



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101087777 B

(45) 授权公告日 2010. 12. 08

(21) 申请号 200580044736. 8

C07D 413/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 12. 22

A61K 31/4025 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

0428416. 2 2004. 12. 24 GB

(56) 对比文件

WO 03087094 A2, 2003. 10. 23, 权利要求 1、  
26、28、29, 实施例 1-46, 说明书 15 页方法 b, 36 页  
第 27 行至第 37 页第 5 行, 第 37 页第 7-8 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007. 06. 25

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2005/013896 2005. 12. 22

审查员 王博

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/066928 EN 2006. 06. 29

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 N·J·普雷斯 S·P·科林伍德

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄草生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006. 01)

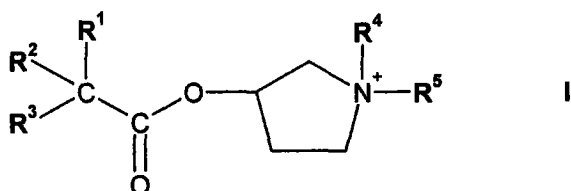
权利要求书 2 页 说明书 17 页

(54) 发明名称

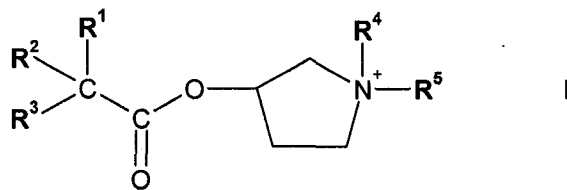
作为 M3 毒蕈碱受体的吡咯烷鎓衍生物

(57) 摘要

盐或两性离子形式的式 I 化合物, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  具有说明书中所指出的含义, 其可用于治疗通过毒蕈碱 M3 受体介导的病征。还描述了含有该化合物的药物组合物和制造该化合物的方法。



1. 盐或两性离子形式的式 I 化合物, 其中



$R^1$  和  $R^3$  各自独立地是环戊基、环己基或苯基;

$R^2$  是羟基;

$R^4$  是  $C_1-C_4$ -烷基;

$R^5$  是被  $-CO-NH-R^6$  取代的  $C_1$ -烷基,

$R^6$  是吡嗪基、哒嗪基或异噁唑基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^4$  是甲基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 选自:

(1R/S, 3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(吡嗪-2-基-氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物;

(1R/S, 3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基-甲基)-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物;

(1R/S, 3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(哒嗪-3-基-氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物;

(1R/S, 3R)-3-((R/S)-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(吡嗪-2-基-氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物;

(1R/S, 3R)-3-((R/S)-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基-甲基)-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物;

(1R/S, 3R)-3-((R/S)-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(哒嗪-3-基-氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物;

(1R/S, 3R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(吡嗪-2-基-氨基甲酰基-甲基)-吡咯烷鎓溴化物;和

(1R/S, 3R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基-氨基甲酰基甲基)-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物。

4. 药物组合物, 其包含作为活性成分的根据权利要求 1 至 3 任意一项的化合物。

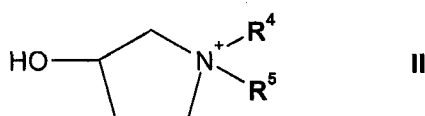
5. 根据权利要求 1 至 3 任意一项的化合物用于制造治疗由毒蕈碱 M3 受体介导的病症的药物的用途。

6. 根据权利要求 1 至 3 任意一项的化合物用于制造治疗炎性或阻塞性气道疾病的药物的用途。

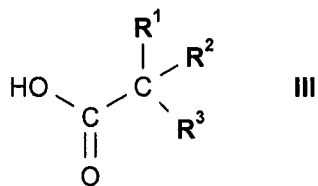
7. 根据权利要求 6 的用途, 其中该化合物是单一的对映体。

8. 制备如权利要求 1 所述的式 I 化合物的方法, 包括:

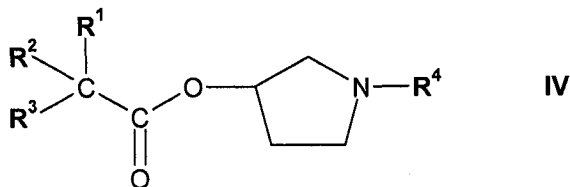
(i) (A) 使式 II 化合物



或其钠盐,其中  $R^4$  和  $R^5$  是如权利要求 1 所定义的,与式 III 化合物



或其成酯衍生物反应,其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  是如权利要求 1 所定义的 ;或者  
(B) 使式 IV 化合物



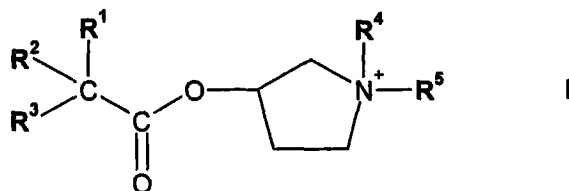
或其保护形式,其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  是如权利要求 1 所定义的,与式 V 化合物反应  
 $X-R^5$                       V

其中  $R^5$  是如权利要求 1 所定义的,且 X 是氯、溴或碘 ;和  
(ii) 回收盐或两性离子形式的产物。

## 作为 M3 毒蕈碱受体的吡咯烷衍生物

[0001] 本发明涉及有机化合物、它们的制备和作为药物的用途。一方面,本发明提供了盐或两性离子形式的式 I 化合物,

[0002]



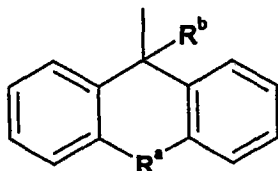
[0003] 其中

[0004] R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立地是 C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>- 碳环基团或者具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5- 至 12- 元杂环基团;

[0005] R<sup>2</sup> 是氢、羟基或者任选被羟基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基;

[0006] 或者 -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> 一起构成下式基团

[0007]



[0008] 其中 R<sup>a</sup> 是键、-O-、-S-、-CH<sub>2</sub>-、-CH = CH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、氨基或 -N(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>b</sup> 是氢、羟基或者任选被羟基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基;

[0009] R<sup>4</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基;

[0010] R<sup>5</sup> 是被 -CO-O-R<sup>6</sup> 或 -CO-NH-R<sup>6</sup> 取代的 C<sub>1</sub>- 烷基,

[0011] 或者 R<sup>5</sup> 是被 -O-CO-R<sup>6</sup>、-CO-O-R<sup>6</sup>、-NH-CO-R<sup>6</sup> 或 -CO-NH-R<sup>6</sup> 取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>- 烷基,

[0012] 或者 R<sup>5</sup> 是任选被 -R<sup>7</sup> 或 -R<sup>8</sup> 取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>- 链烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>- 炔基;

[0013] R<sup>6</sup> 是 C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>- 碳环基团或者 5- 至 12- 元杂环基团,其具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子,

[0014] 或者 R<sup>6</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- 烷基,任选地被 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- 烷氧基、-O-R<sup>7</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>- 碳环基团或具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5- 至 12- 元杂环基团取代;

[0015] R<sup>7</sup> 是具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5- 至 12- 元杂环基团;

[0016] R<sup>8</sup> 是 C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>- 碳环基团。

[0017] 用在说明书中的术语具有下列含义:

[0018] “任选被取代的”表示所提到的基团可以在一个或多个位置被所述任意一个原子团或任意原子团组合所取代,优选一个、两个或三个位置。

[0019] 本文所用的“卤代基”或“卤素”表示属于元素周期表第 17 族(以前称第 VII 族)的元素,它们可以是例如氟、氯、溴或碘。

[0020] 本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- 烷基”表示具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基。

[0021] 本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 亚烷基”表示具有 1 至 2 个碳原子的直链或支链亚烷基。

- [0022] 本文所用的“ $C_2-C_{10}$ -链烯基”表示具有 2 至 10 个碳原子的直链或支链链烯基。
- [0023] 本文所用的“ $C_2-C_{10}$ -炔基”表示具有 2 至 10 个碳原子的直链或支链炔基。
- [0024] 本文所用的“ $C_1-C_{10}$ -烷氧基”表示具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷氧基。
- [0025] 本文所用的“ $C_3-C_{15}$ -碳环基团”表示具有 3 至 15 个环碳原子的碳环基团,例如单环基团,要么是环脂族的,例如  $C_3-C_8$ -环烷基,例如环戊基、环己基、环庚基或环辛基,要么是芳族的,例如苯基,它可以被一个或多个、通常一个或两个  $C_1-C_4$ -烷基取代,或者二环基团,例如  $C_8$ -二环、 $C_9$ -二环或  $C_{10}$ -二环基团,它可能是环脂族的或者可能是芳族的,例如二氢茚基、茚基或萘基,它们中的任意一个也可以被一个或多个、通常一个或两个  $C_1-C_4$ -烷基取代。 $C_3-C_{15}$ -碳环基团可以是取代或未取代的。
- [0026] 本文所用的“ $C_3-C_8$ -环烷基”表示具有 3 至 8 个碳原子的环烷基。
- [0027] 本文所用的“ $C_1-C_{10}$ -卤代烷基”表示如上所定义的  $C_1-C_{10}$ -烷基,被一个或多个卤原子取代,优选一个、两个或三个卤原子。
- [0028] 本文所用的“ $C_1-C_{10}$ -烷基羰基”表示与羰基连接的如上所定义的  $C_1-C_{10}$ -烷基。
- [0029] 本文所用的“ $C_1-C_{10}$ -烷基磺酰基”表示与  $-SO_2-$  连接的如上所定义的  $C_1-C_{10}$ -烷基。
- [0030] 本文所用的“含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至-12 元杂环基团”表示单杂环、二杂环或三杂环基团,它可以是饱和或不饱和的,具有 5 至 12 个环原子。5-至 12-元杂环基团可以是未取代或取代的,例如被一个、两个、三个或四个取代基取代。
- [0031] 本文所用的“氨基羰基”表示通过氮原子与羰基连接的氨基。
- [0032] 本文所用的“ $C_6-C_{10}$ -芳基”表示一价碳环芳族基团,它含有 6 至 10 个碳原子,并且例如可以是单环基团,例如苯基,或者二环基团,例如萘基。
- [0033] 本文所用的“ $C_7-C_{15}$ -芳烷基”例如表示如上所定义的  $C_1-C_5$ -烷基,被如上所定义的  $C_6-C_{10}$ -芳基取代。
- [0034] 在式 I 的化合物中,下列化合物独立地或以任何组合是适宜的或是本发明的优选方面:
- [0035]  $R^2$  优选地是羟基。但是当  $R^2$  是  $C_1-C_4$ -烷基时,  $R^2$  优选地是甲基或乙基。
- [0036]  $R^b$  优选地是羟基。但是当  $R^b$  是  $C_1-C_4$ -烷基时,  $R^b$  优选地是甲基或乙基。
- [0037]  $R^4$  优选地是甲基。
- [0038]  $R^5$  优选地是被  $-CO-NH-R^6$  取代的  $C_1$ -烷基,其中  $R^6$  优选地是含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5 元或 6 元杂环基团。但是当  $R^5$  是  $C_2-C_{10}$ -烷基时,  $R^5$  优选地是  $C_2-C_5$ -烷基,特别是乙基。当  $R^5$  是  $C_2-C_{10}$ -链烯基时,  $R^5$  优选地是  $C_2-C_4$ -链烯基。当  $R^5$  是  $C_2-C_{10}$ -炔基时,  $R^5$  优选地是  $C_2-C_8$ -炔基,特别是  $C_2-C_4$ -炔基。
- [0039]  $R^6$  优选地是含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5 元或 6 元杂环基团。但是当  $R^6$  是  $C_1-C_{10}$ -烷基时,  $R^6$  优选地是  $C_1-C_5$ -烷基,特别是甲基或乙基,当  $R^6$  是任选被  $C_1-C_{10}$ -烷氧基取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基时,  $R^6$  优选地是在一个、两个或三个位置被  $C_1-C_4$ -烷氧基特别是甲氧基或乙氧基取代的  $C_1-C_5$ -烷基。
- [0040] 当  $R^1$  或  $R^3$  为  $C_3-C_{15}$ -碳环基团时,  $R^1$  或  $R^3$  优选地是  $C_3-C_{10}$ -碳环基团,例如  $C_3-C_8$ -环烷基、苯基、二氢茚基或萘基,但特别优选环戊基、环己基或苯基。
- [0041] 当  $R^1$  或  $R^3$  为  $C_3-C_{15}$ -碳环基团时,  $R^1$  或  $R^3$  优选地是  $C_3-C_{10}$ -碳环基团,例如  $C_3-C_8$ -环烷基、苯基、二氢茚基或萘基,但特别优选环戊基、环己基或苯基。

[0042]  $R^1$  和  $R^3$  优选地是未取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团。但是当  $R^1$  或  $R^3$  是被取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基时,它优选在一个、两个或三个位置被一个或多个下列的基团取代:卤素(特别是氟)、氰基、羟基、氨基、硝基、羧基、 $C_1-C_{10}$ - 烷基、 $C_1-C_{10}$ - 卤代烷基、 $C_1-C_{10}$ - 烷氧基、 $C_1-C_{10}$ - 烷基羰基、 $C_1-C_{10}$ - 烷基-磺酰基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COO-C_6-C_{10}$ - 芳基、 $-COO-C_7-C_{15}$ - 芳烷基、 $C_3-C_{15}$ - 碳环基和具有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 至 12 元杂环基团。

[0043] 当  $R^6$  或  $R^8$  是  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团时,它优选地是  $C_3-C_{10}$ - 碳环基团,例如  $C_3-C_8$ - 环烷基、苯基、二氢茛基或萘基,但特别优选苯基。

[0044]  $R^6$  和  $R^8$  优选地是未取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团。但是当  $R^6$  或  $R^8$  是被取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基时,它优选在一个、两个或三个位置被一个或多个下列的基团取代:卤素(特别是氟)、氰基、羟基、氨基、硝基、羧基、 $C_1-C_{10}$ - 烷基、 $C_1-C_{10}$ - 卤代烷基、 $C_1-C_{10}$ - 烷氧基、 $C_1-C_{10}$ - 烷基羰基、 $C_1-C_{10}$ - 烷基-磺酰基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COO-C_6-C_{10}$ - 芳基、 $-COO-C_7-C_{15}$ - 芳烷基、 $C_3-C_{15}$ - 碳环基和具有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 至 12 元杂环基团。

[0045] 当  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$  或  $R^8$  是被取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团时,它优选地是在一个、两个或三个位置被未取代的苯基取代。

[0046] 当  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$  或  $R^8$  是被卤素取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团时,它优选地是在一个、两个或三个位置被氟、氯或溴取代。

[0047] 当  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$  或  $R^8$  是被  $C_1-C_{10}$ - 卤代烷基取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团时,它优选地是在一个、两个或三个位置被  $C_1-C_4$ - 卤代烷基取代。

[0048] 当  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$  或  $R^8$  是被  $C_1-C_{10}$ - 烷基羰基取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团时,它优选地是在一个、两个或三个位置被  $C_1-C_4$ - 烷基羰基取代。

[0049] 当  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$  或  $R^8$  是被  $C_1-C_{10}$ - 烷基磺酰基取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团时,它优选地是在一个、两个或三个位置被  $C_1-C_4$ - 烷基磺酰基取代。

[0050] 当  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$  或  $R^8$  是被  $-COO-C_6-C_{10}$ - 芳基取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团时,它优选地是在一个、两个或三个位置被  $-COO-C_6-C_8$ - 芳基特别是  $-COO$ - 苯基取代。

[0051] 当  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$  或  $R^8$  是被  $-COO-C_7-C_{15}$ - 芳烷基取代的  $C_3-C_{15}$ - 碳环基团时,它优选地是在一个、两个或三个位置被  $-COO-C_7-C_{10}$ - 芳烷基特别是  $-COO-C_1-C_4$ - 烷基-苯基取代。

[0052] 当  $R^1$  或  $R^3$  是含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 至 12 元杂环基团时, $R^1$  或  $R^3$  优选地是 5 至 9 元杂环基团,其可以是单杂环基团例如呋喃基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、噻二唑基、异噻唑基、噁二唑基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、哌啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基、吗啉基、三嗪基、噁嗪基或噻唑基,或二杂环基团例如氮茛基、苯并咪唑基、吲唑基和苯并噻唑基。当  $R^1$  或  $R^3$  是 5 至 9 元杂环基团时,它优选地是呋喃基、吡咯基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、氮茛基、苯并咪唑基、吲唑基或苯并噻唑基,但特别优选噻吩基。5 至 12 元杂环基可以是未取代的或取代的,例如被一个、两个、三个或四个选自卤素、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、 $C_1-C_{10}$ - 烷基、 $C_1-C_{10}$ - 烷基羰基和任选被氨基羰基取代的  $C_1-C_{10}$ - 烷氧基的取代基取代。但是当  $R^1$  或  $R^3$  是 5 至 12 元的杂环基团时,它特别优选未取代的噻吩。

[0053] 当  $R^6$  或  $R^7$  是含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 至 12 元杂环基团时,它优选地是 5 至 9 元杂环基团,其可以是单杂环基团例如呋喃基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、

咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、噻二唑基、异噻唑基、噁二唑基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、哌啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基、吗啉基、三嗪基、噁嗪基或噻唑基，或二杂环基团例如氮茛基、苯并咪唑基、吲唑基和苯并噻唑基。当  $R^6$  或  $R^7$  是 5 至 9 元杂环基团时，它优选地是呋喃基、吡咯基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、氮茛基、苯并咪唑基、吲唑基或苯并噻唑基，但特别优选噻吩基。5 至 12 元杂环基可以是未取代的或取代的，例如被一个、两个、三个或四个选自卤素、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷基羰基和任选被氨基羰基取代的  $C_1$ - $C_{10}$ -烷氧基的取代基取代。但是当  $R^6$  或  $R^7$  是 5 至 12 元的杂环基团时，它最优选吡嗪基、异噁唑基、哒嗪基、三嗪基或嘧啶基，特别是哌嗪-2-基、异噁唑-3-基、5-甲基-异噁唑-3-基哒嗪-3-基、[1,3,5]三嗪-2-基或嘧啶-4-基。

[0054] 除非上下文另有要求，遍及本说明书和下列权利要求书的词语“包含”或者变化形式、例如“包含有”或“包含着”将被理解为隐含包括所规定的整数或步骤或者整数或步骤组，但是不排除任意其他整数或步骤或者整数或步骤组。

[0055] 优选的化合物包括如下式 I 的盐或两性离子形式，其中  $R^1$  和  $R^3$  各自独立地是  $C_3$ - $C_{15}$ -碳环基团或者具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基团；

[0056]  $R^2$  是羟基；

[0057]  $R^4$  是  $C_1$ - $C_4$ -烷基；

[0058]  $R^5$  是被  $-CO-NH-R^6$  取代的  $C_1$ -烷基，

[0059]  $R^6$  是具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基团。

[0060] 尤其优选的化合物包括如下式 I 的盐或两性离子形式，其中  $R^1$  和  $R^3$  各自独立地是  $C_3$ - $C_{10}$ -碳环基团或者具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 9-元杂环基团；

[0061]  $R^2$  是羟基；

[0062]  $R^4$  是  $C_1$ - $C_4$ -烷基，优选甲基；

[0063]  $R^5$  是被  $-CO-NH-R^6$  取代的  $C_1$ -烷基，

[0064]  $R^6$  是 5-至 9-元杂环基团，具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子，优选吡嗪基、异噁唑基或哒嗪基。

[0065] 式 I 化合物是季铵盐。适合的抗衡离子是药学上可接受的抗衡离子，例如包括氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、对-氯苯甲酸盐、二苯基乙酸盐或三苯基乙酸盐、邻-羟基苯甲酸盐、对-羟基苯甲酸盐、1-羟基萘-2-甲酸盐、3-羟基萘-2-甲酸盐、甲磺酸盐和苯磺酸盐。

[0066] 含有碱性中心的式 I 化合物能够生成酸加成盐，特别是药学上可接受的酸加成盐。式 I 化合物的药学上可接受的酸加成盐包括如下酸的那些：无机酸，例如氢卤酸，例如氢氟酸、氢氯酸、氢溴酸或氢碘酸，硝酸、硫酸、磷酸；和有机酸，例如脂族一元羧酸，例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸和丁酸，脂族羟基酸，例如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸，二元羧酸，例如马来酸或琥珀酸，芳族羧酸，例如苯甲酸、对-氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸、芳族羟基酸，例如邻-羟基苯甲酸、对-羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-甲酸或 3-羟基萘-2-甲酸，和磺酸，例如甲磺酸和苯磺酸。这些盐可以借助已知的成盐方法从式 I 化合物

制备。

[0067] 含有酸性、例如羧基基团的式 I 化合物也能够与碱生成盐，特别是药学上可接受的碱，例如本领域熟知的那些；适合的这类盐包括金属盐，特别是碱金属或碱土金属盐，例如钠、钾、镁或钙盐，或者与氨或药学上可接受的有机胺或杂环碱的盐，例如乙醇胺、苄基胺或吡啶。这些盐可以借助已知的成盐方法从式 I 化合物制备。

[0068] 本发明化合物包括至少一个手性中心，因此这些化合物存在单个的旋光活性异构形式或者其混合物，例如外消旋或非对映异构混合物。本发明涵盖单个的旋光活性 R 与 S 异构体及其混合物，例如外消旋或非对映异构混合物。特别优选的本发明化合物是单一的异构体，即单一的对映体或单一的非对映体。令人惊奇地，这些单一的异构体允许选择出混合物中最有效的组分，并且令人惊奇地能够延长在 M3 受体的驻留时间，并因此提供递送作用时间长的特别适合于每日一次施用的递送剂。

[0069] 具体尤其优选的本发明化合物是下文实施例所述那些。

[0070] 具体优选的式 I 化合物的盐或两性离子形式的实例也包括：

[0071] (R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(吡嗪-3-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓；

[0072] (R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基甲酰基)-甲基]-吡咯烷鎓；

[0073] (R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-([1,3,5]三嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓；

[0074] (R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(嘧啶-4-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓；

[0075] (R)-3-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-[(5-甲基-异噁唑-3-基-氨基甲酰基)-甲基]-吡咯烷鎓；

[0076] (R)-3-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(嘧啶-4-基氨基甲酰基-甲基)-吡咯烷鎓；

[0077] (R)-3-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-([1,3,5]三嗪-2-基氨基甲酰基-甲基)-吡咯烷鎓；

[0078] (R)-3-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-[(5-甲基-异噁唑-3-基-氨基甲酰基)-甲基]-吡咯烷鎓；

[0079] (R)-3-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(嘧啶-4-基氨基甲酰基-甲基)-吡咯烷鎓；

[0080] (R)-3-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-([1,3,5]三嗪-2-基氨基甲酰基-甲基)-吡咯烷鎓；

[0081] (R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-甲基-1-[(5-甲基-异噁唑-3-基-氨基甲酰基)-甲基]-吡咯烷鎓；

[0082] (R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-甲基-1-(嘧啶-4-基氨基甲酰基甲

基)-吡咯烷鎓;

[0083] (R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-甲基-1-([1,3,5]三嗪-2-基氨基甲酰基-甲基)-吡咯烷鎓;

[0084] (R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-1-甲基-吡咯烷鎓;

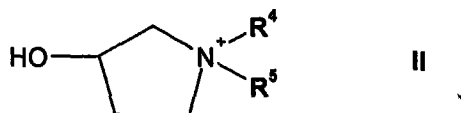
[0085] (R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-甲基-1-(哒嗪-3-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓;和

[0086] (R)-3-(9-羟基-9H-芴-9-羰基氧基)-1-甲基-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓。

[0087] 本发明也提供制备式 I 化合物的方法,包括:

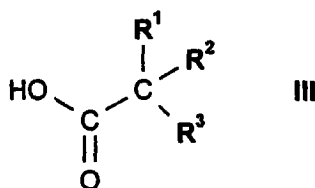
[0088] (i) (A) 使式 II 化合物

[0089]



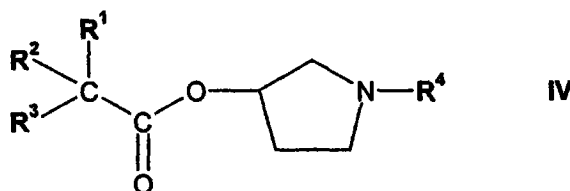
[0090] 或其钠盐,其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 是如上所定义的,与式 III 化合物

[0091]



[0092] 或其成酯衍生物反应,其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 是如上所定义的;或者 (B) 使式 IV 化合物

[0093]



[0094] 或其保护形式,其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 是如上所定义的,与式 V 化合物反应

[0095] X-R<sup>5</sup> V

[0096] 其中 R<sup>5</sup> 是如上所定义的,X 是氯、溴或碘;和

[0097] (ii) 回收产物的盐或两性离子形式。

[0098] 方法变体 (A) 可以利用已知使羟基化合物或其钠盐与羧酸或其成酯衍生物、例如酰卤反应的方法或者类似于下文实施例所述进行。羟基-取代的奎宁环衍生物与羧酸之间的反应适宜如下进行,在有机溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF) 中,在偶联剂例如 1,1'-羰基二咪唑 (CDI) 的存在下,优选地在惰性气氛例如在氩下。适合的反应温度为 0℃ 至 60℃,优选 30℃ 至 50℃,尤其约 40℃。

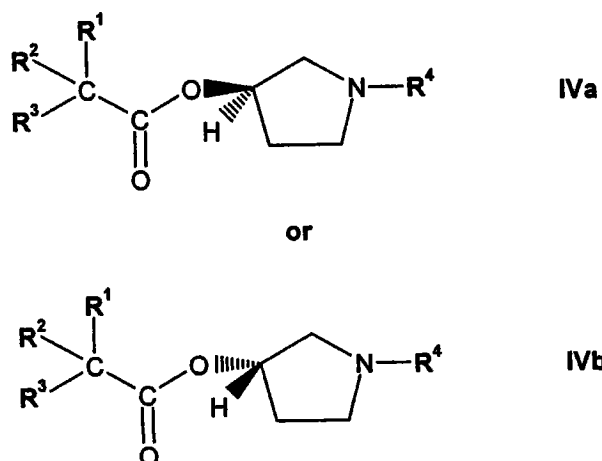
[0099] 方法变体 (B) 可以利用已知使饱和杂环胺与卤化物反应的方法或者类似于下文实施例所述进行。反应适宜如下进行,在有机溶剂例如二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、醚、乙腈

或丙酮中。反应是在 20℃ 与 120℃ 之间的温度下进行的,适宜在室温与 80℃ 之间。

[0100] 式 II 或 III 化合物是已知的,或者可以借助已知方法或类似于下文实施例所述制备。

[0101] 式 IV 化合物可以存在个别的旋光活性异构形式或其混合物,例如外消旋或非对映异构混合物。优选的式 IV 化合物是式 IVa 或 IVb 化合物

[0102]

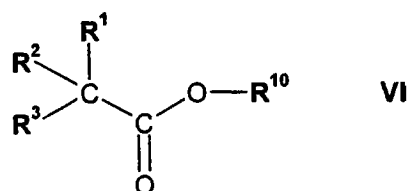


[0103] 或其保护形式,其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  是如上所定义的。

[0104] 若式 IV 化合物是单一的对映体或者是非手性的,叔胺的烷基化作用得到式 I 化合物,导致两种非对映体的混合物。这些异构体可以借助常规技术例如分步结晶或柱色谱进行分离。

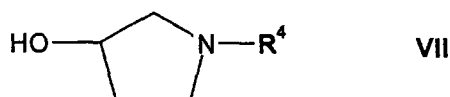
[0105] 式 IV 化合物是已知的,或者可以如下制备,使式 VI 化合物

[0106]



[0107] 或其保护形式,其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  是如上所定义的, $R^{10}$  是  $C_1$ - $C_4$ -烷基,与式 VII 化合物反应

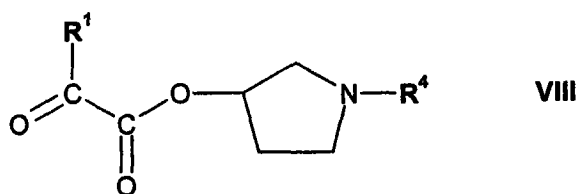
[0108]



[0109] 其中  $R^4$  是如上所定义的。反应可以利用已知使羧酸酯与醇反应的方法或者类似于下文实施例所述进行。反应适宜如下进行,在有机溶剂例如环己烷或甲苯中,优选地在碱金属例如钠的存在下,在惰性气氛例如氩下。反应可以在 40℃ 与 120℃ 之间的温度下进行,但是优选地在回流条件下。

[0110] 其中  $R^2$  是羟基的式 IV 化合物可以如下制备,使式 VIII 化合物

[0111]



[0112] 或其保护形式,其中  $R^1$  和  $R^4$  是如上所定义的,与式 IX 化合物反应

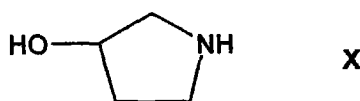
[0113]  $XMg-R^3$  IX

[0114] 其中  $R^3$  是如上所定义的, X 是氯、溴或碘。

[0115] 式 V 或 VI 化合物是已知的,或者可以借助已知方法或类似于下文实施例所述制备。

[0116] 式 VII 化合物是已知的,或者可以通过烷基化相应的仲胺制备。例如,其中  $R^4$  是甲基的式 VII 化合物可以如下制备,在甲酸的存在下,使式 X 化合物

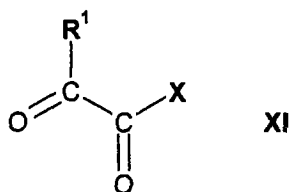
[0117]



[0118] 与甲醛反应。反应适宜如下进行,在溶剂例如水中,在 40°C 至 120°C 的温度下,但是优选约 80°C。

[0119] 式 VIII 化合物可以如下制备,使其中  $R^4$  是如上所定义的式 VII 化合物与式 XI 化合物反应

[0120]



[0121] 其中  $R^1$  是如上所定义的, X 是氯、溴或碘。

[0122] 式 IX、X 或 XI 化合物是已知的,或者可以借助已知方法或类似于下文实施例所述进行。

[0123] 在本文提到被保护的官能团或保护基团时,保护基团可以根据官能团的属性加以选择,例如 Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999 所述,该参考文献也描述了适合于用氢代替保护基团的方法。

[0124] 式 I 化合物是季铵盐,利用离子交换色谱可以在不同的盐形式之间转化。可以得到化合物的水合物或溶剂化物形式,其中含有用于结晶的水。可以利用已知方法从反应混合物中回收式 I 化合物并且纯化。化合物最初被分离为非对映异构混合物,不过在大多数情况下它们优选地作为单一的对映体或非对映体而被用在本发明的药物组合物中。

[0125] 式 I 化合物的药学上可接受的盐或两性离子形式、下文或者称之为本发明的物质,可用作药物。因此,本发明也提供用作药物的式 I 化合物的药学上可接受的盐或两性离子形式。本发明的物质充当毒蕈碱拮抗剂,特别是毒蕈碱 M3 受体拮抗剂,从而充当支气管收缩的抑制剂。

[0126] 本发明的物质的人毒蕈碱乙酰胆碱 M3 受体亲和性 ( $K_i$ ) 可以在竞争性过滤结合测

定法中加以测定,采用放射性标记的拮抗剂 [ $^3\text{H}$ ]n- 甲基东莨菪碱甲基氯 (NMS) :

[0127] 将从 CHO 细胞制备的膜用  $10\ \mu\text{g}$  蛋白质 / 孔的人 M3 受体稳定地转染,然后与本发明的物质的系列稀释液、Kd 浓度 ( $0.25\text{nM}$ ) 的 [ $^3\text{H}$ ]NMS 和测定缓冲液 ( $20\text{mmol}$  HEPES,  $1\text{mmol}$   $\text{MgCl}_2$ , pH7.4) 在室温下温育 17 小时。在  $250\ \mu\text{L}$  最终体积中进行测定,最终的二甲基亚砜浓度为 1%。用相应体积的测定缓冲液代替本发明的物质,测定总的 [ $^3\text{H}$ ]NMS 结合。在  $300\text{nM}$  异丙托溴铵的存在下测定 [ $^3\text{H}$ ]NMS 的非特异性结合。在温育期之后,利用 Brandel<sup>TM</sup> 过滤收获器 9600 在含有 0.05% 聚乙烯亚胺的 Unifilter<sup>TM</sup> GF/B 过滤平板上收获膜。将过滤平板在  $35^\circ\text{C}$  下干燥 2 小时,然后加入 Microscint<sup>TM</sup> ‘O’ 鸡尾酒试剂,利用  $^3\text{H}$ - 闪烁方案在 Packard Topcount<sup>TM</sup> 闪烁器上读数。借助 XL-Fit 图形包计算全部  $\text{IC}_{50}$ ,利用 Cheng-Prusoff 方程推导  $K_i$  值 (Cheng Y., Prusoff W. H. (1973) Biochem. Pharmacol. 223099-3109)。

[0128] 下文实施例化合物在上述测定法中一般具有低于  $1\ \mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50}$  值。

[0129] 考虑到它们抑制乙酰胆碱与 M3 毒蕈碱受体结合的作用,本发明的物质可用于治疗由毒蕈碱 M3 受体介导的病症,特别是与副交感神经状况增加有关的那些,例如引起过量腺分泌或平滑肌收缩。根据本发明的治疗可以是对症性的或预防性的。

[0130] 考虑到它们的抗毒蕈碱活性,本发明的物质可用于松弛支气管平滑肌,缓解支气管收缩。支气管收缩的缓解可以在如下模型中测量,例如 Chong 等人, J. Pharmacol. Toxicol. Methods 1998, 39, 163, Hammelmann 等人, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 766 的体内体积描记模型和类似的模型。本发明的物质因此可用于治疗阻塞性或炎性气道疾病。鉴于它们的作用时间长,有可能在这类疾病的治疗中每日一次施用本发明的物质。另一方面,本发明的物质普遍表现副作用发生率低的特征,这些副作用是  $\beta_2$  激动剂所普遍面临的,例如心动过速、震颤和不安静,这类成分因此适合用在阻塞性或炎性气道疾病的即刻需要 (急救) 处置以及预防性处置中。

[0131] 本发明适用的炎性或阻塞性气道疾病包括无论何种类型或起源的哮喘,包括内因性 (非变应性) 哮喘和外因性 (变应性) 哮喘。哮喘的治疗也被理解为涵盖 4 或 5 岁以下个体的治疗,他们表现气喘的症状,被诊断或者可诊断为“气喘婴儿”,这是一种受到重大医学关注的既定患者类别,现在经常被确定为初期或早期哮喘患者。(为方便起见,这种特定的哮喘病症被称为“气喘婴儿综合征”。)

[0132] 哮喘治疗中的预防效果将通过减少症状发作 (例如急性哮喘或支气管收缩发作) 的频率或严重性、改善肺功能或改善气道反应性过高得到证明。还可以通过减少对其他症状疗法的需要得到证明,即在症状发作时试图限制或中止的疗法,例如抗炎的 (例如皮质类固醇) 或支气管扩张的。哮喘中的预防有益效果在有“清晨浸渍 (morning dipping)”倾向的个体中特别明显。“清晨浸渍”是一种公认的哮喘综合征,占哮喘患者的大多数,以例如在清晨 4 点至 6 点之间的哮喘发作为特征,即在正常情况下远离任何以前所给予的对哮喘疗法的时间。

[0133] 本发明适用的其他炎性或阻塞性气道疾病和病症包括成人 / 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性阻塞性肺或气道疾病 (COPD 或 COAD) (包括慢性支气管炎或与之有关的呼吸困难)、肺气肿以及继发于其他药物疗法的气道反应性过高恶化,特别是其他吸入性药物治疗法。本发明也可用于治疗无论何种类型或起源的支气管炎,例如急性、花生仁吸入性、卡他性、哮喘性、慢性或结核性支气管炎。本发明适用的其他炎性或阻塞性气道疾病包括肺炎

(肺的一种炎性、普遍为职业性疾病,经常伴有气道阻塞,慢性或急性均可,由反复吸入粉尘引起),例如包括矽肺、炭肺、石棉肺、石末肺、囊性纤维化、鸵鸟毛尘肺、铁尘肺、硅肺、烟尘肺和棉屑肺。

[0134] 考虑到它们的抗毒蕈碱活性,本发明的物质也可用于治疗需要松弛子宫、膀胱或脉管系统平滑肌的病症。它们因而可用于预防或减轻妊娠中的过早分娩疼痛。它们也可用于治疗慢性与急性荨麻疹、牛皮癣、变应性结膜炎、痤疮疹、鼻炎(包括变应性鼻炎)、肥大细胞病、泌尿疾患(例如尿失禁(特别是由活动过度型膀胱所致)、尿频、神经原性或不稳定型膀胱、膀胱痉挛和慢性膀胱炎)、胃肠疾患(例如肠易激综合征、痉挛性结肠炎、憩室炎和消化性溃疡)和心血管疾患(例如迷走神经诱发的窦性心动过缓)以及眼科干预。

[0135] 本发明的物质也可用作辅助治疗剂,与其他药物物质联合使用,例如抗炎、支气管扩张、抗组胺、减充血或止咳药物物质,特别是治疗阻塞性或炎性气道疾病,例如上文提到的那些,例如作为这类药物治疗活性的强化剂或者作为减少这类药物所需剂量或潜在副作用的手段。本发明的物质可以与一种或多种其他药物物质混合在固定的药物组合物中,或者它可以被单独施用,在其他药物物质之前、同时或之后。因此,本发明包括如上所述的本发明的物质与抗炎、支气管扩张、抗组胺、减充血或止咳药物物质的组合,所述本发明的物质和所述药物物质在相同或不同的药物组合物中。

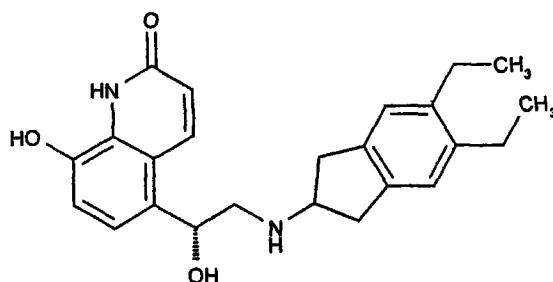
[0136] 适合的抗炎药物包括类固醇,特别是皮质类固醇,例如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、环缩松或糠酸莫美他松,或者下列文献所述类固醇:WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(尤其实施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827 和 WO 04/66920;非固醇类皮质类固醇受体激动剂,例如下列文献所述那些:DE 10261874、WO 00/00531、W002/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935 和 W004/26248;LTD4 拮抗剂,例如孟鲁司特和扎鲁司特;PDE4 抑制剂,例如 cilomilast(Ariflo® GlaxoSmithKline)、Roflumilast(Byk Gulden), V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、Arofylline(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(KyowaHakko Kogyo)和下列文献所述那些:WO 92/19594、WO 93/19749、W093/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/39544、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 04/000814、W004/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、W004/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607、WO 04/037805、WO 04/063197、WO 04/103998、W004/111044、WO 05012252、WO 05012253、WO 05/013995、WO 05/030725、WO 05/030212、WO 05/087744、WO 05/087745、WO 05/087749 和 W005/090345;A<sub>2A</sub> 激动剂,例如下列文献所述那些:EP 1052264、EP 1241176、EP 409595A2、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、

WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462 和 WO 03/086408、WO 04/039762、WO 04/039766、WO 04/045618 和 WO04/046083；和 A<sub>2B</sub> 拮抗剂，例如 WO 02/42298 所述那些。

[0137] 本发明的物质可用在与趋化因子受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、 $\alpha$ -肾上腺受体拮抗剂、多巴胺激动剂、内皮素拮抗剂、P 物质拮抗剂、5-L0 抑制剂、VLA-4 拮抗剂和茶碱的联合疗法中。

[0138] 本发明的物质也特别可用作辅助治疗剂，与支气管扩张剂联合使用，尤其  $\beta$ -2 肾上腺受体激动剂。适合的  $\beta$ -2 肾上腺受体激动剂包括阿布特罗（沙丁胺醇）、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗，尤其福莫特罗、卡莫特罗及其药学上可接受的盐，和 WO 00/75114 的式 I 化合物（游离或者盐或溶剂化物形式），该文献引用在此作为参考，优选其实例化合物，尤其下式化合物

[0139]



[0140] 及其药学上可接受的盐，以及 WO 04/16601 的式 I 化合物（游离或者盐或溶剂化物形式），还有下列文献的化合物：EP 147719、EP 1440966、EP 1460064、EP 1477167、JP 05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、US 2002/0055651、US 2004/0242622、US 2004/0229904、US 2005/0133417、US 2005/5159448、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618、WO 04/46083、WO 04/80964、WO 04/087142、WO 04/089892、WO 04/108675、WO 04/108676、WO05/033121、WO 05/040103、WO 05/044787、WO 05/058867、WO 05/065650、WO 05/066140 和 WO 05/07908。

[0141] 辅助治疗性抗组胺药物物质包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、desloratidine、苯海拉明和盐酸甲美芳铵。

[0142] 本发明的物质与一种或多种  $\beta$ -2 肾上腺受体激动剂、类固醇、PDE4 抑制剂、A2a 激动剂、A2b 拮抗剂和 LTD4 拮抗剂的组合可以用于例如治疗气道疾病，包括哮喘，特别是 COPD。优选的三联组合包含本发明的物质、 $\beta$ -2 肾上腺受体激动剂和类固醇。

[0143] 按照上述，本发明也提供治疗阻塞性或炎性气道疾病的方法，包括对有需要的个体、特别是人类个体施用如上所述的式 I 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。另一方面，本发明提供用于制备治疗阻塞性或炎性气道疾病的药品的如上所述的式 I 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0144] 本发明的物质可以借助任意适当的途径施用，例如口服，例如片剂或胶囊的形式；肠胃外，例如静脉内；皮肤局部，例如在牛皮癣的治疗中；鼻内，例如在枯草热的治疗中；或

者优选吸入,特别是在阻塞性或炎性气道疾病的治疗中。确切而言,本发明的物质可以作为可吸入的制剂递送,用于治疗 COPD 和哮喘。

[0145] 在进一步的方面,本发明也提供药物组合物,其包含式 I 化合物的游离形式或者药学上可接受的盐的形式,任选地以及药学上可接受的稀释剂或载体。这类组合物可以利用常规稀释剂或赋形剂和盖仑领域已知的技术加以制备。因而,口服剂型可以包括片剂和胶囊。局部施用制剂可以采取霜剂、软膏、凝胶或透皮递送系统,例如贴剂。吸入组合物可以包含气雾剂或者其他可雾化的制剂或干粉制剂。

[0146] 当组合物构成气雾剂时,它优选地含有例如氢氟烷烃 (HFA) 抛射剂,例如 HFA134a 或 HFA227 或者这些的混合物,并且可以含有一种或多种本领域已知的助溶剂,例如乙醇 (至多 20 重量%),和 / 或一种或多种表面活性剂,例如油酸或脱水山梨醇三油酸酯,和 / 或一种或多种填充剂,例如乳糖。当组合物构成干粉制剂时,它优选地含有例如粒径至多 10 微米的式 I 化合物,任选地以及所需粒径分布的稀释剂或载体,例如乳糖,和帮助保护产品性能不因水分受破坏的化合物,例如硬脂酸镁,一般地 0.05-2.0% 的硬脂酸镁。当组合物构成雾化制剂时,它优选地含有例如溶解或悬浮在载体中的式 I 化合物,所述载体含有水、助溶剂 (例如乙醇或丙二醇) 和稳定剂 (它可以是表面活性剂)。

[0147] 本发明也包括 (A) 如上所述的式 I 化合物的游离形式或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,为可吸入的形式; (B) 可吸入的药品,包含这样一种化合物的可吸入形式以及药学上可接受的载体的可吸入形式; (C) 药物产品,包含这样一种化合物的可吸入形式以及吸入装置; 和 (D) 吸入装置,含有这样一种化合物的可吸入形式。

[0148] 在实施本发明时所采用的本发明的物质的剂量当然将因例如所治疗的特定病症、所需效应和施用方式而异。一般而言,适合于吸入施用的每日剂量为 0.0001 至 30mg/kg 的级别,一般 0.01 至 10mg 每名患者,而适合于口服施用的每日剂量为 0.01 至 100mg/kg 的级别。

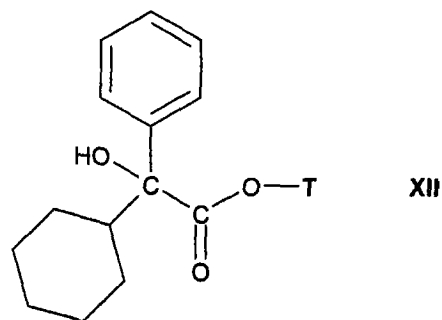
[0149] 借助下列实施例阐述本发明。

#### [0150] 实施例

[0151] 所有这些实施例化合物最初都被分离为关于季铵氮原子的非对映体的混合物。若在这些实施例中表示个别的非对映体,借助这样一种混合物的分步结晶分离之。借助 NMR 和 / 或 X 射线结晶学测定这些单一异构体的立体化学。

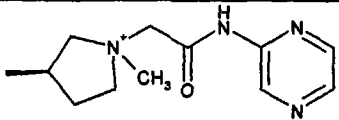
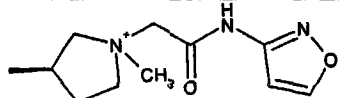
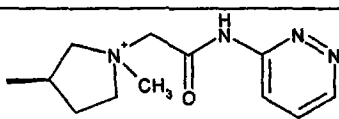
[0152] 尤其优选的式 I 化合物包括式 XII 化合物

[0153]



[0154] 其中 T 如下表 1 所示,下文描述制备方法。所有化合物都是季铵盐。表格也显示质谱数据。在有关制备方法中确定有关抗衡离子。

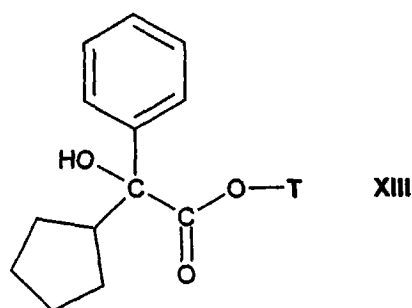
[0155] 表 1

| 实施例 | T                                                                                  | M/s<br>M+ |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1   |  | 454.3     |
| 2   |  | 442.5     |
| 3   |  | 453.5     |

[0156]

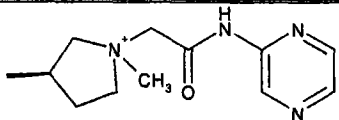
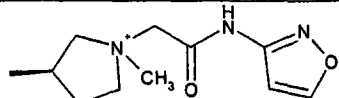
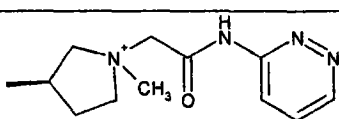
[0157] 进一步尤其优选的式 I 化合物是式 XIII 化合物

[0158]



[0159] 其中 T 如下表 2 所示,下文描述制备方法。所有化合物都是季铵盐。表格也显示质谱数据。在有关制备方法中确定有关抗衡离子。

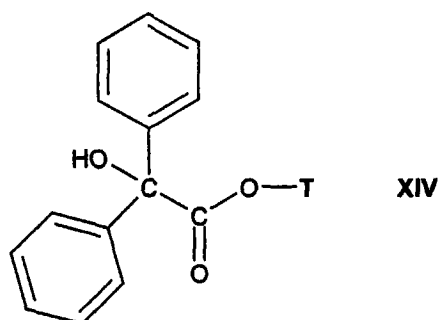
[0160] 表 2

| 实施例 | T                                                                                    | M/s<br>M+ |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4   |  | 439.5     |
| 5   |  | 442.5     |
| 6   |  | 439.5     |

[0161]

[0162] 进一步尤其优选的式 I 化合物是式 XIV 化合物

[0163]



[0164] 其中 T 如下表 3 所示,下文描述制备方法。两种化合物都是季铵盐。表格也显示质谱数据。在有关制备方法中确定有关抗衡离子。

[0165] 表 3

| 实施例 | T | M/s<br>M+ |
|-----|---|-----------|
| 7   |   | 447.4     |
| 8   |   | 436.4     |

[0167] 中间体化合物的制备

[0168] 所用缩写如下:DCM 是二氯甲烷,DMF 是二甲基甲酰胺,DMSO 是二甲基亚砜,HPLC 是高效液相色谱,THF 是四氢呋喃,LC-MS 是液相色谱质谱,CDI 是 1,1'-羰基二咪唑。

[0169] 中间体 A

[0170] 2-溴-N-吡嗪-2-基-乙酰胺

[0171] 将搅拌着的氨基吡唑 (10g,105mmol) 的丙酮 (100ml) 溶液用三乙胺 (16.1ml, 115mmol) 处理,然后利用冰浴冷却至 0-5℃。向冷却的溶液滴加溴乙酰氯 (8.76g,105mmol) 的丙酮 (10ml) 溶液。将冷却的反应混合物搅拌 3 小时,然后过滤。在真空中除去溶剂,经过二氧化硅色谱纯化 (用乙酸乙酯-异己烷 2 : 1 增加至 100%乙酸乙酯洗脱),得到标题化合物。

[0172] 中间体 B

[0173] (1R/S,3R)-3-羟基-1-甲基-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物

[0174] 将 2-溴-N-吡嗪-2-基-乙酰胺 (中间体 A) (3.0g,13.9mmol) 的乙腈 (80ml) 溶液用 (R)-羟基-甲基吡咯烷酮 (1.4g,13.9mmol) 处理。将所得混悬液在室温下搅拌 3 小时,然后过滤。将固体用乙腈洗涤,在真空中干燥过夜,得到标题化合物,为褐色固体。

[0175] 中间体 C

[0176] 2-溴-N-异噁唑-3-基-乙酰胺

[0177] 在 -40℃ 下,历经 20 分钟向搅拌着的溴乙酰溴 (5.36ml,61.6mmol) 的二乙醚 (100ml) 溶液滴加 3-氨基异噁唑 (5.0ml,67.0mmol) 与三乙胺 (8.5ml,61.4mmol) 的二乙

醚 (20ml) 溶液。加入额外的二乙醚 (50ml), 继续搅拌 3 小时。将反应混合物过滤, 溶液然后用 1M 碳酸钠溶液、1M 盐酸和盐水洗涤。浓缩, 然后经过快速二氧化硅柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 异己烷 4 : 7), 得到标题化合物, 为白色固体。

[0178] 中间体 D

[0179] (1R/S, 3R)-3-羟基-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物

[0180] 用 2-溴-N-异噁唑-3-基-乙酰胺 (中间体 C) 代替 2-溴-N-吡嗪-2-基-乙酰胺 (中间体 A), 借助类似于用于制备 (R)-3-羟基-1-甲基-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物 (中间体 B) 的方法制备这种化合物。

[0181] 中间体 E

[0182] 2-溴-N-吡嗪-3-基-乙酰胺

[0183] (步骤 E1) 吡嗪-3-基胺:

[0184] 在惰性氩气氛下, 将搅拌着的包含 3-氨基-6-氯吡啶 (5g, 38.6mmol)、10% 披钼碳 (0.45g) 的乙醇 (200ml) 混悬液用氮净化三次, 置于氢气氛围下过夜。混合物然后通过 Celite™ 过滤材料过滤, 在真空中除去溶剂。将所得固体溶于水, 用 2M NaOH (20ml) 碱化至 pH 大于 12。在真空中除去溶剂, 得到固体, 用乙酸乙酯研磨后得到标题化合物。

[0185] (步骤 E2) 2-溴-N-吡嗪-3-基-乙酰胺:

[0186] 向冷却 (0°C) 的、搅拌着的吡嗪-3-基胺 (步骤 E1) (2.0g, 21mmol)、DIPEA (4.6ml) 的 DCM (100ml) 混悬液缓慢加入溴乙酸酐 (6.57g, 25.2mmol) 的 DCM (20ml) 溶液。将反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后升温至室温。将所得混悬液过滤, 用 DCM 洗涤, 在真空中干燥, 得到标题化合物。

[0187] 中间体 F

[0188] (R)-3-羟基-1-甲基-1-(吡嗪-3-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物

[0189] 将搅拌着的 2-溴-N-吡嗪-3-基-乙酰胺 (0.5g, 2.31mmol) 的乙腈 (10ml) 混悬液用 (R)-3-羟基-1-甲基吡咯烷 (0.234g, 2.31mmol) 处理。将混悬液在室温下搅拌 2 小时, 然后过滤, 用乙腈洗涤, 得到标题化合物。

[0190] 具体实施例的制备

[0191] 实施例 1

[0192] (1R/S, 3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(吡嗪-2-基-氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物

[0193] 向包含 (1R/S, 3R)-3-羟基-1-甲基-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物 (中间体 B) (0.317g, 1.0mmol) 的 DMF (3ml) 溶液一次性加入氢化钠 (0.08g, 60% 油分散体, 2.0mmol)。将混悬液在 40°C 下搅拌 30 分钟, 观察到气体放出。同时在第二只反应容器中, 将环己基-羟基-苯基-乙酸的 DMF 溶液 (3ml) 用 CDI (0.168g, 1mmol) 一次性处理。观察到气体放出, 将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将所得 CDI 中间体加入到含有 (1R/S, 3R)-3-羟基-1-甲基-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物的钠盐的反应容器中, 将反应混合物在 40°C 下搅拌 1 小时。在真空中除去溶剂, 将残余物溶于水 (10ml), 用 5% HBr (5ml) 酸化溶液。将所得油沉淀用乙酸乙酯萃取 (2×30ml), 合并有

机部分,蒸发至干。粗残余物经过 C-18 反相柱色谱纯化(洗脱剂:水/1% TFA :乙腈/1% TFA),得到标题化合物。

[0194] 实施例 2

[0195] (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基-甲基))-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物

[0196] 用 (1R/S,3R)-3-羟基-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基-甲基)-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物(中间体 D)代替 (1R/S,3R)-3-羟基-1-甲基-1-(吡嗪-2-基-氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物(中间体 B),借助类似于 (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基))-吡咯烷鎓溴化物(实施例 1)的方法制备这种化合物。

[0197] 实施例 3

[0198] (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基))-1-甲基-1-(哒嗪-3-基-氨基甲酰基甲基))-吡咯烷鎓溴化物

[0199] 用 (R)-3-羟基-1-甲基-1-(哒嗪-3-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物(中间体 F)代替 (1R/S,3R)-3-羟基-1-甲基-1-(吡嗪-2-基-氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物(中间体 B),借助类似于 (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基))-1-甲基-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基))-吡咯烷鎓溴化物(实施例 1)的方法制备这种化合物。

[0200] 实施例 4

[0201] (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基))-1-甲基-1-(吡嗪-2-基-氨基甲酰基甲基))-吡咯烷鎓溴化物

[0202] 用环戊基扁桃酸代替环己基-羟基-苯基-乙酸,借助类似于 (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基))-1-甲基-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基))-吡咯烷鎓溴化物(实施例 1)的方法制备这种化合物。

[0203] 实施例 5

[0204] (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基-甲基))-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物

[0205] 用环戊基扁桃酸代替环己基-羟基-苯基-乙酸,借助类似于 (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基))-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基))-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物(QAX003)(实施例 2)的方法制备这种化合物。

[0206] 实施例 6

[0207] (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基))-1-甲基-1-(哒嗪-3-基-氨基甲酰基甲基))-吡咯烷鎓溴化物

[0208] 用环戊基扁桃酸代替环己基-羟基-苯基-乙酸,借助类似于 (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基))-1-甲基-1-(哒嗪-3-基氨基甲酰基甲基))-吡咯烷鎓溴化物(实施例 3)的方法制备这种化合物。

[0209] 实施例 7

[0210] (1R/S,3R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(吡嗪-2-基-氨基甲酰基-甲基)-吡咯烷鎓溴化物

[0211] 用二苯乙醇酸代替环己基-羟基-苯基-乙酸,借助类似于 (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-甲基-1-(吡嗪-2-基氨基甲酰基甲基)-吡咯烷鎓溴化物 (实施例 1) 的方法制备这种化合物。

[0212] 实施例 8

[0213] (1R/S,3R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基-氨基甲酰基甲基)-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物

[0214] 用二苯乙醇酸代替环己基-羟基-苯基-乙酸,借助类似于 (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-环己基-2-羟基-2-苯基-乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基氨基甲酰基甲基)-1-甲基-吡咯烷鎓溴化物 (实施例 2) 的方法制备这种化合物。