發明專利說明書 200523261

（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：93121062

※ 申請日期：93.7.15　　※IPC 分類：C07D 451/02 A61K 31/46 A61P 11/00

一、發明名稱：（中文/英文）

蕈毒鹼之乙醯膽鹼受體拮抗劑(一)

MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）（簽章）

葛蘭素集團公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：（中文/英文）（簽章）

羅大衛/ROBERTS, DAVID

住居所或營業所地址：（中文/英文）

英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, U.K.

國　籍：（中文/英文）

英國/U.K.

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1.貝蒙特/BELMONTE, KRISTEN E.

2.巴斯克/BUSCH-PETERSEN, JAKOB

3.藍恩/LAINE, DRAMANE L

4.帕洛維克/PALOVICH, MICHAEL R.

國　籍：（中文/英文）

1.美國/U.S.A.

2.丹麥/DENMARK

3.法國/FRANCE

4.美國/U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國/US; 西元 2003 年 7 月 17 日; 60/487,981

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關用於治療呼吸道蕈毒鹼(muscarinic)乙醯膽鹼受體性疾病之8-氮陽離子雙環[3.2.1]辛烷的烯烴衍生物、醫藥組成物，及其使用方法。

【先前技術】

從末稍及中樞神經系統之膽鹼性神經元釋出的乙醯膽鹼經由和兩類主要乙醯膽鹼受體—即菸鹼和蕈毒鹼乙醯膽鹼受體的作用可影響許多不同的生物過程。蕈毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChRs)屬於總科內具有七個穿膜部位(TMD)的G蛋白質耦合受體。蕈毒鹼乙醯膽鹼受體具有五種命名為M_1~M_5的亞型，其分別由不同的基因所產生。此五種亞型分別具有醫藥上的特性。蕈毒鹼乙醯膽鹼受體遍佈於脊髓動物中司掌許多生命功能的器官。蕈毒鹼受體兼具有抑制和興奮的作用。例如，M3 MAChRs可導致氣管內平滑肌的收縮反應。請參考Caulfield(1993年*Pharmac. Ther.* 58：319~79)。

蕈毒鹼乙醯膽鹼受體侷限於氣管和支氣管、黏膜下腺體和副交感神經節的平滑肌。蕈毒鹼受體的密度在副交感神經節為最高，其依次為黏膜下腺體、氣管和支氣管平滑肌。肺泡內幾乎無蕈毒鹼受體。有關肺內mAChRs的表現和功能請參考Fryer和Jacoby(1998年*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158：(5，pt3)S154~60)。

M_1、M_2 和 M_3 mAChRs 為肺內三種重要的亞型。M_3 mAChRs 位於氣管平滑肌司掌平滑肌的收縮。刺激 M_3 mAChRs可藉由結合應激G蛋白質Gq/11(Gs)活化磷脂酵素C而釋出磷酯醯肌醇-4,5-二磷酸鹽，故造成收縮肌的磷酸化作用。肺黏膜下腺體亦可發現 M_3 mAChRs。刺激此類的 M_3 mAChRs可導致黏膜的分泌。

M_2 mAChRs 約佔氣管平滑肌之乙醯膽鹼受體的50~80%。雖然仍未完全瞭解其實際功能，但其可經由抑制cAMP 的產生而抑制氣管平滑肌的兒茶酚胺性鬆弛作用。神經元 M_2 mAChRs 位於節後的副交感神經。在正常生理狀況下，神經元 M_2 mAChRs 嚴密控制從副交感神經釋出乙醯膽鹼。某些品種肺內的交感神經亦具有抑制性 M_2 mAChRs。這些受器可抑制正腎上腺素的釋出，因此降低肺的交感神經性輸入。

M_1 mAChRs 發現於肺交感神經節，其具有加強神經傳導的功能。這些受體亦位於肺實質末稍，但仍未知其在實質內的功能。

肺內蕈毒鹼乙醯膽鹼受體功能異常可造成許多不同的病理生理性疾病。明確而言，氣喘和慢性阻塞性肺炎(COPD)的炎症會導致喪失副交感神經對肺平滑肌之 M_2 蕈毒鹼乙醯膽鹼自體受體的抑制功能，而導致增加迷走神經刺激後釋出的乙醯膽鹼(Fryer 等人，1999 年 *Life Sci.*64(6~7)449~55)。mAChRs 功能異常會增加 M_3 mAChRs

的刺激而導致氣管的過度反應及高反應性。因此 mAChRs 拮抗劑可用於治療 mAChRs-仲介的疾病。

COPD 為一種含糊的名詞，其包括許多進行性的疾病如慢性氣管炎、慢性支氣管炎及肺氣腫，並且其在全球造成極高的死亡率和罹患率。抽煙為 COPD 主要的危險因子；在美國因抽煙而引起的 50,000,000 人病例中約 3,000 人有每天抽煙的習慣。因此，估計至 2020 年 COPD 將列名為世界五大疾病之一。目前 COPD 的第一線治療為被視為"黃金標準"的吸入式抗膽鹼激性療法(Pauwels 等人，2001 年 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163：1256~1276)。

儘管有充分的證據顯示抗膽鹼激性療法可用於治療氣管過度反應性疾病，但是在臨床上卻極少可供應用的抗膽鹼激性藥物。更明確而言，異丙托溴銨(Atrovent©及 Combivent©混合沙丁胺醇)為美國目前用於治療氣管過度反應性疾病唯一上市的吸入式抗膽鹼激性藥物。此化合物雖然為強效抗蕈毒鹼劑但是極為短效，因此為達到舒緩的效果必需每天投與四次。長效性抗膽鹼激性異丙托溴銨(Spiriva©)最近已核准於歐洲和亞洲上市，但美國目前仍未販售此產品。因此，目前亟需一種可每天僅投藥一次即可阻斷 mAChRs 而達到治療氣管過度反應性疾病如氣喘和 COPD 之效果的長效性新穎化合物。

由於 mAChRs 廣泛分佈於身體，為降低藥物使用劑量，因此區域性和/或局部性投與抗膽鹼激性劑至呼吸道具

有極大的優點。此外，局部投與長效性藥物可將其留滯於受體或肺內而避免產生全身性抗膽鹼激性的副作用。

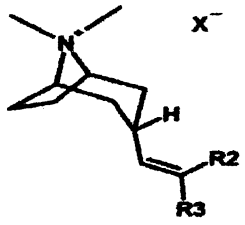
【發明內容】

本發明提供一種治療草毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChRs)性疾病的方法，其中乙醯膽鹼可結合至 mAChRs，以及此方法包括投與有效劑量的式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽類。

本發明亦係關於一種在哺乳動物體內抑制乙醯膽鹼結合至其受體的方法，其包括投與該哺乳動物一有效劑量的式(I)化合物。

本發明亦提供一種式(I)的新穎化合物，及含式(I)化合物的組成物，以及醫藥上載體或稀釋劑。

根據本發明之化合物具有下列式(I)的構造：



(I)

其中附著莨菪烷環(tropane ring)之烷基鏈的方向較佳為在內。

R2 和 R3 為獨立選自具有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈低烷基、具有 5 至 6 個碳原子的環烷基、具有 6 至 10 個碳原子的環烷基-烷基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基、以

烷基取代不超過4個碳原子的苯基以及以烷氧基取代不超過4個碳原子的苯基。

X^-代表結合N原子之正電荷的陰離子。X^-可為但不侷限於氯、溴、碘、硫酸鹽、苯磺酸鹽及甲苯磺酸鹽。

本發明舉例性的實施例包括：

(3-內)-3-(2,2-雙-2-噻吩基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子雙環[3.2.1]溴化辛烷；

(3-內)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子雙環[3.2.1]溴化辛烷；

(3-內)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子雙環[3.2.1]辛烷 4-甲基苯磺酸鹽；

(3-內)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-噻吩基)乙烯基]-8-氮陽離子雙環[3.2.1]溴化辛烷；以及

(3-內)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-吡啶基)乙烯基]-8-氮陽離子雙環[3.2.1]溴化辛烷。

【實施方式】

可利用美國專利2800482之技藝中習知的合成方法製備式(I)化合物，將其列述於此以供參考。

合成的實施例

本發明之合成實施例為參考美國專利2800482，將其列述於此以供參考。

生物學的實施例

藉由下列的體外和活體內的功能性測定說明本發明化合物對 M_3 mAChRs 的抑制效果：

藉由鈣流動分析受體活化的抑制作用

如前述方法(H.M.Sarau 等人,1999,*Mol. Pharmacol.*，56，657~663)監控受體-激化鈣流動以分析表現於倉鼠卵巢(CHO)細胞之 mAChRs 的刺激作用。將穩定表現 M_3 mAChRs 的 CHO 細胞接種於 96 孔黑壁/清徹底的培養皿內。在 18 至 24 小時之後，取代以 100 微升的基礎培養液(含 Earl's 鹽的 EMEM、0.1%RIA 級的 BSA(Sigma，St. Louis，蒙他那州)，及 4 微莫耳氟-3-乙醯氧基甲基酯螢光指示劑(Fluo-3 AM，Molecular Probes 公司，Eugene，奧勒岡州))然後在 37℃下培養 1 小時。抽乾含染料的培養液，更換新鮮培養液(無 Fluo-3 AM)然後將細胞培養在 37℃下 10 分鐘。將細胞清洗三次，然後在 37℃下於 100 微升檢測緩衝液(0.1%凝膠(Sigma)、120 毫莫耳 NaCl、4.6 毫莫耳 KCl、1 毫莫耳 KH_2PO_4、25 毫莫耳 $NaHCO_3$、1.0 毫莫耳 $CaCl_2$、1.1 毫莫耳 $MgCl_2$、11 毫莫耳葡萄糖、20 毫莫耳 HEPES(pH7.4))內培養 10 分鐘。加入 50 微升化合物(終濃度 $1x10^{-11}$~$1x10^{-5}$ 莫耳)並於 37℃下培養 10 分鐘。然後將培養皿置於螢光強度判讀機(FLIPR，Molecular Probes 公司)使染色細胞暴露在 6 瓦氬氣雷射的激光(488 奈米)。以

50微升/秒之速度加入製備於0.1%BSA緩衝液內的50微升乙醯膽鹼(終濃度0.1~10奈莫耳)以激化細胞。監控細胞質鈣濃度的變化，以566奈米發射強度下的變化測量鈣的移動。發射強度的變化和細胞質鈣濃度有直接的關係。利用冷卻式CCD攝影機同時測量從全部96孔發射的螢光。收集每秒的資料。所得之資料利用GraphPad PRISM軟體繪圖並分析。

蕈毒鹼放射性配體結合試驗

放射性配體(radioligand)結合試驗為利用親和閃爍分析法(SPA format)內之0.5奈莫耳[3H]-N-甲基東莨菪鹼(NMS)測定結合至M_1、M_2、M_3、M_4和M_5蕈毒鹼乙醯膽鹼受體的蕈毒鹼拮抗劑。在96孔皿內，將SPA珠和含受體細胞膜預培養在4℃下30分鐘。加入50毫莫耳HEPES及測試化合物，然後在室溫下培養2小時。然後旋下珠子並利用閃爍計數器計數。

在隔離的天竺鼠氣管內測定作用強度和時間

從成熟雄性Hartely天竺鼠(Charles River公司，Raleigh，南卡羅那州；400~600克重)切除下氣管然後置於改良Krebs-Henseleit溶液內。溶液的組成物為(毫莫耳)：NaCl 113.0、KCl 4.8、$CaCl_2$ 2.5、KH_2PO_4 1.2、$MgSO_4$ 1.2、$NaHCO_3$ 25.0和葡萄糖11.0，加入95%氧：5%二氧化碳並保存於37℃。清除氣管的附著組織然後縱向切開。以綿花

棒輕拭內腔表面除去上皮。切成寬度約兩個軟骨環的獨立條狀，以縫線串起浸泡於含 Krebs-Henseleit 溶液的 10 毫升水瓶內並連接至 Grass FT03C 強制位移傳感器。利用 MP100WS/資料確認取得系統(BIOPAC 系統公司，Goleta，加州，www.biopac.com)在 G4 蘋果電腦上以等容積記錄其機械反應。將組織維持在 0.5 克靜止張力以估測其最適長度張力，然後在 1 小時內每隔 15 分鐘以 Krebs-Henseleit 溶液清洗一次。在獲得平衡狀態之肺組織後以 10 微莫耳卡巴膽鹼(carbachol)使其收縮直至達高峰為止，其做為資料分析的對照組。然後組織在 1 小時內每隔 15 分鐘清洗一次直至達基線張力為止。然後在開始試驗之前將製備物留置至少約 30 分鐘。

以半對數從初步 1 奈莫耳濃度增加之累積卡巴膽鹼的濃度反應曲線 (Van Rossum，1963，*Arch. Int. Pharmacodyn.*，143：299)。加入次一卡巴膽鹼之前各種濃度保持和製備物接觸直至達到反應高峰為止。在產生卡巴膽鹼累積濃度反應曲線之前將成對組織暴露於 mAChRs 拮抗劑化合物或載體達 30 分鐘。全部數據以平均值±標準平均偏差(S.E.M.)表示，*n* 為不同動物的數目。

灌流試驗(在作用時)的過程中持續以 2 毫升/分的速度灌流 Krebs-Henseleit 溶液。以 22 號針插入灌流管將激動劑和拮抗劑注入(0.02 毫升/分)儲備溶液內。利用商用資料取得系統(MP100WS/確認；BIOPAC 系統公司，Goleta，

加州，www.biopac.com)在 G4 麥金塔電腦上(Apple 公司，Cupertino，加州，www.apple.com)以等容積記錄其機械反應。使組織懸浮在 1.5 克的最適靜止張力。在 60 分鐘的平衡化時間之後，在試驗期間以卡巴膽鹼(1 微莫耳)使組織收縮。在達到維持收縮之程度後加入異丙腎上腺素(10 微莫耳)使組織產生最大的鬆弛，並以其變化做為參考。停止異丙腎上腺素的接觸並恢復卡巴膽鹼導致的張力。注入單一濃度的蕈毒鹼受體拮抗劑直至可維持抑制作用為止。然後除去化合物，並再一次恢復卡巴膽鹼導致的張力。

以下列參數測定各拮抗劑的濃度，然後以平均值±S.E.M.表示 *n* 個別動物數目。以參考反應(異丙腎上腺素)的百分比表示卡巴膽鹼導致之收縮的抑制作用以及測量 1/2 鬆弛的所需時間(發生反應)。移除化合物之後可恢復張力，並測量恢復至 1/2 最大張力的所需時間(偏離反應)。在在除去拮抗劑 60 和 180 分鐘之後，測定其餘抑制劑的濃度然後以異丙腎上腺素參考值的百分比表示。

在除去拮抗劑之後，以 0、60 和 180 分鐘之最大鬆弛作用的資料繪圖而得到拮抗劑濃度反應曲線。從 0 分鐘抑制曲線 IC_{50} 及在 60 和 180 分鐘產生類似張力恢復之化合物的濃度計算其回收、項的位移。

以發生和偏離反應的半衰期(halftimes)對相應濃度繪圖，並將資料做非線性迴歸分析。以外推法求得這些值的 IC_{50}(從抑制濃度反應曲線測得)，並選取 Ot_{50}(在 IC_{50} 濃度

達到發生一半反應的所需時間)和 Rt_{50}(在 IC_{50} 濃度達到恢復一半反應的所需時間)。

乙醯甲基膽鹼導致的支氣管收縮—作用的強度和時間

在清醒中測定未受抑制之 Balb/C 小白鼠(*n*=6 各組)氣管對乙醯甲基膽鹼的反應性。使用氣壓體箱計測量加速的脈膊(Penh 值),其值為氣管受乙醯甲基膽鹼(2)刺激時的抗性變化。以含 50 微升化合物(0.003~10 微克/隻)之 50 微升載體(10% DMSO)鼻內注入預處理小白鼠,然後在投藥後(15 分鐘至 96 小時)置於體箱計內一段時間。在鼻內投與後 15 分鐘測定對藥物劑量的反應強度。在鼻內投與後 15 分鐘至 96 小時期間測定其藥物的作用時間。

置入體箱計內之後,在 5 分鐘的基線 Penh 值測量之前先容許有 10 分鐘的平衡時間。然後使小白鼠吸入氣霧式乙醯甲基膽鹼(10 毫克/毫升)2 分鐘。在開始吸入氣霧式乙醯甲基膽鹼時連續記錄 Penh 值 7 分鐘,並於之後記錄 5 分鐘。分析各小白鼠的資料然後利用 GraphPad PRISM 軟體繪圖。此實驗可測得投與化合物之後的活性時間。

本發明化合物可有效用於治療各種的適應症,其包括但不侷限於呼吸道疾病如慢性阻塞性肺炎、慢性氣管炎、氣喘、慢性呼吸道阻塞、肺纖維樣變性、肺氣腫,和過敏性鼻炎。

配製物-投藥

因此，本發明進一步提供一種含式(I)化合物的醫藥配製物，或其醫藥上可接受的鹽類、溶劑合物或生理功能性衍生物(如鹽和酯)，和醫藥上可接受載體或賦形劑，以及視需要配合一種或多種其他的治療成分。

此處"活性成分"意指式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽類、溶劑合物或生理功能性衍生物。

藥物的投與為經由口或鼻吸入式(I)化合物。

肺內局部傳遞之吸入性組成物乾粉可置於例如膠囊和匣內如凝膠，或泡殼如層疊鋁箔，以供吸入器或灌入器使用。粉末混合配製物內通常含可供吸入之本發明化合物粉末及適合的粉末基質(載體/稀釋劑/賦形劑)例如單-、雙-或多醣(如乳糖或澱粉)；有機或無機鹽(如氯化鈣、磷酸鈣或氯化鈉)；聚醇(如甘露糖醇)；或其混合物，或者含一種或多種其他的材料，例如可改善配製物如下所述之化學和/或物理穩定性及性能的添加物，或其混合物。其中以使用乳糖較佳。膠囊或匣內通常可容納20微克至10毫克之選擇性添加其他治療活性成分的式(I)化合物。或者，本發明之化合物可不添加賦形劑，或藉由共沈澱法或塗佈法形成選擇性含其他治療活性成分和賦形劑之化合物的顆粒。

適合的投藥器為選自包括儲存式乾粉吸入器(RDPI)、多劑量乾粉吸入器(MDPI)和定量吸入器(MDI)。

儲存式乾粉吸入器(RDPI)具有儲存多種藥物粉末的儲器，並且可從儲器內傳送定量的藥物。定量的方法為利用量杯或穿孔板將藥物從取藥的第一位置移動至給藥的第二位置以供病人吸入。

多劑量乾粉吸入器(MDPI)可從多劑量容器(或包裝袋)內以預設劑量(或其份數)分配粉末藥物。在一較佳態樣中，其載體為泡殼包裝，但其亦可為膠囊式包裝或利用印製、塗佈和真空阻塞的任何適當方法製成的含藥物載體。

配製物可預先定劑量(例如 Diskus 所述的方法，請參考 GB2242134 或 Diskhaler，請參考 GB2178965、2129691 和 2169265)或使用時定劑量(例如 Turbuhaler 所述的方法，請參考 EP69715)。一種單位定劑量裝置的實施例為 Rotahaler 吸入器(請參考 GB2064336)。Diskus 吸入器具有多數個縱向凹槽及可撕除密封頂層之容器的藥物條帶，各容器放置含較佳為混合乳糖之式(I)化合物的可吸入配製物。條帶較佳為可捲成筒狀。頂層和底層較佳為具有未相互密封的引導端，並且至少一邊引導端可固定於捆捲裝置。頂層和底層之間的密封部分較佳為延伸至全部的長度。頂層較佳為可沿長度方向從底層的第一引導端上將其撕離。

在一態樣中，多劑量包裝為一種含多數個可容納粉末藥物之泡殼的包裝。該泡殼包裝為壓製成方形以方便藥粉從其中釋出。

在一態樣中，多劑量泡殼包裝通常壓製成圓形碟狀的多個泡殼。在另一態樣中，多劑量泡殼包裝為長條形，例如一種條狀或帶狀。

多劑量泡殼包裝較佳為以兩個可撕除元件相互壓製而成。此類型的一般形式藥物包裝方法述於美國專利號碼5,860,419、5,873,360和5,590,645。在此態樣中，該裝置具有將元件剝離而取出藥物之可撕除裝置的開口處。可撕除元件較佳為沿著條狀長度相隔開之多數個藥物容器的裝置，其具有定位裝置以標示各容器的順序。此裝置更佳為具有多數個包裝的底層並且以包裝和頂層的相鄰部分隔開各自的容器，此種裝置具有從開口處拉開頂層和底層的撕除裝置。

定量吸入器(MDI)為可將藥物變成氣霧形式的藥物分配器，其中氣霧式容器內的藥物為含有推噴劑的藥物配製物。氣霧式容器一般具有一定量閥如調節閥，而可釋出氣霧形式藥物配製物至病人。氣霧式容器在啟動後一般可釋出預設量的藥物，其可藉由在容器穩定時按下閥門或在閥門穩定時按下容器而使其開啟。

吸入式之肺內部局投藥的噴霧組成物可配製成例如水性溶液或懸浮液或從含液態推噴劑之加壓筒內噴出的氣霧形式如定量吸入器。適合吸入的氣霧式組成物可為一種懸浮液或溶液，其一般含有式(I)的化合物以及視需要結合其他治療活性成分和適當推噴劑如氟碳化合物或含氫之氟

氟碳化合物或其混合物，其特別指氫氟烷如二氟二氟甲烷、三氟氟甲烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正-丙烷或其混合物。亦可利用二氧化碳或其他適合氣體做為推噴劑。氣霧式組成物內可不含賦形劑或可視需要含有其他習知的賦形劑，例如表面活性劑如油酸，以及共溶劑如乙醇。加壓配製物通常被置於以閥門(如計量閥)關閉並具有噴嘴之制動器的圓筒罐(如鋁罐)內。

以吸入方式投與的藥物必需有適當的顆粒大小。適合吸入氣管內的氣動粒子大小通常為 1~10 微米，較佳為 5 微米。適合吸入肺泡內以達到全身性作用的氣動粒子大小約為 0.5~3 微米，較佳為 1~3 微米。氣動粒子大於 20 微米時不適合做為微細氣管通道的吸入用途。可利用例如串連式碰撞的方法測量配製物之氣動顆粒的平均大小。可利用例如雷射繞射的光學方法測量粒子的幾何形狀。

可利用一般的方法例如結晶控制法、微粒化法或奈米研磨法(nanomilling)調整活性成分的顆粒以達到所需的顆粒大小。可利用風篩的方法分離所需大小的顆粒。或者，可直接製造所需大小的顆粒，例如利用噴霧乾燥法控制產生所需顆粒大小的噴乾參數。顆粒較佳為呈結晶狀，但需要時亦可應用非晶形材料。當使用如乳酸之賦形劑時，賦形劑的粒子大小通常較本發明的藥物為大而無法吸入該"粗糙"的載體。當使用乳酸之賦形劑時通常經過研磨，其85%的乳酸顆粒不得大於 60~90 微米的 MMD 並且 15%不得

小於 15 微米的 MMD。混合於載體之乾粉末內的添加物可為吸入性，即氣動性小於 10 微米，或非吸入性，即氣動性大於 10 微米。

適合的添加物可為胺基酸如白胺酸；水溶性或非水溶性；天然或合成表面活性劑如卵磷酯(如黃豆卵磷酯)和固態脂肪酸(如月桂酸、棕櫚酸和硬脂酸)及其衍生物(如鹽和酯)；磷酯基膽鹼；糖酯。添加物亦可包括著色劑、遮味劑(如糖精)；抗靜電劑；潤滑劑(請參考例如 PCT 公告專利申請號碼 WO87/905213，將其納入於此以供參考)；化學穩定劑；緩衝劑；防腐劑；加強吸附劑，以及本技藝之人仕所熟習的其他材料。

活性成分或含活性成分的顆粒亦可包覆緩釋材料(例如硬脂酸或聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、聚醋酸)(請參考例如專利號碼 US3,634,582、GB1,230,087、GB1,381,872，將其納入於此以供參考)。

可利用水性或非水性載體配製鼻內噴霧劑，其可加入例如增稠劑、調節 pH 的鹽或酸或鹼性緩衝液、等滲溶液調節劑或抗氧化劑。

以水性載體配製藉由噴霧吸入的溶液可加入例如酸或鹼、緩衝鹽、等滲調節劑或抗微生物劑。其可藉由過濾或高壓鍋內加熱的方法滅菌，或以未滅菌產品上市。

配製物較佳的單位劑量為含有如上所述之活性成分的有效劑量，或其適當的比例。

本專利說明和申請專利範圍的全文中除非另有規定否則"包括"以及其他不同表述如"包含"和"含有"均指包括所述項目或方法或一群項目之意，但並不因此排除其他項目或方法或一群項目。

此處納入專利說明書內所引述的全部公告以供參考，其包括但不侷限於本專利及專利申請案，並將各別獨立的公告視為被納入做為參考之明確及個別的完整說明。

上述說明已完整揭示本發明的較佳具體例。其任何的修飾和改良均屬於下述本發明申請專利範圍內。熟習本技藝之人仕可在不費心思之下即可藉由本發明上述的說明進行充分的發揮。因此，所舉的實施例僅做為說明的用途而非本發明的限制。本發明具體例的專利權或專屬權界定於下述的申請專利範圍內。

伍、中文發明摘要：

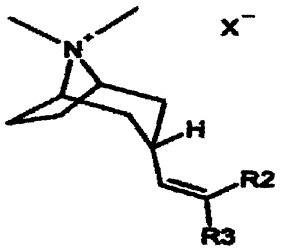
提供一種單毒鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑，以及其使用方法。

陸、英文發明摘要：

Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists and methods of using them are provided.

拾、申請專利範圍：

1．一種根據下述式(I)的化合物：



(I)

其中：

R2 和 R3 為獨立選自具有直鏈或支鏈的低烷基(較佳為具有 1 至 6 個碳原子)、環烷基(較佳為具有 5 至 6 個碳原子)、環烷基-烷基(較佳為具有 6 至 10 個碳原子)、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基、以烷基取代不超過 4 個碳原子的苯基以及以烷氧基取代不超過 4 個碳原子的苯基；以及

X^-代表結合 N 原子之正電荷的陰離子；此類化合物為呈第四級鹽類的型式。

2．如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中附著莨菪烷環之烷基鏈的方向較佳為在內。

3．如申請專利範圍第 2 項之化合物，其選自含下列的基團：

(3-內)-3-(2,2-雙-2-噻吩基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子雙環[3.2.1]溴化辛烷；

(3-內)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子

雙環[3.2.1]溴化辛烷；

(3-內)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子雙環[3.2.1]辛烷 4-甲基苯磺酸鹽；

(3-內)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-噻吩基)乙烯基]-8-氮陽離子雙環[3.2.1]溴化辛烷；以及

(3-內)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-吡啶基)乙烯基]-8-氮陽離子雙環[3.2.1]溴化辛烷。

4．如申請專利範圍第3項之化合物，其中 X^- 為選自含氯、溴、碘、硫酸鹽、苯磺酸鹽及甲苯磺酸鹽的基團。

5．一種治療蕈毒鹼乙醯膽鹼受體性疾病的醫藥組成物，其含有根據申請專利範圍第1項之化合物以及其醫藥上可接受的載體。

6．一種在哺乳動物體內抑制乙醯膽鹼結合至其受體的方法，其包括投與一安全及有效劑量之根據申請專利範圍第1項的化合物。

7．一種治療蕈毒鹼乙醯膽鹼受體性疾病的方法，其中乙醯膽鹼為結合至該受體，其包括投與一安全及有效劑量之根據申請專利範圍第1項的化合物。

8．如申請專利範圍第7項之方法，其中選擇治療的疾病包括慢性阻塞性肺炎、慢性氣管炎、氣喘、慢性呼吸道阻塞、肺纖維樣變性、肺氣腫，和過敏性鼻炎。

9．如申請專利範圍第7項之方法，其中投藥的方式為經由口或鼻腔內吸入。

10．如申請專利範圍第 7 項之方法，其中投藥器的種類為選自儲存式乾粉吸入器、多劑量乾粉吸入器和定量吸入器。

11．如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該化合物為投與人類，並且 1 毫克的劑量具有 12 小時或以上的作用時間。

12．如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該化合物具有 24 小時或以上的作用時間。

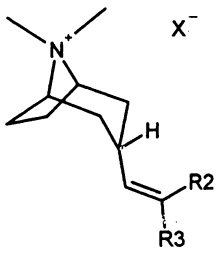
13．如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該化合物具有 36 小時或以上的作用時間。

柒、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第圖。

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)