

發明專利說明書 200526573

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93118142

※ 申請日期：93.6.23

※IPC 分類：C07D 207/08, 211/18,

211/44, 409/14,

A61K 31/40, 31/452,

A61P 29/00, 37/08,

11/00

一、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 漢斯 魯道夫 豪斯

HAUS, HANS-RUDOLF

2. 亨里特 布魯諾

BRUNNER, HENRIETTE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史堤芬 保羅 柯林伍德
COLLINGWOOD, STEPHEN PAUL
2. 鄔斯 柏堤
BAETTIG, URS
3. 克里夫 麥克卡西
MCCARTHY, CLIVE

住居所地址：(中文/英文)

1. 2. 均英國西史威瑟斯郡赫夏市威柏赫斯特路諾華赫夏研究中心
NOVARTIS HORSHAM RESEARCH CENTRE, WIMBLEHURST
ROAD, HORSHAM, WEST SUSSEX RH12 5AB, GREAT
BRITAIN
3. 瑞士巴塞爾市利曲街35號
NOVARTIS AG, LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

1. 3. 均英國 UNITED KINGDOM
2. 瑞士 SWITZERLAND

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2003年06月24日；0314697.4

2. 英國；2003年11月26日；0327526.0

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

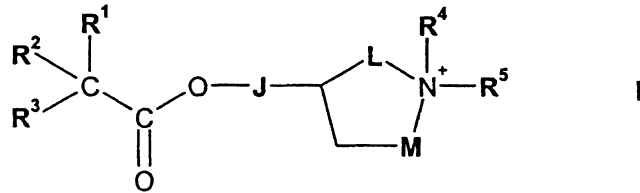
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

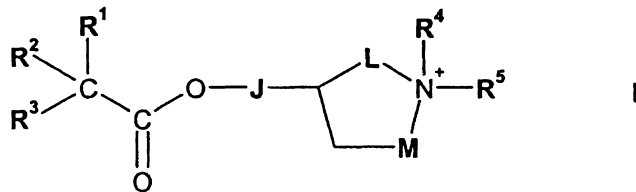
本發明係揭示為鹽或兩性離子態之下式I化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、J、L及M之定義均如說明書中所示，該化合物係用於治療由毒菌鹼M3受體調節之症狀。本發明亦敘述含該化合物之醫藥組合物及製備該化合物之方法。

【發明內容】

本發明係關於有機化合物，其製備及作為醫藥之用途。本發明另一目的係提供為鹽或兩性離子態之下式I化合物，



其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} 碳環基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基；

R^2 為氫、羥基、或視情況以羥基取代之 C_{1-4} 烷基；

L及M分別為(化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為 C_{1-2} -伸烷基，

或L及M分別為($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為化學鍵；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為 以 $-SO-R^6$ 、 $-S(=O)_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-CO-O-R^6$ 、 $-CO-NH-R^6$ 或 $-R^7$ 取代之 C_{1-10} 烷基，

或 R^5 為 以 $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 、 $-SO-R^6$ 、 $-S(=O)_2-R^6$ 、 $-CO-R^6$ 、 $-O-CO-R^6$ 、 $-CO-O-R^6$ 、 $-NH-CO-R^6$ 、 $-CO-NH-R^6$ 、 $-R^7$ 或 $-R^8$ 取代之 C_{2-10} -烷基，

或 R^5 為 視情況以 $-R^7$ 或 $-R^8$ 取代之 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基；

R^6 為 C_{3-15} -碳環基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之 5-至 12-員雜環基，

或 R^6 為 視情況以 C_{1-10} -烷氧基、 $-O-R^7$ 、 C_{3-15} -碳環基或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之 5-至 12-員雜環基取代之 C_{1-10} 烷基；

R^7 為 具有至少一選自氮、氧及硫環雜原子之 5-至 12-員雜環基；且

R^8 為 C_{3-15} -碳環基。

【實施方式】

說明書中所用名詞之一如下：

"視情況取代"一詞意指可在一或多個位置處以任一種或任何結合之所述基取代之基。

本文中所用之"鹵基"或"鹵素"係指屬於元素週期表第 17 族(過去之 VII 族)之元素，其可為例如氟、氯、溴或碘，較佳之鹵基或鹵素為氟、氯或溴。

本文中所用之" C_{1-10} -烷基"係指具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈烷基。較佳， C_{1-10} -烷基為 C_{1-5} -烷基，例如 C_{1-4} -烷

基。

本文中所用之" C_{1-10} -伸烷基"係指具有1至10個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基，較佳， C_{1-10} -伸烷基為 C_{1-4} -伸烷基。

本文中所用之" C_{2-10} -烯基"係指具有2至10個碳原子之直鏈或支鏈烯基，較佳， C_{2-10} -烯基為 C_{2-4} -烯基。

本文中所用之" C_{2-10} -炔基"係指具有2至10個碳原子之直鏈或支鏈炔基，較佳， C_{2-10} -炔基為 C_{2-8} -炔基如 C_{2-4} -炔基。

本文中所用之" C_{1-10} -烷氧基"係指具有1至10個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。較佳， C_{1-10} -烷氧基為 C_{1-4} -烷氧基。

本文中所用之" C_{3-15} -碳環基"係指具有3至15個碳原子之碳環基，例如單環基或為環脂系，如 C_{3-8} -環烷基，例如環戊基、環己基、環庚基或環辛基，或芳系如苯基，其可以一或多個，通常以一或二個 C_{1-4} -烷基取代，或雙環基如 C_8 -雙環、 C_9 -雙環或 C_{10} -雙環基，其可為環脂系或可為芳系，如蒽滿基、蒽基或萘基，又其任一個可以一或多個，通常以一或二個 C_{1-4} -烷基取代。較佳 C_{3-15} -碳環基為 C_{3-10} -碳環基，例如環丙基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、蒽滿基或萘基。最佳者為苯基。 C_{3-15} -碳環基可經取代或未經取代。較佳之取代基包含鹵素例如氟、氯基、羥基、胺基、硝基、羧基、 C_{1-10} -烷基、 C_{1-10} -鹵烷基、 C_{1-10} -烷氧基、 C_{1-10} -烷基羰基、 C_{1-10} -烷基磺醯基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COO-C_{6-10}$ -芳基、 $-COO-C_{7-15}$ -芳烷基、 C_{3-15} -碳環基，及具有至少一選自氮、氧及硫環雜原子之5-至12-員雜環基。" C_{3-15} -碳環基"最好為未經取代之苯基。

本文中所用之" C_{3-8} -環烷基"係指具有3至8個碳原子之環烷基。較佳" C_{3-8} -環烷基"為" C_{3-6} -環烷基"。

本文中所用之" C_{1-10} -鹵烷基"係指以一或多個鹵素原子，較佳一、二或三個鹵素原子取代之之前定義之 C_{1-10} -烷基。較佳" C_{1-10} -鹵烷基"為" C_{1-4} -鹵烷基"。

本文中所用之" C_{1-10} -烷基羰基"係指與羰基鍵聯之之前定義之 C_{1-10} -烷基。較佳" C_{1-10} -烷基羰基"為" C_{1-4} -烷基羰基"。

本文中所用之" C_{1-10} -烷基磺醯基"係指與 $-SO_2-$ 鍵聯之之前定義之 C_{1-10} -烷基。較佳" C_{1-10} -烷基磺醯基"為" C_{1-4} -烷基磺醯基"。

本文中所用之"含至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基"係指單雜環基、雙雜環基或三雜環基，其可為飽和或不飽和，且具有5至12個環原子。單雜環基包含呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、噻二唑基、異噻唑基、噁二唑基、吡啶基、噁唑基、異噁唑基、哌啶基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、哌嗪基、嗎啉基、三嗪基、噁嗪基及苯并噻唑基。較佳，5-至12-員雜環基為5-至9-員雜環基。較佳，5-至9-員雜環基包含呋喃基、吡唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、噁唑基、異噁唑基、哌啶基、吡啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡嗪基、及苯并噻唑基，但較佳為噻吩基。5-至12-員雜環基可為未經取代或經取代，例如以一、二、三或四個取代基取代。較佳之取代基包含鹵基、氰基、氧代、羥基、羧基、硝基、 C_{1-10} -烷基、 C_{1-10} -

烷基羰基及視情況以胺基羰基取代之 C_{1-10} -烷氧基。

本文中所用之"胺基羰基"係指經氮原子與羰基附接之胺基。

本文中所用之" C_{6-10} -芳基"係指含6至10個碳原子，且可為例如單環基如苯基或雙環基如萘基之單價碳環基。較佳， C_{6-10} -芳基為 C_{6-8} -芳基，尤其是苯基。

本文中所用之" C_{7-15} -芳烷基"係指以之前定義之 C_{6-10} -芳基取代之之前定義之烷基，例如 C_{1-5} -烷基。較佳， C_{7-15} -芳烷基為 C_{7-10} -芳烷基如苯基- C_{1-4} -烷基。

說明書及後續之申請專利範圍全文中，除非另有說明，否則"包括"或其變體將意指包含所列之全部或步驟，或全部或步驟之群組，但並不排除任何其他全部或步驟，或全部或步驟之群組。

較佳之化合物包含為鹽或兩性離子態之式I化合物，其中 R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} -碳環基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-原雜環基；

R^2 為羥基；

L及M分別為(化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為 C_{1-2} -伸烷基，

或L及M分別為($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為化學鍵；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-\text{CO}-R^6$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ 取代之 C_{1-10} 烷基，

或 R^5 為以 $-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{S}-R^6$ 、 $-\text{O}-\text{COR}^6$ 或 $-\text{R}^8$ 取代之 C_{2-10} -烷基，

或 R^5 為視情況以 $-R^8$ 取代之 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基；

R^6 為 C_{3-15} -碳環基，

或 R^6 為視情況以 C_{1-10} -烷氧基、 $-O-R^8$ 或 C_{3-15} -碳環基取代之 C_{1-10} -烷基；且

R^8 為 C_{3-15} -碳環基。

最佳之化合物包含為鹽或兩性離子態之式 I 化合物，其中 R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之 5-至 9-員雜環基，較佳為噻吩基；

R^2 為羥基；

L 及 M 分別為(化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) 或 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且 J 為 C_{1-2} -伸烷基，

或 L 及 M 分別為 ($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) 或 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且 J 為化學鍵；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-\text{CO}-R^6$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ 取代之 C_{1-10} 烷基，

或 R^5 為以 $-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{S}-R^6$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-R^6$ 或 $-R^8$ 取代之 C_{2-5} -烷基，

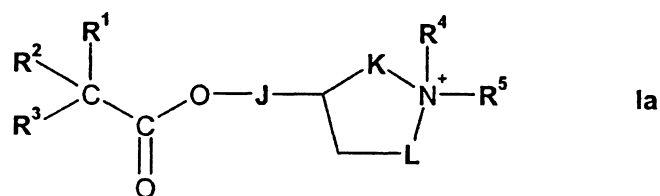
或 R^5 為以視情況以 $-R^8$ 取代之 C_{2-4} -烯基或 C_{2-8} -炔基

R^6 為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基，

或 R^6 為視情況以 C_{1-4} -烷氧基、 $-O-R^8$ 或 C_{3-10} -碳環基取代之 C_{1-15} -烷基；且

R^8 為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基。

本發明之第二目的係提供一種為鹽或兩性離子態之下式 Ia 化合物



其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} -碳環基或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜環子之5-至12-員雜環基；

R^2 為氫、羥基或視情況以羥基取代之 C_{1-4} -烷基；

J及K二者均獨立為 C_{1-2} -伸烷基，

或J及K之一為化學鍵，且另一為 C_{1-2} -伸烷基；

L為 C_{1-2} -伸烷基；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-OR^6$ 、 $-O-CO-R^6$ 或 $-CO-O-R^6$ 取代之 C_{1-8} -烷基；且

R^6 為 C_{1-8} -烷基、 C_{3-15} -碳環基或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基。

較佳之化合物亦包含為鹽或兩性離子態之式Ia化合物，

其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} -碳環基；

R^2 為羥基；

J為化學鍵；

K為 C_{1-2} -伸烷基；

L為 C_{1-2} -伸烷基；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-OR^6$ 取代之 C_{1-8} -烷基；且

R^6 為 C_{3-15} -碳環基。

最佳之化合物亦包含為鹽或兩性離子態之式Ia化合物，其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基；

R^2 為羥基；

J為化學鍵；

K為 C_{1-2} -伸烷基；

L為 C_{1-2} -伸烷基；

R^4 為甲基；

R^5 為以 $-OR^6$ 取代之 C_{1-4} -烷基；且

R^6 為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基。

式I之化合物為季胺鹽。適用之對等離子為醫藥可接受性對等離子，包含例如氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、對-氯苯甲酸鹽、二苯基乙酸鹽或三苯基乙酸鹽、鄰-羥基苯甲酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、1-羥基萘-2-甲酸鹽、3-羥基萘-2-甲酸鹽、甲烷磺酸鹽及苯磺酸鹽。

含鹼性中心之式I化合物可形成酸加成鹽，尤其是醫藥可接受性酸加成鹽。式I化合物之醫藥可接受性酸加成鹽包含無機酸之鹽，例如氫鹵酸如氫氟酸、鹽酸、氫溴酸或氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸，及有機酸如脂質單羧酸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸及丁酸，脂質羧基酸如乳酸、檸檬酸、酒石酸或蘋果酸，二羧酸如馬來酸或丁二酸，芳系羧

酸如苯甲酸、對-氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸，芳系羧基酸如鄰-羥基苯甲酸、對-羥基苯甲酸、1-羥基萘-2-羧酸或3-羥基萘-2-羧酸，及磺酸如甲烷磺酸或苯磺酸。此等鹽可藉由已知之形成鹽程序，自式I化合物製備。

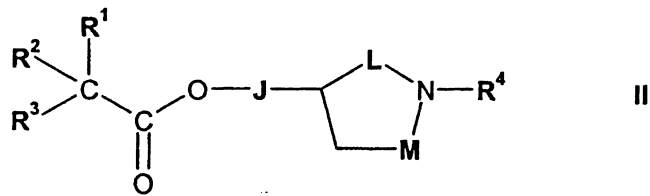
含酸如羧酸之式I化合物亦可與鹼形成鹽，尤其是如技藝中習知之醫藥可接受性鹼；適用之該鹽包含金屬鹽，尤其是鹼金屬或鹼土金屬鹽，如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，或與銨之鹽，或醫藥可接受之有機胺鹽，或雜環鹼如乙醇胺、苄基胺或吡啶之鹽。此等鹽可藉由已知之形成鹽程序由式I之化合物製備。

對於含一或多個對掌中心之彼等化合物，化合物係以各別之光學活性異構物形式存在，或以其混合物例如消旋體或非立體異構物形式存在。例如對於以J表示之基團在附接環碳原子處產生對掌中心之比等化合物，四級氮原子亦為對掌中心，且因此存在四個可能之非立體異構物。本發明包含個別之光學活性R及S異構物以及混合物二者，例如其消旋體或非立體異構物之混合物。本發明最佳之化合物為單一異構物，單一對映體或單一非立體異構物。意外的，此等單一異構物可選擇混合物之最有效成分，且意外的可在M3受體處提供改善之駐留時間，因此可在長期作用下輸送藥劑，由其適用於每日一次劑量之藥劑。

本發明之最佳化合物為以下實例中所述者。

本發明亦提供一種製備式I化合物之方法，該方法包括：

(i) (A) 使下式II之化合物或其保護態

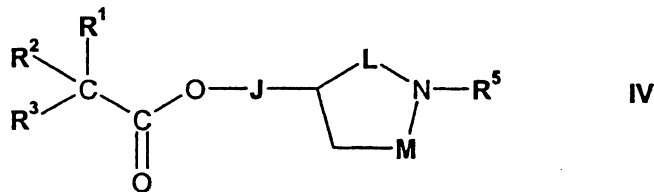


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 J 、 L 及 M 均如之前之定義，與下式 III 之化合物反應

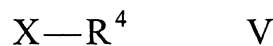


其中 R^5 之定義如前，且 X 為氯、溴或碘；

(B) 使下式 IV 之化合物或其保護態

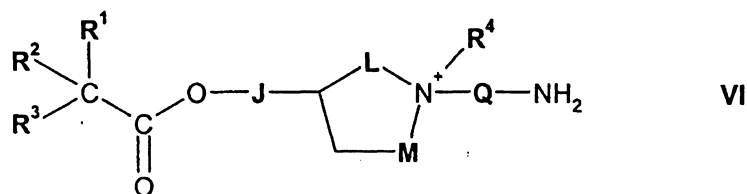


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 J 、 L 及 M 均如之前之定義，與下式 V 之化合物反應

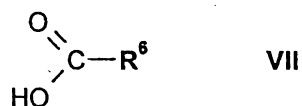


其中 R^4 之定義如前，且 X 為氯、溴或碘；

(C) 對於式 I 化合物 (其中 R^5 為 $-Q-NH-CO-R^6$) 之製備，係使下式 VI 之化合物或其保護態



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 J 、 L 及 M 均如之前之定義，且 Q 為 C_{1-10} -伸烷基，與下式 VII 之化合物或其形成醯胺之衍生物反應



其中R⁶係如之前之定義；或

(D)對於式I化合物(其中R⁵為以經羧基取代之C₃₋₁₅-碳環基取代的C₁₋₁₀-烷基)之製備，係使式I之化合物(其中R¹、R²、R³、R⁴、J、L及M均如之前之定義，且R⁵為以經-COOC₆₋₁₀-芳基或-COO-C₇₋₁₅-芳烷基取代之C₃₋₁₅-碳環基取代的C₁₋₁₀-烷基)轉化；且

(ii)回收為鹽或兩性離子態之產物。

製程變化(A)可使用如隨後於實例中敘述之使飽和雜環胺與鹵化物或類似物反應之已知程序進行。該反應一般係在有機溶劑中進行，例如二甲基亞砒、二甲基甲醯胺、乙醚、乙腈或丙酮。反應係在20°C至120°C，且一般係在室溫至80°C下進行。

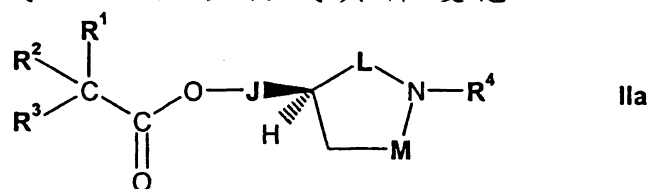
製程變化(B)可使用如隨後於實例中敘述之使飽和雜環胺與鹵化物或類似物反應之已知程序進行。該反應一般係在有機溶劑中進行，例如二甲基亞砒、二甲基甲醯胺、乙醚、乙腈或丙酮。反應係在20°C至120°C，且一般係在室溫至80°C下進行。

製程變化(C)可使用使羧酸(或其形成醯胺之衍生物如酸鹵化物衍生物)與胺或類似物如隨後實例中所述般反應之已知程序進行。該反應一般係使用有機溶劑如二甲基甲醯胺，在一或多種偶合劑例如O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟-磷酸鹽(HATU)及鹼例如二異丙基乙胺(DIPEA)存在下，藉由使羧酸與胺反應進行。適當之反應溫度為10°C至40°C，例如室溫。

製程變化(D)可如隨後實例中所述般，使用使酯轉化形成相對應羧酸或類似物之已知程序進行。該反應一般可藉由例如在有機溶劑如二甲基甲醯胺中以10%鈀/碳催化性氫化進行。反應一般係在室溫下進行。

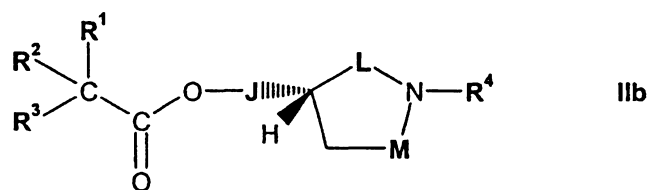
當式II之化合物為單一對映體或為非對掌性，則三級胺烷化獲得式I化合物可形成非立體異構物之混合物。此等異構物可藉由慣用之技術分離，例如分段結晶或管柱層析。

式II之化合物可以個別光學活性異構態或其混合物存在，例如消旋體會非立體異構物之混合物。較佳之式II化合物為下式IIa或IIb之化合物或其保護態



IIa

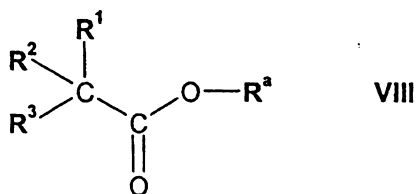
或



IIb

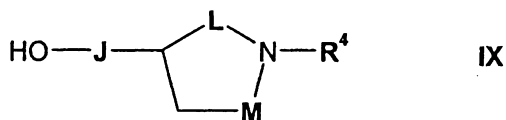
其中R¹、R²、R³、R⁴、J、L及M均如之前之定義。

式II之化合物為已知或可藉由使下式VIII之化合物或其保護態



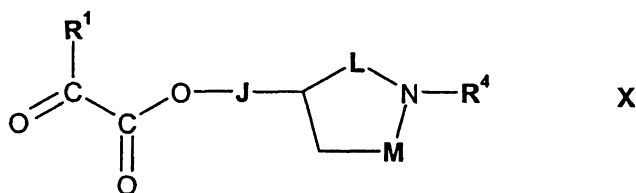
VIII

其中R¹、R²及R³均如之前定義，且R^a為C₁₋₄-烷基，與下式IX之化合物反應製備

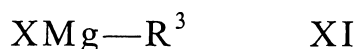


其中 R^4 、J、L 及 M 均如之前之定義。該反應可如隨後實例中所述般，使用使羧酸酯與醇或類似物反應之已知程序進行。該反應一般係在有機溶劑例如環己烷或甲苯中，且較佳在鹼金屬例如鈉存在下，且在惰性氣體如氬氣中進行。該反應係在 40°C 至 120°C 之溫度下進行，但較佳在回流條件下進行。

式 II 之化合物 (其中 R^2 為羥基) 可藉由使下式 X 之化合物或其保護態



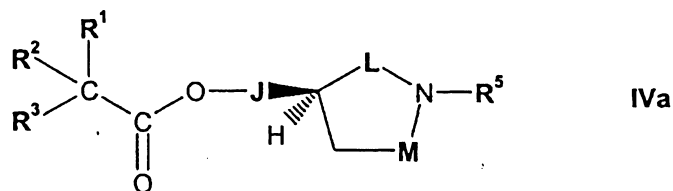
其中 R^1 、 R^4 、J、L 及 M 均如之前定義，與下式 XI 之化合物

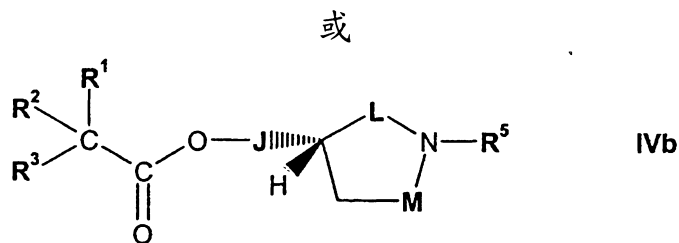


其中 R^3 係如之前之定義且 X 為氯、溴或碘反應製備。

式 III 之化合物為已知，或可藉由如隨後實例中所述般以已知程序或類似物製備。

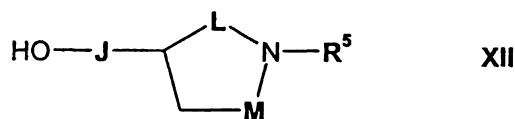
式 IV 之化合物可以個別光學活性異構物態或以其混合物存在，例如消旋體或非立體異構物混合物。較佳之式 IV 化合物為下式 IVa 或 IVb 之化合物或其保護態





其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 J 、 L 及 M 均如之前定義。

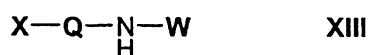
式 IV 之化合物可藉由使 VIII 之化合物或其保護態 (其中 R^1 、 R^2 及 R^3 係如之前定義，且 R^a 為 C_{1-4} -烷基) 與下式 XII 之化合物反應製備



其中 R^5 、 J 、 L 及 M 均如之前定義。反應可如隨後實例中所述般，使用使羧酸酯與醇或其類似物反應之已知程序進行。該反應一般係在有機溶劑例如環己烷或甲苯中，較佳在鹼金屬例如鈉存在下且在惰性氣體如氬氣中進行。反應可在 40°C 至 120°C 之溫度，且較佳在回流條件下進行。

式 V 之化合物為已知，或可如隨後之實例中所述般，以已知程序或類似物製備。

式 VI 之化合物為新穎，且可藉由使式 II 之化合物 (其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 J 、 L 及 M 均如之前之定義) 與下式 XIII 之化合物反應製備

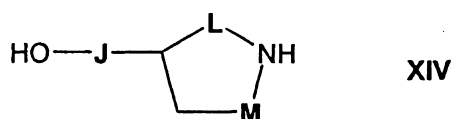


其中 X 為氯、溴或碘， Q 為 C_{1-10} -伸烷基且 W 為保護基。該反應可如隨後實例中所述般，使用使雜環胺與鹵烷基胺或類似物反應之已知程序進行。反應係在有機溶劑中例如二甲基甲醯胺中方便的進行。反應可在 40°C 至 80°C ，較佳 50

°C 至 70°C 間，尤其約 60°C 之溫度下進行。保護基較佳為第三丁氧基羰基。

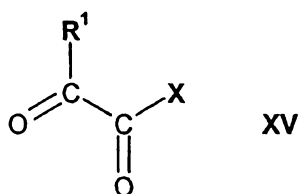
式 VII 或 VIII 之化合物為已知，或可如隨後之實例中所述般，藉由已知之程序或類似物製備。

式 IX 及 XII 之化合物為已知，或可藉由使相對應之二級胺烷化製備。例如，式 IX 之化合物(其中 R⁴ 為甲基)可在甲酸存在下，藉由使下式 XIV 之化合物



其中 J、L 及 M 均如之前之定義，與甲醛反應製備。該反應一般係在溶劑例如水中，溫度 40°C 至 120°C，但較佳約 80°C 下進行。或者，式 X 之化合物可藉由使式 XII 之化合物(其中 J、L 及 M 均如之前之定義)與式 III 之化合物(其中 R⁵ 係如之前之定義，且 X 為氯、溴或碘)反應製備。該反應一般係在鹼例如碳酸鉀存在下，於有機溶劑例如乙腈中，溫度 40°C 至 120°C 下進行。

式 X 之化合物可藉由使式 IX 之化合物(其中 R⁴、J、L 及 M 均如之前之定義)與下式 XV 之化合物反應製備



其中 R¹ 係如之前之定義，且 X 為氯、溴或碘。

式 XI、XIII、XIV 或 XV 之化合物為已知，或可如隨後之實例中所述般，藉由已知之程序或類似物製備。

當本文參考保護之官能基或保護基時，該保護基可依據官能基之性質選擇，例如如有機合成之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), T.W. Greene及P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, 第三版，1999中所述般，該參考文獻亦敘述適合以氫置換保護基之程序。

式I之化合物為季銨鹽，且可使用離子交換層析在不同鹽態之間轉化。該化合物可以水合物或含供結晶用之溶劑之溶劑化物形式獲得。式I之化合物可自反應混合物回收，且使用已知之方法純化。化合物先分離成非立體異構物混合物，然而，大部分情況下於本發明醫藥組合物中較佳使用單一對映體或非立體異構物。

醫藥可接受性鹽或兩性離子態(此後均稱之為本發明藥劑)之式I化合物可用作醫藥。本發明亦提供用作醫藥之醫藥可接受性鹽或兩性離子態之式I化合物。本發明之藥劑用作毒菌鹼拮抗劑，尤其是毒菌鹼M3受體拮抗劑，因此可作為支氣管擴張之抑制劑。

本發明藥劑在人類毒菌鹼乙醯膽素M3受體處之親合力(Ki)可以競爭過濾結合分析，以輻射標示之拮抗劑 $[^3\text{H}]n$ -甲基苜蓿鹼甲基膽鹼(NMS)測定。

將由CHO細胞安定製備之薄膜以10微克蛋白質/洞之人類M3受體感染，再以連續稀釋之本發明藥劑，Kd濃度(0.25 nM)之 $[^3\text{H}]NMS$ 及分析緩衝液(20毫莫耳HEPES、1毫莫耳 MgCl_2 ，pH 7.4)於室溫下培養17小時。分析在最終二甲基亞砷濃度為1%存在下，於250微升最終體積下進行。

[³H]NMS之全部結合係在沒有本發明藥劑下，以相同取代體積之分析緩衝液測定。非特定結合之[³H]NMS係在300 nM ipratropium溴化物存在下測定。培養時段過後，使用BrandelTM過濾收取器，將薄膜收取在含0.05%聚乙烯亞胺之UnifilterTM GF/B過濾板上。使過濾版在350°C下烘乾二小時，接著添加MicroscintTM "O" 雞尾酒，且使用³H-Scintillation協定，於Packard TopcountTM閃火器上讀取。所有IC₅₀均在XL-Fit繪圖包協助下計算，且K_i值係使用Cheng-Prusoff校正(Cheng Y., Prusoff W. H. (1973) 生化醫藥(*Biochem. Pharmacol.*) 22 3099-3109)演算。

以下實例之化合物之IC₅₀值於上述分析下低於1 μM。例如，實例1a, 1b, 2, 13, 25, 29, 46b, 47b, 49, 63, 88, 95, 96a及97b之化合物之M3 K_i值分別為1.4, 1.3, 2.14, 0.39, 3.7, 0.41, 0.64, 0.55, 0.68, 0.33, 0.88, 0.44, 0.2及0.75 nM。

考量乙醯膽鹼與M3毒菌鹼受體結合之抑制，因此本發明之藥劑可用於治療因毒菌鹼M3受體調節之症狀，尤其是因增加副交感神經狀態導致例如過度之腺分泌或平滑肌收縮之症狀。依據本發明之治療可根據症狀治療或預防。

考量抗毒菌鹼之活性，本發明之藥劑可用於使支氣管平滑肌鬆弛，且減輕支氣管擴張。支氣管擴張之減輕可以如Chong等人，醫藥毒性、方法期刊(*J. Pharmacol. Toxicol. Methods*) 1998, 39, 163，Hammelmann等人，*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156,766之活體內體積變化描計模型及類似模型之模型測量。本發明之藥劑因此可用於治療阻

塞性或發炎性呼吸道疾病。由其長效之觀點，可每天投藥一次本發明之藥劑以治療該疾病。依另一目的，本發明之藥劑通常呈現顯現一般對 β_2 促效或遭遇到之副作用低發生率之特性，如心跳過速、腫瘤及坐立不安，因此該藥劑適用於阻塞性或發炎性呼吸道疾病之需要(急救)治療以及預防治療。

本發明適用之發炎性或阻塞性呼吸道疾病包含任一型態或起因之氣喘，包含體質(非過敏性)氣喘及非因體質(過敏性)氣喘。須了解氣喘之治療亦包含例如年齡4或5歲以下，呈現發出氣喘聲症狀且診斷或可診斷出"氣喘嬰兒"，建立病患主要醫藥關係之類型以及目前已經確定初期或早期氣喘之病患之標第之治療。(為方便起見，該特殊之氣喘症狀稱之為"氣喘嬰兒症候群")。

氣喘治療上之疾病預防效力係藉由降低急性氣喘或甲狀腺壓縮侵襲之頻度或嚴重性，改善肺部功能或改善空氣道過度反應獲得證明。其可藉由降低其他症狀治療之需求獲得證明，亦即當其發生時可治療或限制或減退病徵之發病，例如消炎(例如皮類固醇)或支氣管炎。氣喘之預防性效力對於有"早晨心臟猝壓"傾向之患者尤其明顯。"早晨心臟猝壓"為一種已知之氣喘症狀，常見於實質百分比之氣喘患者上，其特徵為氣喘發病例如在約1小時至約4至6分鐘，亦即通常在與任一先前投藥之症狀性氣喘治療實質一段時間時。

本發明可應用之其他發炎或阻塞性呼吸道疾病及症狀包

含成年人/急性呼吸不順症狀(ARDS)、慢性阻塞性肺病、呼吸道疾病(COPD或COAD)，包含慢性支氣管炎或伴隨之呼吸不順、肺氣種、以及因其他藥物治療造成之空氣道過度反應加劇，尤其是其他吸入性藥物治療。本發明亦可用於治療任一類型或基因之支氣管炎，包含例如急性、鼻黏膜炎、喉頭炎、慢性或肺結核支氣管炎。本發明可應用之另一種發炎或阻塞性空氣道疾病包含任一類型或基因之肺塵病(一種發炎，常見於職業性肺部疾病，通常會伴隨著呼吸道阻塞，有慢性或急性，且係重複吸入灰塵引起)，包含例如鋁沉積症、碳末沉積症、石棉沉積症、石棉入肺病、囊胞纖維症、睫毛脫落、鐵質沉著、矽肺病、煙草末沉著及棉屑沉積症。

關於其抗毒菌鹼活性，本發明之藥劑亦可用於治療需要使子宮、膀胱或血管系統之平滑肌鬆弛之症狀。其因此可用於預防或減輕懷孕之早期疼痛。其亦可用於治療慢性及急性蕁麻疹、牛皮癬、過敏性結膜炎、天庖瘡、鼻炎包含過敏性鼻炎，著色性蕁麻疹、小便失調如小便失禁(尤其是因膀胱過度活化造者)、頻尿症、神經性或不穩定之膀胱、海綿體病及慢性膀胱炎；腸胃道疾病如腸燥症、痙攣性結腸炎、憩室炎及消化性潰瘍、及心血管疾病如迷走神經引發之靜脈心博舒緩，以及眼睛視力暫停。

本發明之藥劑亦可用作與其他醫藥物質併用之輔治療劑，如消炎、支氣管炎、抗組織胺、解充血或止咳藥物物質，尤其是治療阻塞或發炎之呼吸道疾病，如之前提及者，

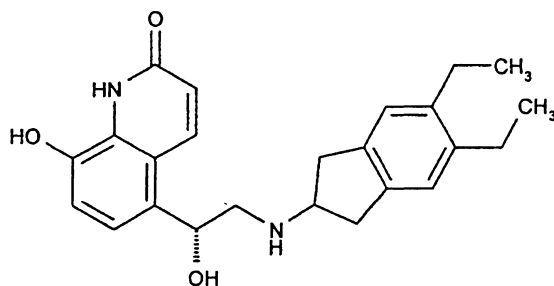
例如作為該藥物治療活性之可能者，或作為降低該藥物劑量需求或可能之副作用之方法。本發明之藥劑可與其他醫藥物質依固定之醫藥組成混合，或可與其他醫藥物質在之前、同時或之後分開投藥。據此，本發明包含之前敘述之本發明藥劑與消炎、支氣管或抗組織胺、解充血或止咳醫藥物質之結合物，本發明之該藥劑與該醫藥物質係在相同或不同之醫藥組合物中。

該消炎藥包含類固醇，例如葡可太類固醇 (glucocorticosteroids) 如必達松那 (budesonide)、必卡美松 (beclamethasone)、服替卡松 (fluticasone)、西雷松那 (ciclesonide) 或莫美塔松 (mometasone)，或 WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879 或 WO 02/00679，尤其是實例 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 及 101 中所述之類固醇，及非類固醇之類固醇促效劑，如 WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195、WO 04/005229 中所述者；LTB₄拮抗劑如 US5451700 以及 LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247 中所述者；LTD₄拮抗劑如莫塔盧卡斯 (montelukast) 及莎服盧卡斯 (zafirlukast)；PDE4 抑制劑如析羅米斯特 (cilomilast) (Ariflo[®] GlaxoSmith Kline)、Roflumilast (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、Arofylline (Almirall Prodesfarma) 及 PDI 89659 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta

Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 及 WO 04005258 (Merck), 以及 WO 98/18796 及 WO 03/39544 中所述者; A2a 促效劑如 EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462 及 WO 03/086408 中所述者; A2b 拮抗劑如 WO 02/42298 中所述者。

本發明之藥劑可用於與化學激素受體拮抗劑、鈣通道封阻劑、 α -腎上腺皮質素拮抗劑、多巴安促效劑、內皮素拮抗劑、物質-P拮抗劑、5-LO抑制劑、VLA-4拮抗劑及茶鹼結合治療。

本發明之藥劑尤其亦可用作與 β -2腎上腺皮質素促效劑或皮質類固醇併用之輔治療劑。適用之 β -2腎上腺皮質素促效劑包含莎比塔醇(salbutamol)、特必塔琳(terbutaline)、莎美特醇(salmeterol), 尤其是夫莫特醇(formoterol)及其醫藥接受性鹽, 及 WO 00/75114 之式 I 化合物(游離態或鹽態或溶劑化物態), 該文獻併入本文中供參考, 較佳, 其實例之化合物, 尤其是下式之化合物及其醫藥接受性鹽。



以及 WO 04/16601 之式 I 化合物 (游離態或鹽態或溶劑化物態)，較佳為實例 1、3、4、5 及 79 之化合物。

輔治療用抗組織胺藥物包含析特里景 (cetirizine) 鹽酸鹽、乙醯胺基酚 (acetaminophen)、雷馬斯汀 (clemastine) 富馬酸鹽、普美塞辛 (promethazine)、羅壘替丁 (loratidine)、第羅壘替丁 (desloratidine)、二苯基氫胺及非梭非那丁 (fexofenadine) 鹽酸鹽、阿替斯汀 (activastine)、阿鐵米唑 (astemizole)、雜雷斯汀 (azelastine)、依貝斯汀 (ebastine)、依匹那斯汀 (epinastine)、咪唑雷斯汀 (mizolastine) 及鐵非那啶 (tefenadine)。

本發明藥劑與 β -2 腎上腺皮質素促效劑、類固醇、PDE4 抑制劑、A2a 促效劑、A2b 促效劑及 LTD4 拮抗劑之一之結合物可用於例如治療呼吸道疾病，包含氣喘尤其是 COPD。較佳之三重結合物包括本發明藥劑、 β -2 腎上腺皮質素受體促效劑及類固醇。

依據前述，本發明亦提供治療阻塞性或發炎性呼吸道疾病之方法，該方法包括對需要之標的，尤其是人類標的投予前述之式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。本發明另一目的係提供用於製備治療阻塞性或發炎性呼吸道疾病之前述式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。

本發明之藥劑可以任一種適當之路徑例如口服，以例如錠劑或膠囊之形式投藥；非經腸胃例如靜脈投藥；對皮膚局部投藥例如治療牛皮癬；經鼻投藥例如治療枯草熱；或較佳吸入投藥，尤其是治療發炎或阻塞性空氣道疾病。尤其，本發明之藥劑可以吸入調配物輸送以治療COPD及氣喘。

本發明亦提供一種醫藥組合物，包括游離態或醫藥可接受鹽形式或其溶劑化物態之式I化合物，其可視情況與醫藥可接受之稀釋劑或載劑併用。該組合物可使用慣用之稀釋劑或賦型劑及先前技藝已知之技術製備。因此口服劑型可包含錠劑及膠囊。局部投藥用之調配物可為乳霜、軟膏、凝膠之形式或經皮輸送系統，例如貼片之形式。吸入用組合物可包括氣溶膠或其他可霧化調配物或乾燥粉末調配物。

當組合物包括氣溶膠調配物時，較佳含例如氫-氟-烷(HFA)推進劑，如HFA134a或HFA227或此等之混合物，且可含一種或多種技藝中已知之共溶劑如乙醇(至多20 wt%)，及/或一種或多種介面活性劑如油酸或山梨糖醇酐三油酸酯，及/或一種或多種結塊劑如乳糖。當組合物包括乾粉調配物時，其較佳含例如具有粒徑至多10微米之式I化合物，且可視情況與期望粒徑分布之稀釋劑或載劑如乳糖，及可協助避免因水氣造成之產物效能受損之化合物例如硬脂酸鎂併用。當組合物包括霧化調配物時，其較佳含例如可溶解或懸浮在含水、共溶劑如乙醇或丙二醇及安定劑(可為介

面活性劑)之載劑中之式I化合物。

本發明亦包含(A)吸入形式之游離態或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物之前述式I化合物，(B)可吸入之醫藥包括與可吸入態之醫藥可接受性載劑一起之可吸入態化合物；(C)醫藥產物包括與吸入裝置相關之吸入形式化合物；及(D)含可吸入態之化合物之吸入裝置。

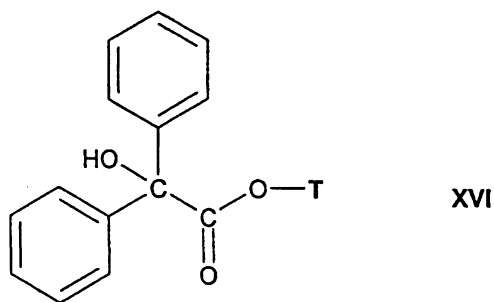
本發明實務中所用本發明藥劑之劑量當然依例如欲治療之特殊症狀、期望之作用及投藥模式而變。通常，吸入投藥之適當每日劑量為0.0001至30毫克/公斤，一般為每一病換0.01至10毫克，但針對口服投藥，適用之每日劑量為0.01至100毫克/公斤。

本發明將以以下實例說明。

實例

此等實例之所有化合物均先分離成在四級氮原子處之非立體異構物之混合物。但此等實例中提出之單獨非立體異構物係藉由使該混合物分段結晶分離。此等單一異構物之立體化學係由NMR及/或X射線結晶測定。

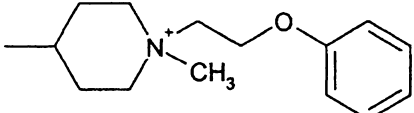
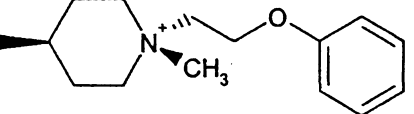
最佳之式I化合物包含下式XVI之化合物



其中之T係如下表1中所示，此後將敘述製法。所有化合

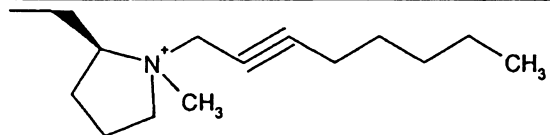
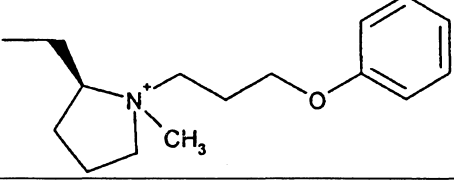
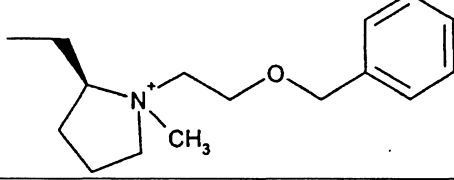
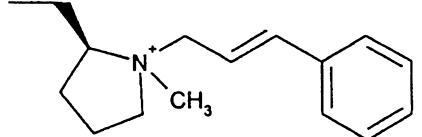
物均為四級銨鹽。該表亦顯示質譜儀數據。相關之對等離子係於相關之製法中確認。

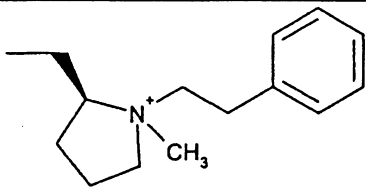
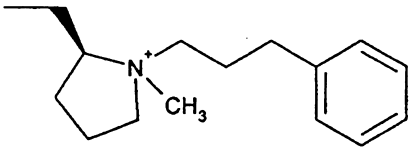
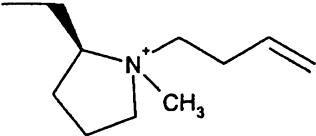
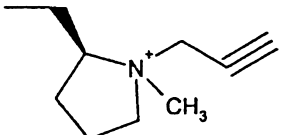
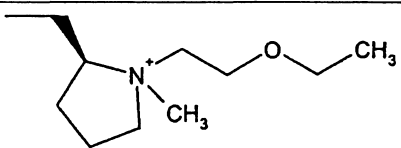
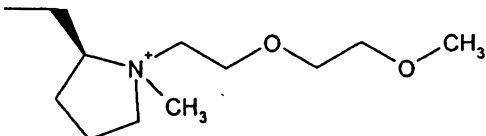
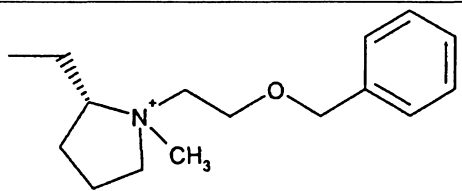
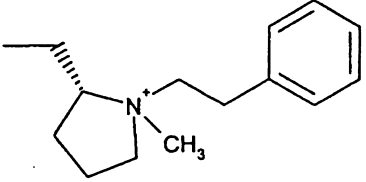
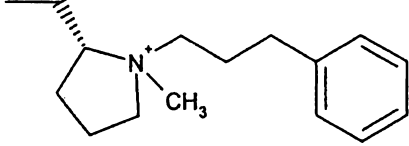
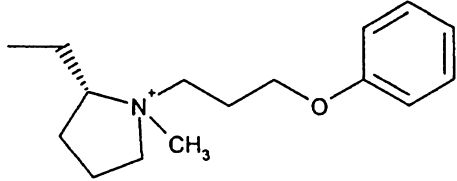
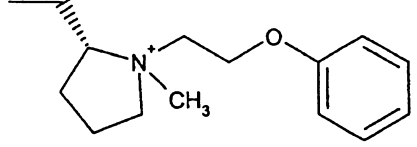
表 1

Ex.	T	M _s M ₊
1a		446.32
1b		446.27

另外最佳之式 I 化合物為式 XVI 之化合物，其中 T 係如下表 2 及 3 中所示，其製法敘述於後。所有化合物均為四級銨鹽。該表亦顯示質譜數據。相關之對等離子係於相關之製法中確認。

表 2

Ex.	T	M _s M ₊
2		434.34
3		460.35
4		460.33
5		442.31

6		430.32
7		444.33
8		380.29
9		364.25
10		398.31
11		428.34
12		460.36
13		430.32
14		444.34
15		460.39
16		446.36

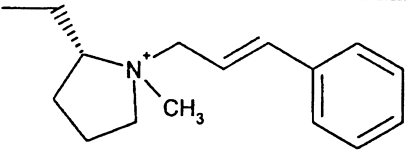
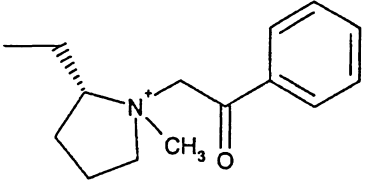
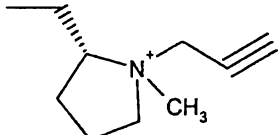
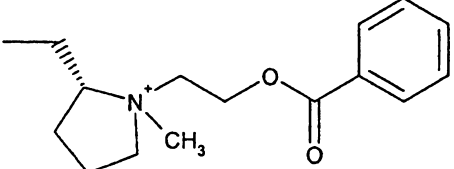
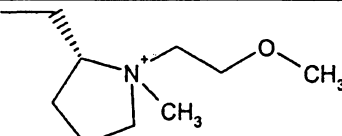
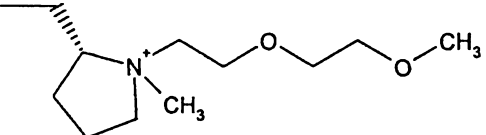
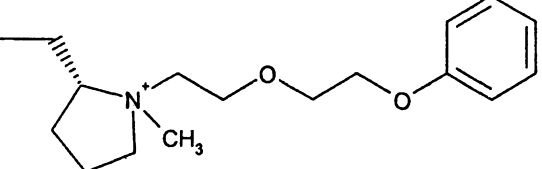
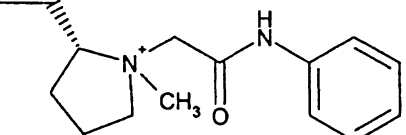
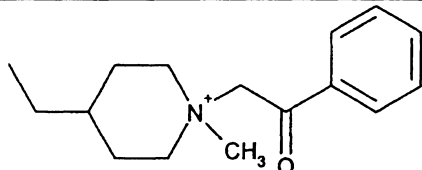
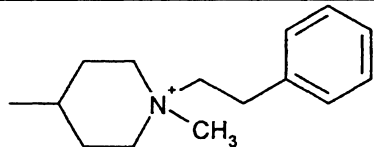
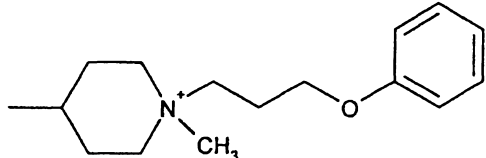
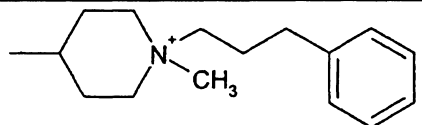
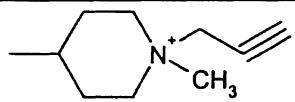
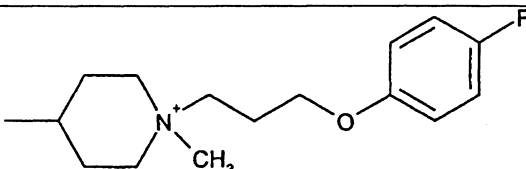
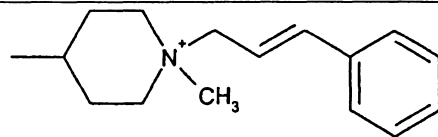
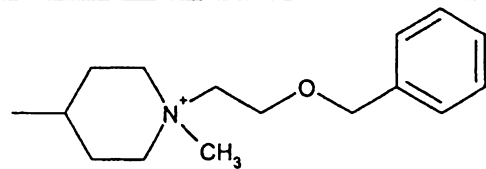
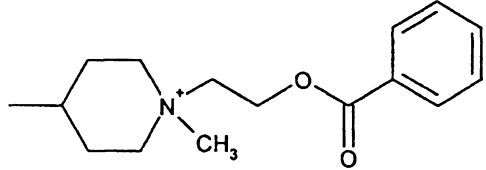
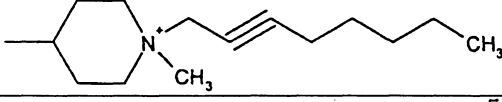
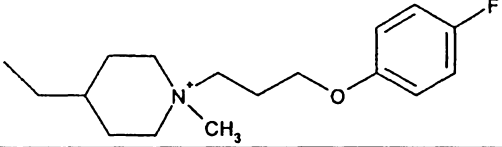
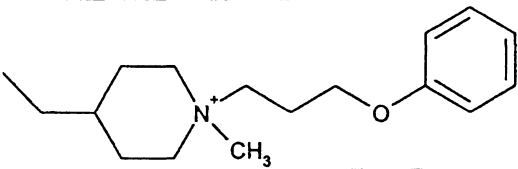
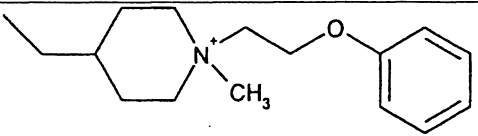
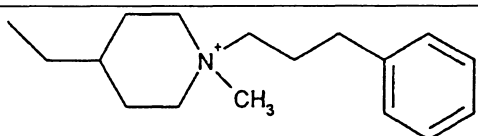
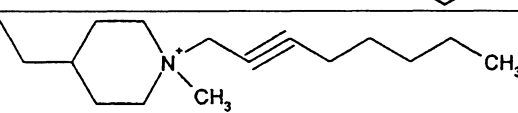
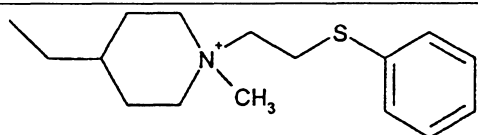
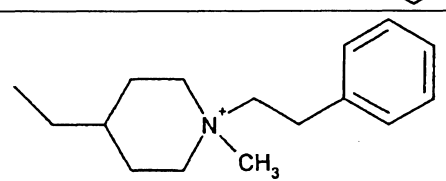
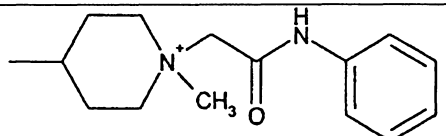
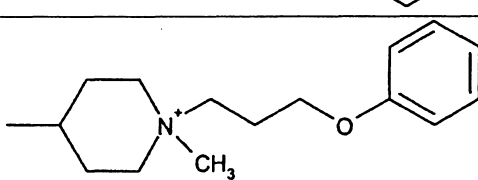
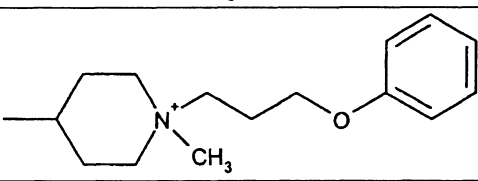
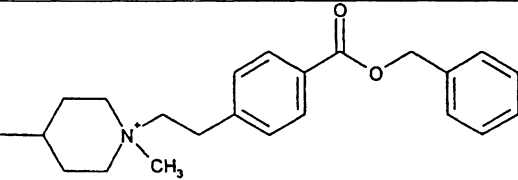
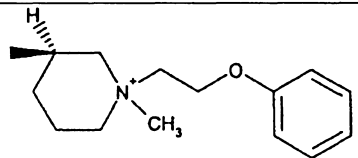
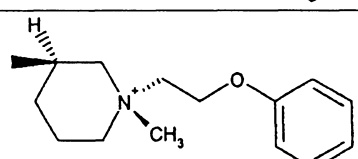
17		442.36
18		444.34
19		364.3
20		474.37
21		384.39
22		428.36
23		490.39
24		459.33

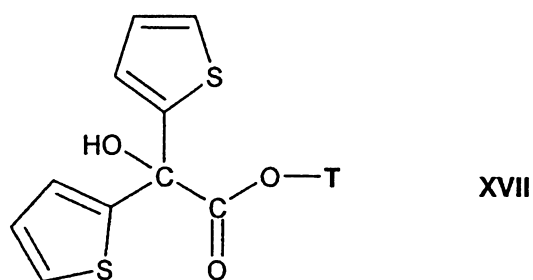
表 3

Ex.	T	M _s M ₊
25		458.34
26		430.1
27		460.33
28		444.34
29		364.25
30		478.34
31		442.32
32		460.4
33		474.34
34		434.35
35		492.36

36		474.37
37		460.35
38		458.37
39		448.38
40		476.36
41		444.36
42		459.24
43		460.26
44		460.23
45		564.34
46a		446.19
46b		446.1

46c		446.19
47a		444.2
47b		444.2
48		460.3

又另一最佳式I化合物包含下式XVII之化合物



其中T係如下表4及5中所示，其製法敘述於後。所有化合物均為四級銨鹽。該表亦顯示質譜數據。相關之對等離子係於相關之製法中確認。

表4

Ex.	T	M _s M ₊
49		472.29
50		458.27

51		472.29
52		442.26
53		456.29
54		456.24
55		376.20
56		446.29
57		424.25
58		486.27
59		392.23
60		396.23
61		410.25

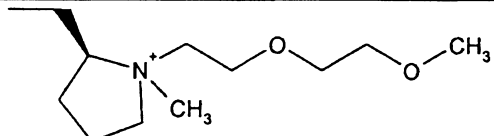
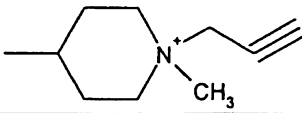
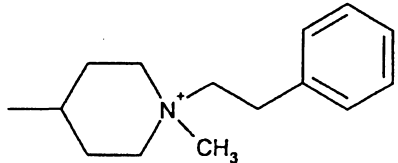
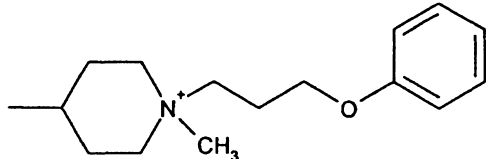
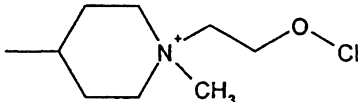
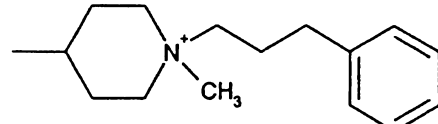
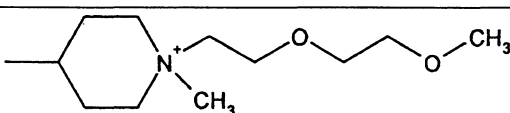
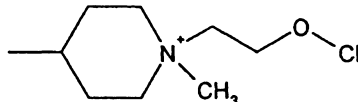
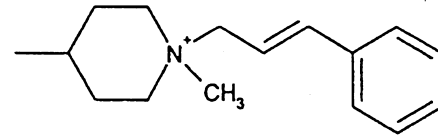
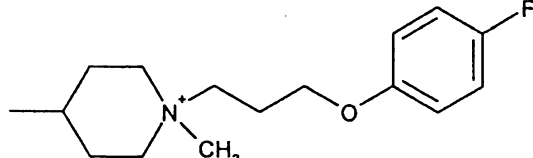
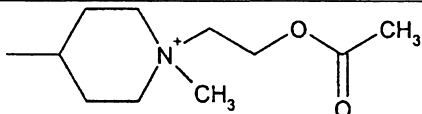
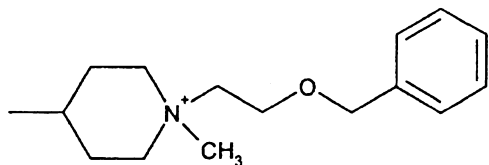
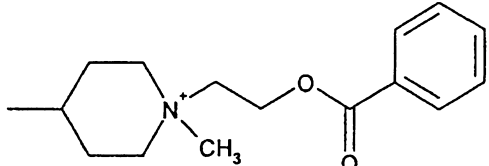
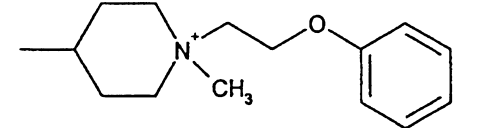
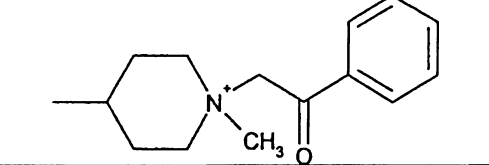
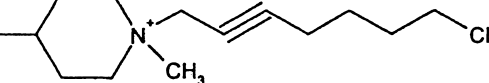
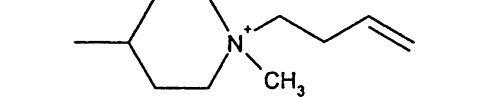
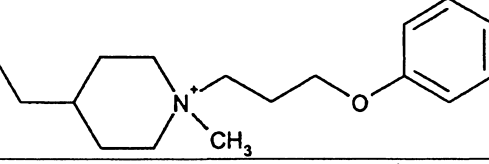
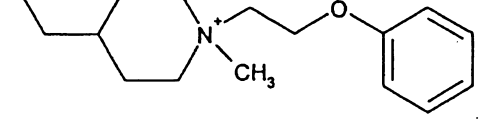
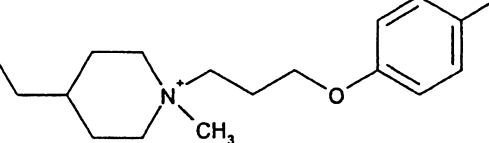
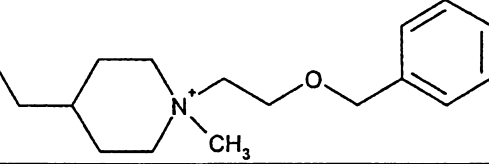
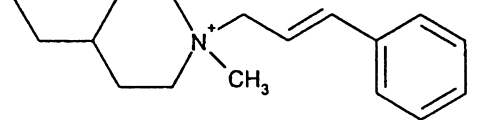
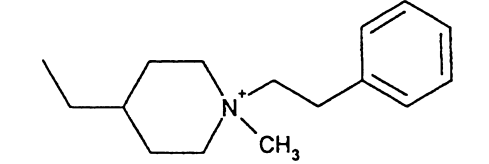
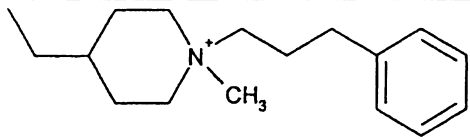
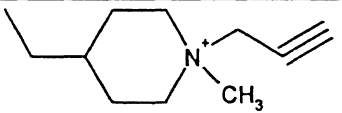
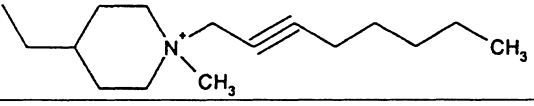
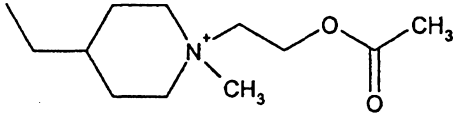
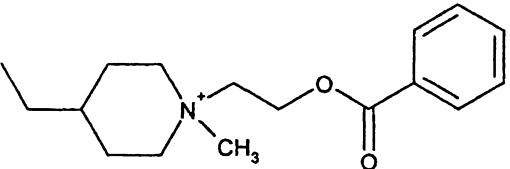
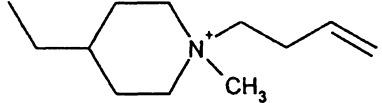
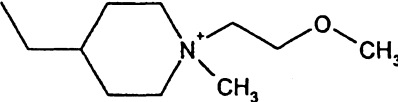
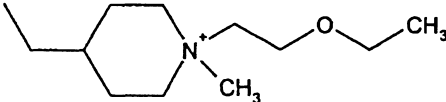
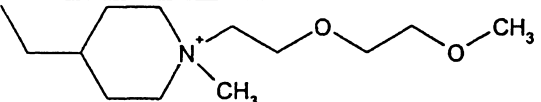
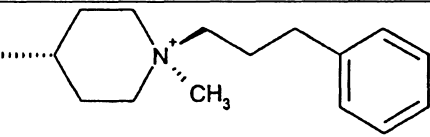
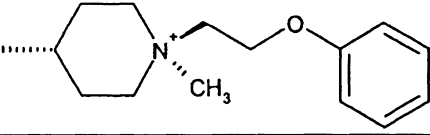
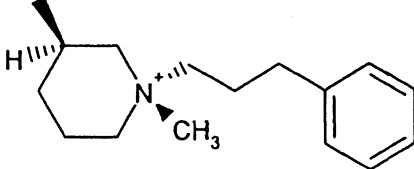
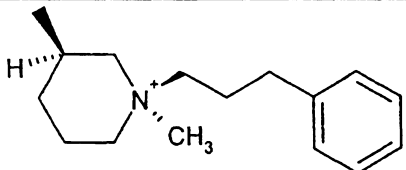
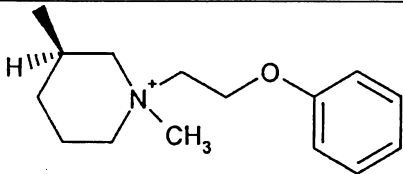
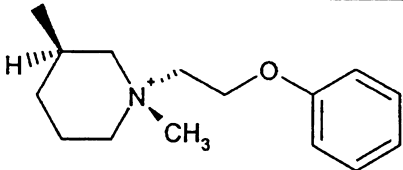
62		440.26
----	---	--------

表 5

Ex.	T	M _s M ₊
63		376.2
64		442.27
65		472.29
66		396.22
67		456.29
68		440.27
69		410.24
70		454.27
71		490.29
72		424.23

73		472.28
74		486.27
75		458.28
76		456.24
77		446.29
78		392.23
79		486.33
80		472.30
81		504.32
82		486.31
83		468.30
84		456.30

85		470.32
86		390.22
87		460.31
88		438.29
89		500.30
90		406.26
91		410.25
92		424.27
93		454.28
94		456.07
95		458.95
96a		456.1
96b		456.2

97a		458.11
97b		458.15

中間物化合物之製備

所用之簡寫如下：DCM為二氯甲烷，DMF為二甲基甲醯胺，且DMSO為二甲基亞砜，THF為四氫呋喃。

羥基-二苯基-乙酸1-甲基-哌啶-4-酯

該化合物係使用美國專利申請案US 3252981號中所述之方法製備。

羥基-二苯基-乙酸1-甲基-哌啶-4-基甲酯

將(1-甲基-哌啶-4-基)-甲醇(2.58克，20毫莫耳)及羥基-二苯基-乙酸甲酯(9.69克，40毫莫耳)懸浮於甲苯(65毫升)中。添加4埃分子篩(1克)，且使混合物在室溫下攪拌10分鐘。添加鈉(0.08克)，且使反應混合物在80°C下攪拌3小時。再添加額外之鈉(0.1克)，且維持在80°C下加熱18小時。使反應混合物冷卻至室溫，過濾固體，且以乙酸乙酯洗滌。濾液以飽和NaHCO₃水溶液(50毫升)洗滌一次，且以1M HCl洗滌二次(每次25毫升)。合併之酸性水層以飽和NaHCO₃水溶液及固態NaHCO₃鹼化，以過濾移除所得沉澱物，真空乾燥獲得白色固態標題化合物(M+H)⁺:340.09。

羥基-二噻吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-酯

a) 氧代-噻吩-2-基-乙醯氯：

於懸浮於DCM(80毫升)中且冷卻至5°C之含氧代-噻吩-2-基-乙酸(8克, 51.2毫莫耳)溶液中添加草醯氯(5.3毫升, 61.5毫莫耳), 接著添加DMF(0.1毫升)。在5°C下持續攪拌1小時, 且在室溫下攪拌18小時。蒸發反應混合物至乾, 再添加甲苯, 且再度使混合物蒸發, 獲得暗色油狀標題化合物。

b) 氧代-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-酯:

在0至5°C以及攪拌下, 於含氧代-噻吩-2-基-乙醯氯(29毫莫耳)之氯仿(60毫升)溶液中滴加含1-甲基-哌啶-4-醇(5.87克, 29毫莫耳)之氯仿(60毫升)溶液。所得混合物於室溫下攪拌2小時。以10%碳酸鉀溶液、水(x2)洗滌, 以硫酸鎂脫水, 經過濾且蒸發, 獲得標題化合物。

c) 羥基-二-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-酯:

將含2-溴噻吩(3.2毫升, 33毫莫耳)之THF(30毫升)溶液滴加於含鎂(0.8克, 33毫莫耳)及單晶碘之THF(30毫升)混合物中。2-溴噻吩正好添加一半時, 暫停添加直倒反應起始(以放熱判斷)為止。再於反應溫度維持在40°C以下添加完全。添加完全後, 使反應混合物加熱至70°C 1小時。再將該混合物冷卻, 且添加於含氧代噻吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-酯(6.48克, 25.6毫莫耳)之THF(80毫升)溶液中。添加完全後, 使反應混合物在室溫下攪拌1小時, 再加熱至回流2小時。冷卻至室溫後, 添加飽和氯化銨水溶液(100毫升)。溶液以乙醚萃取, 以硫酸鎂脫水, 經過濾且濃縮。以快速矽膠管柱層析純化, 獲得標題產物。

羥基-二-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-基甲酯

a) 氧代-噻吩-2-基-乙醯氯：

於懸浮於DCM(80毫升)中且冷卻至5°C之含氧代-噻吩-2-基-乙酸(8克, 51.2毫莫耳)溶液中添加草醯氯(5.3毫升, 61.5毫莫耳), 接著添加DMF(0.1毫升)。在50°C下持續攪拌1小時, 且在室溫下攪拌18小時。蒸發反應混合物至乾, 再添加甲苯, 且再度使混合物蒸發, 獲得暗色由狀標題化合物。

b) 氧代-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-基甲酯：

在0至5°C以及攪拌下, 於含氧代-噻吩-2-基-乙醯氯(31.5毫莫耳)之氯仿(60毫升)溶液中滴加含(1-甲基-哌啶-4-基)-甲醇(4.07克, 31.5毫莫耳)之氯仿(60毫升)溶液, 且使溫度維持在5°C以下。所得混合物於室溫下攪拌2小時。以10%碳酸鉀溶液、水洗滌, 再以硫酸鎂脫水, 經過濾且蒸發, 獲得標題化合物。

c) 羥基-二-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-基甲酯：

將含2-溴噻吩(2.15毫升, 22.2毫莫耳)之THF(15毫升)溶液滴加於含鎂(0.54克, 22.2毫莫耳)及單晶碘之THF(15毫升)混合物中。2-溴噻吩正好添加一半時, 暫停添加直倒反應起始(以放熱判斷)為止。再於反應溫度維持在40°C以下添加完全。添加完全後, 使反應混合物加熱至回流20分鐘。再將該混合物冷卻, 且添加於含氧代噻吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-基甲酯(4.6克, 17.2毫莫耳)之THF(40毫升)溶液中。添加完全後, 使反應混合物在室溫下攪拌1小時, 再加熱至回流2.5小時。冷卻至室溫後, 與乙醚一起添加飽和氯化銨水溶液(100毫升)。溶液以乙醚萃取, 以硫酸鎂脫水, 經過

濾且濃縮。以快速矽膠管柱層析純化，獲得標題產物。

羥基-二苯基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-酯

a)(R)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯：

在攪拌下將(R)-3-羥基哌啶鹽酸鹽(6.574克，0.048莫耳)溶於2M氫氧化鈉水溶液(65毫升)中，且冷卻至0°C。滴加含二碳酸二第三丁酯(11.44克，0.525莫耳)之1,4-二噁烷(65毫升)溶液，且使反應混合物在室溫下攪拌90分鐘。反應混合物以氯仿(3×150毫升)萃取，合併之有機層以水洗滌一次及以食鹽水洗滌一次，以硫酸鎂脫水，經過濾且蒸發至乾，獲得標題化合物。

b)(R)-1-甲基-哌啶-3-醇：

將(R)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(10克，0.05莫耳)溶於無水THF(50毫升)中，且在惰性氣體中冷卻至0°C。在0至5°C下使氫化鋰鋁(THF中1M溶液，80毫升，0.08莫耳)以插管加於該溶液中。添加後使反應混合物升溫至室溫，且攪拌隔夜。反應混合物於冰浴中冷卻，添加Rochelle鹽(5克)，且使反應攪拌30分鐘。隨後滴加水(10毫升)且蒸發溶劑。將殘留物置於氯仿(70毫升)及異丙醇(30毫升)中，且攪拌1小時。過濾固體且再度萃取。合併有機萃取液且蒸發，獲得淡色油狀標題化合物。

c)羥基-二苯基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-酯：

於含(R)-1-甲基-哌啶-3-醇(4.61克，0.040莫耳)及羥基-二苯基-乙酸甲酯(9.63克，0.040莫耳)之環己烷(50毫升)混合物中添加預活化之4埃分子篩，且使混合物加熱至50°C。再

添加鈉金屬(50毫克)，且使所得混合物加熱至回流。1小時後添加額外之鈉(50毫克)，且維持回流5小時。濃縮、再溶於氯仿中，且以水洗滌，接著以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，經過濾且蒸發，獲得粗產物。以真空快速矽膠層析(梯度溶離：DCM至DCM：甲醇20：1)純化，蒸發後獲得發泡狀標題產物。

羥基-二-噻吩-2-基乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-酯

a) 氧代-噻吩-2-基-乙醯氯：

於懸浮於DCM(80毫升)中且冷卻至5°C之含氧代-噻吩-2-基-乙酸(8克，51.2毫莫耳)溶液中添加草醯氯(5.3毫升，61.5毫莫耳)，接著添加DMF(0.1毫升)。在50°C下持續攪拌1小時，且在室溫下攪拌18小時。蒸發反應混合物至乾，再添加甲苯，且再度使混合物蒸發，獲得暗色油狀標題化合物。

b) 氧代-噻吩-2-基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-酯：

在5°C以及攪拌下，於20分鐘內於含氧代-噻吩-2-基-乙醯氯(8.9克，51.2毫莫耳)之DCM(50毫升)溶液中滴加含(R)-1-甲基-哌啶-3-醇(5.87克，51毫莫耳)之DCM(50毫升)溶液。所得混合物於室溫下攪拌18小時。以1M碳酸氫鈉溶液洗滌，以硫酸鎂脫水，經過濾且蒸發，獲得深色油狀標題化合物。

c) 羥基-二-噻吩-2-基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-酯：

將含2-溴噻吩(0.092毫升，0.94毫莫耳)之THF(2毫升)溶液添加於鎂(0.576克，23.7毫莫耳)中，接著添加於單晶碘中。再滴加額外含2-溴噻吩(2.2毫升，22.8毫莫耳)之THF(48

毫升)，同時維持溫和回流。添加完全後，使反應混合物加熱至回流1小時。再將混合物於攪拌下滴加於含氧代-噻吩-2-基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-酯(6克，23.7毫莫耳)之THF中。添加完成後，反應混合物回流加熱2小時冷卻至室溫後，添加飽和氯化銨水溶液(100毫升)，接著加水(100毫升)。所得溶液以乙酸乙酯(200毫升)萃取，且所得有機相以1M鹽酸(100毫升)萃取。水層以碳酸鈉鹼化，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鎂脫水，經過濾且濃縮，獲得靜置後結晶之棕色油狀標題產物。

羥基-二苯基-乙酸(S)-1-甲基-吡咯啶-2-基甲酯

將((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-甲醇(2.38毫升，20毫莫耳)及羥基-二苯基-乙酸甲酯(7.27克，30毫莫耳)懸浮於甲苯(20毫升)中。添加4埃分子篩(3克)，且使懸浮液攪拌加熱至80℃。添加鈉(0.46克，20毫莫耳)，且使反應混合物在80℃下攪拌3小時。反應混合物冷卻至室溫，過濾固體且以甲苯洗滌。濾液以飽和NaHCO₃水溶液(50毫升)洗滌一次，且以1M HCl水溶液洗滌二次(每次30毫升)。合併之酸性水層以飽和NaHCO₃水溶液調整至pH 8。乳液以乙酸乙酯(50毫升)萃取。合併之乙酸乙酯層以硫酸鈉脫水，經過濾且蒸發至乾，獲得靜置後結晶之黃色油狀產物(M+H)⁺:326.2。

類似的製備羥基-二苯基-乙酸(R)-1-甲基-吡咯啶-2-基甲酯。

羥基-二噻吩-2-基-乙酸(S)-1-甲基-吡咯啶-2-基甲酯

於含4埃分子篩、((S)-1-甲基-吡咯啶-2-基)-甲醇(3.71

克，31.2毫莫耳)及羥基-二-噁吩-2-基-乙酸甲酯(3.96克，15.6毫莫耳)之甲苯(40毫升)混合物中添加鈉(65毫克)，且使懸浮液在85°C下攪拌3.5小時。再添加額外之鈉(65毫克)，且使反應混合物在85°C下攪拌16小時。使反應混合物冷卻至室溫，以乙醚(100毫升)稀釋，且以1M HCl(2x100毫升)萃取。合併之酸性水層以乙醚(50毫升)洗滌，且以4M氫氧化鈉鹼化，同時於冰中冷卻。溶液再以乙酸乙酯及乙醚萃取。合併之有機層以硫酸鎂脫水，經過濾且蒸發至乾，獲得標題產物。

指定實例之製備

所用簡寫如下：DCM為二氯甲烷，DMF為二甲基甲醯胺，且DMSO為二甲基亞砜，HPLC為高性能液態層析。

實例1

順式及反式-4-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎘溴化物(1a,1b)

將羥基-二苯基-乙酸1-甲基-哌啶-4-酯(0.5克，1.5毫莫耳)及(2-溴乙氧基)-苯(0.37克，1.8毫莫耳)溶於DMF中，且加熱至40°C 24小時。添加額外之(2-溴-乙氧基)-苯(0.18克，0.9毫莫耳)及100毫克碳酸鉀，且在40°C下持續攪拌另一24小時。使溫度上升至60°C，且添加(2-溴-乙氧基)-苯(0.1克，0.5毫莫耳)，且在該溫度下持續攪拌24小時。添加另一部分之(2-溴-乙氧基)-苯(0.1克，0.5毫莫耳)，且在60°C下持續攪拌16小時。過濾反應混合物且蒸發溶劑。所得油狀物置於乙腈中，且使產物結晶，獲得順式及反式異構物之混合物

(1a)。過濾固體且自乙腈結晶二次，獲得白色固態反式非立體異構物(1b)。

實例 2

(S)-2-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯基甲基)-1-甲基-1-辛-2-炔基吡咯啶鎊三氟乙酸鹽

以自動液體處理器，將200微升含1.1M 1-溴辛-2-炔之DMSO溶液添加於在96洞板中含200微升含0.368 M羥基-二苯基-乙酸(S)-1-甲基-吡咯啶-2-基甲酯之DMSO溶液中。密封洞板且置於40°C烘箱中48小時。使該板冷卻至室溫，且以以乙腈：水：三氟乙酸溶離之質量引導製備用HPLC將反應混合物純化，獲得油狀標題化合物。該產物分離成在四級氮原子處之立體化學改變之非立體異構物混合物。經製備用HPLC後存在之對等離子為溴化物及三氟乙酸之不同混合物。

使用適當之起始物質，同樣的製備實例3至24及49至62之化合物。

實例 25

4-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基甲基)-1-甲基-1-(2-氧代-2-苯基-乙基)-1-哌啶鎊三氟乙酸鹽

以自動液體處理器，將200微升含1.1 M 2-溴-1-苯基-乙酮之DMSO溶液添加於在96洞板中含200微升含0.368 M羥基-二苯基-乙酸1-甲基-哌啶-4-基甲酯之DMSO溶液中。密封洞板且置於40°C烘箱中48小時。使該洞板冷卻至室溫，且以以乙腈：水：三氟乙酸溶離之質量引導製備用HPLC將反應

混合物純化，獲得油狀標題化合物。該產物分離成在四級氮原子處之立體化學改變之非立體異構物混合物。經製備用 HPLC 後存在之對等離子為溴化物及三氟乙酸之不同混合物。

使用適當之起始物質，同樣的製備實例 26 至 42 及 63 至 93 之化合物。

實例 43 及 44

順式及反式 4-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(3-苯氧基-丙基)-哌啶鎂溴化物

將羥基-二苯基-乙酸-1-甲基-哌啶-4-酯 (2.44 克，7.52 毫莫耳) 及 (3-溴丙氧基)-苯 (1.78 毫升，11.3 毫莫耳) 溶於 DMF (16 毫升) 中，且在 50°C 下攪拌 20 小時。濃縮獲得白色固體，將其分散於乙腈中且真空乾燥。自乙腈再結晶，使之自形成之結晶分離出主要之一種非立體異構物。其他非立體異構物主要係在進一步濃縮後自濾液沉澱。此等二固體代表標題化合物之順式及反式異構物。

實例 45

1-[2-(4-苄基氧基羰基-苯基)-乙基]-4-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基)-1-甲基哌啶鎂溴化物

將羥基-二苯基-乙酸-1-甲基-哌啶-4-基酯 (1.56 克，4.8 毫莫耳) 及 4-(2-溴-乙基)-苯甲酸苄酯 (2.3 毫升，7.21 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 中，且在 50°C 下攪拌 20 小時，接著在 60°C 下加熱 5 小時。濃縮且以 C-18 逆相層析 (溶離液：水/乙腈) 純化二次，獲得非立體異構物混合物之標題化合物。

實例 46

(1S/R,3R)-3-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎊溴化物(46a)，

(1S,3R)-3-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎊溴化物(46b)，及

(1R,3R)-3-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎊溴化物(46c)

將羥基-二苯基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-基酯(2.25克，0.00692莫耳)及(2-溴-乙氧基)-苯(2.08克，0.0103莫耳)溶於乙腈(3毫升)中，且在60°C下攪拌72小時，獲得(1S/R,3R)混合物(46a)。該混合物冷卻至室溫，且蒸發至乾，獲得白色發泡體。再藉由添加丙酮於發泡體中進行分散，再經超音波，加熱至回流且使之冷卻至室溫。過濾懸浮液，經乾燥且使所得固體自含小量水之乙腈再結晶兩次，獲得白色固態(1S,3R)-非立體異構物(46b)。再自起初之丙酮分散液取出母液，且蒸發獲得固體。該殘留物於40分鐘內，在C18矽膠(70克)上，使用水/乙腈100/0至0/100梯度，且以20毫升/分鐘快速層析純化。合併含餾份之產物，且蒸發獲得白色固態主要之(1R,3R)-非立體異構物(46c)。

實例 47

(1S/R,3R)-3-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(3-苯基-丙基)-哌啶鎊溴化物(47a)，及

(1R,3R)-3-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(3-苯基-丙基)-哌啶鎊溴化物(47b)

將羥基-二苯基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-基酯(3.0克, 0.00923莫耳)及(3-溴-丙基)-苯(2.12克, 0.0138莫耳)溶於乙腈(3毫升)中, 且在60°C下攪拌24。此時經HPLC/MS顯示形成(1S/R,3R)混合物(47a)。在室溫下靜置72小時, 獲得白色固態沉澱物。自乙腈經二連續再結晶, 獲得(1R,3R)-標題化合物(47b)。

實例48

(1R/S,3R)-3-(2-羥基-2,2-二苯基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-丙基)-哌啶鎂溴化物

將羥基-二苯基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-基酯(1.7克, 0.00523莫耳)及(3-溴-丙氧基)-苯(1.2毫升, 0.00781莫耳)溶於乙腈(2毫升)中, 且在60°C下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且蒸發至乾。將殘留物置於DCM中, 且以水萃取。水層以DCM(3x20毫升)洗滌且蒸發至乾。殘留物於25分鐘內, 在C18矽膠(70克)上, 使用水/乙腈100/0至0/100梯度, 且以20毫升/分鐘快速層析純化。合併含餾份之產物, 且蒸發獲得700毫克白色發泡狀標題化合物。

實例94

反式4-(2-羥基-2,2-二噻吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(3-苯基-丙基)-哌啶鎂溴化物

將羥基-二噻吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-基酯(1.5克, 4.44毫莫耳)及(3-溴-丙基)-苯(1.4毫升, 8.88毫莫耳)溶於DMF(5毫升)中, 且在50°C下攪拌16小時。所得固體以過濾分離, 以DMF(5毫升)洗滌, 且高度真空乾燥, 獲得非立體

異構物之1：1順式/反式混合物(如實例67中之另外分離)。自DMF使該二產物進一步再結晶，獲得標題化合物(反式非立體異構物)。

實例95

反式4-(2-羥基-2,2-二噁吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎂溴化物

將羥基-二噁吩-2-基-乙酸1-甲基-哌啶-4-基酯(1.5克，0.00444莫耳)及2-苯氧基乙基溴(1.79克，0.00888莫耳)溶於DMF(5毫升)中，且在50°C下攪拌16小時。反應混合物蒸發至乾，獲得順式/反式混合物，且將殘留物置於乙腈(10毫升)中，且於室溫下攪拌10分鐘。過濾懸浮液且自乙腈使固體再結晶，獲得白色固態反式異構物(139)。

實例96

(1R,3R)-3-(2-羥基-2,2-二噁吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(3-苯基-丙基)-哌啶鎂溴化物(96a)，及

(1S,3R)-3-(2-羥基-2,2-二噁吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(3-苯基-丙基)-哌啶鎂溴化物(96b)

在60°C下，將羥基-二噁吩-2-基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-基酯(2.1克，0.00623莫耳)溶於乙腈(5毫升)中，且滴加1-溴-3-苯基丙烷(1.43毫升，0.00934莫耳)。在60°C下攪拌18小時後，分離出白色固體，且於該溫度下再持續攪拌8小時。懸浮液冷卻至室溫，且過濾固體。固體自含2滴水之3毫升乙腈再結晶，獲得白色固態(1R,3R)-3-(2-羥基-2,2-二噁吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(3-苯基-丙基)-哌啶鎂溴化物

(96a)。蒸發反應混合物之母液至乾，殘留物於25分鐘內，在C18矽膠(70克)上，使用水/乙腈100/0至0/100梯度，且以20毫升/分鐘快速層析純化。合併含餾份之產物，且蒸發至乾，獲得白色無定型固態(1S,3R)-3-(2-羥基-2,2-二噁吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(3-苯基-丙基)-哌啶鎩溴化物(96b)。

實例97

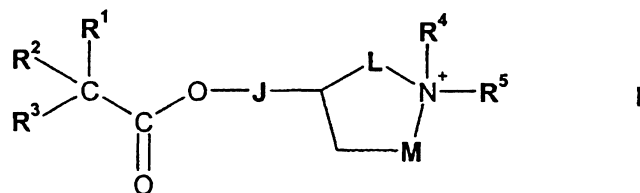
(1R/S,3R)-3-(2-羥基-2,2-二噁吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎩溴化物(97a)，及

(1R,3R)-3-(2-羥基-2,2-二噁吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎩溴化物(97b)

在60°C下，將羥基-二噁吩-2-基-乙酸(R)-1-甲基-哌啶-3-基酯(0.57克，0.00169莫耳)溶於乙腈(3毫升)中，且滴加含2-苯氧基乙基溴(0.51克，0.00254莫耳)之乙腈(1毫升)。反應混合物回流96小時，冷卻至室溫，且於冰箱中靜置。獲得異構物(1R/S,3R)-3-(2-羥基-2,2-二噁吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎩溴化物(97a)之1:1混合物。過濾懸浮液且以冷卻之乙腈洗滌，獲得白色固態(1R,3R)-3-(2-羥基-2,2-二噁吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎩溴化物(97b)。

五、中文發明摘要：

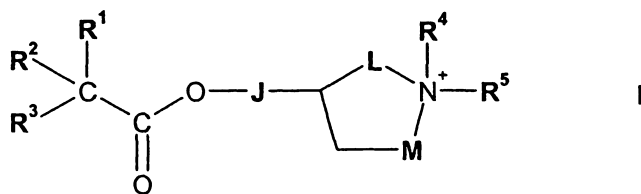
本發明係揭示為鹽或兩性離子態之下式I化合物：



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、J、L及M之定義均如說明書中所示，該化合物係用於治療由毒菌鹼M3受體調節之症狀。本發明亦敘述含該化合物之醫藥組合物及製備該化合物之方法。

六、英文發明摘要：

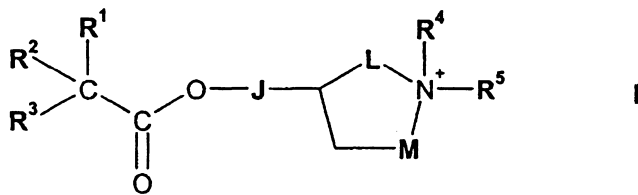
Compounds of formula I



in salt or zwitterionic form wherein, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, J, L and M have the meanings as indicated in the specification, are useful for treating conditions that are mediated by the muscarinic M3 receptor. Pharmaceutical compositions that contain the compounds and a process for preparing the compounds are also described.

十、申請專利範圍：

1. 一種為鹽或兩性離子態之下式I化合物，



其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} 碳環基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基；

R^2 為氫、羥基、或視情況以羥基取代之 C_{1-4} 烷基；

L及M分別為(化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為 C_{1-2} -伸烷基，

或L及M分別為($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為化學鍵；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-\text{SO}-R^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-R^6$ 、 $-\text{CO}-R^6$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ 或 $-R^7$ 取代之 C_{1-10} 烷基，

或 R^5 為以 $-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{S}-R^6$ 、 $-\text{SO}-R^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-R^6$ 、 $-\text{CO}-R^6$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-R^6$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-R^6$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ 、 $-R^7$ or $-R^8$ 取代之 C_{2-10} -烷基，

或 R^5 為視情況以 $-R^7$ 或 $-R^8$ 取代之 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基；

R^6 為 C_{3-15} -碳環基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基，

或 R^6 為視情況以 C_{1-10} -烷氧基、 $-\text{O}-R^7$ 、 C_{3-15} -碳環基或

具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基取代之 C_{1-10} -烷基；

R^7 為具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基；且

R^8 為 C_{3-15} -碳環基。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} -碳環基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基；

R^2 為羥基；

L及M分別為(化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為 C_{1-2} -伸烷基，

或L及M分別為($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為化學鍵；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-\text{CO}-R^6$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ 取代之 C_{1-10} 烷基，

或 R^5 為以 $-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{S}-R^6$ 、 $-\text{O}-\text{COR}^6$ 或 $-\text{R}^8$ 取代之 C_{2-10} 烷基，

或 R^5 為視情況以 $-\text{R}^8$ 取代之 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基；

R^6 為 C_{3-15} -碳環基，

或 R^6 為視情況以 C_{1-10} -烷氧基、 $-\text{O}-R^8$ 或 C_{3-15} -碳環基取代之 C_{1-10} -烷基；且

R^8 為 C_{3-15} -碳環基。

3. 如請求項2之化合物，其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基，或具有至

少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至9-員雜環基，較佳為噻吩基；

R^2 為羥基；

L及M分別為(化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為 C_{1-2} -伸烷基，

或L及M分別為($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為化學鍵；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-\text{CO}-R^6$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ 取代之 C_{1-10} 烷基，

或 R^5 為以 $-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{S}-R^6$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-R^6$ 或 $-\text{R}^8$ 取代之 C_{2-5} -烷基，

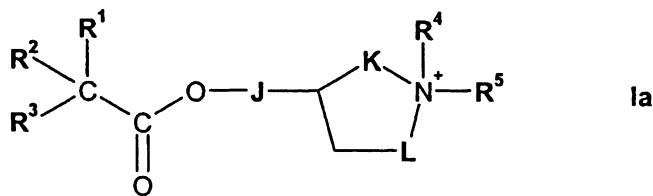
或 R^5 為以視情況以 $-\text{R}^8$ 取代之 C_{2-4} -烯基或 C_{2-8} -炔基；

R^6 為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基，

或 R^6 為視情況以 C_{1-4} -烷氧基、 $-\text{O}-R^8$ 或 C_{3-10} -碳環基取代之 C_{1-15} -烷基；且

R^8 為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基。

4. 如請求項1之化合物，該化合物亦為下式Ia之化合物



其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} -碳環基或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜環子之5-至12-員雜環基；

R^2 為氫、羥基或視情況以羥基取代之 C_{1-4} -烷基；

J及K二者均獨立為C₁₋₂-伸烷基，

或J及K之一為化學鍵，且另一為C₁₋₂-伸烷基；

L為C₁₋₂-伸烷基；

R⁴為C₁₋₄-烷基；

R⁵為以-OR⁶、-O-CO-R⁶或-CO-O-R⁶取代之C₁₋₈-烷基；

且

R⁶為C₁₋₈-烷基、C₃₋₁₅-碳環基或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基。

5. 如請求項4之化合物，其中

R¹及R³各獨立為C₃₋₁₅-碳環基；

R²為羥基；

J為化學鍵；

K為C₁₋₂-伸烷基；

L為C₁₋₂-伸烷基；

R⁴為C₁₋₄-烷基；

R⁵為以-OR⁶取代之C₁₋₈-烷基；且

R⁶為C₃₋₁₅-碳環基。

6. 如請求項5之化合物，其中

R¹及R³各獨立為C₃₋₁₀-碳環基，較佳為苯基；

R²為羥基；

J為化學鍵；

K為C₁₋₂-伸烷基；

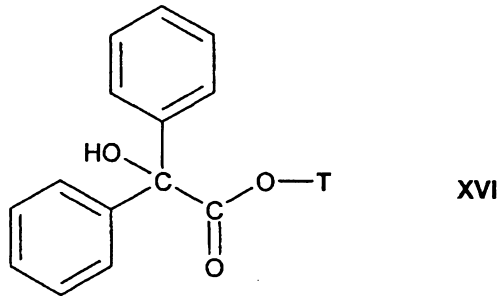
L為C₁₋₂-伸烷基；

R⁴為甲基；

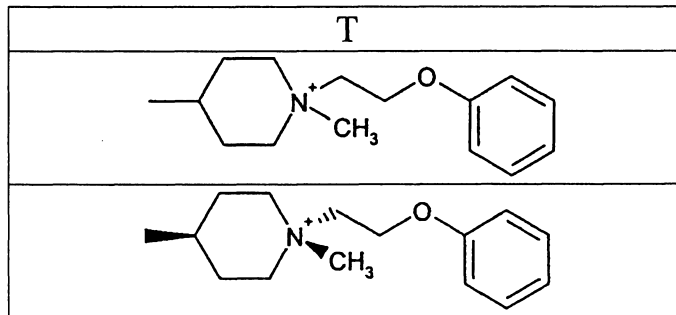
R^5 為以 $-OR^6$ 取代之 C_{1-4} -烷基；且

R^6 為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基。

7. 如請求項 1 之化合物，該化合物亦為下式 XVI 之化合物

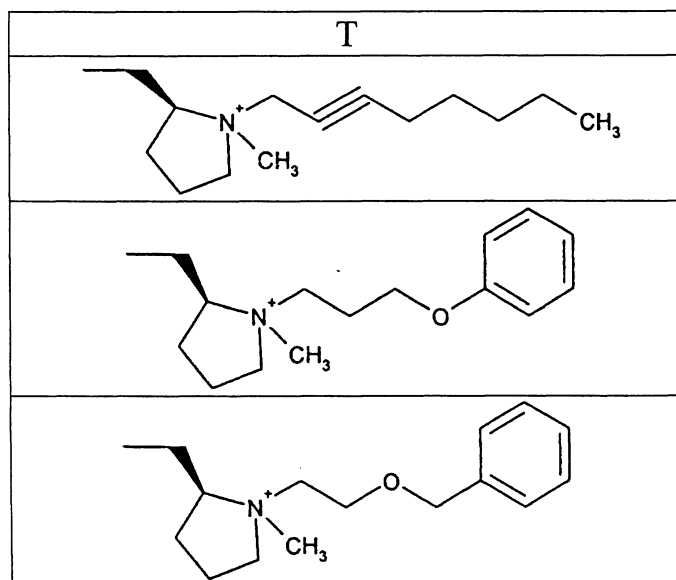


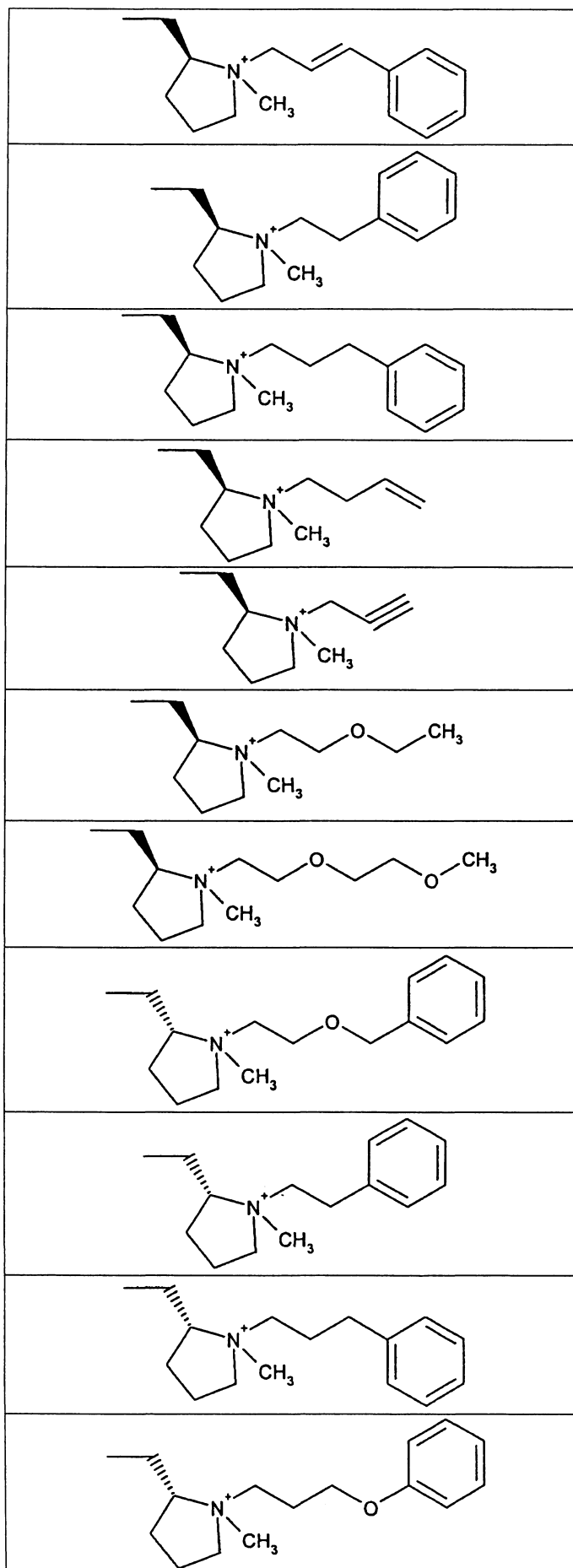
其中 T 係如下表中所示：

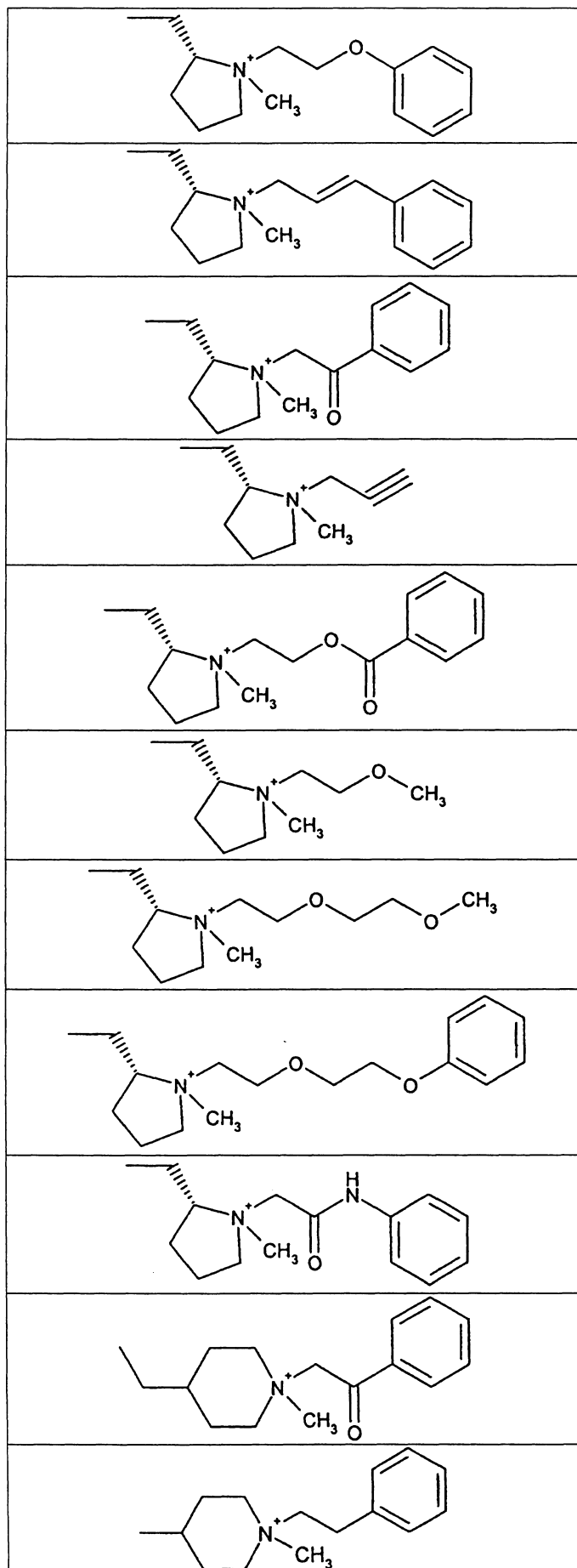


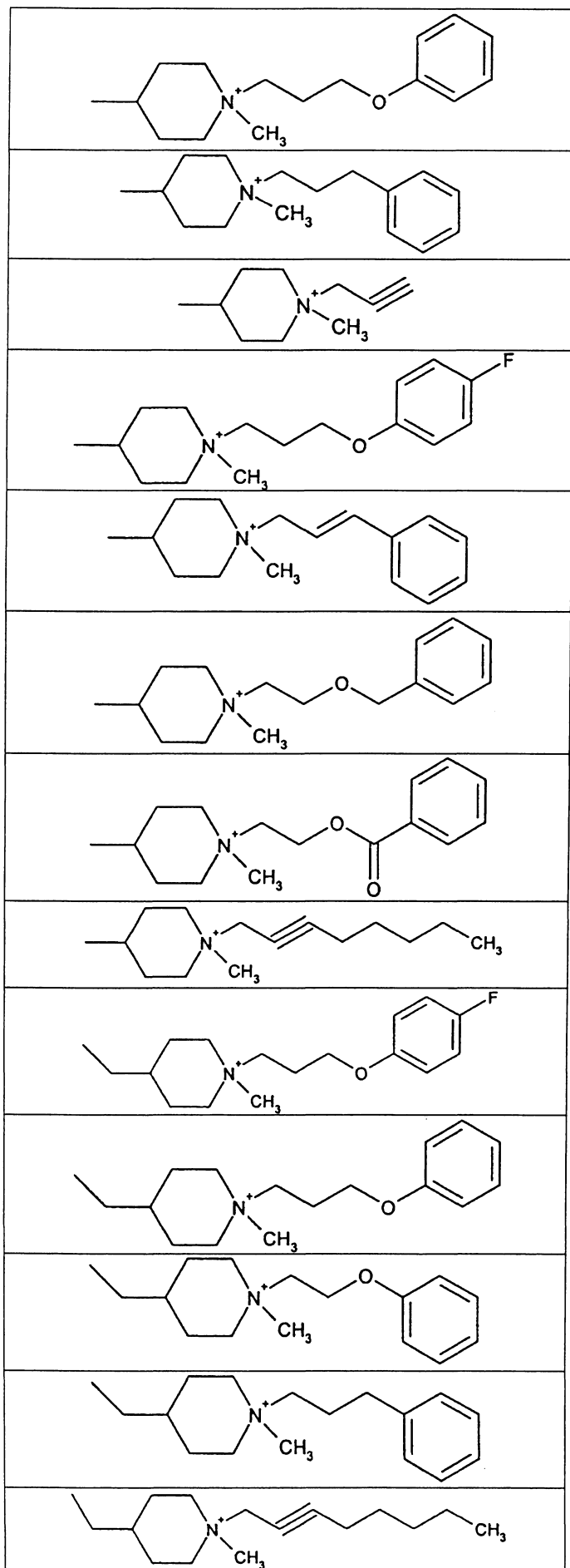
8. 如請求項 1 之化合物，該化合物亦為下式 XVI 之化合物，

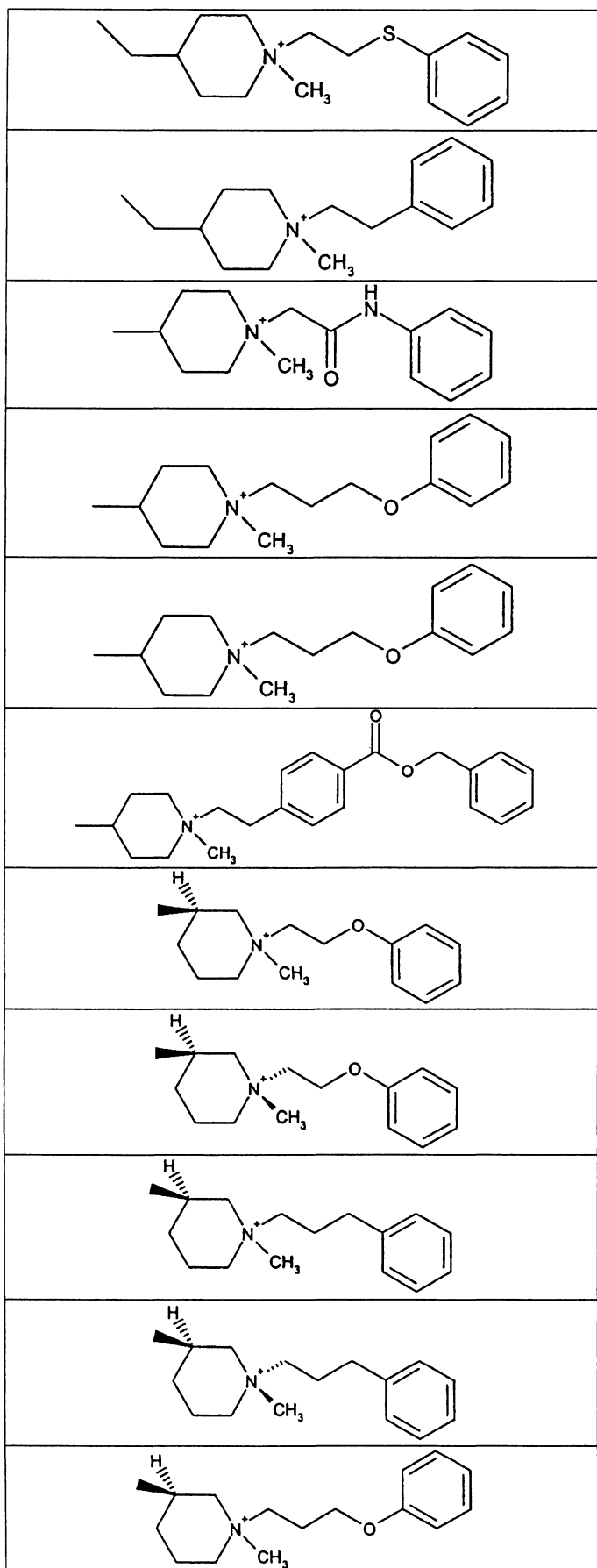
其中 T 係如下表中所示：



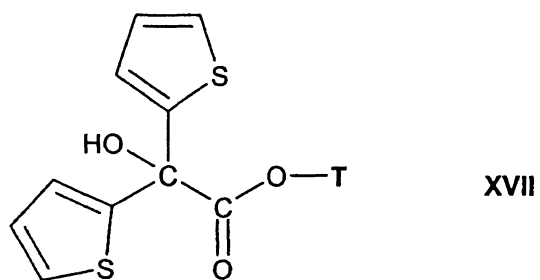






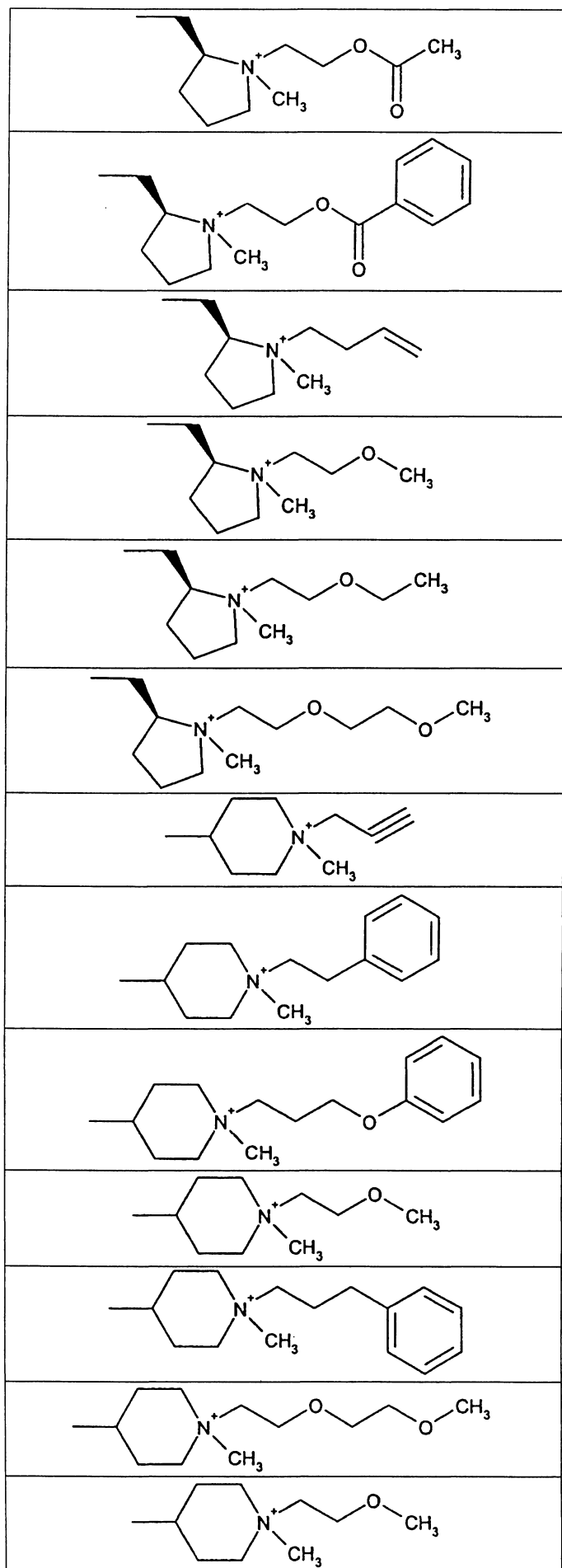


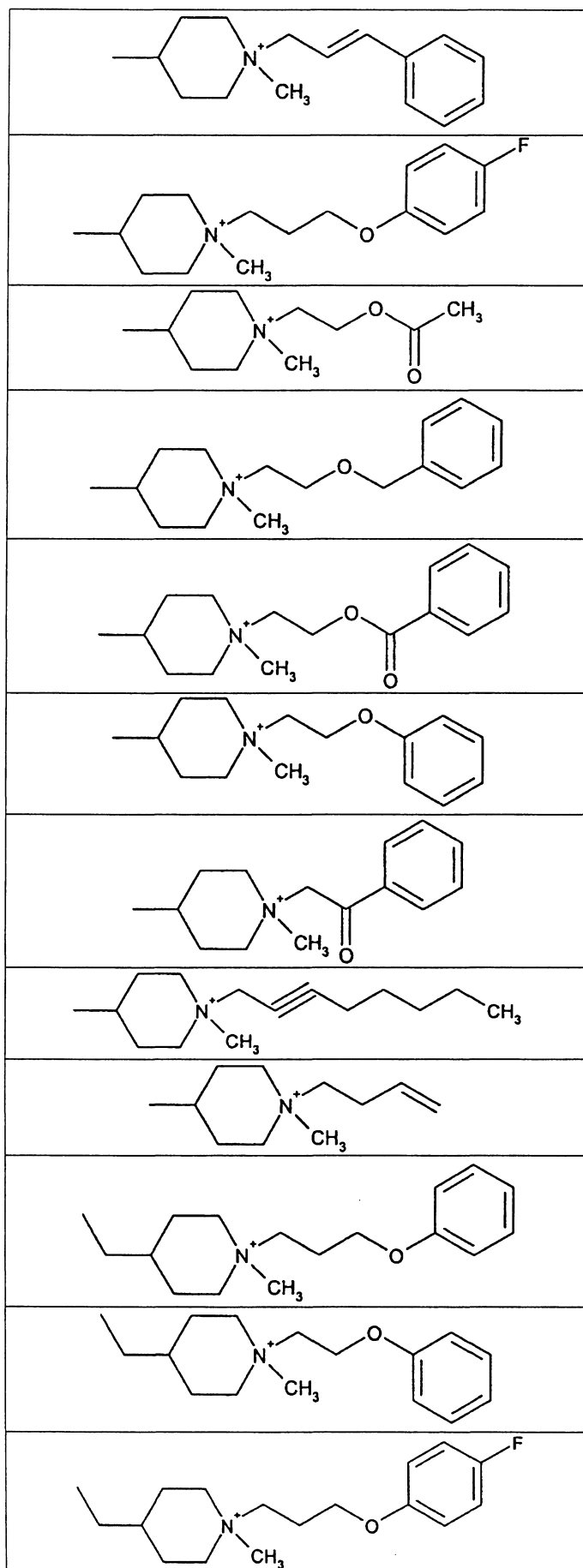
9. 如請求項1之化合物，該化合物亦為下式XVII之化合物

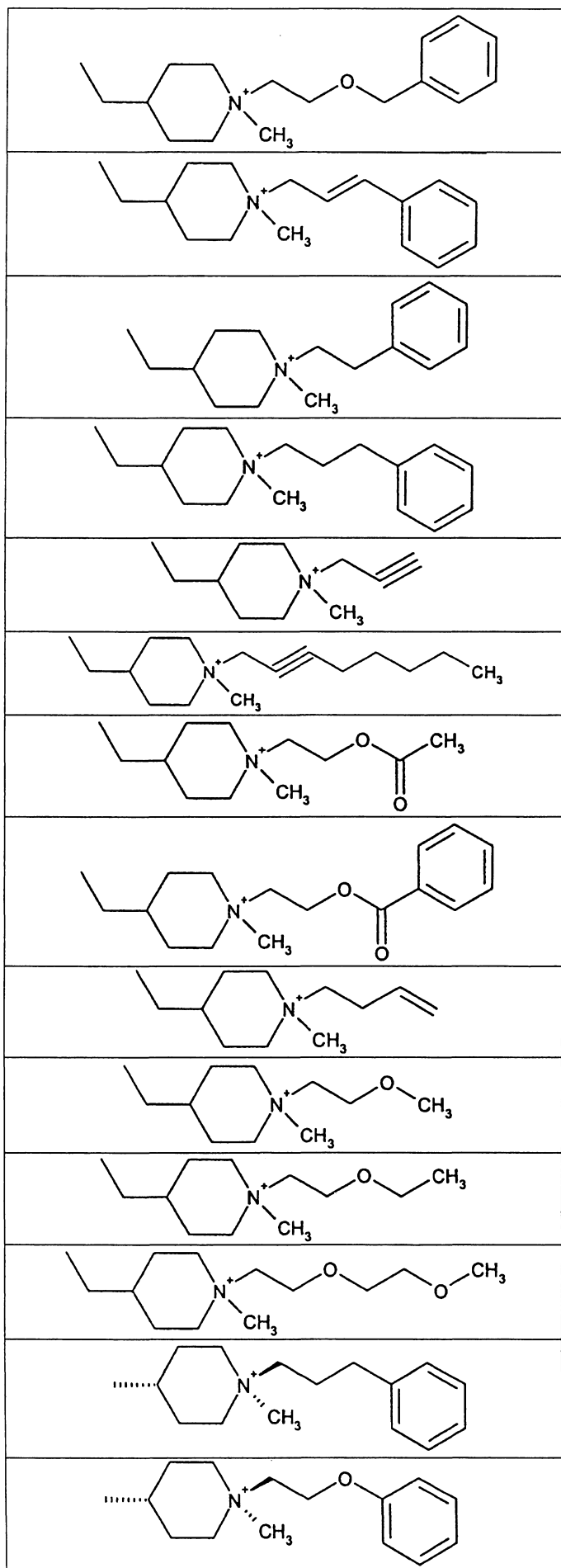


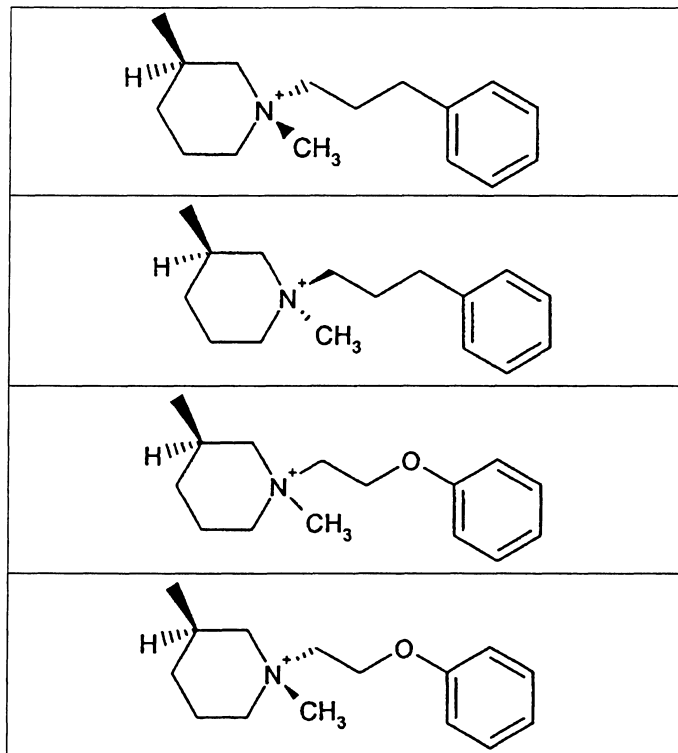
其中T係如下表中所示：

T

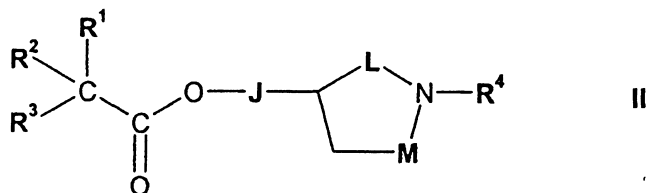




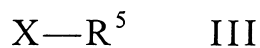




10. 如前述申請專利範圍任一項之化合物，其係與至少一種消炎藥、支氣管擴張劑、抗組織胺、解充血藥或止咳藥物之藥物物質併用。
11. 如前述申請專利範圍任一項之化合物，其係用作醫藥。
12. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包括作為活性成分之如請求項1至10項任一項之化合物。
13. 一種如請求項1至10項任一項之化合物之用途，其係用於製造治療以毒菌鹼M3受體調節之症狀之醫藥。
14. 一種如請求項1至10任一項之化合物之用途，其係用於製造治療發炎或過敏性症狀，尤其是發炎性或阻塞性呼吸道疾病之醫藥。
15. 如請求項13或14之用途，其中化合物為單一對映體。
16. 一種製備如請求項1之式I化合物之方法，該方法包括：
 - (i)(A)使下式II之化合物或其保護態

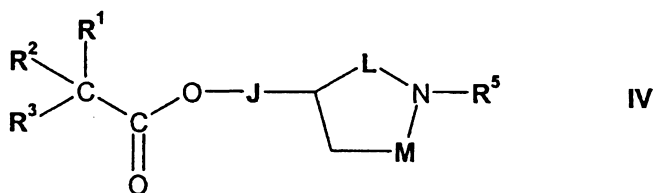


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 J 、 L 及 M 均如請求項 1 項之定義，
與下式 III 之化合物反應



其中 R^5 之定義如請求項 1 項，且 X 為氯、溴或碘；

(B) 使下式 IV 之化合物或其保護態

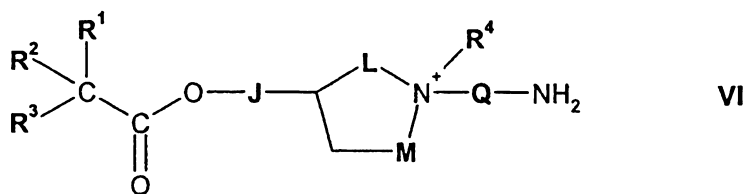


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 J 、 L 及 M 均如請求項 1 項之定義，
與下式 V 之化合物反應

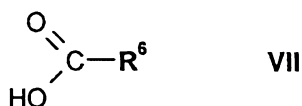


其中 R^4 之定義如請求項 1 項，且 X 為氯、溴或碘；

(C) 對於式 I 化合物 (其中 R^5 為 $-\text{Q}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^6$) 之製備，係
使下式 VI 之化合物或其保護態



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 J 、 L 及 M 均如請求項 1 項之定義，
且 Q 為 C_{1-10} -伸烷基，與下式 VII 之化合物或其形成醯胺之
衍生物反應

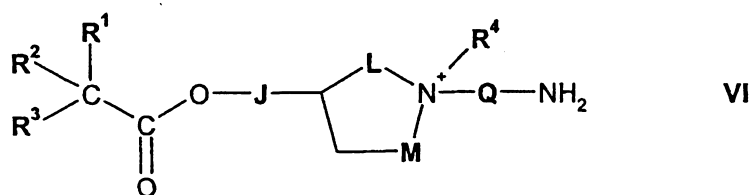


其中 R^6 係如請求項 1 項之定義；或

(D) 對於式 I 化合物 (其中 R^5 為以經羧基取代之 C_{3-15} -碳環基取代的 C_{1-10} -烷基) 之製備，係使式 I 之化合物 (其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、J、L 及 M 均如請求項 1 項之定義，且 R^5 為以經 $-COOC_{6-10}$ -芳基或 $-COO-C_{7-15}$ -芳烷基取代之 C_{3-15} -碳環基取代的 C_{1-10} -烷基) 轉化；且

(ii) 回收為鹽或兩性離子態之產物。

17. 一種為鹽或兩性離子態之下式 VI 化合物



其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} -碳環基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之 5-至 12-員雜環基；

R^2 為氫、羥基或視情況以羥基取代之 C_{1-4} -烷基；

L 及 M 分別為 (化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) 或 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且 J 為 C_{1-2} -伸烷基，

或 L 及 M 分別為 ($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) 或 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且 J 為化學鍵；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；且

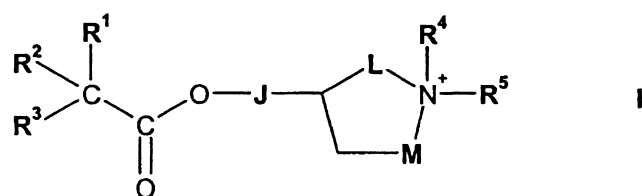
Q 為 C_{1-10} -伸烷基。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

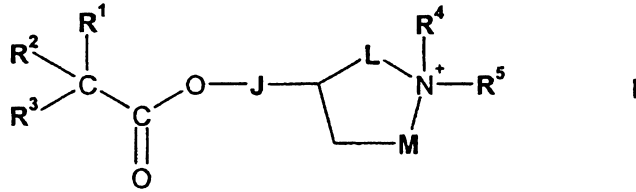
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：**【發明所屬之技術領域】**

本發明係揭示為鹽或兩性離子態之下式I化合物：



其中R1、R2、R3、R4、R5、J、L及M之定義均如說明書中所示，該化合物係用於治療由毒菌鹼M3受體調節之症狀。本發明亦敘述含該化合物之醫藥組合物及製備該化合物之方法。

【先前技術】

毒菌鹼拮抗劑已知可鬆弛支氣管平滑肌及減輕支氣管擴張，且其本身亦可用於治療阻塞性或發炎性呼吸道疾病。

美國專利第2,956,062號揭示了一種廣為人知的毒菌鹼拮抗劑，格隆溴銨 (glycopyrrolate)。R. K. Mirakur, J. W. Dundee, *Anaesthesia* 38, 1195-1204 (1983) 中回顧了其藥理學及臨床使用。

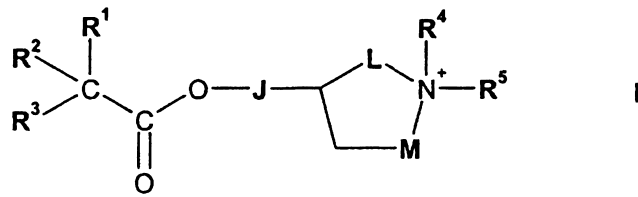
Chemical Abstract 137-15684揭示一種格隆溴銨類似物，其係藉由反代謝設計之方式發展，以最小化全身性副作用，並最佳化治療指數。

本發明所提供之化合物係具有長期持續效力之有效毒菌鹼拮抗劑。

【發明內容】

本發明係關於有機化合物，其製備及作為醫藥之用途。

本發明另一目的係提供為鹽或兩性離子態之下式I化合物，



其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} 碳環基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基；

R^2 為氫、羥基、或視情況以羥基取代之 C_{1-4} 烷基；

L及M分別為(化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為 C_{1-2} -伸烷基，

或L及M分別為($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為化學鍵；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-\text{SO}-R^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-R^6$ 、 $-\text{CO}-R^6$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ 或 $-R^7$ 取代之 C_{1-10} 烷基，

或 R^5 為以 $-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{S}-R^6$ 、 $-\text{SO}-R^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-R^6$ 、 $-\text{CO}-R^6$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-R^6$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-R^6$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ 、 $-R^7$ 或 $-R^8$ 取代之 C_{2-10} -烷基，

或 R^5 為視情況以 $-R^7$ 或 $-R^8$ 取代之 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基；

R^6 為 C_{3-15} -碳環基，或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基，

或 R^6 為視情況以 C_{1-10} -烷氧基、 $-\text{O}-R^7$ 、 C_{3-15} -碳環基或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基取代之 C_{1-10} 烷基；

R^7 為具有至少一選自氮、氧及硫環雜原子之5-至12-員雜環基；且

R^8 為 C_{3-15} -碳環基。

【實施方式】

說明書中所用名詞之一如下：

"視情況取代"一詞意指可在一或多個位置處以任一種或任何結合之所述基取代之基。

本文中所用之"鹵基"或"鹵素"係指屬於元素週期表第17族(過去之VII族)之元素，其可為例如氟、氯、溴或碘，較佳之鹵基或鹵素為氟、氯或溴。

本文中所用之" C_{1-10} -烷基"係指具有1至10個碳原子之直鏈或支鏈烷基。較佳， C_{1-10} -烷基為 C_{1-5} -烷基，例如 C_{1-4} -烷基。

本文中所用之" C_{1-10} -伸烷基"係指具有1至10個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基，較佳， C_{1-10} -伸烷基為 C_{1-4} -伸烷基。

本文中所用之" C_{2-10} -烯基"係指具有2至10個碳原子之直鏈或支鏈烯基，較佳， C_{2-10} -烯基為 C_{2-4} -烯基。

本文中所用之" C_{2-10} -炔基"係指具有2至10個碳原子之直鏈或支鏈炔基，較佳， C_{2-10} -炔基為 C_{2-8} -炔基如 C_{2-4} -炔基。

本文中所用之" C_{1-10} -烷氧基"係指具有1至10個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。較佳， C_{1-10} -烷氧基為 C_{1-4} -烷氧基。

本文中所用之" C_{3-15} -碳環基"係指具有3至15個碳原子之碳環基，例如單環基或為環脂系，如 C_{3-8} -環烷基，例如環戊基、環己基、環庚基或環辛基，或芳系如苯基，其可以

一或多個，通常以一或二個C₁₋₄-烷基取代，或雙環基如C₈-雙環、C₉-雙環或C₁₀-雙環基，其可為環脂系或可為芳系，如茛滿基、茛基或萘基，又其任一個可以一或多個，通常以一或二個C₁₋₄-烷基取代。較佳C₃₋₁₅-碳環基為C₃₋₁₀-碳環基，例如環丙基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、茛滿基或萘基。最佳者為苯基。C₃₋₁₅-碳環基可經取代或未經取代。較佳之取代基包含鹵素例如氟、氰基、羥基、胺基、硝基、羧基、C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₁₀-鹵烷基、C₁₋₁₀-烷氧基、C₁₋₁₀-烷基羰基、C₁₋₁₀-烷基磺醯基、-SO₂NH₂、-COO-C₆₋₁₀-芳基、-COO-C₇₋₁₅-芳烷基、C₃₋₁₅-碳環基，及具有至少一選自氮、氧及硫環雜原子之5-至12-員雜環基。"C₃₋₁₅-碳環基"最好為未經取代之苯基。

本文中所用之"C₃₋₈-環烷基"係指具有3至8個碳原子之環烷基。較佳"C₃₋₈-環烷基"為"C₃₋₆-環烷基"。

本文中所用之"C₁₋₁₀-鹵烷基"係指以一或多個鹵素原子，較佳一、二或三個鹵素原子取代之之前定義之C₁₋₁₀-烷基。較佳"C₁₋₁₀-鹵烷基"為"C₁₋₄-鹵烷基"。

本文中所用之"C₁₋₁₀-烷基羰基"係指與羰基鍵聯之之前定義之C₁₋₁₀-烷基。較佳"C₁₋₁₀-烷基羰基"為"C₁₋₄-烷基羰基"。

本文中所用之"C₁₋₁₀-烷基磺醯基"係指與-SO₂-鍵聯之之前定義之C₁₋₁₀-烷基。較佳"C₁₋₁₀-烷基磺醯基"為"C₁₋₄-烷基磺醯基"。

本文中所用之"含至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基"係指單雜環基、雙雜環基或三雜環基，其

可為飽和或不飽和，且具有5至12個環原子。單雜環基包含呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、噻二唑基、異噻唑基、噁二唑基、吡啶基、噁唑基、異噁唑基、哌啶基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、哌嗪基、嗎啉基、三嗪基、噁嗪基及苯并噻唑基。較佳，5-至12-員雜環基為5-至9-員雜環基。較佳，5-至9-員雜環基包含呋喃基、吡唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、噁唑基、異噁唑基、哌啶基、吡啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、及苯并噻唑基，但較佳為噻吩基。5-至12-員雜環基可為未經取代或經取代，例如以一、二、三或四個取代基取代。較佳之取代基包含鹵基、氟基、氧代、羥基、羧基、硝基、C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₁₀-烷基羰基及視情況以胺基羰基取代之C₁₋₁₀-烷氧基。

本文中所用之"胺基羰基"係指經氮原子與羰基附接之胺基。

本文中所用之"C₆₋₁₀-芳基"係指含6至10個碳原子，且可為例如單環基如苯基或雙環基如萘基之單價碳環基。較佳，C₆₋₁₀-芳基為C₆₋₈-芳基，尤其是苯基。

本文中所用之"C₇₋₁₅-芳烷基"係指以之前定義之C₆₋₁₀-芳基取代之之前定義之烷基，例如C₁₋₅-烷基。較佳，C₇₋₁₅-芳烷基為C₇₋₁₀-芳烷基如苯基-C₁₋₄-烷基。

說明書及後續之申請專利範圍全文中，除非另有說明，否則"包括"或其變體將意指包含所列之全部或步驟，或全部或步驟之群組，但並不排除任何其他全部或步驟，或全

部或步驟之群組。

較佳之化合物包含為鹽或兩性離子態之式I化合物，其中
 R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} -碳環基，或具有至少一選自氮、氧
及硫之環雜原子之5-至12-原雜環基；

R^2 為羥基；

L及M分別為(化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為 C_{1-2} -伸烷基，

或L及M分別為($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及
 $-\text{CH}_2-$)，且J為化學鍵；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-\text{CO}-R^6$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ 取代之 C_{1-10} 烷基，

或 R^5 為以 $-\text{O}-R^6$ 、 $-\text{S}-R^6$ 、 $-\text{O}-\text{COR}^6$ 或 $-\text{R}^8$ 取代之 C_{2-10} -烷基，

或 R^5 為視情況以 $-\text{R}^8$ 取代之 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基；

R^6 為 C_{3-15} -碳環基，

或 R^6 為視情況以 C_{1-10} -烷氧基、 $-\text{O}-R^8$ 或 C_{3-15} -碳環基取代
之 C_{1-10} -烷基；且

R^8 為 C_{3-15} -碳環基。

最佳之化合物包含為鹽或兩性離子態之式I化合物，其中
 R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基，或具有至少
一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至9-員雜環基，較佳為噻
吩基；

R^2 為羥基；

L及M分別為(化學鍵及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、($-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
或($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-$)，且J為 C_{1-2} -伸烷基，

或 L 及 M 分別為 (-CH₂- 及 -CH₂-CH₂-) 或 (-CH₂-CH₂- 及 -CH₂-)，且 J 為化學鍵；

R⁴ 為 C₁₋₄-烷基；

R⁵ 為以 -CO-R⁶ 或 -CO-NH-R⁶ 取代之 C₁₋₁₀ 烷基，

或 R⁵ 為以 -O-R⁶、-S-R⁶、-O-CO-R⁶ 或 -R⁸ 取代之 C₂₋₅-烷基，

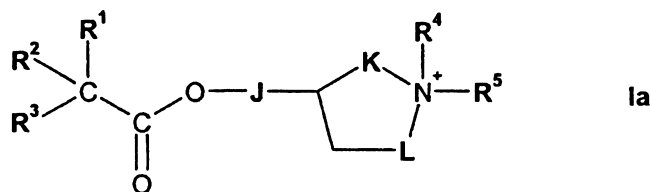
或 R⁵ 為以視情況以 -R⁸ 取代之 C₂₋₄-烯基或 C₂₋₈-炔基

R⁶ 為 C₃₋₁₀-碳環基，較佳為苯基，

或 R⁶ 為視情況以 C₁₋₄-烷氧基、-O-R⁸ 或 C₃₋₁₀-碳環基取代之 C₁₋₁₅-烷基；且

R⁸ 為 C₃₋₁₀-碳環基，較佳為苯基。

本發明之第二目的係提供一種為鹽或兩性離子態之下式 Ia 化合物



其中

R¹ 及 R³ 各獨立為 C₃₋₁₅-碳環基或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜環子之 5-至 12-員雜環基；

R² 為氫、羥基或視情況以羥基取代之 C₁₋₄-烷基；

J 及 K 二者均獨立為 C₁₋₂-伸烷基，

或 J 及 K 之一為化學鍵，且另一為 C₁₋₂-伸烷基；

L 為 C₁₋₂-伸烷基；

R⁴ 為 C₁₋₄-烷基；

R⁵ 為以 -OR⁶、-O-CO-R⁶ 或 -CO-O-R⁶ 取代之 C₁₋₈-烷基；且

R^6 為 C_{1-8} -烷基、 C_{3-15} -碳環基或具有至少一選自氮、氧及硫之環雜原子之5-至12-員雜環基。

較佳之化合物亦包含為鹽或兩性離子態之式Ia化合物，其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-15} -碳環基；

R^2 為羥基；

J為化學鍵；

K為 C_{1-2} -伸烷基；

L為 C_{1-2} -伸烷基；

R^4 為 C_{1-4} -烷基；

R^5 為以 $-OR^6$ 取代之 C_{1-8} -烷基；且

R^6 為 C_{3-15} -碳環基。

最佳之化合物亦包含為鹽或兩性離子態之式Ia化合物，其中

R^1 及 R^3 各獨立為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基；

R^2 為羥基；

J為化學鍵；

K為 C_{1-2} -伸烷基；

L為 C_{1-2} -伸烷基；

R^4 為甲基；

R^5 為以 $-OR^6$ 取代之 C_{1-4} -烷基；且

R^6 為 C_{3-10} -碳環基，較佳為苯基。

式I之化合物為季胺鹽。適用之對等離子為醫藥可接受性對等離子，包含例如氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、

硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、對-氯苯甲酸鹽、二苯基乙酸鹽或三苯基乙酸鹽、鄰-羥基苯甲酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、1-羥基萘-2-甲酸鹽、3-羥基萘-2-甲酸鹽、甲烷磺酸鹽及苯磺酸鹽。

含鹼性中心之式I化合物可形成酸加成鹽，尤其是醫藥可接受性酸加成鹽。式I化合物之醫藥可接受性酸加成鹽包含無機酸之鹽，例如氫鹵酸如氫氟酸、鹽酸、氫溴酸或氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸，及有機酸如脂質單羧酸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸及丁酸，脂質羧基酸如乳酸、檸檬酸、酒石酸或蘋果酸，二羧酸如馬來酸或丁二酸，芳系羧酸如苯甲酸、對-氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸，芳系羧基酸如鄰-羥基苯甲酸、對-羥基苯甲酸、1-羥基萘-2-羧酸或3-羥基萘-2-羧酸，及磺酸如甲烷磺酸或苯磺酸。此等鹽可藉由已知之形成鹽程序，自式I化合物製備。

含酸如羧酸之式I化合物亦可與鹼形成鹽，尤其是如技藝中習知之醫藥可接受性鹼；適用之該鹽包含金屬鹽，尤其是鹼金屬或鹼土金屬鹽，如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，或與銨之鹽，或醫藥可接受之有機胺鹽，或雜環鹼如乙醇胺、苄基胺或吡啶之鹽。此等鹽可藉由已知之形成鹽程序由式I之化合物製備。

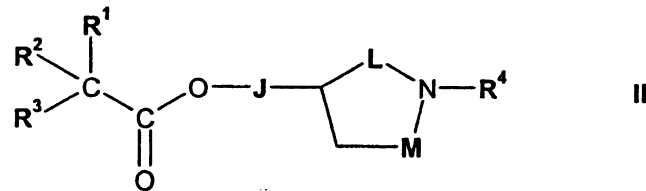
對於含一或多個對掌中心之彼等化合物，化合物係以各別之光學活性異構物形式存在，或以其混合物例如消旋體

或非立體異構物形式存在。例如對於以J表示之基團在附接環碳原子處產生對掌中心之比等化合物，四級氮原子亦為對掌中心，且因此存在四個可能之非立體異構物。本發明包含個別之光學活性R及S異構物以及混合物二者，例如其消旋體或非立體異構物之混合物。本發明最佳之化合物為單一異構物，單一對映體或單一非立體異構物。意外的，此等單一異構物可選擇混合物之最有效成分，且意外的可在M3受體處提供改善之駐留時間，因此可在長期作用下輸送藥劑，由其適用於每日一次劑量之藥劑。

本發明之最佳化合物為以下實例中所述者。

本發明亦提供一種製備式I化合物之方法，該方法包括：

(i) (A)使下式II之化合物或其保護態

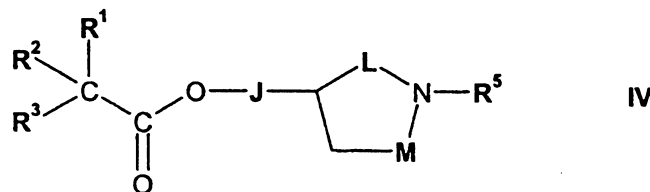


其中R¹、R²、R³、R⁴、J、L及M均如之前之定義，與下式III之化合物反應



其中R⁵之定義如前，且X為氯、溴或碘；

(B)使下式IV之化合物或其保護態

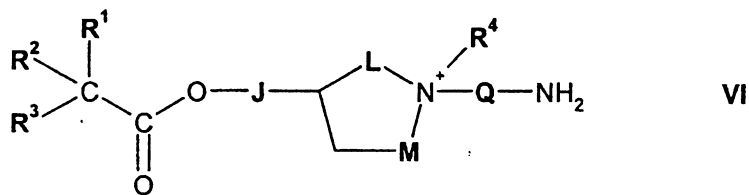


其中R¹、R²、R³、R⁵、J、L及M均如之前之定義，與下式V之化合物反應

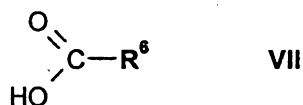


其中 R^4 之定義如前，且X為氯、溴或碘；

(C)對於式I化合物(其中 R^5 為 $-Q-NH-CO-R^6$)之製備，係使下式VI之化合物或其保護態



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、J、L及M均如之前之定義，且Q為 C_{1-10} -伸烷基，與下式VII之化合物或其形成醯胺之衍生物反應



其中 R^6 係如之前之定義；或

(D)對於式I化合物(其中 R^5 為以經羧基取代之 C_{3-15} -碳環基取代的 C_{1-10} -烷基)之製備，係使式I之化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、J、L及M均如之前之定義，且 R^5 為以經 $-COOC_{6-10}$ -芳基或 $-COO-C_{7-15}$ -芳烷基取代之 C_{3-15} -碳環基取代的 C_{1-10} -烷基)轉化；且

(ii)回收為鹽或兩性離子態之產物。

製程變化(A)可使用如隨後於實例中敘述之使飽和雜環胺與鹵化物或類似物反應之已知程序進行。該反應一般係在有機溶劑中進行，例如二甲基亞砷、二甲基甲醯胺、乙醚、乙腈或丙酮。反應係在 $20^{\circ}C$ 至 $120^{\circ}C$ ，且一般係在室溫至 $80^{\circ}C$ 下進行。

製程變化(B)可使用如隨後於實例中敘述之使飽和雜環胺與鹵化物或類似物反應之已知程序進行。該反應一般係

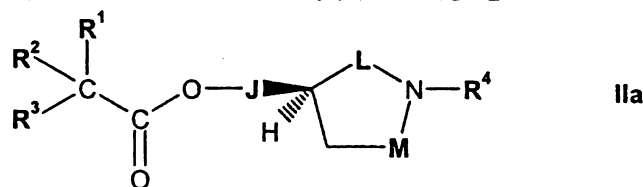
在有機溶劑中進行，例如二甲基亞砷、二甲基甲醯胺、乙醚、乙腈或丙酮。反應係在20°C至120°C，且一般係在室溫至80°C下進行。

製程變化(C)可使用使羧酸(或其形成醯胺之衍生物如酸鹵化物衍生物)與胺或類似物如隨後實例中所述般反應之已知程序進行。該反應一般係使用有機溶劑如二甲基甲醯胺，在一或多種偶合劑例如O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟-磷酸鹽(HATU)及鹼例如二異丙基乙胺(DIPEA)存在下，藉由使羧酸與胺反應進行。適當之反應溫度為10°C至40°C，例如室溫。

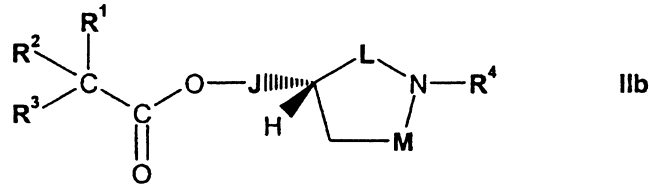
製程變化(D)可如隨後實例中所述般，使用使酯轉化形成相對應羧酸或類似物之已知程序進行。該反應一般可藉由例如在有機溶劑如二甲基甲醯胺中以10%鈀/碳催化性氫化進行。反應一般係在室溫下進行。

當式II之化合物為單一對映體或為非對掌性，則三級胺烷化獲得式I化合物可形成非立體異構物之混合物。此等異構物可藉由慣用之技術分離，例如分段結晶或管柱層析。

式II之化合物可以個別光學活性異構態或其混合物存在，例如消旋體會非立體異構物之混合物。較佳之式II化合物為下式IIa或IIb之化合物或其保護態

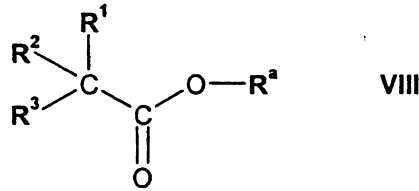


或

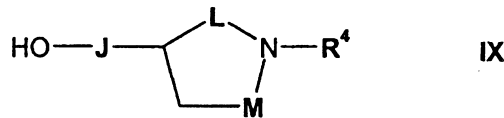


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 J 、 L 及 M 均如之前之定義。

式 II 之化合物為已知或可藉由使下式 VIII 之化合物或其保護態

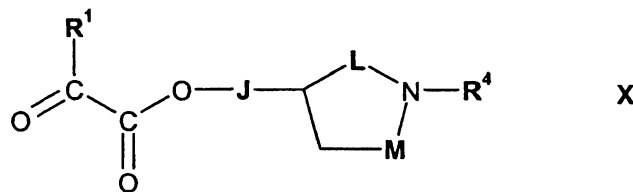


其中 R^1 、 R^2 及 R^3 均如之前定義，且 R^2 為 C_{1-4} -烷基，與下式 IX 之化合物反應製備

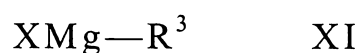


其中 R^4 、 J 、 L 及 M 均如之前之定義。該反應可如隨後實例中所述般，使用使羧酸酯與醇或類似物反應之已知程序進行。該反應一般係在有機溶劑例如環己烷或甲苯中，且較佳在鹼金屬例如鈉存在下，且在惰性氣體如氬氣中進行。該反應係在 40°C 至 120°C 之溫度下進行，但較佳在回流條件下進行。

式 II 之化合物(其中 R^2 為羥基)可藉由使下式 X 之化合物或其保護態



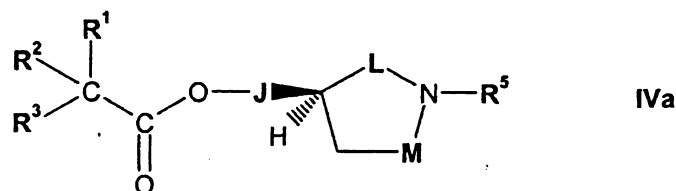
其中 R^1 、 R^4 、 J 、 L 及 M 均如之前定義，與下式 XI 之化合物



其中 R^3 係如之前之定義且 X 為氯、溴或碘反應製備。

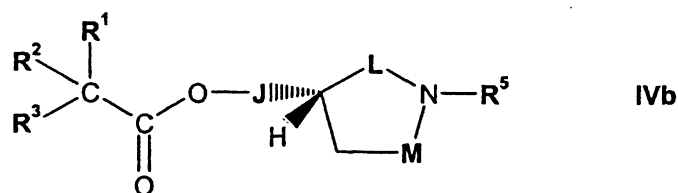
式 III 之化合物為已知，或可藉由如隨後實例中所述般以已知程序或類似物製備。

式 IV 之化合物可以個別光學活性異構物態或以其混合物存在，例如消旋體或非立體異構物混合物。較佳之式 IV 化合物為下式 IVa 或 IVb 之化合物或其保護態



IVa

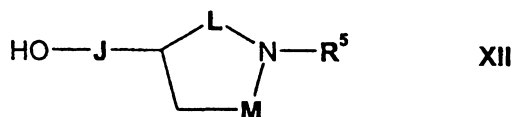
或



IVb

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 J 、 L 及 M 均如之前定義。

式 IV 之化合物可藉由使 VIII 之化合物或其保護態(其中 R^1 、 R^2 及 R^3 係如之前定義，且 R^a 為 C_{1-4} -烷基)與下式 XII 之化合物反應製備

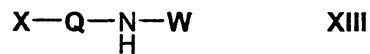


XII

其中 R^5 、 J 、 L 及 M 均如之前定義。反應可如隨後實例中所述般，使用使羧酸酯與醇或其類似物反應之已知程序進行。該反應一般係在有機溶劑例如環己烷或甲苯中，較佳在鹼金屬例如鈉存在下且在惰性氣體如氫氣中進行。反應可在 40°C 至 120°C 之溫度，且較佳在回流條件下進行。

式 V 之化合物為已知，或可如隨後之實例中所述般，以已知程序或類似物製備。

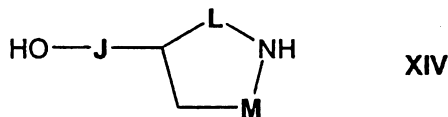
式 VI 之化合物為新穎，且可藉由使式 II 之化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、J、L 及 M 均如之前之定義)與下式 XIII 之化合物反應製備



其中 X 為氯、溴或碘，Q 為 C_{1-10} -伸烷基且 W 為保護基。該反應可如隨後實例中所述般，使用使雜環胺與鹵烷基胺或類似物反應之已知程序進行。反應係在有機溶劑中例如二甲基甲醯胺中方便的進行。反應可在 40°C 至 80°C ，較佳 50°C 至 70°C 間，尤其約 60°C 之溫度下進行。保護基較佳為第三丁氧基羰基。

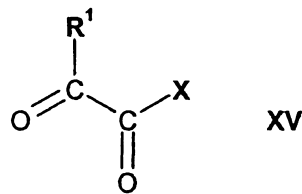
式 VII 或 VIII 之化合物為已知，或可如隨後之實例中所述般，藉由已知之程序或類似物製備。

式 IX 及 XII 之化合物為已知，或可藉由使相對應之二級胺烷化製備。例如，式 IX 之化合物(其中 R^4 為甲基)可在甲酸存在下，藉由使下式 XIV 之化合物



其中 J、L 及 M 均如之前之定義，與甲醛反應製備。該反應一般係在溶劑例如水中，溫度 40°C 至 120°C ，但較佳約 80°C 下進行。或者，式 X 之化合物可藉由使式 XII 之化合物(其中 J、L 及 M 均如之前之定義)與式 III 之化合物(其中 R^5 係如之前之定義，且 X 為氯、溴或碘)反應製備。該反應一般係在鹼例如碳酸鉀存在下，於有機溶劑例如乙腈中，溫度 40°C 至 120°C 下進行。

式X之化合物可藉由使式IX之化合物(其中R⁴、J、L及M均如之前之定義)與下式XV之化合物反應製備



其中R¹係如之前之定義，且X為氯、溴或碘。

式XI、XIII、XIV或XV之化合物為已知，或可如隨後之實例中所述般，藉由已知之程序或類似物製備。

當本文參考保護之官能基或保護基時，該保護基可依據官能基之性質選擇，例如如有機合成之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), T.W. Greene及P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, 第三版，1999中所述般，該參考文獻亦敘述適合以氫置換保護基之程序。

式I之化合物為季銨鹽，且可使用離子交換層析在不同鹽態之間轉化。該化合物可以水合物或含供結晶用之溶劑之溶劑化物形式獲得。式I之化合物可自反應混合物回收，且使用已知之方法純化。化合物先分離成非立體異構物混合物，然而，大部分情況下於本發明醫藥組合物中較佳使用單一對映體或非立體異構物。

醫藥可接受性鹽或兩性離子態(此後均稱之為本發明藥劑)之式I化合物可用作醫藥。本發明亦提供用作醫藥之醫藥可接受性鹽或兩性離子態之式I化合物。本發明之藥劑用作毒菌鹼拮抗劑，尤其是毒菌鹼M3受體拮抗劑，因此可作為支氣管擴張之抑制劑。

本發明藥劑在人類毒菌鹼乙醯膽素M3受體處之親合力(Ki)可以競爭過濾結合分析，以輻射標示之拮抗劑[³H]n-甲基苜蓿鹼甲基膽鹼(NMS)測定。

將由CHO細胞安定製備之薄膜以10微克蛋白質/洞之人類M3受體感染，再以連續稀釋之本發明藥劑，Kd濃度(0.25 nM)之[³H]NMS及分析緩衝液(20毫莫耳HEPES、1毫莫耳MgCl₂，pH 7.4)於室溫下培養17小時。分析在最終二甲基亞砷濃度為1%存在下，於250微升最終體積下進行。[³H]NMS之全部結合係在沒有本發明藥劑下，以相同取代體積之分析緩衝液測定。非特定結合之[³H]NMS係在300 nM ipratropium溴化物存在下測定。培養時段過後，使用BrandelTM過濾收取器，將薄膜收取在含0.05%聚乙烯亞胺之UnifilterTM GF/B過濾板上。使過濾版在350°C下烘乾二小時，接著添加MicroscintTM "O" 雞尾酒，且使用³H-Scintillation協定，於Packard TopcountTM閃火器上讀取。所有IC₅₀均在XL-Fit繪圖包協助下計算，且K_i值係使用Cheng-Prusoff校正(Cheng Y., Prusoff W. H. (1973) 生化醫藥(*Biochem. Pharmacol.* 22 3099-3109)演算。

以下實例之化合物之IC₅₀值於上述分析下低於1 μM。例如，實例1a, 1b, 2, 13, 25, 29, 46b, 47b, 49, 63, 88, 95, 96a及97b之化合物之M3 K_i值分別為1.4, 1.3, 2.14, 0.39, 3.7, 0.41, 0.64, 0.55, 0.68, 0.33, 0.88, 0.44, 0.2及0.75 nM。

考量乙醯膽鹼與M3毒菌鹼受體結合之抑制，因此本發明之藥劑可用於治療因毒菌鹼M3受體調節之症狀，尤其是因

增加副交感神經狀態導致例如過度之腺分泌或平滑肌收縮之症狀。依據本發明之治療可根據症狀治療或預防。

考量抗毒菌鹼之活性，本發明之藥劑可用於使支氣管平滑肌鬆弛，且減輕支氣管擴張。支氣管擴張之減輕可以如 Chong 等人，醫藥毒性、方法期刊 (*J. Pharmacol. Toxicol. Methods*) 1998, 39, 163，Hammelmann 等人，*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 766 之活體內體積變化描計模型及類似模型之模型測量。本發明之藥劑因此可用於治療阻塞性或發炎性呼吸道疾病。由其長效之觀點，可每天投藥一次本發明之藥劑以治療該疾病。依另一目的，本發明之藥劑通常呈現顯現一般對 β_2 促效或遭遇到之副作用低發生率之特性，如心跳過速、腫瘤及坐立不安，因此該藥劑適用於阻塞性或發炎性呼吸道疾病之需要(急救)治療以及預防治療。

本發明適用之發炎性或阻塞性呼吸道疾病包含任一型態或起因之氣喘，包含體質(非過敏性)氣喘及非因體質(過敏性)氣喘。須了解氣喘之治療亦包含例如年齡4或5歲以下，呈現發出氣喘聲症狀且診斷或可診斷出"氣喘嬰兒"，建立病患主要醫藥關係之類型以及目前已經確定初期或早期氣喘之病患之標第之治療。(為方便起見，該特殊之氣喘症狀稱之為"氣喘嬰兒症候群")。

氣喘治療上之疾病預防效力係藉由降低急性氣喘或甲狀腺壓縮侵襲之頻度或嚴重性，改善肺部功能或改善空氣道過度反應獲得證明。其可藉由降低其他症狀治療之需求獲

得證明，亦即當其發生時可治療或限制或減退病徵之發病，例如消炎(例如皮類固醇)或支氣管炎。氣喘之預防性效力對於有"早晨心臟猝壓"傾向之患者尤其明顯。"早晨心臟猝壓"為一種已知之氣喘症狀，常見於實質百分比之氣喘患者上，其特徵為氣喘發病例如在約1小時至約4至6分鐘，亦即通常在與任一先前投藥之症狀性氣喘治療實質一段時間時。

本發明可應用之其他發炎或阻塞性呼吸道疾病及症狀包含成年人/急性呼吸不順症狀(ARDS)、慢性阻塞性肺病、呼吸道疾病(COPD或COAD)，包含慢性支氣管炎或伴隨之呼吸不順、肺氣種、以及因其他藥物治療造成之空氣道過度反應加劇，尤其是其他吸入性藥物治療。本發明亦可用於治療任一類型或基因之支氣管炎，包含例如急性、鼻黏膜炎、喉頭炎、慢性或肺結核支氣管炎。本發明可應用之另一種發炎或阻塞性空氣道疾病包含任一類型或基因之肺塵病(一種發炎，常見於職業性肺部疾病，通常會伴隨著呼吸道阻塞，有慢性或急性，且係重複吸入灰塵引起)，包含例如鋁沉積症、碳末沉積症、石綿沉積症、石棉入肺病、囊胞纖維症、睫毛脫落、鐵質沉著、矽肺病、煙草末沉著及棉屑沉積症。

關於其抗毒菌鹼活性，本發明之藥劑亦可用於治療需要使子宮、膀胱或血管系統之平滑肌鬆弛之症狀。其因此可用於預防或減輕懷孕之早期疼痛。其亦可用於治療慢性及急性蕁麻疹、牛皮癬、過敏性結膜炎、天疱瘡、鼻炎包

含過敏性鼻炎，著色性蕁麻疹、小便失調如小便失禁(尤其是因膀胱過度活化造者)、頻尿症、神經性或不穩定之膀胱、海綿體病及慢性膀胱炎；腸胃道疾病如腸燥症、痙攣性結腸炎、憩室炎及消化性潰瘍、及心血管疾病如迷走神經引發之靜脈心博舒緩，以及眼睛視力暫停。

本發明之藥劑亦可用作與其他醫藥物質併用之輔治療劑，如消炎、支氣管炎、抗組織胺、解充血或止咳藥物物質，尤其是治療阻塞或發炎之呼吸道疾病，如之前提及者，例如作為該藥物治療活性之可能者，或作為降低該藥物劑量需求或可能之副作用之方法。本發明之藥劑可與其他醫藥物質依固定之醫藥組成混合，或可與其他醫藥物質在之前、同時或之後分開投藥。據此，本發明包含之前敘述之本發明藥劑與消炎、支氣管或抗組織胺、解充血或止咳醫藥物質之結合物，本發明之該藥劑與該醫藥物質係在相同或不同之醫藥組合物中。

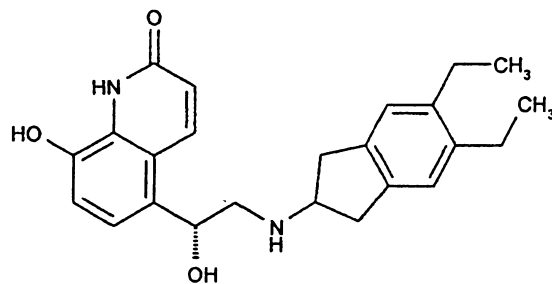
該消炎藥包含類固醇，例如葡可太類固醇(glucocorticosteroids)如必達松那(budesonide)、必卡美松(beclamethasone)、服替卡松(fluticasone)、西雷松那(ciclesonide)或莫美塔松(mometasone)，或WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879或WO 02/00679，尤其是實例3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99及101中所述之類固醇，及非類固醇之類固醇促效劑，如WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195、WO 04/005229中所述者；LTB4拮抗劑如

US5451700 以及 LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247中所述者；LTD4拮抗劑如莫塔盧卡斯 (montelukast) 及莎服盧卡斯 (zafirlukast)；PDE4抑制劑如析羅米斯特 (cilomilast)(Ariflo[®] GlaxoSmith Kline)、Roflumilast (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、Arofylline (Almirall Prodesfarma)及PDI 89659 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 及 WO 04005258 (Merck), 以及WO 98/18796及WO 03/39544中所述者；A2a促效劑如EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462及WO 03/086408中所述者；A2b拮抗劑如WO 02/42298中所述者。

本發明之藥劑可用於與化學激素受體拮抗劑、鈣通道封阻劑、 α -腎上腺皮質素拮抗劑、多巴安促效劑、內皮素拮抗劑、物質-P拮抗劑、5-LO抑制劑、VLA-4拮抗劑及茶鹼

結合治療。

本發明之藥劑尤其亦可用作與 β -2腎上腺皮質素促效劑或皮質類固醇併用之輔治療劑。適用之 β -2腎上腺皮質素促效劑包含莎比塔醇(salbutamol)、特必塔琳(terbutaline)、莎美特醇(salmeterol)，尤其是夫莫特醇(formoterol)及其醫藥接受性鹽，及WO 00/75114之式I化合物(游離態或鹽態或溶劑化物態)，該文獻併入本文中供參考，較佳，其實例之化合物，尤其是下式之化合物及其醫藥接受性鹽。



以及WO 04/16601之式I化合物(游離態或鹽態或溶劑化物態)，較佳為實例1、3、4、5及79之化合物。

輔治療用抗組織胺藥物包含析特里景(cetirizine)鹽酸鹽、乙醯胺基酚(acetaminophen)、雷馬斯汀(clemastine)富馬酸鹽、普美塞辛(promethazine)、羅壘替丁(loratidine)、第羅壘替丁(desloratidine)、二苯基氫胺及非梭非那丁(fexofenadine)鹽酸鹽、阿替斯汀(activastine)、阿鐵米唑(astemizole)、雜雷斯汀(azelastine)、依貝斯汀(ebastine)、依匹那斯汀(epinastine)、咪唑雷斯汀(mizolastine)及鐵非那啶(tefenadine)。

本發明藥劑與 β -2腎上腺皮質素促效劑、類固醇、PDE4抑制劑、A_{2a}促效劑、A_{2b}促效劑及LTD₄拮抗劑之一之結合

物可用於例如治療呼吸道疾病，包含氣喘尤其是COPD。較佳之三重結合物包括本發明藥劑、 β -2腎上腺皮質素受體促效劑及類固醇。

依據前述，本發明亦提供治療阻塞性或發炎性呼吸道疾病之方法，該方法包括對需要之標的，尤其是人類標的投予前述之式I化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。本發明另一目的係提供用於製備治療阻塞性或發炎性呼吸道疾病之前述式I化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。

本發明之藥劑可以任一種適當之路徑例如口服，以例如錠劑或膠囊之形式投藥；非經腸胃例如靜脈投藥；對皮膚局部投藥例如治療牛皮癬；經鼻投藥例如治療枯草熱；或較佳吸入投藥，尤其是治療發炎或阻塞性空氣道疾病。尤其，本發明之藥劑可以吸入調配物輸送以治療COPD及氣喘。

本發明亦提供一種醫藥組合物，包括游離態或醫藥可接受鹽形式或其溶劑化物態之式I化合物，其可視情況與醫藥可接受之稀釋劑或載劑併用。該組合物可使用慣用之稀釋劑或賦型劑及先前技藝已知之技術製備。因此口服劑型可包含錠劑及膠囊。局部投藥用之調配物可為乳霜、軟膏、凝膠之形式或經皮輸送系統，例如貼片之形式。吸入用組合物可包括氣溶膠或其他可霧化調配物或乾燥粉末調配物。

當組合物包括氣溶膠調配物時，較佳含例如氫-氟-烷(HFA)推進劑，如HFA134a或HFA227或此等之混合物，且可

含一種或多種技藝中已知之共溶劑如乙醇(至多20 wt%)，及/或一種或多種介面活性劑如油酸或山梨糖醇酐三油酸酯，及/或一種或多種結塊劑如乳糖。當組合物包括乾粉調配物時，其較佳含例如具有粒徑至多10微米之式I化合物，且可視情況與期望粒徑分布之稀釋劑或載劑如乳糖，及可協助避免因水氣造成之產物效能受損之化合物例如硬脂酸鎂併用。當組合物包括霧化調配物時，其較佳含例如可溶解或懸浮在含水、共溶劑如乙醇或丙二醇及安定劑(可為介面活性劑)之載劑中之式I化合物。

本發明亦包含(A)吸入形式之游離態或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物之前述式I化合物，(B)可吸入之醫藥包括與可吸入態之醫藥可接受性載劑一起之可吸入態化合物；(C)醫藥產物包括與吸入裝置相關之吸入形式化合物；及(D)含成可吸入態之化合物之吸入裝置。

本發明實務中所用本發明藥劑之劑量當然依例如欲治療之特殊症狀、期望之作用及投藥模式而變。通常，吸入投藥之適當每日劑量為0.0001至30毫克/公斤，一般為每一病換0.01至10毫克，但針對口服投藥，適用之每日劑量為0.01至100毫克/公斤。

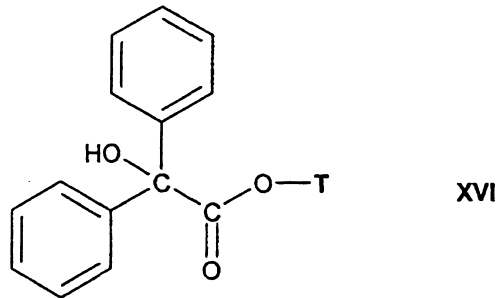
本發明將以以下實例說明。

實例

此等實例之所有化合物均先分離成在四級氮原子處之非立體異構物之混合物。但此等實例中提出之單獨非立體異構物係藉由使該混合物分段結晶分離。此等單一異構物之

立體化學係由 NMR 及 / 或 X 射線結晶測定。

最佳之式 I 化合物包含下式 XVI 之化合物



其中之 T 係如下表 1 中所示，此後將敘述製法。所有化合物均為四級銨鹽。該表亦顯示質譜儀數據。相關之對等離子係於相關之製法中確認。

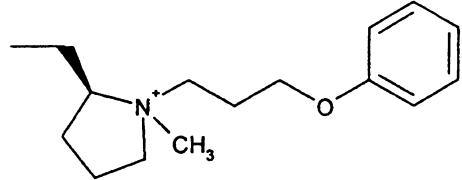
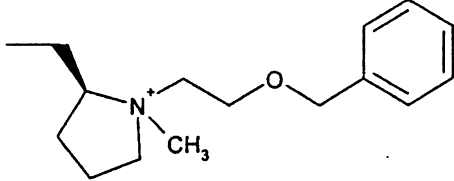
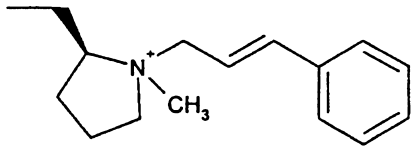
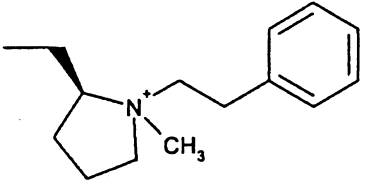
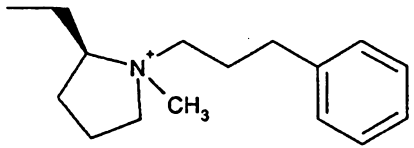
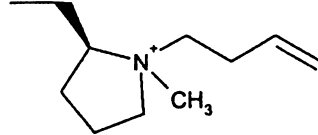
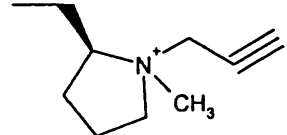
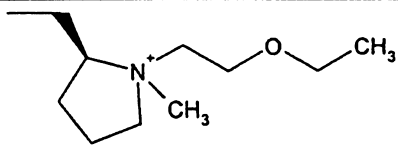
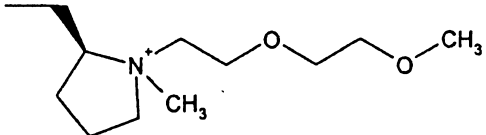
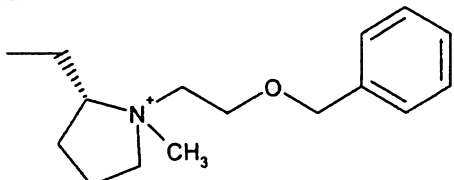
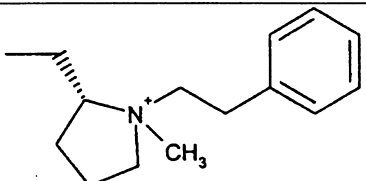
表 1

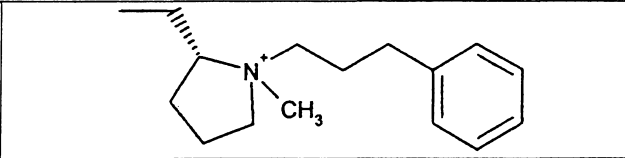
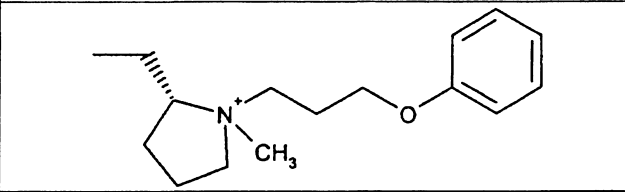
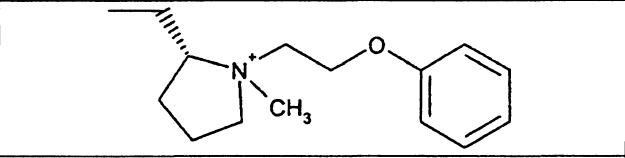
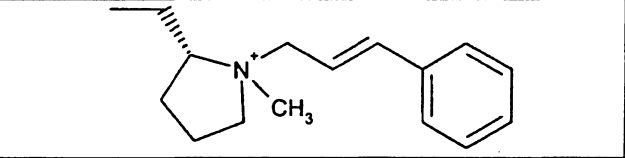
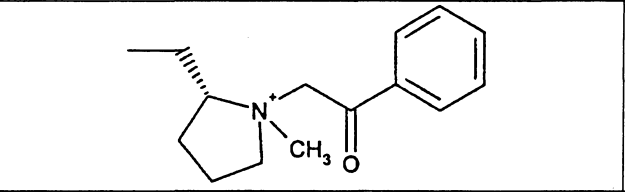
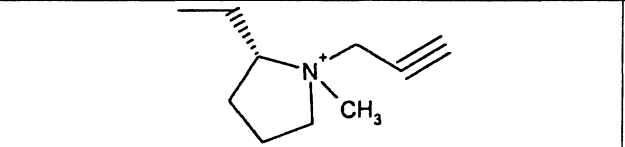
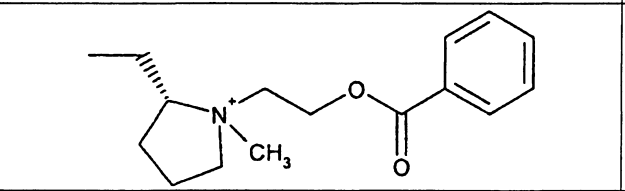
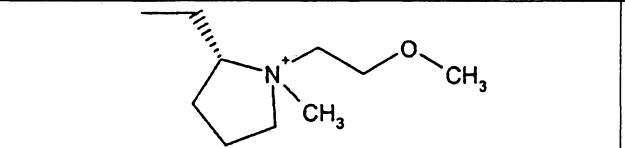
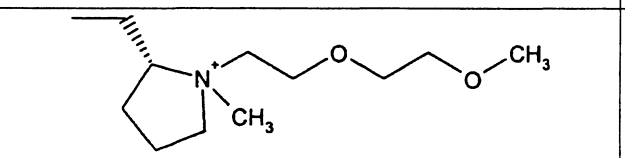
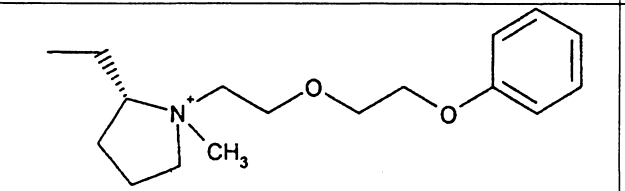
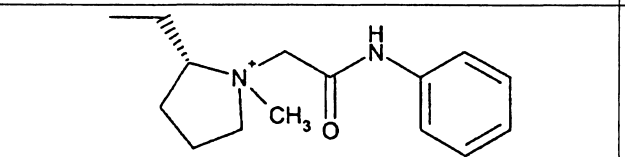
Ex.	T	M _s M ₊
1a		446.32
1b		446.27

另外最佳之式 I 化合物為式 XVI 之化合物，其中 T 係如下表 2 及 3 中所示，其製法敘述於後。所有化合物均為四級銨鹽。該表亦顯示質譜數據。相關之對等離子係於相關之製法中確認。

表 2

Ex.	T	M _s M ₊
2		434.34

3		460.35
4		460.33
5		442.31
6		430.32
7		444.33
8		380.29
9		364.25
10		398.31
11		428.34
12		460.36
13		430.32

14		444.34
15		460.39
16		446.36
17		442.36
18		444.34
19		364.3
20		474.37
21		384.39
22		428.36
23		490.39
24		459.33