

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 284/2006**

(22) Anmeldetag: **21.02.2006**

(43) Veröffentlicht am: **15.09.2007**

(51) Int. Cl.⁸: **A61K 31/439** (2006.01),

A61P 11/00 (2006.01),

A61P 17/00 (2006.01),

A61K 21/00 (2006.01)

(73) Patentanmelder:

PHARMACON FORSCHUNG UND
BERATUNG GMBH
A-4780 SCHÄRDING (AT)

(54) **VERWENDUNG VON STEREOISOMERENREINEN CHINUCLIDINIUM-SALZEN VON CYCLOALKYL-ARYL- GLYCOLATESTERN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN**

(57) Verwendung stereoisomerenreiner (3*R*)-Chinuclidinium-Cycloalkyl-aryl-glycolatester der allgemeinen Formel I, in welchen OH, AR und CA, bei Blickrichtung vom quartären Kohlenstoff-Zentrum zur Carboxylgruppe hin, im Uhrzeigersinn angeordnet sind, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur und anderen Indikationen, welche sich vorteilhaft aus deren hohen Affinitäten und hohen Dissoziationshalbwertszeiten an M₃-Muskarinrezeptoren ergeben.

AT 503 319 A1 2007-09-15

5

Zusammenfassung

Verwendung stereoisomerenreiner (3*R*)-Chinuclidinium-Cycloalkyl-aryl-glycolatester der
10 allgemeinen Formel I, in welchen OH, AR und CA, bei Blickrichtung vom quartären
Kohlenstoff-Zentrum zur Carboxylgruppe hin, im Uhrzeigersinn angeordnet sind, zur
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten
Muskulatur und anderen Indikationen, welche sich vorteilhaft aus deren hohen Affinitä-
ten und hohen Dissoziationshalbwertszeiten an M₃-Muskarinrezeptoren ergeben.

15

Wien, am 21. Februar 2006

5

10 **Verwendung von stereoisomerenreinen Chinuclidinium-Salzen von Cycloalkyl-aryl-glycolatestern zur Herstellung von Arzneimitteln**

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung stereoisomerenreiner Chinuclidinium-Salze von Cycloalkyl-aryl-glycolatestern zur Herstellung von Arzneimitteln. Bei den der Erfindung zugrunde liegenden Substanzen handelt es sich um potente Antimuskarinika, deren besonderer therapeutischer Wert aus einer hohen Affinität und hohen Verweildauer an muskarinischen M₃-Rezeptoren resultiert.

Verbindungen, die eine rein strukturelle Ähnlichkeit zu den Substanzen, welche der Erfindung zugrund liegen, aufweisen, und ihre Wirkung als Parasympatholytika wurden in der wissenschaftlichen Literatur und in Patenten zahlreich beschrieben. Häufig handelt es sich dabei um tertiäre Amine, die aufgrund völlig abweichender physikalischer und pharmakologischer Eigenschaften mit den quartären Salzen, deren Verwendung hier beansprucht wird, nicht vergleichbar sind. So sind die tertiären Substanzen hinreichend hirngängig, um zentrale Effekte auszulösen, was eine Vielzahl von Wirkungen bedingt, die zumindest teilweise als starke, unerwünschte Nebenwirkungen anzusehen sind. Die quartären Verbindungen unterscheiden sich sowohl pharmakodynamisch als auch pharmakokinetisch drastisch von den tertiären Basen und sind im Gegensatz zu diesen nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke in nennenswertem Ausmaß zu überwinden, sodass nur periphere Wirkungen erzielt werden. Wegen der relativ schlechten Resorbierbarkeit und der schnellen Elimination dieser Salze tritt je nach Darreichungsform eine lokal begrenzte Wirksamkeit auf.

Einige der quartären Verbindungen, deren Verwendung nun in enantiomeren- und diastereomerenreiner Form beansprucht wird, sind als Stereoisomerengemische schon lange bekannt.

Patentiert wurden die Stereoisomerengemische der Verbindungen mit AR = Phenyl oder

Thienyl, CA = Cyclopentyl und Cyclohexyl und R = Methyl, deren Herstellungsverfahren (FR 2012964) und zusätzlich deren Verwendung allgemein als Arzneimittel (DE 1935751).

- 5 Ein Vertreter aus dieser Patentfamilie ist 3-[(Cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium-bromid (AR = Phenyl, CA = Cyclohexyl, R = Methyl, X⁻ = Br in der allgemeinen Formel I). Dieser Wirkstoff trägt als razemisches Diastereomerengemisch, in welchem also alle vier Stereoisomere enthalten sind, den internationalen Freinamen Droclidiniumbromid. Er ist geeignet zum Einsatz beim peptischen Ulcus und bei
10 spastischen Zuständen im Gastrointestinaltrakt (*Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*; Springer, 5. Auflage, Band 8, 1442).

Im Rahmen eines Patentes über die Kombination von PAF-Antagonisten mit den verschiedensten Anticholinergika wird u. a. auch Droclidinium erwähnt (DE 4219659 A1).

15

Droclidiniumbromid ist ein Wirkstoff, der zu einer Zeit entwickelt wurde, als noch keine Erkenntnisse über Rezeptorsubtypen vorlagen und somit auch die Bedeutung der Subtypselektivität nicht berücksichtigt werden konnte. Demgemäß entspricht dieses Stereoisomerengemisch nicht mehr den Anforderungen eines „modernen“ Therapeutikums
20 dieses Typs. Droclidiniumbromid ist nicht nur ein Razemat, sondern darüber hinaus ein Diastereomerengemisch, bei welchem je nach Herstellungsprozedur die Verhältnisse der einzelnen Isomeren im Produkt sogar schwanken können. Somit kann es bei solchen stereoisomeren Wirkstoffgemischen zu zufälligen Subtypprofilen kommen, wodurch ein gezielter Einsatz erschwert und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen
25 provoziert wird.

Lediglich eine zum Schema der allgemeinen Formel I passende Verbindung, nämlich das Iodid-Salz des oben genannten Droclidinium, ist als reines Stereoisomer in zwei Publikationen beschrieben worden.

30

Ohne Angaben zur Synthese der Verbindung, wurde die Wirkung des (3R,2'R)-Stereoisomers von Droclidiniumiodid bezüglich der in-vitro-Antagonisierung von Kontraktionen des Meerschweinchen-Ileum beschrieben. Bei in-vivo-Untersuchungen am Mäuseauge rief der Wirkstoff eine lang anhaltende Mydriasis hervor (*J. Pharm. Pharmac.*, (1973),
35 25, 359-370), doch konnte 1973 keine Zuordnung zum beteiligten Subtyp vorgenommen werden. Daher lässt sich aus diesem Befund keine Folgerung auf das kinetische Verhalten am M₃-Subtyp ziehen, zumal – wie man heute weiß – der M₃-Subtyp nicht für die

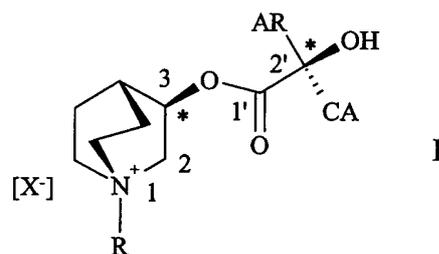
Wirkung am Auge verantwortlich ist.

Im Rahmen einer Arbeit zur Quantifizierung von Muskarinrezeptoren in den Atemwegen wurde eine Synthese von (3*R*,2'*R*)-konfiguriertem Droclidiniumiodid aus enantiomerenreinen Vorprodukten entwickelt (*J. Med. Chem.* (1997), 40 (1), 117-124). Vom stereoisomerenreinen Wirkstoff wurde an Mäusen die Aufnahme-Verteilung in verschiedene Organe hinein und die Plasma/Gewebe-Verteilung innerhalb dieser Organe untersucht. Zur Bestimmung der Affinitäten dienten Homogenate von Ratten- und Rindergewebe sowie Meerschweinchen-Organe. Da für das (3*R*,2'*R*)-Droclidinium keine Vorteile gegenüber einer weiteren untersuchten Substanz gefunden wurden, sondern nur eine erhöhte unspezifische Bindung, erhielt die Alternativsubstanz den Vorzug als Kandidat für die eigentlich angestrebte Positronen-Emissions-Tomographie.

Eine kinetische Untersuchung von (3*R*,2'*R*)-Droclidinium erfolgte nicht, sodass auch hier die lange Halbwertszeit am M₃-Rezeptor nicht erkannt werden konnte. Ziel-Organ dieser Untersuchungen war zwar die Lunge, jedoch nur zur Quantifizierung aller dort vorhandenen Muskarinrezeptoren, sodass eine eventuelle M₃-Selektivität hier nicht von Interesse war. Es wurde dabei kein Wirkstoff zur Behandlung von Krankheiten dieses Organs gesucht, und eine vorteilhafte derartige Verwendung lässt sich aus den beschriebenen Ergebnissen auch nicht herleiten.

Bisher wurden stereoisomerenreine Verbindungen der allgemeine Formel I, ausgenommen (3*R*,2'*R*)-konfiguriertes Droclidiniumiodid, weder isoliert noch synthetisch hergestellt oder – was für den Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung grundlegend ist – pharmakologisch untersucht. Bei den bekannten Untersuchungen mit (3*R*,2'*R*)-Droclidiniumiodid wurde weder eine hohe Dissoziationshalbwertszeit am M₃-Subtyp erkannt, noch eine kinetisch bevorzugte Bindung am M₃-Rezeptor im Vergleich zum M₂-Subtyp.

Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I,



worin

CA einen mono- oder bicyclischen C₄-C₈-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkinyrest(e) und/oder durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist;

R einen C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkinyrest, der gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom, Iod substituiert ist;

AR einen C₆-C₁₀-Aromaten der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkinyrest(e) und/oder durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist; oder einen C₅-C₁₀-Heteroaromaten, der Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff als Heteroatom enthält und der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkinyrest(e) und/oder durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist;

X⁻ ein Anion einer pharmakologisch unbedenklichen Säure bedeuten können und in welchen OH, AR und CA, bei Blickrichtung vom quartären Kohlenstoff-Zentrum zur Carboxylgruppe hin, im Uhrzeigersinn angeordnet sind, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur und anderen Indikationen, welche sich vorteilhaft aus deren hohen Affinitäten und hohen Dissoziationshalbwertszeiten an M₃-Muskarinrezeptoren ergeben

Erfindungsgemäß können enantiomerenreine Ester der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, von übermäßiger Drüsensekretion sowie von Hauterkrankungen verwendet werden.

Gemäß einem Merkmal betrifft die Erfindung die Verwendung von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I, wobei in den enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I der asymmetrische Kohlenstoff an 3-Position des Chinuclidin-Restes R-konfiguriert ist,

CA einen Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-Rest, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkinyrest(e) und/oder durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor oder Chlor substituiert ist;

R einen C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkinyrest, der gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor oder Chlor substituiert ist;

AR einen Phenyl- oder Thienyl-Rest der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkylrest(e) und/oder durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor oder Chlor substituiert ist;

- 5 X⁻ ein Anion einer pharmakologisch unbedenklichen Säure bedeuten können und in welchen OH, AR und CA, bei Blickrichtung vom quartären Kohlenstoff-Zentrum zur Carboxylgruppe hin, im Uhrzeigersinn angeordnet sind, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, übermäßiger Drüsensekretion sowie Hauterkrankungen.

10

Erfindungsgemäß kann ein pharmazeutisch geeignetes Salz einer der folgenden Verbindungen:

(3R,2'R)-3-[(Cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

(3S,2'R)-3-[(Cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

- 15 (3R,2'S)-3-[(Cyclopentylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

(3S,2'S)-3-[(Cyclopentylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

(3R,2'R)-3-[(Cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

(3S,2'R)-3-[(Cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

(3R,2'S)-3-[(Cyclohexylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium bzw.

- 20 (3S,2'S)-3-[(Cyclohexylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, übermäßiger Drüsensekretion sowie Hauterkrankungen verwendet werden.

- 25 Ein Merkmal der Erfindung betrifft die Verwendung von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals oder des Urogenitaltraktes sowie zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, bevorzugt obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale oder chronische
- 30 Bronchitis.

Ein Merkmal der Erfindung betrifft die Verwendung von Enantiomeren der allgemeinen Formel I mit hoher M₃-Subtypaffinität und langen Dissoziationshalbwertszeiten am M₃-Rezeptorsubtyp zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von

- 35 Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals oder des Urogenitaltraktes sowie zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, bevorzugt obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis.

Erfindungsgemäß kann ein pharmazeutisch geeignetes Salz einer der folgenden Verbindungen:

(3*R*,2'*R*)-3-[Cyclopentylhydroxyphenylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

5 (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclohexylhydroxyphenylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

(3*R*,2'*S*)-3-[Cyclopentylhydroxythienylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium bzw.

(3*R*,2'*S*)-3-[Cyclohexylhydroxythienylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals oder des Urogenitaltraktes verwendet

10 werden.

Erfindungsgemäß kann ein pharmazeutisch geeignetes Salz einer der folgenden Verbindungen:

(3*R*,2'*R*)-3-[Cyclopentylhydroxyphenylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

15 (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclohexylhydroxyphenylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

(3*R*,2'*S*)-3-[Cyclopentylhydroxythienylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium bzw.

(3*R*,2'*S*)-3-[Cyclohexylhydroxythienylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, bevorzugt obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale

20 oder chronische Bronchitis, verwendet werden.

Erfindungsgemäß kann ein pharmazeutisch geeignetes Salz einer der folgenden Verbindungen:

(3*R*,2'*R*)-3-[Cyclopentylhydroxyphenylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

25 (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclohexylhydroxyphenylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium

(3*R*,2'*S*)-3-[Cyclopentylhydroxythienylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium bzw.

(3*R*,2'*S*)-3-[Cyclohexylhydroxythienylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, wie allergischem Asthma, nicht-allergischem Asthma und Pneumokonio-

30 sen, verwendet werden.

Erfindungsgemäß kann ein enantiomerenreiner Ester der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen

verwendet werden. Dieses Arzneimittel kann erfindungsgemäß ein langwirkendes

35 Arzneimittel zur Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen, wie Psoriasis oder

Urtikaria, sowie Hyperhydrosis sein.

Erfindungsgemäß kann ein pharmazeutisch geeignetes Salz einer der folgenden Verbindungen:

(3*R*,2'*R*)-3-[Cyclopentylhydroxyphenylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

(3*R*,2'*R*)-3-[Cyclohexylhydroxyphenylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium,

5 (3*R*,2'*S*)-3-[Cyclopentylhydroxythienylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium bzw.

(3*R*,2'*S*)-3-[Cyclohexylhydroxythienylacetyl]oxy]-1-methyl-chinuclidinium

zur Herstellung eines langwirkenden Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen, wie Psoriasis oder Urtikaria, sowie Hyperhydrosis verwendet werden.

10

Erfindungsgemäß kann mindestens ein enantiomerenreiner Ester der Formel I zusammen mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Kombinationspräparats verwendet werden. Dieser weitere Wirkstoff ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Beta-Sympathomimetika, Phosphordiesterasehemmern,
15 Leukotrien-Antagonisten und Steroiden, ist aber nicht darauf eingeschränkt. Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat kann eine Zwei-, Drei- oder Mehrfach-Kombination sein.

Die pharmakologische Wirkung von Arzneistoffen der allgemeinen Formel I basiert auf
20 ihrer antagonistischen Interaktion mit muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (Muskarinrezeptoren). Sie werden daher als Antimuskarinika, m-Cholinozeptor-Antagonisten, bzw. Parasympatholytika oder – wegen ihrer erschlaffenden Wirkung auf die glatte Muskulatur – als neurotrope Spasmolytika bezeichnet. Die vielfältigen Wirkungen der Parasympatholytika umfassen: Beschleunigung der Herzfrequenz, Reduktion der Tränen-,
25 Speichel- und Schweiß-Sekretion sowie der Sekretion der Drüsen des Verdauungstraktes, Abnahme der Schleimbildung in den oberen und unteren Atemswegen, Erschlaffung der glatten Muskulatur der Bronchien, des Magen-Darm-Kanals, der Gallenwege, Uteren und der Harnblase, Erweiterung der Pupillen und Störung der Akkommodation. Quartäre Spasmolytika, zu welchen auch die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I gehören, überwinden die Blut-Hirn-Schranke nicht und sind daher zentral unwirksam. Je nach Art der Anwendung sind die gewünschten und unerwünschten Wirkungen von Parasympatolytika verschieden. Verwendet man diese Substanzen als Spasmolytika, so wird man die verminderte Speichelsekretion oder die Pupillenerweiterung als Nebenwirkung bezeichnen.

35

Verschiedene Wirkungen, bzw. Nebenwirkungen lassen sich auf Interaktionen mit 5 verschiedenen Muskarinrezeptorsubtypen zurückführen, sodass eine hohe Subtypselektivität

tät ein Ziel bei der Entwicklung moderner Spasmolytika ist.

Klassische Antimuskarinika bestehen häufig aus einem Aminoalkohol und einem damit veresterten Carbonsäurerest. Die Chinuclidin-Struktur als Aminoalkohol-Komponente
5 und der Cycloalkyl-Rest im Säureteil sind elementarer Bestandteil der Substanzen, welche der Erfindung zugrunde liegen, womit diese von einer Vielzahl der bekannten antimuskarinergen Wirkstoffe abgegrenzt sind.

Eine für die besonderen Eigenschaften von Verbindungen gemäß der Erfindung notwendige
10 strukturelle Voraussetzung ist jedoch, dass zumindest einer der beiden Ringe am Chiralitätszentrum der Säure ein Cycloaliphat sein muss. Bei vielen in der Literatur beschriebenen Strukturen ist CA ein Phenylrest, wodurch sie in keinem engeren Zusammenhang mit der vorliegenden Anmeldung stehen.

15 Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen zwei Chiralitätszentren auf. Das eine Zentrum ist dem Säureteil zuzuordnen und betrifft die mit 2' bezeichnete Position, das zweite asymmetrische Zentrum befindet sich im cyclischen Ringsystem an der mit 3 bezeichneten Position. Somit können diese Verbindungen prinzipiell als vier verschiedene Stereoisomere vorliegen, die sich in der räumlichen Anordnung der Substituenten an
20 den oben genannten Zentren unterscheiden [(3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- und (3S,2'S)-Stereoisomer]. Dabei werden Stereoisomere, die sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten, als Enantiomeren-Paare bezeichnet [(3R,2'R)- und (3S,2'S)-Enantiomerenpaar sowie (3R,2'S)- und (3S,2'R)-Enantiomerenpaar], während Verbindungen mit der selben Konstitution, aber unterschiedlicher, und zugleich nicht-spiegel-
25 bildlicher Konfiguration, diastereomer zueinander sind [z.B. sind die (3R,2'S)- und (3S,2'R)-Isomere gegenüber (3R,2'R) diastereomer, ebenso die beiden Enantiomerenpaare in Bezug aufeinander].

Einige der Substanzen, welche der Erfindung zugrunde liegen, sind bisher noch in keiner
30 Weise beschrieben worden. Andere Substanzen sind lediglich in Form von Stereoisomerengemischen beschrieben worden. Da die Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung der einzelnen Stereoisomere einer chiralen Verbindung prinzipiell unterschiedlicher Natur sind und bestenfalls zufällig zu einer gleichartigen funktionellen Wirkung führen, sind reine Stereoisomere gegenüber einem Stereoisomerengemisch als neu anzusehen, ins-
35 besondere dann, wenn für die einzelnen Stereoisomere besondere, nicht vorhersagbare Eigenschaften gefunden werden.

Die der Erfindung zugrunde liegenden Verbindungen weisen hohe Affinitäten am M₃-Rezeptorsubtyp auf, über welchen die Wirkungen vermittelt werden, welche die Verbindungen für die genannten Verwendungszwecke prädestinieren. Ein wichtiger Punkt dabei ist, dass die Verbindungen in der beanspruchten Konfiguration zum Teil erheblich höhere Affinitäten aufweisen als die alternativen Stereoisomere. Daraus ergibt sich, dass für eine gleich starke gewünschte Wirkung eine geringere Dosierung ausreicht, als bei Verwendung eines der anderen Stereoisomere oder eines Stereoisomerengemisches, was mit einer Reduzierung von unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen kann. In jedem Fall wird der Körper nicht mit unnötig hohen Dosen exogener Substanzen belastet (Vermeidung von enantiomerem Ballast).

Ein weiterer Fortschritt der beanspruchten Verbindungen gegenüber klassischen Antimuskarinika ist in der völlig überraschend gefundenen und nach dem Stand der Technik nicht zu erwartenden langen Dissoziationshalbwertszeit an den M₃-Rezeptoren zu sehen. Diese liegen im Bereich von Stunden, während die von seit Jahren therapeutisch eingesetzten Substanzen deutlich niedriger sind und z.B. bei Ipratropiumbromid etwa 30 min beträgt.

Gerade Verbindungen mit einer besonders langen Dissoziationshalbwertszeit erlauben wegen ihrer starken Haftung am Rezeptor eine besonders niedrige Dosierung bei lange anhaltendem therapeutischem Effekt.

Die der beanspruchten Verwendung zugrunde liegenden Verbindungen weisen somit einen intrinsischen Retardeffekt auf. Ein derartiger Effekt ist ganz besonders bei der bevorzugt beanspruchten Anwendung zur Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen (vorzugsweise auf dem Wege der Inhalation) von großem Vorteil, da dadurch die Anzahl der täglichen Dosierungen bis hinunter zu einer Einmaldosierung am Tag reduziert werden kann.

Eine Akkumulation über den therapeutisch sinnvollen Bereich hinaus, welche bei Substanzen mit extrem langen Dissoziationshalbwertszeit ein Problem darstellen könnte, lässt sich bei Bedarf über eine noch geringere Dosierungshäufigkeit vermeiden.

Für Dosierungsintervalle von 24 Stunden (once-daily-administration) ist ein Optimum der Patienten-Compliance zu erwarten, da sich eine feste Einnahmezeit besonders leicht in den Tagesablauf integrieren lässt (generell sind therapeutische Misserfolge häufig auf Fehler bei der Medikament-Einnahme zurückzuführen!).

Der Kernpunkt der vorliegenden Erfindung liegt in der kinetischen Subtypselektivität der beanspruchten Verbindungen. Diese, nicht anhand der Substanzstruktur vorhersehbare, Eigenschaft ergibt sich aus den unterschiedlichen Dissoziationshalbwertszeiten an den
5 unterschiedlichen Rezeptorsubtypen. Im Vergleich zu den langen Dissoziationshalbwertszeiten am M_3 -Rezeptor liegen die jeweiligen Halbwertszeiten an den anderen Rezeptorsubtypen signifikant niedriger, im Fall des M_2 -Rezeptor beträgt sie gar nur einen Bruchteil davon.

- 10 Daher klingen Nebenwirkungen der Substanzen, insbesondere jene, die durch eine Blockierung der M_2 -Rezeptoren ausgelöst werden können, innerhalb von Minuten ab, während die gewünschten M_3 -vermittelten Wirkungen über Zeiträume von mehreren Stunden fortauern.
- 15 Die spezielle Bedeutung der oben beschriebenen M_3 - versus M_2 -Selektivität liegt in Bezug auf Atemwegserkrankungen vor allem darin, dass über den postsynaptischen M_3 -Rezeptor –zu dem ein Ligand eine möglichst hohe Bindungsneigung aufweisen sollte– die gewünschte pharmakologische Wirkung erzielt wird, während der präsynaptische M_2 -Rezeptor als Folge der Blockade mit anschließender Erhöhung der endogenen
20 Transmitterfreisetzung einen gegenregulierenden Effekt bewirkt, sodass ein Ligand mit starker Haftung an diesem, die erwünschte Wirkung ins Gegenteil verdrehen kann (z. B. paradoxe Bronchokonstriktion durch Ipratropiumbromid).

Bei einer geeigneten Durchführung der Therapie lassen sich, bei Bedarf, die besagten
25 Nebenwirkungen weiter minimieren, wenn man mehrmals niedrige Dosierungen unter der Wirkschwelle verabreicht. Während am M_2 -Rezeptor auf Grund der schnellen Dissoziation die Wirkschwelle dabei nicht überschritten wird, sind nach mehrmaliger Applikation ausreichend viele M_3 -Rezeptoren belegt, sodass die entsprechende Wirkung erfolgt.

- 30 Die ausgeprägt hohe Dauer der Rezeptorbindung, insbesondere am M_3 -Rezeptorsubtyp im Vergleich zum M_2 -Rezeptor, bei den „Uhrzeigersinn-Isomeren“ (besonders beim (3*R*,2'*R*)-, aber auch beim (3*S*,2'*R*)-Stereoisomer) führt für den Patienten bei gleichzeitiger Verringerung der Substanzbelastung zu dem sehr bedeutsamen Effekt einer deutlich verlängerten Wirkdauer bei reduzierten Nebenwirkungen. Damit wird eine Verabrei-
35 chung in einer „Einmaldosis/Tag“ ermöglicht. Bei Verwendung eines Stereoisomeregemisches wäre dazu eine Erhöhung der Gesamt-Dosierung nötig, um dieselbe Menge des langwirksamen Isomers zu erhalten. Dies ist jedoch nur sehr beschränkt möglich,

da die anderen Stereoisomere ebenfalls eine nicht zu vernachlässigende Affinität aufweisen und somit kurzfristig eine hohe ad-hoc-Wirksamkeit auftreten würde, die durch Blockade anderer Muskarinrezeptor-Subtypen verstärkt zu Nebenwirkungen führt.

- 5 Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung der genannten Verbindungen als Medikament und zur Herstellung eines Medikamentes z.B. als Antiallergikum, Antiasthmikum, Broncholytikum, Spasmolytikum, Antidysmenorrhöikum, Tokolytikum, Antipsoriatikum, Antihidrotium, Antiadiposium oder Ulcustherapeutikum.
- 10 Die der Erfindung zugrunde liegenden Verbindungen sind nützlich zur Behandlung von Krankheiten bzw. von Symptomen, die über den M₃-Rezeptor vermittelt werden bzw. beeinflusst werden können. Dazu zählen unter anderem Kontraktionen der glatten Muskulatur und übermäßige Drüsentätigkeit. Die besonders vorteilhafte Verwendung der genannten Verbindungen ergibt sich aus deren hoher Affinität an eben diesem M₃-Rezeptor, sowie deren – bisher unbekannte – sehr lange Verweildauer an diesem Rezeptor
- 15 subtyp und der Rezeptor-kinetischen Subtypselektivität am M₃- gegenüber dem M₂-Rezeptor.

Die beanspruchten Verwendungen dienen der Behandlung von entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen wie allergisches Asthma, nicht-allergisches Asthma
20 und Bronchitis jedweder Form und Ursache wie z. B. Atemnotsyndrome (ARDS), chronisch-obstruktive Bronchial- bzw. Atemwegserkrankungen (COPD), Wheezy-Infant-Syndrome, Atemwegs-Hypersensibilität, die durch Behandlung mit anderen Medikamenten herrührt, Pneumokoniose sowie Rhinitis.

25

Die Eigenschaft der genannten Verbindungen, Spasmen der glatten Muskulatur zu lösen, führen auch zu vorteilhaften Anwendungsmöglichkeiten an Uterus, Blase oder dem vaskulären System, wie z.B. der Behandlung von Inkontinenz-Erkrankungen und Magen-Darm-Krankheiten wie Colon irritabilis, spastische Colitis, Diverticulitis und peptischem
30 Ulcus.

Ein weiterer Verwendungszweck stellt die Behandlung von Hauterkrankungen wie z. B. verschiedene Formen von Psoriasis, Melanome, Ekzeme, Neurodermitis oder chronische und akute Urtikaria dar.

35

Zur Verwendung sind verschiedenste Darreichungsformen geeignet: Feste (z. B. Tablette, Kapsel), halbfeste (z.B. als Salbe, Gel, Zäpfchen, Plaster) oder flüssige Darrei-

chungsformen (z.B. Lösungen, Injektionszubereitungen), sowie Inhalate und Aerosole zur „gasförmigen“ Verabreichung.

Anwendbare Darreichungswege sind: oral, parenteral (z.B. intravenös), transdermal (topisch auf die Haut zur Behandlung von z.B. Psoriasis, Hyperhydrose), intranasal (z.B. gegen Heuschnupfen) und inhalativ.

Die Therapie kann prophylaktisch oder bei akutem Bedarf erfolgen und symptomatisch oder an der Krankheitsursache orientiert sein.

10

Die erfindungsgemäße Verwendung kann in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen wie z. B. Antiphlogistika (Glucocorticosteroide, nicht-steroidale Steroid-Agonisten), LTB₄-Antagonisten, LTD₄-Antagonisten, PDE4-Inhibitoren, α_{2a} -Agonisten, α_{2b} -Antagonisten, Bronchodilatoren, Antihistaminika, Antitussiva, Kalzium-Kanal-Blocker oder Dopamin-Agonisten erfolgen.

Der Vorteil besteht dabei darin, dass die therapeutische Aktivität der einzelnen Wirkstoffe potenziert wird und/oder die benötigte Dosis verringert werden kann und/oder die Nebenwirkungen reduziert werden.

20

Dazu kann eine Mischungen mit anderen Wirkstoffen appliziert werden oder die Applikation der einzelnen Wirkstoffe sequenziellen nacheinander erfolgen

Die applizierten Tages-Dosen liegen bei inhalativer Applikation bevorzugt bei 1-100 μ g, bei oraler Applikation bei 0,01-100mg/kg.

Die Verfügbarkeit der Substanzen, die der beanspruchten Verwendung zugrunde liegen, ist durch Literatur bekannte Verfahren gewährleistet. So ist z. B. die Herstellung der enantiomerenreinen Base, aus der durch Methylierung (3*R*,2'*R*)-Droclidinium hergestellt wird, beschrieben (*J. Med. Chem.* (1997), 40 (1), 117-124). Diese Methode lässt sich auch auf strukturnahe Derivate anwenden. Darüber hinaus sind die einzelnen Komponenten (Aminoalkohol- und Säure-Teil) in enantiomerenreiner Form bekannt. Eine der Möglichkeiten, daraus die Zielverbindungen zu erreichen, besteht in einer Umesterung mit abschließender Alkylierung und ist Stand der Technik.

35

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich enantiomerenreine Ester der allgemeinen Formel I gegenüber dem Stand der Technik durch ihre Rezeptor-kinetische

Selektivität auszeichnen. Sie besitzen in der Konfiguration, welche der Erfindung zu Grunde liegt, eine etwas höhere Affinität zu muskarinischen M₃- als zu M₂-Rezeptoren und zeigen darüber hinaus eine kinetische Selektivität für M₃-Rezeptoren, d.h. sie diffundieren nur langsam von diesem Rezeptortyp ab. Aufgrund dieser Eigenschaften
5 eignen sie sich ganz besonders zur Therapie von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals und des Urogenitaltraktes, sowie zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, chronische Bronchitis). Im Vergleich zu den bisher angewandten, nichtselektiven Parasympatholytika weisen sie aufgrund ihrer definierten Subtypselektivität deutliche Unterschiede in den pharmakologischen Eigen-
10 schaften auf. Im Vergleich zu bekannten Stereoisomerengemischen oder Razematen können die Verbindungen zudem in besonders niedriger Dosierung eingesetzt werden.

Wegen des besonders günstigen kinetischen Subtypprofils und der durch die hohe Affinität bedingten niedrigen Dosierbarkeit ermöglichen die beanspruchten Verbindun-
15 gen einen effizienteren therapeutischen Erfolg bei deutlich reduziertem Nebenwirkungspotential.

Die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I weisen im Sinne dieser Erfindung Stereoisomeren-Reinheiten von mindestens 90%, bevorzugt über 95 % und besonders
20 bevorzugt von 98% oder mehr auf. Mit Stereoisomeren-Reinheit wird hierbei das Prozent-Verhältnis der beanspruchten Isomere zu den übrigen drei Isomeren bezeichnet.

Sofern außer den genannten stereogenen Zentren an 3-Position des Aminoalkohols und an 2'-Position der Hydroxysäure noch weitere chirale Elemente auftreten, die Anlass
25 zum Auftreten weiterer Stereoisomere geben, sind diese Isomere Bestandteil dieser Erfindung.

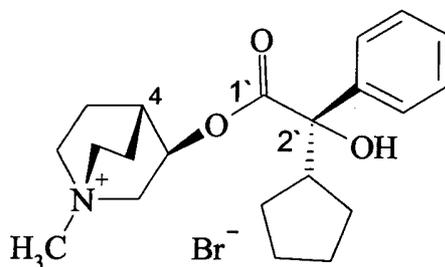
BEISPIELE

Die beschriebene Erfindung wird nunmehr durch die folgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1: (Referenzbeispiel)

(3*R*,2'*R*)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-phenyl)acetyl]oxy]-1-methylchinuclidiniumbromid (allg. Formel I : AR = Phenyl, CA = Cyclopentyl, R = Methyl, A⁻ = Br⁻)

5



10

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7,57 (d, 2H, Phenyl); 7,41 (m, 3H, Phenyl); 5,12-5,06 (m, 1H); 4,68 (H₂O); 3,70-3,57 (m, 1H); 3,40-3,12 (m, 3H); 3,11-3,02 (m, 1H, Cyclopentyl-Methin); 3,01-2,84 (m, 2H); 2,78 (s, 3H, NCH₃, (3*R*,2'*R*)); 2,39-2,30 (m, 1H, 4-CH, (3*R*,2'*R*)); 2,05-1,74 (m, 4H); 1,66-1,35 (m, 7H); 1,19-1,04 (m, 1H)

15 Die dazu diastereomeren Verbindungen unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Verschiebungen folgender Signale: 2,88 (s, NCH₃); 2,23-2,14 (m, 1H, 4-CH). Aus dem Vergleich der Integrale der Signale bei 2,39-2,30 (m, 1H, 4-CH, (3*R*,2'*R*)) gegenüber 2,23-14 (m, 4-CH (Diastereomere)) ergibt sich für das (3*R*,2'*R*)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-phenyl)acetyl]oxy]-1-methylchinuclidiniumbromid ein hoher Diastereomeren-
20 überschuss von min 96% de.

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O): δ (ppm) = 177,2 (s, 1'-COO); 143,6 (s, Phenyl); 131,4 (d, Phenyl); 131,0 (d, Phenyl); 128,7 (d, Phenyl); 83,3 (s); 71,7 (d); 64,7 (t); 59,6/58,7 (t); 54,2 (q, NCH₃); 48,0 (d, Cyclopentyl-Methin); 29,3/28,9/28,7/28,4 (t); 25,8 (d, 4-C); 23,2/20,6 (t).

25 Summenformel / Masse des Kations: (C₂₁H₃₀NO₃)⁺ (Br⁻) / 344,48

(ESI⁺)-Massenspektrum : 344,1 (40,8 %), 344,5 (41,0 %), 345,3 (12,8 %), 346,3 (1,8 %) = M⁺

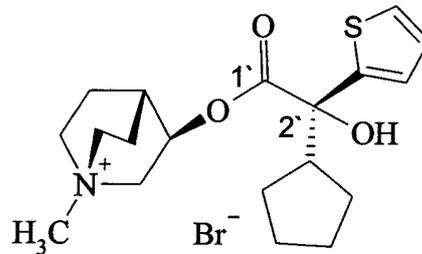
Elementaranalyse: Ber.: C 59,44 H 7,13 N 3,30 / Gef.: C 59,24 H 7,33 N 3,36

30

Beispiel 2: (Referenzbeispiel)

(3*R*,2'*S*)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(-2''-thienyl)acetyl)oxy]-1-methylchinuclidinium-bromid (allg. Formel I : AR = 2-Thienyl, CA = Cyclopentyl, R = Methyl, A = Br)

5



10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7,34 (dd, 1H, Thienyl); 7,15 (dd, 1H, Thienyl); 6,98 (dd, 1H, Thienyl); 5,18-5,09 (m, 1H); 4,68 (H_2O); 3,77-3,64 (m, 1H); 3,41-2,85 (m, 6H); 2,82 (s, 3H, NCH_3); 2,42-2,34 (m, 1H); 2,15-1,97 (m, 2H); 1,96-1,80 (m, 2H); 1,63-1,20 (m, 8H)

15 $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, D_2O): δ (ppm) = 176,3 (s, 1'-COO); 148,0 (s, Thienyl); 130,1 (d, Thienyl); 128,8 (d, Thienyl); 128,1 (d, Thienyl); 82,3 (s); 72,0 (d); 64,8 (t); 59,7/58,7 (t); 54,2 (q, NCH_3); 50,0 (d, Cyclopentyl-Methin); 29,3/29,0/28,7/28,4 (t); 25,9 (d); 23,3/20,7 (t)

Summenformel / Masse des Kations: $(\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3)^+$ (Br^-) / 350,5

(ESI+)-Massenspektrum: 350,4 (66,1 %), 351,2 (19,9 %), 352,3 (6,7 %), 353,3

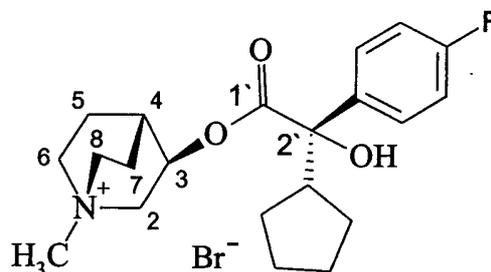
20 (1,1 %) = M^+

Elementaranalyse: Ber.: C 53,02 H 6,56 N 3,25 / Gef.: C 52,96 H 6,57 N 3,13

Beispiel 3: (Referenzbeispiel)

(3*R*,2'*R*)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-p-fluorphenyl)acetyl)oxy]-1-methylchinuclidinium-bromid (allg. Formel I : Ar = 4-Fluorphenyl, CA = Cyclopentyl, R = Methyl, A = Br)

30



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7,55 (dd, 2H, Phenyl); 7,07 (dd, 2H, Phenyl) 5,16-5,04 (m, 1H); 4,68 (H_2O); 3,74-3,60 (m, 1H); 3,38-3,13 (m, 3H); 3,11-2,87 (m, 3H); 2,79 (s, 3H, NCH_3); 2,41-2,29 (m, 1H); 2,08-1,74 (m, 4H); 1,68-1,3 (m, 7H); 1,20-1,02 (m, 1H)

35 $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, D_2O): δ (ppm) = 177,0 (s, 1'-COO); 164,9 (d, Phenyl); 139,4 (d, Phe-

nyl); 130,7 (dd, Phenyl); 117,9 (dd, Phenyl); 82,9 (s); 71,8 (d); 64,8 (t); 59,6/58,7 (t); 54,3 (q, NCH₃); 48,3 (d, Cyclopentyl-Methin); 29,3/28,8/28,7/28,4 (t); 25,8 (d); 23,3/20,6 (t)

Summenformel / Masse des Kations: (C₂₁H₂₉FNO₃)⁺ (Br)⁻ / 362,47

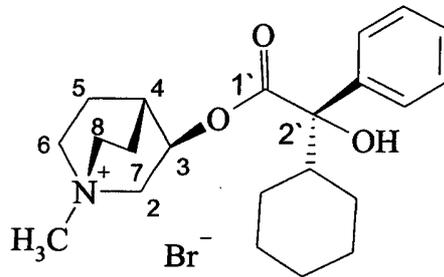
(ESI⁺)-Massenspektrum : 362,0 (66,2 %), 363,3 (24,4 %), 364,2 (3,4 %) = M⁺

5 Elementaranalyse: Ber.: C 57,02 H 6,61 N 3,17 / Gef.: C 56,75 H 6,73 N 3,05

Beispiel 4: (Referenzbeispiel)

(3*R*,2'*R*)-3-[(2'-Cyclohexyl-2'-hydroxy-2'-p-fluorphenyl)acetyl]oxy]-1-methylchinucidiniumbromid (allg. Formel I: AR = Phenyl, CA = Cyclohexyl, R = Methyl, A = Br)

10



15

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7,56-7,44 (m, 2H, Phenyl); 7,37-7,27 (m, 2H, Phenyl); 7,27-7,19 (m, 1H, Phenyl); 5,12-5,04 (m, 1H); 4,68 (H₂O); 3,72-3,61 (m, 1H); 3,35-3,24 (m, 2H); 3,23-3,14 (m, 1H); 3,03-2,95 (m, 1H); 2,95-2,87 (m, 1H) 2,78 (s, 3H, NCH₃); 2,37-2,22 (m, 2H); 2,02-1,91 (m, 1H); 1,91-1,73 (m, 3H); 1,70-1,59 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,31-1,11 (m, 3H), 1,1-0,91 (m, 2H), 0,91-0,79 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ (ppm) = 175,7 (s, COO); 141,1 (s, Phenyl); 129,9 (d, Phenyl); 129,4 (d, Phenyl); 127,1 (d, Phenyl); 83,3 (s); 70,3 (d); 63,3 (t); 58,1/57,2 (t); 52,8 (q, NCH₃); 45,8 (d, Cyclohexyl-Methin); 28,6/27,3/27,1/26,8 (t Cyclohexyl-Methylen); 24,4 (d); 21,9/19,2 (t).

Summenformel / Masse des Kations: (C₂₂H₃₂NO₃)⁺ (Br)⁻ / 358,51

(ESI⁺)-Massenspektrum: 358,4, 359,3, 360,4 (M⁺); 797,2, 796,2, 797,2, 798,3, 799,2 (2 x M⁺ + 1 x Br⁻).

30

Beispiel 5: Pharmakologische Daten

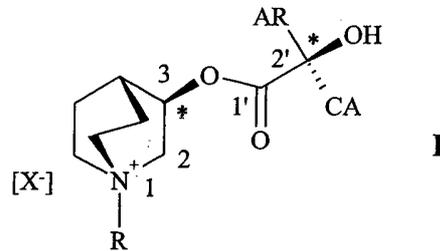
Absolut-Konfiguration	AR	CA	R	X	M ₃		M ₂	
					pK _i	t ½ [min]	pK _i	t ½ [min]
3 <i>R</i> ,2' <i>R</i>	Phenyl	Cyclopentyl	Methyl	Bromid	10,53	364	10,08	22
3 <i>R</i> ,2' <i>S</i>	2-Thienyl	Cyclopentyl	Methyl	Bromid	10,67	314	10,16	21
3 <i>R</i> ,2' <i>R</i>	4-Fluorphenyl	Cyclopentyl	Methyl	Bromid	10,19	166	9,87	18

- 5 pK_i-Werte und Kinetik-Daten aus [³H]-NMS-Bindungsstudien an humanen M₃- und M₂-Rezeptorsubtypen, stabil exprimiert in CHO-K1-Zelllinien. Dissoziationshalbwertszeiten in Minuten.

Patentansprüche

1. Verwendung von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I,

5



I

worin

10

CA einen mono- oder bicyclischen C_4 - C_8 -Cycloalkylrest, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C_1 - C_3 -Alkyl-, C_2 - C_3 -Alkenyl- oder C_2 - C_3 -Alkynylrest(e) und/oder durch ein oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist;

15

R einen C_1 - C_3 -Alkyl-, C_2 - C_3 -Alkenyl- oder C_2 - C_3 -Alkynylrest, der gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom, Iod substituiert ist;

20

AR einen C_6 - C_{10} -Aromaten der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C_1 - C_3 -Alkyl-, C_2 - C_3 -Alkenyl- oder C_2 - C_3 -Alkynylrest(e) und/oder durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist; oder einen C_5 - C_{10} -Heteroaromaten, der Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff als Heteroatom enthält und der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C_1 - C_3 -Alkyl-, C_2 - C_3 -Alkenyl- oder C_2 - C_3 -Alkynylrest(e) und/oder durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist;

25

X⁻ ein Anion einer pharmakologisch unbedenklichen Säure

bedeuten können und in welchen OH, AR und CA, bei Blickrichtung vom quartären Kohlenstoff-Zentrum zur Carboxylgruppe hin, im Uhrzeigersinn angeordnet sind,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur und anderen Indikationen, welche sich vorteilhaft aus deren

30

hohen Affinitäten und hohen Dissoziationshalbwertszeiten an M_3 -Muskarinrezeptoren ergeben

2. Verwendung von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I, nach Anspruch 1, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen, übermäßiger Drüsensekretion sowie Hauterkrankungen.

35

3. Verwendung von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I, nach Anspruch 1 oder 2, wobei in den enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I der asymmetrische Kohlenstoff an 3-Position des Chinuclidin-Restes *R*-konfiguriert ist,
- 5 CA einen Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-Rest, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkynylrest(e) und/oder durch ein oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor oder Chlor substituiert ist;
- R einen C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkynylrest, der gegebenenfalls
10 durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor oder Chlor substituiert ist;
- AR einen Phenyl- oder Thienyl-Rest der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkynylrest(e) und/oder durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen und/oder ein oder mehrere Halogenatom(e) wie
15 Fluor oder Chlor substituiert ist;
- X⁻ ein Anion einer pharmakologisch unbedenklichen Säure
bedeuten können und in welchen OH, AR und CA, bei Blickrichtung vom quartären Kohlenstoff-Zentrum zur Carboxylgruppe hin, im Uhrzeigersinn angeordnet sind,
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen,
20 übermäßiger Drüsensekretion sowie Hauterkrankungen.
4. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*R*)-3-[(Cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen, übermäßiger Drüsensekretion
25 sowie Hauterkrankungen.
5. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*S*,2'*R*)-3-[(Cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen, übermäßiger Drüsensekretion
30 sowie Hauterkrankungen.
6. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*S*)-3-[(Cyclopentylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen, übermäßiger Drüsensekretion
35

sowie Hauterkrankungen.

7. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*S*,2'*S*)-3-[(Cyclopentylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen, übermäßiger Drüsensekretion sowie Hauterkrankungen.
5
8. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*R*)-3-[(Cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen, übermäßiger Drüsensekretion sowie Hauterkrankungen.
10
9. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*S*,2'*R*)-3-[(Cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen, übermäßiger Drüsensekretion sowie Hauterkrankungen.
15
20
10. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*S*)-3-[(Cyclohexylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen, übermäßiger Drüsensekretion sowie Hauterkrankungen.
25
11. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*S*,2'*S*)-3-[(Cyclohexylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur, entzündlichen und chronischen Atemwegserkrankungen, von übermäßiger Drüsensekretion sowie Hauterkrankungen.
30
12. Verwendung, nach einem der Ansprüche 1 bis 3, von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals oder des Urogenitaltraktes sowie zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, bevorzugt obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale oder chronische
35

Bronchitis.

13. Verwendung, nach einem der Ansprüche 1 bis 3, von Enantiomeren der
allgemeinen Formel I mit hoher M_3 -Subtypaffinität und langen Dissoziationshalb-
5 wertszeiten am M_3 -Rezeptorsubtyp zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behand-
lung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-
Kanals oder des Urogenitaltraktes sowie zur Behandlung von Atemwegserkran-
kungen, bevorzugt obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale
oder chronische Bronchitis.
- 10 14. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclopentyl-
hydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium oder (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclohexylhy-
droxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung eines Arzneimittels
zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-
15 Darm-Kanals oder des Urogenitaltraktes.
15. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*S*)-3-[Cyclopentyl-
hydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium oder (3*R*,2'*S*)-3-[Cyclohexylhy-
droxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung eines Arzneimittels
20 zur Behandlung oder Prophylaxe von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-
Darm-Kanals oder des Urogenitaltraktes.
16. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclopentyl-
hydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium oder (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclohexylhy-
25 droxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung eines Arzneimittels
zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, bevorzugt obstrukti-
ven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis.
- 30 17. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*S*)-3-[Cyclopentyl-
hydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium oder (3*R*,2'*S*)-3-[Cyclohexylhy-
droxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung eines Arzneimittels
zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, bevorzugt obstruk-
tiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis.
- 35 18. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclopentyl-
hydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium oder (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclohexylhy-
droxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung eines Arzneimittels

zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, wie allergischem Asthma, nicht-allergischem Asthma und Pneumokoniosen.

19. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*S*)-3-[Cyclopentylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium oder (3*R*,2'*S*)-3-[Cyclohexylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, wie allergischem Asthma, nicht-allergischem Asthma und Pneumokoniosen.
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines langwirkenden Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen, wie Psoriasis oder Urtikaria, sowie Hyperhydrosis.
22. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium oder (3*R*,2'*R*)-3-[Cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung eines langwirkenden Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen, wie Psoriasis oder Urtikaria, sowie Hyperhydrosis.
23. Verwendung eines pharmazeutisch geeigneten Salzes von (3*R*,2'*S*)-3-[Cyclopentylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium oder (3*R*,2'*S*)-3-[Cyclohexylhydroxythienylacetyl)oxy]-1-methyl-chinuclidinium zur Herstellung eines langwirkenden Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen, wie Psoriasis oder Urtikaria, sowie Hyperhydrosis.
24. Verwendung, nach einem der vorhergehenden Ansprüche, mindestens eines enantiomerenreinen Esters der Formel I zusammen mit mindestens einem weiteren Wirkstoff, der vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Beta-Sympathomimetika, Phosphodiesterasehemmern, Leukotrien-Antagonisten und Steroiden, in Zwei-, Drei- oder Mehrfach-Kombination, zur Herstellung eines Kombinationspräparats.

25. Verwendung, nach einem der vorhergehenden Ansprüche, mindestens eines enantiomerenreinen Esters der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, ~~in Form eines Feststoff-Inhalations-~~
vums,

5

Wien, am 21. Februar 2006

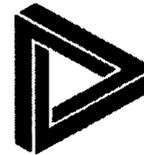
Anmelder(in) vertreten durch:

Patentanwälte

Puchberger, Berger & Partner

A-1010 Wien, Reichsratsstraße 13

10



Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC^B:
A61K 31/439 (2006.01); A61P 11/00 (2006.01); A61P 17/00 (2006.01); A61K 21/00 (2006.01)

Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß ECLA:
A61K

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):

Konsultierte Online-Datenbank:
Registry, HCPlus

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **21. Februar 2006** eingereichten Ansprüchen 1-25 erstellt.

Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 2004/096800 A2 (NOVARTIS PHARMA GMBH) 11. November 2004 (11.11.2004) <i>Abstract; Seite 3, 1. Absatz; Seite 13, 2. und 3. Absatz; Seite 18, 4. Absatz; Seite 20, letzter Absatz-Seite 23, 2. Absatz; Anspruch 1</i>	1-3,12,13,20, 21,24,25
	--	
X	WO 2005/090342 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA, SA) 29. September 2005 (29.09.2005) <i>Seite 9, 2. Absatz; Seite 11, 3. Absatz; Seite 17, Zeile 20-Seite 18, Zeile 2; Seite 29, 2. Absatz-Seite 31, Zeile 3; Ansprüche 1,6-8 and 19-24</i>	1-3,12,13,20, 21,24,25
	--	
X	Visser T.J. et al., "Stereoselective Synthesis and Biodistribution of Potent [11C]-Labeled Antagonists for Positron Emission Tomography Imaging of Muscarinic Receptors in the Airways", J. Med. Chem. 1997, 40, 117-124 <i>gesamtes Dokument</i>	1-3,8,9,12,13, 16,18,25
	--	
X	Hagers Handbuch, 5. Auflage, Bd. 7, 1995 <i>Seite 1441 ("Droclidiniumbromid")</i>	1-3,8,9,12-14
	--	
X	US 3714357 A (GUEREMY C. et al.) 30. Jänner 1973 (30.01.1973) <i>Beispiel 3, Spalte 15, 5. Absatz</i>	1-3,8,9,12- 14,16,18,25

Datum der Beendigung der Recherche:
10. November 2006

Fortsetzung siehe Folgeblatt

Prüfer(in):
Dr. KRENN

¹⁾ Kategorien der angeführten Dokumente:

- X Veröffentlichung von **besonderer Bedeutung**: der Anmeldegegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- Y Veröffentlichung von **Bedeutung**: der Anmeldegegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.

- A Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.
- P Dokument, das **von Bedeutung** ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem **Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.
- E Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie X), aus dem ein **älteres Recht** hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- & Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.