

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-511557

(P2004-511557A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 451/10	C07D 451/10	4C064
A61K 31/439	A61K 31/439	4C084
A61K 45/00	A61K 45/00	4C086
A61P 1/06	A61P 1/06	4H006
A61P 9/06	A61P 9/06	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-536281 (P2002-536281)	(71) 出願人	503137975
(86) (22) 出願日	平成13年9月28日 (2001. 9. 28)		ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成15年4月14日 (2003. 4. 14)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/011226		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02002/032899		コマンドイトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日	平成14年4月25日 (2002. 4. 25)		ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
(31) 優先権主張番号	100 50 994.0		ハイム アム ライン (番地なし)
(32) 優先日	平成12年10月14日 (2000. 10. 14)	(74) 代理人	100059959
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 中村 稔
		(74) 代理人	100067013
			弁理士 大塚 文昭
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100065189
			弁理士 穴戸 嘉一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬として利用可能な新規抗コリン作用物質及びその調製方法

(57) 【要約】

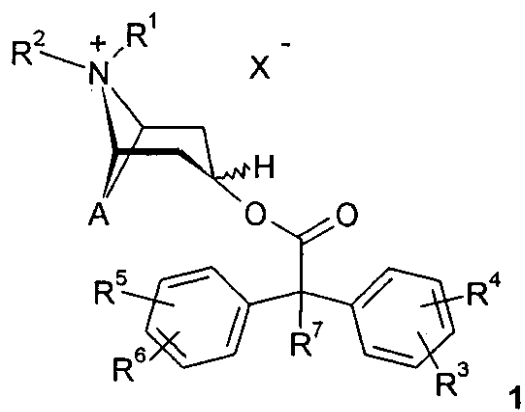
本発明は、一般式(1)の新規抗コリン作用物質に関する(式中、A、X⁻、及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷は明細書及び請求項において与えられる意味を持つ)。本発明はまた、これらの物質の薬としての使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 1 の化合物、及び、独立した光学異性体、独立した鏡像異性体の混合物、又はそれらのラセミ化合物の形でもよい前記化合物。

【化 1】

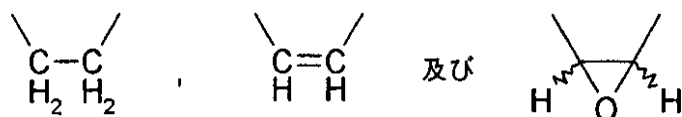


10

(式中、

A は、以下より選択される二重結合基を表し；

【化 2】



20

X⁻ は、一価の陰電荷を有するアニオンを表し；

R¹ 及び R² は、C₁ - C₄ - アルキルを表し、これはヒドロキシ又はハロゲンで置換されてもよく；

R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は同一又は異なってもよく、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキルオキシ、ヒドロキシ、CF₃、CN、NO₂ 又はハロゲンを表し；

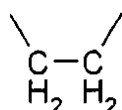
30

R⁷ は、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキルオキシ、C₁ - C₄ - アルキレン - ハロゲン、ハロゲン - C₁ - C₄ - アルキルオキシ、C₁ - C₄ - アルキレン - OH、CF₃、- C₁ - C₄ - アルキレン - C₁ - C₄ - アルキルオキシ、- O - COC₁ - C₄ - アルキル、- O - COC₁ - C₄ - アルキル - ハロゲン、- O - COCF₃ 又はハロゲンを表す。

ただし、

A が以下のものを表し、

【化 3】



40

R¹ 及び R² がメチルを表し、

R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ が水素を表す場合、

R⁷ は水素ではない。))

【請求項 2】

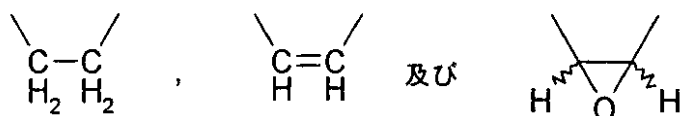
請求項 1 記載の一般式 1 の化合物、及び、独立した光学異性体、独立した鏡像異性体の混合物、又はそれらのラセミ化合物の形でもよい前記化合物。

(式中、

50

A は、以下より選択される二重結合基を表し；

【化 4】



X^- は、クロリド、ブロミド、メチルサルフェート、4 - トルエンスルホネート及びメタンスルホネートより選択される一価の陰電荷を有するアニオンを表し；

R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、メチル、エチル、*n* - プロピル及び *iso* - プロピルより選択される基を表し、これらはヒドロキシ又はフッ素で置換されていてもよく；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、 CN 、 CF_3 又は NO_2 を表し；

R^7 は、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、 $-CH_2 - F$ 、 $-CH_2 - CH_2 - F$ 、 $-O - CH_2 - F$ 、 $-O - CH_2 - CH_2 - F$ 、 $-CH_2 - OH$ 、 $-CH_2 - CH_2 - OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2 - OMe$ 、 $-CH_2 - CH_2 - OMe$ 、 $-CH_2 - OEt$ 、 $-CH_2 - CH_2 - OEt$ 、 $-O - COMe$ 、 $-O - COEt$ 、 $-O - COCF_3$ 、 $-O - COCF_3$ 、フッ素、塩素又は臭素を表す。) 10

10

20

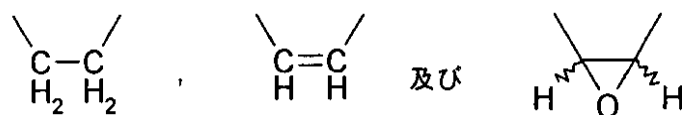
【請求項 3】

請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物、及び、独立した光学異性体、独立した鏡像異性体の混合物、又はこれらのラセミ化合物の形でもよい前記化合物。

(式中、

A は、以下より選択される二重結合基を表し；

【化 5】



X^- は、クロリド、ブロミド及びメタンスルホネートより選択される一価の陰電荷を有するアニオンを表し；

R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、メチル及びエチルより選択される基を表し、これらはヒドロキシ又はフッ素で置換されていてもよく；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素を表し；

R^7 は、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、 CF_3 又はフッ素を表す。) 30

30

40

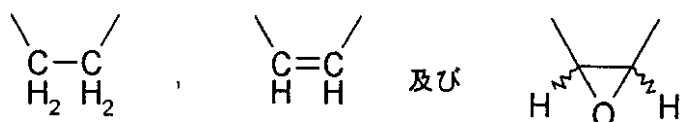
【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物、及び、独立した光学異性体、独立した鏡像異性体の混合物、又はこれらのラセミ化合物の形をとってもよい前記化合物。

(式中、

A は、以下より選択される二重結合基を表し；

【化 6】



50

X^- はプロミドを表し；

R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、メチル及びエチルより選択される基を表し；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なってもよく、水素、メチル、メチルオキシ、塩素又はフッ素を表し；

R^7 は水素、メチル又はフッ素を表す。）

【請求項 5】

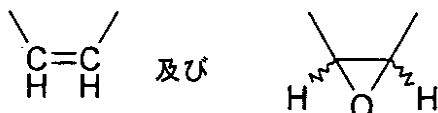
請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物、及び、独立した光学異性体、独立した鏡像異性体の混合物、又はこれらのラセミ化合物の形をとってもよい前記化合物。

(式中、

A は、以下より選択される二重結合基を表し；

10

【化 7】



X^- はプロミドを表し；

R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、メチル又はエチルを表し；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なってもよく、水素又はフッ素を表し；

R^7 は水素、メチル又はフッ素を表す。）

20

【請求項 6】

薬としての、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物の使用。

【請求項 7】

抗コリン作用が治療上の利点を発展させ得るような疾患を治療する薬を調製するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物の使用。

【請求項 8】

喘息、COPD、迷走神経誘導性の洞性徐脈、心律動疾患、消化管の痙攣、尿路の痙攣又は月経不順の治療薬としての、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物の使用。

【請求項 9】

30

有効成分として一つないしはそれ以上の請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物又はその生理的に許容される塩を含み、これに組み合わせて任意に通常の賦形剤及び/又は担体を含んでもよい医薬品。

【請求項 10】

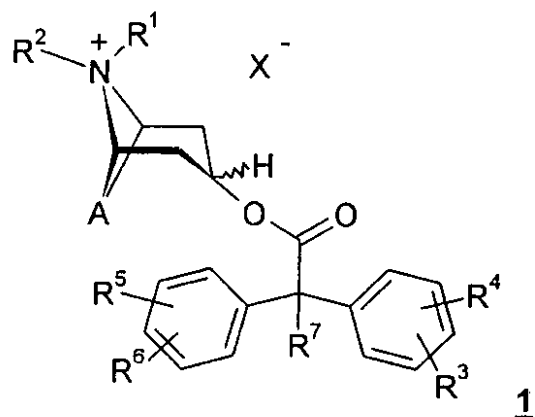
一つないしはそれ以上の式 1 の化合物に加えて、様物質、抗アレルギー薬、PAF-アンタゴニスト、ロイコトリエン-アンタゴニスト及びステロイドからなる群より選択される少なくとも一つ以上の有効成分をさらに含むことを特徴とする、請求項 9 記載の医薬品。

【請求項 11】

一般式 1 の化合物を調製する方法であって、

40

【化 8】

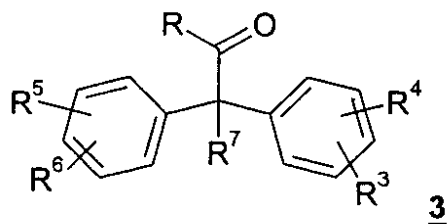


10

(式中、A、X⁻及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷の基は請求項1～5
 で与えられた意味を持つ)

第1段階において、一般式3の化合物を

【化 9】

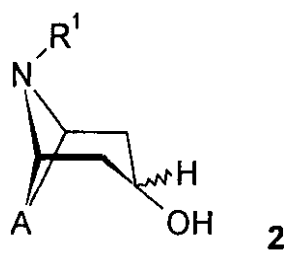


20

(式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷の基は請求項1～5で与えられた意味を持ち、
 Rは塩素又はC₁-C₄-アルキルオキシを表す)

式2の化合物と反応させて、

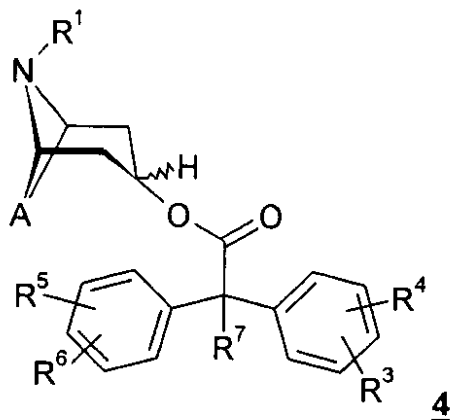
【化 10】



30

(式中、A及びR¹は請求項1～5で与えられた意味を持つ)
 式4の化合物を得、

【化 1 1】



10

(式中、A 及び R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 の基は請求項 1 ~ 5 で与えられた意味を持つ)

これをその後、化合物 $R^2 - X$ の反応により第四級化し

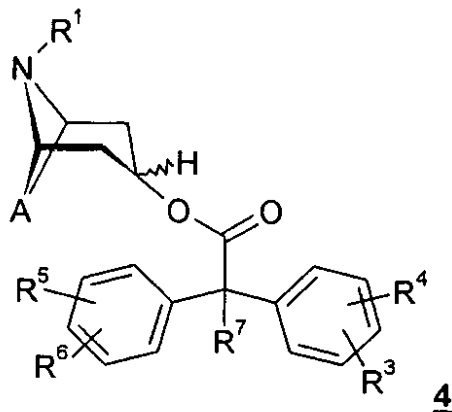
(式中、 R^2 及び X は請求項 1 ~ 5 で与えられる意味を持つ)、式 1 の化合物を得ることを特徴とする前記方法。

【請求項 1 2】

一般式 4 の中間生成物。

20

【化 1 2】

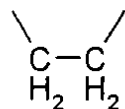


30

(式中、A 及び R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 の基は請求項 1 ~ 5 で与えられた意味を持つ。ただし、

A が以下のものを表し、

【化 1 3】



40

R^1 がメチルを表し、

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がハロゲンを表す場合、

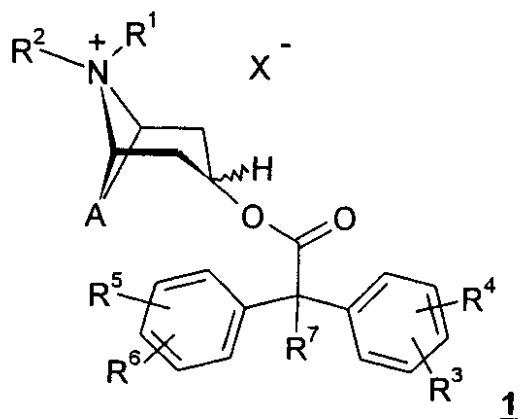
R^7 は n - プロピルではない。))

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般式 1 の新規抗コリン作用物質に関し

【化 1 4】



10

(式中、A、X⁻、及び、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷の基は、請求項及び明細書中において与えられた意味を持つ)、その調製方法及び薬としての使用に関する。

(背景技術)

抗コリン作用物質は、広範囲の病気に治療効果があるとして使用され得る。特に挙げられるのは、例えば、喘息又はCOPD(慢性閉塞性肺疾患)の治療である。これらの疾患治療のために、WO 92/16528はスコピン、トロペノール又はトロピンの基本構造を有する抗コリン作用物質を提案している。

20

WO 92/16528の根本的な目的は、長期的な活性に特徴付けられる抗コリン作用性効果を持つ化合物の調製である。この目標を達成するためにWO 92/16528は特に、スコピン、トロペノール又はトロピンのベンジル酸エステルを開示している。

慢性疾患の治療のためには、多くの場合、より長い活性持続時間を有する薬の調製が望まれる。一般にこのことは、治療的效果を達成するのに必要とされる有効成分の体内濃度が、頻繁な間隔で薬を再投与する必要なしに長時間保証されることを確実にする。さらに、有効成分を長時間の間隔で投与することは、患者の安寧に対して高度に貢献する。特に、1日に1回の投与(単回投与)での治療的使用が可能で医薬組成物の調製が望ましい。1日1回の薬の使用は、患者は1日のうちの特定の時刻における規則的な薬の服用に比較的早く順応できるという点で優れている。

30

1日1回服用する薬として使用される目的で投与される有効成分は、特定の要求を満たさねばならない。まずは、望まれる活性が薬の投与後相対的に早く開始されるべきであり、理想的には、投与後かなり長い時間にわたってできるだけ一定な効果を有すべきである。その反面、薬の活性持続時間は、実質的に約1日の期間を越えてはならない。理想的には、有効成分が、治療上有益な量の有効成分を含む1日1回投与する薬の調製を計画的に調節し得るような活動特性を有することである。

WO 92/16528が開示するスコピン、トロペノール及びトロピンのベンジル酸エステルは、上記の厳しい要求を満たさないことが見出されている。これらの極端に長い活性期間は約1日の上述期間をはるかに越えるため、これらは1日あたりの単回投与に治療上用いることができない。

40

従って本発明の目的は、その活動特性によって1日1回投与する薬を調製することを可能にする、新規抗コリン作用物質を提供することである。本発明のさらなる目的は、相対的に早く開始される活性に特徴付けられる化合物を調製することである。本発明はさらに、早い活性開始の後、続く長時間にわたってできるだけ一定な活性を有する化合物の提供を目指す。本発明のさらなる目的は、治療上有益な量での活性持続時間が実質的に約1日の期間を越えない化合物を提供することである。最終的に、本発明は、治療的效果の優れた制御(例えば、体内における薬の蓄積によって引き起こされる副作用を伴わない、全治療的效果)を確実なものとする活動特性を有する化合物を提供することを目指す。

【0002】

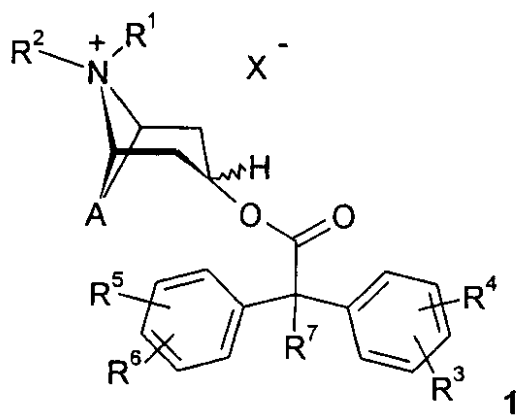
(発明の詳細な説明)

50

驚くべきことに、一般式 1 の化合物（式中、 R^7 の基はヒドロキシを表さない）を用いることにより、上記目的が達成されることを見出した。

従って、本発明は一般式 1 の化合物に関する。

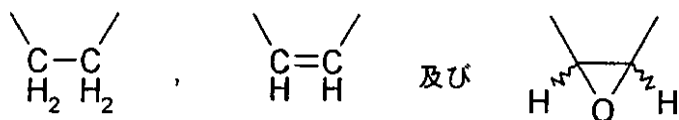
【化 1 5】



10

（式中、
A は以下より選択される二重結合基を表し；

【化 1 6】



20

X^- は一価の陰電荷を有するアニオンを表し；

R^1 及び R^2 は $C_1 - C_4$ - アルキルを表し、これはヒドロキシ又はハロゲンによって置換されていてもよく；

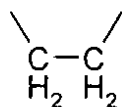
R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なってもよく、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキルオキシ、ヒドロキシ、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、又はハロゲンを表し；

R^7 は、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキルオキシ、 $C_1 - C_4$ - アルキレン - ハロゲン、ハロゲン - $C_1 - C_4$ - アルキルオキシ、 $C_1 - C_4$ - アルキレン - OH 、 CF_3 、 $-C_1 - C_4$ - アルキレン - $C_1 - C_4$ - アルキルオキシ、 $-O - COC_1 - C_4$ - アルキル、 $-O - COC_1 - C_4$ - アルキル - ハロゲン、 $-O - COCF_3$ 又はハロゲンを表す。

ただし、

A が以下のものを表し、

【化 1 7】



40

R^1 及び R^2 がメチルを表し、

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が水素を表す場合、

R^7 は水素ではない。）

【0003】

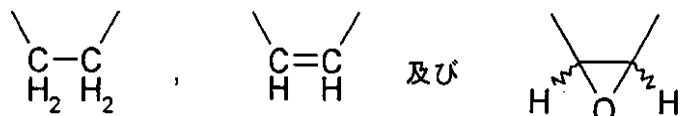
好ましい一般式 1 の化合物は、以下のものである。すなわち、

式中、

A は以下より選択される二重結合基を表し；

50

【化18】



X^- は、クロリド、ブロミド、メチルサルフェート、4-トルエンスルホネート及びメタンスルホネートより選択される一価の陰電荷を有するアニオンを表し、好ましくはブロミドであり；

R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、メチル、エチル、*n*-プロピル及び *iso*-プロピルより選択される基を表し、これらはヒドロキシ又はフッ素によって置換されていてもよく、好ましくは置換されていないメチルであり；

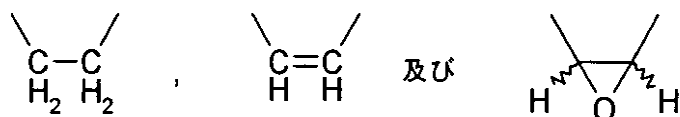
R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、 CN 、 CF_3 又は NO_2 を表し；

R^7 は、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、 $-CH_2-F$ 、 $-CH_2-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-F$ 、 $-O-CH_2-CH_2-F$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2-OMe$ 、 $-CH_2-CH_2-OMe$ 、 $-CH_2-OEt$ 、 $-CH_2-CH_2-OEt$ 、 $-O-COMe$ 、 $-O-COEt$ 、 $-O-COCF_3$ 、 $-O-COCF_3$ 、フッ素、塩素又は臭素を表す。

特に好ましくは、一般式 1 の化合物であって、式中、

A は以下より選択される二重結合基を表し；

【化19】



X^- は、クロリド、ブロミド及びメタンスルホネートより選択される一価の陰電荷を有するアニオンを表し、好ましくはブロミドであり；

R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、メチル及びエチルより選択される基を表し、これらはヒドロキシ又はフッ素で置換されていてもよく、好ましくは置換されていないメチルであり；

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同一又は異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素を表し；

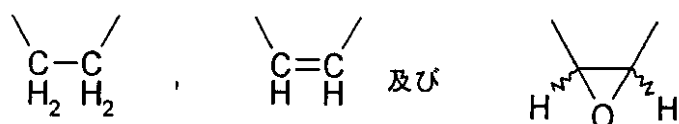
R^7 は、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、 CF_3 又はフッ素を表す。

【0004】

本発明による好ましい一般式 1 の化合物は、以下のものである。すなわち、式中、

A は以下より選択される二重結合基を表し；

【化20】



X^- はブロミドを表し；

R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、メチル及びエチルより選択される基を表し、

好ましくはメチルであり；

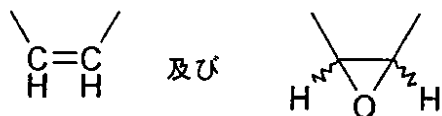
R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なってもよく、水素、メチル、メチルオキシ、塩素又はフッ素を表し；

R^7 は、水素、メチル又はフッ素を表す。

本発明において特に重要なのは、一般式 1 の化合物であって、式中、

A は以下より選択される二重結合基を表し；

【化 2 1】



10

X^- はプロミドを表し；

R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、メチル又はエチルを表し、好ましくはメチルであり；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なってもよく、水素又はフッ素を表し、好ましくは水素であり；

R^7 は、水素、メチル又はフッ素を表し、好ましくはメチル又はフッ素、最も好ましくはメチルである。

20

本発明は式 1 の化合物に関し、これらは独立した光学異性体、独立した鏡像異性体の混合物、又はそれらのラセミ化合物の形態をとってもよい。

【0005】

一般式 1 の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 の基は水素を表さない場合に、“ $-C-R^7$ ” 基の方向に向かう結合に対して、各々オルト、メタ又はパラ位をとり得る。

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 のどれも水素を表さない場合には、 R^3 及び R^5 はパラ位に結合するのが好ましく、 R^4 及び R^6 はオルト又はメタ位に結合するのが好ましいが最も好ましいのはメタ位である。 R^3 及び R^4 の基の一つと R^5 及び R^6 の基の一つが水素を表す場合には、各対の他方の基はメタ又はパラ位に結合するのが好ましいが、最も好ましいのはパラ位である。 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 のどれも水素を表さない場合には、本発明によ

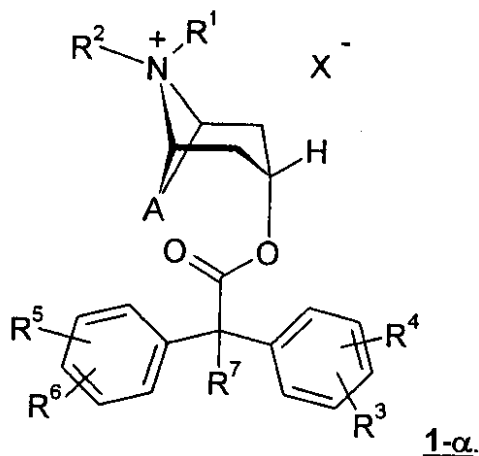
30

ると、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 の基が同じ意味を有する一般式 1 の化合物が、特に好ましい。

本発明において特に重要な一般式 1 の化合物は、窒素二環式基上のエステル置換基が配

置をとるものである。これらの化合物は一般式 1 - に相当する。

【化 2 2】



40

本発明によれば、以下の化合物が特に重要である：

50

- トロペノール 2 , 2 - ジフェニルプロピオネート - メトブロミド ;
- スコピン 2 , 2 - ジフェニルプロピオネート - メトブロミド ;
- スコピン 2 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニルアセテート - メトブロミド ;
- トロペノール 2 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニルアセテート - メトブロミド。

【 0 0 0 6 】

特に指定のない限り、アルキル基は 1 ~ 4 の炭素原子を有する直鎖又は分枝のアルキル基である。以下のものがその一例として挙げられる：メチル、エチル、プロピル又はブチル。一部の例では、省略形 Me、Et、Prop 又は Bu は、メチル、エチル、プロピル又はブチルを表すのに用いられる。特に指定のない限り、プロピル及びブチルという定義は、その可能な異性体形の基を全て含む。従って例えば、プロピルは n - プロピル及び i s o - プロピルを含み、ブチルは i s o - ブチル、s e c - ブチル及び t e r t - ブチル等を含む。

10

特に指定のない限り、アルキレン基は 1 ~ 4 の炭素原子を有する分枝及び分枝でない二重結合のアルキル・ブリッジである。以下のものがその一例として挙げられる：メチレン、エチレン、プロピレン又はブチレン。

特に指定のない限り、アルキレン - ハロゲン基はハロゲンにより 1、2 又は 3 置換された 1 ~ 4 の炭素原子を有する分枝及び分枝でない二重結合のアルキル・ブリッジであり、好ましくはハロゲンにより 1 置換されたものである。従って、特に指定のない限り、アルキレン - OH 基はヒドロキシにより 1、2 又は 3 置換された 1 ~ 4 の炭素原子を有する分枝及び分枝でない二重結合のアルキル・ブリッジであり、好ましくはヒドロキシにより 1 置換されたものである。

20

特に指定のない限り、アルキルオキシ基という用語は、酸素原子を介して結合する 1 ~ 4 の炭素原子を有する分枝及び分枝でないアルキル基を表す。それらの例は以下のものを含む：メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシ。一部の例では、省略形 Me O -、Et O -、Prop O - 又は Bu O - は、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシ基を表すのに用いられる。特に指定のない限り、プロピルオキシ及びブチルオキシという定義は、その可能な異性体形の基を全て含む。従って、例えば、プロピルオキシは n - プロピルオキシ及び i s o - プロピルオキシを含み、ブチルオキシは i s o - ブチルオキシ、s e c - ブチルオキシ及び t e r t - ブチルオキシ等を含む。本発明の範囲において一部の例では、アルコキシという用語はアルキルオキシという用語の代わりに用いられている。従って、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はブトキシという用語は、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシ基を表すのにも用いられ得る。

30

特に指定のない限り、アルキレン - アルキルオキシ基は、アルキルオキシ基によって 1、2 又は 3 置換された 1 ~ 4 の炭素原子を有する分枝又は分枝でない二重結合のアルキル・ブリッジを表し、好ましくはアルキルオキシ基によって 1 置換されたものである。

特に指定のない限り、- O - C O - アルキル基という用語はエステル基を介して結合する 1 ~ 4 の炭素原子を有する分枝又は分枝でないアルキル基を表す。前記アルキル基は、エステル基のカルボニル炭素と直接結合している。- O - C O - アルキル - ハロゲン基という用語もそれと同様に理解されるべきである。- O - C O - C F₃ 基はトリフルオロアセテートを表す。

40

本発明の範囲において、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。特に指定のない限り、フッ素及び臭素が、好ましいハロゲン類である。C O 基はカルボニル基を表す。

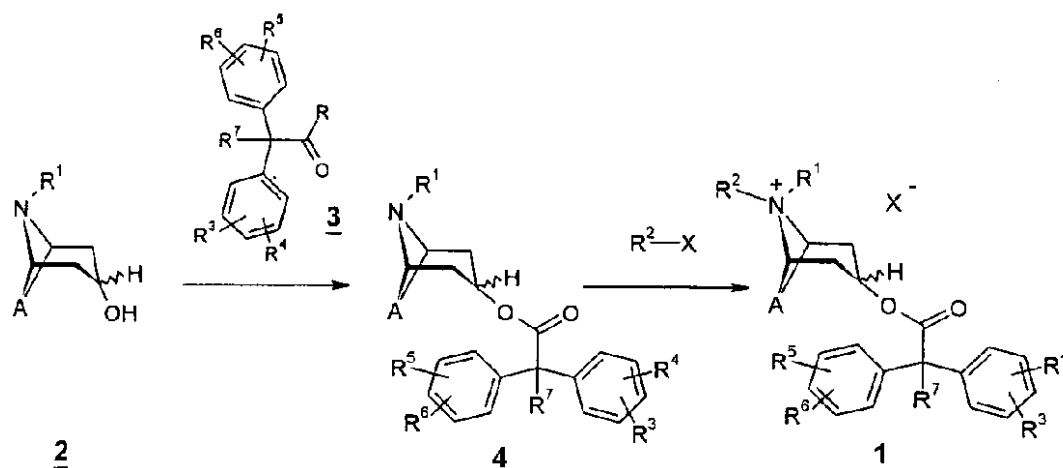
【 0 0 0 7 】

本発明に記載する化合物は部分的に、以下に図解するような先行技術によって既知の手順と同じように、調製されてもよい(ダイヤグラム 1)。式 3 のカルボン酸誘導体は、この技術分野において知られているものであるか、又は、この技術分野において知られる合成方法を用いて得られてもよい。仮に、適切に置換されたカルボン酸のみがこの技術分野において知られている場合には、式 3 の化合物は、対応するアルコールとともに酸又は塩基を触媒とするエステル化、又は、対応するハロゲン化試薬とともにハロゲン化することに

50

よって、それらから直接得ることもできる。

【化 2 3】



10

ダイヤグラム 1 :

式 2 の化合物から出発して、式 3 のカルボン酸誘導体（式中、R は例えば、塩素又は C₁ - C₄ - アルキルオキシ基を表す）と反応させることにより、一般式 4 のエステルを得ることができる。R が C₁ - C₄ - アルキルオキシ基を表す場合に、例えば、高温、好ましくは約 50 ~ 150、最も好ましくは約 90 ~ 100 であって、低圧、好ましくは 500 mbar 以下、最も好ましくは 75 mbar 以下でナトリウム融解生成物中において、この反応を行うことができる。あるいは、R が C₁ - C₄ - アルキルオキシを表す誘導体 3 の代わりに、対応する酸クロリド（R が C₁ に相当する）を用いることもできる。このようにして得られた式 4 の化合物は、R² - X 化合物（式中、R² 及び X は上に定義したものである）と反応させることにより、式 1 の目的化合物に転換され得る。この合成工程も、WO 92 / 16528 が開示する合成例と同じように行うことができる。

20

ダイヤグラム 1 に図解した式 4 の化合物を合成する手順の代わりに、式 4 の化合物（式中、窒素二環式基はトロペニル基である）の酸化（エポキシ化）によって、窒素二環式基がスコピン誘導体である誘導体 4 を得ることができる。本発明によれば、これは以下のように行うことができる。

30

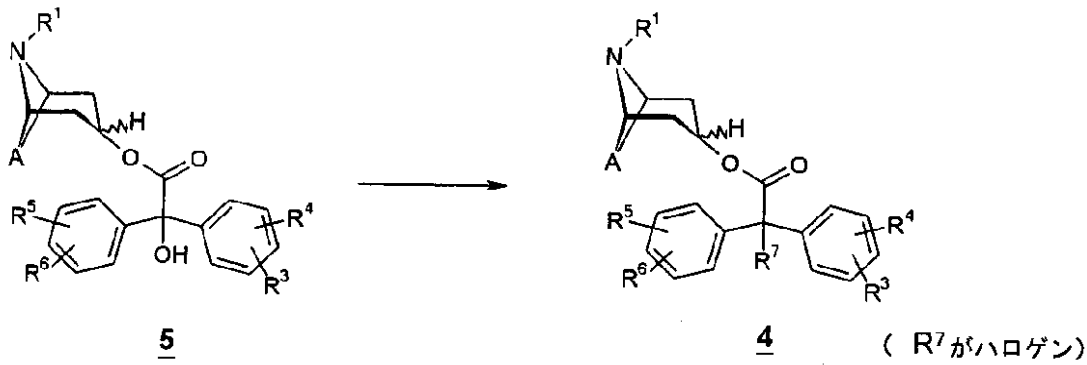
化合物 4（式中、A は -CH=CH- を表す）を極性有機溶媒、好ましくは N - メチル - 2 - ピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミド及びジメチルホルムアミドより選択される溶媒、さらに好ましくはジメチルホルムアミド、に懸濁した後、約 30 ~ 90 の温度、好ましくは 40 ~ 70、に熱する。それから適切な酸化剤を加え、この混合物を、温度を一定に保って 2 ~ 8 時間、好ましくは 3 ~ 6 時間攪拌する。好ましい酸化剤は、五酸化バナジウムを H₂O₂ と一緒に混合したもの、最も好ましくは H₂O₂ - 尿素複合体と五酸化バナジウムの併用である。前記混合物は徐々に反応が進行する。この生成物は、それ自体の結晶化傾向に従って、結晶化又はクロマトグラフィーによって精製することができる。

40

【0008】

あるいは、式 4 の化合物（式中、R⁷ はハロゲンを表す）は、ダイヤグラム 2 に示す方法によっても得ることができる。

【化 2 4】



10

ダイヤグラム 2 :

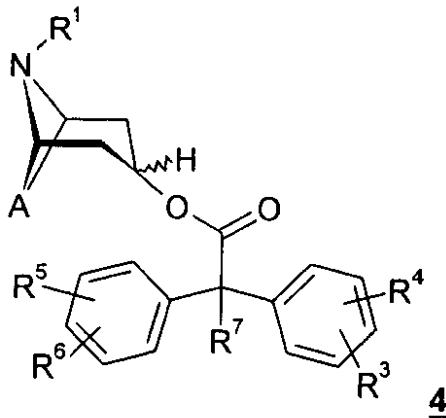
このため、式5のベンジル酸エステルは、適切なハロゲン化試薬を用いて、化合物4(式中、R⁷はハロゲンを表す)に転換される。このハロゲン化反応がダイヤグラム2に従って進行することは、この技術分野において既に充分よく知られている。

式5のベンジル酸エステルは、この技術分野において知られる方法(例えばWO 92/16528を参照)に基づいて、又は、それと同様に得ることができる。

ダイヤグラム1に示す一般式4の中間生成物は、非常に重要である。従って、もう一つの側面において、本発明は式4の中間生成物に関する。

【化25】

20

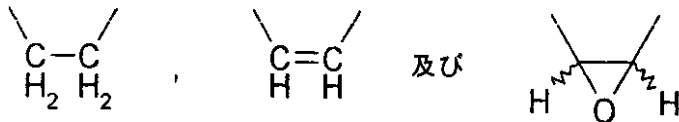


30

(式中、

Aは以下より選択される二重結合基を表し；

【化26】



40

R¹はC₁-C₄-アルキルを表し、これはヒドロキシ又はハロゲンで置換されていてもよく；

R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、同一又は異なってもよく、水素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキルオキシ、ヒドロキシ、CF₃、CN、NO₂又はハロゲンを表し；

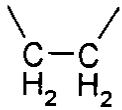
R⁷は、水素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキルオキシ、C₁-C₄-アルキレン-ハロゲン、ハロゲン-C₁-C₄-アルキルオキシ、C₁-C₄-アルキレン-OH、CF₃、-C₁-C₄-アルキレン-C₁-C₄-アルキルオキシ、-O-COC₁-C₄-アルキル、-O-COC₁-C₄-アルキル-ハロゲン、-O-COCF₃又はハロゲンを表す。

ただし、

50

Aが以下のものを表し、

【化27】



R¹がメチルを表し、

R³、R⁴、R⁵及びR⁶が水素を表す場合、

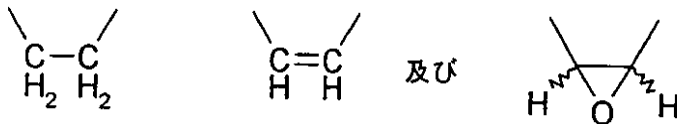
R⁷はn-プロピルではない。) 10

【0009】

さらに好ましいのは、一般式1の化合物であって、
式中、

Aは以下より選択される二重結合基を表し；

【化28】



R¹は、同一又は異なってもよく、メチル、エチル、n-プロピル及びiso-プロピルより選択される基を表し、これはヒドロキシ又はフッ素で置換されていてもよく、好ましくは置換されていないメチルであり；

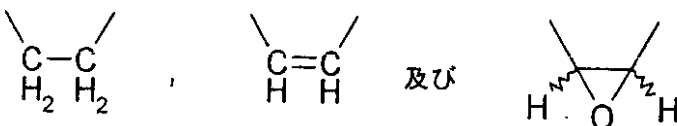
R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、同一又は異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、CN、CF₃又はNO₂を表し；

R⁷は、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、-CH₂-F、-CH₂-CH₂-F、-O-CH₂-F、-O-CH₂-CH₂-F、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、CF₃、-CH₂-OMe、-CH₂-CH₂-OMe、-CH₂-OEt、-CH₂-CH₂-OEt、-O-COMe、-O-COEt、-O-COCF₃、-O-COCF₃、フッ素、塩素又は臭素を表す。 30

特に好ましいのは、一般式1の化合物であって、
式中、

Aは以下より選択される二重結合基を表し；

【化29】



R¹は、同一又は異なってもよく、メチル及びエチルより選択される基を表し、これはヒドロキシ又はフッ素で置換されていてもよく、好ましくは置換されていないメチルであり；

R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、同一又は異なってもよく、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素を表し；

R⁷は、水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、CF₃又はフッ素を表す。

【0010】

本発明の好ましい一般式1の化合物は、
式中、

10

20

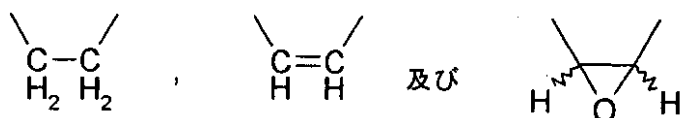
30

40

50

A は以下より選択される二重結合基を表し；

【化 3 0】



R¹ は、同一又は異なってもよく、メチル及びエチルより選択される基を表し、好ましくはメチルであり；

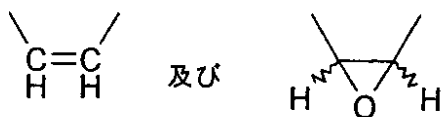
R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、同一又は異なってもよく、水素、メチル、メチルオキシ、塩素又はフッ素を表し；

R⁷ は、水素、メチル又はフッ素を表す。

本発明の特に重要なのは、一般式 1 の化合物であって、式中、

A は以下より選択される二重結合基を表し；

【化 3 1】



R¹ は、同一又は異なってもよく、メチル又はエチルを表し、好ましくはメチルであり；
R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、同一又は異なってもよく、水素又はフッ素を表し、好ましくは水素であり；

R⁷ は、水素、メチル又はフッ素を表し、好ましくはメチル又はフッ素、最も好ましくはメチルである。

一般式 1 の化合物のように、式 4 の中間生成物においても、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ の基が水素を表さない場合に、これらは " - C - R⁷ " 基の方向に向かう結合に対して各々オルト、メタ又はパラ位をとり得る。R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ の基のどれも水素を表さない場合、R³ 及び R⁵ はパラ位に結合するのが好ましく、R⁴ 及び R⁶ はオルト又はメタ位に結合するのが好ましいが最も好ましくはメタ位である。R³ 及び R⁴ の基の一つ、及び R⁵ 及び R⁶ の基の一つが水素を表す場合、各対において他方の基はメタ又はパラ位に結合するのが好ましく、パラ位が最も好ましい。R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ のいずれの基も水素を表さない場合、本発明によると、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ の基が同じ意味を持つ一般式 4 の中間生成物が特に好ましい。

以下に記述する合成の実施例は、本発明をさらに詳しく説明するのに役立つ。しかしながら、これらは本発明の手段の具体例を説明することのみを意図するものであって、本発明を実施例として記述する記述記号内容に限定するものではない。

【 0 0 1 1】

実施例 1：スコピン 2，2 - ジフェニルプロピオネート - メトプロミド：

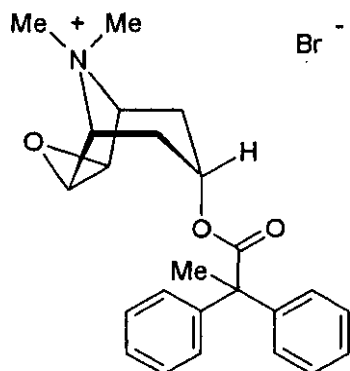
【化 3 2】

10

20

30

40



10

1.1: 2, 2 - ジフェニルプロピオン酸クロリド 3a:

オキサリクロリド 52.08 g (0.33 mol) を、2, 2 - ジフェニルプロピオン酸 25.0 g (0.11 mol)、ジクロロメタン 100 ml 及びジメチルホルムアミド 4 滴の懸濁液に 20 でゆっくり滴下する。前記混合物を、20 で 1 時間攪拌し、50 で 0.5 時間攪拌する。この溶媒を留去し、残った残留物を、さらなる精製を行わずに次の工程に用いる。

1.2: スコピン 2, 2 - ジフェニルプロピオネート 4a:

1.1 の工程で得られた残留物をジクロロメタン 100 ml に溶解したものに、スコピン 51.45 g (0.33 mol) を加えたジクロロメタン 200 ml の溶液を 40 にして滴下する。得られた懸濁液を 40 で 24 時間攪拌し、生成した沈殿物を吸引フィルターにかける。この濾液を、最初に水で、その後、塩酸水溶液で酸性抽出する。これらを混合した水相を、炭酸ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性にし、ジクロロメタンを用いて抽出する。得られた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発乾固すると、前記残留物から塩酸塩が沈殿する。この生成物をアセトニトリルで再結晶化して精製する。

収率: 20.85 g (= 理論値の 47%)

TLC: Rf 値: 0.24 (溶離液: sec-ブタノール / 蟻酸 / 水 75 : 15 : 10);

融点: 203 ~ 204

1.3: スコピン 2, 2 - ジフェニルプロピオネート - メトブロミド:

4a を 11.98 g (0.033 mol)、アセトニトリル 210 ml、ジクロロメタン 70 ml 及びプロモメタン 46.92% のアセトニトリル溶液 20.16 g (0.1 mol) を 20 で混合し、3 日間静置しておく。この溶液を蒸発乾固し、残留物をイソプロパノールで再結晶化する。

収率: 11.34 g (= 理論値の 75%); 融点: 208 ~ 209

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_3 \times \text{Br}$ (458.4);

元素分析: 計算値: C(62.89) H(6.16) N(3.06)

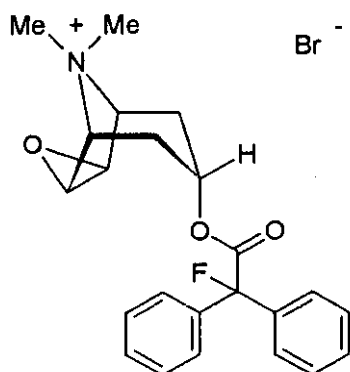
実測値: C(62.85) H(6.12) N(3.07)

【0012】

実施例 2: スコピン 2 - フルオロ - 2, 2 - ジフェニルアセテート - メトブロミド:

【化 33】

40



10

2.1: スコピンベンジレート 5a:

この技術分野において、スコピンベンジレートの調製方法は知られており、WO 92/16528に記述されている。

2.2: スコピン2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテート 4b:

ジメチルアミノスルファトリフルオリド 2.66 g (0.02 mol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し 0 に冷却する。これに 5.48 g (0.015 mol) のスコピンベンジレート 5a をジクロロメタン 100 ml に加えた溶液を滴下する。この混合物を 0 で 30 分より長く攪拌した後、20 で 30 分攪拌する。冷却しながら、この溶液を水と混合し、NaHCO₃ を加えて (pH 7~8 になるまで)、有機相を分離する。その水相からジクロロメタンを用いて抽出する。これと前記有機相との混合物を水で洗い、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発乾固する。

20

残留物から塩酸塩を沈殿させ、それをアセトニトリルで再晶化する。

収率: 6.90 g (= 理論値の 85%)

融点: 227~230

2.3: スコピン2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテート-メトブロミド:

スコピンベンジレートの遊離塩基 2.88 g (0.0078 mol) を 1.3 の工程と同様な手順で反応させる。この生成物をイソプロパノールで再結晶化して精製する。

収率: 2.62 g (= 理論値の 73%)

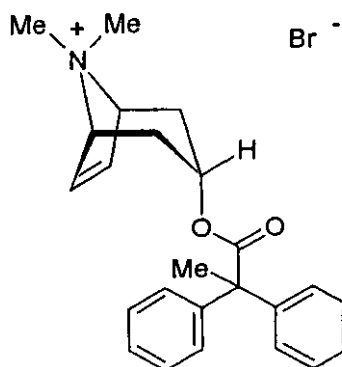
TLC: R_f 値: 0.31 (溶離液は工程 1.2 と同様); 融点: 130~134

30

【0013】

実施例 3: トロペノール 2,2-ジフェニルプロピオネート-メトブロミド:

【化 34】



40

3.1: メチル 2,2-ジフェニルプロピオネート 3b:

37.60 g (0.247 mol) の DBU を、2,2-ジフェニルプロピオン酸 50.8 g (0.225 mol) とアセトニトリル 200 ml の懸濁液に 20 で滴下する。得られた溶液にヨウ化メチル 70.10 g (0.494 mol) を 30 分以内に滴下する。その後、この混合物を 20 で一晩攪拌する。この溶媒を濃縮し、ジエチルエーテル/水を用いて残留物を抽出する。この有機相を水で洗って、Na₂SO₄ で乾燥し、

50

蒸発乾固する。

収率：粘性残留物 48.29 g (= 理論値の 89%)

3.2: トロペノール 2, 2 - ジフェニルプロピオネート 4c:

4.80 g (0.02 mol) のメチル 2, 2 - ジフェニルプロピオネート 3b、トロペノール 2.78 g (0.02 mol)、ナトリウム 0.046 g を、75 mbar で 4 時間、時々振とうしながら沸騰した湯浴で熱して融解する。このナトリウム残留物を冷却した後、アセトニトリルに溶解する。この溶液を蒸発乾固し、残留物をジクロロメタン/水で抽出する。その有機相を水で洗い、MgSO₄ を用いて乾燥し、蒸発乾固する。残留物から 4c が塩酸塩として沈殿し、これをアセトンで再結晶化する。

収率：5.13 g (= 理論値の 67%)

TLC: Rf 値: 0.28 (溶離液: sec-ブタノール/蟻酸/水 75:15:10);

融点: 134 ~ 135

3.3: トロペノール 2, 2 - ジフェニルプロピオネート - メトプロミド:

2.20 g (0.006 mol) の 4c を実施例 1 の工程 1.3 と同様に反応させる。生成した結晶を吸引フィルターにかけ、ジクロロメタンで洗い、乾燥し、メタノール/ジエチルエーテルで再結晶化する。

収率: 1.84 g (= 理論値の 66%)

TLC: Rf 値: 0.11 (溶離液は工程 1.2 と同じ); 融点: 222 ~ 223

C₂₄H₂₈NO₂ × Br (442.4);

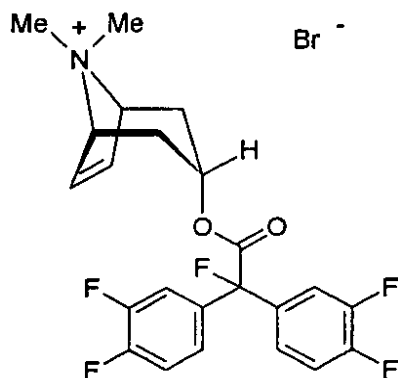
元素分析: 計算値: C(65.16) H(6.38) N(3.17)

実測値: C(65.45) H(6.29) N(3.16)

【0014】

実施例 4: トロペノール 2 - フルオロ - 2, 2 - ビス(3, 4 - ジフルオロフェニル)アセテート - メトプロミド:

【化 35】



4.1: エチル 3, 3', 4, 4' - テトラフルオロベンジレート 3c:

グリニャール試薬は、2.24 g (0.092 mol) のマグネシウム片、数粒のヨウ素、1-ブロモ-3, 4-ジフルオロベンゼン 17.80 g (0.092 mol) を THF 100 ml に加えて 50 にして調製する。ハロゲン化物を全て加えた後、混合物をさらにもう 1 時間攪拌する。このようにして得られたグリニャール試薬を、エチル 3, 4-ジフルオロフェニルグリオキシレート 18.81 g (0.088 mol) を THF 80 ml に加えたものに 10 ~ 15 で滴下する。この得られた混合物を 5 で 2 時間攪拌する。

得られた白い懸濁液を氷/硫酸に注いで反応を完了させ、エチルアセテートを用いて抽出する。この有機相を水で洗い、MgSO₄ で乾燥し、蒸発乾固する。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液: トルエン) で精製する。

収率: オイル 10.80 g (= 理論値の 38%)

4.2: トロペノール 3, 3', 4, 4' - テトラフルオロベンジレート 5b:

4.27 g (0.013 mol) のエチル 3, 3', 4, 4' - テトラフルオロベンジレート 3c、トロペノール 1.81 g (0.013 mol) 及びナトリウム 0.03 g を、75 mbar で 4 時間、時々振とうしながら沸騰した湯浴で熱して融解する。このナトリウム残留物を冷却した後、アセトニトリルに溶解する。この溶液を蒸発乾固し、残留物をジクロロメタン/水で抽出する。その有機相を水で洗い、MgSO₄ で乾燥し、蒸発乾固する。

得られた残留物を 1:9 のジエチルエーテル/石油エーテルと混合し、吸引フィルターにかけ、洗う。

収率: 2.50 g (= 理論値の 46%);

TLC: Rf 値: 0.29 (溶離液: sec-ブタノール/蟻酸/水 75:15:10);

融点: 147 ~ 148

【0015】

4.3: トロペノール 2 - フルオロ - 2, 2 - ビス (3, 4 - ジフルオロフェニル) アセテート 4d:

ビス - (2 - メトキシエチル) - アミノスルファトリフルオリド 2.66 g (0.012 mol) をジクロロメタン 10 ml に加えたものに、0.01 mol の 5b をジクロロメタン 65 ml に溶解した溶液を、15 ~ 20 で 20 分以内に滴下する。

この混合物を常温で 20 時間攪拌し、0 に冷却して、充分攪拌しながら水 80 ml を慎重に混ぜる。NaHCO₃ 水溶液を用いて前記混合物を pH 8 に慎重に調整し、有機相を分離する。その水相をジクロロメタンで再抽出し、前記有機相と合わせて水で洗い、MgSO₄ で乾燥し、蒸発乾固する。塩酸塩を沈殿させて、アセトニトリル/ジエチルエーテルで再結晶化する。

収率: 白色結晶 2.60 g (= 理論値の 57%);

融点: 233

4.4: トロペノール 2 - フルオロ - 2, 2 - ビス (3, 4 - ジフルオロフェニル) アセテート - メトプロミド:

2.20 g (0.0052 mol) の 4d を、実施例 1 の工程 1.3 と同様に反応させる。生成した結晶を吸引フィルターにかけてジクロロメタンで洗い、乾燥し、メタノール/ジエチルエーテルで再結晶化する。

収率: 1.95 g (= 理論値の 72%);

TLC: Rf 値: 0.17 (溶離液: n-ブタノール/水/濃蟻酸/アセトン/ジクロロメタン 36:15:15:15:5); 融点: 247

C₂₃H₂₁F₅NO₂ x Br (518.3);

元素分析: 計算値: C(53.30) H(4.08) N(2.70)

実測値: C(53.22) H(4.19) N(2.69)

【0016】

実施例 5: スコピン 2, 2 - ジフェニルプロピオネート - エチルプロミド:

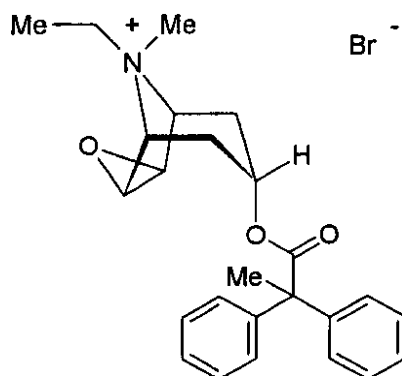
【化 36】

10

20

30

40



10

1.81 g (0.005 mol) の 4 a、アセトニトリル 35 ml、エチルプロミド 1.64 g (0.015 mol) を 20 で混合した後、3日間静置する。この溶液を蒸発乾固して、残留物をエタノールで再結晶化する。

収率：1.38 g (=理論値の58%)；融点：208~209

TLC：R_f値：0.33 (溶離液は工程1.2と同様)；融点：210~211

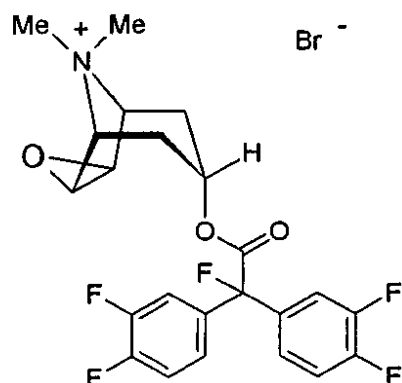
C₂₅H₃₀NO₃ × Br (472.42)；

元素分析：計算値：C(63.56) H(6.40) N(2.96)

実測値：C(63.49) H(6.24) N(2.88)

実施例 6：スコピン 2 - フルオロ - 2 , 2 - ビス (3 , 4 - ジフルオロフェニル) アセテート - メトプロミド： 20

【化 3 7】



30

6.1：スコピン 3 , 3 ' , 4 , 4 ' - テトラフルオロベンジレート 5 c：

3.61 g (0.011 mol) のエチル 3 , 3 ' , 4 , 4 ' - テトラフルオロベンジレート 3 c、スコピン 1.71 g (0.011 mol)、ナトリウム 0.03 g を、75 mbar で 4 時間、時々振とうしながら沸騰した湯浴で熱して融解する。ナトリウム残留物を冷却した後、アセトニトリルに溶解する。この溶液を蒸発乾固し、残留物をジクロロメタン/水で抽出する。その有機相を水で洗い、MgSO₄ で乾燥し、蒸発乾固する。

40

得られた残留物を 1 : 9 のジエチルエーテル / 石油エーテルと混合し、吸引フィルターにかけ、洗う。

収率：1.75 g (=理論値の36%)；

融点：178~179

6.2：スコピン 2 - フルオロ - 2 , 2 - ビス (3 , 4 - ジフルオロフェニル) アセテート 4 e： ビス - (2 - メトキシエチル) - アミノスルファトリフルオリド 0.6 ml (0.0033 mol) を、1.2 g (0.0028 mol) の 5 c とともに、実施例 4 の工程 4.3 と同様に反応させる。収率：無色のオイル 1.15 g (=理論値の95%)

50

6.3 : スコピン 2 - フルオロ - 2 , 2 - ビス (3 , 4 - ジフルオロフェニル) アセテート - メトブロミド :

1.15 g (0.0026 mol) の 4 e と 50% メチルブロミド 溶液 1.5 g (0.0079 mol) を実施例 1 の工程 1.3 と同様に反応させる。生成した結晶を吸引フィルターにかけ、ジクロロメタンで洗い、乾燥し、アセトンで再結晶化する。

収率 : 0.88 g (= 理論値の 63%)

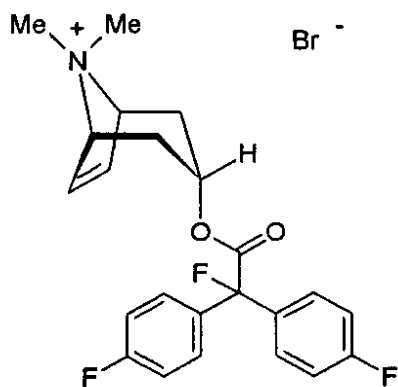
TLC : R_f 値 : 0.27 (溶離液 : n - ブタノール / 水 / 濃蟻酸 / アセトン / ジクロロメタン 36 : 15 : 15 : 15 : 5) ; 融点 : 212

C₂₃H₂₁F₅NO₃ x Br (535.33)

【 0017 】

実施例 7 : トロペノール 2 - フルオロ - 2 , 2 - ビス (4 - フルオロフェニル) アセテート - メトブロミド :

【 化 38 】



7.1 : メチル 4 , 4 ' - ジフルオロベンジレート 3 d :

7.1.1 : 4 , 4 ' - ジフルオロベンジル酸 :

4 , 4 ' - ジフルオロベンジル 24.62 g (0.1 mol) をジオキサン 250 ml に加えた溶液を、NaOH フレーク 49.99 g (1.25 mol) を水 300 ml に加えた溶液に約 100 で滴下し、2 時間攪拌する。このジオキサンの大部分を留去し、残った水溶液をジクロロメタンで抽出する。その水溶液を硫酸で酸性にして、生成した沈殿物を吸引フィルターにかけ、洗い、乾燥する。その濾液をジクロロメタンで抽出して、得られた有機相を Na₂SO₄ で乾燥して、蒸発乾固する。

収率 : 25.01 g (= 理論値の 95%) ; 融点 : 133 ~ 136

7.1.2 : メチル 4 , 4 ' - ジフルオロベンジレート :

4 , 4 ' - ジフルオロベンジル酸 25.0 g (0.095 mol) をナトリウム 2.17 g (0.095 mol) とエタノール 200 ml を含む新しく調製したナトリウムエトキシド溶液に 20 で加え、3 時間攪拌する。その溶液を蒸発乾固して、残留物を DMF に溶解する。ヨウ化メチル 22.57 g (0.16 mol) を 20 で滴下し、この混合物を 24 時間攪拌する。これを、化合物 3 b と同様に、反応を終了させて精製する。

収率 : 21.06 g (= 理論値の 80%)

【 0018 】

7.2 : トロペノール 4 , 4 ' - ジフルオロベンジレート 5 d :

11.13 g (0.04 mol) のメチル 4 , 4 ' - ジフルオロベンジレート 3 d、トロペノール 5.57 g (0.04 mol) を、ナトリウム 0.09 g とともに、実施例 3 の工程 3.2 と同様に反応させる。この生成物をアセトニトリルで再結晶化する。

収率 : 10.43 g (= 理論値の 62%) ;

融点 : 233 ~ 235

7.3 : トロペノール 2 - フルオロ - 2 , 2 - ビス (4 - フルオロフェニル) - アセテート 4 f : ビス - (2 - メトキシエチル) - アミノスルファトリフルオリド 2.94

10

20

30

40

50

g (0 . 0 1 3 m o l) を、 3 . 8 5 g (0 . 0 1 m o l) の 5 d とともに、実施例 4 の工程 4 . 3 と同様にジクロロメタン 1 0 0 m l 中で反応させる。この生成物をアセトニトリルで再結晶化し、塩酸塩として得られる。

収率： 2 . 9 3 g (= 理論値の 6 9 %)

7 . 4 : トロペノール 2 - フルオロ - 2 , 2 - ビス (4 - フルオロフェニル) - アセテート - メトプロミド :

2 . 6 g (0 . 0 0 6 7 m o l) の 4 f と 5 0 % メチルプロミド溶液 1 . 9 g (0 . 0 0 7 9 m o l) を、実施例 1 の工程 1 . 3 と同様に反応させる。生成した結晶を吸引フィルターにかけ、ジクロロメタンで洗い、乾燥してメタノール / ジエチルエーテルで再結晶化する。

収率：白色結晶 2 . 8 2 g (= 理論値の 8 7 %)

T L C : R f 値 : 0 . 5 5 (溶離液 : 実施例 1 の工程 1 . 2 に準ずる)

融点 : 2 3 0 ~ 2 3 1

$C_{23}H_{23}F_3NO_2 \times Br$ (4 8 2 . 3 4) ;

元素分析 : 計算値 : C (5 7 . 2 7) H (4 . 8 1) N (2 . 9 0)

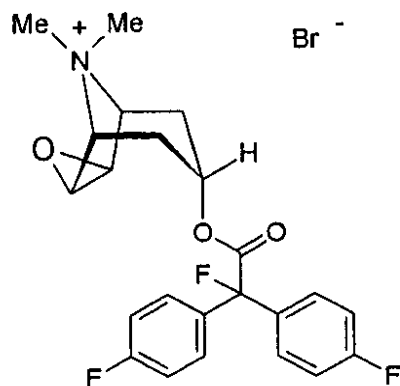
実測値 : C (5 7 . 1 5) H (4 . 8 4) N (2 . 9 6)

【 0 0 1 9 】

実施例 8 : スコピン 2 - フルオロ - 2 , 2 - ビス (4 - フルオロフェニル) アセテート -

メトプロミド :

【 化 3 9 】



8 . 1 : スコピン 4 , 4 ' - ジフルオロベンジレート 5 e :

4 . 2 2 g (0 . 0 1 m o l) のトロペノール 4 , 4 ' - ジフルオロベンジレート 5 d を DMF 8 0 m l に懸濁する。これに、 H_2O_2 - 尿素 2 . 5 7 g (0 . 0 2 7 3 m o l) を水 2 0 m l に溶解し約 4 0 にした溶液に、五酸化バナジウム 0 . 2 g (0 . 0 0 1 1 m o l) を加える。得られた混合物を 6 0 で 4 . 5 時間攪拌する。2 0 に冷却した後、生成した沈殿物を吸引フィルターにかける。その濾液を 4 N 塩酸で pH 3 に調整し、水に溶解した $Na_2S_2O_5$ と混合する。得られた緑色溶液を蒸発乾固し、残留物をジクロロメタン / 水で抽出する。この酸性水相を Na_2CO_3 で塩基性にして、ジクロロメタンで抽出する。得られた有機相を Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮する。

アセチルクロリド 0 . 5 m l を約 1 5 で加え、 1 . 5 時間攪拌する。これを 0 . 1 N 塩酸で抽出した後、その水相を塩基性にして、ジクロロメタンで抽出する。得られた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発乾固する。残留物から塩酸塩を沈殿させ、メタノール / ジエチルエーテルで再結晶化する。

収率：白色結晶 3 . 6 1 g (= 理論値の 7 8 %) ;

融点 : 2 4 3 ~ 2 4 4

【 0 0 2 0 】

8 . 2 : スコピン 2 - フルオロ - 2 , 2 - ビス (4 - フルオロフェニル) - アセテート

4 g :

10

20

30

40

50

ビス-(2-メトキシエチル)-アミノスルファトリフルオリド 1.48 g (0.0067 mol) を 2.0 g (0.005 mol) の 5e とともに、実施例 4 の工程 4.3 と同様に、ジクロロメタン 80 ml 中で反応させる。この生成物をエタノールで再結晶化し、塩酸塩として得られる。

収率：2.07 g (= 理論値の 94%) ; 融点：238 ~ 239

8.3 : スコピン 2-フルオロ-2,2-ビス(4-フルオロフェニル)-アセテート-メトブロミド :

1.6 g (0.004 mol) の 4g と 50%メチルブロミド溶液 1.14 g (0.0079 mol) を、実施例 1 の工程 1.3 と同様に反応させる。生成した結晶を吸引フィルターにかけ、ジクロロメタンで洗い、乾燥して、アセトニトリルで再結晶化する。

収率：白色結晶 1.65 g (= 理論値の 61%)

TLC : Rf 値 : 0.25 (溶離液 : 実施例 1 の工程 1.2 に準ずる) ;

融点 : 213 ~ 214

$C_{23}H_{23}F_3NO_3 \times Br$ (498.34) ;

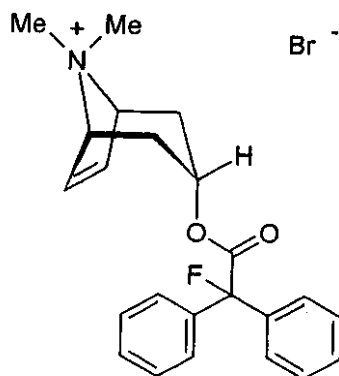
元素分析 : 計算値 : C(55.43) H(4.65) N(2.81)

実測値 : C(54.46) H(4.67) N(2.80)

【0021】

実施例 9 : トロペノール 2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテート-メトブロミド :

【化 40】



9.1 : トロペノールベンジレート 5f :

トロペノールベンジレート及びその調製方法は WO 92/16528 によって知られている。

9.2 : トロペノール 2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテート 4h :

ビス-(2-メトキシエチル)-アミノスルファトリフルオリド 15.86 ml (0.086 mol) を 25 g (0.072 mol) の 5f とともに、実施例 4 の工程 4.3 と同様に、クロロホルム 480 ml 中で反応させる。この生成物をアセトンで再結晶化し、塩酸塩として得られる。

収率：白色結晶 18.6 g (= 理論値の 67%) ;

融点：181 ~ 182

9.3 : トロペノール 2-フルオロ-2,2-ジフェニル-アセテート-メトブロミド :

11.12 g (0.032 mol) の 4h と 50%メチルブロミド溶液 18.23 g (0.096 mol) を、実施例 1 の工程 1.3 と同様に反応させる。生成した結晶をアセトニトリルで再結晶化する。

収率：白色結晶 11.91 g (= 理論値の 83%)

TLC : Rf 値 : 0.4 (溶離液 : 実施例 4 の工程 4.4 に準ずる) ;

融点 : 238 ~ 239

$C_{23}H_{25}FNO_2 \times Br$ (446.36)

10

20

30

40

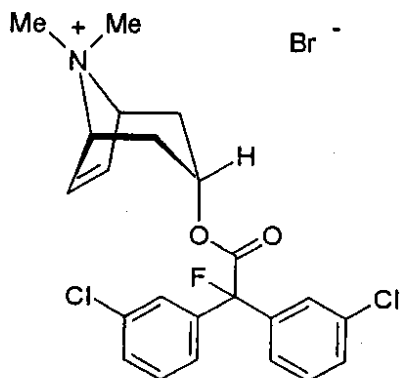
元素分析：計算値：C(61.89) H(5.65) N(3.14)

実測値：C(62.04) H(5.62) N(3.17)

【0022】

実施例10：トロペノール2-フルオロ-2,2-(3-クロロフェニル)アセテート-
メトプロミド：

【化41】



10

10.1：メチル3,3'-ジクロロベンジレート 3e：

10.1.1：3,3'-ジクロロベンジル：

20

常温のエタノール100 mlに3-クロロベンズアルデヒド50.0 g (0.356 mol)と3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムプロミド4.54 g (0.018 mol)を加える。その後、トリエチルアミン10.7 g (0.11 mol)を滴下する。この混合物を3時間還流し、蒸発乾固する。この残留物をエチルアセテートに溶解して、水、ナトリウムピロ硫酸水溶液及びNa₂CO₃溶液を用いて抽出する。MgSO₄で乾燥し、蒸発乾固する。この生成物をイソプロパノールと石油エーテルで再結晶化する。

収率：白色結晶13.2 g (=理論値の13%)；融点：69~70

このようにして得られたアシロイン13.0 gを室温でアセトニトリル460 mlに溶解し、バナジウム(V)-オキシトリクロリド0.0867 gを加え、酸素をパイプ

30

で送る。1.5時間後に、この溶液を蒸発乾固して、エチルアセテート、水及びNa₂CO₃溶液を用いて抽出する。MgSO₄で乾燥して、蒸発乾固する。得られた残留物を95：5の石油エーテル/エチルアセテートと共に攪拌する。

収率：黄色結晶12.59 g (=理論値の97%)；融点：116~117

10.1.2：3,3'-ジクロロベンゼン酸：

水酸化ナトリウム51.45 g (1.286 mol)を水1000 mlに加えたものを、充分攪拌しながら沸騰した湯浴で熱する。3,3'-ジクロロベンジル28.5 g (0.102 mol)をジオキサン700 mlに加えた溶液を滴下し、さらに1時間攪拌する。冷却した後ジオキサンを濃縮し、その残留物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出する。得られた有機相を酸性にして、ジクロロメタンで抽出する。MgSO₄で乾燥し、蒸発乾固する。

40

収率：32.7 g (=理論値の71%)

【0023】

10.1.3：メチル3,3'-ジクロロベンジレート：

エタノール100 mlとナトリウム1.97 g (0.0855 mol)で、ナトリウムエトキシド溶液を調製する。これに、3,3'-ジクロロベンゼン酸26.6 g (0.0855 mol)をエタノール50 mlに加えた溶液を滴下する。この混合物を4時間常温で攪拌する。溶媒を留去した後、残留物をDMF150 mlに溶解する。ヨウ化メチル24.27 g (0.171 mol)を滴下し、さらに24時間攪拌する。氷で冷却しながら水300 mlとジエチルエーテル200 mlを滴下すると、相が分離する。

50

その水相をジエチルエーテルで抽出して、得られた有機相を Na_2CO_3 溶液で洗い、中性になるまで水と振り混ぜる。 Na_2SO_4 で乾燥した後、この混合物を蒸発乾固する。
収率：黄色オイル 22.91 g (= 理論値の 82%)

10.2: トロペノール 3, 3'-ジクロロベンジレート 5 g:

22.9 g (0.074 mol) のメチル 3, 3'-ジクロロベンジレート 3e、トロペノール 15.37 g (0.11 mol)、及びナトリウム 0.17 g を、75 mbar で 4 時間、時々振とうしながら沸騰した湯浴で熱して融解する。冷却した後、ナトリウム残留物をアセトニトリルに溶解する。この溶液を蒸発乾固し、残留物をジクロロメタン/水で抽出する。得られた有機相を水で洗い、 MgSO_4 で乾燥して、蒸発乾固する。生成物をアセトニトリルで再結晶化し、塩酸塩として得られる。

10

収率：白色結晶 16.83 g (= 理論値の 50%) ; 融点：184 ~ 185

10.3: トロペノール 2-フルオロ-2, 2-ビス(3-クロロフェニル)アセテート 4i:

ビス-(2-メトキシエチル)-アミノスルファトリフルオリド 1.48 g (0.0067 mol) をジクロロメタン 10 ml に加える。これに、2.09 g の 5g をジクロロメタン 65 ml に加えた溶液を 15 ~ 20 で 20 分以内に滴下する。この混合物を常温で 20 時間攪拌し、0 に冷却して、十分に攪拌しながら水 80 ml を慎重に混ぜる。その後、 NaHCO_3 水溶液を用いて pH 8 に慎重に調整する。その有機相を分離しておき、水相を再度ジクロロメタンで抽出して、前記有機相と合わせる。得られた混合有機相を水で洗い、 MgSO_4 で乾燥し、蒸発乾固する。塩酸塩が沈殿し、この沈殿物をアセトニトリル/ジエチルエーテルで再結晶化する。

20

収率：白色結晶 1.20 g (= 理論値の 53%)

融点：136 ~ 137

10.4: トロペノール 2-フルオロ-2, 2-ビス(3-クロロフェニル)アセテート-メトプロミド:

1.0 g (0.002 mol) の 4h を、実施例 1 の工程 1.3 と同様に反応させる。生成した結晶を吸引フィルターにかけ、ジクロロメタンで洗い、乾燥して、メタノール/ジエチルエーテルで再結晶化する。

収率：白色結晶 0.82 g (= 理論値の 80%)

TLC: Rf 値: 0.14 (溶離液: n-ブタノール/水/濃蟻酸/アセトン/ジクロロメタン 36:15:15:5); 融点: 180 ~ 181

30

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FNO}_2 \times \text{Br}$ (515.25)

【0024】

見出されたように、一般式 1 の化合物は、治療上の使用におけるその汎用性に特徴付けられる。これらの用途に関して特に言及するべきは、本発明の式 1 の化合物は、その抗コリン作用物質としての医薬的活性に基づいて使用されるのが好ましいということである。それは、例えば、喘息又は COPD (慢性閉塞性肺疾患) の治療を含む。一般式 1 の化合物は、迷走神経誘導性の洞性徐脈の治療、及び、心律動疾患の治療にも用いることができる。一般に、本発明の化合物は痙攣、例えば消化管におけるもの、の治療にも、治療上の利点を伴って用いることができる。例えば、この化合物は、尿路の痙攣及び月経不順の治療にも用いることができる。上述した適応症の範囲においては、本発明の式 1 の化合物を使用する喘息及び COPD の治療が特に重要である。

40

一般式 1 の化合物は、単独、又は本発明の他の式 1 の有効成分と併せて用いることができる。

一般式 1 の化合物を、他の薬理的に有効な成分と併用してもよい。前記成分には特に、様物質 (betamimetic)、抗アレルギー薬、PAF アンタゴニスト、ロイコトリエン-アンタゴニスト、コルチコステロイド、及び、これらの有効成分の組合せを含む。

【0025】

本発明において式 1 の化合物と併せて用いられる 様物質の例は、バムブテロール、ピト

50

ルテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、フォルモテロール、ヘキソブレナリン、イブテロール、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、サルメテロール、スルフォンテロール、テルブタリン、ツロブテロール、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルフォニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン(benzothiazolone)、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-yl]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-yl]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-yl]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-yl]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾル-3-yl]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール、5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert-ブチルアミノ)エタノール及び1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(tert-ブチルアミノ)エタノールより選択される化合物を含み、これらはラセミ化合物、鏡像異性体、光学異性体の形であってもよく、これらの薬理的に許容される酸付加塩及び水和物であってもよい。本発明において式1の化合物と併用する種類の有効成分で、様物質として特に好ましいものは、フェノテロール、フォルモテロール、サルメテロール、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-yl]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-yl]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-yl]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾル-3-yl]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノールより選択され、これらはラセミ化合物、鏡像異性体、光学異性体の形体であってもよく、それらの薬理的に許容される酸付加塩及び水和物であってもよい。上述の様物質の中で、フォルモテロール及びサルメテロールが特に重要な化合物であり、これらはラセミ化合物、鏡像異性体、光学異性体の形でもよく、これらの薬理的に許容される酸付加塩及び水和物であってもよい。

【0026】

本発明によると、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、スルフェート、フォスフェート、フマレート、メタンスルフォネート及びキナホエートより選択される様物質の酸付加塩が好ましい。サルメテロールの場合では、ヒドロクロリド、スルフェート及びキナホエートより選択される塩が特に好ましく、その中でも特に好ましいのはスルフェート及びキナホエートである。本発明によると、中でも際立って重要なのは、サルメテロール \times 1/2 H_2SO_4 及びサルメテロールキナホエートである。フォルモテロールの場合では、ヒドロクロリド、スルフェート及びフマレートより選択される塩が特に好ましく、その中でも特に好ましいのはヒドロクロリド及びフマレートである。本発明によると、中でも際立っ

て重要なのはフォルモテロールフマレートである。

本発明の範囲において、式 1 の化合物と併用してもよいコルチコステロイドという用語は、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレポニド (rofleponide)、GW 215864、KSR 592、ST-126 及びデキサメタゾンより選択される化合物を表す。本発明の範囲において好ましいコルチコステロイドは、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、及び、デキサメタゾンより選択されるが、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン及びシクレソニドが特に重要であり、その中でもブデソニド及びフルチカゾンが特別に重要である。本特許出願の範囲においては、ステロイドという用語はそれだけで、コルチコステロイドという用語の代わりに用いられ得る。本発明の範囲においてステロイドに対するどんな言及も、ステロイドより生成し得る塩又は誘導体に対する言及を含む。可能な塩又は誘導体の例は、以下のものを含む：ナトリウム塩、スルホベンゾエート、フォスフェート、イソニコチネート、アセテート、プロピオネート、ジヒドロゲンフォスフェート、パルミテート、ピバレート又はフロエート。前記コルチコステロイドは水和物の形であってもよい。

10

【0027】

本発明の範囲において、式 1 の化合物と併用してもよいドーパミンアゴニストという用語は、プロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリド、プラミベキソール、ロキシンドール (roxindol)、ロピニロール、タリベキソール、テルグリド及びバイオザン (viozan) より選択される化合物を表す。本発明の範囲において式 1 の化合物のコンビネーション・パートナーとして用いられるのは、プラミベキソール、タリベキソール、及びバイオザンより選択されるドーパミンアゴニストが好ましく、中でもプラミベキソールが特別に重要である。本発明の範囲において、上述のドーパミンアゴニストに対するどんな言及も、その存在し得る薬理的に許容される酸付加塩及び水和物全てに対する言及を含む。上述のドーパミンアゴニストより生成し得る、これらの生理的に許容される酸付加塩及び水和物は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、酪酸、クエン酸、酒石酸及びマレイン酸の塩より選択される、医薬として許容される塩を意味する。

20

本発明によれば、式 1 の化合物と併せて用いることができる抗アレルギー薬の例は、エピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン (fexofenadin)、レボカバスチン、ロラタジン、ミゾラスチン (mizolastin)、ケトチフェン、エメダスチン、ジメチンデン、クレマスチン、バミピン、シーエクスクロロフェニラミン (cexchloropheniramine)、フェニラミン、ドキシラミン、クロロフェノキサミン (chlorophenoxamine)、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバスチン、デスロラチジン (desloratidine) 及びメクリジンを含む。本発明の範囲において本発明における式 1 の化合物と併せて用いることができる抗アレルギー薬は、エピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソキナジン、レボカバスチン、ロラタジン、エバスチン、デスロラチジン及びミゾラスチンより選択されるのが好ましく、その中でもエピナスチン及びデスロラチジンが特に好ましい。本発明の範囲において、上述の抗アレルギー薬に対するどんな言及も、存在し得るその薬理的に許容される酸付加塩全てに対する言及を含む。

30

40

【0028】

以下のものが、本発明における式 1 の化合物と併せて用いることができる PAF アンタゴニストの例である：4 - (2 - クロロフェニル) - 9 - メチル - 2 - [3 (4 - モルホリニル) - 3 - プロパノン - 1 - yl] - 6 H - チエノ - [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン、6 - (2 - クロロフェニル) - 8, 9 - ジヒドロ - 1 - メチル - 8 - [(4 - モルホリニル) カルボニル] - 4 H, 7 H - シクロ - ペンタ - [4, 5] チエノ - [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン。

式 1 の化合物が他の有効成分と併せて用いられる場合には、上述化合物の全カテゴリーの

50

中で、ステロイド又は 様物質との組合せが特に好ましい。特に 様物質は長時間持続する活性を有するため、 様物質との組合せが特別に重要である。本発明に記載する式 1 の化合物とサルメテロール又はフォルモテロールとの組合せが特に好ましく、フォルモテロールとの組合せが最も好ましい。

式 1 の化合物の投与に対して適切な製剤は、錠剤、カプセル、坐剤、液剤などを含む。本発明によると、特別に重要なのは（特に、喘息又は COPD の治療の場合）本発明による化合物の吸入による投与である。医薬的に活性な化合物又は化合物類の比率は、全組成物の 0.05 ~ 90 質量% の範囲内にされるべきであり、全組成物の 0.1 ~ 50 質量% が好ましい。例えば、適切な錠剤は、知られている賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトースのような不活性な希釈剤、コーンスターチ又はアルギン酸のような崩壊剤、デンプン又はゼラチンのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム又はタルクのような潤滑剤及び / 又はカルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート又はポリビニルアセテートのような遅延溶出のための物質、と 1 又は 2 以上の有効成分を混合することによって得られてもよい。前記錠剤は幾つかの層を含んでいてもよい。

被覆錠剤は、錠剤と同様に製造されたコアを、通常錠剤のコーティングに用いられる成分、例えばコリドン (collidone) 又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖、でコーティングすることによって適宜調製されてもよい。遅延型溶出を達成するため、又は、配合禁忌を防ぐために、前記コアは多数の層から成っていてもよい。

【0029】

錠剤のコーティングも同様に、遅延型溶出を達成するために多数の層から成っていてもよく、その場合はできる限り、錠剤に対して上述する賦形剤を用いる。本発明によれば、有効成分又はその組合せを含むシロップ剤又はエリキシル剤は、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖のような甘味料、及び、風味増強剤、例えばバニリン又はオレンジ抽出物のような香味料、をさらに含んでいてもよい。それらは、懸濁補助剤又はナトリウムカルボキシメチルセルロースのような増粘剤、例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物のような湿潤剤又は p - ヒドロキシベンゾエートのような防腐剤を含んでいてもよい。

液剤は、例えば等張剤、p - ヒドロキシベンゾエートのような防腐剤又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩のような安定剤の添加といった通常の方法によって調製され、乳化剤及び / 又は分散剤が用いられてもよく、希釈剤として水が用いられる場合には、例えば、溶媒和剤又は溶解補助剤として有機溶媒が用いられてもよい。調製後、液剤は注入バイアル又はアンプル又は輸液瓶に移される。

一つないしはそれ以上の有効成分又は有効成分の組合せを含むカプセルは、例えば、有効成分をラクトース又はソルビトールのような注入担体と混合し、これらをゼラチンカプセルに封入することにより、調製することができる。適切な坐剤は、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコール又はその誘導体のような、この目的のために規定される担体と混合して作ることができる。用いてもよい賦形剤は、例えば水、パラフィン（例えば石油留分）、植物性油脂（例えば、落花生油又はごま油）、単官能基又は多官能基アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）のような医薬として許容される有機溶媒、例えば天然鉱物粉末（例えば、カオリン、粘土、タルク、白亜）、合成鉱物粉末（例えば、高度分散性珪酸及びシリケート）、糖（例えば、ショ糖、ラクトース及びグルコース）のような担体、乳化剤（例えば、リグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン）及び潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）を含む。

【0030】

製剤は通常の方法によって投与され、喘息及び COPD の治療の場合には吸入による投与が好ましい。経口投与のための錠剤は勿論、上述の担体以外に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸ニカルシウムのような添加剤を、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチン等のような種々の添加物と一緒に含むことができる。さらに、ステ

アリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような潤滑剤を、錠剤化加工時に用いることができる。水性懸濁液の場合には、有効成分は上述の賦形剤に加えて、種々の風味増強剤又は着色料と混合されてもよい。

本発明によると、化合物の服用量は当然のことながら、投与経路と治療対象の病気に大きく依存する。吸入により投与された場合、式 1 の化合物は、用量がマイクログラム範囲であっても高い効力によって特徴付けられる。式 1 の化合物は前記マイクログラム程度でも効果的に用いることができる。また、服用量は、例えばグラム範囲内であってもよい。吸入以外の方法によって投与される場合には特に、本発明による前記化合物は多めの用量（例えば 1 ~ 1 0 0 0 m g の範囲、しかし、この値はどんな限定も意味しない）で与えられてもよい。

10

以下の組成例は、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明を具体的に説明するものである。

医薬組成例

【 0 0 3 1 】

【 表 1 】

A)

錠剤	1錠あたり
有効成分	100 mg
ラクトース	140 mg
コーンスターチ	240 mg
ポリビニルピロリドン	15 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	500 mg

20

細かく粉砕した有効成分、ラクトース、及びコーンスターチの一部を一緒に混合する。この混合物をふるいにかけた後、ポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、練って、湿った顆粒状にして乾燥する。この顆粒、残りのコーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムをふるいにかけ、一緒に混合する。この混合物を加圧して、適切な形及びサイズの錠剤を製造する。

【 0 0 3 2 】

【 表 2 】

B)

錠剤	1錠あたり
有効成分	80 mg
ラクトース	55 mg
コーンスターチ	190 mg
マイクロクリスタリンセルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン	15 mg
カルボキシメチルナトリウムスターチ	23 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
	400 mg

30

細かく粉砕した有効成分、コーンスターチの一部、ラクトース、マイクロクリスタリンセルロース、及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、ふるいにかけた後、残りのコーンスターチ及び水を用いて顆粒状にする。これを乾燥した後、ふるいにかける。これに、カルボキシメチルナトリウムスターチ、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、この混合物を加圧して、適切なサイズの錠剤を形作る。

40

【 0 0 3 3 】

【 表 3 】

C)

アンプル溶液

有効成分	50 mg
塩化ナトリウム	50 mg
水 (注射用の)	5 mg

有効成分を水に溶解し、そのままのpH又はpH5.5～6.5にしてもよく、塩化ナトリウムを加えて等張にする。得られた溶液を濾過してパイロジェンを取り除いた後、この濾液を無菌状態でアンプルに移し、殺菌して融着で密閉する。前記アンプルには5 mg、25 mg、及び50 mgの有効成分を含む。

【0034】

10

【表4】

D)

調量エアロゾル

有効成分	0.005
ソルビタントリオレート	0.1
モノフルオロトリクロロメタン:ジフルオロジクロロメタンが 2:3の割合の混合物	100になるように添加

これらの懸濁液を、従来型のエアロゾル容器に計量バルブで移す。1回あたりの噴霧で50 µlの懸濁液が提供されるのが好ましい。必要に応じて、有効成分は前記用量より多く調量することもできる(例えば、0.02質量%)。

20

【0035】

【表5】

E)

溶剤 (mg/100 ml中)

有効成分	333.3 mg
フォルモテロールフマレート	333.3 mg
ベンザルコニウムクロリド	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1N)	pH3.4になるまで添加

この溶液は通常の方法で調製することができる。

30

【表6】

F)

吸入用粉末

有効成分	6 µg
フォルモテロールフマレート	6 µg
ラクトースモノヒドレート	25 mgになるように添加

この吸入用粉末は、個々の成分と一緒に混合する通常の方法で作られる。

【表7】

G)

吸入用粉末

有効成分	10 µg
ラクトースモノヒドレート	5 mgになるように添加

この吸入用粉末は、個々の成分と一緒に混合する通常の方法で作られる。

40

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/32899 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation: **C07D 451/10**, A61K 31/06, A61P 43/00
- (52) Internationales Akrenzzeichen: PCT/EP01/11226
- (53) Internationales Anmeldedatum: 28. September 2001 (28.09.2001)
- (54) Einreichungssprache: Deutsch
- (55) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (56) Angaben zur Priorität: 100 50 094 0 (14. Oktober 2000 (14.10.2000)) DE
- (71) Anmelder für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US: **BOEHRINGER INGENIEURHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinders: und
- (73) Erfindera/nmelder (nur für US): **MEISSNER, Heibert** [DE/DE]; Hallgartenstr. 9, 55218 Ingelheim (DE); **MORSCHHÄUSER, Gerd** [DE/DE]; Obere Muhl 9, 55218 Ingelheim (DE); **PIEPER, Michael, Paul** [DE/DE]; Seitzstr. 108, 55218 Ingelheim (DE); **POHL, Gerald** [DE/DE]; Alazienweg 12, 88400 Biberach (DE); **REICHL, Richard** [DE/DE]; Im Hippel 55, 55135 Gau Algeheim (DE); **SPECK, Georg** [DE/DE]; In der
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GT, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
 — mit internationalem Recherchenbericht
 — vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Glossaries Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



(54) Title: NOVEL ANTICHOLINERGIC AGENTS THAT CAN BE USED AS MEDICAMENTS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE ALS ARZNEIMITTEL EINSETZBARE ANTICHOLINERGIKA SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel anticholinergic agents of general formula (I), wherein A, X and radicals R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ can have the meanings as cited in the claims and in the description. The invention also relates to the use of these agents as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel (I) worin A, X- und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

WO 02/32899 A1

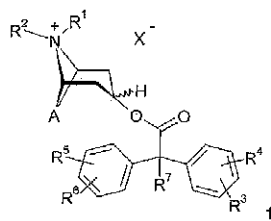
WO 02/32899

PCT/EP01/11226

**Neue als Arzneimittel einsetzbare Anticholinergika sowie
Verfahren zu deren Herstellung**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel 1

5



worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10

Hintergrund der Erfindung

Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder auch Tropin-Grundgerüst aufweisen.

Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins offenbart.

Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei. Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

2

therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

5

Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können, sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen. Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die Wirkdauer des Arzneimittels einen Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

10

Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar.

15

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Anticholinergika bereitzustellen, die aufgrund ihres Wirkungsprofils die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels erlauben. Es ist ferner Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die durch einen relativ raschen Wirkungseintritt gekennzeichnet sind. Es ist des weiteren Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die nach raschem Wirkungseintritt über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Ferner ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, deren Wirkdauer einen Zeitraum von etwa einem Tag bei therapeutisch sinnvoll einsetzbaren Dosierungen nicht wesentlich überschreitet. Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die ein Wirkungsprofil aufweisen, welches eine gute Steuerbarkeit des therapeutischen Effekts (das heißt volle therapeutische Wirkung ohne Nebenwirkung durch Kumulation der Substanz im Organismus) gewährleistet.

20

25

30

35

WO 02/32899

PCT/EP01/1226

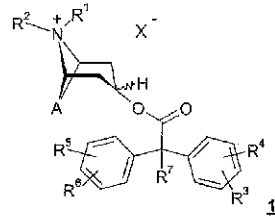
3

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der allgemeinen Formel **1** gelöst werden, in denen der Rest R⁷ nicht Hydroxy bedeutet.

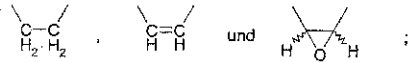
5

Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf Verbindungen der allgemeinen Formel **1**



worin

10 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion,

R¹ und R² C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

15 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-Halogen, Halogen-C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-OH, CF₃, -C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-Alkyl,

20 -O-COC₁-C₄-Alkyl-Halogen, -O-COCF₃ oder Halogen, bedeuten,

wobei



falls A für

R¹ und R² Methyl bedeuten und

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

25 R⁷ nicht ebenfalls Wasserstoff sein kann.

WO 02/32899

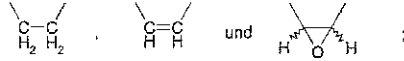
PCT/EP01/1226

4

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



5 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid,

10 R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

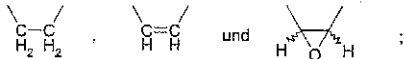
R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂;

15 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

20 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

25 R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

30 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF₃, oder Fluor, bedeuten.

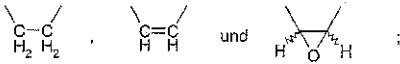
WO 02/32899

PCT/EP01/1226

5

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

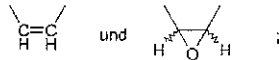
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 5 X⁻ Bromid;
 R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, bevorzugt Methyl;
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Fluor;
 10 R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 15 X⁻ Bromid;
 R¹ und R² gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;
 20 R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Fluor, besonders bevorzugt Methyl, bedeuten.

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der
 25 einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C- R⁷"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³,
 30 R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, sind R³ und R⁵ bevorzugt in para-Position und R⁴ und R⁶ bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Sofern einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste
 35 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die Verbindungen

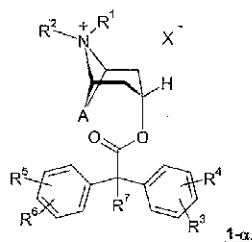
WO 02/32899

PCT/EP01/1226

6

der allgemeinen Formel 1 besonders bevorzugt, in denen die Reste R^3 , R^4 , R^5 und R^6 dieselbe Bedeutung aufweisen.

Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen der Ester-substituent am Stickstoff-bicyclus α -konfiguriert ist Diese Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel 1- α .



10 Die nachfolgenden Verbindungen sind erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung:

- 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-methobromid;
- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid;
- 2-Fluor-2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid;
- 2-Fluor-2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-methobromid;

15

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfasst iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

25 Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweiwertige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

30 Als Alkyl-Halogen-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweiwertige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

7

bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch ein Halogen substituiert sind. Dementsprechend werden als Alkylen-OH-Gruppen, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkybrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach
5 durch ein Hydroxy substituiert sind.

Als Alkyloxygruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethyloxy,
10 Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy
15 umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

20 Als Alkylen-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkybrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.

25 Als -O-CO-Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über eine Estergruppe verknüpft sind. Dabei sind die Alkylgruppen direkt an den Carbonylkohlenstoff der Estergruppe gebunden. In analoger Art und Weise ist die
30 Bezeichnung -O-CO-Alkyl-Halogen-gruppe zu verstehen. Die Gruppe -O-CO-CF₃ steht für Trifluoracetat.

Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor und Brom als bevorzugte
35 Halogene. Die Gruppe CO bezeichnet eine Carbonylgruppe.

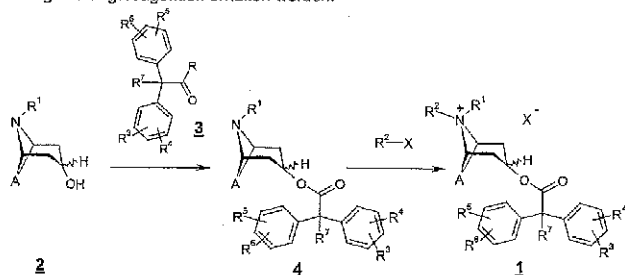
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann, wie nachstehend erläutert, zum Teil in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen (Schema 1). Die Carbonsäurederivate der Formel 3 sind

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

8

im Stand der Technik bekannt oder können nach im Stand der Technik bekannten
 Syntheseverfahren erhalten werden. Sind lediglich geeignet substituierte
 Carbonsäuren im Stand der Technik bekannt, können die Verbindungen der Formel
 3 auch direkt aus diesen durch Säure- oder Basen-katalysierte Veresterung mit den
 5 entsprechenden Alkoholen oder durch Halogenierung mit den entsprechenden
 Halogenierungsreagentien erhalten werden.



Schema 1:

- 10 Ausgehend von den Verbindungen der Formel 2 gelingt der Zugang zu den Estern
 der allgemeinen Formel 4 durch Umsetzung mit den Carbonsäurederivaten der
 Formel 3, in denen R beispielsweise für Chlor oder einen C₁-C₄-Alkyloxyrest steht.
 Im Falle von R gleich C₁-C₄-Alkyloxy kann diese Umsetzung beispielsweise in einer
 Natriumschmelze bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei ca. 50-150°C, besonders
 15 bevorzugt bei etwa 90-100°C bei niedrigem Druck, bevorzugt bei unter 500mbar,
 besonders bevorzugt bei unter 75mbar durchgeführt werden. Alternativ dazu können
 statt der Derivate 3, in denen R C₁-C₄-Alkyloxy bedeutet auch die entsprechenden
 Säurechloride (R gleich Cl) eingesetzt werden.
- 20 Die so erhaltenen Verbindungen der Formel 4 lassen sich durch Umsetzung mit den
 Verbindungen R²-X, in denen R² und X die vorstehend genannten Bedeutungen
 haben können, in die Zielverbindungen der Formel 1 überführen. Auch die
 Durchführung dieses Syntheseschritts kann in Analogie zu den in der WO 92/16528
 offenbarten Synthesebeispielen erfolgen.
- 25 Alternativ zu der in Schema 1 dargestellten Vorgehensweise zur Synthese der
 Verbindungen der Formel 4 lassen sich die Derivate 4, in denen der
 Stickstoffbicyclus ein Scopin-Derivat darstellt, durch Oxidation (Epoxidierung) von

WO 02/32899

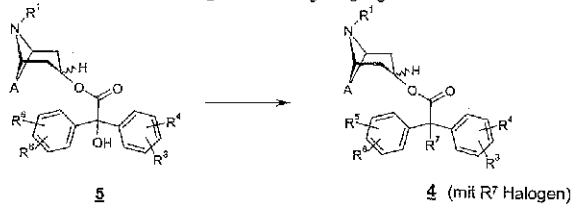
PCT/EP01/1226

9

Verbindungen der Formel **4** erhalten, in denen der Stickstoffbicyclus ein Tropenyl-Rest ist. Hierzu kann erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen werden.

- Die Verbindung **4**, in der A für -CH=CH- steht, wird in einem polaren organischen Lösemittel, bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetarnid und Dimethylformamid, bevorzugt Dimethylformamid suspendiert und anschließend erwärmt auf eine Temperatur von ca. 30-90°C, vorzugsweise 40-70°C. Anschließend wird ein geeignetes Oxidationsmittel zugegeben und bei konstanter Temperatur 2 bis 8 Stunden, bevorzugt 3 bis 6 Stunden gerührt. Als Oxidationsmittel kommt bevorzugt Vanadiumpentoxid im Gemisch mit H₂O₂, besonders bevorzugt H₂O₂-Hamstoffkomplex in Kombination mit Vanadiumpentoxid zur Anwendung. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte kann je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder Chromatographie erfolgen.

- 15 Alternativ dazu sind die Verbindungen der Formel **4**, in denen R⁷ Halogen bedeutet auch auf dem in Schema 2 dargestellten Wege zugänglich.



Schema 2:

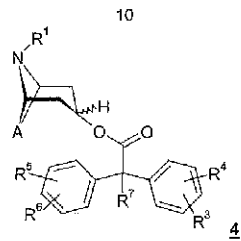
- 20 Hierzu werden die Benzilsäureester der Formel **5** unter Verwendung geeigneter Halogenierungsreagentien in die Verbindungen **4**, in denen R⁷ Halogen bedeutet. Die Durchführung der nach Schema 2 durchzuführenden Halogenierungsreaktionen ist im Stand der Technik hinreichend bekannt.
- 25 Die Benzilsäureester der Formel **5** sind nach oder on Analogie zu den im Stand der Technik bekannten Verfahren zugänglich (siehe z.B. WO 92/16528).

Wie in Schema 1 ersichtlich, kommt den Zwischenprodukten der allgemeinen Formel **4** eine zentrale Bedeutung zu. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der

- 30 vorliegenden Erfindung auf die Intermediate der Formel **4**

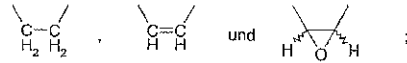
WO 02/32899

PCT/EP01/11226



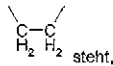
worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 5 R¹ C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;
- R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen;
- R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-Halogen, Halogen-C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-OH, CF₃,
 10 -C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-Alkyl, -O-COC₁-C₄-Alkyl-Halogen, -O-COCF₃ oder Halogen, bedeuten,

wobei



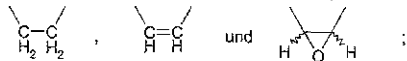
falls A für

- 15 R¹ Methyl bedeutet und R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen, R⁷ nicht n-Propyl sein kann.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

20 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 25 R¹ gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

WO 02/32899

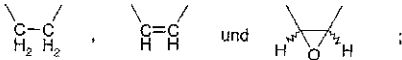
PCT/EP01/11226

11

- R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂;
 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

- 10 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



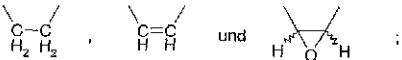
- R¹ gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

- 15 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

- R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF₃, oder Fluor, bedeuten.

- 20 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

- A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



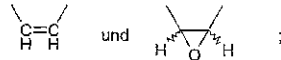
- R¹ gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, bevorzugt Methyl;

- 25 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chlor oder Fluor;

- R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten.

- 30 Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

- A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- R¹ gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

12

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;

R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Fluor, besonders bevorzugt Methyl, bedeuten.

5

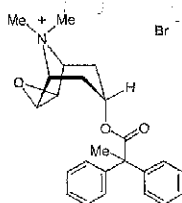
Wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können auch in den Intermediaten der Formel 4 die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C-OH"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶

10 Wasserstoff bedeutet sind R³ und R⁵ bevorzugt in para-Position und R⁴ und R⁶ bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Sofern einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R⁵ und R⁶

15 Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die Intermediate der allgemeinen Formel 4 besonders bevorzugt, in denen die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die selbe Bedeutung aufweisen.

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden 20 Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu beschränken.

25 **Beispiel 1: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid :**



1.1.: 2,2-Diphenylpropionsäurechlorid 3a:

Zu einer Suspension aus 25,0 g (0,11 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure, 100 ml 30 Dichlormethan und 4 Tropfen Dimethylformamid werden bei 20° C 52,08g (0,33 mol) Oxalylchlorid langsam zugegeben. Es wird 1 h bei 20° C und 0,5 h bei 50° C gerührt.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

13

Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand ohne weitergehende Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

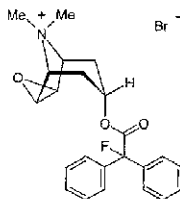
1.2.: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester 4a:

- 5 Der aus Stufe 1.1. erhaltene Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 40° C tropfenweise mit einer Lösung aus 51,45 g (0,33 mol) Scopin in 200 ml Dichlormethan versetzt. Die entstandene Suspension wird 24 h bei 40° C gerührt, anschließend der entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat zunächst mit Wasser, dann wässriger Salzsäure sauer extrahiert. Die vereinigten wässrigen
- 10 Phasen werden mit wässriger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, zur Trockene eingedampft und aus dem Rückstand das Hydrochlorid gefällt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril.
- Ausbeute: 20,85 g (= 47 % d. Th.)
- 15 DC: Rf-Wert: 0,24 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10); Smp.: 203-204°C.

1.3: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid:

- 11,98 g (0,033 mol) **4a**, 210 ml Acetonitril, 70 ml Dichlormethan und 20,16 g (0,1 mol) 46,92 % ige Brommethan in Acetonitril werden bei 20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.
- Ausbeute: 11,34 g (= 75 % d. Th.); Smp.: 208-209°C.
- $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{xBr}$ (458,4);
- 25 Elementaranalyse: berechnet: C (62,89) H (6,16) N (3,06)
gefunden.: C (62,85) H (6,12) N (3,07).

Beispiel 2: 2-Fluor-2,2-diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid:



WO 02/32899

PCT/EP01/1226

14

2.1: Benzilsäurescopinester 5a:

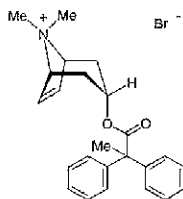
Die Herstellung des Benzilsäurescopinesters ist im Stand der Technik bekannt. Sie wird in der WO 92/16528 beschrieben.

5 **2.2: 2-Fluor-2,2-Diphenylacessigsäurescopinester 4b:**

- 2,86 g (0,02 mol) Dimethylaminoschwefeltrifluorid werden in 10 ml Dichlormethan auf 0°C gekühlt und eine Lösung aus 5,48 g (0,015 mol) Benzilsäurescopinester **5a** in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird 30 min bei 0°C und 30 min bei 20°C nachgerührt. Unter Kühlung wird die Lösung mit Wasser versetzt, NaHCO₃ zugegeben (bis pH 7-8) und die organische Phase abgetrennt. Die Wasserphase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 6,90 g (= 85 % d. Th.)
- 15 Smp.: 227°-230° C.

2.3: 2-Fluor-2,2-Diphenylacessigsäurescopinester-Methobromid :

- 2,88 g (0,0078 mol) der freien Base des Benzilsäurescopinesters werden analog zur Durchführung unter Stufe 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch
- 20 Umkristallisation aus Isopropanol. Ausbeute: 2,62 g (= 73 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,31 (Laufmittel analog Stufe 1.2); Smp.: 130-134°C.

Beispiel 3: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid :

25

3.1.: 2,2-Diphenylpropionsäuremethylester 3b:

- In die Suspension von 50,8 g (0,225 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure und 200 ml Acetonitril werden bei 20°C 37,60 g (0,247 mol) DBU zugetropft. Zu der entstandenen Lösung werden 70,10 g (0,494 mol) Methyljodid innerhalb 30 min
- 30 zugetropft. Anschließend wird über Nacht bei 20° C gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand mit Diethylether/Wasser extrahiert, die organische

WO 02/32899

PCT/EP01/1226

15.

Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 48,29 g viskoser Rückstand 32 (= 89 % d. Th.).

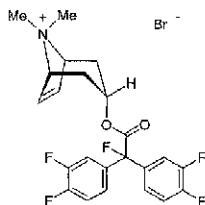
3.2: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester 4c:

- 5 4,80 g (0,02 mol) 2,2-Diphenylpropionsäuremethylester **3b**, 2,78 g (0,02 mol) Tropenol und 0,046 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit
- 10 Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird **4c** als Hydrochlorid gefällt und dieses aus Aceton umkristallisiert.
- Ausbeute: 5,13 g (= 67 % d. Th.);
DC: Rf-Wert: 0,28 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10);
15 Smp.: 134-135°C.

3.3: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid:

- 2,20 g (0,006 mol) **4c** werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
- 20 Ausbeute: 1,84 g (=66 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,11 (Laufmittel analog Stufe 1.2); Smp.: 222-223°C.
 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{xBr}$ (442,4);
Elementaranalyse: berechnet: C (65,16) H (6,38) N (3,17)
25 gefunden: C (65,45) H (6,29) N (3,16).

Beispiel 4: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid:



30 **4.1.:3,3',4,4'-Tetrafluorbenzoesäureethylester 3c:**

Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgt aus 2,24 g (0,092 mol) Magnesiumspäne, einigen Körnchen Jod und 17,80 g (0,092 mol) 1-Brom-3,4-

WO 02/32899

PCT/EP01/1226

16

difluor-benzol in 100 ml THF bei 50° C. Nach beendeter Zugabe des Halogenids wird noch eine Stunde nachgerührt. Das so erhaltene Grignard-Reagenz wird zu 18,81 g (0,088 mol) 3,4-Difluorphenylglyoxylsäureethylester in 80 ml THF bei 10°-15° C tropfenweise zugesetzt und die erhaltene Mischung 2 Stunden bei 5° C gerührt.

- 5 Die weiße Suspension wird zur Aufarbeitung auf Eis/Schwefelsäure gegossen, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Toluol).
Ausbeute: 10,80 g Öl 1 (= 38 % d. Th.)

10

4.2: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester 5b;

4,27 g (0,013 mol) 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester **3e**, 1,81 g (0,013 mol) Tropenol und 0,03 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die

- 15 Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Diethylether/Petrolether 1:9 versetzt, abgesaugt und gewaschen. Ausbeute: 2,50 g (= 46 % d. Th.);
20 DC: Rf-Wert: 0,29 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10);
Smp.: 147°-148°C.

4.3: 2-Fluor-2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäuretropenolester 4d;

2,66 g (0,012 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid wurden in 10 ml

- 25 Dichlormethan vorgelegt und innerhalb von 20 Minuten bei 15°-20° C mit einer Lösung aus 0,01 mol **5b** in 65 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt auf 0° C und vorsichtig mit 80 ml Wasser unter gutem Rühren versetzt. Anschließend wird vorsichtig mit wässriger NaHCO₃-Lösung auf pH 8 eingestellt, die organische Phase abgetrennt, die
30 Wasserphase erneut mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 2,60 g weiße Kristalle (= 57 % d. Th.)

35 Smp.: 233° C

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

17

4.4: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :
 2,20 g (0,0052 mol) **4d** werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die
 entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet
 und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

5 Ausbeute: 1,95 g (=72 % d. Th.)

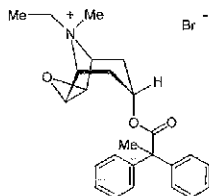
DC: Rf-Wert: 0,17 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(konz.)/Aceton/
 Dichlormethan 36:15:15:15:5); Smp.: 247°C.

$C_{23}H_{21}F_5NO_2 \times Br$ (518,3);

Elementaranalyse: berechnet: C (53,30) H (4,08) N (2,70)

10 gefunden.: C (53,22) H (4,19) N (2,69).

Beispiel 5: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Ethylbromid :



15 1,81 g (0,005 mol) **4a** , 35 ml Acetonitril und 1,64 g (0,015 mol) Ethylbromid werden
 bei 20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur
 Trockene eingedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,38 g (= 58 % d. Th); Smp.: 208-209°C.

DC: Rf-Wert: 0,33 (Laufmittel analog Stufe 1.2); Smp.: 210-211°C.

20 $C_{25}H_{30}NO_3 \times Br$ (472,42);

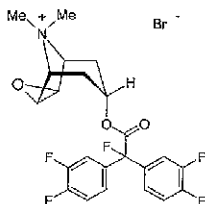
Elementaranalyse: berechnet: C (63,56) H (6,40) N (2,96)

gefunden.: C (63,49) H (6,24) N (2,88).

WO 02/32899

PCT/EP01/1226

18

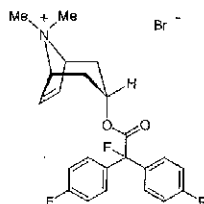
Beispiel 6: 2-Fluor-2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäurescopinester-Methobromid :**6.1.: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester 5c:**

- 5 3,61 g (0,011 mol) 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester **3c**, 1,71 g (0,011 mol) Scopin und 0,03 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit
- 10 Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Diethylether/Petrolether 1:9 versetzt, abgesaugt und gewaschen. Ausbeute: 1,75 g (= 36 % d. Th.); Smp.: 178-179°C.
- 15 **6.2: 2-Fluor-2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäurescopinester 4e:**
0,6 ml (0,0033 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 1,2 g (0,0028 mol) **5c** in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 umgesetzt. Ausbeute: 1,15 g farbloses Öl (= 95 % d. Th.)
- 20 **6.3: 2-Fluor-2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäurescopinester-Methobromid :**
1,15 g (0,0026 mol) **4e** und 1,5 g (0,0079 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Aceton umkristallisiert.
- 25 Ausbeute: 0,88 g (=63 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,27 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(konz.)/Aceton/
Dichlormethan 38:15:15:5); Smp.: 212°C.
 $C_{23}H_{21}F_5NO_3 \cdot Br$ (535,33);

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

19

Beispiel 7: 2-Fluor-2-bis(4-fluorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :**7.1.: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester 3d:**

5 7.1.1.: 4,4'-Difluorbenzilsäure:

Zu einer Lösung aus 49,99 g (1,25 mol) NaOH-Plättchen in 300 ml Wasser wird bei ca. 100° C eine Lösung aus 24,62 g (0,1 mol) 4,4'-Difluorbenzil in 250 ml Dioxan zuge tropft und 2 h gerührt. Das Dioxan wird größtenteils abdestilliert und die verbleibende wässrige Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Beim Ansäuern der wässrigen Lösung mit Schwefelsäure fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt, gewaschen und getrocknet wird. Das Filtrat wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 25,01 g (= 95 % d. Th.); Smp.: 133°-136° C

15 7.1.2.: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester:

Zu frisch hergestellter Natriumethanolatlösung aus 2,17 g (0,095 mol) Natrium und 200 ml Ethanol werden bei 20° C 25,0 g (0,095 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäure zugegeben und 3 h gerührt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in DMF gelöst, bei 20° C tropfenweise mit 22,57 g (0,16 mol) Methyljodid versetzt und 24 h gerührt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt in Analogie zu Verbindung **3b**. Ausbeute: 21,06 g 11 (= 80 % d. Th.)

7.2.: 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester 5d:

11,13 g (0,04 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester **3d** und 5,57 g (0,04 mol) Tropenol werden mit 0,09 g Natrium in Analogie zu Beispiel 3, Stufe 3.2 umgesetzt. Das Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 10,43 g (= 62 % d. Th.); Smp.: 233-235°C.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

20

7.3: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäureretropenolester 4f:

2,94 g (0,013 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfortrifluorid werden mit 3,85 g (0,01 mol) **5d** in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 in 100 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Acetonitril umkristallisiert.

5 Ausbeute: 2,93 g (= 69 % d. Th.)

7.4: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäureretropenolester-Methobromid:

2,6 g (0,0087 mol) **4f** und 1,9 g (0,0079 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden

10 abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,82 g weiße Kristalle (=87 % d. Th.)

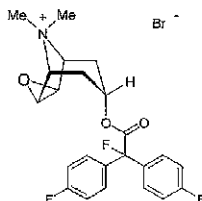
DC: RF-Wert: 0,55 (Laufmittel: gemäß Beispiel 1, Stufe 1.2);

Smp.: 230-231°C.

15 $C_{23}H_{23}F_3NO_2 \cdot Br$ (482,34);

Elementaranalyse: berechnet: C (57,27) H (4,81) N (2,90)

gefunden.: C (57,15) H (4,84) N (2,96).

20 Beispiel 8: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)essigsäurescopinester-Methobromid:**8.1: 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester 5e:**

4,22 g (0,01 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäureretropenolester **5d** werden in 80 ml DMF

25 suspendiert. Bei ca. 40°C Innentemperatur wird eine Lösung aus 2,57 g (0,0273 mol) H_2O_2 -Harnstoff in 20 ml Wasser, sowie 0,2 g (0,0011 mol) Vanadium-(V)-oxid zugegeben und 4,5 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf 20°C wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit 4 N Salzsäure auf pH 3 gestellt und mit $Na_2S_2O_5$ gelöst in Wasser versetzt. Die dadurch entstandene grüne Lösung

30 wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die saure Wasserphase wird mit Na_2CO_3 basisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert.

WO 02/32899

PCT/EP01/1226

21

Anschließend erfolgte die Zugabe von 0,5 ml Acetylchlorid bei ca. 15°C und 1,5 h Rühren. Nach Extraktion mit 0,1 N Salzsäure wird die Wasserphase basisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird das Hydrochlorid gefällt und aus

5 Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 3,61 g weiße Kristalle (= 78 % d. Th.);

Smp.: 243-244°C.

8.2: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäurescopinester 4g:

10

1,48 g (0,0067 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 2,0 g (0,005 mol) **5g** in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 in 80 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Ethanol umkristallisiert.

15 Ausbeute: 2,07 g (= 94 % d. Th.); Smp.: 238-239°C.

8.3: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäurescopinester-Methobromid:

1,6 g (0,004 mol) **4g** und 1,14 g (0,0079 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden

20 abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 1,65 g weiße Kristalle (=61 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,25 (Laufmittel: gemäß Beispiel 1, Stufe 1.2);

Smp.: 213-214°C.

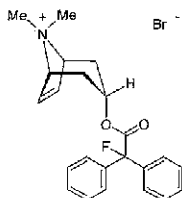
25 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_3 \cdot \text{Br}$ (498,34);

Elementaranalyse: berechnet: C (55,43) H (4,65) N (2,81)

gefunden: C (54,46) H (4,67) N (2,80).

Beispiel 9: 2-Fluor-2,2-diphenyllessigsäuretropenolester-Methobromid:

30



WO 02/32899

PCT/EP01/11226

22

9.1.: Benzilsäuretropenolester 5f:

Der Benzilsäuretropenolester sowie Verfahren zu dessen Herstellung sind aus der WO 92/16528 bekannt.

5 **9.2.: 2-Fluor-2,2-diphenyl-essigsäuretropenolester 4h:**

16,86 ml (0,086 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 25 g (0,072 mol) **5f** in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 in 480 ml Chloroform umgesetzt. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 18,6 g weiße Kristalle (= 67 % d. Th.);

10 Smp.: 181-182°C;

9.3.: 2-Fluor-2,2-diphenyl-essigsäuretropenolester-Methobromid :

11,12 g (0,032 mol) **4h** und 18,23 g (0,096 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert.

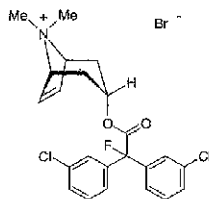
15 Ausbeute: 11,91 g weiße Kristalle (=83 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,4 (Laufmittel: gemäß Beispiel 4, Stufe 4.4);

Smp.: 238-239°C.

C₂₃H₂₅FN₂O₂Br (446,36);

20 Elementaranalyse: berechnet: C (61,89) H (5,65) N (3,14)
gefunden.: C (62,04) H (5,62) N (3,17).

Beispiel 10: 2-Fluor-2,2-(3-chlorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :

25

10.1.:3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester 3e:

10.1.1.: 3,3'-Dichlorbenzil:

100 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur vorgelegt und 50,0 g (0,356 mol) 3-Chlorbenzaldehyd und 4,54 g (0,018 mol) 3-Ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-

30 methylthiazoliumbromid zugegeben. Anschließend werden 10,7 g (0,11 mol)

Triethylamin zugetropft. Es wird 3 h unter Rückfluß gekocht und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser,

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

23

Natriumpyrosulfit in Wasser und Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ wird bis zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Produkt wird aus Isopropanol und Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 13,2 g weiße Kristalle (= 13% d. Th.); Smp.: 69-70°C.

5

13,0 g des so erhaltenen Acyloins werden in 460 ml Acetonitril bei RT gelöst, 0,0867 g Vanadium-(V)-oxytrichlorid zugegeben und Sauerstoff eingeleitet. Nach 1,5 h wird die Lösung zur Trockene eingedampft, mit Ethylacetat und Wasser, sowie Na₂CO₃-Lösung extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der

10 verbleibende Rückstand wird mit Petrolether/Ethylacetat 95:5 ausgerührt.

Ausbeute: 12,59 g gelbe Kristalle (= 97% d. Th.); Smp.: 116-117°C.

10.1.2.: 3,3'-Dichlorbenzilsäure:

51,45 g (1,286 mol) Natriumhydroxid in 1000 ml Wasser werden unter gutem Rühren
15 im kochenden Wasserbad vorgelegt und eine Lösung aus 28,5 g (0,102 mol) 3,3'-Dichlorbenzil in 700 ml Dioxan zugetropft und anschließende 1 h nachgerührt.

Nach Abkühlung wird das Dioxan eingedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird sauer gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, zur Trockene eingedampft.

20 Ausbeute: 32,7 g (= 71% d. Th.).

10.1.3.: 3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester:

Aus 100 ml Ethanol und 1,97 g (0,0855 mol) Natrium wird eine Natriumethanolatlösung hergestellt, zu der 26,6 g (0,0855 mol) 3,3'-

25 Dichlorbenzilsäure in 50 ml Ethanol getropft wird. anschließend wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 150 ml DMF gelöst und 24,27 g (0,171 mol) Methyljodid zugetropft, anschließend weitere 24 h gerührt. Unter Eiskühlung werden 300 ml Wasser und 200 ml Diethylether zugetropft, die Phasen getrennt, die Wasserphase mit
30 Diethylether extrahiert, anschließend die organischen Phasen mit Na₂CO₃-Lösung gewaschen und mit Wasser neutral geschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 22,91 g gelbes Öl (= 82% d. Th.).

10.2.: 3,3'-Dichlorbenzilsäuretropenolester 5g:

35 22,9 g (0,074 mol) 3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester **3e**, 15,37 g (0,11 mol) Tropenol und 0,17 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

24

Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 16,83 g weiße Kristalle (= 50 % d. Th.);

5 Smp.: 184-185°C.

10.3: 2-Fluor-2,2-bis(3-chlorphenyl)essigsäuretropenolester 4i:

1,48 g (0,0067 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und innerhalb von 20 Minuten bei 15°-20° C mit einer

10 Lösung aus 2,09 g 5g in 65 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt.

Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt auf 0° C und vorsichtig mit 80 ml Wasser unter gutem Rühren versetzt. Anschließend wird vorsichtig mit wässriger $NaHCO_3$ -Lösung auf pH 8 eingestellt, die organische Phase abgetrennt, die Wasserphase erneut mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen

15 Phasen mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,20 g weiße Kristalle (= 53 % d. Th.)

Smp.: 136-137° C

20

10.4: 2-Fluor-2,2-bis(3-chlorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :

1,0 g (0,002 mol) 4h werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1,3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

25 Ausbeute: 0,82 g weiße Kristalle (=60 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,14 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(konz.)/Aceton/Dichlormethan 36:15:15:5:5); Smp.: 180-181°C.

$C_{23}H_{23}Cl_2FNO_2 \times Br$ (515,25);

30

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus.

Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen

35 Wirksamkeit als Anticholinergikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.

Dies sind beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können ferner zur Behandlung vagal bedingter Sinusbradykardien und zur Behandlung von Herz-Rhythmus-Störungen zum Einsatz

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

25

gelangen. Generell lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen ferner zur Behandlung von Spasmen beispielsweise im Gastrointestinaltrakt mit therapeutischem Nutzen einsetzen. Sie können ferner bei der Behandlung von Spasmen in harnableitenden Wegen sowie beispielsweise bei

5 Menstruationsbeschwerden zum Einsatz gelangen.

Von den vorstehend beispielhaft aufgeführten Indikationsgebieten, kommt der Therapie von Asthma und COPD mittels der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 eine besondere Bedeutung zu.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden.

Es handelt sich hierbei insbesondere um Betamimetica, Antiallergika, PAF-

15 Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Corticosteroiden, sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Als Beispiel für Betamimetika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt

20 Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2-(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert-butylamino]ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Besonders bevorzugt gelangen als Betamimetika solche Wirkstoffe in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

26

- Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Von den vorstehend genannten Betamimetika kommt hierbei den Verbindungen Formoterol und Salmeterol gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate besondere Bedeutung zu.
- 15 Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat, Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen die Sulfate und Xinafoate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ und Salmeteroxinafoat.
- 20 Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.
- 25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid,
- 30 Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215664, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Corticosteroide ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone, wobei hier dem Budesonid, Fluticasone, Mometasone und
- 35 Ciclesonide, insbesondere dem Budesonid und dem Fluticason eine besondere Bedeutung zukommt. Gegebenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide auch nur die Bezeichnung Steroide verwendet. Eine Bezugnahme auf Steroide schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

27

Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isoricofinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Corticosteroide auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Dopamin-Agonisten, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid,

10 Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan. Bevorzugt werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Dopamin-Agonisten als Kombinationspartner mit den Verbindungen der Formel 1 eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol und Viozan, wobei Pramipexol eine besondere

15 Bedeutung zukommt. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Dopamin-Agonisten schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche

Säureadditionssalze und gegebenenfalls deren Hydrate ein. Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten

Dopaminagonisten gebildet werden können, werden beispielsweise pharmazeutisch

20 verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure;

Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure,

Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure sind.

25 Als Beispiel für Antiallergika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Epinastin, Cetirizin,

Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin,

Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin,

Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin,

30 Desloratidin und Meclozolin. Bevorzugte Antiallergika, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, sind ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin,

Ebastin, Desloratidin und Mizolastin wobei Epinastin und Desloratidin besonders

35 bevorzugt sind. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Antiallergika schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren

gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

28

Als Beispiel für PAF-Antagonisten, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können seien genannt

4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

5 6-(2-Chlorphenyl)-9,9-dihydro-1-methyl-8-[[4-morpholinyl]carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt, ist von den vorstehend genannten Verbindungsklassen die Kombination

10 mit Steroiden oder Betamimetika besonders bevorzugt. Der Kombination mit Betamimetika, insbesondere mit langwirksamen Betamimetika kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Als besonders bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 mit Salmeterol oder Formoterol anzusehen, wobei die Kombination mit Formoterol höchst bevorzugt ist.

15 Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen etc.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist (insbesondere bei der Behandlung von Asthma oder CCPD) die inhalative Applikation der erfindungsgemäßen

20 Verbindungen. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder

25 Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

30 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung

35 von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

29

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder
6 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien,
10 Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylenamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiemitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfösemittel eingesetzt werden können,
15 hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in
20 Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche
25 organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdöfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker)
30 Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfatablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, bei der Therapie von Asthma oder COPD
35 vorzugsweise inhalativ.

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

30

Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

5 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen
10 sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen. Insbesondere bei nicht inhalativer Applikation können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit höherer Dosierung appliziert werden (beispielsweise, aber nicht limitierend im Bereich von 1 bis 1000mg).

15 Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

20	A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
		Wirkstoff	100 mg
		Milchzucker	140 mg
25		Maisstärke	240 mg
		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
		Magnesiumstearat	5 mg
			<hr/>
			500 mg

30 Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt
35 und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

WO 02/32899

PCT/EP01/1226

31

B) Tabletten pro Tablette

	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
5	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
10		400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

20	Wirkstoff	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

25 Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

30

D) Dosieraerosol

	Wirkstoff	0,005
	Sorbitantrioleat	0,1
35	Monofluortrichlormethan und	
	Difluordichlormethan 2 : 3	ad 100

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

32

Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0,02 Gew.-%).

5	E)	<u>Lösungen (in mg/100ml)</u>	
		Wirkstoff	333.3 mg
		Formoterolfumarat	333.3 mg
		Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
10		EDTA	50.0 mg
		HCl (1n)	ad pH 3.4

Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

15	F)	<u>Inhalationpulver</u>	
		Wirkstoff	6 µg
		Formoterolfumarat	6 µg
		Lactose Monohydrat	ad 25 mg

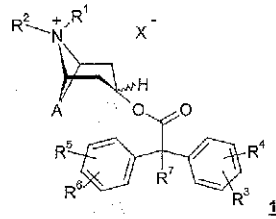
20 Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

	G)	<u>Inhalationpulver</u>	
		Wirkstoff	10 µg
25		Lactose Monohydrat	ad 5 mg

Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



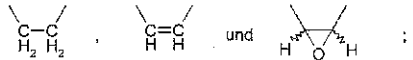
5

worin

worin

A

ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



10

X⁻

ein einfach negativ geladenes Anion,

R¹ und R²

C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶

gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen;

15

R⁷

Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl-Halogen, Halogen-C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl-OH, CF₃, -C₁-C₄-Alkyl-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-Alkyl, -O-COC₁-C₄-Alkyl-Halogen, -O-COCF₃ oder Halogen, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der

20

einzelnen Enantiomeren oder Racemate wobei



falls A für $\begin{matrix} \text{C}-\text{C} \\ | \quad | \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{matrix}$ steht,

R¹ und R² Methyl bedeuten und

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

R⁷ nicht ebenfalls Wasserstoff sein kann.

25

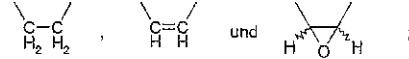
WO 02/32899

PCT/EP01/1226

34

2) Verbindungen der allgemeinen Formel **1** gemäß Anspruch 1,
worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

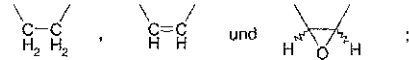


- 5 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat;
- R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;
- 10 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂;
- R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten,
- 15 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel **1**, gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2,

20 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat;
- 25 R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;
- R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;
- R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, CF₃, oder Fluor, bedeuten,
- 30 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

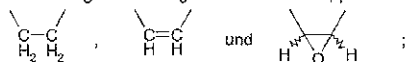
WO 02/32899

PCT/EP01/11226

35

4) Verbindungen der allgemeinen Formel **1**, gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin

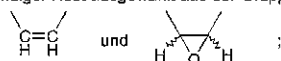
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 5 X⁻ Bromid;
 R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl;
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Fluor;
 R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten,
 10 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel **1**, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

15 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- X⁻ Bromid;
 R¹ und R² gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor;
 20 R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten,
 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

6) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel **1** gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Arzneimittel.

7) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel **1** gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

WO 02/32899

PCT/EP01/1226

36

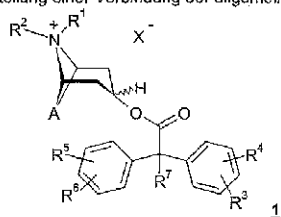
8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt, Spasmen in harnableitenden Wegen und

Menstruationsbeschwerden.

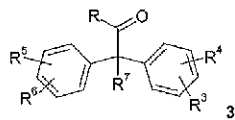
9) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

10) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide.

11) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1



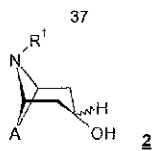
20) worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem ersten Schritt eine Verbindung der allgemeinen Formel 3



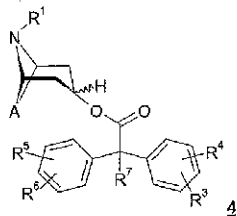
25) worin die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können und R für Chlor oder einen C₁-C₄-Alkyloxy steht mit einer Verbindung der Formel 2

WO 02/32899

PCT/EP01/1226



worin A und R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 4



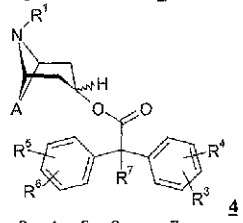
5 worin A und die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt und diese anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung R²-X, worin R² und X die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 1
 10 quartemisiert.

WO 02/32899

PCT/EP01/11226

38

12) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



worin A und die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben können,

5 wobei



falls A für $\begin{matrix} \text{C} & \text{C} \\ | & | \\ \text{H}_2 & \text{H}_2 \end{matrix}$ steht,

R¹ Methyl bedeutet und

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

R⁷ nicht n-Propyl sein kann.

10

【手続補正書】

【提出日】平成14年8月5日(2002.8.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

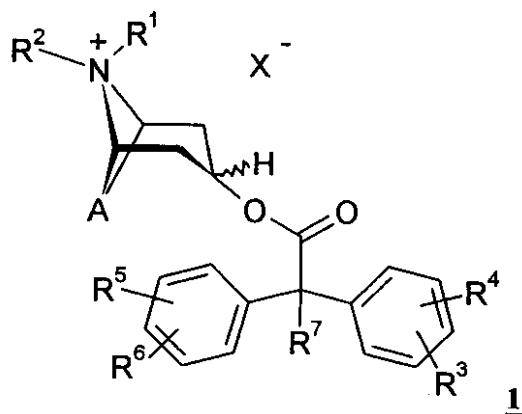
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式1の化合物、及び、独立した光学異性体、独立した鏡像異性体の混合物又はラセミ化合物の形をとってもよい前記化合物。

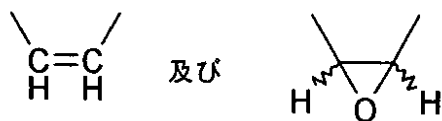
【化1】



(式中、

Aは以下より選択される二重結合基を表し；

【化2】



X⁻はクロリド、ブロミド、メチルスルフェート、4-トルエンサルホネート及びメタンサルホネートより選択される一価の陰電荷を有するアニオンを表し；

R¹及びR²はメチル、エチル、n-プロピル及びi s o-プロピルより選択される基を表し、同一又は異なってもよく、ヒドロキシ又はフッ素で置換されていてもよく；

R³、R⁴、R⁵及びR⁶は水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、CN、CF₃又はNO₂を表し、同一又は異なってもよく；

R⁷はメチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、-CH₂-F、-CH₂-CH₂-F、-O-CH₂-F、-O-CH₂-CH₂-F、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、CF₃、-CH₂-OMe、-CH₂-CH₂-OMe、-CH₂-OEt、-CH₂-CH₂-OEt、-O-COMe、-O-COEt、-O-COCF₃、フッ素、塩素又は臭素を表す。)

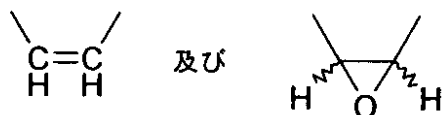
【請求項2】

請求項1記載の一般式1の化合物、及び、独立した光学異性体、独立した鏡像異性体の混合物又はラセミ化合物の形をとってもよい前記化合物。

(式中、

Aが以下より選択される二重結合基を表し；

【化 3】



X^- がクロリド、ブロミド及びメタンスルホネートより選択される一価の陰電荷を有するアニオンを表し；

R^1 及び R^2 がメチル又はエチルより選択される基を表し、同一又は異なってもよく、ヒドロキシ又はフッ素で置換されていてもよく；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が水素、メチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素を表し、同一又は異なってもよく；

R^7 がメチル、エチル、メチルオキシ、エチルオキシ、 CF_3 又はフッ素を表す。）

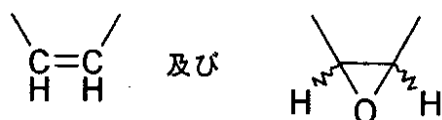
【請求項 3】

請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物、及び、独立した光学異性体、独立した鏡像異性体の混合物又はラセミ化合物の形をとってもよい前記化合物。

(式中、

A が以下より選択される二重結合基を表し；

【化 4】



X^- がブロミドを表し；

R^1 及び R^2 がメチル及びエチルより選択される基を表し、同一又は異なってもよく；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が水素、メチル、メチルオキシ、塩素又はフッ素を表し、同一又は異なってもよく；

R^7 がメチル又はフッ素を表す。）

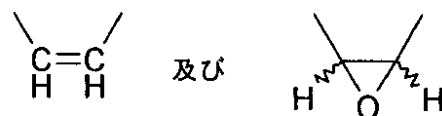
【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物、及び、独立した光学異性体、独立した鏡像異性体又はラセミ化合物の形をとってもよい前記化合物。

(式中、

A が以下より選択される二重結合を表し；

【化 5】



X^- がブロミドを表し；

R^1 及び R^2 がメチル又はエチルを表し、同一又は異なってもよく；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が水素又はフッ素を表し、同一又は異なってもよく；

R^7 がメチル又はフッ素を表す。）

【請求項 5】

薬としての、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物の使用。

【請求項 6】

喘息、COPD、迷走神経誘導性の洞性徐脈、心律動疾患、消化管の痙攣、尿路の痙攣又は月経不順の治療薬を調製するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物の使用。

【請求項 7】

喘息又はCOPDの治療薬を調製するための、請求項6記載の一般式1の化合物の使用。

【請求項 8】

有効成分として一つ以上の請求項1～4のいずれか1項に記載の一般式1の化合物又はその生理学的に許容される塩を含み、これに組み合わせて任意で通常の賦形剤及び/又は担体を含んでもよい、医薬製剤。

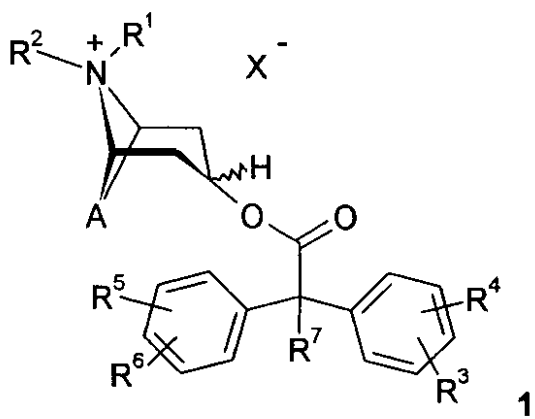
【請求項 9】

一つ以上の式1の化合物に加えて、様物質、抗アレルギー薬、PAFアンタゴニスト、ロイコトリエン・アンタゴニスト及びステロイドより選択される少なくとも一つ以上の有効成分を含む、請求項8記載の医薬製剤。

【請求項 10】

一般式1の化合物を調製する方法であって、

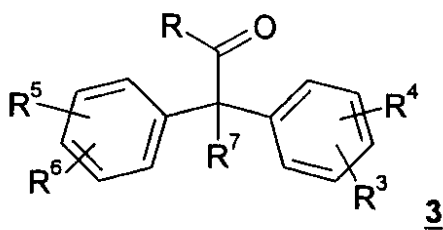
【化6】



(式中、A、X⁻及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷の基は請求項1～4で与えられた意味を持つ。)

第1段階において、一般式3の化合物を

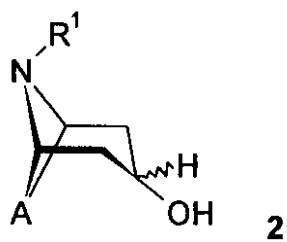
【化7】



(式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷の基は請求項1～4で与えられた意味を持ち、Rは塩素又はC₁-C₄-アルキルオキシを表す。)

式2の化合物と反応させて、

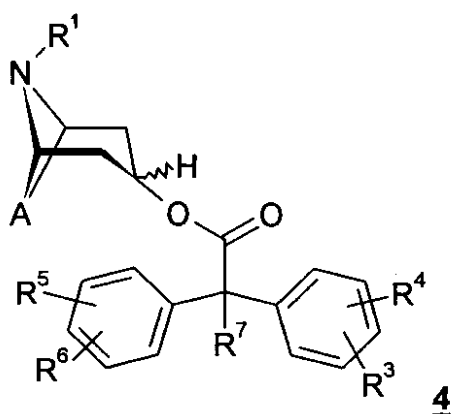
【化8】



(式中、A及びR¹は請求項1～4で与えられた意味を持つ。)

式 4 の化合物を得、

【化 9】



(式中、A 及び R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 の基は請求項 1 ~ 4 で与えられた意味を持つ)

これを化合物 $R^2 - X$ と反応させることにより第四級化して、

(式中、 R^2 及び X は請求項 1 ~ 4 で与えられた意味を持つ。)

式 1 の化合物を得ることを特徴とする前記方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物を含む、喘息、COPD、迷走神経誘導性の洞性徐脈、心律動疾患、消化管の痙攣、尿路の痙攣又は月経不順の治療医薬製剤。

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/11226
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application page 9 -page 10; tables II, NR.11	1,6,7
X	DE 40 03 270 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8 August 1991 (1991-08-08) column 2, line 44,48 -/-	1,6-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation of other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 March 2002		Date of mailing of the international search report 26/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1601, D-69116 Heidelberg NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Van Bijlen, H

Form PCT/ISA/21a (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor Application No. PCT/EP 01/11226
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 17, 24 April 1995 (1995-04-24) Columbus, Ohio, US; abstract no. 204654f, SCAPECCHI, S. ET AL.: "Dialkylaminoalkyl esters of 2,2,-diphenyl-2-alkylthioacetic acids: a new class of potent and functionally selective muscarinic antagonists" XP002192832 -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 122:204654, XP002192841 Verbindung mit RN 161988-21-2 und -20-1 & BIOORG. MED. CHEM., vol. 2, no. 10, - 1994 pages 1061-1074, ---	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 9, 3 March 1975 (1975-03-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 51342p, ABRAMSON, F.B. ET AL.: "Relations between chemical structure and affinity for postganglionic acetylcholine receptors of the guinea-pig ileum" XP002192833 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 82:51342, XP002192842 Verbindungen mit RN 53949-95-4, -98-7 und -96-5 & BR. J. PHARMACOL., vol. 51, no. 1, - 1974 pages 81-93, ---	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 21, 20 November 1972 (1972-11-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 135027z, KORETSKAYA, N.I. ET AL.: "Synthesis and pharmacological study of tropine esters of alpha-substituted tropic acid" XP002192834 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:135027, XP002192843 Verbindungen mit RN 38545-50-5 und -64-1 & KHIM.-FARM. ZH., vol. 6, no. 7, - 1972 pages 3-8, ---	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Patent Application No. PCT/EP 01/11226
G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 21, 25 May 1998 (1998-05-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 252519J, XU, RONG ET AL.: "Synthesis, antimuscarinic activity and quantitative structure-activity relationship (QSAR) of tropinyl and piperidinyl esters" XP002192835 abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 46, no. 2, - 1998 pages 231-241, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 128:252519 , XP002192844 Verbindung mit RN 106784-74-1 ---	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 22, 2 June 1997 (1997-06-02) Columbus, Ohio, US; abstract no. 292958b, XU, RONG ET AL.: "Structure-hydrolyzability relationships in a series of piperidinyl and tropinyl esters with antimuscarinic activity" XP002192836 abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 45, no. 3, - 1997 pages 476-481, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 126:292958, XP002192845 Verbindung mit RN 120253-84-1 ---	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 23, 4 June 1979 (1979-06-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 179952v, MASHKOVSKII, M.D. ET AL.: "Antihistaminic and antiserotonin properties of new tropine esters" XP002192837 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 90:179952, XP002192846 Verbindungen mit RN 38545-48-1, -51-6, -54-9; 40797-12-4; 69946-33-4 & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), vol. 42, no. 1, - 1979 pages 3-7, ---	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Patent Application No. PCT/EP 01/11226
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 13, 27 September 1976 (1976-09-27) Columbus, Ohio, US; abstract no. 87108t, FEHER, O. ET AL.: "The effect of tertiary tropine derivatives on cerebral convulsions" XP002192838 abstract & ACTA BIOL.(SZEGED), vol. 21, no. 1-4, - 1975 pages 113-125, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 85:87108, XP002192847 Verbindung mit RN 60002-00-8	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 5, 31 July 1972 (1972-07-31) Columbus, Ohio, US; abstract no. 28759t, MASHKOVSKII, M.D. ET AL.: "Cholinolytic activity of hydroxymethyl analogs of atropine and tropacine" XP002192839 abstract & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), vol. 35, no. 2, - 1972 pages 155-159, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:28759t, XP002192848 Verbindung mit RN 35080-14-9	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 15, 9 October 1967 (1967-10-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 73724g, N. A. ZAKHAROVA ET AL.: "Esters of trine, 1-diethylamino)-2-propanol, and beta-(diethylamino)ethanol" XP002192840 abstract & ZH. ORG. KHIM., vol. 3, no. 6, - 1967 pages 1128-1136, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 67:73724, XP002192849 Verbindung mit RN 16658-63-2	12

Form PCT/IS02/19 (continuation of second sheet) (July 1989)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/11226

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9216528	A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
			AT 202778 T	15-07-2001
			AU 662128 B2	24-08-1995
			AU 1345792 A	21-10-1992
			CA 2105575 A1	16-09-1992
			CZ 9301917 A3	18-05-1994
			DE 59209907 D1	09-08-2001
			DK 579615 T3	17-09-2001
			WO 9216528 A1	01-10-1992
			EP 0579615 A1	26-01-1994
			ES 2160577 T3	16-11-2001
			FI 934000 A	13-09-1993
			HU 65132 A2	28-04-1994
			IE 920815 A1	23-09-1992
			IL 101225 A	14-05-1996
			JP 6505718 T	30-06-1994
			MX 9201139 A1	01-10-1992
			NO 933274 A	12-11-1993
			NZ 241961 A	26-07-1995
			PL 179673 B1	31-10-2000
			PT 100234 A ,B	30-07-1993
SG 43037 A1	17-10-1997			
SK 94993 A3	06-04-1994			
US 5654314 A	05-08-1997			
ZA 9201875 A	13-09-1993			
DE 4003270	A	08-08-1991	DE 4003270 A1	08-08-1991
			AT 185587 T	15-10-1999
			AU 656129 E2	27-01-1995
			AU 7211691 A	21-08-1991
			CA 2075060 A1	04-08-1991
			CS 9100265 A2	15-09-1991
			DE 59109161 D1	18-11-1999
			DK 513099 T3	10-04-2000
			WO 9111496 A1	08-08-1991
			EP 0513099 A1	19-11-1992
			ES 2139574 T3	16-02-2000
			FI 923491 A	03-08-1992
			GR 3032176 T3	27-04-2000
			HK 1010737 A1	04-08-2000
			HR 940737 A1	30-06-1997
			HU 62455 A2	28-05-1993
			HU 218664 B	28-10-2000
			JP 5504350 T	08-07-1993
			NO 302420 B1	02-03-1998
			NZ 236974 A	27-07-1993
			PT 96635 A ,B	31-10-1991
SI 9110155 A ,B	30-04-1998			
SK 281440 B6	12-03-2001			
RU 2118170 C1	27-08-1998			
ZA 9100756 A	28-10-1992			

Form PCT/ISRC/10 (patent family search) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Int'l. Identifikationszeichen PCT/EP 01/11226
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07B451/10 A61K31/46 A61P43/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestpatentfeld (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestpatentfeld gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bd./, Auspräg. Nr.
X	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 1. Oktober 1992 (1992-10-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 9 - Seite 10; Tabellen II, NR. 11	1,6,7
X	DE 40 03 270 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8. August 1991 (1991-08-08) Spalte 2, Zeile 44, 48 --- -/-	1,6-8
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentämter		
* Besondere Kategorie von angegebenen Veröffentlichungen *A* Veröffentlichung, die den aktuellen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst an oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhafte er-schienen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechtschutzrecht genannten Veröffentlichung befragt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Erfindung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann selbstverständlich ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
12. März 2002		26/03/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Rechercheinbehörde Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Palatinen 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2000, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-2016		Bevollmächtigter Beauftragter Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Abkürzungen

PCT/EP 01/11226

C. (Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bitr. Anmerk. Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 17, 24. April 1995 (1995-04-24) Columbus, Ohio, US; abstract no. 204554f, SCAPECCHI, S. ET AL.: "Dialkylaminoalkyl esters of 2,2,-diphenyl-2-alkylthioacetic acids: a new class of potent and functionally selective muscarinic antagonists" XPO02192832 -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 122:204554, XPO02192841 Verbindung mit RN 161988-21-2 und -20-1 & BIOORG. MED. CHEM., Bd. 2, Nr. 10, - 1994 Seiten 1061-1074,	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 9, 3. März 1975 (1975-03-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 51342p, ABRAMSON, F.B. ET AL.: "Relations between chemical structure and affinity for postganglionic acetylcholine receptors of the guinea-pig ileum" XPO02192833 Zusammenfassung -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 82:51342, XPO02192842 Verbindungen mit RN 53949-95-4, -98-7 und -96-5 & BR. J. PHARMACOL., Bd. 51, Nr. 1, - 1974 Seiten 81-93,	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 21, 20. November 1972 (1972-11-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 135027z, KORETSKAYA, N.I. ET AL.: "Synthesis and pharmacological study of tropine esters of alpha-substituted tropic acid" XPO02192834 Zusammenfassung -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:135027, XPO02192843 Verbindungen mit RN 38545-50-5 und -64-1 & KHIM.-FARM. ZH., Bd. 6, Nr. 7, - 1972 Seiten 3-8, -/--	1

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung) 8 (4/2) (2/1 1/03)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Int. Anmeldenummer
 PCT/EP 01/11226

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bibl. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 21, 25. Mai 1998 (1998-05-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 252519u, XU, RONG ET AL.: "Synthesis, antimuscarinic activity and quantitative structure-activity relationship (QSAR) of tropinyl and piperidiny] esters" XP002192835 Zusammenfassung & CHEM. PHARM. BULL., Bd. 46, Nr. 2, - 1998 Seiten 231-241, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 128:252519, XP002192844 Verbindung mit RN 106784-74-1 ---	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 22, 2. Juni 1997 (1997-06-02) Columbus, Ohio, US; abstract no. 292958b, XU, RONG ET AL.: "Structure-hydrolyzability relationships in a series of piperidiny] and tropinyl esters with antimuscarinic activity" XP002192836 Zusammenfassung & CHEM. PHARM. BULL., Bd. 45, Nr. 3, - 1997 Seiten 476-481, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 126:292958, XP002192845 Verbindung mit RN 120253-84-1 ---	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 23, 4. Juni 1979 (1979-06-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 179952v, MASHKOVSKII, M. D. ET AL.: "Antihistaminic and antiserotonin properties of new tropine esters" XP002192837 Zusammenfassung -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 90:179952, XP002192846 Verbindungen mit RN 38545-48-1, -51-6, -54-9; 40797-12-4; 69946-33-4 & FARNAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), Bd. 42, Nr. 1, - 1979 Seiten 3-7, --- -/--	12

Formblatt PCT/ISA/220 (Einführung von Blatt 2) (April 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Status Antragszeichen
PCT/EP 01/11226

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Titelrichtung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anzpruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 13, 27. September 1976 (1976-09-27) Columbus, Ohio, US; abstract no. 87108t, FEHER, O. ET AL.: "The effect of tertiary tropic derivatives on cerebral convulsions" XP002192838 Zusammenfassung & ACTA BIOL. (SZEGED), Bd. 21, Nr. 1-4, - 1975 Seiten 113-125, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 85:87108, XP002192847 Verbindung mit RN 60002-00-8	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 5, 31. Juli 1972 (1972-07-31) Columbus, Ohio, US; abstract no. 28759t, MASHKOVSKI, M.D. ET AL.: "Cholinolytic activity of hydroxymethyl analogs of atropine and tropacine" XP002192839 Zusammenfassung & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), Bd. 35, Nr. 2, - 1972 Seiten 155-159, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:28759t, XP002192848 Verbindung mit RN 35080-14-9	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 15, 9. Oktober 1967 (1967-10-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 73724g, N. A. ZAKHAROVA ET AL.: "Esters of trine, 1-diethylamino)-2-propanol, and beta-(diethylamino)ethanol" XP002192840 Zusammenfassung & ZH. ORG. KHIM., Bd. 3, Nr. 6, - 1967 Seiten 1128-1136, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 67:73724, XP002192849 Verbindung mit RN 16658-63-2	12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT				Ink. <small>inhalts: Abkürzungen</small>	
Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören				PCT/EP 01/11226	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentsdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
NO 9216528	A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992	
			AT 202778 T	15-07-2001	
			AU 662128 B2	24-08-1995	
			AU 1345792 A	21-10-1992	
			CA 2105575 A1	16-09-1992	
			CZ 9301917 A3	18-05-1994	
			DE 59209907 D1	09-08-2001	
			DK 579615 T3	17-09-2001	
			WO 9216528 A1	01-10-1992	
			EP 0579615 A1	26-01-1994	
			ES 2160577 T3	16-11-2001	
			FI 934000 A	13-09-1993	
			HU 65132 A2	28-04-1994	
			IE 920815 A1	23-09-1992	
			IL 101226 A	14-05-1996	
			JP 6505718 T	30-06-1994	
			MX 9201139 A1	01-10-1992	
			NO 933274 A	12-11-1993	
			NZ 241961 A	26-07-1995	
			PL 179673 B1	31-10-2000	
			PT 100234 A ; B	30-07-1993	
			SG 43037 A1	17-10-1997	
			SK 94993 A3	06-04-1994	
			US 5654314 A	05-08-1997	
ZA 9201875 A	13-09-1993				
DE 4003270	A	08-08-1991	DE 4003270 A1	08-08-1991	
			AT 185587 T	15-10-1999	
			AU 656129 B2	27-01-1995	
			AU 7211691 A	21-08-1991	
			CA 2075060 A1	04-08-1991	
			CS 9100265 A2	15-09-1991	
			DE 59109161 D1	18-11-1999	
			DK 513099 T3	10-04-2000	
			WO 9111496 A1	08-08-1991	
			EP 0513099 A1	19-11-1992	
			ES 2139574 T3	16-02-2000	
			FI 923491 A	03-08-1992	
			GR 3032176 T3	27-04-2000	
			HK 1010737 A1	04-08-2000	
			HR 940737 A1	30-06-1997	
			HU 62465 A2	28-05-1993	
			HU 219664 B	28-10-2000	
			JP 5504350 T	08-07-1993	
			NO 302420 B1	02-03-1998	
			NZ 236974 A	27-07-1993	
			PT 96635 A ; B	31-10-1991	
			SI 9110155 A ; B	30-04-1998	
			SK 281440 B6	12-03-2001	
			RU 2118170 C1	27-08-1998	
ZA 9100756 A	28-10-1992				

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
// C 0 7 B 55/00	C 0 7 B 55/00	A
C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100074228

弁理士 今城 俊夫

(74) 代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74) 代理人 100082821

弁理士 村社 厚夫

(74) 代理人 100086771

弁理士 西島 孝喜

(74) 代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(72) 発明者 マイスナー ヘルムット

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム ハルガルテナーシュトラッセ 9

(72) 発明者 モルシュホイザー ゲルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ リセガー シュタイゲ 9 7

(72) 発明者 ピーパー ミヒャエル パウル

ドイツ連邦共和国 5 5 4 1 1 ビンゲン ヴァルトシュトラッセ 2 0

(72) 発明者 ポール ゲラルド

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ アカツィーンヴェーク 1 2

(72) 発明者 ライヒル リヒャルド

ドイツ連邦共和国 5 5 4 3 5 ガウ - アルゲスハイム イム ヒッペル 5 5

(72) 発明者 シュベック ゲオルク

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン イン デア ビッツ 1 0

(72) 発明者 バンホルツァー ロルフ

ドイツ連邦共和国 7 0 5 9 7 シュトゥットガルト プフリンガー シュトラッセ 5 5

F ターム(参考) 4C064 AA02 AA03 AA27 CC02 DD01 EE03 FF03 GG03

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA361 ZA591 ZA661 ZA811 ZC111

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB15 CB22 MA01 MA02 MA04 NA14

ZA36 ZA59 ZA66 ZA81 ZC11

4H006 AA01 AA02 AA03 AB21 AC48 AC82