

Настоящее изобретение относится к новым производным соединений 8-азониабисцикло[3,2,1]октанов, фармацевтическим композициям, способам их изготовления и их применению для лечения заболеваний, опосредованных M_3 мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами.

Холинергические нейроны периферической и центральной нервной системы высвобождают ацетилхолин, который воздействует на множество различных биологических процессов путем взаимодействия с двумя главными классами ацетилхолиновых рецепторов, представленных никотиновыми и мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами. Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (mAChRs) принадлежат к суперсемейству рецепторов с иммобилизованным G-белком, где имеется семь трансмембранных доменов. Существует пять подтипов mAChRs, обозначаемых M_1 - M_5 , и каждый из подтипов представляет собой продукт отдельного гена. У каждого из этих пяти подтипов проявляются уникальные фармакологические свойства. Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы широко распространены в органах позвоночных животных, и эти рецепторы могут являться медиаторами или торможения, или возбуждения. Например, в гладкой мускулатуре дыхательных путей, мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта M_3 mAChRs вызывают реакции сокращения. Обзор этих данных можно прочитать в (Brown, 1989, 247).

При некоторых различных патофизиологических состояниях отмечается дисфункция мускариновых ацетилхолиновых рецепторов. Например, состояние воспаления при астме и хронической обструктивной болезни легких (COPD) ведет к потере у M_2 мускариновых ацетилхолиновых ауторецепторов функции торможения парасимпатических нервов, иннервирующих гладкие мышцы легких, что вызывает увеличение высвобождения ацетилхолина с последующей вагусной стимуляцией. Такая дисфункция mAChRs приводит к повышенной реактивности дыхательных путей, вызванной усилением стимуляции M_3 mAChRs (Costello, Evans, et al. 1999, 72) (Minette, Lammers, et al. 1989, 248). Аналогично, состояние воспаления желудочно-кишечного тракта при воспалительной болезни кишечника (IBD) приводит к M_3 mAChRs-опосредованной гиперкинезии (Oprins, Meijer, et al. 2000, 245). Также выявлялось недержание мочи вследствие гиперсократимости, вызванной усилением стимуляции M_3 mAChRs (Hegde & Eglén, 1999, 251). Таким образом, идентификация подтип-селективных антагонистов mAChRs может быть полезной для лечения этих mAChRs-опосредованных болезней.

Несмотря на большое количество доказательств в поддержку использования антимускариновых рецепторов для лечения ряда клинических состояний, в клинике применяется относительно мало антимускариновых соединений. Таким образом, существует потребность в новых соединениях, способных вызывать блокаду M_3 mAChRs. Соединения, являющиеся ингибиторами связывания mAChRs, могут иметь эффект при состояниях, связанных с усилением стимуляции M_3 mAChRs, таких как астма, COPD, IBD и недержание мочи.

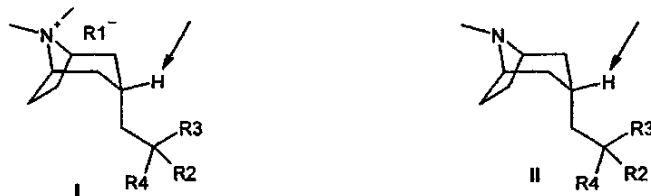
Сущность изобретения

Настоящее изобретение касается способа лечения заболевания, опосредованного мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами (mAChRs), в котором ацетилхолин связывается с M_3 mAChRs, при этом способ содержит введение эффективного количества соединения формулы (I), или формулы (II) [кроме соединения формулы (II), где R2 и R3 представляют собой 2-тиофен и R4 представляет собой -OC(O)CH₃], или их фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования связывания ацетилхолина его рецепторами у млекопитающих, нуждающихся в таком лечении, который включает введение вышеупомянутому млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II).

Настоящее изобретение также относится к новым соединениям формулы (I) или формулы (II) и фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I) или формулы (II) и фармацевтический носитель или разбавитель.

Соединения формулы (I) или формулы (II), используемые согласно изобретению, представлены следующей структурой:



в которых

обозначенный атом водорода H находится в экзо-положении;

R1⁻ представляет собой анион, связанный с положительным зарядом атома N. R1⁻ может представлять собой хлорид, бромид, йодид, сульфат, бензолсульфонат и толуолсульфонат, но не ограничивается вышеперечисленным;

R2 и R3 независимо выбраны из группы, состоящей из прямой или разветвленной цепи групп низших алкилов (предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода), циклоалкильных групп (имеющих от 5 до 6 атомов углерода), циклоалкилалкила (имеющего 6-10 атомов углерода), гетероциклоалкила (имеющего 5-6 атомов углерода) и N или O в качестве гетероатома, гетероциклоалкилалкила (имеющего 6-10 атомов

углерода) и N или O в качестве гетероатома, арила, необязательно замещенного арила, гетероарила и необязательно замещенного гетероарила;

R4 выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₁₂)циклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₁-C₆)алкил(C₃-C₁₂)циклоалкила, (C₁-C₆)алкил(C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила, гетероарила, (C₁-C₆)алкиларила, (C₁-C₆)алкилгетероарила, -OR₅, -CH₂OR₅, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R₆, -CO₂R₇, -CH₂NH₂, -CH₂N(R₇)SO₂R₅, -SO₂N(R₇)(R₈), -CON(R₇)(R₈), -CH₂N(R₈)CO(R₆), -CH₂N(R₈)SO₂(R₆), -CH₂N(R₈)CO₂(R₅), -CH₂N(R₈)CONH(R₇);

R5 выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкил(C₃-C₁₂)циклоалкила, (C₁-C₆)алкил(C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₁-C₆)алкиларила, (C₁-C₆)алкилгетероарила;

R6 выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₁₂)циклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₁-C₆)алкил(C₃-C₁₂)циклоалкила, (C₁-C₆)алкил(C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила, гетероарила, (C₁-C₆)алкиларила, (C₁-C₆)алкилгетероарила;

R7 и R8 независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₁₂)циклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₁-C₆)алкил(C₃-C₁₂)циклоалкила, (C₁-C₆)алкил(C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₁-C₆)алкиларила и (C₁-C₆)алкилгетероарила.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли известны специалистам в данной области техники и включают основные соли неорганических и органических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метансульфокислота, этансульфокислота, уксусная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, фенилуксусная кислота и миндальная кислота. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) или формулы (II) могут также образовываться с фармацевтически приемлемым катионом. Подходящие фармацевтически приемлемые катионы известны специалистам в данной области техники и включают щелочные, щелочно-земельные, аммониевые и четверичные аммониевые катионы.

Термины, используемые в настоящем изобретении, означают следующее.

"Галогены" представляют собой все галогены, включая хлор, фтор, бром и йод.

"C₁₋₁₀Алкил" или "алкил" представляет собой функциональную группу в виде как прямой, так и разветвленной цепи, имеющей от 1 до 10 атомов углерода, если длина цепи не ограничена иначе, включающей метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил и т.п., но не ограниченной этим.

"Циклоалкил" приводится в настоящем изобретении для обозначения циклической функциональной группы, предпочтительно имеющей от 3 до 8 атомов углерода, включающей циклопропил, циклопентил, циклогексил, и т.п., но не ограничивается этим.

"Алкенил" приводится в настоящем изобретении для обозначения функциональной группы прямой или разветвленной цепи, имеющей от 2 до 10 атомов углерода, если длина цепи не ограничена иначе, включающей винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и т.п., но не ограничивается этим.

"Арил" представляет собой фенил и нафтил.

"Гетероарил" (самостоятельно или в любой комбинации, такой как "гетероариллокси" или "гетероарилалкил") представляет собой 5-10-членную систему ароматических колец, в которой одно или более колец содержит 1 или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O или S, таких как пиррол, пиразол, фуран, тиофен, хинолин, изохинолин, хиназолинил, пиридин, пиримидин, оксазол, тетразол, тиазол, тиадиазол, триазол, имидазол или бензимидазол, но не ограничивается этим.

"Гетероциклический" (самостоятельно или в любой комбинации, такой как "гетероциклоалкил") представляет собой насыщенные или частично ненасыщенные 4-10-членные кольцевые системы, в которых одно или более колец содержит 1 или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O или S, таких как пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрагидропиран, тиоморфолин или имидазолидин, но не ограничивается этим. Кроме того, сера может быть необязательно окислена до сульфона или сульфоксида.

"Арилалкил", или "гетероарилалкил", или "гетероциклоалкил" приводится в настоящем изобретении для обозначения C₁₋₁₀алкила, как указано выше, присоединенного к арильной, гетероарильной или гетероциклической функциональной группе, если не указано иное.

"Сульфинил" представляет собой оксид S(O) соответствующего сульфида, термин "тио" относится к сульфиду, и термин "сульфонил" относится к полностью окисленной функциональной группе S(O)₂.

"В которой две функциональные группы R₁ (или две функциональные группы Y) могут вместе образовывать насыщенное или ненасыщенное 5- или 6-членное кольцо" приводится в настоящем изобретении для обозначения ароматической кольцевой системы, такой как нафталин, или обозначает фенильную функциональную группу, присоединенную к 6-членному частично насыщенному или ненасыщенному кольцу, такую как C₆-циклоалкенильная функциональная группа, то есть гексен, или C₅-циклоалкенильная функциональная группа, такую как циклопентен.

Предпочтительные соединения, полезные для настоящего изобретения, включают

(эндо)-3-(2-метокси-2,2-дитиофен-2-илэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид;

3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионитрил;

(эндо)-8-метил-3-(2,2,2-трифенилэтил)-8-азабицикло[3,2,1]октан;

3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионамид;

3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионовую кислоту;
 (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид;
 (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан бромид;
 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропан-1-ол;
 N-бензил-3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионамид;
 (эндо)-3-(2-карбамоил-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид;
 1-бензил-3-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]мочевину;
 1-этил-3-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]мочевину;
 N-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]ацетамид;
 N-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]бензамид;
 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дитиофен-2-илпропионитрил;
 (эндо)-3-(2-циано-2,2-дитиофен-2-илэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид;
 N-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]бензолсульфонамид;
 [3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]мочевину;
 N-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]метансульфонамид и
 (эндо)-3-{2,2-дифенил-3-[(1-фенилметаноил)амино]пропил}-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан бромид.

Более предпочтительные соединения настоящего изобретения включают
 (эндо)-3-(2-метокси-2,2-дитиофен-2-илэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид;
 (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид;
 (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан бромид;
 (эндо)-3-(2-карбамоил-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид;
 (эндо)-3-(2-циано-2,2-дитиофен-2-илэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид и
 (эндо)-3-{2,2-дифенил-3-[(1-фенилметаноил)амино]пропил}-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан бромид.

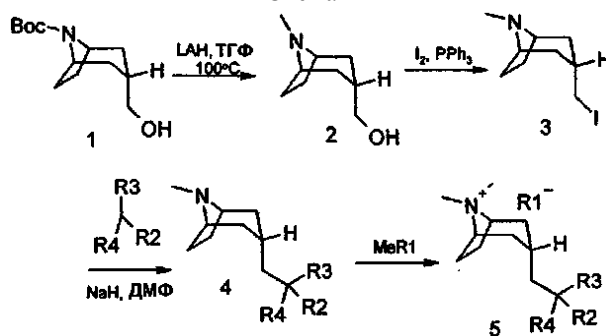
Способы получения

Получение

Получение соединений формулы (I) и формулы (II) можно осуществлять с применением способов синтеза, некоторые из которых показаны далее на схемах. Синтез, осуществленный по этим схемам, применяется для получения соединений формулы (I) и формулы (II), имеющих ряд различающихся R1, R2, R3 и R4, которые вступают в реакцию с заместителями, соответствующим образом защищенными, для достижения совместимости с реакциями настоящего изобретения. В этом случае последующее снятие защитных групп предоставляет соединениям возможность, в целом, раскрыть их природу. Ряд показанных схем содержат соединения только формулы (II), тем не менее, они приводятся лишь для иллюстрации.

Схема I представляет общий способ получения. Синтез начинают с соединения 1. Восстановление с алюмогидридом лития (LAH) дает спирт 2. Замещение йодом дает соединение 3. Реакция связывания с анионом, полученная из HCR2(R3)(R4), дает затем соединение 4, которое легко превращается в аммониевую соль 5.

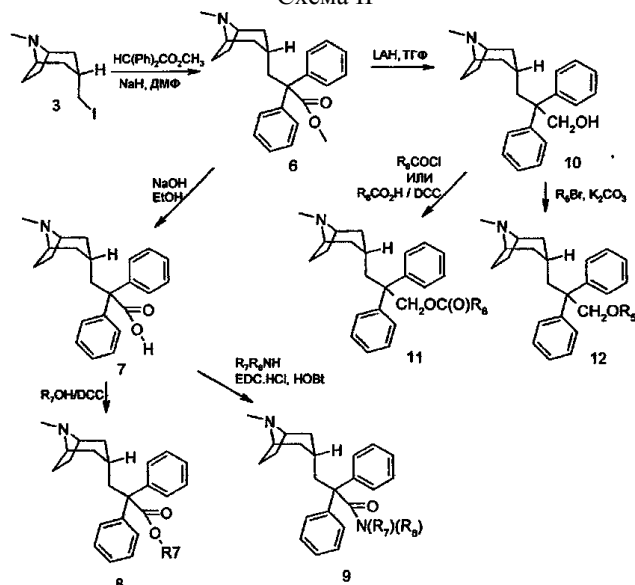
Схема I



Более конкретный способ получения, приводящий к соединению с формулой (II), приводится на схеме II. Алкилирование сложного эфира HC(Ph)₂CO₂CH₃ соединением 3 дает соединение 6. Гидролиз соединения 6 приводит к образованию кислоты 7. Опосредованная 1,3-дициклогексилкарбодиимидом (DCC) конденсация кислоты с спиртом (R7)ОН приводит к образованию затем сложного эфира 8. Конденсацией кислоты 7 с амином (R7)(R8)NH в подходящих условиях для связывания амида, хорошо известных специалистам в данной области техники, получают амид 9, такой как 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDC-HCl) и 1-гидроксibenзотриазол гидрат (HOBt). Восстановлением полученного спирта 6 получают соединение 10. Реакция соединения 10 с хлорангидридом кислоты (R6)COCl или кислотой (R6)CO₂H приводит к образованию сложного эфира 11. Алкилирование соединения 10 с подходящими реагентами, такими как (R5)Br, дает затем соединение 12.

Соединения со структурами, сходными с соединениями 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12, превращали в соответствующие аммониевые соли путем реакции с подходящими реагентами, такими как MeBr и MeI (не показанными на схеме). В некоторых способах получения использовали способы введения и снятия защитных групп.

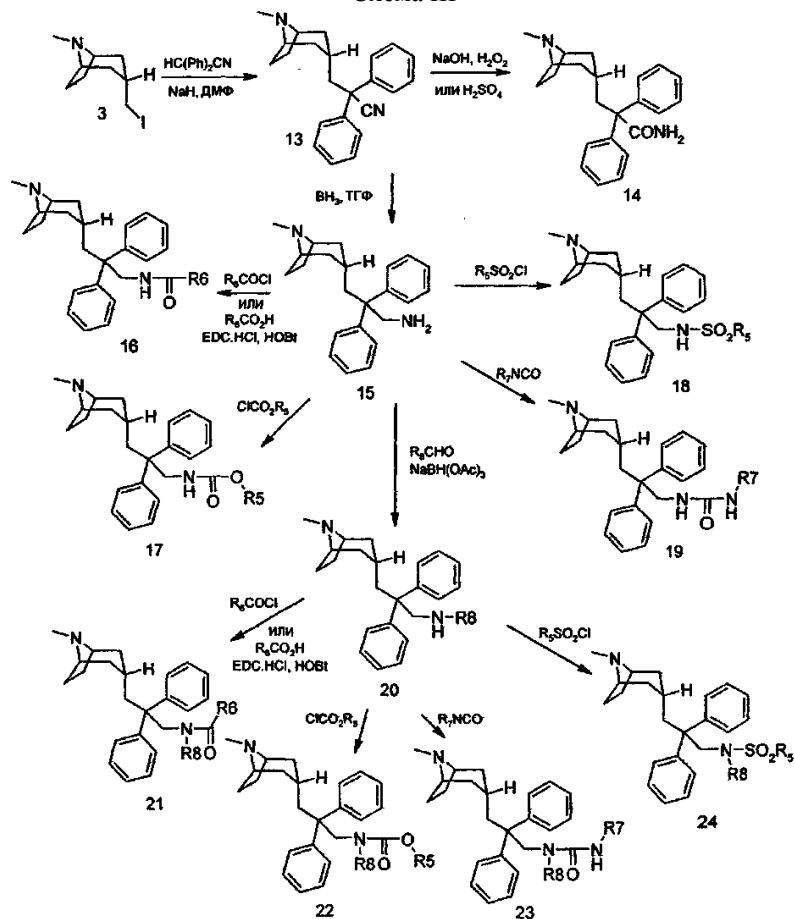
Схема II



Более конкретный способ получения соединений формулы (II) приведен на схеме III. Алкилирование $\text{HC(Ph)}_2\text{CN}$ с соединением 3 дает нитрил 13. Гидролиз соединения 13 как в присутствии оснований (например, NaOH и H_2O_2), так и присутствии кислот (например, H_2SO_4) дает амид 14. Восстановление соединения 13 приводит к получению амина 15, который преобразуется в амид 16, карбамид 17, сульфонамид 18 и мочевины 19. Конденсацией соединения 15 с альдегидом $(\text{R}_8)\text{CH(O)}$ с последующим восстановлением с помощью NaBH(OAc)_3 получают амин 20, который легко превращается в амид 21, карбамид 22, мочевины 23 и сульфонамид 24.

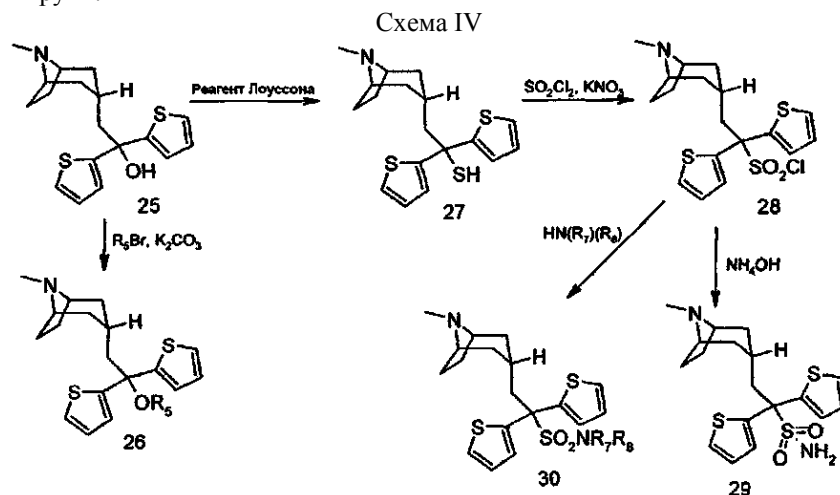
Соединения со структурами, сходными с соединениями 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 и 24, превращали в соответствующие аммониевые соли путем реакции с подходящими реагентами, такими как MeBr и MeI (не показанными на схеме). В некоторых способах получения использовали подходящие способы введения и снятия защитных групп.

Схема III



Более конкретный способ получения соединений формулы (II) приведен на схеме IV. Алкилирование соединения 25 с помощью (R5)Br приводит к получению соединения 26. Реакция 25 с реагентом Ловусона (Lawesson's reagent) дает соединение 27. Окисление соединения 27 с помощью SO_2Cl_2 и KNO_3 дает соединение 28, которое превращается или в соединение 29, или в сульфонамид 30.

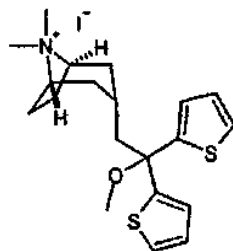
Соединения со структурами, сходными с соединениями 26, 27, 29 и 30, легко превращали в соответствующие аммониевые соли путем реакции с подходящими реагентами, такими как MeBr и MeI (не показанными на схеме). В некоторых способах получения использовали подходящие способы введения и снятия защитных групп.



Примеры синтеза

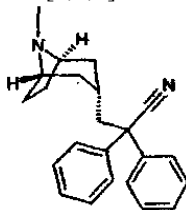
Нижеследующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение, но никаким образом не ограничивают его объем.

Пример 1. (Эндо)-3-(2-метокси-2,2-дитиофен-2-илэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид.



К раствору 2-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-1,1-дитиофен-2-илэтанола (полученного в соответствии с US 2800481) (212 мг, 0,64 ммоль) в 5 мл метиленхлорида и подметана (0,40 мл, 6,4 ммоль), добавляли 50%-ный водный гидроксид калия (0,25 мл, 3,2 ммоль) и тетрабутиламмония хлорид (5 мг, 3 мол.%). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 дней. Каждый день добавляли дополнительное количество 0,2 мл йодметана и 0,1 мл гидроксида калия. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, развели метиленхлоридом и промывали водой. Водный слой экстрагировали с метиленхлоридом и объединенные органические слои промывали с солевым раствором, обезвоженным MgSO_4 , и выпаривали в вакууме. Сырой продукт перекристаллизовывали из метиленхлорида/этилацетата до получения 109 мг указанного в заголовке соединения со следующими показателями: LCMS (ES) жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, отношение массы к заряду m/z 362 (M)⁺.

Пример 2. 3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионитрил.



2а) Получение ((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)метанола.

Смесь 1,1-диметилэтил(эндо)-3-(гидроксиметил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (0,50 г, 2,05 ммоль) и LiAlH_4 (6,16 мл, 1,0М в тетрагидрофуране (ТГФ), 6,16 ммоль) нагревали при 80°C в микроволновом реакторе в течение 60 мин. Затем раствор смешивали с насыщенным раствором Na_2SO_4 , фильтровали через целит и выпаривали до получения указанного в заголовке соединения (0,31 г, 97%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 156 (M+H)⁺; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,28 (с, 1H), 1,59 (м, 4H), 1,90

(м, 1H), 2,13 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 3,17 (с, 2H), 3,59 (д, 2H).

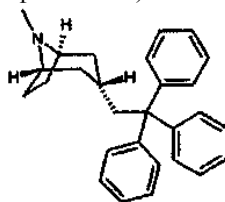
2b) Получение (эндо)-3-иодметил-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октана.

Раствор йода (6,67 г, 25,8 ммоль) и ((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)метанола (2,0 г, 12,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (120 мл) смешивали с PPh_3 (на смоле, 8,6 г, 3 ммоль/г, 25,8 ммоль). Получаемую смесь перемешивали в течение 17 ч, фильтровали и выпаривали до получения указанного в заголовке соединения (2,63 г, 77%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 266 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,05 (м, 4H), 2,39 (м, 3H), 2,79 (д, 3H), 2,98 (м, 2H), 3,45 (д, 2H), 3,81 (с, 2H).

2с) Получение 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионитрил.

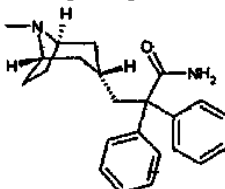
Раствор (эндо)-3-иодометил-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октана (1,06 г, 4,0 ммоль) и Ph_2CHCN (2,32 г, 12,0 ммоль) в диметилформамиде (ДМФ) (20 мл) смешивали с NaN (0,288 г, 12,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Фильтрацию и очистку осуществляли путем обращенно-фазной жидкостной хроматографии высокого разрешения ВЭЖХ (Gilson) с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, 93%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 331 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,64 (м, 2H), 2,14 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,75 (м, 5H), 3,83 (с, 2H), 7,39 (д, 10H).

Пример 3. (Эндо)-8-метил-3-(2,2,2-трифенилэтил)-8-азабицикло[3,2,1]октан.



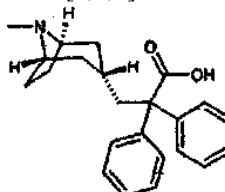
Раствор трифенилметана (0,276 г, 1,13 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) смешивали с H-BuLi (0,706 мл, 1,6М в гексане, 1,13 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 мин и добавляли раствором (эндо)-3-иодметил-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октана (100 мг, 0,377 ммоль) в ДМФ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, смешивали с H_2O (0,1 мл), выпаривали и фильтровали. Затем осуществляли очистку путем обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) с получением указанного в заголовке соединения (23,8 мг, 17%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 382 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,07 (д, 2H), 2,12 (м, 1H), 2,22 (м, 4H), 2,31 (м, 2H), 2,65 (д, 3H), 2,97 (д, 2H), 3,63 (с, 2H), 7,21 (м, 3H), 7,30 (д, 12H).

Пример 4. 3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионамид.



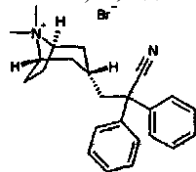
Раствор 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионитрила (53 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,25 мл) смешивали с H_2SO_4 (0,28 мл, 96%) и перемешивали при 40°C в течение 30 ч. Затем смесь выливали на лед, нейтрализовали $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, выделяли с помощью EtOAc и выпаривали. Полученный остаток растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и фильтровали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (17,2 мг, 30%) со следующими показателями: масс-спектрометрия MS (ES) m/z 347 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,31 (д, 2H), 1,98 (м, 1H), 2,28 (м, 4H), 2,39 (м, 2H), 2,67 (д, 3H), 2,79 (д, 2H), 3,66 (с, 2H), 5,82 (с, шир., 1H), 6,88 (с, шир., 1H), 7,37 (м, 10H).

Пример 5. 3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионовая кислота.



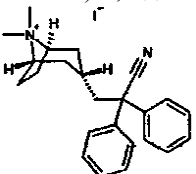
В раствор 2-[(3-эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-1,1-дифенилэтанола (100 мг, 1,56 ммоль) в HCOOH (0,25 мл) быстро добавляли H_2SO_4 (2,73 мл, 90%) при 0°C. Реакционную пробирку немедленно закупоривали и сохраняли в холодильнике при -20°C в течение 7 дней. Раствор выливали на лед, нейтрализовали с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, выделяли с помощью EtOAc и выпаривали. Полученный остаток растворяли в ДМСО и фильтровали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (52 мг, 48%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 350 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 1,39 (д, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 2,30 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,84 (д, 2H), 3,69 (с, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,36 (м, 8H).

Пример 6. (Эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан бромид.



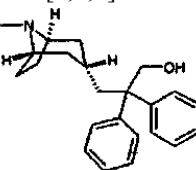
Раствор 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионитрила (310 мг, 0,938 ммоль) в ацетоне (6,0 мл) смешивали с MeBr (4,69 мл, 2,0М в t-BuOMe, 0,938 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин и фильтровали. Твердый остаток промывали с ацетоном (2×3 мл) до получения указанного в заголовке соединения (333 мг, 83%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,82 (д, 2H), 2,17 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,49 (м, 4H), 3,01 (д, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,43 (м, 4H), 7,49 (м, 4H).

Пример 7. (Эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид.



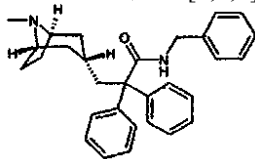
Раствор 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионитрила (26,5 мг, 0,080 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) и MeCN (0,5 мл) перемешивали с MeI (0,125 мл, 2,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляли ДМСО (0,3 мл) и выпаривали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (22,9 мг, 60%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,83 (д, 2H), 2,17 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,49 (м, 4H), 3,01 (д, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,43 (м, 4H), 7,49 (м, 4H).

Пример 8. 3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропан-1-ол.



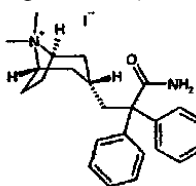
Смесь 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионовой кислоты (42,5 мг, 0,122 ммоль) и LiAlH₄ (0,488 мл, 1,0М в ТГФ, 0,488 ммоль) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли насыщенным раствором Na₂SO₄, фильтровали через целит и выпаривали. Полученный остаток растворяли в ДМСО и фильтровали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (29,1 мг, 71%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 336 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,40 (д, 2H), 1,92 (м, 1H), 2,29 (м, 6H), 2,59 (м, 2H), 2,68 (д, 3H), 3,72 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 7,13 (м, 3H), 7,30 (м, 7H).

Пример 9. N-Бензил-3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионамид.



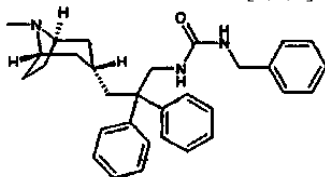
Раствор 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионовой кислоты (82,0 мг, 0,235 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,0 мл) смешивали с PhCH₂NH₂ (28,2 мкл, 0,258 ммоль), хлористым этиленом (EDC) (49,5 мг, 0,258 ммоль), HOBT (3,2 мг, 0,024 ммоль) и (CH₃CH₂)₃N (0,232 мл, 1,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч и выпаривали. Полученный остаток растворяли в ДМСО и фильтровали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (29,8 мг, 30%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 439 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (д, 2H), 1,96 (м, 1H), 2,23 (м, 2H), 2,38 (м, 4H), 2,63 (д, 3H), 2,83 (д, 2H), 3,66 (с, 2H), 4,41 (д, 2H), 6,93 (м, 2H), 7,22 (м, 3H), 7,38 (м, 10H).

Пример 10. (Эндо)-3-(2-карбамоил-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид.



Указанное в заголовке соединение изготавливали из 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионамида в соответствии со способом примера 7 (33% выхода) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 363 (M)⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,49 (д, 2H), 1,95 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,42 (м, 4H), 2,84 (д, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 5,65 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 7,39 (м, 10H).

Пример 11. N-Бензил-3-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]мочевина.



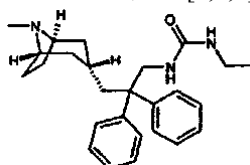
11a) 3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропиламин.

Раствор 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропионитрила (250 мг, 0,758 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) смешивали с NH₃ (2,53 мл, 1,5М в ТГФ, 3,79 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и разбавляли H₂O (1,0 мл). Затем раствор смешивали с K₂CO₃ (0,1 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Отделяли органические слои и водную часть экстрагировали с EtOAc (2×3 мл). Органические слои объединяли, обезвоживали с Na₂SO₄ и выпаривали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (159 мг, 63%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 335 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,35 (д, 2H), 2,01 (м, 3H), 2,34 (с, 4H), 2,55 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,73 (м, 5H), 7,26 (м, 4H), 7,33 (м, 2H), 7,43 (м, 4H).

11b) 1-Бензил-3-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]мочевина.

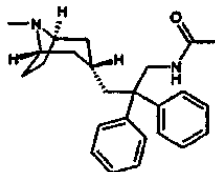
Раствор 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропиламина (50,0 мг, 0,149 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,0 мл) смешивали с PhCH₂NCO (20,4 мкл, 0,164 ммоль) и (CH₃CH₂)₃N (62,8 мкл, 0,447 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и выпаривали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (13,0 мг, 19%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 468 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,24 (д, 2H), 1,94 (м, 3H), 2,25 (м, 4H), 2,49 (д, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 7,22 (м, 6H), 7,33 (м, 4H).

Пример 12. 1-Этил-3-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]мочевина.



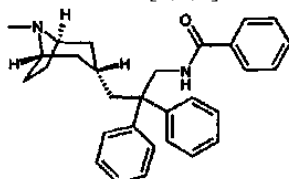
Титульное соединение изготавливали из 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропиламина и CH₃CH₂NCO в соответствии со способом примера 11 (45% выхода): LCMS (ES) m/z 406 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,03 (т, 3H), 1,33 (д, 2H), 1,94 (м, 3H), 2,25 (м, 4H), 2,55 (д, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,07 (кв, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 7,24 (м, 6H), 7,34 (м, 4H).

Пример 13. N-[3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]ацетамид.



Раствор 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропиламина (33,4 мг, 0,10 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) смешивали с Ac₂O (18,9 мкл, 0,20 ммоль) и пиридином (16,2 мкл, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и выпаривали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (10,7 мг, 29%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 377 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,26 (д, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,96 (м, 3H), 2,26 (с, 4H), 2,53 (д, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 7,24 (м, 6H), 7,33 (м, 4H).

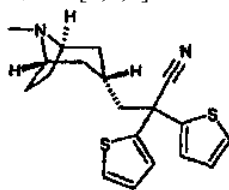
Пример 14. N-[3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]бензамид.



Указанное в заголовке соединение изготавливали из 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропиламина и (PhCO)₂O в соответствии со способом примера 13 (8% выхода) со сле-

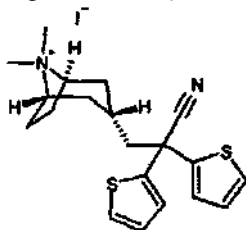
дующими показателями: LCMS (ES) m/z 439 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,28 (д, 2H), 2,00 (м, 3H), 2,24 (с, 4H), 2,59 (д, 2H), 2,67 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 7,31 (м, 6H), 7,39 (м, 6H), 7,50 (м, 3H).

Пример 15. 3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дитиофен-2-илпропионитрил.



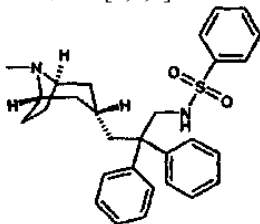
Указанное в заголовке соединение изготавливали из (эндо)-3-иодометил-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октана и 2,2-дитиофен-2-илацетонитрила в соответствии со способом примера 2С (34% выхода) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 343 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,79 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,73 (м, 4H), 3,80 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 7,02 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,37 (м, 2H).

Пример 16. (Эндо)-3-(2-циано-2,2-дитиофен-2-илэтил)-8-8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан йодид.



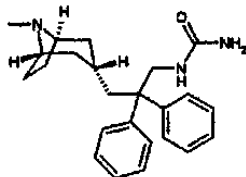
Указанное в заголовке соединение изготавливали из 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дитиофен-2-илпропионитрила в соответствии со способом примера 7 (43%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,82 (д, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,23 (м, 3H), 2,58 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 3,37 (с, 6H), 4,25 (с, 2H), 7,02 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,36 (м, 2H).

Пример 17. N-[3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]бензолсульфонамид.



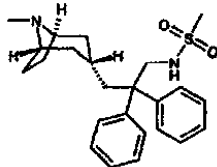
Раствор 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропиламина (67,0 мг, 0,20 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,0 мл) смешивали с PhSO₂Cl (28,2 мкл, 0,22 ммоль) и (CH₃CH₂)₃N (84,3 мкл, 0,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и выпаривали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (51,5 мг, 54%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 475 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,39 (д, 2H), 2,01 (м, 3H), 2,30 (с, 4H), 2,69 (с, 5H), 3,60 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 7,12 (м, 4H), 7,27 (м, 6H), 7,55 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,78 (м, 2H).

Пример 18. [3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]мочевина.



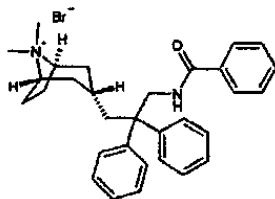
К раствору 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропиламина (50,0 мг, 0,149 ммоль) в CH₂Cl₂ (4,0 мл), добавляли ClSO₂NCO (31,2 мкл, 0,358 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и выпаривали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (21,6 мг, 38%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 378 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,33 (д, 2H), 2,01 (м, 3H), 2,29 (с, 4H), 2,57 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 7,25 (м, 6H), 7,34 (м, 4H).

Пример 19. N-[3-((Эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]метансульфонамид.



Указанное в заголовке соединение изготавливали из 3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропиламина и MeSO_2Cl в соответствии со способом примера 17 (28% выхода) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 413 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 1,39 (д, 2H), 1,97 (м, 3H), 2,30 (с, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 7,23 (с, 6H), 7,33 (с, 4H).

Пример 20. (Эндо-3-{2,2-дифенил-3-[(1-фенилметаноил)амино]пропил}-8,8-диметил-8-азонийбицикло[3,2,1]октан бромид.



Раствор N-[3-((эндо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифенилпропил]бензамида (29 мг, 0,0683 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) и ацетоне (0,5 мл) смешивали с MeBr (0,342 мл, 2,0М в *t*-бутилметилом эфире, 0,683 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и выпаривали. Последующая очистка обращенно-фазной ВЭЖХ (Gilson) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (19,6 мг, 64%) со следующими показателями: LCMS (ES) m/z 453 (M^+); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 1,20 (д, 2H), 2,32 (м, 7H), 2,65 (д, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 7,30 (м, 6H), 7,39 (м, 6H), 7,50 (с, 3H).

Биологические примеры

Ингибирующее действие соединений M_3 mAChRs настоящего изобретения определяли в следующих исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Анализ ингибирования активации рецептора мобилизацией кальция

Проводили мониторинг активированной рецептором мобилизации кальция, как ранее описано, для анализа экспрессированной в клетках CHO (клетках яичника китайского хомячка) стимуляции mAChRs. Клетки CHO с устойчивой экспрессией M_3 mAChRs помещали в 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном. Через промежуток времени от 18 до 24 ч среду удаляли, и заменяли на 100 мкл загрузочной среды (EMEM с солями Эрла, 0,1% бычий сывороточный альбумин (BSA) для радиоиммунанализа (Sigma, St. Louis MO) и 4 мкл фтор-3-ацетоксиметилового сложноэфирного флуоресцентного индикаторного красителя (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR), и помещали в инкубатор на 1 ч при 37°C. Затем содержащую краситель среду удаляли и заменяли на свежую среду (без Fluo-3 AM) и клетки помещали в инкубатор на 10 мин при 37°C. После этого клетки промывали 3 раза и помещали в инкубатор на 10 мин при 37°C в 100 мкл оценочного буфера (0,1% желатин (Sigma), 120 ммоль NaCl, 4,6 ммоль KCl, 1 ммоль KH_2PO_4 , 25 ммоль NaHCO_3 , 1,0 ммоль CaCl_2 , 1,1 ммоль MgCl_2 , 1,1 ммоль глюкозы, 20 ммоль HEPES (pH 7,4)). Добавляли 50 мкл соединения (1×10^{-11} - 1×10^{-5} М на конец анализа) и планшеты помещали в инкубатор на 10 мин при 37°C. Затем планшеты помещали в планшет-ридер интенсивности флуоресцентного излучения (FLIPR, Molecular Probes), где содержащие краситель клетки подвергали возбуждению светом (488 нм) с помощью аргонного лазера мощностью в 6 Вт. Клетки активировали добавлением 50 мкл ацетилхолина со скоростью 50 мкл/с (0,1-10 нМ на конец анализа), приготовленном в буфере, содержащем 0,1% BSA. Мобилизацию кальция, отслеживаемую по изменению цитозольной концентрации кальция, измеряли по изменению интенсивности эмиссии в 566 нм. Изменение в интенсивности эмиссии непосредственно зависит от уровня содержания цитозольного кальция. Во всех 96 лунках излучение флуоресценции измеряли одновременно, используя охлажденную камеру прибора с зарядовой связью (ПЗС-камеру). Полученные данные отмечали точками каждую секунду. Это данные наносили на схему и анализировали с использованием программного обеспечения GraphPad PRISM.

Бронхоспазм, индуцированный метахолином

Ответную реакцию дыхательных путей на метахолин определяли у активных и свободно перемещающихся мышей BalbC в количестве ($n=6$ в каждой группе). Для измерения увеличенной паузы (Penh) использовали барометрическую плетизмографию, представляющую собой безразмерное измерение, показавшее зависимость от изменений в реактивности дыхательных путей, появляющегося во время метахолиновой провокации бронхов. Предварительно мышам интраназально вводили 50 мкл соединения (0,003-10 мкл на мышь) в 50 мкл носителя (10% ДМСО) и после чего их помещали в плетизмографическую камеру. В течение 10 мин мышам в камере давали успокоиться перед началом исходного Penh измерения, продолжающегося в течение 5 мин. Затем в течение 2 мин мышам вводили аэрозоль метахолина (10 мг/мл). Увеличенную паузу Penh начинали непрерывно регистрировать в течение 7 мин от начала введения аэрозоля и продолжали еще в течение 5 мин после введения. Данные по каждой мышке наносили на схему и анализировали с использованием программного обеспечения GraphPad PRISM.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое является (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азониabiцикло

[3,2,1]октана бромидом и (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азониабисцикло[3,2,1]октана йодидом.

2. Соединение по п.1, которое является (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азониабисцикло[3,2,1]октана бромидом.

3. Соединение по п.1, которое является (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азониабисцикло[3,2,1]октана йодидом.

4. Фармацевтическая композиция для лечения болезни, опосредованной мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами, содержащая соединение по пп.1-3 и его фармацевтически приемлемый носитель или растворитель.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, которая содержит (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азониабисцикло[3,2,1]октана бромид и его фармацевтически приемлемый носитель или растворитель.

6. Фармацевтическая композиция по п.4, которая содержит (эндо)-3-(2-циано-2,2-дифенилэтил)-8,8-диметил-8-азониабисцикло[3,2,1]октана йодид и его фармацевтически приемлемый носитель или растворитель.

7. Фармацевтическая композиция по п.5, которая является композицией для использования в качестве ингаляций.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, которая является композицией для использования в качестве ингаляций.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6
