



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 005 721** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК<sup>5</sup> **C 07 D403/12,409/14, A 61 K**

**31/645// (C 07**

**D409/14,231:10,333:10,453:02)( C**

**07 D409/14,233:54,333:10,453:02)(**

**C 07**

**D409/14,249:04,333:10,453:02)**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4831482/04, 18.10.1990

(30) Приоритет: GB/19.10.89/23590

(30) Приоритет: 19.10.1989 GB 89 23590

(46) Дата публикации: 15.01.1994

(71) Заявитель:  
Пфайзер Инк. (US)

(72) Изобретатель: Питер Эдвард Кросс[GB],  
Алан Стоуби[GB]

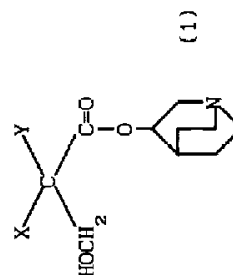
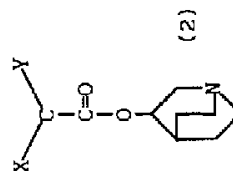
(73) Патентообладатель:  
Пфайзер Инк. (US)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-ХИНУКЛИДИНИЛПРОПАНОАТОВ

(57) Реферат:

Использование: медицина,  
легочно-селективные антимускариновые  
бронхолитические средства. Сущность  
изобретения: продукты:

3-хинуклидинилпропаноаты ф-лы 1, где X -  
фенил, фторзамещенный фенил или тиенил,  
Y - 5-членный азотсодержащий гетероцикл,  
выбранный из группы, включающей  
имидазолил, пиразолил, триазолил или  
тетразолил или их хлористоводородные соли.  
Реагент 1: соединение ф-лы 2, где X и Y  
имеют указанные значения. Реагент 2:  
диизопропиламид лития или гидрид натрия.  
Реагент 3: формальдегид. Условия реакции: в  
среде органического растворителя при  
охлаждении. 5 з. п. ф-лы, 3 табл.



RU 2 005 721 C1

RU 2 005 721 C1



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 005 721** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> **C 07 D403/12,409/14, A 61 K**

**31/645// (C 07**

**D409/14,231:10,333:10,453:02)( C**

**07 D409/14,233:54,333:10,453:02)(**

**C 07**

**D409/14,249:04,333:10,453:02)**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4831482/04, 18.10.1990

(30) Priority: GB/19.10.89/23590

(30) Priority: 19.10.1989 GB 89 23590

(46) Date of publication: 15.01.1994

(71) Applicant:  
PFAJZER INK. (US)

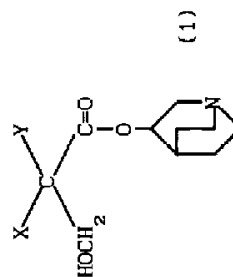
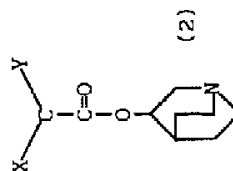
(72) Inventor: PITER EHDVARD KROSS[GB],  
ALAN STOUBI[GB]

(73) Proprietor:  
PFAJZER INK. (US)

(54) **PROCESS FOR PREPARING 3-QUINUCLIDINYL PROPIONIC ACID ESTERS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: products-3-quinuclidinyl propionic acid esters of formula 1, wherein X- phenyl, fluorosubstituted phenyl or thienyl, Y- 5-member nitrogen-containing heterocycle selected from group consisting of imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl or tetrazolyl, or their hydrochlorides. Reagent 1: compound of formula 2, wherein X and Y is as defined above. Reagent 2: lithium diisopropylamide or sodium hydride. Reagent 3: formaldehyde. Reaction conditions : reaction is carried our in organic solvent under cooling. EFFECT: increased production efficiency. 3 tbl



RU 2 0 0 5 7 2 1 C 1

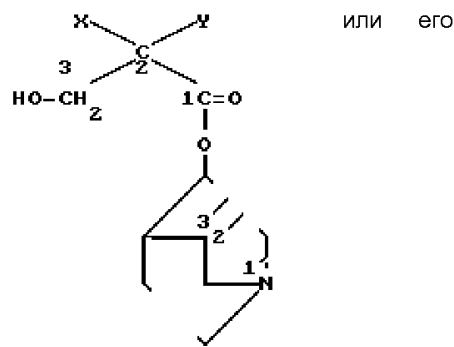
RU 2 0 0 5 7 2 1 C 1

Изобретение относится к 3-хинуклидинилпропаноатам, конкретно к определенным 3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-гетеро-циклическим-2-фенил- или тиенилпропаноатам, которые являются легочно-селективными антимускариновыми бронхолитическими средствами. Поэтому данные соединения особенно пригодны при лечении хронической болезни закупорки дыхательных путей (COAD) и астмы.

COAD является термином, охватывающим состояния, которые проявляют, в разной степени, несколько основных прогрессирующе развивающихся клинико-патологических признаков, а именно, воспалительную припухлость стенок дыхательных путей, гипертрофию подслизистых желез и гиперплазию (то есть, избыточный рост ткани) эпителиальных секреторных клеток, что приводит к повышенной секреции вязкой секретирующей слизи, которую нельзя эффективно устранить, прогрессирующему повышению в необратимом бронхоспазме и уменьшению эластической тяги легкого. Этот сложный путь ведет к прогрессирующей потере функции легкого с дыхательной недостаточностью, повышенной заболеваемости, и, наконец, к смерти.

Таким образом, COAD, а также астма являются заболеваниями сниженной функции легкого, при которых, как вещество, антимускариновые бронхолитические средства повышают потенциал дыхательных путей. Однако существующие средства являются неселективными для мускариновых сайтов гладкой мышцы в легком, и это снижает их эффективность в качестве бронхолитических средств и приводит к нежелательным побочным эффектам. Как известно в настоящее время, в дыхательных путях существуют подтипы мускаринового рецептора: рецепторы M<sub>1</sub> присутствуют на симпатических нервах и парасимпатических ганглиях; рецепторы M<sub>2</sub> присутствуют на легочных холинергических нервах (пресинаптические ингибирующие рецепторы) и рецепторы M<sub>3</sub> расположены на гладкой мышце (постсинаптические рецепторы). Соединения изобретения в основном оказывают бронхоспазматические воздействия при дозировках, которые незначительно затрагивают другие ткани, такие как мозг, сердце, желудочно-кишечный тракт, глаз и слюнная железа. Кроме того, они, как правило, проявляют селективность относительно легочных постсинаптических рецепторов M<sub>3</sub> в противоположность легочным пресинаптическим рецепторам M<sub>2</sub> и сердечным рецепторам M<sub>2</sub>. Можно предусмотреть терапевтическое действие в некоторых других сайтах гладкой мышцы. Например, соединения изобретения, по-видимому, пригодны при лечении недержания мочи.

Таким образом, изобретение предлагает соединение формулы I



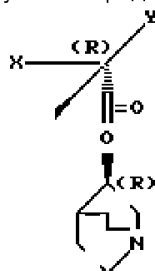
фармацевтически приемлемую соль, где X обозначает фенильную группу, фторзамещенный фенил, либо тиенильную группу, и Y обозначает 5-членную азотсодержащую гетероциклическую группу, присоединенную к примыкающему атому углерода либо углеродом кольца, либо атомом азота кольца, и выбранную из имидазолила, пиразолила, триазолила и тетразолила.

X предпочтительно обозначает либо (a) фенильную группу, по выбору замещенную 1 или 2 атомами фтора, либо (b) 3-тиенильную группу, X наиболее предпочтительно обозначает незамещенную фенильную группу.

Y предпочтительно обозначает незамещенную гетероциклическую группу, определенную выше.

Y более предпочтительно обозначает 1H-имидазол-1-ил, 1H-1,2,3-триазол-1-ил, 1H-1,2,4-триазол-1-ил, 1H-пиразол-1-ил, 1H-тетразол-1-ил, 1H-имидазол-4 (5)-ил, 1H-пиразол-4-ил или 1H-пиразол-3 (5)-ил. Наиболее предпочтительно, Y обозначает 1H-имидазол-1-ил.

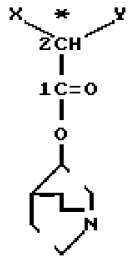
Специалист в данной области техники поймет, что в соединениях I присутствуют два асимметричных центра, а именно, в положениях, идентифицированных как 2-и3'. Все диастереоизомеры, разделенные или нет, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Предпочтительными сложными эфирами являются сложные 3R-хинуклидинил-эфиры. Кроме того, предпочтительной стереохимией в положении в положении 2 является R. Таким образом, предпочтительными соединениями являются (2R, 3'R)-3-хинуклидинил пропаноаты, и они могут быть представлены в следующем виде



Особенно предпочтительным соединением изобретения является (2R, 3'R)-3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)-2-фенилпропаноат.

Соединения формулы I могут быть получены путем взаимодействия сложного эфира формулы II с сильным основанием, таким как диизопропиламид лития или калия, т-бутоксид калия или гидрид натрия, с образованием карбаниона, с последующим взаимодействием карбаниона с

формальдегидом. Формальдегид в основном представляет собой либо газообразный формальдегид, либо форму параформальдегида (который разрушается до формальдегида в растворе).



(II)

Предпочтительными методиками являются следующие.

В одном случае сложный эфир II подвергают взаимодействию в течение нескольких часов с диизопропиламидом лития в тетрагидрофуране при температуре около -78°C. Реакционную смесь затем медленно нагревают до комнатной температуры, и в течение данного промежутка времени газообразный формальдегид, вырабатываемый, например, нагреванием параформальдегида, с перерывами проходит в раствор.

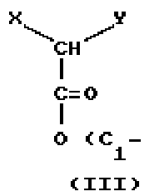
В другом случае гидрид натрия, сложный эфир II и параформальдегид подвергают совместному взаимодействию в тетрагидрофуране при температуре почти комнатной.

Предпочтительными являются соединения I, имеющие стереохимию R в положении 3', и эти соединения лучше всего получают, начиная со сложного эфира II, имеющего стереохимию R в положении 3', в формуле II. Аналогично, сложные эфиры 3S хинуклидинила могут быть получены из сложных эфиров II, имеющих стереохимию S в положении 3'.

Обычно наиболее удобно начинать с форм 2RS сложных эфиров II, даже если требуются конечные продукты 2R или 2S, а не 2RS. Это приводит к получению смеси диастереоизомеров соединений I и, если желательно, они могут быть выделены в формы 2R и 2S традиционными методами, такими, как фракционированная кристаллизация (как показано в примере 1) или хроматография (как показано в примерах 2 и 5). Как указано выше, предпочтительными являются формы (2R, 3'R) соединений I.

Новые сложные эфиры II также составляют часть настоящего изобретения.

Исходные вещества II получают традиционными способами, такими, как



3-хинуклидинол  
(форма R или S)

Соединения (II)

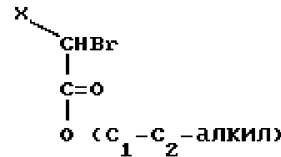
Сильное основание  
(например, NaN)

Взаимодействие обычно осуществляют путем нагревания реагентов в органическом растворителе, таком, как толуол, при

температуре флегмы. Соединение III наиболее удобно использовать в форме R и, предпочтительно, как сложный метиловый эфир.

Исходные вещества III также составляют часть настоящего изобретения.

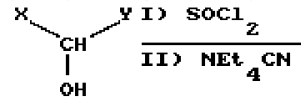
Исходные вещества III также легко получают традиционными методами. Когда гетероцикл Y присоединен к примыкающему атому углерода с помощью атома азота, тогда предпочтительным является следующий метод: -



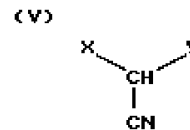
(IV) +Y-N/Основание (например, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) → Соединение III

Многие бромсоединения IV являются известными, и получение любых новых бромсоединений можно осуществить традиционным способом, как описано, например, в получениях 23-26.

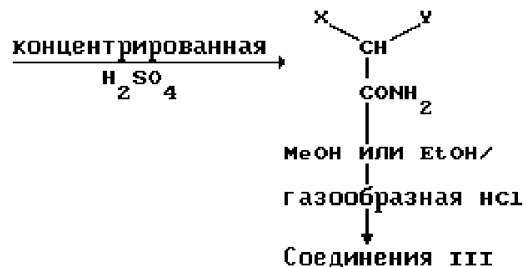
Когда гетероцикл Y присоединен к примыкающему атому углерода при помощи атома углерода гетероцикла, тогда соединения III могут быть получены/например/ следующим образом:



30



35



40

Многие соединения V являются известными, а другие могут быть получены традиционным способом (см., например, Получение 33).

Селективность соединений в качестве антагонистов мускаринового рецептора можно измерить следующим образом.

Морских свинок мужского пола убивают, после чего извлекают подвздошную кишку, трахею, мочевой пузырь и правое предсердие и суспендируют в растворе Кребса под напряжением в покое 1 г при 30°C, аэрируя 95%-ным O<sub>2</sub> и 5%-ным CO<sub>2</sub>. Сокращения подвздошной кишки, мочевого пузыря и трахеи регистрируют с использованием изотонического (подвздошная кишка) или изометрического датчика (мочевой пузырь и трахея). Частоту сокращения спонтанно пульсирующих двойных предсердий получают из изометрически регистрируемых сокращений.

Кривые зависимости "доза-эффект" к карбахолу определяют с использованием времени контактирования 1-5 мин для каждой

дозы агониста вплоть до получения максимального ответа. Ванну с органами дренируют и вновь наполняют раствором Кребса, содержащим наиболее малую дозу испытуемого соединения. Испытуемое соединение уравнивают тканью в течение 20 мин и кривую зависимости "доза-эффект" агониста (вещества, обладающего сродством к рецептору) определяют вплоть до получения максимального ответа. Ванну с органами дренируют и повторно наполняют раствором Кребса, содержащим вторую концентрацию испытуемого соединения, и вышеописанную методику повторяют. Обычно относительно каждой ткани оценивают три концентрации испытуемого соединения.

Отрицательный логарифм молярной концентрации ( $pA_2$ ) испытуемого соединения, который обуславливает удвоение концентрации агониста с получением оригинального ответа, определяют анализом Schild.

Используя приведенную фармакологическую методику, определяют селективность тканей для антагонистов мускаринового рецептора.

Активность против агонист-индуцированного или нервновызванного бронхостеноза или сократительной способности кишки или мочевого пузыря в сравнении с частотой сердечных сокращений определяют на анестезированной собаке, кошке или морской свинке. Пероральную активность оценивают на находящейся в сознании собаке, определяя воздействия соединений на функцию легкого, частоту сердечных сокращений, диаметр зрачка и перистальтику кишки.

Сродство соединений к другим холинергическим сайтам оценивают на мышцах после внутривенного или внутрибрюшинного введения. Так, определяют дозу, которая вызывает удвоение диаметра зрачка, а также дозу, которая ингибирует реакцию слюноотделения и тремора на внутривенно введенный оксотреморин на 50%.

Селективность соединений для легочных постсинаптических рецепторов против пресинаптических мускариновых рецепторов у анестезированных морских свинок и кошек можно оценить следующими методиками. Ацетилхолин, высвобождаемый стимуляцией нервов, активирует постсинаптические мускариновые рецепторы  $M_3$ , вызывая сокращение гладкой мышцы дыхательных путей и, кроме того, активирует пресинаптические ауторецепторы, которые ингибируют дальнейшее высвобождение переносчика. Исследования животных показывают, что эти легочные пресинаптические мускариновые ауторецепторы имеют подтип  $M_2$ .

Неселективные агенты, такие, как ипратропийбромид, ингибируют оба сайта, приводя, в случае нервно-опосредованных реакций, к повышению высвобождения переносчика, что может преодолеть блокаду постсинаптического рецептора. Опубликованные работы показывают, что ипратропийбромид может фактически делать возможным вагус-индуцированный бронхостеноз у анестезированных морских свинок.

Таким образом, воздействия испытуемых соединений на пре- и постсинаптические мускариновые сайты могут быть определены *in vivo* путем сравнения воздействия на реакции, опосредованные нервами, с воздействием на реакции к экзогенно вводимому ацетилхолину.

Например, соединение примера 1, как обнаружено, антагонизирует как ацетилхолин-индуцированный, так и вагус-индуцированный бронхостеноз у анестезированных морских свинок в тех же пределах дозирования. Это противоречит ипратропийбромиду, который является значительно менее сильнодействующим агентом против вагус-индуцированного, нежели против ацетилхолин-индуцированного, бронхостеноза. Кроме того, при дозировках ниже 1 мкг/кг ипратропийбромида вагус-индуцированный бронхостеноз фактически становится возможным, что подтверждает пресинаптические воздействия данного соединения.

Аналогичные результаты получены в результате использования соединения примера 1 на анестезированной кошке. Животных предварительно обрабатывают пропранололом, поскольку высокий симпатический тонус под анестезией хлоралозом может оказать противодействие потенциации бронхостеноза, индуцированного блуждающим нервом. Результаты испытания показывают, что кроме высокой потенции, соединение примера 1 в противоположность ипратропийбромиду не нарушает регулирование с отрицательной обратной связью высвобождения переносчика как у морских свинок, так и у кошек. Это подтверждает продемонстрированную *in vitro* селективность данного соединения для мускариновых рецепторов  $M_3$  в противоположность мускариновым рецепторам  $M_2$ .

Новые соединения изобретения являются мощными и селективными антагонистами мускариновых рецепторов. Прилагаемая табл. 1 иллюстрирует эти свойства путем сравнения антагонизма мускаринового рецептора подтипа  $M_3$  (трахея морской свинки) с антагонизмом мускаринового рецептора подтипа  $M_2$  (предсердие морской свинки). В качестве стандартов в табл. 1 также включены лабораторные данные для тропацина и для применяемых в клинических условиях противомускариновых бронходилататоров: антропина и бромида ипратропиума. Из приведенных в табл. 1 данных для  $pA_2$  видно, что стандартные средства существенно неселективны и неразличают  $M_2$  и  $M_3$  рецепторы. Напротив, соединения изобретения являются селективными антагонистами мускаринового рецептора  $M_2$ , в результате чего обладают усиленным бронходилататорным действием вследствие полученного существенного снижения нежелательных побочных эффектов. Из табл. 1 можно также заметить, что в тех случаях, когда были разделены и испытаны два возможных диастереомера (см. примеры 1, 2, 3, 5 и 6), показано, что большая часть активности и селективности связана с одним из них. Предпочтительный диастереомер, как правило, более медленно

вымывается в ТСХ (более низкие значения  $R_f$ ), и, как полагают, имеет абсолютную ( $2R, 3'R$ )-конфигурацию, что основано на корреляции между  $R_f$  и рентгеноструктурными кристаллографическими данными, полученными для примеров 1A и 1B. Заявитель утверждает, что прекрасная селективность в легких при недостатке действия на центральную нервную систему (ЦНС) этих соединений не могли быть предсказаны из известного уровня техники.

Соединения изобретения испытаны в терапевтических дозах внутривенно на морских свинках, мышах и кошках, а также перорально на крысах и собаках, и не показали видимых признаков неприемлемой токсичности. Одно из соединений испытано перорально на человеке без каких-либо свидетельств проявления токсичности. Более интенсивные испытания на человеке проводят с целью накопления дальнейших данных по безопасности и по имеющимся в настоящее время свидетельствам соединения могут считаться малотоксичными.

Данные для  $\alpha 2$  in vitro, селективность по отношению к мускариновому рецептору трахеи морской свинки ( $M_3$ ) в сравнении с рецептором предсердия ( $M_2$ ) приведены в табл. 1.

В результате данной селективности для постсинаптических мускариновых рецепторов в противоположность пресинаптическим мускариновым рецепторам соединения настоящего изобретения должны быть более эффективными бронхолитическими средствами в респираторном заболевании, по сравнению с ипратропийбромидом.

Кислые адитивные соли соединений формулы I могут быть получены традиционным способом путем обработки раствора или суспензии свободного основания соединения I приблизительно одним химическим эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. При выделении солей используют традиционные методики концентрирования и перекристаллизации. Примерами пригодных кислот являются уксусная, молочная, янтарная, малеиновая, винная, лимонная, аскорбиновая, бензойная, коричная, фумаровая, серная, фосфорная, хлористоводородная, бромистоводородная, иодистоводородная, сульфаминовая, сульфокислота, такая, как метансульфокислота, бензосульфокислота, и родственные кислоты.

Для лечения различных состояний, описанных выше, соединения формулы I могут вводиться пациенту при помощи целого ряда традиционных путей введения, включая пероральное введение, а также в составе аэрозоли или сухого порошка для введения ингаляцией. Соединения имеют возможность быть абсорбированными через желудочно-кишечный тракт, и поэтому можно также использовать введение лекарственного средства в составах пролонгированного действия (медленного высвобождения).

Как правило, терапевтически эффективная пероральная доза для активных соединений формулы I составляет от 0,01 до 1 мг/кг массы тела пациента, предпочтительно, от 0,1 до 0,5 мг/кг. На практике доктор сам определит фактическую дозу, которая представляется наиболее

пригодной для отдельного пациента, и она будет варьироваться в зависимости от возраста, массы тела и реакции отдельного пациента. Вышеприведенные дозы являются примером среднего случая, однако могут быть, несомненно, отдельные моменты, когда могут вводиться более высокие или более низкие дозировки, и они находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Хотя соединения формулы I могут вводиться отдельно, они, как правило, вводятся в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным из соображений предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Например, пероральное введение может быть выполнено в форме таблеток, содержащих такие наполнители, как крахмал или лактоза, в капсулах либо отдельно, либо в смеси с наполнителями, в аэрозоли или форме сухого порошка, либо в форме эликсиров или суспензий, содержащих ароматизаторы или красители.

В другом варианте изобретение предлагает фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

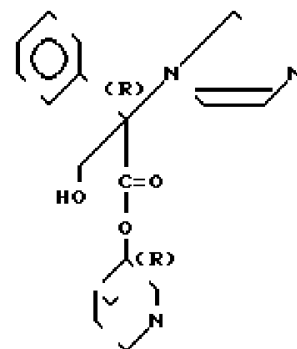
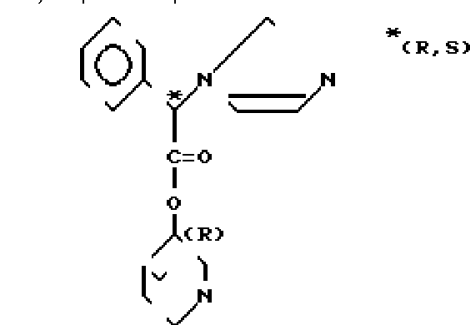
Изобретение также включает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для использования в качестве лекарственного средства.

Изобретение также включает использование соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства, используемого для лечения хронической болезни закупорки дыхательных путей или астмы.

Следующие примеры иллюстрируют получение соединений 1:

Пример 1.

а) Моногидрат ( $2R, 3'R$ ) 3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)-2-фенил-пропаноата



Лидийдиизопропиламид (LDA) в тетрагидрофуране (THF) (361 мл 1,5 М

раствора) прибавляют к раствору (2R, 3'R)-3-хинуклидинил 2-(1H-имидазол-1-ил)фенилацетата (см. получение 1) (152,9 г) в тетрагидрофуране (3,5 л) при температуре -78°C. Через 2 ч реакционную смесь медленно доводят до комнатной температуры, и в течение этого времени с перерывами прибавляют газообразный формальдегид (обычно путем нагревания параформальдегида (39 г) в потоке азота). Затем прибавляют насыщенный водный раствор аммонийхлорида и органический слой последовательно экстрагируют раствором аммонийхлорида (5 x 250 мл) и 1M раствором хлористоводородной кислоты (2x x 250 мл). Объединенные водные экстракты экстрагируют этилацетатом, подщелачивают твердым карбонатом калия и экстрагируют дополнительным количеством этилацетата. Органические экстракты, перед и после подщелачивания, отдельно сушат в присутствии сульфата магния, упаривают при пониженном давлении и кристаллизуют из ацетона. Объединенные твердые тела перекристаллизовывают из ацетона с получением (2R, 3'R)3-хинуклидинил 3-гидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)-2-фенилпропаноата в виде ацетонового сольвата (38,6 г, 44,3% на основе одного изомера). Часть полученного соединения (10 г) растворяют в метаноле (100 мл), фильтруют, упаривают до сухости при пониженном давлении и растворяют в холодной 0,1M хлористоводородной кислоте (305 мл). Прибавление 0,1M раствора гидроксида натрия (305 мл) приводит к получению указанного в заголовке соединения в виде твердого тела белого цвета (6,9 г, 68%), температура плавления 90-91°C.  $[\alpha]_{589}^{25} +7,6^\circ$  (c = 1% в этаноле).

Найдено, % : C 63,53; H 7,06; N 11,73.

$C_{19}H_{23}N_3O_3 \cdot H_2O$ .

Вычислено, % : C 63,49; H 7,01; N 11,69.

b) Полугидрат (2S, 3'R)3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)-2-фенилпропаноата.

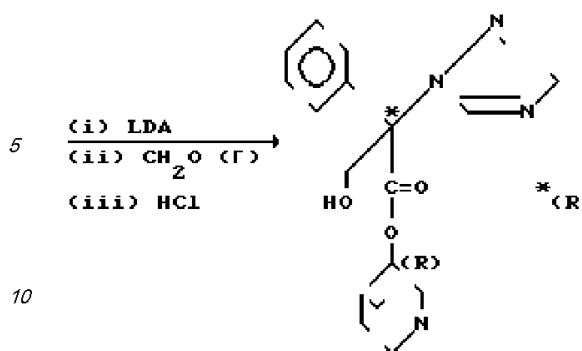
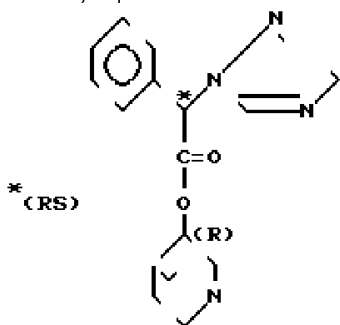
Концентрирование ацетоновых маточных растворов из части (a) приводит к получению, при медленной кристаллизации, указанного в заголовке соединения 2S в виде твердого тела белого цвета, температура плавления 143-145°C,  $[\alpha]_{589}^{25} -8,8^\circ$  (c = 1% в этаноле).

Найдено, % : C 65,06; H 6,76; N 11,69.

$C_{19}H_{23}N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$ .

Вычислено, % : C 65,12; H 6,90; N 11,99.

П р и м е р 2. Дигидрохлориды (2R, 3'R) и (2S, 3'R) 3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) пропаноата



15 И С )

Литийдиизопропиламид (13,77 мл 1,5M раствора в тетрагидрофуране) прибавляют к раствору (2R, 3'R) 3-хинуклидинил-2-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата (см. получение 2) (5,86 г) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C. Через 2 ч реакционную смесь медленно доводят до комнатной температуры, и в течение данного промежутка времени с перерывами прибавляют газообразный формальдегид (вырабатываемый нагреванием параформальдегида (10 г) в потоке азота). Затем прибавляют насыщенный водный раствор аммонийхлорида, тетрагидрофуран упаривают и водный остаток распределяют между 10% -ным водным раствором карбоната калия и этилацетатом. Органический слой сушат в присутствии сульфата магния и упаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле, осуществляя градиентное элюирование с использованием дихлорметана и метанола (2 ->10%) в качестве элюента. Упаривание соответствующих фракций приводит к получению остатка (330 мг), который очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесь этилацетат(простой эфир)-диэтиламин/метанол (50: 50: 5: 5) с получением после упаривания соответствующих фракций и обработки эфирным хлористым водородом двух указанных в заголовке соединений в виде белых аморфных тел.

Диастереоизомер I (более высокий  $R_f$  при тонкослойной хроматографии) (110 мг, 2,8%) 1H-ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,2-1,8 (м, 4H), 2,1

1,8 (м, 4H), 2,1 (м, 1H), 2,6-2,9 (м, 5H), 3,25 (м, 1H), 4,4-4,7 (м, 2H), 5,0 (м, 1H), 7,2-7,5 (м, 5H), 7,98 (с, 1H) ppm

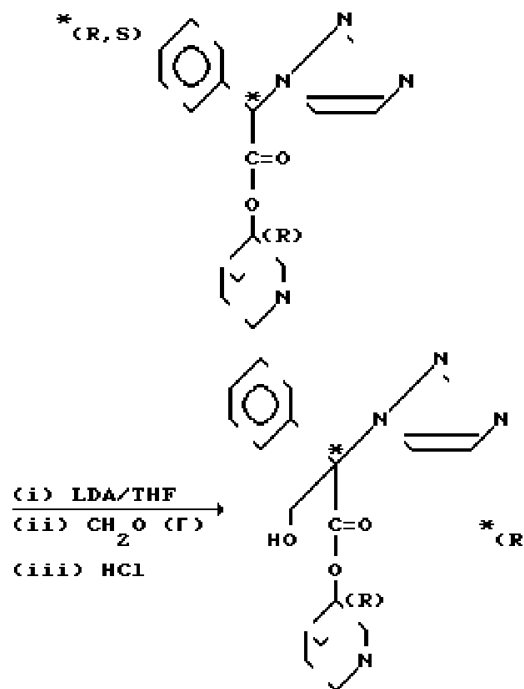
Масс-спектр:  $m/e$  (M+) = 342.

Диастереоизомер II (более низкий  $R_f$  при тонкослойной хроматографии) (150 мг, 3,8%): 1H-ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,2-1,8 (м, 4H), 2,1 (м, 1H), 2,6-2,9 (м, 5H), 3,25 (м, 1H), 4,4-4,7 (м, 2H), 5,0 (м, 1H), 7,2-7,5 (м, 5H), 7,98 (с, 1H), 8,07 (с, 1H) ppm

Масс-спектр:  $m/e$  (M+) = 342.

Не поясняется, какой диастереоизомер имеет стереохимию 2R, а какой - 2S.

П р и м е р 3. Дигидрохлориды (2R, 3'R) и (2S, 3'R)3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-фенил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноата.



HS)

(2RS, 3'R) 3-хинуклидинил 2-фенил-2-(1H, 1,2,3-триазол-1-ил)ацетат (см. получение 3) (2,1 г) в тетрагидрофуране (60 мл) обрабатывают, как описано в примере 2, литийдиизопропиламидом (5,15 мл 1,5 М раствора в тетрагидрофуране) и газообразным формальдегидом (4 г). Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат /простой эфир/ диэтиламин/-метанол (50: 50: 5), с получением после упаривания соответствующих фракций и обработки эфирным хлороводородом двух указанных в заголовке соединений в виде аморфных белых твердых тел. Не поясняется, какой диастереоизомер имеет стереохимию 2R, а какой - 2S.

Диастереоизомер I (более высокий R<sub>f</sub> при тонкослойной хроматографии) (155 мг, 11,2%):

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2-1,8 (м, 4H), 2,1 (м, 1H), 2,6-3,0 (м, 5H), 3,3 (м, 1H), 4,5-4,9 (м, 2H), 5,1 (м, 1H), 7,2-7,5 (м, 6H), 7,8 (с, 1H) ppm

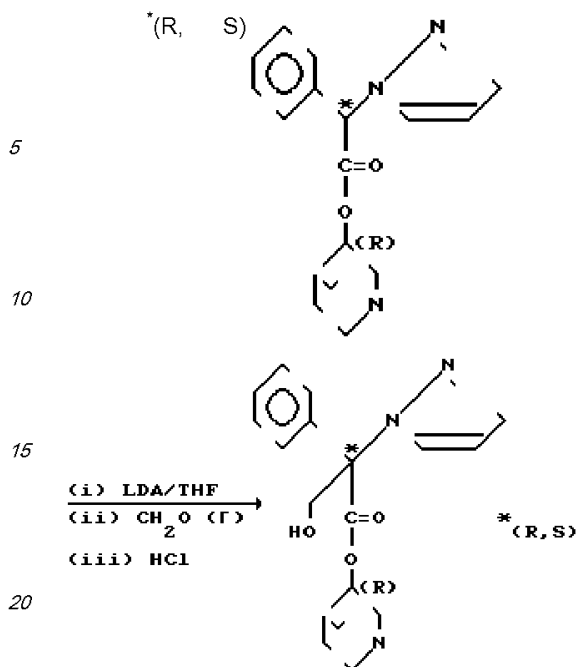
Масс-спектр: m/e (M<sup>+</sup>) = 342.

Диастереоизомер II (более низкий R<sub>f</sub> при тонкослойной хроматографии) (80 мг, 5,8%):

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2-1,8 (м, 4H), 2,1 (м, 1H), 2,6-3,0 (м, 5H), 3,3 (м, 1H), 4,5-4,9 (м, 2H), 5,01 (м, 1H), 7,2-7,5 (м, 6H), 7,8 (с, 1H) ppm

Масс-спектр: m/e (M<sup>+</sup>) = 342.

Пример 4. Дигидрохлорид (2RS, 3'R) 3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-фенил-2-(1H-пиразол-1-ил)пропаноата.

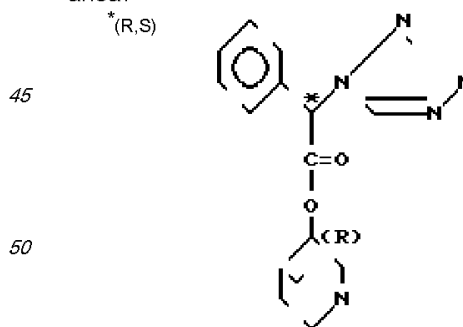


(2RS, 3'R) 3-хинуклидинил-2-фенил-2-(1H, пиразол-1-ил)ацетат (см. получение 4) (1,18 г) в тетрагидрофуране (30 мл) обрабатывают, как описано в примере 2, литийдиизопропиламидом (3,03 мл 1,5 М раствора в тетрагидрофуране) и газообразным формальдегидом (2,4 г), получая сырой продукт, который после обработки эфирным хлороводородом дает указанное в заголовке соединение, смесь диастереоизомеров, в виде аморфного белого твердого тела (1,33 г, 85%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2-1,8 (м, 4H), 2,1 (м, 1H), 2,6-3,0 (м, 5H), 3,25 (м, 1H), 4,4-4,8 (м, 2H), 5,1 (м, 1H), 6,3 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,2-7,5 (м, 5H), 7,65 (с, 1H) ppm.

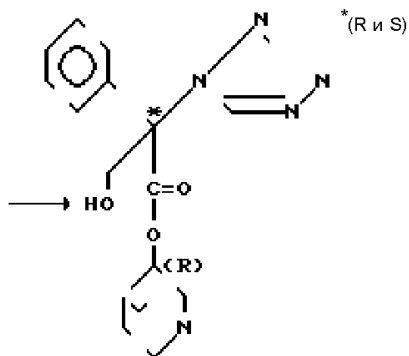
Масс-спектр: m/e (M<sup>+</sup>) = 341.

Пример 5. (2R, 3'R) и (2S, 3'R) 3-хинуклидинил 3-гидрокси-2-фенил-2-(1H-тетразол-1-ил)пропаноат



NaH/THF  
параформальдегид →





Гидрид натрия (23 мг 80% дисперсии в масле) прибавляют к смеси (2RS, 3'R) 3-хинуклидинил 2-фенил-2-(1H-тетразол-1-ил)-ацетата (см. получение 5) (0,7 г) и параформальдегида (87 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре. Через 0,5 часа прибавляют насыщенный водный раствор аммонийхлорида, тетрагидрофуран упаривают при пониженном давлении и водный остаток экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат в присутствии сульфата магния и упаривают при пониженном давлении, получая остаток, который очищают хроматографией на силикагеле, осуществляя градиентное элюирование с использованием дихлорметана и метанола (2 → 10%) в качестве элюента. Упаривание соответствующих фракций позволяет получить два указанных в заголовке соединения. Не установлено, какой изомер имеет стереохимию 2R, а какой - стереохимию 2S.

Диастереоизомер I (более высокий R<sub>f</sub> при тонкослойной хроматографии) в виде желтого масла (21 мг, 5,4%):

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2-1,8 (м, 4H), 2,1 (м, 1H), 2,6-3,0 (м, 5H), 3,3 (м, 1H), 4,7 (м, 2H), 5,05 (м, 1H), 7,2-7,6 (м, 5H), 8,9 (с, 1H) ppm. Масс-спектр m/e (M<sup>+</sup>) = 343.

Диастереоизомер II (более низкий R<sub>f</sub> при тонкослойной хроматографии) в виде воскообразного желтого твердого тела (10 мг, 2,5%):

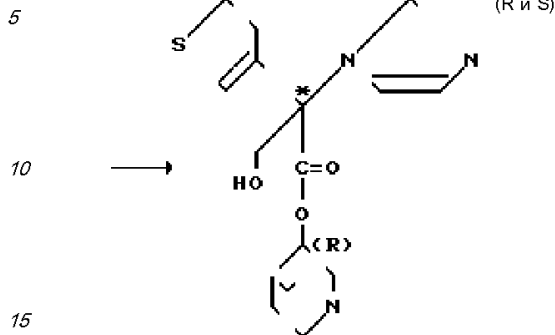
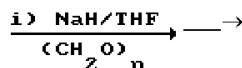
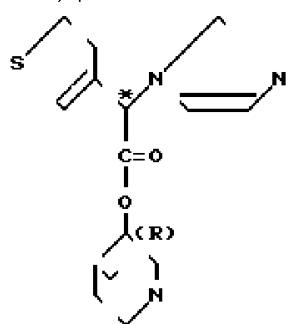
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2-1,8 (м, 4H), 2,05 (м, 1H), 2,6-2,9 (м, 5H), 3,2 (м, 1H), 4,7 (м, 2H), 5,1 (м, 1H), 7,2-7,6 (м, 5H), 8,85 (с, 1H) ppm.

Масс-спектр: m/e (M<sup>+</sup>) = 343.

Пример 6. Дигидрохлорид (2R, 3'R) и (2S, 3'R)

3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)-2-(тиен-3-ил)пропаноата.

\*(R,S)



(2RS, 3'R)

3-хинуклидинил-2-(1H-имидазол-1-ил)-2-(тиен-3-ил)ацетат (см. получение 6) (1,0 г) и параформальдегид (0,12 г) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывают, как описано в примере 5, гидридом натрия (31 мг), получая сырой продукт, который очищают хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат /простой эфир/метанол/диэтиламин (50: 50: 5: 5) в качестве элюанта. Упаривание соответствующих фракций и обработка эфирным хлороводородом приводят к получению двух указанных в заголовке соединений (неохарактеризованной стереохимии) в виде аморфных твердых тел белого цвета.

Диастереоизомер I (более высокий R<sub>f</sub> при тонкослойной хроматографии) (220 мг, 33%):

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,8-1,8 (м, 4H), 2,0 (м, 1H), 2,4-2,8 (м, 5H), 3,25 (м, 1H), 4,3-4,6 (м, 2H), 4,95 (м, 1H), 7,0-7,8 (м, 6H),

Масс-спектр: m/e (M<sup>+</sup>) = 347.

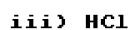
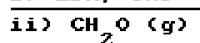
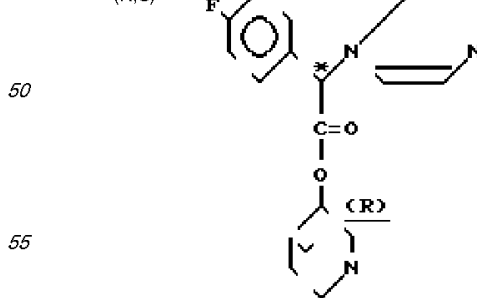
Диастереоизомер II (более низкий R<sub>f</sub> при тонкослойной хроматографии) 180 мг, 27%):

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,8-1,8 (м, 4H), 2,0 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 5H), 3,2 (м, 1H), 4,3-4,6 (м, 2H), 5,0 (м, 1H), 7,0 (м, 3H), 7,4 (м, 2H), 7,7 (с, 1H).

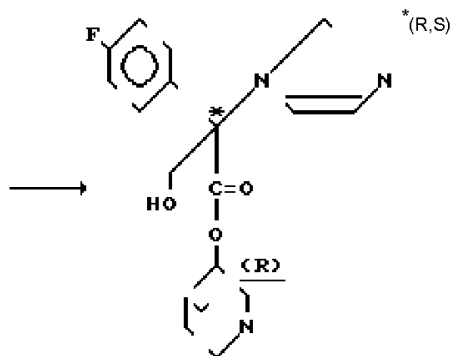
Масс-спектр: m/e (M<sup>+</sup>) = 347.

Пример 7. Дигидрохлорид (2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-2-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)пропаноата.

\*(R,S)



60

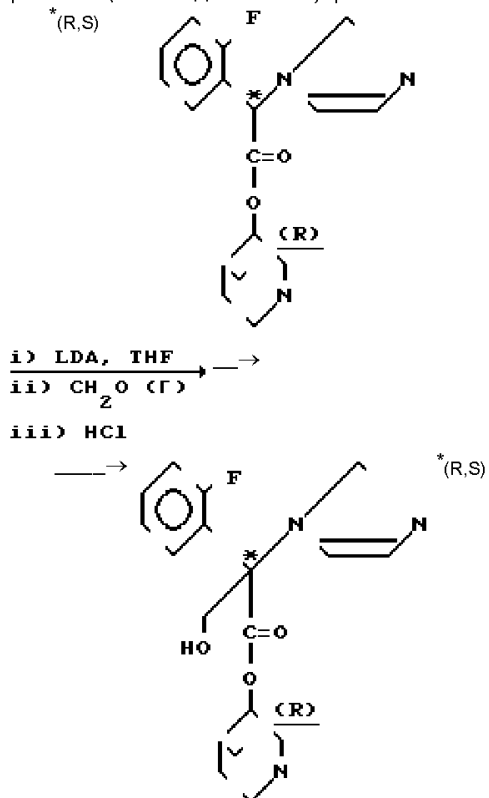


(2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-2-(4-фторфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетат (см. получение 7) (0,73 г) в тетрагидрофуране (25 мл) обрабатывают, как описано в примере 2, литийдиизопропиламидом (1,62 мл 1,5M раствора в тетрагидрофуране) и газообразным формальдегидом (1,4 г), получая сырой продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, осуществляя градиентное элюирование дихлорметаном, содержащим метанол (0 ->10% ) и концентрированный аммиак (0 ->1% ). Упаривание соответствующих фракций и обработка эфирным хлороводородом приводят к получению указанного в заголовке соединения, смеси диастереоизомеров, в виде аморфного твердого тела белого цвета (0,59 г, 61% ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,8-2,2 (м, 5H), 2,6-3,6 (м, 6H), 4,2-4,6 (м, 2H), 5,0 (м, 1H), 7,0-7,8 (м, 7H).

ppm Масс-спектр: m/e (M+) = 359.

Пример 8. Дигидрохлорид (2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-2-(2-фторфенил)-3-гидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)пропаноата.



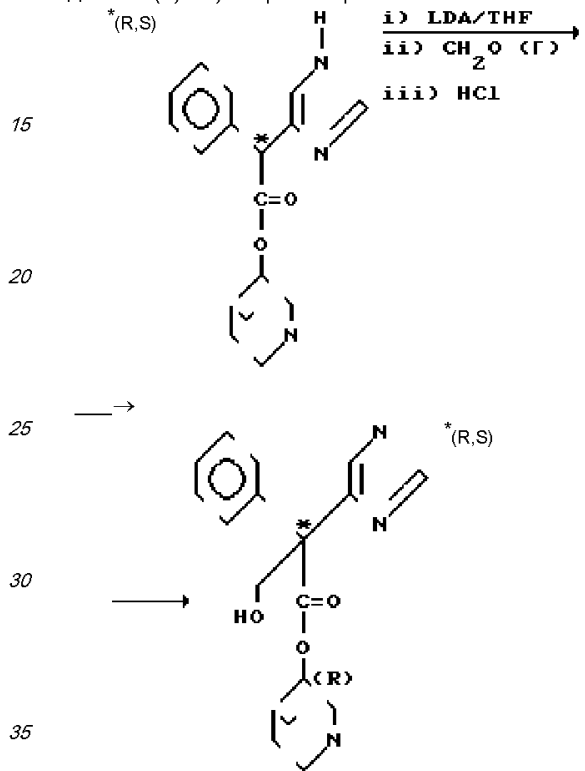
Указанное в заголовке соединение получают из (2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-2-(2-фторфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата (см. получение 8) (0,96

г), литийдиизопропиламида и газообразного формальдегида методом, описанным в примере 7, в виде аморфного твердого тела белого цвета (0,51 г, 40,5% ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2-1,8 (м, 4H), 2,0 (м, 1H), 2,5-3,0 (м, 5H), 3,25 (м, 1H), 4,3 (м, 2H), 5,0 (м, 1H), 6,8-7,3 (м, 6H), 7,9 (с, 1H) ppm

Масс-спектр: m/e (M+) = 359.

Пример 9. Дигидрохлорид (2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-(1H-имидазол-4(5)-ил)-2-фенилпропаноата.

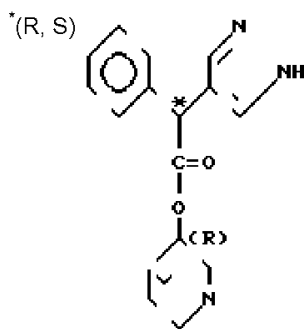


(2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-2-фенил-2-(1H-имидазол-4(5)-ил)-ацетат (см. получение 9) (0,52 г) в тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывают, как описано в примере 2, литий диизопропиламидом (2,45 мл 1,5M раствора в тетрагидрофуране) и газообразным формальдегидом (1 г), получая сырой продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, осуществляя градиентное элюирование с использованием смеси дихлорметан / концентрированный аммиак (80: 1) и 5 ->20% метанола в качестве элюанта. Упаривание соответствующих фракций и обработка эфирным хлороводородом приводят к получению указанного в заголовке соединения, смеси диастереоизомеров, в виде аморфного твердого тела белого цвета (173 мг, 23% ).

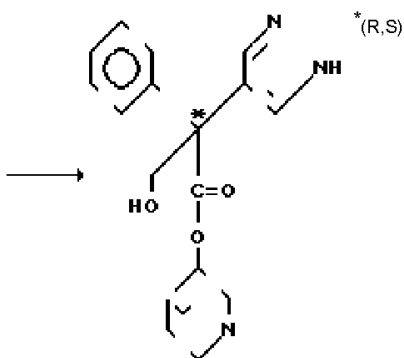
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,4-2,3 (м, 5H), 3,0-3,3 (м, 5H), 3,6 (м, 1H), 4,2-4,5 (м, 2H), 5,1 (м, 1H), 7,2-7,6 (м, 6H), 9,1 (с, 1H) ppm

Масс-спектр: m/e (M+) = 341.

Пример 10. Дигидрохлорид (2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил)пропаноата.



i) LDA, THF  
 ii) CH<sub>2</sub>O (Г)  
 iii) HCl



Указанное в заголовке соединение получают аналогичным описанному в примере 9 способом, используя (2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил)ацетат (см. получение 10) (0,9 г). Указанное в заголовке соединение, смесь диастереоизомеров, получают в виде аморфного твердого тела белого цвета (290 мг, 24%).

Найдено, % : С 55,27; Н 6,50; N 9,90.

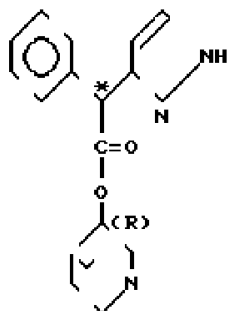
C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 2HCl.

Вычислено, % : С 55,08; Н 6,08; N 10,14.

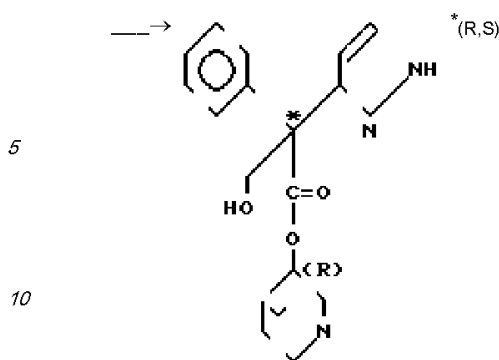
П р и м е р 11.

Дигидрохлорид (2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-фенил-2-(1H-пиразол-3(5)-ил) пропаноата.

<sup>\*</sup>(R, S)



i) LDA/THF  
 ii) CH<sub>2</sub>O (Г)  
 iii) HCl



Указанное в заголовке соединение получают аналогичным описанному в примере 9 способом, используя (2RS, 3'R)-3-хинуклидинил-2-фенил-2-(1H-пиразол-3(5)-ил) ацетат (см. получение 11) (0,71 г). Указанное в заголовке соединение, смесь диастереоизомеров, получают в виде аморфного белого твердого тела (500 мг, 53%).

Найдено, % : С 53,53; Н 6,03; N 9,46.

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> · O<sub>3</sub> · 2HCl · 1/2 H<sub>2</sub>O.

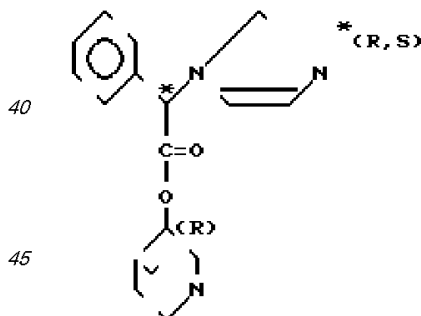
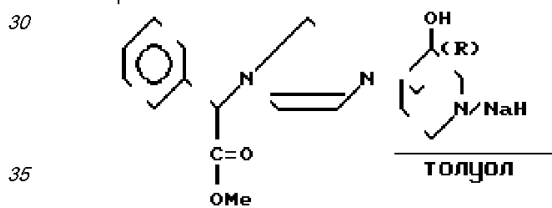
Вычислено, % : С 53,91; Н 6,19; N 9,92.

Следующие получения иллюстрируют приготовление новых исходных веществ, используемых в предыдущих примерах.

Получение 1.

(2RS,

3'R)-3-хинуклидинил-2-(1H-имидазол-1-ил)фенилацетат.



Гидрид натрия (4,6 г в качестве 80% дисперсии в масле) после промывки толуолом прибавляют к (R)-3-хинуклидинолу (100,8 г) и (RS)метил-2-(имидазол-1-ил)фенилацетату (см. получение 12) (132 г) в толуоле (2,5 л). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение двух часов с непрерывным удалением дистиллята, добавляя, когда необходимо, свежий толуол. Прибавляют насыщенный солевой раствор, толуол декантируют и водный остаток распределяют между соевым раствором и этилацетатом. Экстракты этилацетата и толуола отдельно сушат в присутствии сульфата магния, упаривают при пониженном давлении и остатки объединяют с получением указанного в заголовке соединения в виде апельсинового цвета масла (152,2 г, 82%).

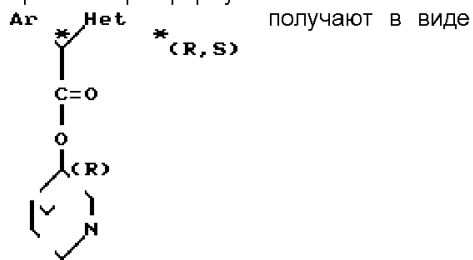
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2-1,8 (м, 4Н), 2,0 (м, 1Н), 2,75 (м, 5Н), 3,3 (м, 1Н), 5,0 (м, 1Н), 5,95 (с, (1Н), 7,25 (с, 1Н),

7,3 (с, 1H), 7,4 (м, 5H), 7,6 (с, 1H) ppm.

Масс-спектр: m/e (M+) = 311.

Получения 2-11.

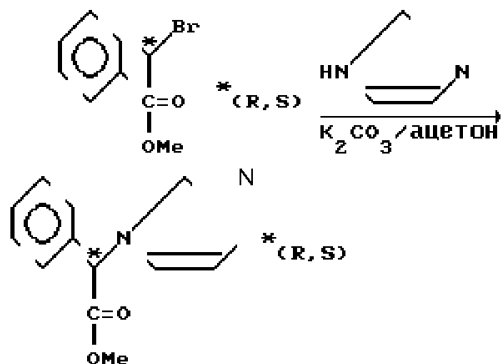
Следующие приведенные в табл. 2 препараты общей формулы.



масел аналогичными описанным в получении I способами, используя (R)-3-хинуклидиол и соответствующий сложный метиловый эфир в толуоле, применяя в качестве катализатора гидрид натрия. Обмениваемый гетероциклический протон в препаратах 9, 10 и 11 обуславливает использование дополнительного эквивалента гидрида натрия. В препарате 10 соединение превращают в дигидрохлорид с использованием газообразного хлороводорода в простом эфире в качестве последней стадии. Очистка, где необходима, представляет собой хроматографию градиентным элюированием на силикагеле, используя указанные растворители.

Получение 12.

(RS)Метил-2-(имидазол-1-ил)-2-фенил-ацетат.



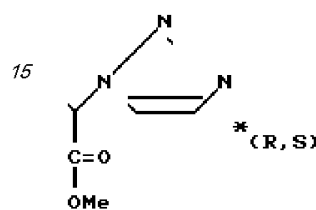
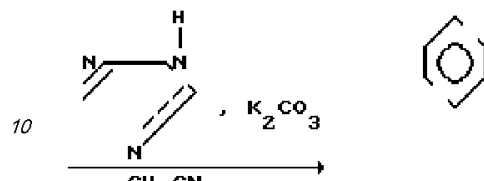
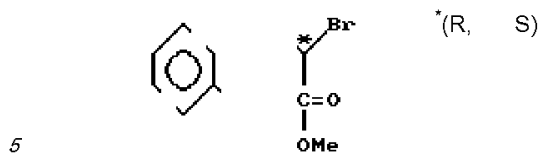
(RS)Метил-2-бromo-2-фенилацетат (171,75 г), имидазол (102 г) и карбонат калия (227,7 г) перемешивают в ацетоне (1,75 л) в течение 60 часов. После отстаивания надосадочную жидкость декантируют и остаток тщательно промывают ацетоном. Ацетон упаривают при пониженном давлении и остаток в этилацетате промывают водой и экстрагируют дважды 2М раствором хлористоводородной кислоты. Объединенные кислотные экстракты после промывки простым эфиром подкисляют твердым карбонатом калия и экстрагируют толуолом, содержащим 10% этилацетат. Органические экстракты сушат в присутствии сульфата магния и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (132 г, 82%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,85 (с, 3H), 5,95 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 7,2-7,5 (м, 5H), 7,6 (с, 1H) ppm.

Получение 13.

(RS)

Метил-2-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетат.

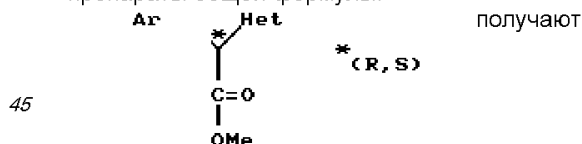


20 Смесь (RS)метил-2-бromo-2-фенилацетата (25 г), 1,2,4-триазола (8,28 г) и карбоната калия (16,5 г) в ацетонитриле (200 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждают, упаривают при пониженном давлении и остаток распределяют между этилацетатом и 10% раствором карбоната калия. Органические экстракты промывают водой, дважды экстрагируют 2М хлористоводородной кислотой, и объединенные кислотные экстракты после промывки простым эфиром подкисляют твердым карбонатом калия и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты сушат в присутствии сульфата магния и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (10,2 г, 43%).

35 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,85 (с, 3H), 6,2 (с, 1H), 7,45 (м, 5H), 8,0 (с, 1H), 8,15 (с, 1H) ppm.

40 Получения 14-19.

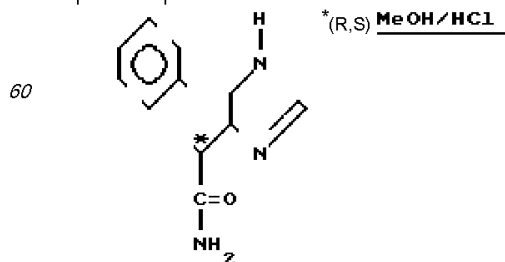
Следующие приведенные в таблице препараты общей формулы:

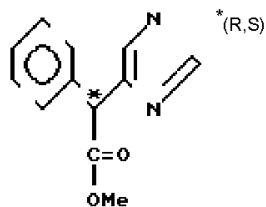


50 аналогичными описываемым в получении 12 или 13 способами, используя соответствующие сложный бром-эфир и гетероцикл (H-Het). Отдельные экспериментальные варианты приведены в табл. 3. Очистка, где она необходима, представляет собой хроматографию на силикагеле с градиентным элюированием с использованием указанных растворителей.

55 Получение 20.

(RS)Метил-2-(1H-имидазол-4(5)-ил)-2-фенилацетат.





(RS)-2-(1H-имидазол-4(5)-ил)-2-фенилацетамид (см. получение 27) (1,3 г) в метаноле (25 мл) перемешивают при нагревании с обратным холодильником в атмосфере газообразного хлороводорода в течение 1,5 ч, упаривают при пониженном давлении и распределяют между этилацетатом и 10%-ным водным раствором карбоната калия. Органический слой сушат в присутствии сульфата магния, упаривают при пониженном давлении и остаток порошокуют простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого тела белого цвета (830 мг, 59%), температура плавления 96-98°C.

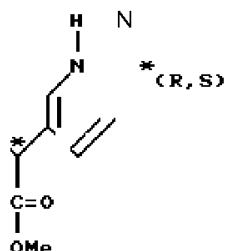
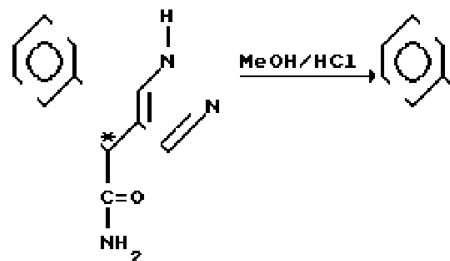
Найдено, % : С 66,52; Н 5,57; N 12,97.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ .

Вычислено, % : С 66,65; Н 5,59; N 12,96.

Получение 21.

(RS)Метил-2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил)ацетат



Указанное в заголовке соединение получают в соответствии со способом, описанным в получении 20, используя (RS)-2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид (см. получение 28) (1,9 г). Указанное в заголовке соединение в виде твердого тела белого цвета получают порошокованием гексаном (1,74 г, 85%), температура плавления 100-103°C.

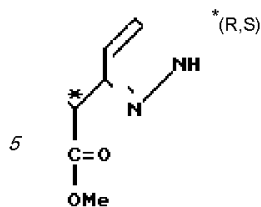
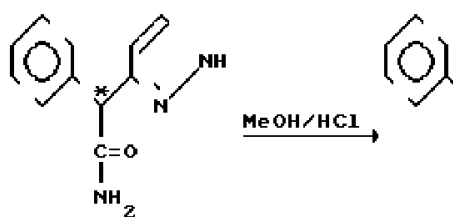
Найдено, % : С 66,54; Н 6,63; N 12,90.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ .

Вычислено, % : С 66,65; Н 5,59; N 12,96.

Получение 22.

(RS)Метил-2-фенил-2-(1H-пиразол-3(5)-ил)ацетат



Указанное в заголовке соединение получают в соответствии со способом, описанным в получении 20, используя (RS)-2-фенил-2-(1H-пиразол-3(5)-ил)ацетамид (см. получение 29) (2,0 г). Указанное соединение в виде твердого тела белого цвета получают порошокованием гексаном (1,6 г, 74%), температура плавления 83-85°C.

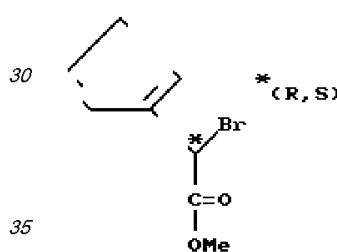
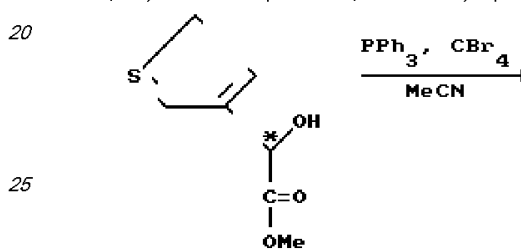
Найдено, % : С 66,60; Н 5,59; N 12,95.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ .

Вычислено, % : С 66,65; Н 5,59; N 12,95.

Получение 23.

(RS)Метил-2-бromo-2-(тиен-3-ил)ацетат

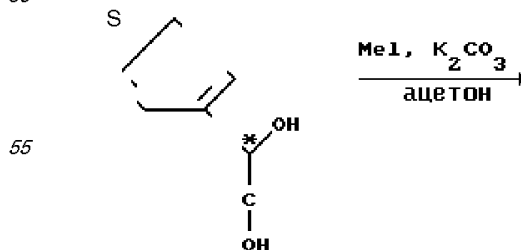


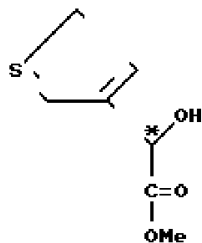
Смесь

(RS)метил-2-гидрокси-2-(тиен-3-ил)ацетата (см. получение 24) (4,49 г), трифенилфосфина (8,21 г) и четырехбромистого углерода (10,4 г) в ацетонитриле (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждают, затем прибавляют трифенилфосфин (2,5 г) и четырехбромистый углерод (3 г) с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения смесь используют непосредственно, без дальнейшей очистки, в получении 17.

Получение 24.

(RS)Метил-2-гидрокси-2-(тиен-3-ил)ацетат



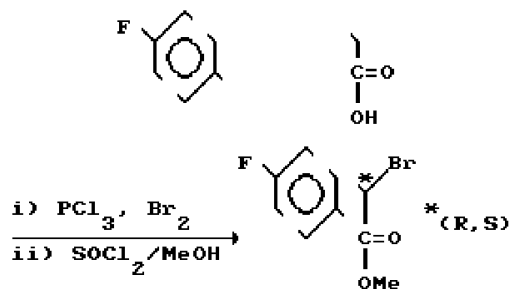


Смесь ( RS ) 2- гидрокси- 2 -( тиен-3-ил ) уксусной кислоты (полученной, как описано в Aktiv. Kemi. 58,519, 1957) (6,32 г), метил йодида (17 г) и карбоната калия (6,0 г) в ацетоне нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов, упаривают при пониженном давлении и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органические экстракты после сушки в присутствии сульфата магния упаривают с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (4,49 г, 67% ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,85 (м, 3H), 5,35 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,35 (м, 2H) ppm.

Получение 25.

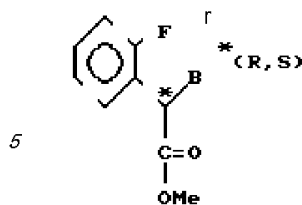
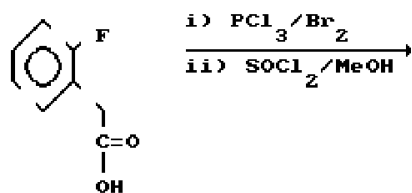
(RS)Метил-2-бromo-2-(4-фторфенил)ацетат



4-фторфенилуксусную кислоту (30,6 г), треххлористый фосфор (2 г) и бром (36 г) в бензоле (100 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 сут, охлаждают, прибавляют тионилхлорид (47 г) и N, N-диметилформамид (0,2 г), после чего реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и прибавляют метанол (100 мл). Полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1/2 часа, охлаждают, упаривают при пониженном давлении и остаток перегоняют с получением указанного в заголовке соединения в виде светлой жидкости (35 г, 71% ), температура кипения 104°C/ 2 мм рт. ст. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,8 (3H, с), 5,35 (с, 1H), 7,1 (м, 2H), 7,55 (м, 2H).

Получение 26.

(RS)метил-2-бromo-2-(2-фторфенил)ацетат.



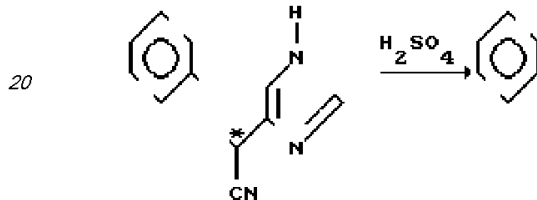
Обработка 2-фторфенилуксусной кислоты (30,6 г) в соответствии с получением 25 приводит к получению указанного в заголовке соединения в виде светлой жидкости (28 г, 57% ), температура кипения 90-92 °С (2 мм рт. ст. ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,85 (с, 3H), 5,75 (с, 1H), 7,0-7,8 (м, 4H).

Получение 27.

(RS)

2-(1H-имидазол-4(5)-ил)-2-фенилацетамид.



(RS)

2-(1H-имидазол-4(5)-ил)-2-фенилацетонитрил

(см. получение 30) (1,69 г) в

концентрированной серной кислоте (6 мл) перемешивают в течение 18 ч при температуре 0°C, осторожно подщелачивают 50% -ным водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют этилацетатом, содержащим 5% -ный метанол. Органический слой сушат в присутствии сульфата магния, упаривают при пониженном давлении и остаток кристаллизуют из этилацетата с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого тела белого цвета (1,36 г, 73,5% ), температура плавления 146-147°C.

Найдено, % : С 65,05; Н 5,43; N 20,76.

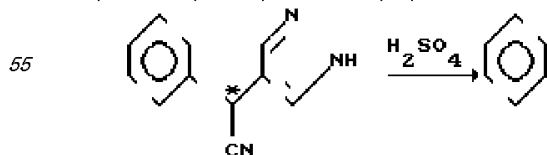
C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O.

Вычислено, % : С 65,65; Н 5,51; N 20,88.

Получение 28.

(RS)

2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид



(RS)

2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил)ацетонитрил

(см. получение 30) (1,69 г) в

концентрированной серной кислоте (6 мл) перемешивают в течение 18 ч при температуре 0°C, осторожно подщелачивают 50% -ным водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют этилацетатом, содержащим 5% -ный метанол. Органический слой сушат в присутствии сульфата магния, упаривают при пониженном давлении и остаток кристаллизуют из этилацетата с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого тела белого цвета (1,36 г, 73,5% ), температура плавления 146-147°C.

Найдено, % : С 65,05; Н 5,43; N 20,76.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O.

Вычислено, % : С 65,65; Н 5,51; N 20,88.

Получение 28.

(RS)

2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид

описанным в получении 27, используя (RS) 2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил) ацетонитрил (2,14 г) (см. получение 31).

Указанное соединение получают в виде твердого тела белого цвета (1,94 г, 82,5%), температура плавления 193-195 °С.

Найдено, % : С 65,40; Н 5,47; N 20,96.

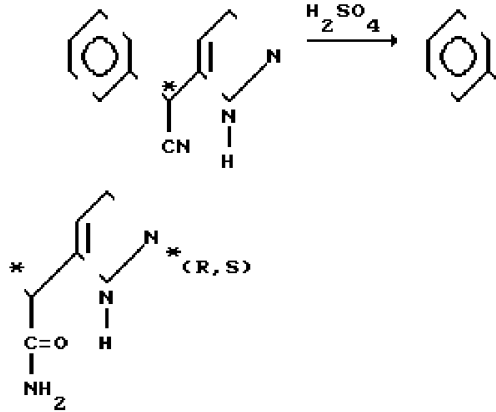
$C_{11}H_{11}N_3O$ .

Вычислено, % : С 65,66; Н 5,50; N 20,88.

Получение 29.

(RS)

2-фенил-2-(1H-пиразол-3(5)-ил)ацетамид.



Указанное в заголовке соединение получают в соответствии со способом, описанным в получении 27, используя (RS) 2-фенил-2-(1H-пиразол-3(5)-ил)ацетонитрил (3,0 г) (см. получение 32). Указанное соединение получают из дихлор-метана в виде твердого тела белого цвета (2,33 г, 71%), температура плавления 65-67 °С.

Найдено, % : С 64,00; Н 5,38; N 20,08.

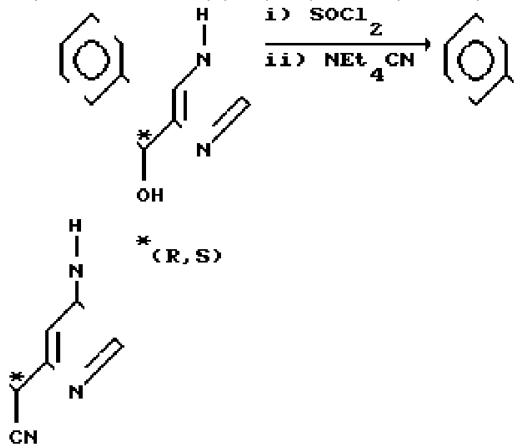
$C_{11}H_{11}N_3O \cdot 1/4 H_2O$ .

Вычислено, % : С 64,21; Н 5,63; N 20,42.

Получение 30.

(RS)

2-(1H-имидазол-4(5)-ил)-2-фенилацетонитрил



(RS)

2-(1H-имидазол-4(5)-ил)-2-фенилметанол (см. получение 33) (3,74 г) прибавляют к тионилхлориду (35 мл) при температуре 0 °С, перемешивают в течение 45 мин и упаривают при пониженном давлении с получением маслянистого остатка. Дважды прибавляют хлороформ (30 мл) и упаривают, после чего остаток при температуре 0 °С в дихлорметане (50 мл) обрабатывают тетраэтиламмонийцианидом (11,14 г) в дихлорметане (150 мл). Через 15 мин при температуре 0 °С и 30 мин при комнатной температуре растворитель упаривают и

остаток распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат в присутствии сульфата магния и остаток после упаривания очищают хроматографией на силикагеле с этилацетатом в качестве элюанта, получая, после упаривания соответствующих фракций и кристаллизации из этилацетата, указанное в заголовке соединение в виде твердого тела белого цвета (1,69 г, 51,4%), температура плавления 124-126 °С.

Найдено, % : С 71,94; Н 4,89; N 22,94.

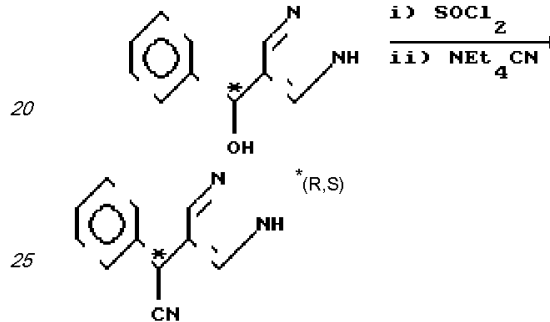
$C_{11}H_9N_3$ .

Вычислено, % : С 72,11; Н 4,95; N 22,94.

Получение 31.

(RS)

2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получают в соответствии со способом, описанным в получении 30, используя (RS) 2-фенил-2-(1H-пиразол-4-ил)метанол.

Указанное соединение в виде твердого тела белого цвета получают хроматографией на силикагеле с использованием смеси простой эфир /дихлорметан (50: 50) в качестве элюанта (2,2 г, 60%), температура плавления 124-127 °С.

Найдено, % : С 72,00; Н 4,95; N 22,86.

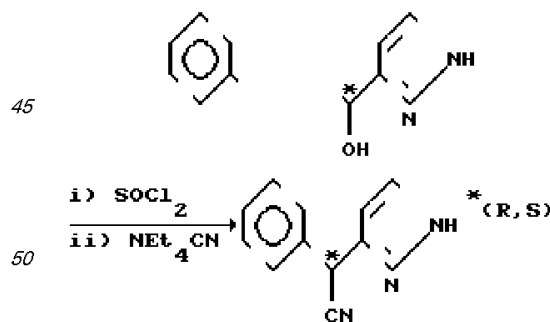
$C_{11}H_9N_3$ .

Вычислено, % : С 72,11; Н 4,95; N 22,94.

Получение 32.

(RS)

2-фенил-2-(1H-пиразол-3(5)-ил)ацетонитрил.



Указанное в заголовке соединение получают в соответствии со способом, описанным в получении 30, используя (RS) 2-фенил-2-(1H-пиразол-3(5)-ил)метанол вместо (RS) (1H-имидазол-3(5)-ил)фенилметанола.

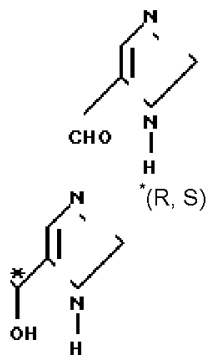
Указанное соединение в виде твердого тела белого цвета получают хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюанта смеси простой эфир /дихлорметан (50: 50) (3,0 г, 75%), температура плавления 57-60 °С.

Найдено, % : С 71,94; Н 4,87; N 22,96.

$C_{11}H_9N_3$ .

Вычислено, % : С 72,11; Н 4,95; N 22,94.

Получение 33.  
Хлоргидрат (RS)  
1-(1H-имидазол-4(5)-ил)-1-фенилметанола.



Имидазол-4(5)-карбоксальдегид (2,9 г) в тетрагидрофуране (180 мл) прибавляют к магнибромфенилу (23,6 мл 3М раствора в простом эфире) в тетрагидрофуране (40 мл) при температуре 0°C. Через 18 ч прибавляют насыщенный водный раствор аммонийхлорида и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат в присутствии сульфата магния и остаток, после упаривания, очищают хроматографией на силикагеле путем градиентного элюирования с использованием в качестве элюанта смеси дихлорметана с 0-2% метанолом, получая после упаривания соответствующих фракций и обработки эфирным хлороводородом указанное в заголовке соединение (3,1 г, 59% ), температура плавления 146°C.

Найдено, % : С 56,73; Н 5,13; N 12,99.

$C_{10}H_{10}N_2O \cdot HCl$ .

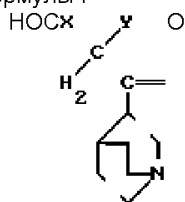
Вычислено, % : С 57,01; Н 5,26; N 13,29.  
(56) Brit J. Pharmacol, 1959, 14. с. 48-58.

Fryer and MacLagan, Eur. Jou Pharmaca, 1987, 139, 1987-191.

Машковский М. Д. Лекарственные средства, ч. I, М. : Медицина, 1987, с. 159, 233, 246.

### Формула изобретения:

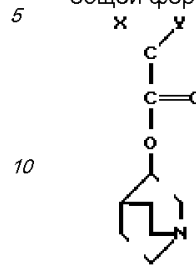
1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ  
3-ХИНУКЛИДИНИЛПРОПАНОАТОВ общей формулы I



где X - фенил, фторзамещенный фенил или тиенил;

Y - 5-членная азотсодержащая гетероциклическая группа, выбранная из группы, включающей имидазолил, пиразолил, триазилил или тетразолил, и присоединенная к примыкающему атому углерода либо

гетероциклическим атомом углерода, либо гетероциклическим атомом азота, или их хлористоводородных солей, отличающийся тем, что 3-хинуклидилацетат общей формулы II



10

15

где X и Y имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с сильным основанием - диизопропиламидом лития или гидридом натрия с последующей обработкой образующегося карбаниона формальдегидом и выделением целевого продукта или переводом его при желании в хлористоводородную соль.

20

25

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что получают соединения общей формулы I, где X - фенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил или 3-тиенил, Y - незамещенная гетероциклическая группа.

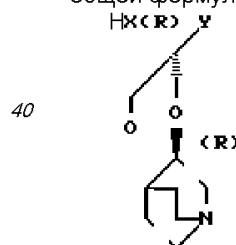
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что получают соединения общей формулы I, где X - фенил, Y - 1H-имидазол-1-ил, 1H-1,2,3-триазол-1-ил, 1H-1,2,4-триазол-1-ил, 1H-пиразол-1-ил, 1H-тетразол-1-ил, 1H-имидазол-(4)(5)-ил, 1H-пиразол-4-ил или 1H-пиразол-3-(5)-ил.

30

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что получают соединения общей формулы I, где Y - 1H-имидазол-1-ил.

35

5. Способ по любому из пп. 1 - 4, отличающийся тем, что получают соединения общей формулы



45

50

где X и Y имеют указанные значения, в которых каждый из двух асимметрических центров имеет R-конфигурацию, путем использования 3R-хинуклидинолового эфира соединений общей формулы II с последующим отделением требуемой (2R, 3'R)-формы от (2S, 3'R)-формы.

55

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что получают соединения общей формулы I, которое представляет собой (2R, 3'R)-3-хинуклидинил-3-гидрокси-2-(1H-имидазол-1-ил)-2-фенилпропаноат.

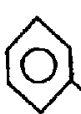
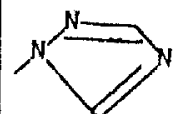

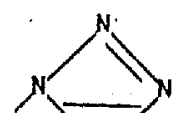

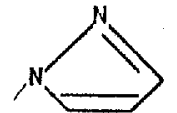

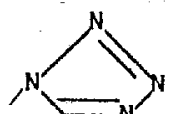
60



Продолжение табл.1.

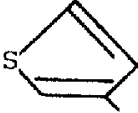
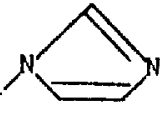



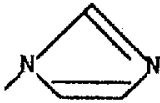

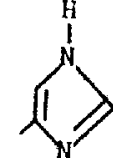

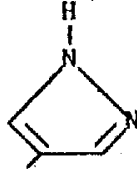

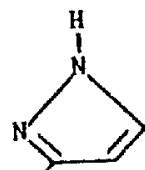
1	2	3
7	7,8	6,8
8	8,0	6,8
9	7,2	—
10	8,0	6,9
11	8,0	7,5
Тропацин	7,4	7,8
Атропин	9,4	9,0
Бромид ипратропия	9,2	9,0

Таблица 2

Препарат	Ar	Het	Хроматографический растворитель	Аналитические данные
1	2	3	4	5
2			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 0→4% MeOH	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = =1,2-1,8 (м, 4H), 2,1 (м, 1H), 2,6-3,0 (м, 5H), 3,25 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 6,2 (с, 1H), 7,5 (с, 5H), 8,0 (с, 1H), 8,15 (с, 1H) ppm Масс-спектр: m/e (M <sup>+</sup> ) = 312
3			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 2→10% MeOH	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = = 1,4- 2,0 (м, 4H), 2,2 (м, 1H), 2,8 -3,4 (м, 5H), 3,5 (м, 1H), 5,2 (м, 1H), 6,4 (с, 1H), 7,0-7,8 (м, 7) ppm Масс-спектр: m/e (M <sup>+</sup> )=312
4			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 2→10% MeOH	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = = 1,2-1,8 (м, 4H), 2,0 (м, 1H), 2,6-2,9 (м, 5H), 3,2 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 5,2 (с, 1H), 6,3 (с, 1H), 7,2-7,5 (м, 5H), 7,55 (с, 1H) ppm
5			Без хроматографии	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = = 1,2-1,8 (м, 4H), 2,1 (м, 1H), 2,6-3,0 (м, 5H), 3,3 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 6,2 (с, 1H), 7,2- 7,6 (м, 5H), 8,9 (с, 1H) ppm

RU 2005721 C1




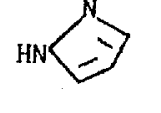

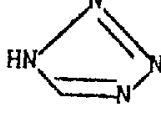
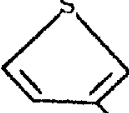

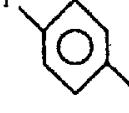

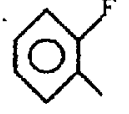
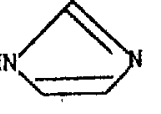
RU 2005721 C1

1	2	3	4	5
6			Без хроматографии	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 1,2–1,8 (м, 4H), 2,0 (м, 1H), 2,6–3,0 (м, 5H), 3,3 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 6,05 (с, 1H), 7,07–7,8 (м, 6H) ppm Масс-спектр $m/e$ ( $M^+$ ) = 318
7			$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + 0 → 15% MeOH	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 0,8–1,6 (м, 4H), 2,1 (м, 1H), 2,6–3,0 (м, 5H), 3,2 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 5,95 (с, 1H), 7,0–7,8 (м, 7H) ppm Масс-спектр $m/e$ ( $M^+$ ) = 329
8			$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + 0 → 15% MeOH	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 1,2–1,9 (м, 4H), 2,0 (м, 1H), 2,5–2,9 (м, 5H), 3,2 (м, 1H), 5,0 (м, 1H), 6,2 (с, 1H) 7,0–7,5 (м, 6H), 7,06 (с, 1H) ppm Масс-спектр $m/e$ ( $M^+$ ) = 329
9			–	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 1,2–1,8 (м, 4H), 2,0 (м, 1H), 2,5–2,9 (м, 5H), 3,2 (м, 1H), 5,0 (м, 1H), 6,3 (с, 1H), 6,9 (с, 1H), 7,2–7,5 (м, 5H), 7,6 (с, 1H) ppm
10			–	Найдено: % С 55,27; Н 6,50; N 9,90 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ Вычислено: %: С 55,08; Н 6,08; N 10,14
11			–	$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 1,2–1,8 (м, 4H), 2,0 (м, 1H), 2,6–2,8 (м, 5H), 3,2 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 5,0 (с, 1H), 6,3 (с, 1H), 7,3 (м, 5H), 7,6 (с, 2H) ppm

RU 2005721 C1

RU 2005721 C1

Таблица 3

Препарат	A	H-Het	Экспериментальный метод и хроматографический растворитель	Физические и аналитические данные
14			Метод по получению 13	Желтое масло, 1H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.9 (с, 3H), 6.7 (с, 1H), 7.5 (м, 5H), 7.75 (с, 2H) ppm
15			Метод по получению 13/нет кислотной экстракции	Желтое масло, 1H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.8 (с, 3H), 6.25 (с, 1H), 6.3 (с, 1H), 7.4 (м, 6H), 7.6 (с, 1H) ppm
16			Метод по получению 12/нет кислотной экстракции	Белое твердое тело из простого эфира. температура плавления 96-98°C. 1H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 6.6 (с, 1H), 7.5 (м, 5H), 8.8 (с, 1H), ppm
17			Метод по получению 12 (без K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )/нет кислотной экстракции. дихлорметан+2-5% метанол	Желтое масло, 1H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.95 (с, 3H), 5.95 (с, 1H), 7.05 (м, 3H), 7.3 (м, 2H), 7.6 (с, 1H) ppm
18			Как в получении 12	Желтое масло, 1H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.95 (с, 3H), 5.95 (с, 1H), 7.05 (с, 1H), 7.1 (м, 3H), 7.3 (м, 2H), 7.6 (с, 1H) ppm
19			Как в получении 12	Желтое масло, 1H-ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.85 (с, 3H), 6.2 (с, 1H), 6.2 (с, 1H), 7.0-7.5 (м, 6H), 7.6 (с, 1H) ppm

RU 2005721 C1

RU 2005721 C1

Таблица 1

Пример	M <sub>3</sub>	M <sub>2</sub>
1	2	3
1A	8,9	7,4
1B	6,9	6,5
2A	6,5	-
2B	7,8	6,5
3A	7,6	7,2
3B	8,7	7,8
5A	6,8	-
5B	8,3	7,0
6A	7,0	-
6B	8,4	7,5

RU 2005721 C1

RU 2005721 C1