



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95768** (13) **C2**  
(51) **МПК (2011.01)**  
**A61K 31/44 (2006.01)**  
**C07D 453/00**

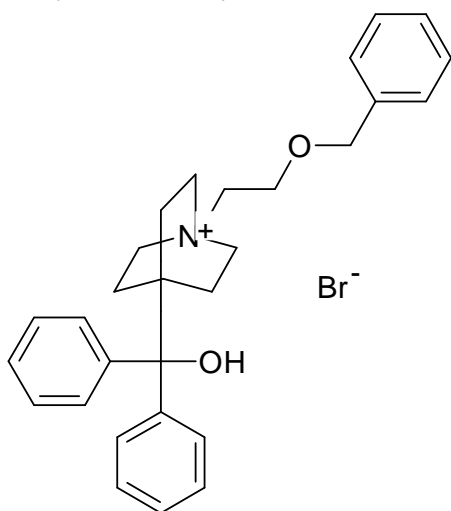
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) АНТАГОНІСТИ МУСКАРИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ АЦЕТИЛХОЛІНУ**

1

(21) a200611253  
(22) 27.04.2005  
(24) 12.09.2011  
(86) PCT/US2005/014386, 27.04.2005  
(31) 60/565,623  
(32) 27.04.2004  
(33) US  
(46) 12.09.2011, Бюл. № 17, 2011 р.  
(72) ЛЕН ДРАМАН, FR/US, ПАЛОВІЧ МАЙКЛ Р.,  
US, МАККЛЕЛАНД БРЕНТ, US/US, НЕІПП КРІС-  
ТОФЕР, US/US, ТОМАС СОНЯ М., US/US  
(73) ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, GB  
(56) IKEDA, K et al. M3 receptor antagonism by the  
novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary  
bladder and salivary gland Naunyn-Schmiedeberg's  
Arch Pharmacol. 2002, Vol. 366, pages 97-103.  
(57) 1. 4-[Гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-  
[(фенілметил)оксі]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]-  
октану бромід формули:



2

2. Фармацевтична композиція, що містить 4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-  
[(фенілметил)оксі]етил}-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октану бромід та фармацевти-  
чно прийнятний носій.  
3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка додатко-  
во містить один або більше інших терапевтичних  
інгредієнтів.  
4. Застосування сполуки за п. 1 для приготування  
лікарського засобу для лікування захворювань,  
опосередкованих мускариновими рецепторами  
ацетилхоліну, де ацетилхолін зв'язується із зазна-  
ченим рецептором.  
5. Застосування за п. 4, де захворювання в люди-  
ни, що потребує лікування, вибране з групи, яка  
складається з хронічного обструктивного легене-  
вого захворювання, хронічного бронхіту, астми,  
хронічної респіраторної обструкції, пневмосклеро-  
зу, емфіземи легенів або алергічного риніту.  
6. Застосування за п. 4, де лікарський засіб вво-  
дять шляхом інгаляції через рот або ніс.  
7. Застосування за п. 6, де введення здійснюють  
за допомогою пристрою подання лікарського засо-  
бу, вибраного з групи, що включає інгалятор сухо-  
го порошку з резервуаром, багатодозовий інгаля-  
тор сухого порошку та інгалятор відміряної дози.

Винахід відноситься до нових похідних хінуклі-  
динів, фармацевтичних композицій та їх застосу-  
вання при лікуванні захворювань дихальних шля-

хів, опосередкованих мускариновими рецепторами  
ацетилхоліну.

(19) **UA** (11) **95768** (13) **C2**

Ацетилхолін, вивільнюваний з холінергічних нейронів у периферійній і центральній нервових системах, впливає на багато різних біологічних процесів шляхом взаємодії з двома основними класами рецепторів ацетилхоліну - нікотиновими та мускариновими рецепторами ацетилхоліну. Мускаринові рецептори ацетилхоліну (mAChRs) відносяться до суперсімейства рецепторів, сполучених з білком G, які мають 7 трансмембранних доменів. Існує 5 підтипів mAChRs, які мають назву M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, і кожний з них являє собою продукт певного гену. Кожний з цих п'яти підтипів виявляє унікальні фармакологічні властивості. Мускаринові рецептори ацетилхоліну широко поширені в органах хребетних, де вони опосередковують багато із життєво важливих функцій. Мускаринові рецептори можуть опосередковувати і інгібувальну, і збуджувальну дію. Наприклад, у гладкій мускулатурі, яку виявляють у дихальних шляхах, M<sub>3</sub> mAChRs опосередковують скорочувальні реакції (огляд поданий у публікації Caufield (1993 Pharmac. Ther. 58:319-79).

У легенях локалізацію mAChRs було визначено в гладких м'язах у трахеї та бронхах, підслизових залозах і парасимпатичних гангліях. Щільність мускаринових рецепторів є найвищою у парасимпатичних гангліях і потім їх щільність зменшується від підслизових залоз до гладкої мускулатури трахеї та бронхів. Мускаринові рецептори майже відсутні в альвеолах (Огляд експресії та функції mAChRs у легенях поданий у публікації Fryer and Jacoby (1998 Am J Respir Crit Care Med 158(5, pt3) S 154-60).

3 підтипи mAChRs було ідентифіковано як важливі у легенях, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> і M<sub>3</sub> mAChRs. M<sub>3</sub> mAChRs, що локалізуються на гладких м'язах дихальних шляхів, опосередковують м'язове скорочення. Стимуляція M<sub>3</sub> mAChRs активує фермент фосфатазу C через зв'язування стимулюючого білка G Gq/11 (Gs), призводячи до вивільнення фосфатидил інозитол-4,5-бісфосфату, призводячи до фосфорилування скорочувальних білків. M<sub>3</sub> mAChRs також виявляють на легневих підслизових залозах. Стимуляція цієї популяції M<sub>3</sub> mAChRs призводить до секреції слизу.

M<sub>2</sub> mAChRs складають приблизно 50-80% популяції холінергічних рецепторів на гладких м'язах дихальних шляхів. Хоча їх точна функція ще невідома, вони інгібують катехоламінергічне розслаблення м'язів дихальних шляхів через інгибування генерування цАМФ. Нейронні M<sub>2</sub> mAChRs локалізуються на постгангліонарних парасимпатичних нервах. У нормальних фізіологічних умовах нейронні M<sub>2</sub> mAChRs забезпечують жорсткий контроль вивільнення ацетилхоліну з парасимпатичних нервів. Інгібіторні M<sub>2</sub> mAChRs були також продемонстровані на симпатичних нервах у легенях деяких видів. Ці рецептори інгібують вивільнення норадреналіну, таким чином зменшуючи симпатичну імпульсацію, що входить у легені.

M<sub>1</sub> mAChRs виявляють у легневих парасимпатичних гангліях, де вони функціонують для посилення нейропередання. Локалізацію цих рецепторів було також встановлено у периферійній легневій паренхімі, однак їхня функція в паренхімі є невідомою.

Дисфункцію мускаринових рецепторів ацетилхоліну в легенях було відзначено при безлічі різних патофізіологічних станів. Зокрема, при астмі та хронічному обструктивному легневому захворюванні (COPD) запальні стани призводять до втрати інгібіторної функції M<sub>2</sub> мускаринових ауторецепторів ацетилхоліну на парасимпатичних нервах, які постачають легеневу гладку мускулатуру, викликаючи збільшене вивільнення ацетилхоліну після стимуляції блукаючих нервів (Fryer et al. 1999 Life Sci 64 (6-7) 449-55). Ця дисфункція mAChRs призводить до гіперреактивності дихальних шляхів, опосередкованої збільшеною стимуляцією M<sub>3</sub> mAChRs. Таким чином, ідентифікація сильнодіючих антагоністів mAChRs була би корисною з урахуванням можливості їх застосування як лікарських засобів при цих патологічних станах, опосередкованих mAChRs.

COPD являє собою неточний термін, який охоплює різноманітні прогресуючі медичні проблеми, включаючи хронічний бронхіт, хронічний бронхіоліт та емфізему, і воно є основною причиною смертності та захворюваності у світі. Куріння являє собою основний фактор ризику розвитку COPD; тільки в США сигарети курять близько 50 млн людей, і, за оцінками, щоденно 3000 людей здобувають цю звичку. В результаті, очікується, що до 2020 р. COPD стане однією з п'яти головних проблем охорони здоров'я в усьому світі. Інгаляційну анти-холінергічну терапію у цей час вважають «золотим стандартом» як терапію першої лінії з приводу COPD (Pauwels et al. 2001 Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163:1256-1276).

Незважаючи на велику кількість доказів на підтримку застосування анти-холінергічної терапії для лікування захворювань, пов'язаних з гіперреактивністю дихальних шляхів, є порівняно небагато анти-холінергічних сполук для застосування в клініці з приводу легневих показань. Більш конкретно, у США іпратропій бромід (Atrovent® і Combivent® у комбінації з албутеролом) являє собою єдиний наявний у продажу інгаляційний анти-холінергічний препарат для лікування захворювань, пов'язаних із гіперреактивністю дихальних шляхів. Хоча ця сполука являє собою сильнодіючий анти-мускариновий засіб, він характеризується короткою дією і, таким чином, його необхідно вводити до чотирьох разів на добу для забезпечення полегшення у пацієнта з COPD. У Європі та Азії нещодавно був допущений до застосування анти-холінергічний препарат тривалої дії тіотропій бромід (Spiriva®), однак у США цей продукт у цей час є недоступним. Таким чином, лишається необхідність у нових сполуках, які здатні викликати блокування mAChRs, мають тривалу дію і можуть вводитись 1 раз на день, для лікування захворювань, пов'язаних із гіперреактивністю дихальних шляхів, таких як астма і COPD.

Оскільки mAChRs широко розповсюджені по всьому організму, можливість наносити анти-холінергічні засоби локально та/або місцево у дихальні шляхи має особливі переваги, оскільки вони б забезпечили можливість використання більш низьких доз препарату. Крім того, можливість створення місцево активних препаратів, які мають велику тривалість дії і, зокрема, утримуються або

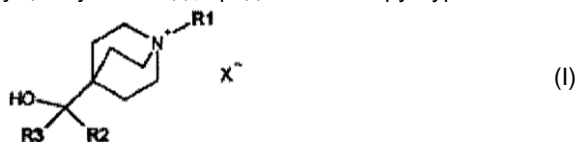
у рецептора, або легенями, дозволила б уникнути небажаних побічних ефектів, які можна спостерігати при системному застосуванні антихолінергічних засобів.

Винахід забезпечує спосіб лікування захворювань, опосередкованих мускариновими рецепторами ацетилхоліну (mAChRs), при якому ацетилхолін зв'язується з mAChRs, і причому спосіб має у своєму складі введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Цей винахід також відноситься до способу інгібування зв'язування ацетилхоліну з його рецепторами у ссавця, що його потребує, який має у своєму складі введення вказаному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I).

Цей винахід також забезпечує нові сполуки формули (I) та фармацевтичні композиції, які мають у своєму складі сполуку формули (I) та фармацевтичний носій або розріджувач.

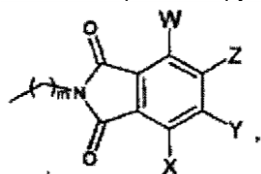
Сполуки формули (I), які можна застосовувати у цьому винаході, представлені структурою:



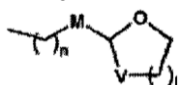
де:

R1 вибраний з групи, яка складається з C1-15 алкілу, галоїдзаміщеного C1-15 алкілу, C1-15 алкілциклоалкілу, циклоалкілу, C2-C15 алкенілу, гідрокси заміщеного C1-15 алкілу, C1-15 алкілурилу, C1-15 алкілгетероарилу, (CR7R7)qNRaRa, (CR7R7)qNC(O)Ra, (CR7R7)qC(O)NRaRa, (CR7R7)qC(O)Ra, (CR7R7)qOC(O)Ra, (CR7R7)qNRaC(O)NRaRa, (CR7R7)qORc і (CR7R7)qNS(O)<sub>2</sub>Ra

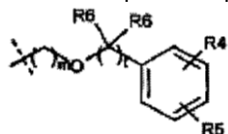
R1 вибраний з групи, яка складається з:



та



R1 вибраний з групи, яка складається з:



R2 і R3 незалежно вибрані з групи, яка складається з арилу, C1-4 алкілурилу, гетероарилу, C1-4алкілгетероарилу, гетероциклічної та C1-4 алкілгетероциклічної частини, причому все частини можуть бути необов'язково заміщені;

Ra вибраний з групи, яка складається з водню, C1-15 алкілу, C1-15 алкокси, арилу, C1-15 алкілурилу, гетероарилу, C1-15 алкілгетероарилу, гетероциклічної та C1-15 алкілгетероциклічної частини, причому всі частини можуть бути необов'язково заміщені;

Rc вибраний з групи, яка складається з водню, C1-15 алкілу, C1-15 алкокси, гетероциклічної та C1-15 алкілгетероциклічної частини, причому всі частини можуть бути необов'язково заміщені;

R4 і R5 незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, C1-C4 алкілу, арилу, C1-C4 алкілурилу, ціано, нітро, (CR7R7)pORb, (CR7R7)pNRbRb, або R4 і R5 разом можуть утворювати 5-6-членне насичене або ненасичене кільце; і де алкільна, арильна, арилукільна, гетероарильна, гетероалкільна, гетероциклічна, гетероциклоалкільна групи можуть бути необов'язково заміщені;

R6 вибраний з групи, яка складається з водню, C1-4 алкілу;

q = 0 або цілому числу, що має величину від 1 до 15;

p являє собою ціле число, що має величину від 1 до 14;

m являє собою ціле число, що має величину від 1 до 15;

l являє собою ціле число, що має величину від 1 до 4;

t = 0 або цілому числу, що має величину від 1 до 5;

r = 0 або цілому числу, що має величину від 1 до 4;

X, Y, Z і W незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, C1-4 алкілу;

V вибраний з групи, яка складається з CH<sub>2</sub>, O, S і NRb;

M являє собою O або CH<sub>2</sub>;

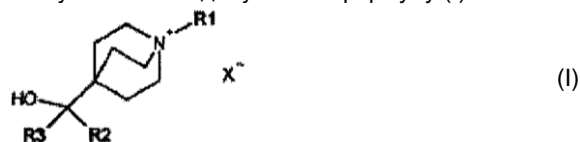
Rb вибраний з групи, яка складається з водню, C1-4 алкілу, арилу та C1-4 алкілурилу;

R7 вибраний з групи, яка складається з водню, C1-4 алкілу, галоїд заміщеного C1-4 алкілу, і гідроксизаміщеного C1-4 алкілу;

X являє собою фізіологічно прийнятний аніон, такий як хлорид, бромід, йодид, гідроксид, сульфат, нітрат, фосфат, ацетат, трифторацетат, фумарат, цитрат, тартрат, оксалат, сукцинат, манделат, метансульфонат і п-толуолсульфонат.

Цей винахід відноситься до нових сполук біарил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октану, фармацевтичних композицій, способів їх одержання та їх застосування при лікуванні захворювань, опосередкованих mAChR.

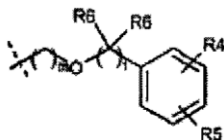
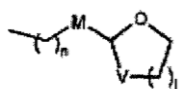
У кращому варіанті здійснення цього винаходу сполука має наведену нижче формулу (I):



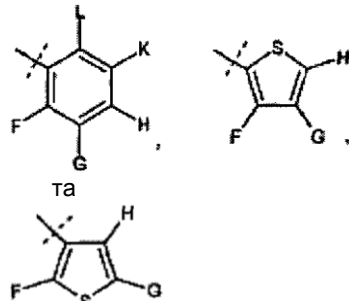
де:

R1 вибраний з групи, яка складається з C1-10 алкілу, галоїдзаміщеного C1-10 алкілу, C1-10 алкілурилу, C1-10 алкілциклоалкілу, циклоалкілу, гідроксизаміщеного C1-10 алкілу, C2-10 алкенілу, (CR7R7)qORe, (CR7R7)qC(O)Ra і (CR7R7)qNS(O)<sub>2</sub>Ra;

або R1 вибраний з групи, яка складається з:



R2 і R3 незалежно вибрані з групи, яка складається з:



F, G, H, K і L незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, C1-4 алкілу, галоїдзаміщеного C1-4 алкілу, гідроксизаміщеного C1-4 алкілу та C1-4 алкокси;

Ra вибраний з групи, яка складається з водню, C1-10 алкілу, C1-10 алкокси, арилу та гетероарилу, причому всі частини можуть бути необов'язково заміщені;

Rc вибраний з групи, яка складається з водню, C1-5 алкілу, C1-5 алкокси, причому всі частини можуть бути необов'язково заміщені;

R4 і R5 незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, C1-C4 алкілу, арилу, C1-C4 алкілурилу, ціано, нітро, (CR7R7)pORb, (CR7R7)pNRbRb, або R4 і R5 разом можуть утворювати 5-6-членне насичене або ненасичене кільце;

q = 0 або цілому числу, що має величину від 1 до 5;

n являє собою ціле число, що має величину від 1 до 4;

m являє собою ціле число, що має величину від 1 до 5;

l = 1 або 2;

t = 0, 1 або 2;

p = 0, 1 або 2;

V являє собою O або CH<sub>2</sub>;

R6 вибраний з групи, яка складається з водню, C1-4 алкілу;

M являє собою O або CH<sub>2</sub>;

Rb вибраний з групи, яка складається з водню, C1-4 алкілу та арил C1-4 алкілу;

R7 вибраний з групи, яка складається з водню та C1-4 алкілу;

X являє собою фізіологічно прийнятний аніон, такий як хлорид, бромід, йодид, гідроксид, сульфат, нітрат, фосфат, ацетат, трифторацетат, фумарат, цитрат, тартрат, оксалат, сукцинат, манделат, метансульфонат і п-толуолсульфонат.

Усі частини, що містять арил, гетероарил і гетероциклічні радикали, можуть бути необов'язково заміщені, як визначено тут нижче.

Для використання у цьому описі термін «частини, що містять арил, гетероарил і гетероциклічні радикали» відноситься і до кільця, і до алкілу, або, при включенні, до алкєнільних кільць, таких як арильні, арилалкєнільні та арилалкєнільні кільця.

Терміни «частини» і «кільця» можуть бути використані з можливістю взаємозаміни у всьому описі.

Використаний тут термін «необов'язково заміщений», доки немає конкретного визначення, повинен означати такі групи, як галоген, такий як фтор, хлор, бром або йод; гідрокси; гідроксизаміщений C<sub>1-10</sub>алкіл; C<sub>1-10</sub>алкокси, такі як метокси або етокси; S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-10</sub>алкіл, де m' = 0, 1 або 2, такі як тіо, метилсульфініл або метилсульфоніл; аміно і ди-заміщена аміно, такі як група NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; NHC(O)R<sub>9</sub>; C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; C(O)OH; S(O)<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; NHS(O)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub>алкіл, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл або т-бутил; галоїдзаміщений C<sub>1-10</sub>алкіл, такий як CF<sub>3</sub>; необов'язково заміщений арил, такий як феніл, або необов'язково заміщений арилалкєл, такий як бензил або фенетил, необов'язково заміщений гетероциклічний радикал, необов'язково заміщений гетероциклоалкєл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероарилалкєл, де ці арильна, гетероарильна або гетероциклічна частини можуть бути заміщені 1-2 рази галогеном; гідрокси; гідроксизаміщеним алкілом; C<sub>1-10</sub> алкокси; S(O)<sub>m</sub>C<sub>1-10</sub> алкілом; аміно; моно і ди-заміщеною алкілуміно, такою як у групі NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; C<sub>1-10</sub> алкіл або галоїдзаміщений C<sub>1-10</sub> алкіл, такий як CF<sub>3</sub>. Наступні терміни, використані тут, відносяться до:

«галоїд» - всіх галогенів, тобто хлор-, фтор-, бром- і йод-;

«C<sub>1-10</sub> алкіл» або «алкіл» - і до прямих, і до розгалужено-ланцюгових частин з 1-10 атомів вуглецю, доки довжина ланцюга інакше не обмежена, включаючи, але не обмежуючись, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил і подібні до них;

«циклоалкіл» використовують тут для позначення циклічної частини, краще з 3-8 вуглеців, включаючи, але не обмежуючись, циклопропіл, циклопентил, циклогексил і подібні до них;

«алкєніл» використовують тут в усіх випадках для позначення прямої або розгалужено-ланцюгової частини з 2-10 атомів вуглецю, доки довжина ланцюга інакше не обмежена, включаючи, але не обмежуючись, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутєніл-2-бутєніл і подібні до них.

«арил» - феніл і нафтил;

«гетероарил» (сам по собі або у будь-якій комбінації, такий як «гетероарилокси» або «гетероарилалкєл») - 5-10-членна ароматична кільцева система, в якій одне або більше кілець містять один або більше гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з N, O або S, така як пірол, піразол, фуран, тіофен, хінолін, ізохінолін, хіназолініл, піридин, піримідин, оксазол, тетразол, тіазол, тіадіазол, тріазол, імідазол, індол або бензімідазол, але не обмежується ними;

«гетероциклічний» (сам по собі або у будь-якій комбінації, такий як «гетероциклічний алкєл») - насичена або частково ненасичена 4-10-членна кільцева система, в якій одне або більше кілець містять один або більше гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з N, O або S; така як піролідін, піперидин, піперазин, морфолін, тетрагідропіран, тіоморфолін або імідазолідін, але не обмежується ними. Крім того, сірка може бути

необов'язково окислена у сульфон або сульфоксид;

«арилалкіл» або «гетероарилалкіл» або «гетероциклоалкіл» використовують тут для позначення  $C_{1-10}$  алкілу, як визначено вище, приєднаного до арильної, гетероарильної або гетероциклічної частини, як також визначено тут, доки немає інших вказівок;

«сульфініл» - оксид  $S(O)$  відповідного сульфиду, термін «тіо» відноситься до сульфиду, а термін «сульфоніл» відноситься до повністю окисленої частини  $S(O)_2$ .

«де частини  $R_1$  (або 2 частини  $Y$ ) можуть разом утворювати 5- або 6-членне насичене або ненасичене кільце» використовують тут для позначення утворення ароматичної кільцевої системи, такої як нафталін, або являє собою фенільну частину, яка має приєднане 6-членне частково насичене або ненасичене кільце, таке як  $C_6$  циклоалкеніл, тобто гексен, або  $C_6$  циклоалкенільну частину, таку як циклопентен.

Ілюстративні сполуки формули (I) мають у своєму складі:

1-(2-[[3-фторфеніл]метил]окси)етил)-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-[[фенілметил]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(2-[[4-бромфеніл]метил]окси)етил)-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(2-[[4-хлорфеніл]метил]окси)етил)-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-(2-[[фенілметил]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси[біс(3-метилфеніл)метил]-1-(2-[[фенілметил]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(2-[[4-фторфеніл]метил]окси)етил)-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-[[фенілкарбоніл]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-{3-[[3-фторфеніл]окси]пропіл}-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси[біс(4-метилфеніл)]метил]-1-(2-[[фенілметил]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-[[метилсульфоніл]аміно]пропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-біс(3-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-(2-[[фенілметил]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-{3-[[3-хлорфеніл]окси]пропіл}-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(ди-2-тієніл)метил]-1-(3-[[фенілокси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-[[фенілокси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(2-[[4-ціанфеніл]метил]окси)етил)-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-{3-[[4-бромфеніл]окси]пропіл}-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-(3-[[фенілокси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-{3-[[4-фторфеніл]окси]пропіл}-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-[[1-метил-1-фенілетил]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-[[2-нафталенілметил]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(ди-3-тієніл)метил]-1-(3-[[фенілокси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-[[фенілокси]етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси[біс(3-метилфеніл)]метил]-1-(3-[[фенілокси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси[біс(4-метилфеніл)]метил]-1-(3-[[фенілокси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-[[4-(метилокси)феніл]окси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-(2-нафталенілокси)пропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-[[3-(метилокси)феніл]метил]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-нафталенілметил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-біс(3-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-(3-[[фенілокси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(ди-2-тієніл)метил]-1-(2-[[фенілокси]етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси[біс(3-(метилокси)феніл)]метил]-1-(2-[[фенілметил]окси]етил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-[[4-нітрофеніл]окси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-{3-[[2-фторфеніл]окси]пропіл}-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-[[3-нітрофеніл]окси]пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[[гідрокси(дифеніл)метил]-1-((3-[[трифторметил]окси]феніл)метил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[(5-нітро-2-фураніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-(1H-індол-3-іл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[3-(4-біфенілокси)пропіл]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(2-метилфеніл)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(фенілметил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-{2-(метилокси)етил}окси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(фенілметил)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[4-(фенілокси)бутил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-(1,3-діоксолан-2-ілметил)-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(2-гідроксифеніл)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-гексил-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(ди-3-тієніл)метил]-1-[2-(фенілокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(4-[(фенілметил)окси]феніл)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[3-(бромфеніл)метил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(ди-2-нафталеніл)метил]-1-[2-[(фенілметил)окси]етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-(метилокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-(гідрокси{біс[4-(метилокси)феніл]}метил)-1-[2-[(фенілметил)окси]етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-{3-[(4-ціанофеніл)окси]пропіл}-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[2-(1-бензофуран-2-іл)-2-оксоетил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[2-({4-(1,1-диметилетил)феніл}метил)окси]етил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-(метилокси)феніл}метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[(4-(трифторметил)окси]феніл}метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-ноніл-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-[гідрокси(ди-2-нафталеніл)метил]-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[4-(фторфеніл)метил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[4-(бромфеніл)метил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-(трифторметил)феніл}метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[2-(фторфеніл)метил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{4-(трифторметил)феніл}метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-(5-гексен-1-іл)-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-(3-циклогексилпропіл)-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-етил-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{4-(метилфеніл)метил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-бутил-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-(3-метил-1H-піразол-1-іл)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-(гідрокси{біс[4-(метилокси)феніл]}метил)-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[3-(3-біфенілокси)пропіл]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{(1S)-1-метил-2-оксо-2(феніламіно)етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-пропіл-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-{3-[(2-бромфеніл)окси]пропіл}-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[3-(фторфеніл)метил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[3,4-дихлорфеніл]метил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
 1-[(2-фтор-3-метилфеніл)метил]-4-гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(4-  
[(фенілметил)окси]бутил)-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[(4-ціанофеніл)метил]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси{біс[3-(метилокси)феніл]}метил]-1-  
{3-(фенілокси)пропіл}-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(3-{[3-(діетиламіно)феніл]окси}пропіл)-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл )метил]-1-(2-пропен-1-іл)-  
1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[(4-(1,1-диметилетил)феніл)метил]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-фенілпропіл)-  
1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[(2,6-дифторфеніл)метил]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-({2-  
(фенілокси)-3-піридиніл]карбоніл)аміно]етил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(ди-2-тієніл)метил]-1-(2-фенілетил)-  
1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(3-бромфеніл)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-гідроксіетил)-  
1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[(3-ціанофеніл)метил]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[2-({[2,4-  
дихлорфеніл)аміно]карбоніл)аміно]етил]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(4-пентен-1-іл)-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[2-({[2,4-дибромфеніл]окси]етил)-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[3-  
(метилокси)пропіл]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[3-({2-  
[фенілметил]окси]феніл]окси]пропіл]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
[1-(2-аміноетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]окт-4-  
іл](дифеніл)метанолаттрифторацетат  
4-[гідрокси(ди-2-тієніл)метил]-1-(3-  
фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-метил-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(тетрагідро-2Н-  
піран-2-ілметил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[2-(4-бифенілил)-2-оксіетил]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-оксо-2-(4-  
пентилфеніл)етил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(2-({[2,4-дихлорфеніл]карбоніл)аміно}етил)-  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-({2-  
(метилокси)феніл]окси}пропіл)-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[(1-  
{[(фенілметил)окси]карбоніл}-4-  
піперидиніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-(2-  
нафталеніл)-2-оксоетил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[(4-  
нітрофеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-бутил-4-[гідрокси(ди-3-тієніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-оксо-2-  
фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[(3,4-дифторфеніл)метил]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(циклопропілметил)-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
Кращі сполуки, які можна використовувати у  
цьому винаході, мають у своєму складі:  
1-(2-({[3-фторфеніл]метил]окси}етил)-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-  
[(фенілметил)окси]етил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(2-({[4-бромфеніл]метил]окси}етил)-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(2-({[4-хлорфеніл]метил]окси}етил)-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-[2-  
[(фенілметил)окси]етил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-{гідрокси[біс(3-метилфеніл)метил]-1-[2-  
[(фенілметил)окси]етил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-(2-({[4-фторфеніл]метил]окси}етил)-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-  
[(фенілкарбоніл)окси]етил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
1-[3-[(3-фторфеніл)окси]пропіл]-4-  
[гідрокси(дифеніл)метил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-{гідрокси[біс(4-метилфеніл)]метил]-1-[2-  
[(фенілметил)окси]етил]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід  
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[3-  
[(метилсульфоніл)аміно]пропіл]-1-  
азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід





4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(2-нафталенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-[гідрокси(ди-3-тієніл)метил]-1-{3-(фенілокси)пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-(фенілокси)етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-{гідрокси[біс(3-метилфеніл)]метил}-1-{3-(фенілокси)пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Найкращі сполуки, які можна використовувати у цьому винаході, мають у своєму складі:

1-(2-{[(3-фторфеніл)метил]окси}етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-(2-{[(4-бромфеніл)метил]окси}етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-(2-{[(4-хлорфеніл)метил]окси}етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-[біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

4-{гідрокси[біс(3-метилфеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-(2-{[(4-фторфеніл)метил]окси}етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

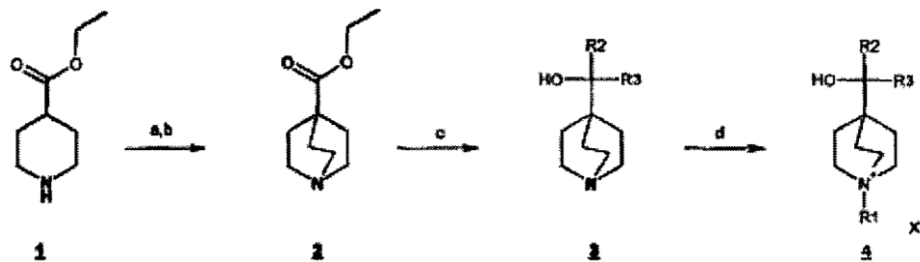
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілкарбоніл)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

#### СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ

Сполуки формули (I) можна одержати застосуванням синтетичних процедур, деякі з яких проілюстровані нижче у схемах. Синтез, поданий у цій схемі, можна застосовувати для одержання сполук формули (I), які мають розмаїття різних груп R1, R2 і R3, що входять у взаємодію із використанням замісників, які підходящим чином захищені, для досягнення сумісності з описаними тут реакціями. Подальше зняття захисту у вказаних випадках дає потім сполуки розкритої природи. Хоча схеми показані лише зі сполуками формули (I), це зроблено тільки з метою ілюстрації.

Як показано на схемі 1, бажані сполуки формули (I) можна одержати у 4 стадії синтезу з наявного у продажу попередника 1 етил-4-піперидинкарбоксилату. Сполука 1 взаємодіє з 1-бром-2-хлоретаном відповідно до стандартних процедур алкілювання, добре відомих у цій галузі, таких як карбонат калію в ацетоні, з подальшою взаємодією проміжної сполуки з діізопропіламідом літію в апротоновому розчиннику, такому як тетрагідрофуран, для одержання проміжної хінуклідинової сполуки 2. Конденсація сполуки 2 металоорганічними реагентами, такими як реагент Гриньяра, або літіїорганічна похідна в апротоновому розчиннику, такому як тетрагідрофуран, призводить до утворення третинного спирту 3 формули (I) (R1 дорівнює нулю). Далі N-алкілювання сполуки 3 придатним алкілгалідом в органічному розчиннику, такому як хлороформ або ацетонітрил, дає сполуку 4 формули (I) (R1 не дорівнює нулю).

Схема 1



Реагенти та умови: а) 1-бром-2-хлоретан,  $K_2CO_3$ , ацетон; б) LDA, THF; в)  $R_2M$ , THF; г) RIX, CAN,  $CHCl_3$ .

#### ПРИКЛАДИ СИНТЕЗУ

Тепер винахід буде описаний із посиланням на подальші приклади, які є суто ілюстраційними, і їх не слід розглядати як обмеження обсягу цього винаходу. Всі величини температури подані у  $^{\circ}C$ .

Тонкошарову хроматографію (l.t.c.) проводили на діоксиді кремнію і колонкову хроматографію на діоксиді кремнію (за відсутності інших вказівок, колонкову флеш-хроматографію із використанням Merck.9385). Нижче подані експериментальні умови для LC-MS (рідинної хроматографії - мас спектрометрії).

Експериментальні умови LC-MS:  
Рідинний хроматограф:

Система:	Система LC Shimadzu з регулятором SCL-10 і подвійним УФ детектором
Пристрій автоматичного взяття проб:	Leap CTC з шестиканальним інжектором Valco
Колонка:	Aquasil/Aquasil (C1840 × 1 мм)
Об'єм інжекції (мкл):	2,0
Розчинник А:	H <sub>2</sub> O, 0,02 % TFA
Розчинник D:	MeOH, 0,018 % TFA
Градiєнт:	Лінійний
Канал А:	УФ 214нм
Канал В:	ELS

Стадія	Час (хв.)	Тривалість (хв.)	Потік (мкл/хв.)	Розчин А	Розчин Б
0	0,00	0,00	300,00	95,00	5,00
1	0,00	0,01	300,00	95,00	5,00
2	0,01	3,20	300,00	10,00	90,00
3	3,21	1,00	300,00	10,00	90,00
4	4,21	0,10	300,00	95,00	5,00
5	4,31	0,40	300,00	95,00	5,00

Мас спектрометр:	PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150
Полярність:	Позитивна
Тип обробки:	Профіль

Препаративну ВЕРХ проводили, використовуючи систему ВЕРХ Gilson у таких умовах:

Колонка: 75 × внутрішній діаметр 33 мм, S-5мм, 12 мм

Швидкість потоку: 30 мл/хв.

Об'єм інжекції: 0,800 мл

Кімнатна температура

Розчинник А: вода

Розчинник В: ацетонітрил

Всі використані тут розчинники мають найвищу наявну чистоту, і доки немає інших вказівок, всі реакції проводять за безводних умов у повітряній атмосфері.

Приклад 1: Одержання 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу.

Етил-1 (2-хлоретил)-4-піперидинкарбоксилат

До розчину етилніпекотату (20,0 мл, 130 ммоль) в ацетоні (180 мл) додають 1-бром-2-хлоретан (21,6 мл, 260 ммоль) з подальшим додаванням безводного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27,12 г, 196 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють H<sub>2</sub>O (75 мл) та екстрагують Et<sub>2</sub>O. Об'єднані органічні шари сушать MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі. Очищення неочищеного залишку флеш-хроматографією (50% Et<sub>2</sub>O/50% гексан) на силікагелі дає вказану у заголовку сполуку (10,99 г, 38,6%). EI-MS m/z 220(M+H<sup>+</sup>) Rt (1,20 хв.).

Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат

Розчин етил-1(2-хлоретил)-4-піперидинкарбоксилату (20,42 г, 92,9 ммоль) у THF (600 мл) охолоджують до -50°C в атмосфері Ar. LDA (2,0 М у гептан/THP/етилбензолі, 70 мл, 140 ммоль) повільно додають до розчину при -50°C впродовж 25 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури впродовж 16 год. Реакцію гасять K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (насиченим водним) (500 мл) та екстрагують Et<sub>2</sub>O (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари сушать MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і

концентрують у вакуумі. Одержане оранжеве масло спільно випарюють 3 рази з DCM (дихлорметаном) для видалення надлишкового етилбензолу, що призводить до одержання вказаної у заголовку сполуки (16,29 г, 95,7%). EI-MS m/z 184(M+H<sup>+</sup>) Rt (1,08 хв.).

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол

Розчин феніллітію (1,5-1,7 М в 70 циклогексану /30 простого ефіру, 20,0 мл, 32 ммоль) охолоджують до -30°C в атмосфері Ar. Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат у THF (20 мл) повільно додають до реакційної суміші при -30°C впродовж 25 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури впродовж 16 год. Реакцію гасять H<sub>2</sub>O і потім випарюють до сухості у вакуумі. Додають H<sub>2</sub>O і EtOAc, викликаючи випад білої твердої речовини. Цю тверду речовину відфільтровують для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,79 г). Водну фазу додатково екстрагують EtOAc, EI-MS m/z 184(M+H<sup>+</sup>) Rt (1,08 хв.). Об'єднані органічні шари сушать MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержаний неочищений продукт обробляють EtOAc і гексаном та фільтрують для виходу додаткової кількості вказаної у заголовку сполуки (0,67 г). Загальний вихід (1,46 г, 60,7%). EI-MS m/z 294(M+H<sup>+</sup>) Rt (1,37 хв.).

Приклад 2: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-(фенілметил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

До розчину 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0775 г, 0,264 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN / DCM / MeOH (2 мл/2 мл/1 мл) додають (2-брометил)бензол (0,38 мл, 2,78 ммоль). Розчину дають можливість перемішуватись при кімнатній температурі впродовж 4 днів і потім концентрують у вакуумі для одержання білої твердої речовини. Цей осад розчиняють у DMSO (диметилсульфоксиді) та очищують препаративною ВЕРХ для одержання

ржання вказаної у заголовку сполуки (0,0612 г, 48,6%). EI-MS  $m/z$  398( $M^+$ ) Rt (2,06 хв.).

Приклад 3: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-(фенілокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Загальна процедура утворення солі без очищення ВЕРХ

До розчину 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0550 г, 0,187 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (2,5 мл) додають простий 2-брометилфенілефір (0,060 г, 0,29 ммоль). Розчин перемішують при 60°C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім розводять етилацетатом і гексаном, викликаючи випадання твердої речовини з розчину. Цю тверду речовину відфільтровують і промивають гексаном для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,063 г, 67,6%). EI-MS  $m/z$  414( $M^+$ ) Rt (1,94 хв.).

Приклад 4: Одержання 1-(циклопропілметил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Загальна процедура утворення солі без очищення ВЕРХ

До розчину 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0552 г, 0,188 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (2,5 мл) додають (брометил)циклопропін (0,025 г, 0,257 ммоль). Розчин перемішують при 60°C впродовж 16 год., охолоджують до кімнатної температури і розчинники випарюють у вакуумі. Залишок збирають у 2,5 мл DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,0319 г, 39,9%). EI-MS  $m/z$  348( $M^+$ ) Rt (1,69 хв.).

Приклад 5: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0567 г, 0,193 ммоль) і 2-бром-1-фенілетанону (0,0487 г, 0,245 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (2,5 мл) для одержання бажаного продукту (0,0410 г, 43,0%). EI-MS  $m/z$  412( $M^+$ ) Rt (1,90 хв.).

Приклад 6: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,045 г, 0,153 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,035 г, 0,222 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (3,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0662 г, 86,0%). EI-MS  $m/z$  428( $M^+$ ) Rt (1,97 хв.).

Приклад 7: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[4-(фенілокси)бутил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0604 г, 0,206 ммоль) і простого 4-бромбутилфенілефіру (0,106 г, 0,463 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (5,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0649 г, 64,9%). EI-MS  $m/z$  442( $M^+$ ) Rt (2,13 хв.).

Приклад 8: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0696 г, 0,237 ммоль) і 2-[(2-брометил)окси]тетрагідро-2Н-пірану (0,080 г, 0,529 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (5,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0348 г, 31,6%). EI-MS  $m/z$  422( $M^+$ ) Rt (1,85 хв.).

Приклад 9: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{4-[(фенілметил)окси]бутил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0646 г, 0,220 ммоль) і простого 4-бромбутилфенілметилефіру (0,090 г, 0,472 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (5,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0531 г, 48,3%). EI-MS  $m/z$  456( $M^+$ ) Rt (2,09 хв.).

Приклад 10: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(фенілметил)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0677 г, 0,231 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілметилефіру (0,070 г, 0,396 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0663 г, 55,2%). EI-MS  $m/z$  442( $M^+$ ) Rt (2,23 хв.).

Приклад 11: Одержання 1-{2-[(2,4-дибромфеніл)окси]етил}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0557 г, 0,190 ммоль) і простого 2-брометил-2,4-дибромфенілефіру (0,110 г, 0,306 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0525 г, 43,8%). EI-MS  $m/z$  572( $M^+$ ) Rt (2,26 хв.).

Приклад 12: Одержання 1-(3-бромпропіл)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0979 г, 0,334 ммоль) і 1,3-дибромпропану (0,35 мл, 3,448 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (15,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0712 г, 43,1%). EI-MS  $m/z$  415( $M^+$ ) Rt (1,79 хв.).

Приклад 13: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілметил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0677 г, 0,231 ммоль) і 3-(бромметил)тетрагідро-2Н-пірану (0,050 мл, 0,390 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0508 г, 50,8%). EI-MS  $m/z$  392( $M^+$ ) Rt (1,84 хв.).

Приклад 14: Одержання 1-(1,3-діоксолан-2-іл метил)-4-[гідрокси (дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0574 г, 0,196 ммоль) і 2-(бромметил)-1,3-діоксолану (0,040 мл, 0,386 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0112 г, 12,4%). EI-MS  $m/z$  380( $\text{M}^+$ ) Rt (1,64 хв.).

Приклад 15: Одержання 1-етил-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0581 г, 0,198 ммоль) і бромметану (0,030 мл, 0,402 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0434 г, 54,9%). EI-MS  $m/z$  322( $\text{M}^+$ ) Rt (1,56 хв.).

Приклад 16: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-ноніл-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0561 г, 0,191 ммоль) і 1-бромнонану (0,055 мл, 0,288 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0435 г, 45,8%). EI-MS  $m/z$  420( $\text{M}^+$ ) Rt (2,349 хв.).

Приклад 17: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(4-пентен-1-іл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0608 г, 0,207 ммоль) і 5-бром-1-пентену (0,045 мл, 0,380 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0806 г, 88,6%). EI-MS  $m/z$  362( $\text{M}^+$ ) Rt (1,88 хв.).

Приклад 18: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-гідроксіетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0638 г, 0,217 ммоль) і 2-бромметанолу (0,035 мл, 0,494 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0541 г, 60,1%). EI-MS  $m/z$  338( $\text{M}^+$ ) Rt (1,42 хв.).

Приклад 19: Одержання 1-(5-гексен-1-іл)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0637 г, 0,217 ммоль) і 6-бром-1-гексену (0,050 мл, 0,373 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (5,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0664 г, 67,1%). EI-MS  $m/z$  376( $\text{M}^+$ ) Rt (1,90 хв.).

Приклад 20: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-метил-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу

(0,0638 г, 0,217 ммоль) і бромметану (2,0 М у простому т-бутилметилефірі, 0,250 мл, 0,500 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0739 г, 88,0%). EI-MS  $m/z$  308( $\text{M}^+$ ) Rt (1,58 хв.).

Приклад 21: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-(метокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0597 г, 0,203 ммоль) і простого 2-бромметилметилефіру (0,030 мл, 0,319 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0372 г, 42,8%). EI-MS  $m/z$  352( $\text{M}^+$ ) Rt (1,69 хв.).

Приклад 22: Одержання 1-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)етил]-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0916 г, 0,312 ммоль) і 2-(2-бромметил)-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діону (0,130 г, 0,512 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0881 г, 51,8%). EI-MS  $m/z$  467( $\text{M}^+$ ) Rt (1,91 хв.).

Приклад 23: Одержання 1-[3-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)пропіл]-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0861 г, 0,293 ммоль) і 2-(3-бромпропіл)-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діону (0,118 г, 0,440 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (5,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,1319 г, 82,4%). EI-MS  $m/z$  481 ( $\text{M}^+$ ) Rt (1,90 хв.).

Приклад 24: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0625 г, 0,213 ммоль) і (3-бромпропіл)бензолу (0,050 мл, 0,329 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (5,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0722 г, 72,2%). EI-MS  $m/z$  412( $\text{M}^+$ ) Rt (2,01 хв.).

Приклад 25: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[[2-(метокси)етил]окси]етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0665 г, 0,227 ммоль) і 1-бром-2-[[2-(метилокси)етил]окси]етану (0,055 мл, 0,405 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0843 г, 78,8%). EI-MS  $m/z$  396( $\text{M}^+$ ) Rt (1,64 хв.).

Приклад 26: Одержання 1-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-4-[гідрокси (дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу

(0,0679 г, 0,231 ммоль) і етил-4-бромбутаноату (0,055 мл, 0,524 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0637 г, 57,9%). EI-MS m/z 408(M<sup>+</sup>) Rt (1,80 хв.).

Приклад 27: Одержання 1-азоніабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-2-тієніл) метанолу.

Розчин 2-тієніллітію (1,0 М у THF, 9,10 мл, 9,10 ммоль) охолоджують до -30°C в атмосфері Ar. Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,4196 г, 2,289 ммоль) у THF (8 мл) повільно додають до реакційної суміші впродовж 20 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури впродовж 16 год. Реакцію гасять водою і потім випарюють до сухості. Додають H<sub>2</sub>O і DCM, викликаючи випадання світло-коричневої твердої речовини. Цю тверду речовину відфільтровують для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,4161 г, 59,5%). EI-MS m/z 306(M+H<sup>+</sup>) Rt (1,35 хв.).

Приклад 28: Одержання 4-[гідрокси(ди-2-тієніл)метил]-1-[2-(фенілокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-2-тієніл)метанолу (0,0693 г, 0,227 ммоль) і простого 2-брометилфенілефіру (0,056 г, 0,279 ммоль) у 1 MeOH / 1 CHCl<sub>3</sub> (3,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0822 г, 74,7%). EI-MS m/z 426(M<sup>+</sup>) Rt (2,00 хв.).

Приклад 29: Одержання 4-[гідрокси(ди-2-тієніл)метил]-1-[3-(фенілокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-2-тієніл)метанолу (0,0578 г, 0,189 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,033 мл, 0,209 ммоль) у 1 MeOH / 1 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0448 г, 45,4%). EI-MS m/z 440(M<sup>+</sup>) Rt (1,94 хв.).

Приклад 30: Одержання 4-[гідрокси(ди-2-тієніл)метил]-1-(2-(фенілетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-2-тієніл)метанолу (0,0658 г, 0,215 ммоль) і (2-брометил)бензолу (0,050 мл, 0,366 ммоль) у 1 MeOH / 1 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0514 г, 48,9%). EI-MS m/z 410(M<sup>+</sup>) Rt (1,83 хв.).

Приклад 31: Одержання 4-[гідрокси(ди-2-тієніл)метил]-1-(3-фенілпропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-2-тієніл)метанолу (0,0688 г, 0,225 ммоль) і (3-бромпропіл)бензолу (0,070 мл, 0,460 ммоль) у 1 MeOH / 1 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0685 г, 62,3%). EI-MS m/z 424(M<sup>+</sup>) Rt (1,97 хв.).

Приклад 32: Одержання 1-бутил-4-[гідрокси(ди-3-тієніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Розчин н-бутиллітію (2,5 М в гексанах, 5,0 мл, 12,5 ммоль) охолоджують до -78°C в атмосфері Ar.

3-бромтіофен (1,15 мл, 12,3 ммоль), розчинений у простому етиловому ефірі (4,0 мл), повільно додають до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішують впродовж 30 хв. і потім додають етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,7640 г, 4,16 ммоль) у THF/Et<sub>2</sub>O (4 мл/4 мл). Реакційній суміші дають можливість зігрітися від -78°C до кімнатної температури впродовж 16 год., потім повільно гасять водою. Реакційну суміш концентрують, і одержану коричневу тверду речовину збирають у воду і DCM. Органічну фазу відокремлюють, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі для одержання коричневої твердої речовини. Тверду речовину розчиняють у DMSO і очищують препаративною ВЕРХ для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,1736 г, 9,4%). EI-MS m/z 362(M<sup>+</sup>) Rt (1,73 хв.).

Приклад 33: Одержання 1-азоніабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-3-тієніл) метанолу.

Розчин н-бутиллітію (1,7 М в пентанах, 5,8 мл, 9,86 ммоль) охолоджують до -78°C в атмосфері Ar. 3-бромтіофен (0,46 мл, 4,90 ммоль), розчинений у THF (4,0 мл), повільно додають до реакційної суміші впродовж 6 хв. Реакційну суміш перемішують впродовж 30 хв. і потім додають етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,3132 г, 1,71 ммоль) у THF (4 мл). Реакційній суміші дають можливість зігрітися від -78°C до кімнатної температури впродовж 16 год. Через 16 год. реакцію повільно гасять водою. Додають EtOAc, викликаючи випадання сірої твердої речовини. Тверду речовину відфільтровують для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,3375 г, 64,6%). EI-MS m/z 306(M<sup>+</sup>) Rt (1,27 хв.).

Приклад 34: Одержання 4-[гідрокси(ди-3-тієніл)метил]-1-[2-(фенілокси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-3-тієніл)метанолу (0,0787 г, 0,258 ммоль) і простого 2-брометилфенілефіру (0,0839 г, 0,417 ммоль) у 2MeOH / 3 CHCl<sub>3</sub> / 2 CH<sub>3</sub>CN (5,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0709 г, 54,5%). EI-MS m/z 426(M<sup>+</sup>)Rt (1,85 хв.).

Приклад 35: Одержання 4-[гідрокси(ди-3-тієніл)метил]-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-3-тієніл)метанолу (0,0808 г, 0,264 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,070 г, 0,444 ммоль) у 2 MeOH / 3 CHCl<sub>3</sub> / 2 CH<sub>3</sub>CN (5,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0613 г, 44,7%). EI-MS m/z 440(M<sup>+</sup>) Rt (2,05 хв.).

Приклад 36: Одержання 1-бутил-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0496 г, 0,169 ммоль) і 1-бромбутану (0,030 мл, 0,279 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0509 г, 70,7%). EI-MS m/z 350(M<sup>+</sup>) Rt (1,83 хв.).

Приклад 37: Одержання 1-гексил-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0498 г, 0,170 ммоль) і 1-бромгексану (0,040 мл, 0,285 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0562 г, 73,0%). EI-MS m/z 378(M<sup>+</sup>) Rt (2,09 хв.).

Приклад 38: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-пропіл-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0518 г, 0,176 ммоль) і 1-бромпропану (0,030 мл, 0,330 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0548 г, 75,1%). EI-MS m/z 336(M<sup>+</sup>) Rt (1,97 хв.).

Приклад 39: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-[[2-(метилокси) феніл]окси]пропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0467 г, 0,159 ммоль) і 1-[(3-бромпропіл)окси]-2-(метилокси)бензолу (0,0541 г, 0,221 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0625 г, 73,5%). EI-MS m/z 458(M<sup>+</sup>) Rt (1,96 хв.).

Приклад 40: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(2-гідроксифеніл)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0505 г, 0,172 ммоль) і 2-[(3-бромпропіл)окси]фенолу (0,0547 г, 0,236 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0675 г, 75,0%). EI-MS m/z 444(M<sup>+</sup>) Rt (1,91 хв.).

Приклад 41: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-(2-нафталенілокси)пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0472 г, 0,160 ммоль) і простого 3-бромпропіл-2-нафталенілефіру (0,0618 г, 0,233 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0567 г, 63,7%). EI-MS m/z 478(M<sup>+</sup>) Rt (2,22 хв.).

Приклад 42: Одержання 1-{3-[(3-хлорфеніл)окси]пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0479 г, 0,163 ммоль) і простого 3-бромпропіл-3-хлорфенілефіру (0,0552 г, 0,221 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0655 г, 74,4%). EI-MS m/z 462(M<sup>+</sup>) Rt (2,17 хв.).

Приклад 43: Одержання 1-{3-[(4-бромфеніл)окси]пропіл}-4-[гідрокси (дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0486 г, 0,165 ммоль) і простого 4-бромпропіл-3-бромфенілефіру (0,0630 г, 0,214 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0731 г, 75,4%). EI-MS m/z 506(M<sup>+</sup>) Rt (2,18 хв.).

Приклад 44: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(4-нітрофеніл) окси]пропіл}-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0468 г, 0,159 ммоль) і простого 3-бромпропіл-3-нітрофенілефіру (0,0550 г, 0,211 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0590 г, 67,0%). EI-MS m/z 473(M<sup>+</sup>) Rt (2,06 хв.).

Приклад 45: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(2-[(фенілметил)окси]феніл)окси]пропіл}-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0492 г, 0,168 ммоль) і 1-[(3-бромпропіл)окси]-2-[(фенілметил)окси]бензолу (0,0706 г, 0,220 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0735 г, 71,4%). EI-MS m/z 533(M<sup>+</sup>) Rt (2,25 хв.).

Приклад 46: Одержання 1-{3-[(2-бромфеніл)окси]пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0472 г, 0,161 ммоль) і простого 2-бромфеніл-3-бромпропілефіру (0,0648 г, 0,220 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0703 г, 74,8%). EI-MS m/z 507(M<sup>+</sup>) Rt (2,18 хв.).

Приклад 47: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(4-[(фенілметил)окси]феніл)окси]пропіл}-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0479 г, 0,163 ммоль) і 1-[(3-бромпропіл)окси]-4-[(фенілметил)окси]бензолу (0,0730 г, 0,227 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0833 г, 83,3%). EI-MS m/z 534(M<sup>+</sup>) Rt (2,31 хв.).

Приклад 48: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-(метилокси)пропіл}-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0632 г, 0,215 ммоль) і простого бромпропілметилефіру (0,0461 г, 0,301 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0826 г, 83,3%). EI-MS m/z 366(M<sup>+</sup>) Rt (1,55 хв.).

Приклад 49: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(2-пропен-1-іл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0577 г, 0,197 ммоль) і 3-бром-1-пропену (0,025 мл, 0,289 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0646 г, 79,8%). EI-MS m/z 334(M<sup>+</sup>) Rt (1,54 хв.).

Приклад 50: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-(3-[[4-(метилокси)феніл]окси]пропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0483 г, 0,164 ммоль) і 1-[(3-бромпропіл)окси]-4-(метилокси)бензолом (0,052 мл, 0,21 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0687 г, 77,5%). EI-MS m/z 458(M<sup>+</sup>) Rt (2,03 хв.).

Приклад 51: Одержання [1-(2-аміноетил)-1-азоніабіцикло[2.2.2]окт-4-іл](дифеніл)метанолаттрифторацетату.

До розчину 1-[2-(1,3-діоксисо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етил]-4-[гідрокси (дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду (0,078 г, 0,142 ммоль) в EtOH (4,0 мл) додають гідразин (0,25 мл, 7,96 ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж 16 год. і потім фільтрують. Фільтрат концентрують і збирають у 2,5 мл DMSO та очищують препаративною ВЕРХ (з TFA) для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,0200 г, 31,2%). EI-MS m/z 338(M<sup>+</sup>) Rt (1,28 хв.).

Приклад 52: Одержання 4-[біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[4-фторфеніл]метанол

Розчин 4-фторфенілмагнійброміду (1,0 М в THF, 4,4 мл, 4,4 ммоль) охолоджують до 0°C в атмосфері Ar. Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,1973 г, 1,08 ммоль) у THF (4 мл) повільно додають до реакційної суміші при 0°C впродовж 20 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури і потім нагрівають при 60°C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджують у крижаній бані та гасять насиченим NH<sub>4</sub>Cl і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють H<sub>2</sub>O та екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі для виходу бажаного продукту (0,3152 г, 88,9%). EI-MS m/z 330(M+H<sup>+</sup>) Rt (1,65 хв.).

4-[біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(4-фторфеніл)]метанолу (0,0538 г, 0,163 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,0386 мл, 0,245 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,058 г, 65,2%). EI-MS m/z 464(M<sup>+</sup>) Rt (2,16 хв.).

Приклад 53: Одержання 4-[біс(4-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(4-фторфеніл)]метанолу (0,0489 г, 0,148 ммоль) і простого 2-брометилфенілметилефіру (0,0352 мл, 0,222 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0534 г, 66,1%). EI-MS m/z 464(M<sup>+</sup>) Rt (1,99 хв.).

Приклад 54: Одержання 4-(гідрокси{біс[3-(метилокси)феніл]}метил)-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[3-(метилокси)феніл]метанол

Розчин 3-(метилокси)фенілмагнійброміду (0,5 М в THF, 6,5 мл, 3,25 ммоль) охолоджують до 0°C в атмосфері Ar. Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,1587 г, 0,866 ммоль) у THF (4 мл) повільно додають до реакційної суміші при 0°C впродовж 20 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури і потім нагрівають при 60°C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджують у крижаній бані, гасять насиченим NH<sub>4</sub>Cl і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють H<sub>2</sub>O та екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі для виходу бажаного продукту (0,2881 г, 92,9%). EI-MS m/z 354(M+H<sup>+</sup>) Rt (1,46 хв.).

4-(гідрокси{біс[3-(метилокси)феніл]}метил)-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс[4-(метилокси)феніл]]метанолу (0,0525 г, 0,148 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,0351 мл, 0,214 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,027 г, 33,2%). EI-MS m/z 488(M<sup>+</sup>) Rt (2,02 хв.).

Приклад 55: Одержання 4-(гідрокси{біс[3-(метилокси)феніл]}метил)-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс[3-(метилокси)феніл]]метанолу (0,0538 г, 0,152 ммоль) і простого 2-брометилфенілметилефіру (0,0361 мл, 0,228 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0292 г, 33,8%). EI-MS m/z 488(M<sup>+</sup>) Rt (2,03 хв.).

Приклад 56: Одержання 4-(гідрокси{біс[4-(метилокси)феніл]}метил)-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс[4-(метилокси)феніл]]метанол

Розчин 4-(метилокси)фенілмагнійброміду (0,5 М в THF, 6,5 мл, 3,25 ммоль) охолоджують до 0°C в атмосфері Ar. Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,1587 г, 0,866 ммоль) у THF (4 мл) повільно додають до реакційної суміші при 0°C впродовж 20 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури і потім нагрівають при 60°C впродовж 16 год. Реакційну

суміш охолоджують у крижаній бані, гасять насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари сушать  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі для виходу бажаного продукту (0,273 г, 89,0%). EI-MS  $m/z$  354( $\text{M}+\text{H}^+$ ) Rt (1,74 хв.).

4-(гідрокси[біс(3-(метилокси)феніл)метил]-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(4-(метилокси)феніл)]метанолу (0,0525 г, 0,148 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,0351 мл, 0,222 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0515 г, 61,0%). EI-MS  $m/z$  488( $\text{M}^+$ ) Rt (2,04 хв.).

Приклад 57: Одержання 4-(гідрокси[біс(4-(метилокси)феніл)]метил)-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(4-(метилокси)феніл)]метанолу (0,0498 г, 0,141 ммоль) і простого 2-брометилфенілметилефіру (0,0334 мл, 0,211 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0374 г, 46,7%). EI-MS  $m/z$  488( $\text{M}^+$ ) Rt (1,94 хв.).

Приклад 58: Одержання 4-[біс(3-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(3-фторфеніл)]метанол

Розчин 3-фторфенілмагнійброміду (1,0 М у THF, 3,3 мл, 3,3 ммоль) охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{Ar}$ . Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,1756 г, 0,958 ммоль) у THF (4 мл) повільно додають до реакційної суміші при  $0^\circ\text{C}$  впродовж 20 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури і потім нагрівають при  $60^\circ\text{C}$  впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджують у крижаній бані, гасять насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари сушать  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі для виходу бажаного продукту (0,242 г, 76,7%). EI-MS  $m/z$  330( $\text{M}+\text{H}^+$ ) Rt (1,45 хв.).

4-(гідрокси[біс(3-(метилокси)феніл)]метил)-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(3-(фторфеніл)]метанолу (0,0515 г, 0,156 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,0370 мл, 0,234 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0381 г, 61,0%). EI-MS  $m/z$  464( $\text{M}^+$ ) Rt (2,01 хв.).

Приклад 59: Одержання 4-[біс(3-фторфеніл)(гідрокси)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-

азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(3-фторфеніл)]метанолу (0,0507 г, 0,154 ммоль) і простого 2-брометилфенілметилефіру (0,0365 мл, 0,230 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0362 г, 43,2%). EI-MS  $m/z$  464( $\text{M}^+$ ) Rt (2,02 хв.).

Приклад 60: Одержання 4-{гідрокси[біс(3-метилфеніл)метил]-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(3-метилфеніл)]метанол

Розчин 3-метилфенілмагнійброміду (1,0 М у THF, 3,3 мл, 3,3 ммоль) охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{Ar}$ . Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,1484 г, 0,810 ммоль) у THF (4 мл) повільно додають до реакційної суміші при  $0^\circ\text{C}$  впродовж 20 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури і потім нагрівають при  $60^\circ\text{C}$  впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджують у крижаній бані, гасять насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари сушать  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі для виходу бажаного продукту (0,1806 г, 69,4%). EI-MS  $m/z$  322( $\text{M}+\text{H}^+$ ) Rt (1,54 хв.).

4-(гідрокси[біс(3-(метилокси)феніл)]метил)-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(3-(метилфеніл)]метанолу (0,0487 г, 0,151 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,0358 мл, 0,227 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0284 г, 34,9%). EI-MS  $m/z$  456( $\text{M}^+$ ) Rt (2,14 хв.).

Приклад 61: Одержання 4-{гідрокси[біс(3-метилфеніл)]метил}-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 4, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(3-фторфеніл)]метанолу (0,0496 г, 0,154 ммоль) і простого 2-брометилфенілметилефіру (0,0364 мл, 0,230 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0091 г, 11,0%). EI-MS  $m/z$  456( $\text{M}^+$ ) Rt (2,20 хв.).

Приклад 62: Одержання 4-{гідрокси[біс(4-метилфеніл)]метил}-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(4-метилфеніл)]метанол

Розчин 4-метилфенілмагнійброміду (1,0 М у THF, 3,3 мл, 3,3 ммоль) охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{Ar}$ . Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,1509 г, 0,823 ммоль) у THF (4 мл) повільно додають до реакційної суміші при  $0^\circ\text{C}$  впродовж 20 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури і потім нагрівають при  $60^\circ\text{C}$  впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджують у крижаній бані, гасять насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані шари сушать  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі для виходу бажаного продукту



ту (0,2291 г, 86,6%). EI-MS  $m/z$  322( $M+H^+$ ) Rt (1,57 хв.).

4-(гідрокси{біс[3-(метилокси)феніл]}метил)-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(4-(метилфеніл)]метанолу (0,0618 г, 0,192 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,0454 мл, 0,228 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0427 г, 41,5%). EI-MS  $m/z$  456( $M^+$ ) Rt (1,99 хв.).

Приклад 63: Одержання 4-{гідрокси[біс(4-метилфеніл)]метил}-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл[біс(4-метилфеніл)]метанолу (0,0387 г, 0,245 ммоль) і простого 2-брометилфенілметилефіру (0,0364 мл, 0,230 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0465 г, 53,1%). EI-MS  $m/z$  456( $M^+$ ) Rt (2,09 хв.).

Приклад 64: Одержання 4-[гідрокси(ди-2-нафталеніл)метил]-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-2-нафталеніл)метанол

Розчин (2-нафталеніл)магнійбромід (0,5 М у THF, 6,5 мл, 3,25 ммоль) охолоджують до 0°C в атмосфері Ar. Етил-1-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (0,1597 г, 0,871 ммоль) у THF (4 мл) повільно додають до реакційної суміші при 0°C впродовж 20 хв. Реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури і потім нагрівають при 60°C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджують у крижаній бані, гасять насиченим  $NH_4Cl$  і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють  $H_2O$  та екстрагують EtOAc. Об'єднані шари сушать  $MgSO_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі для виходу бажаного продукту (0,265 г, 77,3%). EI-MS  $m/z$  394( $M+H^+$ ) Rt (1,90 хв.).

4-(гідрокси{біс[3-(метилокси)феніл]}метил)-1-[3-(фенілокси)пропіл]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-2-нафталеніл)метанолу (0,0547 г, 0,139 ммоль) і простого 3-бромпропілфенілефіру (0,0329 мл, 0,209 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0268 г, 31,7%). EI-MS  $m/z$  528( $M^+$ ) Rt (2,88 хв.).

Приклад 65: Одержання 4-[гідрокси(ди-2-нафталеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(ди-2-нафталеніл)метанолу (0,0637 г, 0,162 ммоль) і простого 2-брометилфенілметилефіру (0,0384 мл, 0,243 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0246 г, 25,0%). EI-MS  $m/z$  528( $M^+$ ) Rt (2,36 хв.).

Приклад 66: Одержання 1-{3-[(2-фторфеніл)окси]пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

Простий 3-бромпропіл-2-фторфенілефір

До розчину 2-фторфенолу (0,040 мл, 0,448 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають 1,3-дибромпропан (0,450 мл, 4,43 ммоль) з подальшим додаванням  $Cs_2CO_3$  (0,232 г, 0,713 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють  $H_2O$  (4 мл) та екстрагують DCM (8 мл). Органічний шар сушать, пропускаючи крізь фазовий сепаратор, і концентрують у вакуумі. Залишок збирають DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для виходу бажаного продукту (0,0274 г, 26,2%). EI-MS Rt (2,24 хв.).

1-{3-[(2-фторфеніл)окси]пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0282 г, 0,0960 ммоль) і простого 3-бромпропіл-2-фторфенілефіру (0,0274 г, 0,118 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0345 г, 68,3%). EI-MS  $m/z$  446( $M^+$ ) Rt (1,96 хв.).

Приклад 67: Одержання 1-{3-[(3-фторфеніл)окси]пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

Простий 3-бромпропіл-3-фторфенілефір

До розчину 3-фторфенолу (0,040 мл, 0,448 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають 1,3-дибромпропан (0,450 мл, 4,43 ммоль) з подальшим додаванням  $Cs_2CO_3$  (0,246 г, 0,756 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють  $H_2O$  (4 мл) та екстрагують DCM (8 мл). Органічний шар сушать, пропускаючи крізь фазовий сепаратор, і концентрують у вакуумі. Залишок збирають DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для виходу бажаного продукту (0,0137 г, 13,2%). EI-MS Rt (2,28 хв.).

1-{3-[(3-фторфеніл)окси]пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0137 г, 0,0467 ммоль) і простого 3-бромпропіл-3-фторфенілефіру (0,0137 г, 0,0588 ммоль) у 2  $CH_3CN$  / 3  $CHCl_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0130 г, 53,1%). EI-MS  $m/z$  446( $M^+$ ) Rt (2,03 хв.).

Приклад 68: Одержання 1-{3-[(4-фторфеніл)окси]пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

Простий 3-бромпропіл-4-фторфенілефір

До розчину 4-фторфенолу (0,0567 мл, 0,506 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають 1,3-дибромпропан (0,520 мл, 5,12 ммоль) з подальшим додаванням  $Cs_2CO_3$  (0,252 г, 0,774 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють  $H_2O$  (4 мл) і екстрагують DCM (8 мл). Органічний шар сушать, пропускаючи крізь фазовий сепаратор, і концентрують у вакуумі. Залишок збирають DMSO і очищують препаративною ВЕРХ

(без TFA) для виходу бажаного продукту (0,0173 г, 14,7%). EI-MS Rt (2,25 хв.).

1-{3-[(4-фторфеніл)окси]пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0182 г, 0,0621 ммоль) і простого 3-бромпропіл-4-фторфенілефіру (0,0173 г, 0,0742 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0143 г, 43,7%). EI-MS m/z 446(M<sup>+</sup>) Rt (1,96 хв.).

Приклад 69: Одержання 1-{3-(3-біфенілокси)пропіл}-4-[гідрокси (дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

Простий 3-біфеніліл-3-бромпропілефір

До розчину 3-біфенілолу (0,0574 г, 0,337 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають 1,3-дибромпропан (0,340 мл, 3,35 ммоль) з подальшим додаванням Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,172 г, 0,529 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють H<sub>2</sub>O (4 мл) та екстрагують DCM (8 мл). Органічний шар сушать, пропускаючи крізь фазовий сепаратор, і концентрують у вакуумі. Залишок збирають у DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для одержання бажаного продукту (0,0568 г, 57,8%). EI-MS Rt (2,59 хв.).

1-{3-(3-біфенілокси)пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0433 г, 0,148 ммоль) і простого 3-біфеніліл-3-бромпропілефіру (0,0568 г, 0,196 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0610 г, 70,6%). EI-MS m/z 504(M<sup>+</sup>) Rt (2,37 хв.).

Приклад 70: Одержання 1-{3-(4-біфенілокси)пропіл}-4-[гідрокси (дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

Простий 4-біфеніліл-3-бромпропілефір

До розчину 4-біфенілолу (0,0514 г, 0,302 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають 1,3-дибромпропан (0,310 мл, 3,05 ммоль) з подальшим додаванням Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,154 г, 0,472 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють H<sub>2</sub>O (4 мл) та екстрагують DCM (8 мл). Органічний шар сушать, пропускаючи крізь фазовий сепаратор, і концентрують у вакуумі. Залишок збирають у DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для одержання бажаного продукту (0,0562 г, 64,0%). EI-MS Rt (2,62 хв.).

1-{3-(4-біфенілокси)пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0437 г, 0,144 ммоль) і простого 4-біфеніліл-3-бромпропілефіру (0,0562 г, 0,194 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0655 г, 75,2%). EI-MS m/z 504(M<sup>+</sup>) Rt (2,247 хв.).

Приклад 71: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(3-нітрофеніл)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

Простий 3-бромпропіл-3-нітрофенілефір

До розчину 3-нітрофенолу (0,0689 г, 0,495 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають 1,3-дибромпропан (0,500 мл, 3,05 ммоль) з подальшим додаванням Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,244 г, 0,748 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють H<sub>2</sub>O (4 мл) та екстрагують DCM (8 мл). Органічний шар сушать, пропускаючи крізь фазовий сепаратор, і концентрують у вакуумі. Залишок збирають у DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,0730 г, 56,6%). EI-MS Rt (2,20 хв.).

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(3-нітрофеніл)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0608 г, 0,207 ммоль) і простого 3-бромпропіл-3-нітрофенілефіру (0,0730 г, 0,281 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0942 г, 82,2%). EI-MS m/z 474(M<sup>+</sup>) Rt (2,04 хв.).

Приклад 72: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(2-метилфеніл)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

Простий 3-бромпропіл-2-метилфенілефір

До розчину 2-нітрофенолу (0,0954 г, 0,924 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають 1,3-дибромпропан (1,00 мл, 9,85 ммоль) з подальшим додаванням Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,469 г, 1,44 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють H<sub>2</sub>O (4 мл) та екстрагують DCM (8 мл). Органічний шар сушать, пропускаючи крізь фазовий сепаратор, і концентрують у вакуумі. Залишок збирають у DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,0934 г, 44,1%). EI-MS Rt (2,45 хв.).

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{3-[(2-метилфеніл)окси]пропіл}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0447 г, 0,152 ммоль) і простого 3-бромпропіл-3-метилфенілефіру (0,0934 г, 0,407 ммоль) у 2 CH<sub>3</sub>CN / 3 CHCl<sub>3</sub> (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0586 г, 76,5%). EI-MS m/z 442(M<sup>+</sup>) Rt (2,17 хв.).

Приклад 73: Одержання 1-(3-{3-(діетиламіно)феніл}окси)пропіл}-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід.

3-[(3-бромпропіл)окси]-N,N-діетиламініл

До розчину 3-(діетиламіно)фенолу (0,0104 г, 0,631 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають 1,3-дибромпропан (0,640 мл, 6,30 ммоль) з подальшим додаванням Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,313 г, 0,961 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок

обробляють  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) та екстрагують DCM (8 мл). Органічний шар сушать, пропускаючи крізь фазовий сепаратор, і концентрують у вакуумі. Залишок збирають у DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,0314 г, 17,4%). EI-MS  $m/z$  286( $\text{M}+\text{H}^+$ ) Rt (1,59 хв.).

1-(3-([3-діетиламіно]феніл)окси)пропіл)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0257 г, 0,0876 ммоль) і 3-([3-бромпропіл]окси)-N,N-діетиламініну (0,0314 г, 0,110 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0320 г, 63,0%). EI-MS  $m/z$  500( $\text{M}^+$ ) Rt (1,58 хв.).

Приклад 74: Одержання 1-(3-([4-ціанофеніл]окси)пропіл)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

4-([3-бромпропіл]окси)бензонітрил

До розчину 4-гідроксибензонітрилу (0,109 г, 0,913 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають 1,3-дибромпропан (0,930 мл, 9,16 ммоль) з подальшим додаванням  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,439 г, 1,35 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 год. і потім концентрують у вакуумі. Одержаний залишок обробляють  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) та екстрагують DCM (8 мл). Органічний шар сушать, пропускаючи крізь фазовий сепаратор, і концентрують у вакуумі. Залишок збирають у DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,156 г, 71,4%). EI-MS Rt (2,10 хв.).

1-(3-([4міанофеніл]окси)пропіл)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

Дотримуючись загальної процедури, описаної у прикладі 3, здійснюють взаємодію 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (0,0520 г, 0,177 ммоль) і 4-([3-бромпропіл]окси)бензонітрилу (0,156 г, 0,652 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (4,0 мл) для одержання бажаного продукту (0,0726 г, 76,8%). EI-MS  $m/z$  453( $\text{M}^+$ ) Rt (1,86 хв.).

Приклад 75: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-([3-(метилокси)феніл]метил)окси]етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду

2-([3-(метилокси)феніл]метил)оксиетанол

Етиленгліколь (0,084 мл, 1,5 ммоль) додають до NaH (38 мг, 1,52 ммоль, 95% в маслі) у THF (3 мл) (застереження: екзотерм). До реакційної суміші додають м-метоксибензилхлорид (0,21 мл, 1,5 ммоль) і залишковий м-метоксибензилхлорид переносять у реакційну пробірку додатковим THF (1 мл). Потім додають  $(\text{Bu})_4\text{NI}$  (55 мг, 0,15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 18 год. і потім охолоджують до кімнатної температури впродовж 4 год. Додають  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) і EtOAc (2 мл), і шари відокремлюють за допомогою піпетки. Водний шар екстрагують EtOAc (1 × 1 мл), і об'єднані органічні шари концентрують. Неочищений продукт очищують на касеті Biotage 12+M (8 г діоксиду кремнію) з елюванням 30% EtOAc/гексанами при 5 мл/хв. для одержання вка-

заної у заголовку сполуки (114 мг, 42%). Продукт характеризують  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) у  $\text{CDCl}_3$ .

1-([2-брометил]окси)метил}-3-(метилокси)бензол

Розчин N-бромсукциніміду (272 мг, 1,53 ммоль) у DCM (2,5 мл) додають до зв'язаного зі смолою трифенілфосфіну (510 мг, 1,53 міліеквіваленти, Fluka) у DCM (2,5 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хв. До реакційної суміші додають 2-([3-(метилокси)феніл]метил)оксиетанол (114 мг, 0,626 ммоль) у DCM (1,5 мл), і залишковий спирт переносять додатковим DCM (1,5 мл). Реакційний посуд обгортають в алюмінієву фольгу і перемішують при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакційну суміш фільтрують крізь касету SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: DCM (фракція 1), 30% EtOAc/гексанами (фракція 2) і 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) для одержання вказаної у заголовку сполуки (160 мг). Продукт характеризують  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ .

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-([3-(метилокси)феніл]метил)окси]етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (30 мг, 0,102 ммоль) додають до розчину 1-([2-брометил]окси)метил}-3-(метилокси)бензолу (35 мг, 0,143 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (3,0 мл). Реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 96 год. Реакційну суміш концентрують, і неочищений продукт промивають EtOAc (3 × 1 мл) і потім MeOH (1 × 1 мл). Продукт сушать у високому вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки (7,7 мг, 14%). LC/MS ESI  $R_T$  1,97 хв.  $\text{M}^+$  458.

Приклад 76: Одержання 1-[2-([4-(1,1-диметилетил)феніл]метил)окси]етил]-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

2-([4-(1,1-

диметилетил)феніл]метил)оксиетанол

Етиленгліколь (0,084 мл, 1,5 ммоль) додають до NaH (38 мг, 1,52 ммоль, 95% в маслі) у THF (3 мл). До реакційної суміші додають 1-(бромметил)-4-(1,1-диметилетил)бензол (0,28 мл, 1,5 ммоль) і залишковий 1-(бромметил)-4-(1,1-диметилетил)бензол переносять у реакційну пробірку додатковим THF (1 мл). Потім додають  $(\text{Bu})_4\text{NI}$  (55 мг, 0,15 ммоль), потім при кімнатній температурі впродовж 4 год. неочищений продукт очищують на касеті Biotage (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: 10% EtOAc/гексанами (фракції 1,2), 30% EtOAc/гексанами (фракції 3,4) і 50% EtOAc/гексанами (фракції 5,6) для одержання вказаної у заголовку сполуки (312 мг, 51%). Продукт характеризують  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) у  $\text{CDCl}_3$ .

1-([2-брометил]окси)метил}-4-(1,1-диметилетил)бензол

Розчин N-бромсукциніміду (272 мг, 1,53 ммоль) у DCM (2,5 мл) додають до зв'язаного зі смолою трифенілфосфіну (510 мг, 1,53 міліеквіваленти, Fluka) у DCM (2,5 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хв. До реакційної суміші додають розчин 2-([4-(1,1-диметилетил)феніл]метил)оксиетанолу (160

мг, 0,768 ммоль) у DCM (1,5 мл), і залишковий спирт переносять додатковим DCM (1,5 мл). Реакційний флакон закупорюють, обгортають в алюмінієву фольгу і перемішують при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакційну суміш фільтрують крізь касету SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: DCM (фракція 1), 30% EtOAc/гексанами (фракція 2) і 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) для одержання вказаної у заголовку сполуки (25 мг, 12%). Продукт характеризують <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц) в CDCl<sub>3</sub>.

1-(2-((4-(1,1-диметилетил)феніл)метил)окси)етил-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (30 мг, 0,102 ммоль) додають до розчину 1-((2-брометил)окси)метил-4-(1,1-диметилетил)бензолу (25 мг, 0,143 ммоль) у 2:3 CH<sub>3</sub>CN / CHCl<sub>3</sub> (3 мл), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 96 год. Реакційну суміш концентрують, і неочищений продукт промивають EtOAc (3 × 1 мл). Продукт сушать у високому вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки (9 мг, 16%). LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2,28 хв. M<sup>+</sup> 484.

Приклад 77: Одержання 1-(2-((4-(фторфеніл)метил)окси)етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

2-((4-фторфеніл)метил)окси)етанол

Етиленгліколь (0,084 мл, 1,5 ммоль) додають до NaH (38 мг, 1,52 ммоль, 95% в маслі) у THF (3 мл). До реакційної суміші додають 1-(бромметил)-4-фторбензол (0,19 мл, 1,5 ммоль), і залишковий 1-(бромметил)-4-фторбензол переносять у реакційну пробірку додатковим THF (1 мл). Додають (Bu)<sub>4</sub>Ni (55 мг, 0,15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 18 год. і потім при кімнатній температурі впродовж 4 год. додають H<sub>2</sub>O (2 мл) і EtOAc (2 мл), і шари розділяють за допомогою піпетки. Водний шар екстрагують EtOAc (1 × 1 мл), і об'єднані органічні шари концентрують. Неочищений продукт очищують на касеті SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: 30% EtOAc/гексанами (фракції 1,2), 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) і 75% EtOAc/гексанами (фракція 4) для одержання вказаної у заголовку сполуки (122 мг, 48%). Продукт характеризують <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц) у CDCl<sub>3</sub>.

1-((2-брометил)окси)метил-4-фторбензол

Розчин N-бромсукциніміду (272 мг, 1,53 ммоль) у DCM (2,5 мл) до зв'язаного зі смолою трифенілфосфіну (510 мг, 1,53 міліеквіваленти, Fluka) у DCM (2,5 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хв. До реакційної суміші додають розчин 2-((4-фторфеніл)метил)окси)етанолу (122 мг, 0,717 ммоль) у DCM (1,5 мл), і залишковий спирт переносять додатковим DCM (1,5 мл). Реакційний флакон закупорюють, обгортають в алюмінієву фольгу і перемішують при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакційну суміш фільтрують крізь касету SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: DCM (фракція 1), 30% EtOAc/гексанами (фракція 2) і 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) для одержання вказаної у заголовку сполуки (80 мг, 48%). Продукт характеризують <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц) у CDCl<sub>3</sub>.

1-[2-((4-фторфеніл)метил)окси)етил]-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (30 мг, 0,102 ммоль) додають до розчину 1-((2-брометил)окси)метил-4-фторбензолу (33 мг, 0,143 ммоль) у 2:3 CH<sub>3</sub>CN / CHCl<sub>3</sub> (3 мл), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 96 год. Реакційну суміш концентрують, і неочищений продукт промивають EtOAc (3 × 1 мл). Продукт сушать у високому вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки (9 мг, 16%). LC/MS ESI R<sub>T</sub> 1,89 хв. M<sup>+</sup> 446.

Приклад 78: Одержання 1-(2-((4-(хлорфеніл)метил)окси)етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

2-((4-хлорфеніл)метил)окси)етанол

Етиленгліколь (0,084 мл, 1,5 ммоль) додають до NaH (38 мг, 1,52 ммоль, 95% в маслі) у THF (3 мл). До реакційної суміші додають 1-(бромметил)-4-хлорбензол (310 мг, 1,5 ммоль) і залишковий 1-(бромметил)-4-хлорбензол переносять у реакційну пробірку додатковим THF (1 мл). Додають (Bu)<sub>4</sub>Ni (55 мг, 0,15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 18 год. і потім при кімнатній температурі впродовж 4 год. додають H<sub>2</sub>O (2 мл) і EtOAc (2 мл), і шари розділяють за допомогою піпетки. Водний шар екстрагують EtOAc (1 × 1 мл), і об'єднані органічні шари концентрують. Неочищений продукт очищують на касеті SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: 30% EtOAc/гексанами (фракції 1,2), 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) і 75% EtOAc/гексанами (фракція 4) для одержання вказаної у заголовку сполуки (129 мг, 46%). Продукт характеризують <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц) в CDCl<sub>3</sub>.

1-((2-брометил)окси)метил-4-хлорбензол

Розчин N-бромсукциніміду (272 мг, 1,53 ммоль) у DCM (2,5 мл) додають до зв'язаного зі смолою трифенілфосфіну (510 мг, 1,53 міліеквіваленти, Fluka) у DCM (2,5 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хв. До реакційної суміші додають розчин 2-((4-хлорфеніл)метил)окси)етанолу (129 мг, 0,691 ммоль) у DCM (1,5 мл), і залишковий спирт переносять додатковим DCM (1,5 мл). Реакційний флакон закупорюють, обгортають в алюмінієву фольгу і перемішують при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакційну суміш фільтрують крізь касету SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: DCM (фракція 1), 30% EtOAc/гексанами (фракція 2) і 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) для одержання вказаної у заголовку сполуки (98 мг, 57%). Продукт характеризують <sup>1</sup>H ЯМР (400 мГц) у CDCl<sub>3</sub>.

1-[2-((4-хлорфеніл)метил)окси)етил]-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (30 мг, 0,102 ммоль) додають до розчину 1-((2-брометил)окси)метил-4-хлорбензолу (36 мг, 0,143 ммоль) у 2:3 CH<sub>3</sub>CN / CHCl<sub>3</sub> (3 мл), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 96 год. Реакційну суміш концентрують, і неочищений продукт промивають EtOAc (3 × 1 мл). Продукт сушать у високому вакуумі для одержання вказаної у заго-

ловку сполуки (17,4 мг, 32%). LC/MS ESI  $R_T$  2,09 хв.  $M^+$  462

Приклад 79: Одержання 1-(2-((4-бромфеніл)метил)окси)етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

2-((4-бромфеніл)метил)окси)етанол

Етиленгліколь (0,084 мл, 1,5 ммоль) додають до NaH (38 мг, 1,52 ммоль, 95% в маслі) у THF (3 мл). До реакційної суміші додають 1-бром-4-(бромметил)бензол (370 мг, 1,5 ммоль), і залишковий 1-бром-4-(бромметил)бензол переносять у реакційну пробірку додатковим THF (1 мл). Потім додають  $(Bu_4NI)$  (55 мг, 0,15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 18 год. і потім при кімнатній температурі впродовж 4 год. додають  $H_2O$  (2 мл) і EtOAc (2 мл), і шари розділяють за допомогою піпетки. Водний шар екстрагують EtOAc (1 × 1 мл), і об'єднані органічні шари концентрують. Неочищений продукт очищують на касеті SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: 10% EtOAc/гексанами (фракції 1,2), 30% EtOAc/гексанами (фракції 3,4), 50% EtOAc/гексанами (фракції 5-7), і 75% EtOAc/гексанами (фракція 8) для одержання вказаної у заголовку сполуки (139 мг, 40%). Продукт характеризують  $^1H$  ЯМР (400 МГц) у  $CDCl_3$ .

1-бром-4-((2-бромметил)окси)метил)бензол

Розчин N-бромсукциніміду (272 мг, 1,53 ммоль) у DCM (2,5 мл) додають до зв'язаного зі смолою трифенілфосфіну (510 мг, 1,53 міліеквіваленти, Fluka) у DCM (2,5 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хв. До реакційної суміші додають розчин 2-((4-бромфеніл)метил)окси)етанолу (139 мг, 0,601 ммоль) у DCM (1,5 мл), і залишковий спирт переносять додатковим DCM (1,5 мл). Реакційний флакон закупорюють, обгортають в алюмінієву фольгу і перемішують при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакційну суміш фільтрують крізь касету SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: DCM (фракція 1), 30% EtOAc/гексанами (фракція 2) і 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) для одержання вказаної у заголовку сполуки (87 мг, 49%). Продукт характеризують  $^1H$  ЯМР (400 МГц) у  $CDCl_3$ .

1-(2-((4-бромфеніл)метил)окси)етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (30 мг, 0,102 ммоль) додають до розчину 1-бром-4-((2-бромметил)окси)метил)бензолу (42 мг, 0,143 ммоль) у 2:3  $CH_3CN / CHCl_3$  (3 мл), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 96 год. Реакційну суміш концентрують, і неочищений продукт промивають EtOAc (3 × 1 мл). Продукт сушать у високому вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки (19,4 мг, 32%). LC/MS ESI  $R_T$  2,07 хв.  $M^+$  506

Приклад 80: Одержання 1-(2-((4-ціанофеніл)метил)окси)етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

4-((2-гідроксіетил)окси)метил)бензонітрил

Етиленгліколь (0,084 мл, 1,5 ммоль) додають до NaH (38 мг, 1,52 ммоль, 95% в маслі) у THF (3 мл). До реакційної суміші додають 4-(бромметил)бензонітрил (290 мг, 1,5 ммоль), і остаточний 4-(бромметил)бензонітрил переносять у

реакційну пробірку додатковим THF (1 мл). Потім додають  $(Bu_4NI)$  (55 мг, 0,15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 18 год. і потім при кімнатній температурі впродовж 4 год. Додають  $H_2O$  (2 мл) і EtOAc (2 мл), і шари розділяють за допомогою піпетки. Водний шар екстрагують EtOAc (1 × 1 мл), і об'єднані органічні шари концентрують. Неочищений продукт очищують на касеті SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: 10% EtOAc/гексанами (фракції 1,2), 30% EtOAc/гексанами (фракції 3,4), 50% EtOAc/гексанами (фракції 5-7), і 75% EtOAc/гексанами (фракція 8) для одержання вказаної у заголовку сполуки (95 мг, 36%). Продукт характеризують  $^1H$  ЯМР (400 МГц) у  $CDCl_3$ .

4-((2-бромметил)окси)метил)бензонітрил

Розчин N-бромсукциніміду (272 мг, 1,53 ммоль) у DCM (2,5 мл) додають до зв'язаного зі смолою трифенілфосфіну (510 мг, 1,53 міліеквіваленти, Fluka) у DCM (2,5 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хв. До реакційної суміші додають розчин 4-((2-гідроксіетил)окси)метил)бензонітрилу (95 мг, 0,536 ммоль) у DCM (1,5 мл), і остаточний спирт переносять додатковим DCM (1,5 мл). Реакційний флакон закупорюють, обгортають в алюмінієву фольгу і перемішують при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакційну суміш фільтрують крізь касету SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: DCM (фракція 1), 30% EtOAc/гексанами (фракція 2) і 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) для одержання вказаної у заголовку сполуки (60 мг, 47%). Продукт характеризують  $^1H$  ЯМР (400 МГц) у  $CDCl_3$ .

1-[2-((4-міанофеніл)метил)окси)етил]-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (30 мг, 0,102 ммоль) додають до розчину 4-((2-бромметил)окси)метил)бензонітрилу (34 мг, 0,143 ммоль) у 2:3  $CH_3CN / CHCl_3$  (3 мл), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 96 год. Реакційну суміш концентрують, і неочищений продукт промивають EtOAc (3 × 1 мл). Продукт сушать у високому вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки (40 мг, 74%). LC/MS ESI  $R_T$  1,82 хв.  $M^+$  453

Приклад 81: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-[2-((2-нафталенілметил)окси)етил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

2-((2-нафталенілметил)окси)етанол

Етиленгліколь (0,084 мл, 1,5 ммоль) додають до NaH (38 мг, 1,52 ммоль, 95% в маслі) у THF (3 мл). До реакційної суміші додають 2-(бромметил)нафталін (330 мг, 1,5 ммоль), і залишковий 2-(бромметил)нафталін переносять у реакційну пробірку додатковим THF (1 мл). Потім додають  $(Bu_4NI)$  (55 мг, 0,15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 18 год. і потім при кімнатній температурі впродовж 4 год. Додають  $H_2O$  (2 мл) і EtOAc (2 мл), і шари розділяють за допомогою піпетки. Водний шар екстрагують EtOAc (1 × 1 мл), і об'єднані органічні шари концентрують. Неочищений продукт очищують на касеті SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: 30% EtOAc/гексанами (фракції 1,2),

50% EtOAc/гексанами (фракція 3), і 75% EtOAc/гексанами (фракція 4) для одержання вказаної у заголовку сполуки (101 мг, 33%). Продукт характеризують  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) у  $\text{CDCl}_3$ .

#### 2-[[2-брометил]окси]метил]нафталін

Розчин N-бромсукциніміду (272 мг, 1,53 ммоль) у DCM (2,5 мл) додають до зв'язаного зі смолою трифенілфосфіну (510 мг, 1,53 міліеквіваленти, Fluka) у DCM (2,5 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хв. До реакційної суміші додають розчин 2-[[2-нафталенілметил]окси]етанолу (101 мг, 0,499 ммоль) у DCM (1,5 мл), і залишковий спирт переносять додатковим DCM (1,5 мл). Реакційний флакон закупорюють, обгортають в алюмінієву фольгу і перемішують при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакційну суміш фільтрують крізь касету SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: DCM (фракція 1), 30% EtOAc/гексанами (фракція 2) і 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) для одержання вказаної у заголовку сполуки (57 мг, 43%). Продукт характеризують  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) у  $\text{CDCl}_3$ .

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[[2-нафталенілметил]окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (30 мг, 0,102 ммоль) додають до розчину 2-[[2-брометил]окси]метил]нафталіну (38 мг, 0,143 ммоль) у 2:3  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{CHCl}_3$  (3 мл), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 96 год. Реакційну суміш концентрують, і неочищений продукт промивають EtOAc (3 × 1 мл). Продукт сушать у високому вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки (48,1 мг, 84%). LC/MS ESI  $R_T$  2,04 хв.  $M^+$  478.

Приклад 82: Одержання 1-(2-[[3-фторфеніл]метил]окси)етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

#### 2-[[3-фторфеніл]метил]окси]етанол

Етиленгліколь (0,1 мл, 1,79 ммоль) додають до NaN (46 мг, 1,81 ммоль, 95% в маслі) у THF (5 мл). До реакційної суміші додають 1-(бромметил)-3-фторбензол (0,22 мл, 1,79 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 5 днів. Додають  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) і EtOAc (2 мл), і шари розділяють за допомогою піпетки. Водний шар екстрагують EtOAc (1 × 1 мл), і об'єднані органічні шари промивають насиченим NaCl (1 × 2 мл), сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують. Неочищений продукт очищують на касеті SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: 30% EtOAc/гексанами (фракції 1,2), 50% EtOAc/гексанами (фракція 3), і 75% EtOAc/гексанами (фракція 4) для одержання вказаної у заголовку сполуки (76,2 мг, 25%). Продукт характеризують  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) у  $\text{CDCl}_3$ .

#### 1-[[2-брометил]окси]метил]-3-фторбензол

N-бромсукцинімід (146 мг, 0,820 ммоль) додають до зв'язаного зі смолою трифенілфосфіну (274 мг, 0,822 міліеквіваленти, Fluka) і 2-[[3-фторфеніл]метил]окси]етанол (70 мг, 0,411 ммоль) у DCM (4 мл). Реакційний флакон закупорюють вистеленим тефлоном ковпачком, обгортають в алюмінієву фольгу і струшують при кімнатній температурі впродовж 17 год. Реакційну суміш

фільтрують крізь касету SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: DCM (фракція 1), 30% EtOAc/гексанами (фракція 2) і 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) для одержання вказаної у заголовку сполуки (75 мг, 78%). Продукт характеризують  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) у  $\text{CDCl}_3$ .

1-(2-[[3-фторфеніл]метил]окси)етил)-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (94 мг, 0,321 ммоль) додають до розчину 1-[[2-брометил]окси]метил]-3-фторбензолу (75 мг, 0,321 ммоль) у 2:3  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{CHCl}_3$  (4 мл), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 3 днів. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском, і неочищений продукт промивають EtOAc (3 × 2 мл). Продукт сушать у високому вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки (50 мг, 30%). LC/MS ESI  $R_T$  1,95 хв.  $M^+$  446.

Приклад 83: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[[1-метил-1-фенілетил]окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

#### 2-[[1-метил-1-фенілетил]окси]етанол

Каталітичну кількість або п-толуолсульфонової кислоти ·  $\text{H}_2\text{O}$ , або смоли Bio-Rad SCX (аналітичний сорт, 5,1 міліеквіваленти/г, AG 50W-X8) додають до  $\alpha$ -метилстиролу (0,5 мл, 3,85 ммоль) та етиленгліколю (0,21 мл, 3,85 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 5 днів. Реакційну суміш завантажують безпосередньо на касету SPE (10 г діоксиду кремнію) та елюють такими 10 мл фракціями: 10% EtOAc/гексанами (фракції 1,2), 30% EtOAc/гексанами (фракції 3,4), і 50% EtOAc/гексанами (фракції 5,6) для одержання вказаної у заголовку сполуки (30,5 мг, 4%) для обох станів. Продукт характеризують  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) у  $\text{CDCl}_3$ .

#### {1-[[2-брометил]окси]-1-метилетил}бензол

N-бромсукцинімід (119 мг, 0,666 ммоль) додають до зв'язаного зі смолою трифенілфосфіну (222 мг, 0,666 міліеквіваленти, Fluka) і 2-[[1-метил-1-фенілетил]окси]етанолу (60 мг, 0,333 ммоль) у DCM (4 мл). Реакційний флакон закупорюють вистеленим тефлоном ковпачком, обгортають в алюмінієву фольгу і струшують при кімнатній температурі впродовж 17 год. Реакційну суміш фільтрують крізь касету SPE (5 г діоксиду кремнію), елюючи такими 10 мл фракціями: DCM (фракція 1), 30% EtOAc/гексанами (фракція 2) і 50% EtOAc/гексанами (фракція 3) для одержання вказаної у заголовку сполуки (34 мг, 42%). Продукт характеризують  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц) у  $\text{CDCl}_3$ .

4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[[1-метил-1-фенілетил]окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанбромід

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (41 мг, 0,14 ммоль) додають до розчину {1-[[2-брометил]окси]-1-метилетил}бензолу (34 мг, 0,14 ммоль) у 2:3  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{CHCl}_3$  (3 мл), і реакційну суміш нагрівають при 60°C впродовж 3 днів. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском, і неочищений продукт промивають EtOAc (3 × 1 мл). Залишок збирають у 2,5 мл DMSO і очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для одержання

вказаної у заголовку сполуки (18 мг, 24%). LC/MS ESI  $R_T$  2,09 хв.  $M^+$  456.

Приклад 84: Одержання 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

Спосіб А: 1-азоніабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (0,020 г, 0,068 ммоль) розводять у  $\text{CHCl}_3$  (1,8 мл) і подають безпосередньо у флакон ємністю 1 драхми, який містить простий 2-брометилфенілметилефір (0,022 г, 0,102 ммоль). Додають  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1,2 мл); у флакон кладуть перемішувальний брусочок і закривають ковпачком. Реакційну суміш перемішують і нагрівають при 60°C впродовж 24 год. Вміст флакона переносять (після видалення перемішувального бруска) у поліпропіленову пробірку і концентрують в атмосфері азоту. Неочищений продукт збирають на фриті поліпропіленової пробірки. Надлишок броміду видаляють промиванням неочищеного продукту EtOAc (5 × 2 мл) і гексаном (5 × 2 мл). Потім продукт сушать у вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,008 г, 23,8%).

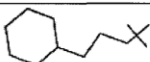
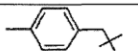
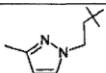
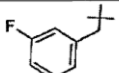
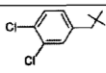
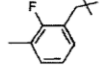
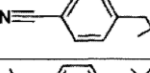

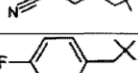
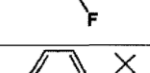
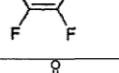
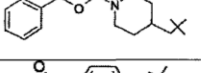
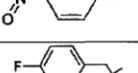
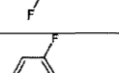
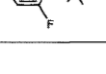
Спосіб В: До розчину 1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанолу (3,30 г, 11,2 ммоль) у 2  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3  $\text{CHCl}_3$  (200 мл) додають 2-простий 2-брометилфенілметилефір (2,31 мл, 14,6 ммоль).

Розчин перемішують при 60°C впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують. EtOAc (200 мл) додають до твердої речовини, і суміші дають можливість перемішатись впродовж 1 год., потім фільтрують. Одержану тверду речовину збирають у MeOH (125 мл) і нагрівають до 60°C. Гарячий розчин фільтрують і знову охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрують до низького об'єму MeOH (≈20 мл). Потім додають воду (75 мл) і одержану суміш нагрівають при 55°C при енергійному перемішуванні впродовж 40 хв. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину відфільтровують, промивають водою (20 мл) і сушать у вакуумній печі 45°C впродовж 16 год. для одержання вказаної у заголовку сполуки (2,47 г, 43,3%). EI/MS  $m/z$  428( $M^+$ )  $R_T$  1,90 хв.)  $^1\text{ЯМР}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,56 (d, 4H,  $J=1,2$ ), 7,28 (m, 11H), 5,95 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,81 (d, 2H,  $J=4,0$ ), 3,48 (t, 6H,  $J=7,2$ ), 3,38 (d, 2H,  $J=4,0$ ), 2,01 (t, 6H,  $J=7,2$ ); Елементний аналіз ( $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{Br}$ ) C, H, N: розрахунковий; 68,50, 6,74, 2,75; виявлений, 68,28, 6,68, 2,73.

Подальші приклади у Таблиці 1 були одержані згідно з процедурою, описаною у способі А прикладу 84.

Таблиця 1

Приклад	R1	MS[M+]	$R_T$ (хв.)
85		384	1,64
86		434	1,97
87		419	1,51
88		468	2,02
89		463	1,77
90		414	1,84
91		468	1,96
92		402	1,68
93		463	1,82
94		452	1,93
95		402	1,55
96		452	1,97

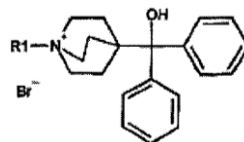
47	95768	48
97		418 2,00
98		398 1,72
99		402 1,60
100		402 1,63
101		453 1,92
102		416 1,87
103		409 1,60
104		440 2,07
105		409 1,55
106		420 1,90
107		420 1,78
108		525 1,67
109		429 1,57
110		420 1,64
111		420 1,67

Приклад 112: Одержання 1-[2-(1-бензофуран-2-іл)-2-оксоетил]-4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-азоніабіцикло[2.2.2]октанброміду.

1-азабіцикло[2.2.2]окт-4-іл(дифеніл)метанол (0,022 г, 0,075 ммоль) розводять у  $\text{CHCl}_3$  (1,8 мл) і подають безпосередньо у флакон ємністю 1 драхми, який містить 1-(1-бензофуран-2-іл)-2-брометанон (0,027 г, 0,112 ммоль). Після додавання  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1,2 мл) у флакон кладуть перемішувальний брусок і закупорюють ковпачком. Реакційну суміш перемішують і нагрівають при  $60^\circ\text{C}$  впродовж 24 год. і концентрують у вакуумі для одержання білої твердої речовини. Цей залишок

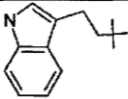
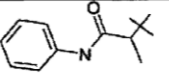
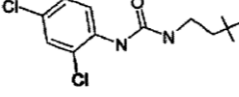
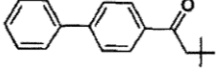
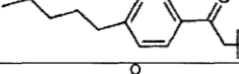
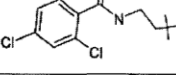
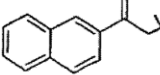
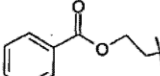
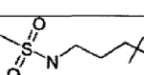
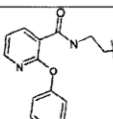
розчиняють у DMSO та очищують препаративною ВЕРХ (без TFA) для одержання вказаної у заголовку сполуки (0,022 г, 57,4%). LC/MS ESI  $R_T$  1,98 хв.,  $M^+$  452.

Наступні приклади у Таблиці 2 були одержані згідно з процедурою, описаною у прикладі 112.





Таблиця 2

Приклад	R1	MS[M+]	R <sub>t</sub> (хв.)
113		437	1,96
114		441	1,92
115		525	2,11
116		488	2,31
117		482	2,46
118		510	1,95
119		462	2,03
120		442	1,95
121		429	1,33
122		534	1,92

## Абревіатури

Ar	Аргон
DCM	Дихлорметан
DMF	Диметилформамід
DMSO	Д и мети л су л ь фоксид
EI/ESI	Електрораспилювальна іонізація
HPLC	Високоєфективна рідинна хроматографія
LC	Рідинна хроматографія
LDA	Діізопропіламід літію
MS	Мас спектрометрія
NMR	Ядерний магнітний резонанс
Rt	Час утримування
Rt	Кімнатна температура
SPE	Твердофазна екстракція
TEA	Триетиламін
TFA	Трифтороцтова кислота
THF	Тетрагідрофуран

## БІОЛОГІЧНІ ПРИКЛАДИ

Інгібувальні ефекти сполук цього винаходу на mAChR визначаються наступними функціональними аналізами *in vitro* та *in vivo*:

Аналіз інгібування активації рецепторів мобілізацією кальцію: Стимуляцію mAChRs, експресова-

них на клітинах CHO, аналізують моніторингом активованої рецепторами мобілізації кальцію, як описано раніше (H.M.Sarau et al., 1999. Mol. Pharmacol. 56, 657-663). Клітини CHO, які стійко експресують M<sub>3</sub> mAChRs, висіюють у 96-лункові планшети з чорними стінками/прозорим дном. Через 18-24 год. середовище аспірують і заміщують 100 мкл завантаженого середовища (EMEM із солями Earl, 0,1% BSA сорту RIA (Sigma, St. Louis MO) і 4 мкМ флюоресцентного індикаторного барвника простого флюо-3-ацетоксиметилефіру (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) та інкубують 1 год. при 37°C. Середовище, що містить барвник, потім аспірують, замінюють на свіже середовище (без Fluo-3 AM), і клітини інкубують впродовж 10 хв. при 37°C. Потім клітини промивають 3 рази та інкубують впродовж 10 хв. при 37°C у 100 мкл аналітичного буфера (0,1% желатин (Sigma), 120 mM NaCl, 4,6 mM KCl, 1 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 25 mM NaHCO<sub>3</sub>, 1,0mM CaCl<sub>2</sub>, 1,1 mM MgCl<sub>2</sub>, 11 mM глюкози, 20 mM HEPES (pH 7,4)). Додають 50 мкл сполуки (кінцева концентрація в аналізі 1 × 10<sup>-11</sup> - 1 × 10<sup>-5</sup> M), і планшети інкубують впродовж 10 хв. при 37°C. Потім планшети кладуть у пристрій зчитування інтенсивності флюоресцентного світла для

планшет (FLIPR, Molecula Probes), де завантажені барвники клітини зазнають впливу збуджуючого світла (488 нм) від аргонного лазера потужністю 6 ватт. Клітини активують додаванням 50 мкл ацетилхоліну (кінцева концентрація 0,1-10 нМ), одержаного в буфері, що містить 0,1% BSA, зі швидкістю 50 мкл/с. Моніторинг мобілізації кальцію у вигляді зміни концентрації цитозольного кальцію проводять вимірюванням зміни інтенсивності світловипромінювання при 566 нм. Зміна інтенсивності світловипромінювання прямо пов'язана з рівнями цитозольного кальцію. Флюоресценцію, що випускається з усіх 96 лунок, вимірюють одночасно із використанням охолодженої CCD камери. Збір даних проводять щосекунди. Потім ці дані наносять на графік та аналізують із використанням програмного статку GraphPad PRISM.

Викликане метахоліном звуження бронхів - сила і тривалість дії

Реактивність бронхів на метахолін визначають у тих, що пильнують, не обмежених у дії мишей Balb C (n = по 6 у кожній групі). Барометричну плетизмографію використовують для вимірювання збільшеної паузи (Penh), показника, що не має одиниці виміру, який, як було показано, корелюється зі змінами опору дихальних шляхів, які виникають під час бронхіальної стимуляції метахоліном (2). Мишам попередньо вводили 50 мкл сполуки (0,003-10 мкг/миша) у 50 мкл носія (10% DMSO) інтраназально, і потім їх клали у плетизмографічну камеру через визначений час після введення препарату (15 хв. - 96 год.). Для визначення сили дії здійснювали визначення залежності реакції від дози цього препарату, і всі виміри проводили через 15 хв. після інтраназального введення препарату. Для визначення тривалості дії вимірювання проводили у будь-якому місці від 15 хв. до 96 год. після інтраназального введення препарату.

Після покладання у камеру тваринам давали можливість досягти рівноваження впродовж 10 хв. перед проведенням вихідного вимірювання Penh впродовж 5 хв. Потім у мишей проводили стимуляцію аерозолем метахоліну (10 мг/мл) впродовж 2 хв. Penh реєстрували безперервно впродовж 7 хв. з початку введення аерозолу метахоліну і продовжували у подальшому впродовж 5 хв. Дані по кожній миші аналізували і наносили на графік із використанням програмного статку GraphPad PRISM. Цей експеримент забезпечує можливість визначення тривалості активності введеної сполуки.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати для лікування за різноманітними показаннями, включаючи, але не обмежуючись, розлади дихальних шляхів, такі як хронічне обструктивне легеневе захворювання, хронічний бронхіт, астму, хронічну респіраторну обструкцію, пневмосклероз, емфізему легень та алергічний риніт.

Аналіз зв'язування радіоліганда з мускариновими рецепторами

Дослідження зв'язування радіоліганда із використанням 0,5 нМ [<sup>3</sup>H]-N-метилскополаміну (NMS) у форматі SPA використовують для оцінки зв'язування мускаринових антагоністів з M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> і M<sub>5</sub> мускаринових рецепторів ацетилхоліну. У 96-луноковій планшеті кульки SPA попередньо інкубу-

ють з мембраною, яка містить рецептори, впродовж 30 хв. при 4°C. Потім додають 50 мМ HEPES і випробуваної сполуки та інкубують при кімнатній температурі (струшуючи) впродовж 2 год. Потім кульки відокремлюють центрифугуванням і рахують, використовуючи сцинтиляційний лічильник.

Оцінка сили і тривалості дії на ізольованій трахеї морських свинок Трахеї видаляють у дорослих самців морських свинок Hartley (Charles River, Raleigh, NC; 400-600 г) і кладуть у модифікований розчин Кребса-Хенселейта. Склад розчину був (мМ): Na Cl 113,0, KCl 4,8, CaCl<sub>2</sub> 2,5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2, MgSO<sub>4</sub> 1,2, NaHCO<sub>3</sub> 25,0 і декстроза 11,0, який газували 95% O<sub>2</sub>: 5% CO<sub>2</sub> і підтримували при 37°C. Кожну трахею очищають від прилиплої тканини та розтинають за довжиною. Епітелій видаляють обережним тертям просвітної поверхні аплікатором із бавовняним наконечником. Відсікають окремі смужки шириною приблизно 2 хрящових кільця і підвішують за допомогою шовкової нитки у ванні з водяним кожухом ємністю 10 мл для органів, які містять розчин Кребса-Хенселейта і з'єднані з перетворювачами сили-зсуву Grass FT03C. Механічні реакції реєструють ізометрично пристроєм, що підтверджує одержання даних MP100WS (BIOPAC Systems, Goleta, CA, www.biopac.com), який працює на комп'ютерах Apple G4. Урівноважування тканин проводять при напрузі спокою 1,5 г, яку визначають як оптимальну оцінкою довжини-напруги і промивають розчином Кребса-Хенселейта через кожні 15 хв. впродовж 1 год. Після періоду врівноважування легеневі тканини піддають скорочуванню дією 10 мМ карбахолу до досягнення плато, яке слугує як еталонне скорочення для аналізу даних. Потім тканини ополіскують через кожні 15 хв. впродовж 1 год. до досягнення вихідного тону. Потім препарати залишають принаймні на 30 хв. перед початком експерименту.

Криві залежності реакції від концентрації одержують кумулятивним додаванням карбахолу напівлогарифмічними добавками (Van Rossum, 1963, Arch. Int. Pharmacodyn., 143:299), які починаються при 1 нМ. Кожну концентрацію залишають у контакті з препаратом до тих пір, поки реакція не виходить на плато, перед додаванням наступної концентрації карбахолу. Парні тканини піддають впливу сполук-антагоністів mAChR або носія впродовж 30 хв. перед побудовою кривих залежності реакції від кумулятивної концентрації карбахолу. Всі дані представлені у вигляді середньої величини ± стандартна помилка середньої (s.e.m.), причому n являє собою кількість різних тварин.

Для досліджень суперфузії (тривалості дії) тканини безперервно перфузують розчином Кребса-Хенселейта зі швидкістю 2 мл/хв. впродовж усієї тривалості експерименту. Маткові розчини агоніста та антагоніста інфузують (0,02 мл/хв.) крізь голку 22 калібра, введену у перфузійну трубку. Механічні реакції реєстрували ізометрично, використовуючи наявний у продажу пристрій, що підтверджує одержання даних MP100WS (BIOPAC Systems, Goleta, CA, www.biopac.com). з'єднаний інтерфейсом з комп'ютером Macintosh G4 (Apple, Cupertino, CA www.apple.com). Тканини суспендують при оптимальній напрузі спокою 1,5 г. Через

60 хв. періоду врівноваження тканини піддають скороченню дією карбахолу (1 мМ) впродовж тривалості експерименту. Після досягнення тривалого скорочення вводять ізопротеренол (10 мМ) для максимального розслаблення тканини, і ця зміна слугує як еталон. Вплив ізопротеренолу припиняють і дають можливість відновитися напрузі, викликаній карбахолем. Антагоністи мускаринових рецепторів інфузують в одній концентрації на тканину до тих пір, поки не досягнутий стійкий рівень інгібування. Потім сполуку видаляють і знову дають можливість відновитися напрузі, викликаній карбахолем.

Наступні показники визначають для кожної концентрації антагоніста і виражають у вигляді середньої величини  $\pm$  S.E.M для  $n$  окремих тварин. Інгібування викликаного карбахолем скорочення виражають у вигляді процента еталонної реакції (ізопротеренол), і вимірюють час, потрібний для досягнення половини цього розслаблення (початок реакції). Відновлення напруги після видалення сполуки визначають як час, потрібний для досягнення відновлення половини максимальної напруги (компенсація реакції). Через 60 і 180 хв. після видалення антагоніста визначають рівень інгібування, що залишається, і виражають у вигляді процента еталонної реакції на ізопротеренол.

Криві залежності реакції від концентрації антагоніста одержують нанесенням на графік даних максимального розслаблення через 0,60 і 180 хв. після видалення антагоніста. Відновлення, яке називають зсувом, розраховують відносно кривої інгібування  $IC_{50}$  через 0 хв. до концентрації сполуки, що дає аналогічне відновлення напруги через 60 і 180 хв.

Половини часу до початку і компенсації реакції наносять на графік залежності від відповідної концентрації, і дані коригують нелінійної регресією. Ці величини екстраполюють при  $IC_{50}$  (яку визначають за кривою залежності реакції від концентрації) та позначають  $Ot_{50}$  (час, при концентрації  $IC_{50}$ , потрібний для досягнення половини початкової реакції) і  $Rt_{50}$  (час, при концентрації  $IC_{50}$ , потрібний для досягнення половини реакції відновлення).

#### ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТИВНОЇ ФОРМИ

Відповідно, цей винахід, крім того, забезпечує фармацевтичну препаративну форму, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фізіологічно функціональну похідну (наприклад, солі і складні ефіри) та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт і, необов'язково, один або більше інших терапевтичних інгредієнтів.

Далі термін «активний інгредієнт» означає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або фізіологічно функціональну похідну.

Сполука формули (I) має бути введена шляхом інгаляції через рот або ніс.

Сухі порошкові композиції для місцевого доставлення у легені шляхом інгаляції можуть, наприклад, бути представлені у капсулах і касетах, наприклад з желатину, або блістерах, наприклад з ламінованої алюмінієвої фольги, для використання в інгаляторі або інсуфляторі. Препаративні форми порошкової суміші у цілому містять порошкову

суміш для інгаляції сполуки за винаходом і придатної порошкової основи (речовини носія/розріджувача/ексципієнта), такої як моно-, ди- або полісахариди (наприклад, лактоза або крохмаль), органічні або неорганічні солі (наприклад, хлорид кальцію, фосфат кальцію або хлорид натрію), поліспирти (наприклад, манніт), або їхні суміші, альтернативно, з одним або більше додатковими матеріалами, причому такі добавки включені до змішаної препаративної форми для поліпшення хімічної та/або фізичної стійкості або ефекту препаративної форми, як описано нижче, або її сумішей. Кращим є використання лактози. Кожна капсула або касета може у цілому містити від 20 мкг до 10 мг сполуки формули (I), необов'язково у комбінації з іншим терапевтично активним інгредієнтом. Альтернативно, сполука за винаходом може бути представлена без ексципієнтів або може бути сформована у частки, які містять сполуку, необов'язково інші терапевтично активні матеріали, і матеріали ексципієнтів, наприклад, спільним осадженням або покриттям.

Пристрій подання лікарського засобу може відноситься до типу, вибраного з групи, яка складається з інгалятора сухого порошку з резервуаром (RDPI), багатодозового інгалятора сухого порошку (MDPI) та інгалятора відміряної дози (MDI).

Під інгалятором сухого порошку з резервуаром (RDPI) мають на увазі інгалятор, який має упаковку у формі резервуара для вміщення багатьох (не відміряних) доз лікарського засобу у формі сухого порошку і який містить засіб для відмірювання дози лікарського засобу з резервуара у положення доставлення. Відмірювальним засобом може, наприклад, бути мірний ковпачок або перфорована пластина, яка рухома з першого положення, у якому ковпачок може бути заповнений лікарським засобом з резервуара у друге положення, у якому відміряна доза лікарського засобу стає доступною для інгаляції пацієнтом.

Під багатодозовим інгалятором сухого порошку (MDPI) розуміють інгалятор, придатний для подавання лікарського засобу у формі сухого порошку, в якому лікарський засіб уміщений всередині багатодозової упаковки, який містить (або несе іншим способом) численні, визначені дози (або їх частини) лікарського засобу. У кращому аспекті носій має форму блістерної упаковки, але він може також мати, наприклад, форму упаковки на основі капсул або носія, на який був нанесений лікарський засіб будь-яким підходящим способом, що включає друк, забарвлення та вакуумну оклюзію.

Препаративна форма може бути попередньо відміряною (наприклад, як у Diskus, див. GB 2242134, або Diskhaler, див. GB 2178965 і 2169265) або відміряною при застосуванні (наприклад, як у Turbuhaler, див. EP 69715). Прикладом пристрою стандартної дози є Rotahaler (див. GB 2064336). Інгаляційний пристрій Diskus містить подовжену смужку, утворену з листка-основи, що має безліч поглиблень, розташованих з проміжками вздовж його довжини, і листок-кришку, встановлений на нього герметично, але з можливістю відшаровування, для відмежування безлічі контейнерів, причому кожний контейнер має в собі інгальовану препаративну форму, яка містить спо-

луку формули (I), краще у комбінації з лактозою. Краще, якщо смужка є досить гнучкою для згортання у рулон. Краще, якщо листок-кришка і листок-основа мають частини ведучого кінця, які негерметично з'єднані один з одним, і принаймні одна з указаних частин ведучого кінця сконструйована для прикріплення до згортального засобу. Також краще, якщо герметичний ущільнювач між листком-оснотою і листком-кришкою простирається за їхньою всією шириною. Краще, якщо листок-кришка може відшаровуватись від листка-основи у подовжньому напрямку від першого кінця вказаного листка-основи.

В одному аспекті, багатодозова упаковка являє собою блістерну упаковку, яка містить безліч блістерів для розташування лікарського засобу у формі сухого порошку. Блістери звичайно розташовуються у впорядкованому вигляді для легкості вивільнення лікарського засобу з них.

В одному аспекті, багатодозова блістерна упаковка вміщує безліч блістерів, розташованих у цілому по колу на блістерній упаковці у формі диску. В іншому аспекті, багатодозова блістерна упаковка є подовженою за формою, наприклад, такою, що вміщує смужку або стрічку.

Краще, якщо багатодозова блістерна упаковка відмежовується між двома елементами, які укріплені один до одного з можливістю відшаровування. У патентах США №№ 5860419, 5873360 і 5590645 описані упаковки для лікарських засобів цього загального типу. У цьому аспекті, пристрій звичайно забезпечений відриваючим пристроєм, який містить відшаровувальний засіб для відшаровування елементів один від одного для доступу до кожної дози лікарського засобу. Підходящим чином засіб прилаштований для використання, де елементи, що відшаровуються, являють собою подовжені листки, які відмежовують безліч контейнерів лікарського засобу, розташованих з проміжками вздовж їх довжини, причому пристрій забезпечений індексувальним засобом для індексації по черзі кожного контейнера. Краще, якщо пристрій прилаштований для застосування, де один з листків являє собою листок-основу, який має у собі безліч кишень, а інший з листків являє собою листок-кришку, причому кожна кишень і прилегла частина листка-кришки відмежовує відповідний один з контейнерів, причому пристрій має у своєму складі засіб приводу для витягування листка-кришки і від'єднання його від листка-основи у відривальному пристрою.

Під інгалятором відміряної дози (MDI) мається на увазі засіб подавання лікарського засобу, який є придатним для подавання лікарського засобу в аерозольній формі, де лікарський засіб міститься в аерозольному контейнері, придатному для уміщення аерозольної препаративної форми лікарського засобу на основі газу-витискача. Аерозольний контейнер звичайно оснащений відмірювальним клапаном, наприклад золотниковим клапаном, для подання аерозольної препаративної форми лікарського засобу пацієнту. Аерозольний контейнер у цілому сконструйований для доставляння заданої дози лікарського засобу при кожному приведенні у дію за допомогою клапана, який може відкриватися або натисканням клапана при стаціонарному

утримуванні контейнера, або стискуванням контейнера при стаціонарному утримуванні клапана.

Розпилювані композиції для місцевого доставляння у легені інгаляцією можна, наприклад, скласти у препаративні форми у вигляді водних розчинів або суспензій або у вигляді аерозолів, які доставляють з упаковок під підвищеним тиском, таких як інгалятор відміряної дози, використанням підходящого зрідженого газу-витискача. Аерозольні композиції, придатні для інгаляції, можуть являти собою або суспензію, або розчин, і в цілому містять сполуку формули (I), необов'язково у комбінації з іншим терапевтично активним інгредієнтом і підходящим газом-витискачем, таким як фторвуглець або хлорфторвуглець, який містить водень, або їх суміші, зокрема гідрофторалкани, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, зокрема 1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан, або їх суміші. Як газ-витискач можна також використовувати діоксид вуглецю або інший придатний газ. Аерозольна композиція може бути позбавлена ексципієнта або, необов'язково, може містити додаткові ексципієнти препаративної форми, добре відомі у цій галузі, такі як поверхнево-активні речовини, наприклад олеїнову кислоту або лецитин, і спільні розчинники, наприклад етанол. Аерозольні препаративні форми у цілому повинні утримуватися у каністрі (наприклад, алюмінієвій каністрі), закритій клапаном (наприклад, відмірювальним клапаном) і встановлюватись у привод, забезпечений мундштуком.

Лікарські засоби для введення інгаляцією бажано мають регульований розмір часток. Оптимальний аеродинамічний розмір часток для інгаляції у бронхіальну систему для локалізованого доставляння у легені складає звичайно 1-10 мкм, краще 2-5 мкм. Оптимальний аеродинамічний розмір часток для інгаляції в альвеолярну ділянку для досягнення системного доставляння у легені складає приблизно 0,5-3 мкм, краще 1-3 мкм. Частки, які мають аеродинамічний розмір більше 20 мкм, у цілому надто великі при інгаляції для досягнення дрібних дихальних шляхів. Середній аеродинамічний розмір часток препаративної форми можна виміряти, наприклад, із використанням каскадного імпактора. Середній геометричний розмір часток можна виміряти, наприклад, лазерною дифракцією, оптичними засобами.

Для досягнення бажаного розміру часток розмір одержаних часток активного інгредієнта можна зменшити звичайними засобами, наприклад, регульованою кристалізацією, мікронізацією або нанопомелом. Бажану фракцію можна відокремити повітряною класифікацією. Альтернативно, частки бажаного розміру можна безпосередньо одержати, наприклад, сушінням розпиленням, регулюючи параметри сушіння розпиленням для створення часток бажаного діапазону розміру. Краще, вони повинні бути кристалічними, хоча за бажанням можна використовувати аморфний матеріал. Коли використовують ексципієнт, такий як лактоза, у цілому розмір часток має бути набагато більше, ніж інгальованого лікарського засобу, у межах цього винаходу, так що «грубий» носій не можна вдихати. Коли ексципієнт являє собою лактозу, він

звичайно має бути присутнім у вигляді меленої лактози, де не більше ніж 85% часток лактози мають MMD 60-90 мкм і не менше ніж 15% мають MMD менше ніж 15 мкм. Додаткові матеріали у сухій порошковій суміші на додаток до носія можуть бути або такими, що їх можна вдихати, тобто аеродинамічно менше ніж 10 мкм, або такими, що їх не можна вдихати, тобто аеродинамічно більше ніж 10 мкм.

Підходящі додаткові матеріали, які можна використовувати, мають у своєму складі амінокислоти, такі як лейцин; розчинні у воді або нерозчинні у воді, натуральні або синтетичні, поверхнево-активні речовини, такі як лецитин (наприклад, соевий лецитин), і жирні кислоти у твердому стані (наприклад, лауринова, пальмітинова та стеаринова кислоти) та їхні похідні (такі як солі або складні ефіри); фосфатидилхоліни; складні ефіри цукрів. Додаткові матеріали можуть також вміщувати барвники, смакові агенти (наприклад, сахарин), антистатичні засоби, мастильні речовини (див., наприклад, опубліковану заявку на патент PCT № WO 87/905213, положення якої включені сюди як посилання), хімічні стабілізатори, буфери, консерванти, підсилювачі всмоктування та інші матеріали, відомі середнім спеціалістам у цій галузі.

Матеріали покриття для тривалого вивільнення (наприклад, стеаринову кислоту або полімери, наприклад полівінілпіролідон, полімолочну кислоту) можна також використовувати на активному матеріалі або частках, які містять активний матеріал (див., наприклад, патенти №№ US 3634582, GB 1230087, GB 1381872, положення яких включені сюди як посилання).

Інтраназальні спреї можна скласти у препаративні форми з водними або не водними носіями з додаванням агентів, таких як загущувачі, буферні солі або кислоти чи луг для регулювання pH, засоби регулювання ізотонічності або антиоксиданти.

Розчини для інгаляції розпиленням можна скласти у препаративну форму з водним носієм із додаванням таких агентів, як кислота або луг, буферні солі, засоби регулювання ізотонічності або антимікробні засоби. Їх можна стерилізувати фільтрацією або нагріванням в автоклаві, або представити у вигляді нестерильного продукту.

Кращими стандартними дозованими препаративними формами є ті, що містять ефективну дозу активного інгредієнта, як вказано тут вище, або її фракцію.

Поки контекст не потребує іншого, в усьому описі та формулі винаходу, яка наведена нижче, слово «мають у своєму складі» і такі варіації, як «має у своєму складі» і «що має у своєму складі», слід розуміти як такі, що мають на увазі включення вказаного цілого числа або інтервалу чи групи цілих чисел, але не відноситься до виключення будь-якого іншого цілого числа або інтервалу чи групи цілих чисел або інтервалів.

Всі публікації, включаючи, але не обмежуючись, патенти і патентні заявки, наведені в цьому описі, включені до нього як посилання, як ніби кожна окрема публікація була визначено та окремо вказана як включена сюди як повністю викладене посилання.

Наведений вище опис повністю розкриває винахід, включаючи його кращі варіанти здійснення. Конкретно вказані тут модифікації та удосконалення варіантів здійснення перебувають у межах обсягу подальшої формули винаходу. Без додаткового уточнення вважають, що спеціаліст у цій галузі може, використовуючи попередній опис, використати цей винахід найповнішою мірою. Тому наведені тут приклади слід розглядати просто як ілюстрацію, а жодним чином не як обмеження обсягу цього винаходу. Варіанти здійснення винаходу, в яких заявлена виключна власність або привілей, визначені далі.