

發明專利說明書

200401800

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92101967 ※IPC分類：C07D 451/10
A61K 3/46
※申請日期：92.1.29

壹、發明名稱

(中文) 新穎抗膽鹼激素劑及其製造方法與其作為藥物之用途
(英文) NEW ANTICHOLINERGICS, PROCESS FOR THE MANUFACTURE
THEREOF AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

貳、發明人 (共 7 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 馬修斯 葛奧特
(英文) MATTHIAS GRAUERT

住居所地址：(中文) 德國畢柏許市歐斯特柏街 10 號
(英文) OSTERBERGSTR. 10, 88400 BIBERACH, GERMANY

國籍：(中文) 德國 (英文) GERMANY

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如發明人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 德商百靈佳殷格翰製藥公司
(英文) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

住居所或營業所地址：(中文) 德國殷格翰市 D-55216 賓格街 173 號
(英文) BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM,
GERMANY

國籍：(中文) 德國 (英文) GERMANY

代表人：(中文) 1. 漢茲 哈蒙 2. 狄特 勞汀
(英文) 1. DR. HEINZ HAMMANN 2. DR. DIETER LAUDIEN

發明人 2

姓名：(中文) 沙賓那 彼斯塔

(英文) SABINE PESTEL

住居所地址：(中文) 德國畢柏許市斯奧玲剛街 43 號

(英文) THURINGENSTR. 43, 88400 BIBERACH, GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 3

姓名：(中文) 克里斯汀 艾卡馬爾

(英文) CHRISTIAN EICKMEIER

住居所地址：(中文) 德國密特畢柏許市亞斯街 10/2 號

(英文) AYESTRASSE 10/2, 88441 MITTELBIBERACH, GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 4

姓名：(中文) 麥可 P. 皮波

(英文) MICHAEL P. PIEPER

住居所地址：(中文) 德國畢柏許市葛許衛斯特-許爾街 45 號

(英文) GESCHWISTER-SCHOLL-STR. 45, 88400 BIBERACH,
GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 5

姓名：(中文) 史蒂芬 柏特菲德

(英文) STEFFEN BREITFELDER

住居所地址：(中文) 德國亞斯蒙雪狄市衛赫葛街 21 號

(英文) WEIHERGASSE 21, 88433 ASSMANNSHARDT, GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 6

姓名：(中文) 沙賓那 葛瑪亞

(英文) SABINE GERMEYER

住居所地址：(中文) 德國畢柏許市赫葛-哈玲街 4 號

(英文) HUGO-HARING-STR. 4, 88400 BIBERACH, GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 7

姓名：(中文) 喬治 史皮克

(英文) GEORG SPECK

住居所地址：(中文) 德國殷格翰市伊得畢茲街 10 號

(英文) IN DER BITZ 10, 55218 INGELHEIM, GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 德國；2002年01月31日；10203749.3

2. _____

3. _____

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 德國；2002年01月31日；10203749.3

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

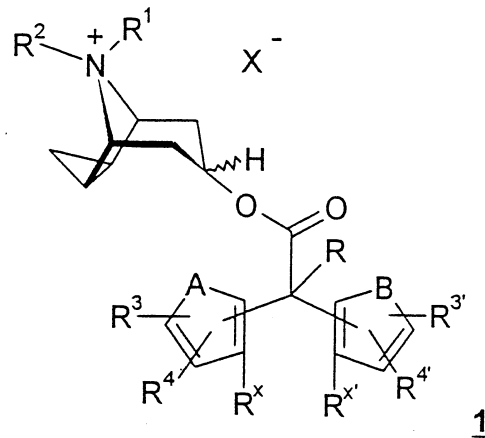
3. _____

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

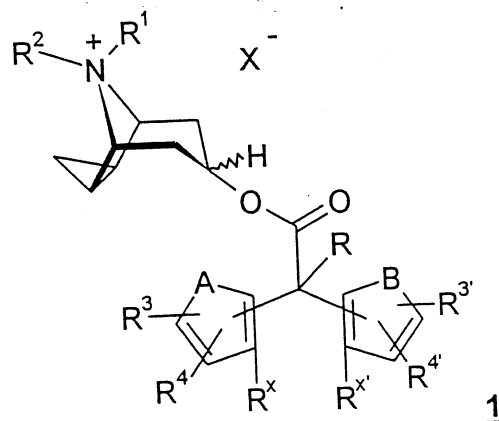
(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域本發明係有關新穎通式 1 抗膽鹼激素劑

其中 X^- 和 A, B, R, R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^X 和 $R^{X'}$ 等基團可具有申請專利範圍和說明書中所給的意義，其製備方法及其作為醫藥品之用途。

發明內容本發明係有關通式 1 化合物

其中

X^- 為具有單一負電荷之陰離子，較佳者為選自下列之中的陰離子：氯離子、溴離子、碘離子、硫酸

(2)

發明說明書頁

根、磷酸根、甲烷磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、草酸根、丁二酸根、苯甲酸根和對-甲苯磺酸根；

A和B 可相同或相異，較佳者為相同，表-O、-S、-NH、-CH₂、-CH=CH-或-N(C₁-C₄-烷基)-；

R 表氫、羥基、-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷氧基、-C₁-C₄-伸烷基-鹵素、-O-C₁-C₄-伸烷基-鹵素、-C₁-C₄-伸烷基-OH、-CF₃、CHF₂、-C₁-C₄-伸烷基-C₁-C₄-烷氧基、-O-COC₁-C₄-烷基、-O-COC₁-C₄-伸烷基-鹵素、-C₁-C₄-伸烷基-C₃-C₆-環烷基、-O-COCF₃或鹵素；

R¹和R² 可相同或相異，表C₁-C₅-烷基，其可視情況經C₃-C₆-環烷基、羥基或鹵素取代；
或

R¹和R²一起表-C₃-C₅-伸烷基橋聯；

R³、R⁴、R^{3'}和R^{4'}可相同或相異，表氫、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、羥基、-CF₃、-CHF₂、CN、NO₂或鹵素；

R^X和R^{X'} 可相同或相異，表氫、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、羥基、-CF₃、-CHF₂、CN、NO₂或鹵素
或

R^X和R^{X'}一起表一單鍵或選自下列之中的橋聯基：-O、-S、-NH、-CH₂、-CH₂-CH₂-、-N(C₁-C₄-烷基)-、-CH(C₁-C₄-烷基)-、和-C(C₁-C₄-烷基)₂。

較佳的通式 1 化合物為下述者

X^- 為具有單一負電荷之陰離子，為選自下列之中者：氯離子、溴離子、4-甲苯磺酸和甲烷磺酸根，較佳者為溴離子；

A 和 B 可相同或相異，較佳者為相同，表 -O，-S，-NH 或 -CH=CH-；

R 表氫、羥基、-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷氧基、-CF₃、-CHF₂、氟、氯或溴；

R¹ 和 R² 可相同或相異，表 C₁-C₄-烷基、其可視情況經羥基、氟、氯或溴取代，
或

R¹ 和 R² 一起表 -C₃-C₄-伸烷基橋聯；

R³，R⁴，R^{3'} 和 R^{4'} 可相同或相異，表氫、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、羥基、-CF₃、-CHF₂、CN、NO₂、氟、氯或溴；

R^X 和 R^{X'} 可相同或相異，表氫、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、羥基、-CF₃、-CHF₂、CN、NO₂、氟、氯或
溴；

或

R^X 和 R^{X'} 一起表一單鍵或選自下列之中的橋聯基：-O，-S，-NH-，和 -CH₂-。

特別較佳的通式 1 化合物為下述者

X^- 表具有單一負電荷之陰離子，為選自下列之中者：氯離子、溴離子和甲烷磺酸根，較佳者為溴

(4)

發明說明續頁

離子；

A和B 可相同或相異，較佳者為相同，表-S或-CH=CH-；

R 表氫、羥基、甲基、乙基、甲基氧基、乙基氧基、
-CF₃、或氟；R¹和R² 可相同或相異，表甲基、乙基、-CH₂F或
-CH₂-CH₂F，較佳者為甲基或乙基；R³，R⁴，R^{3'}和R^{4'}可相同或相異，表氫、甲基、甲基氧基、
-CF₃、或氟；R^X和R^{X'} 可相同或相異，表氫、甲基、甲基氧基、-CF₃、
或氟；

或

R^X和R^{X'}一起表一單鍵或橋聯基-O-。

根據本發明特別重要的通式1化合物為下述者

X⁻ 表具有單一負電荷之陰離子，為選自下列之中
者：氯離子、溴離子和甲烷磺酸根，較佳者為溴
離子；

A和B 可相同或相異，較佳者為相同，表-S或-CH=CH-；

R 表氫、羥基或甲基；

R¹和R² 可相同或相異，表甲基或乙基；R³，R⁴，R^{3'}和R^{4'}可相同或相異，表氫、-CF₃、或氟，較
佳者為氫；R^X和R^{X'} 可相同或相異，表氫、-CF₃、或氟，較佳者為氫；
或R^X和R^{X'}一起表一單鍵或橋聯基-O-。

根據本發明也為較佳者為下述通式 1 化合物

X^- 表溴離子；

A 和 B 表 $-CH=CH-$ ；

R 表氫、羥基或甲基；

R^1 和 R^2 表甲基；

R^3 , R^4 , $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可相同或相異，表氫或氟，較佳者為氫；

R^X 和 $R^{X'}$ 可相同或相異，表氫或氟，較佳者為氫；或

R^X 和 $R^{X'}$ 一起表一單鍵或橋聯基 $-O-$ 。

實施方式

本發明係有關視情況呈個別光學異構物，個別鏡像異構物的混合物或消旋物形式以及視需要呈其藥學可接受的酸加成鹽形式之式 1 化合物。

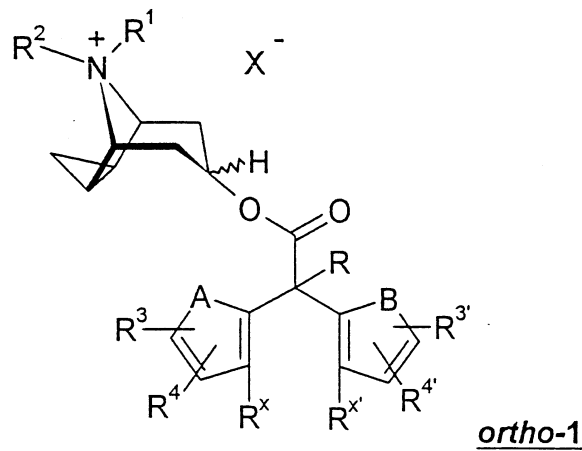
於通式 1 化合物中， R^3 , R^4 , $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 等基若不表氫時，於個別情況中可經配置成相對於“-C-R”基的鄰位、間位或對位。若 R^3 , R^4 , $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 等基沒有一者表氫時， R^3 和 $R^{3'}$ 較佳者係以對位鍵聯且 R^4 和 $R^{4'}$ 較佳者係以鄰位或間位，最佳者以間位鍵聯。若 R^3 和 R^4 兩基中有一者且 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 兩基中有一者表氫，則另一基於每一情況中較佳者係以間位或對位，最佳者係以對位鍵結。若 R^3 , R^4 , $R^{3'}$, $R^{4'}$ 等基沒有一者表氫時，則 R^3 , R^4 , $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 等基具有相同意義的式 1 化合物為本發明特別較佳者。

根據本發明也具有特別重要性者為通式 1 中含有 A 和 B 的兩環係經配置成使得 A 和 B 分別呈相對於對“-C-R”碳的鍵之鄰位構型。當 A 和 B 不表 $-CH=CH-$ 時，此較佳構型為

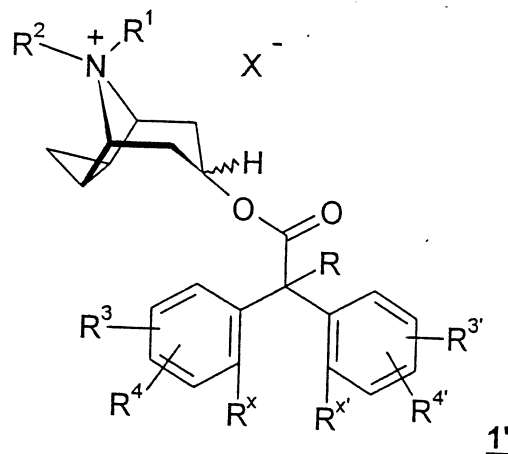
(6)

發明說明書頁

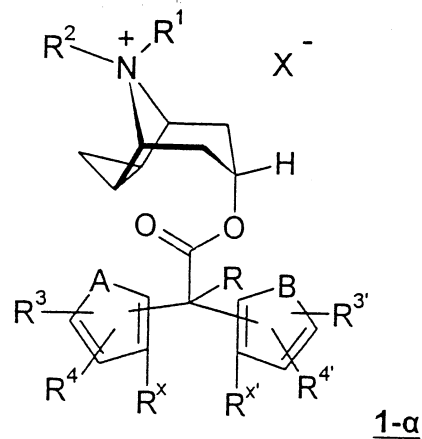
特別重要者。此等化合物對應於通式 ortho-1



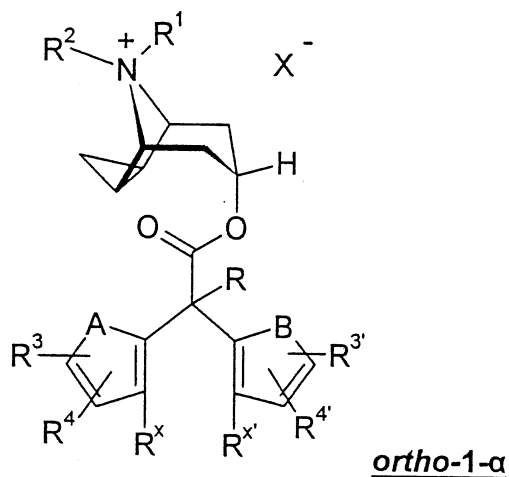
根據本發明特別重要性者為通式 1 中 A 表 -CH=CH- 且 B 表 -CH=CH- 的化合物。此等化合物對應於通式 1'



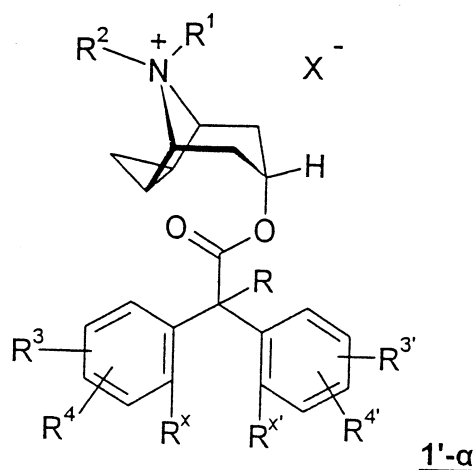
根據本發明特別重要性者為通式 1 中在氮雙環上的酯取代基係在氮雙環基上呈 α 構型的化合物。此等化合物係對應於通式 1- α



根據本發明通式 1 中含有 A 和 B 的兩環係經配置成使得 A 和 B 分別呈相對於對“-C-R”碳的鍵之鄰位構型且其中在氮雙環上的酯取代基係呈 α 構型的化合物對應於通式 ortho-1- α



根據本發明特別較佳的通式 1 中 A 表 -CH=CH- 且 B 表 -CH=CH- 且其中在氮雙環上的酯取代基係呈 α 構型的化合物對應於通式 1'- α



下列化合物為根據本發明特別重要者：

- 環丙基莨菪鹼 (cyclopropyltropine) 二苯基乙醇酸酯甲溴化物；
- 環丙基莨菪鹼 2,2-二苯基丙酸酯甲溴化物；
- 環丙基莨菪鹼 9-羥基-二苯并吡喃-9-羧酸酯甲溴化物；
- 環丙基莨菪鹼 9-甲基-芴-9-羧酸酯甲溴化物；
- 環丙基莨菪鹼 9-甲基-二苯并吡喃-9-羧酸酯甲溴化物；
- 環丙基莨菪鹼 9-羥基-芴-9-羧酸酯甲溴化物；
- 環丙基莨菪鹼 甲基 4,4'-二氟二苯基乙醇酸酯甲溴化物。

所用的烷基，除非另有不同述說，否則為具有 1 到 4 個碳原子的分枝型或未分枝型烷基。其例子包括：甲基、乙基、丙基或丁基。甲基、乙基、丙基或丁基等基視情況也縮寫為 Me, Et, Prop 或 Bu。除非另有不同述說，否則丙基和丁基兩定義也包括該等標的基的所有可能異構物形式。例

如，丙基包括正丙基和異丙基，丁基包括異丁基，第二丁基和第三丁基等。

所用的環烷基，除非另有不同述說，為具有3到6個碳原子的脂環基。此等為環丙基、環丁基、環戊基和環己基。根據本發明，環丙基為在本發明範圍內具有特別重要性者。

所用的伸烷基，除非另有不同述說，為具有1到4個碳原子的分枝型或未分枝型雙鍵結烷基橋聯。其例子包括：亞甲基、伸乙基、伸丙基或伸丁基。

所用的伸烷基-鹵素基，除非另有不同述說，為具有1到4個碳原子的分枝型或未分枝型雙鍵結烷基橋聯，其可含有一個，二個或三個，較佳者二個鹵素取代基。據此，除非另有不同述說，否則伸烷基-OH基表具有1到4個碳原子的分枝型或未分枝型雙鍵結烷基橋聯，其可含有一個，二個或三個，較佳者一個羥基取代基。

所用的烷氧基，除非另有不同述說，否則為具有1到4個碳原子，透過氧原子鍵聯的分枝型或未分枝型烷基。下列為可提及的例子：甲基氧基、乙基氧基、丙基氧基或丁基氧基。甲基氧基、乙基氧基、丙基氧基或丁基氧基等基視情況也縮寫為MeO，EtO，PropO或BuO。除非另有不同述說，否則丙基氧基和丁基氧基兩定義也包括該等標的基的所有可能異構物形式。例如，丙基氧基包括正丙基氧基和異丙基氧基，丁基氧基包括異丁基氧基，第二丁基氧基和第三丁基氧基等。在本發明範圍內烷氧基(alkoxy)一詞

也可以取代烷氧基(alkyloxy)使用。甲基氧基、乙基氧基、丙基氧基或丁基氧基等基也視情況稱為甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基。

所用的伸烷基-烷氧基，除非另有不同述說，否則為具有1到4個碳原子的分枝型或未分枝型雙鍵結烷基橋聯，其可含有一個，二個或三個，較佳者一個烷氧基取代基。

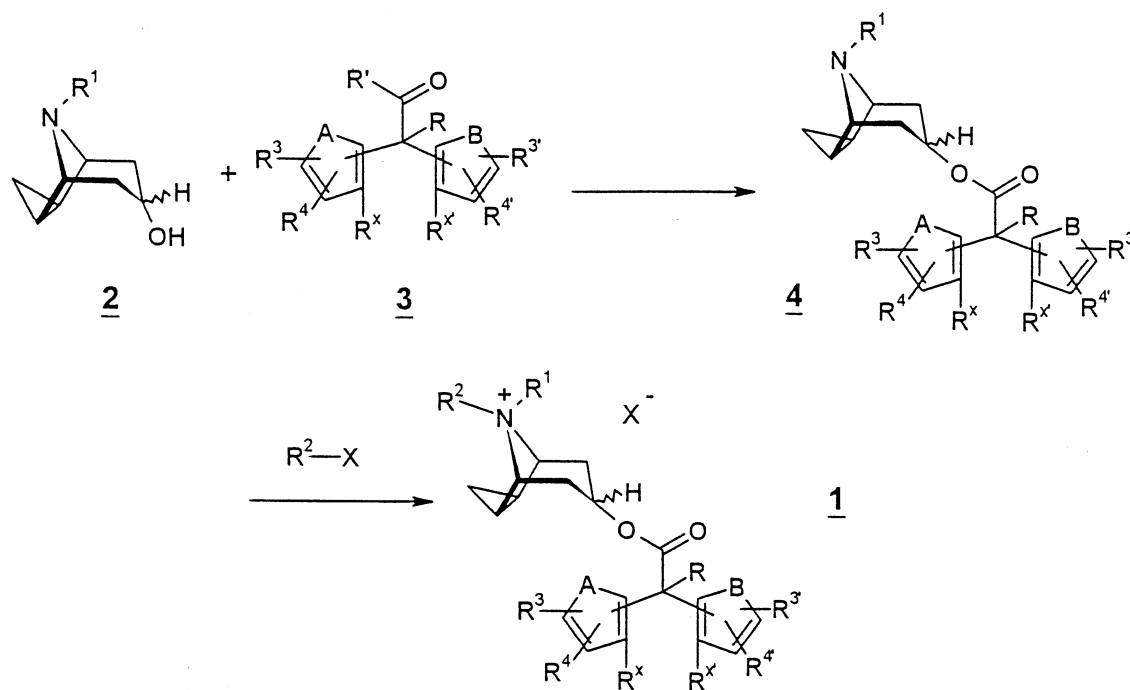
所用的-O-CO-烷基，除非另有不同述說，否則為具有1到4個碳原子，透過酯基鍵結的分枝型或未分枝型烷基。該等烷基可直接鍵結到酯基的羰基碳上。-O-CO-烷基-鹵素一詞也應有類似的了解。-O-CO-CF₃表三氟乙酸根。

於本發明範圍內，鹵素表氟、氯、溴或碘。除非另有不同述說，否則氟和溴為較佳的鹵素。CO基表羰基。

如後文中要解說者，本發明化合物可經由部份類似於技藝中已知的方法予以製備(圖解1)。式3羧酸衍生物為技藝中已知者或為可經由技藝中已知的合成方法得到。若只有經適當取代的羧酸為技藝中已知者之時，式3化合物也可以從彼等經由使用對應的醇以酸-或鹼-催化酯化或用對應的鹵化劑予以鹵化而直接得到。

從式2化合物開始，通式4酯可以經由與式3羧酸衍生物反應而得，其中R'表例如氯或C₁-C₄-烷氧基。當R'等於C₁-C₄-烷氧基時，此反應可以在例如鈉熔融體內於高溫，較佳者約50-150°C，更佳者在約90-100°C，低壓，較佳者低於500毫巴，最佳者低於75毫巴之下進行。另外，取代其中R'表C₁-C₄-烷氧基的衍生物3者，也可以使用對應的

酸氯化物 (R=Cl)



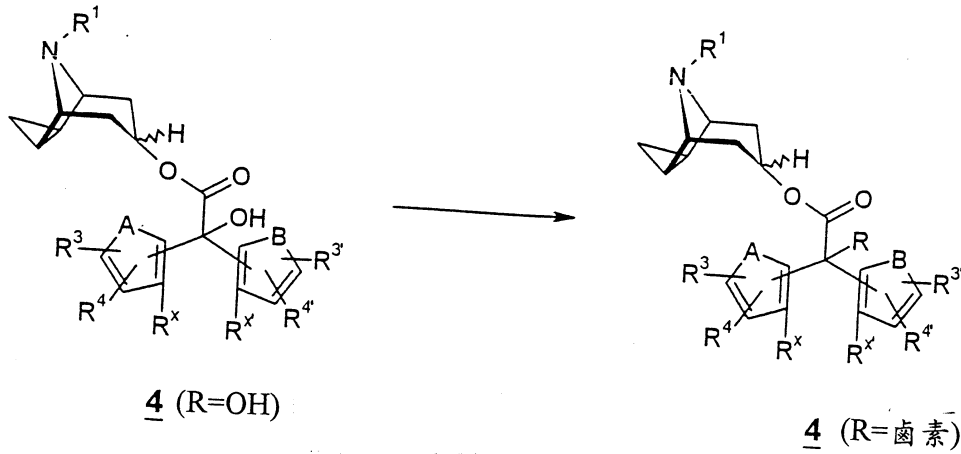
圖解 1：

如此所得之式 4 化合物可經由與化合物 R²-X (其中 R² 和 X 可具有上述意義) 反應而轉化為式 1 標的化合物。此合成也可以用類似於 WO 92/16528 中揭示的合成實施例來進行。於 R¹ 和 R² 一起形成一伸烷基橋聯的情況中，如諳於此技者所明白者，不需要再添加藥劑 R²-X。於此情況中，式 4 化合物含有一經適當取代的根據上述定義之 R¹ 基 (例如 C₃-C₅-伸烷基-鹵素) 且式 1 化合物可經由胺的分子內四級化而製備成。

或者，式 4 中 R 表鹵素的化合物也可以用圖解 2 中所示方法予以製備。

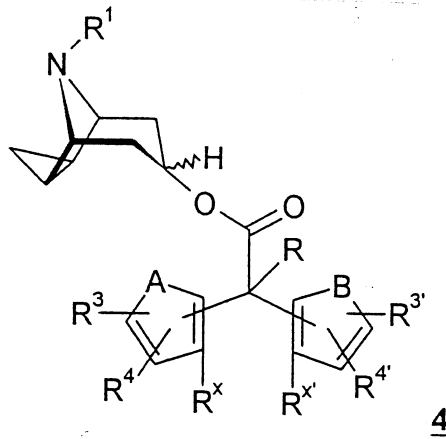
對於此，使用適當的鹵化劑將 R 表羥基的式 4 化合物轉

化成式 4 中 R 表鹵素的化合物。要根據圖解 2 進行的鹵化反應所用方法係技藝中充分地熟知者。



圖解 2：

如從圖解 1 中所明白者，通式 4 中間產物具有主要重要性。據此，於另一方面中，本發明係有關 4 中間體



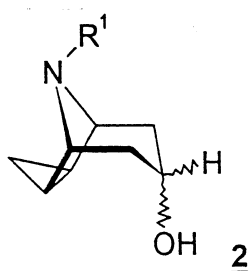
其中 A, B, R, R¹, R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R^x 和 R^{x'} 可為上面所定義者，視需要成為其酸加成鹽形式。

酸加成鹽意指選自下列之中的鹽：鹽酸鹽、氫溴化物、氫碘化物、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二

酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、丁二酸氫鹽、苯甲酸氫鹽、和對-甲苯磺酸氫鹽，較佳者為鹽酸鹽、氫溴化物、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽和甲烷磺酸氫鹽。

如在通式 1 化合物中者，在式 4 化合物中， R^3 ， R^4 ， $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 等基若不表氫時，於個別情況中也可經配置成相對於對“-C-R”基的鍵呈鄰位、間位或對位。若 R^3 ， R^4 ， $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 等基沒有一者表氫時， R^3 和 $R^{3'}$ 較佳者係以對位鍵聯且 R^4 和 $R^{4'}$ 較佳者係以鄰位或間位，最佳者以間位鍵聯。若 R^3 和 R^4 兩基中有一者且 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 兩基中有一者表氫，則另一基於每一情況中較佳者係以間位或對位，最佳者係以對位鍵聯。若 R^3 ， R^4 ， $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 等基沒有一者表氫時，則對本發明特別較佳的通式 4 化合物為其中 R^3 ， R^4 ， $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 等基具有相同意義者。

如從圖解 1 中可看出者，可以使用式 2 化合物作為起始物以製備式 1 化合物。此等化合物都是技藝中已知者。據此，於另一方面中，本發明也有關通式 2 化合物



其中

R^1 表氫或 $-C_1-C_5$ -烷基、其可視情況含 $-C_3-C_6$ -環烷基、羥基或鹵素取代基，視情況呈其酸加成鹽形式。

酸加成鹽意指選自下列之中的鹽：鹽酸鹽、氫溴化物、

硫酸鹽、反丁烯二酸鹽和甲烷磺酸氫鹽。

較佳的通式 2 化合物為其中 R^1 為下述者

R^1 表氫或 $-C_1-C_4$ -烷基、其可視情況含羥基、氟、氯或溴取代基，視情況呈其酸加成鹽形式。

特別較佳的通式 2 化合物為其中 R^1 為下述者

R^1 表氫、甲基、乙基、 $-CH_2F$ 或 $-CH_2-CH_2F$ ，較佳者為甲基或乙基，其視情況呈其酸加成鹽形式。

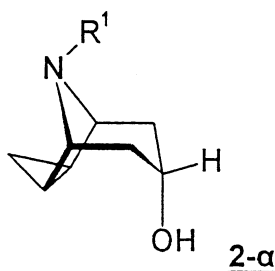
根據本發明特別重要的通式 2 化合物為其中 R^1 為下述者

R^1 表氫、甲基或乙基、視情況呈其酸加成鹽形式。

根據本發明也為較佳的通式 2 化合物為其中 R^1 為下述者

R^1 表氫或甲基、視情況呈其酸加成鹽形式。

較佳者，根據本發明，係使用呈 α 構型形式的式 2 化合物作為起始物。此等 α 構型化合物因而為根據本發明特別重要者且對應於通式 2- α



通式 2- α 中 R^1 = 甲基的化合物於後文中稱為環丙基莨菪鹼。經認定醇基係在 α 位置而環丙基具有外 (exo)-構型者 (環丙基莨菪鹼 = 外-環丙基- α -莨菪鹼)。該 α -構型化合物視情況也稱為假-環丙基莨菪鹼而其內 (endo) 異構物稱為內-環丙基莨菪鹼。

於另一方面中，本發明係有關通式 2 化合物製備通式 4 化合物之用途。再者，本發明係有關通式 2 化合物作為製備通式 1 化合物所用起始物之用途。

通式 2 化合物可用類似於先前技藝所知方法從對應的莨菪烯醇衍生物製得。適當的環丙基化劑包括例如重氮甲烷。

下面所述合成實施例係用來進一步闡述本發明。不過，彼等要視為僅做為該程序的範例用以作為本發明的進一步示範說明，而不是將本發明限制到下面舉例說明的物件。

通式 2 化合物的製備：

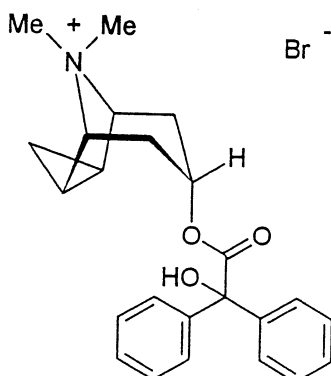
環丙基莨菪鹼 2a：

於 35 毫升 (0.35 莫耳) 的 40% 氫氧化鉀水溶液上覆蓋 100 毫升乙醚並在冰浴中冷卻。於其中，滴加 23.64 克 (0.101 莫耳) N-甲基-N-亞硝基尿素，然後攪拌混合物約 10 分鐘。傾掉乙醚相並將所得溶液使用於下一步驟中。

將 25 毫升上面製得之重氮甲烷加到 4.01 克 (0.028 莫耳) 莨菪烯醇在 25 毫升乙醚和 5 毫升甲醇中的溶液內，同時置於冰浴上冷卻。然後，加入 53.4 毫克 (0.000139 莫耳) 雙(苯甲腈)二氯-鈹(II)。接著分批加入另一份 28 毫升重氮甲烷溶液。於約 1.5 小時之後，真空蒸餾掉溶劑，萃取剩餘物，過濾此溶液並蒸餾移除溶劑。

產率：4.25 克微黃色晶體 2a (=96% 理論值)。

實施例 1：環丙基莨菪鹼二苯基乙醇酸酯甲溴化物：



1.1：二苯基乙醇酸甲酯 3a：

將 90 克 (0.394 莫耳) 二苯基乙醇酸溶解於 900 毫升乙腈中並於 5°C 下，滴加 109.6 克 (0.72 莫耳) DBU。於添加 204.4 克 (1.44 莫耳) 甲基碘之後，在室溫 (約 20-23°C) 下將該混合物攪拌 24 小時。將該溶液蒸乾成為剩餘物，將該剩餘物溶在乙醚中並用水萃洗。使用 5% 碳酸鈉水溶液和水依序萃洗有機相，予以脫水並蒸餾掉溶劑。用環己烷再結晶以純化產物。產率：77.19 克白色晶體 (=81% 理論值)。

熔點：74° -76°C

1.2：環丙基莨菪鹼二苯基乙醇酸酯 4a：

將 5.34 克 (0.022 莫耳) 二苯基乙醇酸甲基酯 3a，1.53 克 (0.01 莫耳) 2a 和 0.25 克鈉以熔融體形式在 75 毫巴下於沸水浴上加熱 1 小時，偶而加以攪拌。於冷卻之後，用乙腈溶解鈉剩餘物，將溶液蒸發乾並使用二氯甲烷/水萃取該剩餘物。用 10% 硫酸氫鈉溶液萃洗有機相，將所得水相調成鹼性並用二氯甲烷萃取。分離出有機相，脫水並蒸乾。以乙腈再結晶將產物純化。產率：2.41 克白色晶體 (=66% 理

論值)。

1.3：環丙基莨菪鹼二苯基乙醇酸酯甲溴化物：

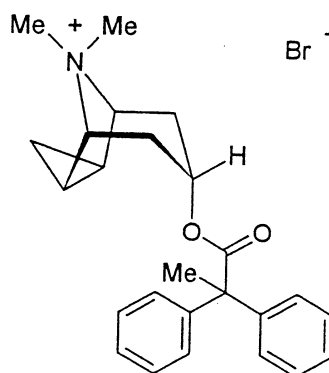
將 0.46 克 (0.0013 莫耳) 4a 溶解於 5 毫升乙腈中並與 1.53 克 (0.0082 莫耳) 50% 甲基溴 / 乙腈溶液在 80°C 加壓反應容器內攪拌。於 2 天之後，將溶液蒸發乾並將剩餘物溶解在乙腈內且趁熱過濾。於冷卻之後，分離出沉澱晶體，乾燥並用乙腈再結晶。

產率：0.066 克白色晶體 (=11% 理論值)；熔點：208-209°C

元素分析：計算值：C (62.89) H (6.16) N (3.06)

實測值：C (62.98) H (6.20) N (3.03)

實施例 2：環丙基莨菪鹼 2,2-二苯基丙酸酯甲溴化物：



2.1：2,2-二苯基丙酸氯化物 3b：

將 52.08 克 (0.33 莫耳) 草酰氯在 20°C 下慢慢地滴加到 25.0 克 (0.11 莫耳) 2,2-二苯基丙酸，100 毫升二氯甲烷和 4 滴二甲基甲醯胺的懸浮液內。在 20°C 下將其攪拌 1 小時接著在 50°C 下攪拌 0.5 小時。蒸餾掉溶劑並將剩餘殘餘物不進一步純化即用於下一步驟中。

2.2：環丙基莨菪鹼 2,2-二苯基丙酸酯 4b：

將 2.3 克 (0.015 莫耳) 2a 和 2.13 克 (0.016 莫耳) 二異丙基乙胺置於 30 毫升二氯甲烷內並於 15 分鐘期間與步驟 2.1 中製備的酸氯化物 3b/二氯甲烷溶液組合。然後將混合物在周溫下攪拌 2 小時及接著在 40°C 下攪拌 72 小時。收拾處理時係將其用水萃洗，以 MgSO₄ 脫水並蒸餾掉溶劑。使用 HCl/乙醚溶液將其轉化成其鹽酸鹽。要純化時，係將沉澱的鹽酸鹽溶在水中並用乙醚萃取。使用 10% 碳酸鈉水溶液將水相調成鹼性並用二氯甲烷萃取。將有機相以 MgSO₄ 脫水並蒸餾掉溶劑。

產率：2.15 克黃色油狀物 (=36% 理論值)

2.3：環丙基莨菪鹼 2,2-二苯基丙酸酯甲溴化物

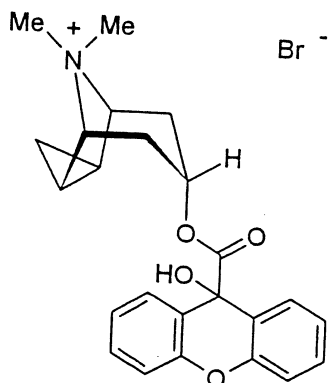
將 1.8 克 (0.005 莫耳) 游離鹼 4b 以類似於步驟 1.3 之方法反應。用乙腈/乙醚再結晶以進行純化。

產率：1.53 克白色晶體 (=67% 理論值)；熔點：208-209°C

元素分析：計算值：C(65.79) H(6.63) N(3.07)

實測值：C(65.47) H(6.77) N(3.03)

實施例 3：環丙基莨菪鹼 9-羥基-二苯并吡喃-9-羧酸酯甲溴化物



3.1 : 9-羥基-二苯并吡喃-9-羧酸甲基酯 3c :

a) 二苯并吡喃-9-羧酸甲基酯

用 21.75 克 (0.95 莫耳) 鈉和 1500 毫升乙醇產生乙氧化鈉溶液。於此溶液中分批加入 214 克 (0.95 莫耳) 二苯并吡喃-9-羧酸並在周溫下將所得懸浮液攪拌 1 小時。之後分離出固體，用 1500 毫升乙醚洗滌，將離析出的晶體懸浮於 1500 毫升二甲基甲醯胺內並攪拌加入 126.73 毫升 (2.0 莫耳) 甲基碘。將所得溶液靜置於周溫下 24 小時，然後用水稀釋到 6 升之總體積，結晶化，抽氣過濾，用水洗及乾燥。

產率：167 克白色晶體 7 (=74% 理論值)

熔點：82°C

b) 9-羥基-二苯并吡喃-9-羧酸甲酯 3c :

將 48.05 克 (0.2 莫耳) 二苯并吡喃-9-羧酸甲酯溶解於 1200 毫升四氫呋喃內並在 0°C 下與 23.63 克 (0.2 莫耳) 第三丁氧化鉀組合。然後在 -10° 到 -5°C 下以管通入氧氣 2 小時，接著用 2N 鹽酸水溶液將該混合物酸化並蒸餾移除大部份的溶劑。用乙酸乙酯和水萃取殘留剩餘物，用 Na₂S₂O₅ 水溶液萃取有機相，用水萃洗，脫水及蒸掉溶劑。用異丙醚和環己烷結晶純化該產物。

產率：11.10 克白色晶體 (=22% 理論值)。

3.2 : 環丙-基莨菪鹼 9-羥基-二苯并吡喃-9-羧酸酯 4c :

將 6.0 克 (0.023 莫耳) 3c，3.065 克 (0.02 莫耳) 2a 和 0.02 克鈉以類似於步驟 1.2 之方式反應而得 4c。產率：2.2 克白色晶體 (=25% 理論值)

熔點：115-116°C

3.3：環丙基莨菪鹼9-羥基-二苯并吡喃-9-羧酸酯甲溴化物：

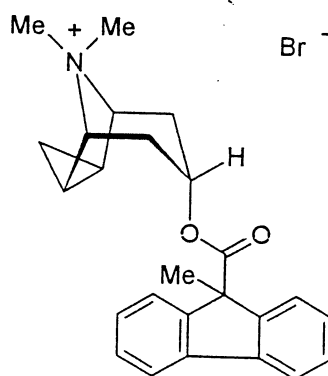
將 2.1 克 (0.006 莫耳) 游離鹼 4c 以類似於步驟 1.3 之方法反應。用異丙醇再結晶進行純化。

產率：1.05 克淡棕色晶體 (=37% 理論值)；熔點：218°C

元素分析：計算值：C(61.02) H(5.55) N(2.97)

實測值：C(60.40) H(5.72) N(2.96)

實施例 4：環丙基莨菪鹼9-甲基-苄-9-羧酸酯甲溴化物：



4.1：9-甲基-苄-9-羧酸 3d：

a) 9-甲基-苄-9-羧酸甲基酯：

用 7.6 克 (0.33 莫耳) 鈉和 300 毫升乙醇製備乙氧化鈉溶液，於此溶液中分批加入 69.6 克 (0.33 莫耳) 9-苄-羧酸。於添加結束之後，在室溫下將其攪拌 2.5 小時。之後將其蒸乾，將剩餘物懸浮於 600 毫升二甲基甲醯胺內並滴加 93.96 克 (0.662 莫耳) 甲基碘。將所得混合物置於定溫下攪拌 3 小時。將混濁溶液於冷卻下攪拌到 500 毫升水和 300 毫升乙醚中，並萃取，用水和 10% 碳酸鈉溶液萃取洗有機相，脫水及

(21)

發明說明書

蒸餾乾燥。以管柱層析術純化剩餘物，溶析劑：環己烷 / 乙酸乙酯 96 : 4。

產率：12.61克白色晶體 (=16%理論值)；熔點：108° -109°C。

b) 9-甲基-芴-9-羧酸 3d：

將 12.6 克 (0.053 莫耳) 9-甲基-芴-9-羧酸甲酯和 53 毫升 2M 氫氧化鈉水溶液置於 120 毫升 1,4-二氧雜環己烷中於室溫下攪拌 24 小時。將二氧雜環己烷蒸餾掉，用水調到 300 毫升之總體積並用乙醚萃取該混合物。將水相用 3M HCl 水溶液予以酸化，結晶並過濾。

產率：11.25 白色晶體 (=95%理論值)；熔點：168° -169°C。

4.2：環丙基苄基 9-甲基-芴-9-羧酸酯 4d：

從 4.0 克 (0.018 莫耳) 3d，4.53 克 (0.036 莫耳) 草酰氯和 4 滴二甲基甲醯胺於 40 毫升二氯甲烷內製備酸氯化物。將 2.48 克 (0.016 莫耳) 2a 和 1.91 克 (0.019 莫耳) 三乙胺懸浮於 30 毫升二氯甲烷內，於 30°C 下 15 分鐘內將該酸氯化物滴加到 30 毫升二氯乙烷內並在 40°C 下攪拌 24 小時。用二氯甲烷和水稀釋該懸浮液，用乙酸水溶液萃洗有機相，脫水並蒸餾移除溶劑。

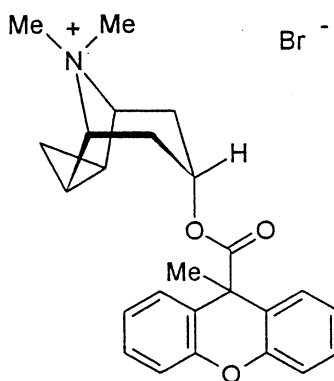
將產物轉化成其鹽酸鹽。將沉澱的鹽酸鹽溶解在水中並用乙醚萃取以進行純化。將水相調整成為鹼性並用二氯甲烷萃取。將有機相以 MgSO₄ 脫水並蒸餾掉溶劑。用乙腈再結晶純化該粗製產物。產率：1.81 克微棕色晶體 (=30%理論值)；熔點：138° -139°C

4.3 : 環丙基莨菪鹼 9-甲基-芴-9-羧酸酯甲溴化物 :

將 1.81 克 (0.005 莫耳) 游離鹼 4d 以類似於步驟 1.3 之方法反應。用乙腈再結晶進行純化。產率：1.26 克白色晶體 (=56% 理論值)；熔點：228-229°C

元素分析：計算值：C(66.09) H(6.21) N(3.08)

實測值：C(66.26) H(6.26) N(3.11)

實施例 5 : 環丙基莨菪鹼 9-甲基-二苯并吡喃-9-羧酸酯甲溴化物5.1 : 9-甲基-二苯并吡喃-9-羧酸 3e :

a) 9-甲基-二苯并吡喃-9-羧酸甲基酯 :

用 9.61 克 (0.04 莫耳) 9-二苯并吡喃羧酸甲基酯 (根據步驟 3.1.a 所得者) 起始以類似於步驟 4.1.a 之方法進行反應而得標題化合物。

產率：6.05 克白色晶體 (=60% 理論值)；熔點：91-92°C

b) 9-甲基-二苯并吡喃-9-羧酸 3e :

用 20.34 克 (0.08 莫耳) 9-甲基-二苯并吡喃-9-羧酸甲基酯起始以類似於步驟 4.1.b 之方法進行反應而得標題化合物。

產率：14.15克白色晶體(=74%理論值)；熔點：207-208°C

5.2：環丙基莨菪鹼9-甲基-二苯并吡喃-9-羧酸酯4e：

從5.0克(0.021莫耳)3e，5.53克(0.042莫耳)草醯氯和4滴二甲基甲醯胺於50毫升二氯甲烷內製備酸氯化物。將3.06克(0.02莫耳)2a和上面製得之酸氯化物以類似於步驟4.2之方法進行反應而得標題化合物。

產率：1.95克淡棕晶體(=26%理論值)；熔點：87-88°C

5.3：環丙基莨菪鹼9-甲基-二苯并吡喃-9-羧酸酯甲溴化物

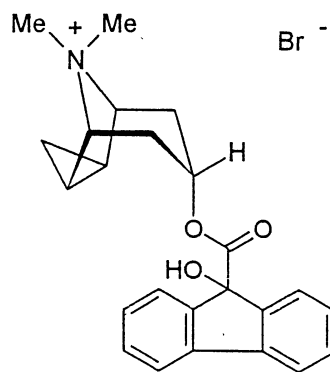
將1.95克(0.005莫耳)游離鹼4e以類似於步驟1.3中的方法予以反應。用乙腈再結晶進行純化。

產率：0.54克白色晶體(=23%理論值)；熔點：193-194°C

元素分析：計算值：C(63.83) H(6.00) N(2.98)

實測值：C(61.42) H(6.24) N(2.97)

實施例6：環丙基莨菪鹼9-羥基-莠-9-羧酸酯甲溴化物



6.1：9-羥基-莠-9-羧酸甲基酯3f：

將50.4克(0.223莫耳)9-羥基-莠-9-羧酸溶解於500毫升甲醇中，與5毫升(0.089莫耳)濃硫酸組合並回流1小時。冷卻之後，加入100毫升碳酸氫鈉溶液(約pH 8)並將大部

份甲醇蒸發掉。用二氯甲烷和水萃取該混合物，將有機相脫水及蒸發乾。用乙酸乙酯再結晶進行純化。

產率：50.0克白色晶體(=93%理論值)。

6.2：環丙基莨菪鹼9-羥基-苄-9-羧酸酯4f：

將6.0克(0.025莫耳)3f, 3.45克(0.023莫耳)2a和0.03克鈉以類似於步驟1.2之方式反應而得4f。產率：3.46克白色晶體(=38%理論值)；熔點：131-132℃

6.3：環丙基莨菪鹼9-羥基-苄-9-羧酸酯甲溴化物：

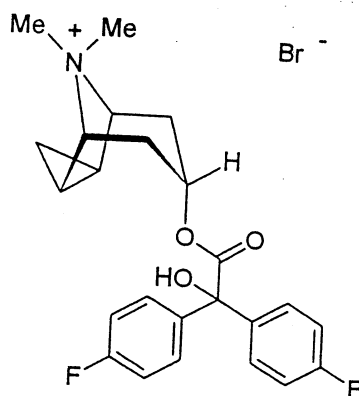
將3.36克(0.009莫耳)游離鹼4f以類似於步驟1.3中的方法予以反應。用異丙醇再結晶進行純化。

產率：3.32克白色晶體(=79%理論值)；熔點：219-220℃

元素分析：計算值：C(63.16) H(5.74) N(3.07)

實測值：C(62.93) H(5.93) N(3.10)

實施例7：環丙基莨菪鹼4,4'-二氟甲基二苯基乙醇酸酯甲溴化物：



7.1 : 4,4'-二氟甲基二苯基乙醇酸酯 3g :

a) 4,4'-二氟二苯基乙醇酸 :

將 24.62 克 (0.1 莫耳) 4,4'-二氟苯偶醌 / 250 毫升二氧雜環己烷溶液在約 100 °C 下滴加到 49.99 克 (1.25 莫耳) NaOH / 300 毫升水溶液內並攪拌 2 小時。將大部份二氧雜環己烷蒸餾掉並用二氯甲烷萃取剩餘水溶液。於使用硫酸將水溶液酸化之時，有沉澱物沉積出，將其抽氣過濾出，洗滌並乾燥。用二氯甲烷萃取濾液，將有機相以 Na₂SO₄ 脫水並蒸乾。

產率：25.01 克 (=95% 理論值)；熔點：133-136 °C

b) 4,4'-二氟甲基二苯基乙醇酸酯 3g :

將 25.0 克 (0.095 莫耳) 4,4'-二氟二苯基乙醇酸在 20 °C 下加到剛從 2.17 克 (0.095 莫耳) 鈉和 200 毫升乙醇製得之乙氧化鈉溶液中並攪拌 3 小時。將溶液蒸發乾，將剩餘物溶解在 DMF 內，於 20 °C 下滴加 22.57 克 (0.16 莫耳) 甲基碘並攪拌混合物 24 小時。於所形成的懸浮液內滴加 300 毫升水，同時用冰予以冷卻，用乙醚萃取該混合物，有機相經用水萃洗之後，以 Na₂SO₄ 脫水並蒸乾。

產率：21.06 克 (=80% 理論值)。

7.2 : 環丙基莨菪鹼 4,4'-二氟甲基二苯基乙醇酸酯 4g :

將 6.2 克-(0.022 莫耳) 3g，3.37 克 (0.022 莫耳) 2a 和 0.051 克鈉以類似於步驟 1.2 之方式反應而得 4g。用乙腈再結晶進行純化。

產率：4.15 克白色晶體 (=47% 理論值)；熔點：120-121 °C

7.3 : 環丙基莨菪鹼 4,4'-二氟甲基二苯基乙醇酸酯甲溴化物

將 2.0 克 (0.005 莫耳) 游離鹼 4g 以類似於步驟 1.3 中的方法予以反應。用乙醇/乙醚再結晶進行純化。

產率：1.8 克白色晶體 (=73% 理論值)；熔點：206-207°C

元素分析：計算值：C(58.31) H (5.30) N (2.83)

實測值：C(58.15) H (5.42) N (2.84)

本發明式 1 化合物經發現為 M3 受體 (亞型 3 蕈毒鹼受體) 的拮抗劑。本發明化合物就其對 M3 受體的親和力而言具有低於 10 nM 的 K_i 值。此等值係以下述方法測定者。

化學品

3H-NMS 係得自 Messrs Amersham, Braunschweig, 其比放射性為 3071 GBq/mmol (83 Ci/mmol)。所有其他藥劑都得自 Serva, Heidelberg 和 Merck, Darmstadt。

細胞膜：

我們使用來自經使用人類蕈毒鹼受體亞型 hm1 到 hm5 (BONNER) 的相應基因轉染過之 CHO (中國倉鼠卵巢) 細胞的細胞膜。將合意亞型的細胞膜解凍，用玻璃勻化器用手予以再懸浮並用 HEPES 緩衝液將其稀釋到 20-30 毫克蛋白質/毫升之最後濃度。

受體結合研究：

該結合檢定係在 1 毫升的最後體積中進行且包括 100 微升不同濃度的未標記物質，100 微升放射配位基 (3H-N-甲基莨菪胺 2 毫微莫耳/升 (3H-NMS)，200 微升膜製備物和

600 微升 HEPES 緩衝液 (20 毫莫耳 / 升 HEPES, 10 毫莫耳 / 升 $MgCl_2$, 100 毫莫耳 / 升 NaCl, 用 1 莫耳 / 升 NaOH 調整到 pH 7.4)。非特異性結合係使用 10 微莫耳 / 升阿托品 (atropine) 測定的。將製備物置於 96-洞微滴定板 (Beckman, 聚苯乙烯, No.267001) 中以雙重測量形式在 37°C 下溫置 45 分鐘。經由使用 Inotech Cell Harvester (IH 型 110) 過濾過 Whatman G-7 濾紙而終止溫置。使用 3 毫升冰冷的 HEPES 緩衝液洗該濾紙並予以乾燥之後才測量。

放射性測定：

濾紙片的放射性係使用二維數位放射自顯儀 (Berthold, Wildbad, 3052 型) 同時測量的。

評估：

使用從質量作用定律直接導出的有隱方程式 (implicit equation) 對 1 受體 2 配位基反應的模型計算出 K_i 值 (SysFit-Software, SCHITTKOWSKI)。

文獻：

BONNER, TI, New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors Trends Pharmacol. Sci. 10, Suppl.:11-15(1989);SCHITTKOWSKI K Parameter estimation in systems of nonlinear equations Numer Math. 68:129-142(1994)。

本發明式 1 化合物具有彼等在治療領域中的使用範圍之特點。要特別提及者為本發明式 1 化合物較佳者可根據彼等作為抗膽鹼能藥的藥學活性而使用。

彼等用途的例子為喘哮或 COPD (慢性堵塞性肺病) 之治

療。通式 1 化合物也可以用來治療迷走神經誘發的竇性心動徐緩 (sinus bradycardia) 及治療節律失調。通常本發明化合物也可以用來以治療方式治療痙攣，例如在胃腸道內者。彼等也可以用來治療尿道中的痙攣及治療，例如月經痛。在上述適應症範圍中，特別重要者為使用本發明式 1 化合物治療喘哮或 COPD。

通式 1 化合物可以就其本身或配合其他式 1 活性物質使用。通式 1 化合物也可以與其他藥學活性物質組合使用。彼等活性物質可為，特別者， β -擬藥 (betamimetics)、抗過敏劑、PAF 拮抗劑、PDE-IV 抑制劑、白三烯拮抗劑、p38 激酶抑制劑、EGFR-激酶抑制劑和皮質類固醇以及該等活性物質的組合。

可以根據本發明配合式 1 化合物使用的 β -擬藥之例子包括選自下列之中的化合物：幫備 (bambuterol)，雙甲苯喘定 (bitolterol)，脈喘寧 (carbuterol)，克喘素 (clenbuterol)，芬忒醇 (fenoterol)，福莫特羅 (formoterol)，哮平靈 (hexoprenaline)，ibuterol，pirbuterol，丙卡特羅 (procaterol)，reproterol，沙美特羅 (salmeterol)，sulphonterol，叔丁喘寧 (terbutaline)，tolubuterol，4-羥基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺醯基}乙基]-胺基}乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮，1-(2-氟-4-羥基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁胺基]乙醇，1-[3-(4-甲氧基苯甲胺基)-4-羥基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁胺基]乙醇，1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并吡啶-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲基胺基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]

乙醇，1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并喹啉-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇，1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并喹啉-8-基]-2-[3-(4-正丁氧基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇，1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并喹啉-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁胺基}乙醇，5-羥基-8-(1-羥基-2-異丙胺基丁基)-2H-1,4-苯并喹啉-3-(4H)-酮，1-(4-胺基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-第三丁胺基)乙醇和1-(4-乙氧羰基胺基-3-氟基-5-氟苯基)-2-(第三丁胺基)乙醇，視需要呈彼等的外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物與視情況的藥學可接受鹽等形式，及彼等的水合物。最佳者，要根據本發明配合式1化合物作為活性物質使用的 β -擬藥係選自下列之中者：芬忒醇、福莫特羅、沙美特羅、1-[3-(4-甲氧基苯甲胺基)-4-羥基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并喹啉-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲基胺基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并喹啉-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并喹啉-8-基]-2-[3-(4-正丁氧基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇，1-[2H-5-羥基-3-酮基-4H-1,4-苯并喹啉-8-基]-2-[4-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁胺基}乙醇，視需要呈彼等的外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物與視情況的藥學可接受鹽等形式，及彼等的水合物。上述諸 β -

擬藥中，特別較佳者為福莫特羅和沙美特羅等化合物，視需要呈彼等的外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物與視情況的藥學可接受鹽等形式，及彼等的水合物。根據本發明， β -擬藥之酸加成鹽係選自下列之中者：鹽酸鹽、氫溴化物、硫酸鹽、磷酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽和羧酸鹽(xinafoate)。於沙美特羅的例子中特別較佳的鹽為選自下列之中者：鹽酸鹽、硫酸鹽和羧酸鹽，其中羧酸鹽為特別較佳者。於福莫特羅的例子中特別較佳的鹽為選自下列之中者：鹽酸鹽、硫酸鹽和反丁烯二酸鹽，其中鹽酸鹽和反丁烯二酸鹽為特別較佳者。根據本發明，反丁烯二酸鹽福莫特羅具有異常重要性。

於本發明範圍之內，可以視情況配合式1化合物使用的皮質類固醇可為選自下列之中的化合物：flunisolide，氯地米松(beclomethasone)，去炎松(triamcinolone)，布地萘德(budesonide)，氟替卡松(fluticasone)，莫米他松(mometasone)，ciclesonide，rofleponide，GW 215864，KSR 592，ST-126和地塞米松(dexamethasone)。較佳者，於本發明範圍之內，該皮質類固醇為選自下列之中者：flunisolide，氯地米松，去炎松，布地萘德，氟替卡松，莫米他松，ciclesonide和地塞米松，而其中重要者為布地萘德，氟替卡松，莫米他松和ciclesonide，且布地萘德和氟替卡松為特別重要者。於某些情況中，在本專利應用範圍之內，類固醇一詞係以其本身取代“皮質類固醇”一詞使用。於本發明範圍之內，對於類固醇的任何指稱包括可從類固醇形成的鹽或衍生物之指

稱。可能的鹽或衍生物之例子包括：鈉鹽、磺酸基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、磷酸二氫鹽、棕櫚酸鹽、三甲基乙酸鹽或吡喃甲酸鹽。於某些情況中，皮質類固醇也可以呈彼等的水合物形式。

可以根據本發明與式 1 化合物組合使用的 PDE-IV 抑制劑之例子包括選自下列之中的化合物：enprofylline, roflumilast, ariflo, Bay-198004, CP-325, 366, BY343, D-4396(Sch-351591), V-11294A 和 AWD-12-281。較佳的 PDE-IV 抑制劑係選自下列之中者：enprofylline, roflumilast, ariflo 和 AWD-12-281，而 AWD-12-281 為要與本發明通式 1 化合物組合使用者之中特別較佳者。對於上述 PDE-IV 抑制劑的任何指稱也包括，於本發明範圍之內，對其可能存在的任何醫藥可接受之酸加成鹽的指稱。可以由上述 PDE-IV 抑制劑所形成的生理可接受酸加成鹽之意係意指，例如，選自下列酸之中所形成的醫藥可接受鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸和順丁烯二酸。根據本發明，較佳者為選自下列之中的鹽：乙酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽和甲烷磺酸鹽。

於本發明範圍之內，可以視情況與式 1 化合物組合使用的多巴胺激動劑表選自下列之中的化合物：溴麥角卡里鹼 (bromocriptine), cabergolin, α -二氫麥角卡里鹼 (α -dihydroergocryptine), lisuride, pergolide, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurid 和 viozan。較佳者，在本發明範圍

之內，有關作為與式 1 化合物的組合對照物，選自 pramipexol，talipexol，和 viozan 之中的多巴胺激動劑為較佳者，其中 pramipexol 具有特別重要性者。對上述多巴胺激動劑的任何指稱也包括，於本發明範圍之內，對其可能存在的任何醫藥可接受之酸加成鹽和水合物的指稱。可以由上述多巴胺激動劑所形成的生理可接受酸加成鹽之意係意指，例如，選自下列酸之中所形成的醫藥可接受鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸和順丁烯二酸。

可以根據本發明與式 1 化合物組合使用的抗過敏劑之例子包括下列：epinastin，cetirizin，azelastin，fexofenadin，levocabastin，氯雷他定 (loratadine)，mizolastin，凱多芬 (ketotifen)，emedastin，dimetinden，氯馬斯汀 (clemastine)，bamipin，cexchloropheniramine，非利拉明 (pheniramine)，苯吡拉明 (doxylamine)，chlorphenoxamine，乘暈寧 (dimenhydrinate)，苯海拉明 (diphenhydramine)，普魯米近 (promethazine)，ebastin，desloratidine 和 meclizine。在本發明範圍之內，可以根據本發明與式 1 化合物組合使用的較佳抗過敏劑係選自下列之中者：epinastin，cetirizin，azelastin，fexofenadin，levocabastin，氯雷他定，desloratidine 和 mizolastin，且特別較佳者為 epinastin 和 desloratidine。對上述抗過敏劑的任何指稱也包括，於本發明範圍之內，對其可能存在的任何醫藥可接受之酸加成鹽的指稱。

可以根據本發明與式 1 化合物組合使用的 PAF 拮抗劑之

例子包括 4-(2-氯苯基)-9-甲基-2-[3-(4-嗎啉基)-3-丙酮-1-基]-6H-噻吩-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草和 6-(2-氯苯基)-8,9-二氫-1-甲基-8-[(4-嗎啉基)羰基]-4H,7H-環戊烷[4,5]噻吩并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草。

可以根據本發明與式 1 化合物組合使用的 EGFR-激酶抑制劑之特別較佳例子包括，特別者 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-酮基-嗎啉-4-基)-丁基氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]喹啉，4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-酮基-嗎啉-4-基)-丁基氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]喹啉，4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-(2-{4-[(S)-(2-酮基-四氫呋喃-5-基)-羰基]-哌啶-1-基}乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)胺基]喹啉，4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-酮基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]喹啉，4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧羰基)乙基]-N-[(乙氧羰基)甲基]胺基}-1-酮基-2-丁烯-1-基)胺基]-7-環丙基甲氧基-喹啉，4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹啉和 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[3-(嗎啉-4-基)-丙基氧基]-7-甲氧基-喹啉。對上述 EGFR-激酶抑制劑的任何指稱也包括，於本發明範圍之內，對其可能存在的任何醫藥可接受之酸加成鹽的指稱。可以由 EGFR-激酶抑制劑所形成的生理或藥學可接受酸加成鹽之意係意指，例如，選自下列酸之中所

形成的醫藥可接受鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸和順丁烯二酸。根據本發明，較佳的EGFR-激酶抑制劑之鹽為選自下列之中的鹽：乙酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽和甲烷磺酸鹽。

可以根據本發明與式1化合物組合使用的p38-激酶抑制劑之特別較佳例子包括，特別者1-[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]尿素；1-[5-第三丁基-2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-酮基硫代嗎啉-4-基)-乙氧基)萘-1-基]尿素；1-[5-第三丁基-2-(2-甲基-吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]尿素；1-[5-第三丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]尿素或1-[5-第三丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]尿素。對上述p38-激酶抑制劑的任何指稱也包括，於本發明範圍之內，對其可能存在的任何醫藥可接受之酸加成鹽的指稱。可以由p38-激酶抑制劑所形成的生理或藥學可接受酸加成鹽之意係意指，例如，選自下列酸之中所形成的醫藥可接受鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸和順丁烯二酸。

若式1化合物係與其他活性物質組合使用時，特別較佳者為，在上述諸化合物項類中，與類固醇類、PDE IV抑

制劑或 β -擬藥的組合。與 β -擬藥，特別是長作用性 β -擬藥的組合具有特別重要性。本發明式1化合物係與沙美特羅或福莫特羅的組合為特別較佳者。

給用式1鹽所用的適當製劑包括例如錠劑、膠囊、栓藥和溶液等。經由吸入的本發明化合物之給用根據本發明係特別重要者(特別是用以治療喘哮或COPD者)。醫藥活性化合物的含量必須在組合物整體的0.05到90重量%，較佳者0.1到50重量%之範圍內。適當錠劑可經由，例如，將活性物質與已知的賦形劑，例如惰性稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖，崩解劑例如玉米澱粉或海藻酸，黏合劑例如澱粉或明膠，潤滑劑例如硬脂酸鎂或滑石及/或緩釋劑，例如羧甲基纖維素，纖維素乙酸酯苯二甲酸酯，或聚乙酸乙烯基酯。錠劑也可以包括數層。

塗覆錠劑可以相應地使用常用於錠劑塗覆的物質，例如，collidone或蟲膠，阿膠，滑石，二氧化鈦或糖，塗覆以類似錠核之方式製成的錠核而製備成。為了達到緩釋性或防止不相容性，該核也可以包括數層。類似地，錠塗層可包括數層以達到緩釋性，可以使用上述對於錠劑所述及的賦形劑。

含有本發明活性物質或其組合的糖漿或酏劑可補加地含有甜味劑例如糖精、甜精(cyclamate)、甘油或糖，及增味劑，例如調味料如香草醛或橘子萃取物。彼等也可以含有懸浮佐劑或增稠劑例如羧甲基纖維素鈉，濕潤劑例如脂肪醇與環氧乙烷的縮合產物，或防腐劑例如對-羥基苯甲

酸酯類。

溶液係以常用方式製備，例如添加等張劑，防腐劑例如對-羥基苯甲酸酯類或安定劑例如伸乙基二胺四乙酸鹼金屬鹽，視需要使用乳化劑及/或分散劑，且於例如使用水作為稀釋劑之時，可以視需要使用有機溶劑作為溶解劑或溶解助劑，且可以將溶液轉移到注射管瓶或針藥瓶或注射瓶。

含有一或多種活性物質或多種活性物質的組合之膠囊可經由例如將活性物質與惰性載劑例如乳糖或山梨醇混合並將彼等填充到明膠膠囊內而製成。

適當的栓藥可以經由例如與用於此目的所提供的載劑例如中性脂肪或聚乙二醇或彼等的衍生物混合而製成。

可以使用的賦形劑包括例如，水、醫藥可接受的有機溶劑例如石蠟(例如石油餾份)、植物油(如花生油或芝麻油)，單-或多官能醇類(如乙醇或甘油)，載劑例如中性礦物質粉(如高嶺土、黏土、滑石粉，白堊粉)，合成礦物質粉(如高分散性矽酸和矽酸鹽)，糖類(如蔗糖、乳糖和葡萄糖)，乳化劑(如木質素、廢亞硫酸液、甲基纖維素、澱粉和聚乙炔基吡咯烷酮)與潤滑劑(如硬脂酸鎂、滑石、硬脂酸和月桂基硫酸鈉)。

供經口服用時，錠劑中除了所述載劑之外，可明顯地含有添加劑例如檸檬酸鈉、碳酸鈣和磷酸二鈣以及各種添加物質例如澱粉、較佳者為馬鈴薯澱粉、明膠和類似者。也可以使用潤滑劑例如硬脂酸鎂，月桂基硫酸鈉和滑石來製

造錠劑。於水性懸浮液的情況中，除了上述諸賦形劑之外，可以將活性物質與各種增味劑或著色劑組合。

當式1化合物係用於喘哮或COPD的治療時，彼等較佳者係以吸入所用的製劑或醫藥調配物形式給用。用於吸入時，該化合物可呈可吸入粉形式，含氣霧劑基質之計量氣霧劑或無氣霧劑基質之可吸入溶液。於本發明範圍之內，無氣霧劑基質之可吸入溶液也包括即可使用的濃縮液或無菌可吸入溶液。可以在本發明範圍之內使用的調配物在本發明說明書下一部份中有詳細說明。

可以根據本發明範圍使用的可吸入粉可含有化合物1本身或與適當生理可接受賦形劑的摻合物形式。

若活性物質1係以與生理可接受賦形劑的摻合物形式存在時，可以採用下列生理可接受賦形劑來製備根據本發明的此等可吸入粉：單醣類(如葡萄糖或阿拉伯糖)，雙醣類(如乳糖、蔗糖、麥芽糖)，寡醣或多醣(如聚葡萄糖)，多元醇類(如山梨醇、甘露醇、木糖醇)，鹽類(如氯化鈉、碳酸鈣)或此等賦形劑彼此的混合物。較佳者係使用單醣或雙醣，而使用乳糖或葡萄糖為較佳者，特別者，但非唯一者，呈彼等的水合物形式。為本發明目的，乳糖為特別較佳的賦形劑，而乳糖單水合物為最特別較佳者。

於本發明可吸入粉的範圍之內，該賦形劑具有最大250微米，較佳者介於10與150微米之間，最佳者介於15到80微米之間的平均粒度。有時候似乎宜於在上述賦形劑內添加具有1到9微米平均粒度的更細賦形劑部份。此等更細的

賦形劑也選自前文所列出的可能賦形劑群組之中。最後，為了製備本發明可吸入粉，可在賦形劑混合物中添加微粉化活性物質 1，較佳者具有 0.5 到 10 微米，更佳者 1 到 5 微米的平均粒度者。經由研磨和微粉化及最後將諸成分混合在一起以製造本發明可吸入粉所用的方法都是先前技藝中已知者。本發明可吸入粉可以使用先前技藝已知的吸入器來給用。

可以根據本發明使用的含有氣霧劑基質氣體的吸入氣霧劑可含有經溶解在氣霧劑基質氣體內或呈分散形式的多種化合物 1。該多種化合物 1 可存在於分開的製劑或於組合製劑內，而該多種化合物 1 可同時溶解，同時分散或只有一成分溶解而另一成分可分散。可以用來製備吸入氣霧劑的氣霧劑基質氣體都是先前技藝中已知者。適當的氣霧劑基質氣體為選自下列之中者：烴類例如正丙烷、正丁烷或異丁烷及鹵烴類例如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、環丙烷或環丁烷的氟化衍生物。上述氣霧劑基質氣體可以彼等自身或以彼等的混合物使用。特別較佳的氣霧劑基質氣體為選自 TG134a 和 TG227 之中的氟化烴衍生物。

氣霧劑基質氣體驅動的吸入氣霧劑也可以含有其他成分例如共溶劑、安定劑、界面活性劑、抗氧化劑、潤滑劑和 pH 調整劑。所有此等成分都是技藝中已知者。

上述本發明氣霧劑基質氣體驅動的吸入氣霧劑可使用技藝中已知的吸入器給用的 (MDIs=計量劑量吸入器)。

再者，本發明活性成分 1 可用無氣霧劑基質的可吸入溶

液和懸浮液形式給用。所用溶劑可以為水本身或水與乙醇的混合物。乙醇對水的相對比例沒有限制但其最大值可高達70體積%，更佳者高達60體積%且最佳者高達30體積%。其餘體積部份係使用水調成。含有1的溶液或懸浮液係使用適當的酸調到2到7，較佳者2到5之pH值。該pH值可以使用選自無機酸或有機酸予以調整。特別適當的無機酸之例子包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。特別適當的有機酸之例子包括抗壞血酸、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、順丁烯二酸、丁二酸、反丁烯二酸、乙酸、甲酸及/或丙酸等。較佳的無機酸為鹽酸和硫酸。也可以使用即可形成酸加成鹽的酸。於有機酸中，較佳者為抗壞血酸、反丁烯二酸和檸檬酸。於需要時，可以使用上述諸酸的混合物，特別是除了彼等的酸化性質之外另具其他性質例如作為調味劑、抗氧化劑或錯合劑等的酸之情況中，例如檸檬酸或抗壞血酸。根據本發明，特別較佳者為使用鹽酸來調整pH值。

根據本發明，於此等調配物中，可以不必添加乙底酸(EDTA)或其已知的鹽，例如乙底酸鈉，作為安定劑或錯合劑。其他具體實例可含此化合物(此等化合物)。於一較佳具體實例中，以乙底酸為基準的含量係少於100毫克/100毫升，較佳者少於50毫克/100毫升，更佳者少於20毫克/100毫升。通常，較佳者為其中的乙底酸鈉含量為0到10毫克/100毫升的可吸入溶液。

於本發明無氣霧劑基質的可吸入溶液中可以添加共溶

劑及/或其他賦形劑。較佳的共溶劑為含有羥基或其他極性基者，例如醇類-特別是異丙醇，二醇類-特別者丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇，二醇醚，甘油，聚氧伸乙基醇和聚氧伸乙基脂肪酸酯。賦形劑和添加劑之意，於本文中，為不是活性物質，但可以與活性物質一起調配在醫藥適當溶劑內以改良活性物質調配物的性質之任何醫藥可接受物質。較佳者，此等物質不具有顯著或至少不具有在合意治療範疇中不要的藥學活性。該等賦形劑和添加劑包括例如界面活性劑例如大豆卵磷脂、油酸、山梨糖醇酐酯例如聚山梨酸酯，聚乙基吡咯烷酮，其他安定劑，錯合劑，可確保或延長成品醫藥調配物的貯存期限之抗氧化劑及/或防腐劑，調味劑，維生素及/或技藝中已知的其他添加劑。該等添加劑也包括醫藥可接受的鹽例如氯化鈉作為等張劑。

較佳的賦形劑包括抗氧化劑，例如抗壞血酸，但其限制條件為其尚未用來調整pH值，維生素A，維生素E，生育酚類和人體內含有的類似維生素或維生素原。

防腐劑可以用來保護調配物免於受到病原所污染。適當的防腐劑都是技藝中已知者，特別是氯化鯨蠟基吡啶，氯化苄烷銨，或苯甲酸或苯甲酸酯例如苯甲酸鈉，其濃度為先前技藝中已知者。上述防腐劑的含量較佳者為高達50毫克/100毫升，最佳者介於5到20毫克/100毫升之間的濃度。

較佳調配物中除了溶劑水和活性物質1之外，只含氯化

苳烷錠和乙底酸鈉。於另一較佳具體實例中，沒有用到乙底酸鈉。

本發明化合物的劑量當然高度決定於給藥方法和藥治療的疾病。於經由吸入給藥時，式 1 化合物的特徵在於即使在微克範圍內的劑量下也具有高效力。式 1 化合物也可以有效地使用微克範圍以上的劑量。例如，該劑量可在克範圍內。於採用吸入以外的途徑給藥時，可以用更高的劑量給用本發明化合物(例如，但不限於，在 1 到 1000 毫克範圍內者)。

下列調配物實施例係用以示範說明本發明而不用來限制本發明範圍：

醫藥調配物實施例

A)	<u>錠</u>	<u>每錠</u>
	活性物質 1	100 毫克
	乳糖	140 毫克
	玉米澱粉	240 毫克
	聚乙烯基吡咯烷酮	15 毫克
	硬脂酸鎂	5 毫克
		<hr/> <hr/> 500 毫克

將經細磨過的活性物質，乳糖和一些玉米澱粉混合在一起。將該混合物過篩，然後用聚乙烯基吡咯烷酮水溶液予以濕潤，捏合，濕式造粒及乾燥。將該等顆粒，剩餘的玉米澱粉和硬脂酸鎂過篩並混合在一起。將該混合物壓縮製

成具有適當形狀和尺寸的錠劑。

B) <u>錠</u>	<u>每錠</u>
活性物質 1	80 毫克
乳糖	55 毫克
玉米澱粉	190 毫克
微晶纖維素	35 毫克
聚乙烷基吡咯烷酮	15 毫克
羧甲基澱粉鈉	23 毫克
硬脂酸鎂	2 毫克
=====	
400 毫克	

將經細磨過的活性物質，一些玉米澱粉，乳糖，微晶纖維素和聚乙烷基吡咯烷酮混合在一起，將該混合物過篩，然後用剩餘的玉米澱粉和水處理形成顆粒及乾燥。加入羧甲基澱粉鈉和硬脂酸鎂並混合在一起。將該混合物壓縮形成具有適當尺寸的錠劑。

C) <u>針藥溶液</u>	
活性物質 1	50 毫克
氯化鈉	50 毫克
注射用水	5 毫升

將活性物質溶解於其本身的 pH 或視情況於 5.5 到 6.5 的 pH 之水中，並加入氯化鈉使該溶液呈等張性。過濾所得溶液以移除熱原並在無菌條件下將該濾液轉移到針藥瓶

內，然後予以滅菌與熱封合。該針藥瓶裝有5毫克、25毫克和50毫克活性物質。

D) 計量氣霧劑

活性物質 1	0.005
山梨糖醇酐三油酸酯	0.1
一氟三氯甲烷和	
二氟二氯甲烷 2 : 3	加到 100

將懸浮液轉移到裝有劑量閥的習用氣霧劑容器內。較佳者每次驅動釋出50微升懸浮液。於需要時，也可以釋出更高劑量的活性物質(如0.02重量%)。

E) 溶液(毫克/100毫升)

活性物質 1	333.3 毫克
反丁烯二酸福莫特羅	333.3 毫克
氯化苄烷銨	10.0 毫克
EDTA	50.0 毫克
HCl(1n)	加到 pH 3.4

以常用方式製備該溶液。

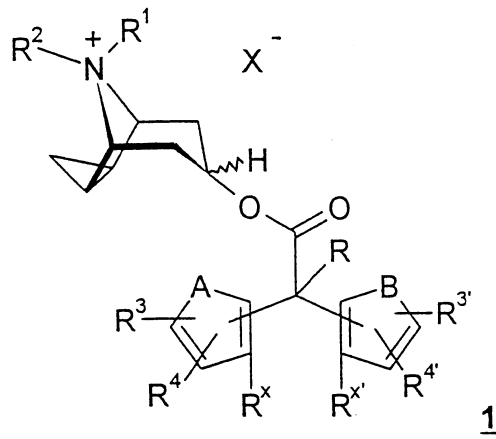
F) 可吸入粉

活性物質 1	6 微克
反丁烯二酸福莫特羅	6 微克
乳糖一水合物	加到 25 毫克

以習用方式將諸個別成分混合製備該可吸入粉。

肆、中文發明摘要

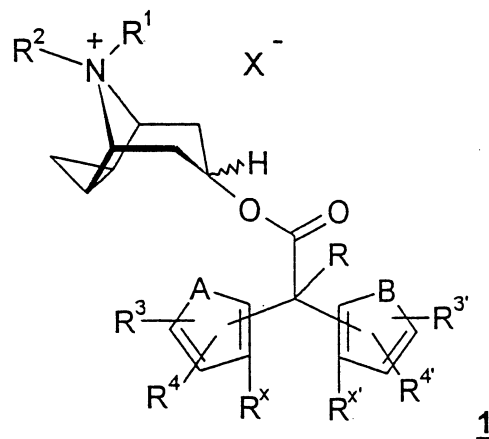
本發明係有關新穎通式 1 抗膽鹼激劑



其中 X^- 和 A、B、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^X 和 $R^{X'}$ 等基團可具有申請專利範圍和說明書中所給的意義，其製備方法及其作為醫藥組合物之用途。

伍、英文發明摘要

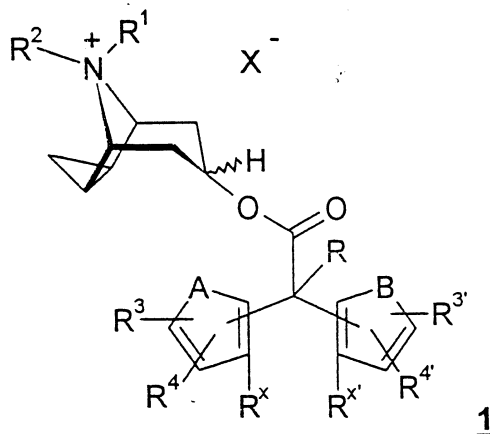
The present invention relates to new anticholinergics of general formula 1



wherein X^- and the groups A, B, R, R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^X and $R^{X'}$, may have the meanings given in the claims and in the specification, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions.

拾、申請專利範圍

1. 一種通式 1 化合物



其中

X^- 為具有單一負電荷之陰離子，

A 和 B 可相同或相異，較佳者為相同，表 -O，-S，-NH，
-CH₂，-CH=CH，或 -N(C₁-C₄-烷基)-；

R 表氫、羥基、-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷氧基、
-C₁-C₄-伸烷基-鹵素、-O-C₁-C₄-伸烷基-鹵素、
-C₁-C₄-伸烷基-OH、-CF₃、CHF₂、-C₁-C₄-伸烷基
基 -C₁-C₄-烷氧基、-O-COC₁-C₄-烷基、
-O-COC₁-C₄-伸烷基-鹵素、-C₁-C₄-伸烷基
-C₃-C₆-環烷基-、-O-COCF₃或鹵素；

R¹ 和 R² 可相同或相異，表 C₁-C₅-烷基，其可視情況經
-C₃-C₆-環烷基、羥基或鹵素取代；

或

R¹ 和 R² 一起表 -C₃-C₅-伸烷基橋聯；

R³，R⁴，R^{3'} 和 R^{4'} 可相同或相異，表氫、C₁-C₄-烷基、

C_1-C_4 -烷氧基、羥基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 CN 、 NO_2
或鹵素；

R^X 和 $R^{X'}$ 可相同或相異，表氫、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷
氧基、羥基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 CN 、 NO_2 或鹵素
或

R^X 和 $R^{X'}$ 一起表一單鍵或選自下列之中的橋聯
基： $-O$ 、 $-S$ 、 $-NH$ 、 $-CH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-N(C_1-C_4-$
烷基)、 $-CH-(C_1-C_4-烷基)$ -和 $-C(C_1-C_4-烷基)_2$ 。

2. 根據申請專利範圍第1項之通式1化合物，其中

X^- 為具有單一負電荷之陰離子，為選自下列之中
者：氯離子、溴離子、4-甲苯磺酸和甲烷磺酸根，
較佳者為溴離子；

A和B可相同或相異，較佳者為相同，表 $-O$ 、 $-S$ 、 $-NH$
或 $-CH=CH-$ ；

R表氫、羥基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 $-CF_3$ 、
 $-CHF_2$ 、氟、氯或溴；

R^1 和 R^2 可相同或相異，表 C_1-C_4 -烷基、其可視情況含
羥基、氟、氯或溴取代，
或

R^1 和 R^2 一起表 $-C_3-C_4$ -伸烷基橋聯；

R^3 ， R^4 ， $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可相同或相異，表氫、 C_1-C_4 -烷基、
 C_1-C_4 -烷氧基、羥基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 CN 、 NO_2 、
氟、氯或溴；

R^X 和 $R^{X'}$ 可相同或相異，表氫、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷

氧基、羥基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 CN 、 NO_2 、氟、氯或
溴；

或

R^{X} 和 $\text{R}^{\text{X}'}$ 一起表一單鍵或選自下列之中的橋聯
基： $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{NH}-$ 和 $-\text{CH}_2-$ 。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之通式1化合物，其中

X^- 表具有單一負電荷之陰離子，為選自下列之中
者：氯離子、溴離子和甲烷磺酸根，較佳者為
溴離子；

A和B可相同或相異，較佳者為相同，表 $-\text{S}$ 或
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

R 表氫、羥基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、
 $-\text{CF}_3$ 或氟；

R^1 和 R^2 可相同或相異，表甲基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 或
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ ，較佳者為甲基或乙基；

R^3 ， R^4 ， $\text{R}^{3'}$ 和 $\text{R}^{4'}$ 可相同或相異，表氫、甲基、甲氧
基、 $-\text{CF}_3$ 或氟；

R^{X} 和 $\text{R}^{\text{X}'}$ 可相同或相異，表氫、甲基、甲氧基、 $-\text{CF}_3$
或氟；

或

$-\text{R}^{\text{X}}$ 和 $\text{R}^{\text{X}'}$ 一起表一單鍵或橋聯基 $-\text{O}-$ 。

4. 根據申請專利範圍第1或2項之通式1化合物，其中

X^- 表具有單一負電荷之陰離子，為選自下列之中
者：氯離子、溴離子和甲烷磺酸根，較佳者為

溴離子；

A和B可相同或相異，較佳者為相同，表-S或
-CH=CH-；

R表氫、羥基或甲基；

R^1 和 R^2 可相同或相異，表甲基或乙基；

R^3 ， R^4 ， $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可相同或相異，表氫、-CF₃或氟，較
佳者為氫；

R^X 和 $R^{X'}$ 可相同或相異，表氫、-CF₃或氟，較佳者為氫；
或

R^X 和 $R^{X'}$ 一起表一單鍵或橋聯基-O-。

5. 根據申請專利範圍第1或2項之通式1化合物，其中

X^- 表溴離子；

A和B表-CH=CH-；

R表氫、羥基或甲基；

R^1 和 R^2 表甲基；

R^3 ， R^4 ， $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 可相同或相異，表氫或氟，較佳者
為氫；

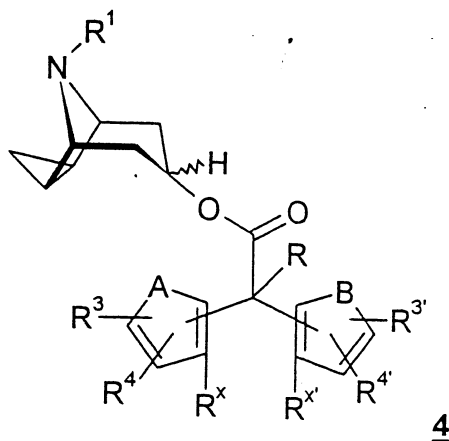
R^X 和 $R^{X'}$ 可相同或相異，表氫或氟，較佳者為氫；或

R^X 和 $R^{X'}$ 一起表一單鍵或橋聯基-O-。

6. 根據申請專利範圍第1或2項之通式1化合物，其視需
要呈其個別光學異構物，個別鏡像異構物的混合物或
消旋物之形式以及視需要呈其醫藥可接受酸加成鹽
形式。

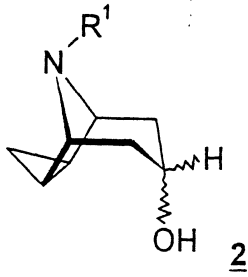
7. 根據申請專利範圍第1或2項之通式1化合物，其係用

- 為醫藥組合物。
8. 根據申請專利範圍第1或2項之通式1化合物，其係用以製備於其中抗膽鹼能藥可展開治療效益的疾病治療所用之醫藥組合物。
 9. 根據申請專利範圍第1或2項之通式1化合物，其係用以製備治療喘哮、COPD(慢性堵塞性肺病)、迷走神經誘發的竇性心動徐緩(sinus bradycardia)、節律不齊、胃腸道內痙攣、尿道中痙攣和月經痛所用之醫藥組合物。
 10. 一種醫藥製劑，其含有作為活性物質的一或更多種根據申請專利範圍第1或2項所述通式1化合物，或其醫藥可接受鹽，視需要結合習用的賦形劑及/或載劑。
 11. 根據申請專利範圍第10項之醫藥製劑，其特徵為除了一或多種式1化合物之外，還含有至少一種選自下列之中的其他活性物質： β -擬藥(betamimetics)、抗過敏劑、PAF拮抗劑、PDE IV抑制劑、白三烯拮抗劑、p38激酶抑制劑、EGFR-激酶抑制劑和皮質類固醇。
 12. 一種通式4中間產物



其中 A、B、R、R¹、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}、R^X和 R^{X'} 具有在申請專利範圍第 1 到 5 項中所給意義，視需要呈其酸加成鹽形式。

13. 一種通式 2 化合物



其中 R¹ 具有在申請專利範圍第 1 到 5 項中所給意義，視需要呈其酸加成鹽形式。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

