

發明專利說明書 200412945

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92/28505

※ 申請日期： 92.10.13. ※IPC 分類：A61K 31/40

壹、發明名稱：(中文/英文)

四銨化合物

QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商法瑪西亞-普強公司

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

代表人：(中文/英文)

詹姆士 D 達恩利 二世

DARNLEY, JAMES D., JR.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國密西根州卡拉馬索市海利頓路 301 號

301 HENRIETTA STREET KALAMAZOO, MI 49001, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1.伊凡 麥克 理查斯

IVAN MICHAEL RICHARDS

2.堤摩西 高登 海斯

TIMOTHY GORDON HEATH

3.馬汀 都漢 梅葛森

MARTIN DURHAM MEGLASSON

住居所地址：(中文/英文)

1.美國密西根州卡拉馬索市東達大道 3533 號

3533 EAST D AVENUE, KALAMAZOO, MICHIGAN 49004,
U.S.A.

2.美國密蘇里州野木市高地村圓環 1552 號

1552 HIGNLAND VALLEY CIRCLE, WILDWOOD, MISSOURI
63005, U.S.A.

3.美國密西根州卡拉馬索市惠普威爾大道 5337 號

5337 WHIPPOORWILL DRIVE, KALAMAZOO, MICHIGAN
49002, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.-3.美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

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

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002 年 10 月 25 日；60/421,417
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002 年 10 月 25 日；60/421,417
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎種類之四銨化合物、含有該化合物之醫藥組合物、以該化合物為醫藥品、及將該化合物用於製造特殊醫藥品。本發明亦關於一種包含投予該化合物之治療方法。該新穎化合物可有效作為抗蕁毒藥劑 (antimuscarinic agent)。特而言之，該新穎化合物可有效的治療氣喘、呼吸疾病如慢性阻塞性肺炎 (COPD)、過敏性鼻炎及感染性鼻炎。

【先前技術】

「氣喘」係指一種慢性肺部疾病，因氣管周圍的肌肉發炎 (腫脹) 及緊縮而導致支氣管收縮 (bronchoconstriction)。該發炎現象會使黏液產量增加，而導致一段時間持續的咳嗽。氣喘一般的特徵為呼吸急促、發出喘鳴聲、咳嗽及胸緊悶等急性症狀之重複發作。該急性發作的嚴重性範圍可從緩和到有生命危險。該急性發作可能因暴露在例如呼吸道感染、灰塵、黴菌、花粉、冷空氣、運動、壓力、香菸、及空氣污染物下所引起。

「COPD」係指慢性阻塞性肺炎，主要是與過去與目前抽煙史有關。其包含主要與肺氣腫及慢性支氣管炎有關之氣管阻塞。肺氣腫會因肺內氣囊弱化或破裂而造成永久性的肺部傷害。慢性支氣管炎為一種發炎性疾病，其會增加氣管內的黏液及支氣管內的細菌感染，而造成氣管阻塞。

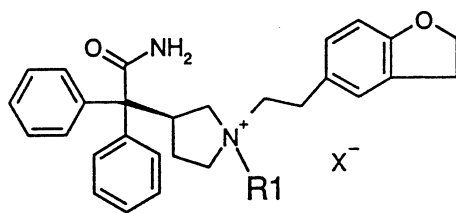
「過敏性鼻炎」係指包括花粉熱之急性鼻炎或鼻炎。其係由過敏物所引起，例如花粉或灰塵。其會產生打噴嚏、

鼻塞、流鼻涕以及鼻子、喉嚨、眼睛及耳朵騷癢。

「感染性鼻炎」係指急性鼻炎或感染源鼻炎。其係因上呼吸道受到鼻病毒、冠狀病毒、流行性感感冒病毒、副流行性感感冒病毒、呼吸道融合病毒、腺病毒、科沙奇病毒、依科病毒及A群 β 溶血型鏈球菌感染所引起的，及通常係指一般感冒。其會產生打噴嚏、鼻塞、流鼻涕及產生鼻子、喉嚨、眼睛及耳朵騷癢。

【發明內容】

本發明一方面係關於式I之四銨化合物



及其立體異構物，其中

R_1 係選自 C_1 - C_6 烷基、 $-CH_2-(C_1-C_4$ 烯基)、及 $-CH_2-(C_1-C_6$ 炔基)，其視需要可以苯基、 C_1 - C_4 烷氧基及羥基取代，及

X係代表醫藥上可接受之酸之陰離子。

本發明在此方面之具體實施例可包括一或多項下列敘述。X係選自下列各酸之陰離子：酒石酸、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸、硝酸、檸檬酸、甲基磺酸、 $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ 其中n為0-4、 $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ 其中n為1-4、 $HOOC-CH=CH-COOH$ 及苯甲酸。X係選自碘、溴及氯。該化合物為(3S)-3-(2-胺基-2-氧代-1,1-二苯基乙基)-1-[2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)乙基]-1-甲基吡咯鎓碘。

本發明另一方面係關於一種醫藥組合物，其包括一種有

效治療量之式I四銨化合物。該醫藥組合物亦可包括醫藥上適合之載劑。

本發明另一方面亦提供式I之四銨化合物作為醫藥品。本發明亦包括使用式I之四銨化合物作為製造治療氣喘、慢性阻塞性肺炎、過敏性鼻炎及感染性鼻炎之醫藥品。

又在另一方面，本發明係提供治療哺乳動物(包括人類)氣喘、慢性阻塞性肺炎、過敏性鼻炎及感染性鼻炎之方法，其包括投予需要該項治療之哺乳動物有效治療量之式I四銨化合物。

有利地，相較於第三胺(例如非四銨化)形式之化合物，該式I四銨化合物意外的為具有長效力之抗葦毒藥劑。

【實施方式】

在描述較佳的實施例時，為了能更清楚描述，將會使用某些術語。希望該等術語包含於所陳述之實施例中，且所有技術上同等物係為了相似之目的而以相似之方法操作，來達成相似之結果。任何醫藥上活性化合物係於該範圍中揭示或聲請權利，其明確的希望包括活體內所產生之所有活性代謝物，及，明確的希望包括能以鏡像異構物、異構物或互變異構物形式存在之化合物之所有鏡像異構物、異構物或互變異構物。所有的立體異構物皆具有有效的活性。因此，本發明分別包括各立體異構物及其混合物之用途。

熟習此項技藝者皆可製備式I之化合物。該式I之四銨化合物可用熟習此項技藝者所熟知之方法(由第三胺製備四銨

化合物)來製備。例如，可藉由使用美國專利第5,096,890號之第三胺或其他已知之化合物作為原料烷化三氮吡咯啉來產生四銨化合物，該美國專利第5,096,890號之內容係以引用的方式併入本文中。

術語「四銨化合物」係指任何藉由有機基團將 NH_4 離子上的四個氫原子置換掉由氫氧化銨或銨鹽所衍生之化合物。該特定之化合物基於命名法原則(見，例如化學藥品摘要)命名為「銨(aminium)」化合物，但亦可使用術語「銨(ammonium $\bar{}$)」之名稱。例如，(3R)-3-(2-羥基-s-甲基苯基)-N,N-二異丙基-N-甲基3苯丙基銨溴亦可命名為(3R)-[3-(2-羥基-s-甲基苯基)-3-苯丙基]二異丙基甲基銨溴。

以根據美國專利第5,096,890號之第三胺或其鹽類為實例，其係溶於一適合的溶劑中。該第三胺可與有機物質反應，例如有機鹵化物。該物質包含 C_1 - C_6 烷基(較佳的為 C_1 - C_3 烷基，視需要可經苯基取代)及解離基(leaving group)。該解離基本身並不重要，但該解離基最好是鹵化物，例如碘或溴。因此，該物質實例包括甲基碘、甲基溴、乙基碘、丙基碘、苄基溴或苄基碘。所產生之反應產物係為熟習此項技藝者所熟知之四銨產物，其可於適合的溶劑中結晶析出。所產生之結晶物為四銨鹽類。其辨識可藉由標準方法來確認，例如熔點測定、核磁共振(NMR)及質譜儀。

本發明之化合物較佳的係以包含反離子(counter ions)之四銨鹽類投藥。X係代表醫藥上可接受之酸之陰離子(如反離子)。例如X可選自下列各陰離子：酒石酸、氯、溴、碘、

硫酸、磷酸、硝酸、檸檬酸、甲基磺酸、具有二至六個碳原子之羧酸、具有二至六個碳原子之二羧酸、馬來酸、延胡索酸及苯甲酸。其他可接受之四銨鹽類見Int. J. Pharm., 33, 201-217 (1986)。特別佳的離子為氯、溴及碘，尤其是溴及碘。

取代基 R_1 係選自包括直鏈或支鏈 C_1 - C_6 烷基之基團，視需要可經 1-2 苯基或羥基或其兩者取代。因此， R_1 係獨立代表甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基、異戊基、己基、異己基，視需要可經 1-2 苯基或羥基或其兩者取代。特別的 R_1 最好是代表甲基或乙基，較佳的為甲基。

根據本發明該化合物為抗蕁毒藥劑。「抗蕁毒藥劑」係指抗蕁毒受體拮抗劑。已知之抗蕁毒藥劑之實例包括托特羅定(tolterodine)、羥基托特羅定(hydroxytolterodine)、2-異丙胺、乙基-1-苯基環戊烷羧酸(ethyl-1-phenylcyclopentanecarboxylate)、丙派維林(propiverine)、奧昔布寧(oxybutynin)、托司品恩(trospium)、替米維林(temiverine)、艾普托司品恩(ipratropium)。

丙派維林(propiverine)為 1-甲基-4-吡啶- α,α,α -二苯基- α -(n-丙氧基)乙酸酯，其係揭示於東德專利 106,643 及 CAS 82-155841s (1975) 中。奧昔布寧(oxybutynin)為 4-(二乙基胺)-2-丁基 α 丙基環己烷甘醇酸酯，其係揭示於英國專利 940,540 中。托司品恩(trospium)為 3 α -羥基螺[1 α H,5 α H-正莨菪烷(nortropane) 30 8,1'吡咯錠]氯二苯基乙醇酸，其係揭示於美國專利第 3,480,623 號中。替米維林(temiverine)為 3S 苯乙酸， α -環己基- α -羥基-,4-(二乙基胺)-1-,1-二甲基-2-丁酯，其

係揭示於美國專利第 5,036,098 號中。艾普托司品恩 (ipratropium) 為 8-異丙基去甲阿托品甲溴化物 (8-isopropylnoratropine methobromide)，其係揭示於美國專利第 3,505,337 號中。

該式 I 化合物具有抗乙醯膽鹼 (anti-cholinergic) 特性且在肺中具有延長活性。因此，該式 I 化合物可有效治療乙烯膽鹼傳遞之疾病。更特而言之，該化合物可有效治療氣喘、慢性阻塞性肺炎 (COPD)、過敏性鼻炎及感染性鼻炎。

本發明之化合物係用於治療哺乳動物，包括人類及馬。該哺乳動物最好是人類。根據本發明之化合物係以帶有醫藥上可接受之酸之游離鹼或鹽類，或其溶液之形式可以適合的劑型帶入，例如經由符合接受醫藥程序之口服、皮膚表層滲透、靜脈、鼻、或肺路徑投藥之組合物。更特而言之，該組合物可經由吸入或噴入的方式投藥。根據本發明該醫藥組合物包括根據本發明組合物相關之相容的醫藥上可接受之載體物質或稀釋劑，其係為本項技藝所已知。該載劑可為任何適合投藥之有機或無機惰性物質，例如水、明膠、阿拉伯膠、乳糖、微晶纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、磷酸氫鈣、硬脂酸鎂、滑石灰、膠體二氧化矽及其類似物。該組合物亦可包含其他醫藥活性劑及習知之添加劑，例如安定劑、濕潤劑、乳化劑、調味劑、緩衝劑、粘著劑、破碎劑、潤滑劑、滑動劑、抗附著劑、推進劑及其類似物。該載劑 (如非活性成分) 可以是 (無菌) 水，其已調整至活性醫藥劑易溶解之 pH 質。該 pH 值最好是 7 或接近 7。另

外較佳的，該非活性載劑應為已調整至適當pH值之生理食鹽水。

根據本發明之新穎化合物可用任何適合的方式給藥。根據本發明該化合物可製成固體或液體形式，例如錠劑、膠囊、散劑、糖漿、酏劑(elixir)及其類似物、噴霧劑、無菌溶液、懸浮液、乳化液、及其類似物。該化合物有利的係經由吸入或噴入給藥。當給藥的形式為吸入或噴入時，該化合物較佳的係為噴霧劑或散劑之形式。

術語「有效量」係指用於治療氣喘、慢性阻塞性肺炎、過敏性鼻炎及感染性鼻炎之有效治療量。術語「治療」或「治療上」包括了包含預防之所有種類之治療。特而言之，「治療上有效的」係指該化合物對於抗乙醯膽鹼之治療是有效的。

為了說明起見，劑量係以吸入性之噴霧溶液來表示，例如Atrovent氣霧噴劑產品(Boehringer Ingelheim)。其他吸入給藥方法之給藥劑量調整已為熟習此項技藝者所熟知。

一般，有效治療量之抗蕁毒藥劑係從約1 μg 至約1,000 μg ，例如從約10 μg 至約1,000 μg ，或從約100 μg 至約1,000 μg 。然而，根據本發明該特定化合物之精確的劑量將依其藥力、給藥方法、病患之年齡及體重及症狀的嚴重性而不同。每日劑量範圍，例如從約0.01 μg 至約10 μg 每公斤體重，單次或多次給藥，例如從約1 μg 至約1,000 μg 每次劑量。式I化合物可每日給藥一至四次，如每天一或二次。

吸入劑型可以是噴霧劑。一次噴霧遞送之最小量為約0.2

ml，最大噴霧遞送量為約5 ml。根據本發明該化合物可有不同之濃度，只要其噴出之總量在約0.2 ml至約5 ml之內，即是遞送有效治療量之式I化合物。熟習此項技藝者已熟知，若濃度較高，則給予較小的劑量以遞送相同有效量。

當然，吸入性劑型亦可經由鼻內噴入。最小噴霧遞送量為每鼻孔約0.02 ml，最大噴霧遞送量為每鼻孔約0.2 ml。根據本發明該化合物可有不同之濃度，只要其噴出之總量在每鼻孔約0.02 ml至每鼻孔約0.2 ml之內，(例如，介於每鼻孔約0.05 ml至每鼻孔約0.08 ml間)即是遞送有效治療量之式I化合物。

當然，遞送有效治療量之式I化合物之噴霧或鼻內噴霧之體積係依在噴霧或鼻內噴霧中化合物之濃度而定，例如，較高濃度之式I化合物需要較小劑量體積以遞送有效治療量，且較低濃度之式I化合物需要較高劑量體積以遞送相同之有效治療量。

作為吸入噴霧之各種醫藥藥劑已為熟習此項技藝者所熟知，其包括許多治療氣喘之噴霧劑。可用噴霧器來產生噴霧。典型的，噴霧器係裝有載體溶液及足量之式I化合物以有效的傳遞有效治療量之抗葦毒化合物。例如，依照噴霧器及其操作條件，噴霧器可裝上幾百毫克(mg)的抗葦毒化合物以遞送約1 μ g至約1000 μ g(如從約10 μ g至約1000 μ g，或從約50 μ g至約500 μ g)之式I化合物。

吸入之劑型亦可以是散劑形式。作為吸入散劑之各種醫藥藥劑已為熟習此項技藝者所熟知，其包括許多治療氣喘

之散劑。當使用散劑劑型時，根據本發明該化合物可以純散劑形式或以惰性載劑稀釋投藥。在有使用惰性載劑時，根據本發明之化合物係以散劑的總遞送量為遞送「有效量」之根據本發明化合物之方式所調配。該活性化合物之實際濃度可有各種不同變化。若濃度較低時，則必須遞送較多的散劑；若濃度較高時，則必須遞送較少物質以提供有效量之根據本發明之活性物質。

醫藥上可接受係指其特性及/或物質從藥學上/毒物學上的觀點來看，可被病患所接受；從物理/化學上有關於組合、調配、穩定度、病患接受性及生物上取得性之觀點來看，可被醫藥製造廠商所接受。

實例

無需進一步詳述，咸信熟習此項技藝者能使用前述之說明，完全實行本發明。下列詳細的實例描述了如何製備各種化合物及/或實行本發明之各種方法，該實例僅為解釋說明，在任何方面不應為前述揭示內容之限制。熟習此項技藝者將能迅速地從製程之反應物及反應條件和技術中了解其各種適當的變化。

所有的溫度係以攝氏溫度表示。醚係指乙醚。生理食鹽水係指0.9%之5氯化鈉水溶液。當有使用成對溶劑時，所使用之溶劑比例為體積/體積(v/v)。當使用的是固體於溶劑中的溶解度時，該固體對溶劑之比例為重量/體積(wt/v)。

實例 I: 製造 (3S)-3-(2-胺基-2-氧代-1,1-二苯基乙基)-1-[2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)乙基]-1-甲基吡咯錠碘

根據描述於美國專利第 5,096,890 號之程序製備 (3S)-3-(2-胺基-2-氧代-1,1-二苯基乙基)-1-[2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)乙基]-1-吡咯啉(1)。於化合物 1(甲苯中游離鹼)中加入甲基碘(1 ml)。將乙腈(5 ml) 加入混合物中，並於 20-25°C 溫度下攪拌至隔夜。使用流動乾燥氮去除溶劑。加入丙酮(1 ml)及己烷(2 ml)並在 20-25°C 溫度下將混合物過濾，而得到標題所述之化合物。該化合物之辨識已以核磁共振(NMR)、質譜儀及熔點測定進一步校驗及定性。

實例 II：Balb/c 小鼠中吸入四銨鹽類之氣管擴張效應

雌性 BALB/c 小鼠，重 19-22 g，係來自北卡州金士頓之查爾士河實驗室(Charles River Laboratories, Kingston, NC)。將該小鼠任意餵食。研究中所有程序皆符合動物福利行動法規(Animal Welfare Act Regulation, 9CFR)第 1 及第 2 部，出版品(NIH) 85-23, 1985。

作為噴霧投藥之化合物係以無菌 Dulbecco's 磷酸鹽緩衝液所製備的。小鼠係放置於只能露出鼻部之旋轉型箱室中，並使用 ICN SPAG-2 噴霧器讓小鼠吸入噴霧五分鐘。該噴霧器在大約 0.25 毫升/分鐘速率下，產生平均 1.3 微米大小之噴霧粒子。

十分鐘及 36 小時之後，將小鼠移至身體體計箱中。投予 80 mg/ml 之乙醯甲基膽素(methacholine)(MC)噴霧於體計箱中 5 分鐘，使小鼠產生氣管收縮。讓小鼠吸入含有 80 mg/ml 之乙醯甲基膽素，接著以 DPBS 媒液(Dulbecco's 磷酸鹽緩衝液)吸入治療，或在 80 mg/ml 之乙醯甲基膽素之後以 1.29 mg/ml

之(3S)-3-(2-胺基-2-氧代-1,1-二苯基乙基)-1-[2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)乙基]-1-甲基吡咯錠碘做吸入治療。測定相當於氣管阻抗性之平均增加間歇(Penh, 肺阻抗性), 並使用克-瓦二氏單因子變異數分析(Kruskal-Wallis one way ANOVA)做統計分析。為了測定基準線, 鹽液噴霧(無乙醯甲基膽素)係分開投予小鼠。

關於圖1, 在給予標題化合物10分鐘後測量, 吸入標題化合物對乙醯甲基膽素產生100%氣管收縮抑制性。圖2表示在給予式I化合物36小時後測量, 其對乙醯甲基膽素有61%氣管收縮抑制性。

關於圖3A-3C為在各種濃度下, 相較於其第三胺形式之實例I化合物(四銨化合物)之效力。相較於第三胺形式(即使是含有較高劑量之第三胺)實例I之化合物具有延長的活性。

【圖式簡單說明】

圖1為經由吸入投予Balb/c小鼠式I化合物10分鐘後所測得之平均增加間歇(肺阻抗性)之圖表。

圖2為經由吸入投予Balb/c小鼠式I化合物36小時後所測得之平均增加間歇(肺阻抗性)之圖表。

圖3A、3B及3C為在各種濃度下, 本發明之四銨化合物相對於第三胺形式化合物之肺阻抗性圖。

伍、中文發明摘要：

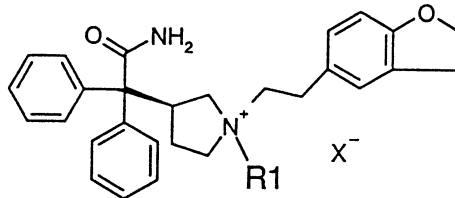
本發明係關於本文所描述之式I四銨化合物及其於治療氣喘、慢性阻塞性肺炎、過敏性鼻炎及感染性鼻炎之用途。

陸、英文發明摘要：

The invention features quaternary ammonium compounds of formula I, described herein, and their use in treating asthma, chronic obstructive pulmonary disorder, allergic rhinitis, and infectious rhinitis.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式I之四銨化合物

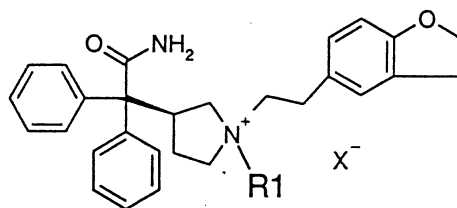


及其立體異構物，其中

R_1 係選自 C_1 - C_6 烷基、 $-CH_2-(C_1-C_4$ 烯基)、及 $-CH_2-(C_1-C_6$ 炔基)，其各視需要可以苯基、 C_1 - C_4 烷氧基及羥基取代；及

X係代表醫藥上可接受之酸之陰離子。

2. 如申請專利第1項之化合物，其中X係選自由下列酸之陰離子：酒石酸、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸、硝酸、檸檬酸、甲基磺酸、 $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ (其中n為0至4)、 $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ (其中n為1至4)、 $HOOC-CH=CH-COOH$ 及苯甲酸所組成之群。
3. 如申請專利第1項之化合物，其中X係選自由碘、溴、及氯所組成之群。
4. 如申請專利第1項之化合物，其中X為碘。
5. 如申請專利第1項之化合物，其中X為溴。
6. 如申請專利第1項之化合物，其中X為氯。
7. 如申請專利第1項之化合物，其中 R_1 為甲基。
8. 一種(3S)-3-(2-胺基-2-氧代-1,1-二苯基乙基)-1-[2-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)乙基]-1-甲基吡咯鎓碘之化合物。
9. 一種醫藥組合物，其包含有效治療量之式I四銨化合物，



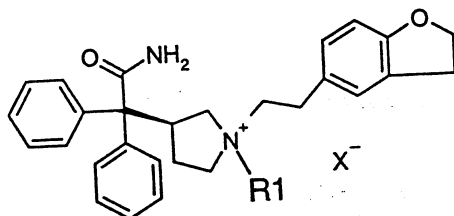
及其立體異構物，其中

R_1 係選自 C_1 - C_6 烷基、 $-CH_2-(C_1-C_4$ 烯基)、及 $-CH_2-(C_1-C_6$ 炔基)，其各視需要可以苯基、 C_1 - C_4 烷氧基及羥基取代；及

X係代表醫藥上可接受之酸之陰離子。

10. 如申請專利第9項之醫藥化合物，其中該醫藥組合物進一步包含一種適合之醫藥載劑。

11. 一種使用式I四銨化合物作為製造醫藥品之用途，其中式I化合物具有下列結構



及其任何立體異構物，其中

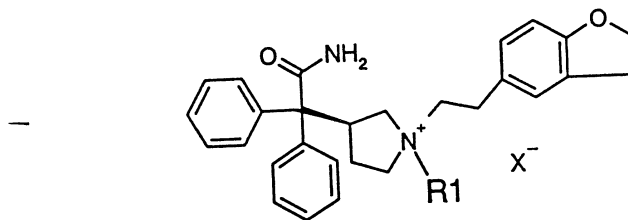
R_1 係選自 C_1 - C_6 烷基、 $-CH_2-(C_1-C_4$ 烯基)、及 $-CH_2-(C_1-C_6$ 炔基)，其各視需要可以苯基、 C_1 - C_4 烷氧基及羥基取代；及

X係代表醫藥上可接受之酸之陰離子。

12. 如申請專利第11項之用途，其中該醫藥品可用於治療氣喘。

13. 如申請專利第11項之用途，其中該醫藥品可用於治療慢性阻塞性肺炎。

14. 如申請專利第11項之用途，其中該醫藥品可用於治療過敏性鼻炎。
15. 如申請專利第11項之用途，其中該醫藥品可用於治療感染性鼻炎。
16. 一種治療哺乳動物氣喘之方法，包括投予有效治療量之式I四銨化合物於需要該種治療之哺乳動物，其中式I之化合物具有下列結構

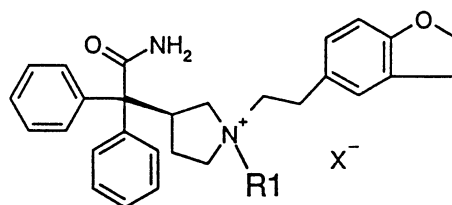


及其任何立體異構物，其中

R_1 係選自 C_1 - C_6 烷基、 $-CH_2-(C_1-C_4$ 烯基)、及 $-CH_2-(C_1-C_6$ 炔基)，其各視需要可以苯基、 C_1 - C_4 烷氧基及羥基取代；及

X係代表醫藥上可接受之酸之陰離子。

17. 一種治療哺乳動物慢性阻塞性肺炎之方法，包括投予有效治療量之式I四銨化合物於需要該種治療之哺乳動物，其中式I之化合物具有下列結構



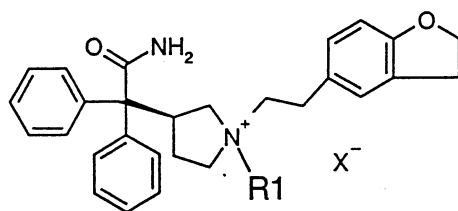
及其任何立體異構物，其中

R_1 係選自 C_1 - C_6 烷基、 $-CH_2-(C_1-C_4$ 烯基)、及 $-CH_2-(C_1-C_6$ 炔基)，其各視需要可以苯基、 C_1 - C_4 烷氧基及羥基取代；

及

X係代表醫藥上可接受之酸之陰離子。

18. 一種治療哺乳動物過敏性鼻炎之方法，包括投予有效治療量之式I四銨化合物於需要該種治療之哺乳動物，其中式I之化合物具有下列結構



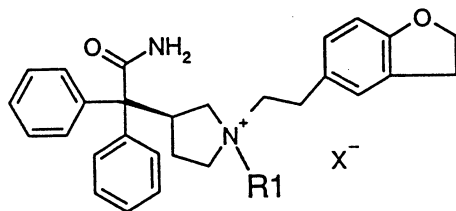
及其任何立體異構物，其中

R₁係選自 C₁-C₆烷基、-CH₂-(C₁-C₄烯基)、及 -CH₂-(C₁-C₆炔基)，其各視需要可以苯基、C₁-C₄烷氧基及羥基取代；

及

X係代表醫藥上可接受之酸之陰離子。

19. 一種治療哺乳動物感染性鼻炎之方法，包括投予有效治療量之式I四銨化合物於需要該種治療之哺乳動物，其中式I之化合物具有下列結構



及其任何立體異構物，其中

R₁係選自 C₁-C₆烷基、-CH₂-(C₁-C₄烯基)、及 -CH₂-(C₁-C₆炔基)，其各視需要可以苯基、C₁-C₄烷氧基及羥基取代；

及

X係代表醫藥上可接受之酸之陰離子。

拾壹、圖式：

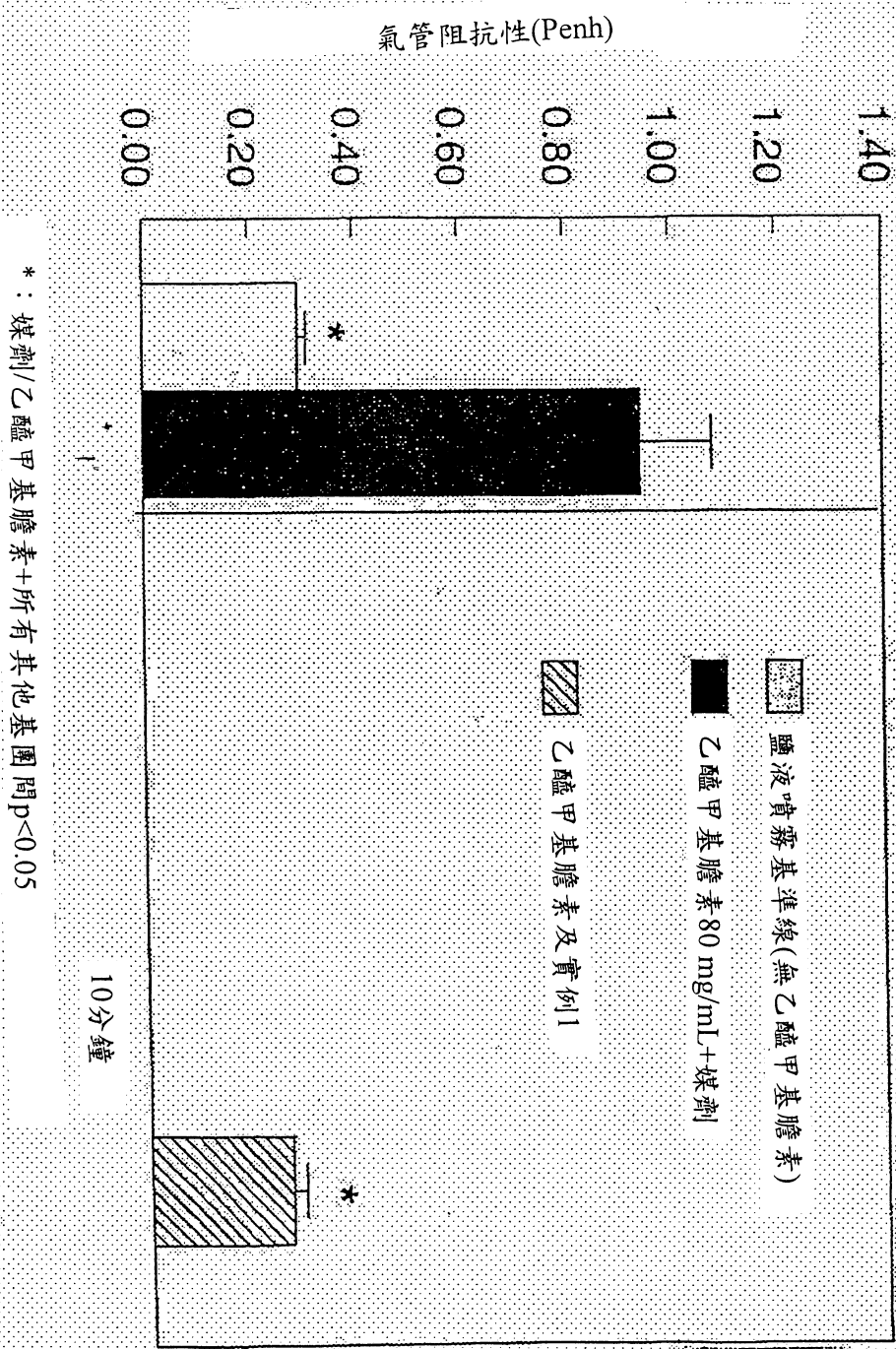


圖 1

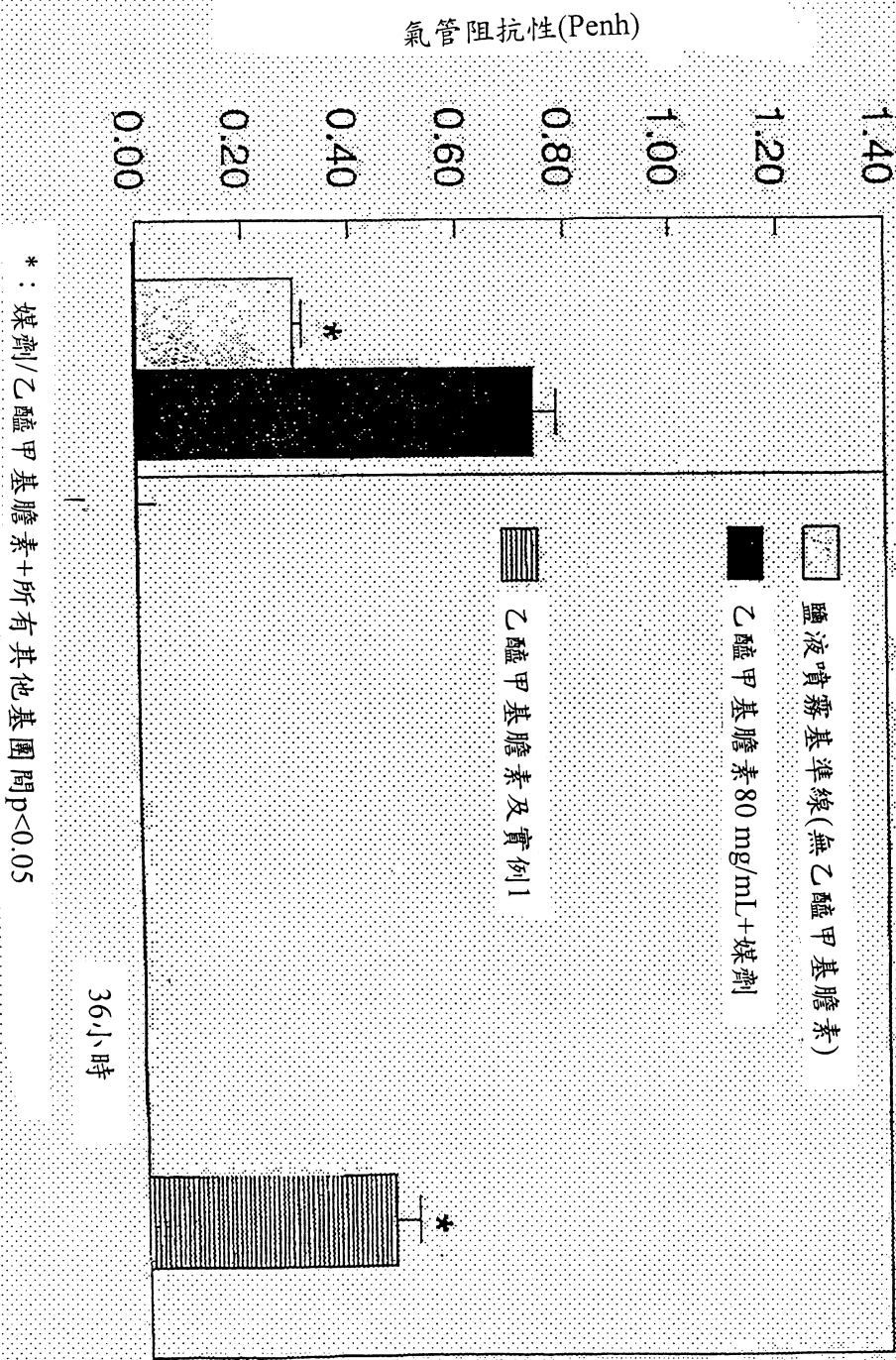


圖2

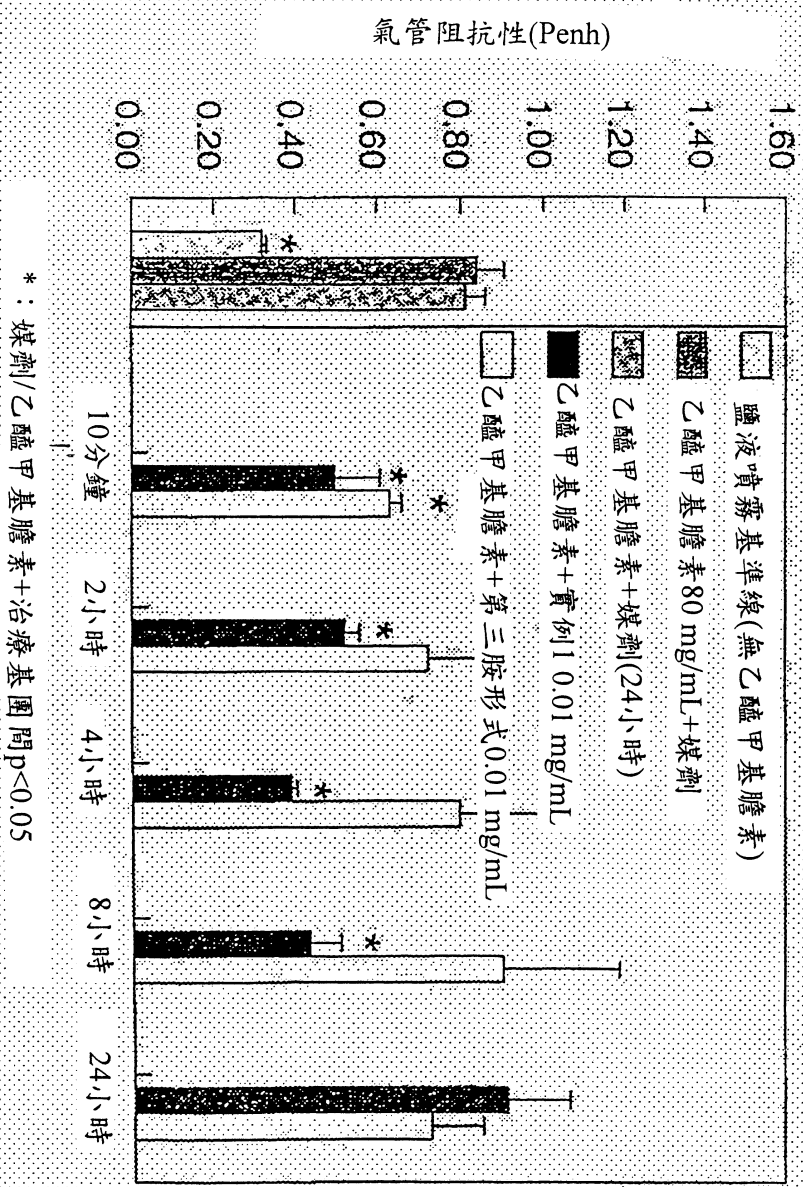


圖 3a

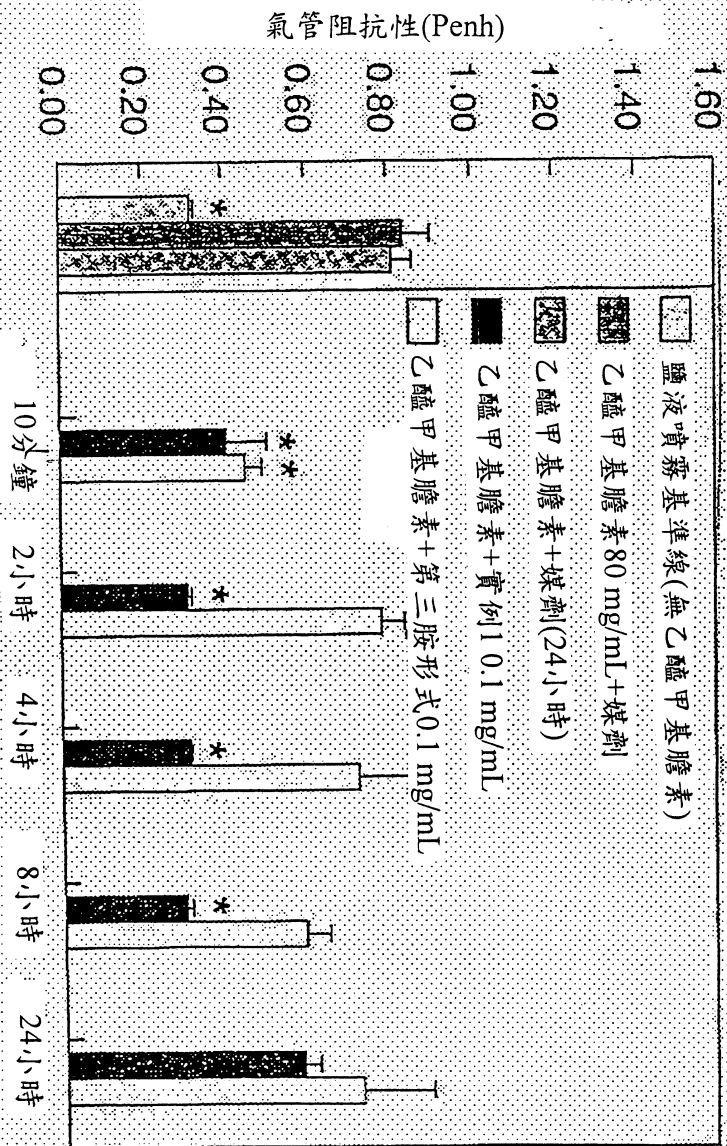


圖 3b

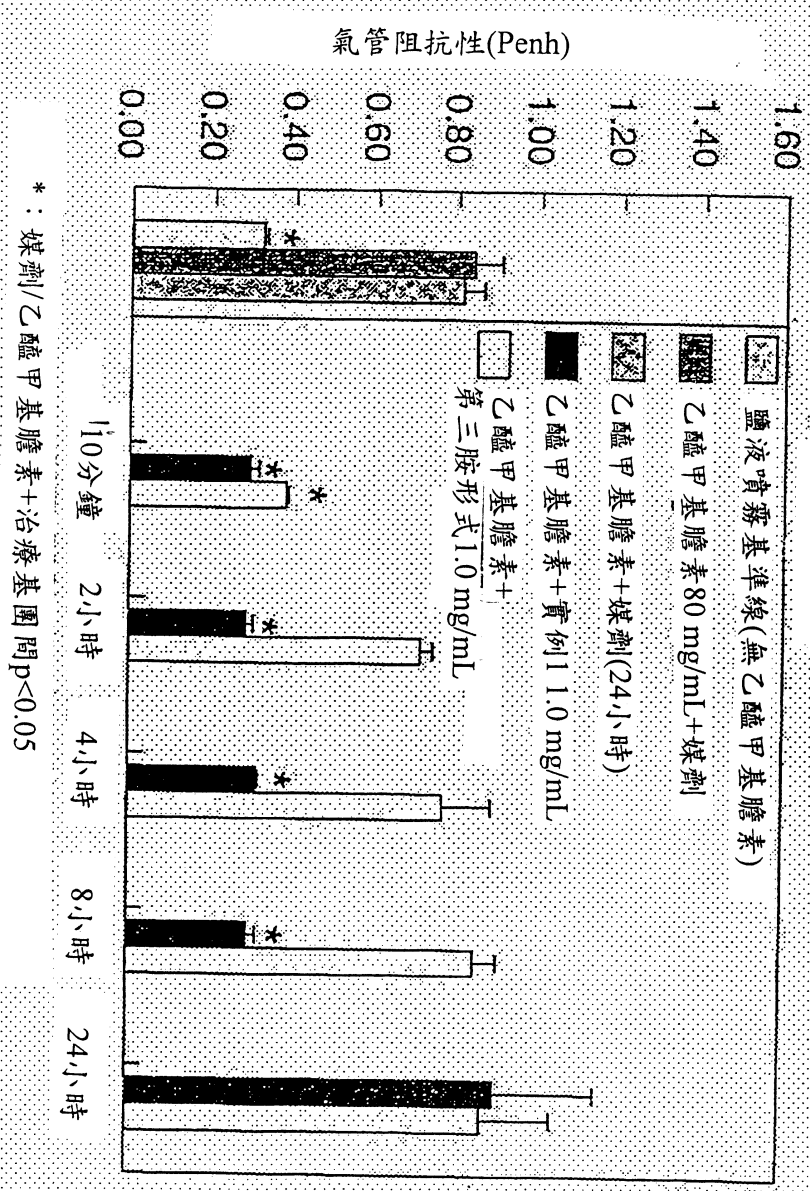


圖 3c

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無元件代表符號)

-

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

