C 2