(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2008-525359
(P2008-525359A)
(43)公表日　平成20年7月17日(2008.7.17)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 211/14	(2006.01)	C07D 211/14	CSP	4C054
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 413/12		4C063
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12		4C086
A61K 31/422	(2006.01)	A61K 31/422		4H006
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 63 頁）　最終頁に続く

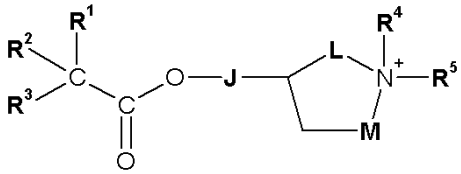
(21)出願番号　特願2007-547368 (P2007-547368)
(86)(22)出願日　平成17年12月22日 (2005.12.22)
(85)翻訳文提出日　平成19年8月24日 (2007.8.24)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/013897
(87)国際公開番号　WO2006/066929
(87)国際公開日　平成18年6月29日 (2006.6.29)
(31)優先権主張番号　0428418.8
(32)優先日　平成16年12月24日 (2004.12.24)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

(71)出願人　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆

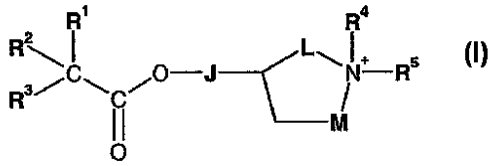
最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｍ３アンタゴニストとしての第４級アンモニウム塩類

(57)【要約】
塩形態または両性イオン形態の、式Ｉ
【化１】



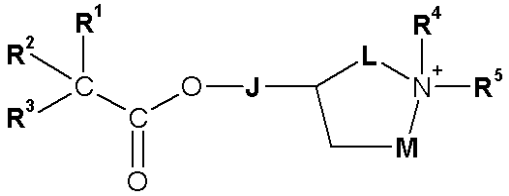
Ｉ



(I)

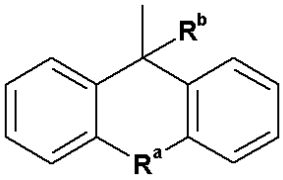
［式中、Ｊ、Ｌ、Ｍ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、本明細書中に記載の意味を有する。］
で示される化合物は、ムスカリン性Ｍ３受容体により仲介される状態の処置に有用である。該化合物を含む医薬組成物および該化合物の製造方法も記載する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
塩形態または両性イオン形態の、式Ｉ
【化１】



Ｉ

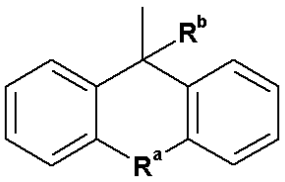
［式中、
ＬおよびＭは、それぞれ（結合および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）、（－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）または（－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－）であり、Ｊは、Ｃ$_1$－Ｃ$_2$－アルキレンであるか、
または、ＬおよびＭは、それぞれ（－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）または（－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－）であり、Ｊは、結合であり；
Ｒ^{1}は、Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；
Ｒ^{2}は、水素、ヒドロキシ、または所望によりヒドロキシにより置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルであり；
Ｒ^{3}は、Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；
ここで、Ｒ^{1}およびＲ^{3}は、同じではないか；
または、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}Ｒ^{3}は一体となって、式
【化２】



〔Ｒ^{a}は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、アミノまたは－Ｎ（ＣＨ$_3$）－であり、Ｒ^{b}は、水素、ヒドロキシ、または所望によりヒドロキシにより置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルである。〕
で示される基を形成し；
Ｒ^{4}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルであり；
Ｒ^{5}は、－ＳＯ－Ｒ^6、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｒ^6、－ＣＯ－Ｒ^6、－ＣＯ－Ｏ－Ｒ^6、－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^{6}または－Ｒ^{7}により置換されたＣ$_1$－アルキルであるか、
または、Ｒ^{5}は、－Ｏ－Ｒ^6、－Ｓ－Ｒ^6、－ＳＯ－Ｒ^6、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｒ^6、－ＣＯ－Ｒ^6、－Ｏ－ＣＯ－Ｒ^6、－ＣＯ－Ｏ－Ｒ^6、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ^6、－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^6、－Ｒ^{7}または－Ｒ^{8}により置換されたＣ$_2$－Ｃ$_{10}$－アルキルであるか、
または、Ｒ^{5}は、所望により－Ｒ^{7}または－Ｒ^{8}により置換されていてよいＣ$_2$－Ｃ$_{10}$－アルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_{10}$－アルキニルであり；
Ｒ^{6}は、Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であるか、
または、Ｒ^{6}は、所望によりＣ$_1$－Ｃ$_{10}$－アルコキシ、－Ｏ－Ｒ^7、Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基により置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_{10}$－アルキルであり；
Ｒ^{7}は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５

から１２員のヘテロ環式基であり；そして、
R^8は、C_3－C_{15}－炭素環式基であるか；または、
ＬおよびＭは、それぞれ（結合および－CH_2－CH_2－）、（－CH_2－および－CH_2－CH_2－）または（－CH_2－CH_2－および－CH_2－）であり、Ｊは、C_1－C_2－アルキレンであるか、
または、ＬおよびＭは、それぞれ（－CH_2－および－CH_2－CH_2－）または（－CH_2－CH_2－および－CH_2－）であり、Ｊは、結合であり；
R^1およびR^3は、それぞれ独立して、C_3－C_{15}－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；
R^2は、水素、ヒドロキシ、または所望によりヒドロキシにより置換されていてよいC_1－C_4－アルキルであり；
R^4は、C_1－C_4－アルキルであり；
R^5は、－ＣＯ－R^9、－ＣＯ－Ｏ－R^9または－ＣＯ－ＮＨ－R^9により置換されたC_1－アルキルであるか、
または、R^5は、R^9、－ＣＯ－R^9、－ＣＯ－Ｏ－R^9、－ＮＨ－ＣＯ－R^9または－ＣＯ－ＮＨ－R^9により置換されたC_2－C_{10}－アルキルであり；そして、
R^9は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基である。］
で示される化合物。

【請求項２】
ＬおよびＭが、（結合および－CH_2－CH_2－）であり、Ｊが、C_1－C_2－アルキレンであるか、
または、ＬおよびＭが、それぞれ（－CH_2－および－CH_2－CH_2－）または（－CH_2－CH_2－および－CH_2－）であり、Ｊが結合であり；
R^1が、C_3－C_{15}－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；
R^2が、ヒドロキシであり；
R^3が、C_3－C_{15}－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり、
ここで、R^1およびR^3が、同じではないか；
または、－Ｃ$R^1$$R^2$$R^3$は一体となって、式
【化３】



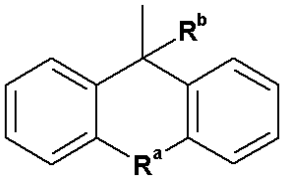
〔R^aが、結合であり、R^bが、ヒドロキシである。〕
で示される基を形成し；
R^4が、メチルであり；
R^5が、－ＣＯ－ＮＨ－R^6により置換されたC_1－アルキルであるか、
または、R^5が、－Ｏ－R^6または－R^8により置換されたC_2－C_{10}－アルキルであり；
R^6が、C_3－C_{15}－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；そして、
R^8が、C_3－C_{15}－炭素環式基であるか；または、
ＬおよびＭが、それぞれ結合および－CH_2－CH_2－であり、Ｊが、C_1－C_2－アルキレンであるか、

または、ＬおよびＭが、それぞれ（結合－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）または（－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－）であり、Ｊが結合であり；
Ｒ^{1}およびＲ^{3}が、両方ともＣ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基であり；
Ｒ^{2}が、ヒドロキシであり；
Ｒ^{4}が、メチルであり；
Ｒ^{5}が、－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^{9}により置換されたＣ$_1$－アルキルであり；そして、
Ｒ^{9}が、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基である、
請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

ＬおよびＭが、（結合および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）であり、Ｊが、Ｃ$_1$－Ｃ$_2$－アルキレンであるか、
または、ＬおよびＭが、それぞれ（－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）または（－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－）であり、Ｊが結合であり；
Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から９員のヘテロ環式基であり；
Ｒ^{2}が、ヒドロキシであり；
Ｒ^{3}が、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$－炭素環式基、好ましくはフェニルもしくはＣ$_3$－Ｃ$_6$－シクロアルキルであるか、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から９員のヘテロ環式基であり、
ここで、Ｒ^{1}およびＲ^{3}が、同じではないか；
または、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}Ｒ^{3}は一体となって、式

【化４】



〔Ｒ^{a}が、結合であり、Ｒ^{b}が、ヒドロキシである。〕
で示される基を形成し；
Ｒ^{4}が、メチルであり；
Ｒ^{5}が、－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^{6}により置換されたＣ$_1$－アルキルであるか、
または、Ｒ^{5}が、－Ｏ－Ｒ^{6}または－Ｒ^{8}により置換されたＣ$_2$－Ｃ$_4$－アルキルであり；
Ｒ^{6}が、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$－炭素環式基、好ましくはフェニルであるか、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から９員のヘテロ環式基であり；そして、
Ｒ^{8}が、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$－炭素環式基、好ましくはフェニルであるか；または、
ＬおよびＭが、それぞれ結合および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－であり、Ｊが、Ｃ$_1$－Ｃ$_2$－アルキレンであるか、
または、ＬおよびＭが、それぞれ（－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）または（－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－）であり、Ｊが結合であり；
Ｒ^{1}およびＲ^{3}が、両方ともＣ$_3$－Ｃ$_{10}$－炭素環式基、好ましくはフェニルであり；
Ｒ^{2}が、ヒドロキシであり；
Ｒ^{4}が、メチルであり；
Ｒ^{5}が、－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^{9}により置換されたＣ$_1$－アルキルであり；そして、
Ｒ^{9}が、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から９員のヘテロ環式基、好ましくはイソオキサゾリル、ピラジニルまたはトリアジニルである、

請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド；
（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イル－カルバモイル－メチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルエチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド；
（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イル－カルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド；
（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル－メチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド；
４－（（Ｒ）－２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウムブロミド；
４－（（Ｒ）－２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－フェノキシ－エチル）－ピペリジニウムブロミド；
（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド；
（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド；
（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－チオフェン－２－イル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド；
（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－チオフェン－２－イル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド；
（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－チオフェン－２－イル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド；
（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－チオフェン－２－イル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド；

（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウム；および、
（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウム
からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－

（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１

－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチ

ル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イル－カルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピ

リミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル

－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル

－１－フェネチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－

（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－フェネチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル

）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－フェネチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル

）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イル－カルバモイル）－メチル］－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イル－カルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イル－カルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イル－カルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル

－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－フェネチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１

－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；および、
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウム
からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】
抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、充血除去剤または鎮咳薬である少なくとも１個の薬物と組み合わせる請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】
医薬としての使用のための、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】
請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物を活性成分として含む、医薬組成物。

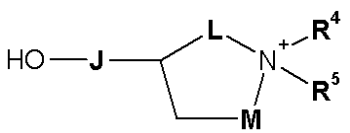
【請求項９】
ムスカリンＭ３受容体により仲介される状態の処置のための薬剤の製造を目的とする、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項１０】
炎症状態またはアレルギー状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置のための薬剤の製造を目的とする、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項１１】
該化合物が単一のエナンチオマーである、請求項９または１０に記載の使用。

【請求項１２】
（ｉ）（Ａ）式ＩＩ

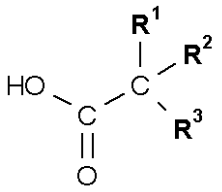
【化５】



II

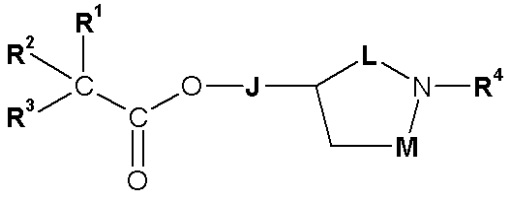
［式中、Ｊ、Ｌ、Ｍ、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、請求項１に定義の通りである。］
で示される化合物、またはそのナトリウム塩を、式ＩＩＩ

【化６】



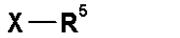
III

［式中、Ｒ１、Ｒ２およびＲ３は、請求項１に定義の通りである。］
で示される化合物、またはそのエステル形成誘導体と反応させる工程；または
（Ｂ）式ＩＶ
【化７】



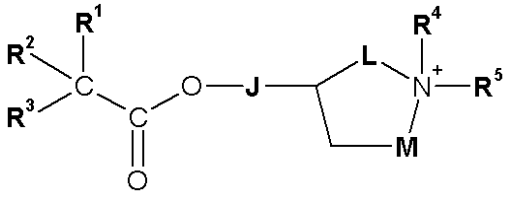
IV

［式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｊ、ＬおよびＭは、請求項１に定義の通りである。］
で示される化合物、またはその被保護形態を、式Ｖ
【化８】



V

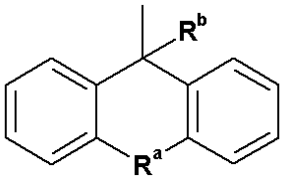
［式中、Ｒ５は、請求項１に定義の通りであり、Ｘは、クロロ、ブロモまたはヨードである。］
で示される化合物と反応させる工程；および
（ｉｉ）塩形態または両性イオン形態の生成物を回収する工程
を含む、請求項１に記載の式Ｉの化合物の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、有機化合物、医薬としてのそれらの製造および使用に関する。
【発明の開示】
【０００２】
１つの局面において、本発明は、塩形態または両性イオン形態の、式Ｉ
【化１】



I

［式中、
ＬおよびＭは、それぞれ（結合および－ＣＨ２－ＣＨ２－）、（－ＣＨ２－および－ＣＨ２－ＣＨ２－）または（－ＣＨ２－ＣＨ２－および－ＣＨ２－）であり、Ｊは、Ｃ１－Ｃ２－アルキレンであるか、
または、ＬおよびＭは、それぞれ（－ＣＨ２－および－ＣＨ２－ＣＨ２－）または（－ＣＨ２－ＣＨ２－および－ＣＨ２－）であり、Ｊは、結合であり；
Ｒ１は、Ｃ３－Ｃ１５－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；
Ｒ２は、水素、ヒドロキシ、または所望によりヒドロキシにより置換されていてよいＣ１

－Ｃ$_4$－アルキルであり；
Ｒ^{3}は、Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；
ここで、Ｒ^{1}およびＲ^{3}は、同じではないか；
または、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}Ｒ^{3}は一体となって、式
【化２】



〔Ｒ^{a}は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、アミノまたは－Ｎ（ＣＨ$_3$）－であり、Ｒ^{b}は、水素、ヒドロキシ、または所望によりヒドロキシにより置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルである。〕
で示される基を形成し；
【０００３】
Ｒ^{4}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルであり；
Ｒ^{5}は、－ＳＯ－Ｒ^6、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｒ^6、－ＣＯ－Ｒ^6、－ＣＯ－Ｏ－Ｒ^6、－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^{6}または－Ｒ^{7}により置換されたＣ$_1$－アルキルであるか、
または、Ｒ^{5}は、－Ｏ－Ｒ^6、－Ｓ－Ｒ^6、－ＳＯ－Ｒ^6、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｒ^6、－ＣＯ－Ｒ^6、－Ｏ－ＣＯ－Ｒ^6、－ＣＯ－Ｏ－Ｒ^6、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ^6、－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^6、－Ｒ^{7}または－Ｒ^{8}により置換されたＣ$_2$－Ｃ$_{10}$－アルキルであるか、
または、Ｒ^{5}は、所望により－Ｒ^{7}または－Ｒ^{8}により置換されていてよいＣ$_2$－Ｃ$_{10}$－アルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_{10}$－アルキニルであり；
Ｒ^{6}は、Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であるか、
または、Ｒ^{6}は、所望によりＣ$_1$－Ｃ$_{10}$－アルコキシ、－Ｏ－Ｒ^7、Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基により置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_{10}$－アルキルであり；
Ｒ^{7}は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；そして、
Ｒ^{8}は、Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基であるか；または、
ＬおよびＭは、それぞれ（結合および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）、（－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）または（－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－）であり、Ｊは、Ｃ$_1$－Ｃ$_2$－アルキレンであるか、
または、ＬおよびＭは、それぞれ（－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）または（－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－）であり、Ｊは、結合であり；
Ｒ^{1}およびＲ^{3}は、それぞれ独立して、Ｃ$_3$－Ｃ$_{15}$－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；
Ｒ^{2}は、水素、ヒドロキシ、または所望によりヒドロキシにより置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルであり；
Ｒ^{4}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルキルであり；
Ｒ^{5}は、－ＣＯ－Ｒ^9、－ＣＯ－Ｏ－Ｒ^{9}または－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^{9}により置換されたＣ$_1$－アルキルであるか、
または、Ｒ^{5}は、Ｒ^9、－ＣＯ－Ｒ^9、－ＣＯ－Ｏ－Ｒ^9、－ＮＨ－ＣＯ－Ｒ^{9}または－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ^{9}により置換されたＣ$_2$－Ｃ$_{10}$－アルキルであり；そして、
Ｒ^{9}は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５

から１２員のヘテロ環式基である。］
で示される化合物を提供する。
【０００４】
本明細書で用いる用語は、下記の意味を有する：
“所望により置換されていてよい”は、記載されるラジカルの１個または何れかの組み合わせにより１箇所以上、好ましくは１箇所、２箇所または３箇所で置換され得ることが示される基を意味する。
【０００５】
本明細書で用いる“ハロ”または“ハロゲン”は、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る、元素の周期表の１７族（以前はＶＩＩ族）に属する元素を意味する。
【０００６】
本明細書で用いる“$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$－アルキル”は、１から１０個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルを意味する。
【０００７】
本明細書で用いる“$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{2}$－アルキレン”は、１または２個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンを意味する。
【０００８】
本明細書で用いる“$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{10}$－アルケニル”は、２から１０個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニルを意味する。
【０００９】
本明細書で用いる“$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{10}$－アルキニル”は、２から１０個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキニルを意味する。
【００１０】
本明細書で用いる“$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$－アルコキシ”は、１から１０個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシを意味する。
【００１１】
本明細書で用いる“$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{15}$－炭素環式基”は、３から１５個の環炭素原子を有する炭素環式基、例えば単環式基、$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{8}$－シクロアルキル、例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルのようなシクロ脂肪族基であるか、またはフェニルのような芳香族基のどちらかを意味し、それらは、１個以上の、通常１個または２個の、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$－アルキル基により、または$Ｃ_{8}$－二環式、$Ｃ_{9}$－二環式または$Ｃ_{10}$－二環式基のような二環式基（それらは、インダニル、インデニルまたはナフチルのような脂環式基または芳香族基であり得る。）により置換されていてよく、さらに、それらの何れかは、１個以上の、通常１個または２個の、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$－アルキル基により置換されていてよい。$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{15}$－炭素環式基は、置換されていてよいかまたは非置換であり得る。
【００１２】
本明細書で用いる“$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{8}$－シクロアルキル”は、３から８個の炭素原子を有するシクロアルキルを意味する。
【００１３】
本明細書で用いる$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$－ハロアルキル”は、１個以上のハロゲン原子、好ましくは、１個、２個、または３個のハロゲン原子により置換された上記に定義の$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$－アルキルを意味する。
【００１４】
本明細書で用いる“$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$－アルキルカルボニル”は、カルボニル基と結合した上記に定義の$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$－アルキルを意味する。
【００１５】
本明細書で用いる“$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$－アルキルスルホニル”は、－$ＳＯ_{2}$－と結合した上記に定義の$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$－アルキルを意味する。
【００１６】

本明細書で用いる“窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を含む５から１２員のヘテロ環式基”は、５から１２個の環原子を有する、ヘテロ単環式基、ヘテロ二環式またはヘテロ三環式（それらは、飽和または不飽和であり得る。）を意味する。５から１２員のヘテロ環式基は、非置換か、または、例えば１個、２個、３個または４個の置換基により置換されていてよい。

【００１７】

本明細書で用いる“アミノカルボニル”は、窒素原子を介してカルボニル基に結合したアミノを意味する。

【００１８】

本明細書で用いる“C_6－C_{10}－アリール”は、６から１０個の炭素原子を含む一価の炭素環式芳香族基を意味し、それらは、例えば、フェニルのような単環式基またはナフチルのような二環式基であり得る。

【００１９】

本明細書で用いる“C_7－C_{15}－アラルキル”は、上記に定義のC_6－C_{10}－アリールにより置換されたアルキル、例えば上記に定義のC_1－C_5－アルキルを意味する。

【００２０】

式Ｉの化合物において、下記は、独立してまたは何らかの組み合わせのどちらかで、本発明の適するまたは好ましい局面である：

【００２１】

R^2は、好ましくはヒドロキシである。しかしながら、R^2が、C_1－C_4－アルキルであるとき、R^2は、好ましくはメチルまたはエチルである。

【００２２】

R^bは、好ましくはヒドロキシである。しかしながら、R^bが、C_1－C_4－アルキルであるとき、R^bは、好ましくはメチルまたはエチルである。

【００２３】

R^4は、好ましくはメチルである。

【００２４】

R^5は、好ましくは、－ＣＯ－ＮＨ－R^6（ここで、R^6は、好ましくは、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を含む５員または６員のヘテロ環式基である。）により置換されたC_1－アルキルである。しかしながら、R^5が、C_2－C_{10}－アルキルであるとき、R^5は、好ましくはC_2－C_5－アルキル、とりわけエチル、プロピルまたはブチルである。R^5が、C_2－C_{10}－アルケニルであるとき、R^5は、好ましくは、C_2－C_4－アルケニルである。そして、R^5が、C_2－C_{10}－アルキニルであるとき、R^5は、好ましくは、C_2－C_8－アルキニル、とりわけC_2－C_4－アルキニルである。

【００２５】

R^6は、好ましくは、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を含む５員または６員のヘテロ環式基である。しかしながら、R^6が、C_1－C_{10}－アルキルであるとき、R^6は、好ましくは、C_1－C_5－アルキル、とりわけメチルまたはエチルであり、R^6が、所望によりC_1－C_{10}－アルコキシにより置換されていてよいC_1－C_{10}－アルキルであるとき、R^6は、好ましくは、C_1－C_4－アルコキシ、とりわけメトキシまたはエトキシにより１箇所、２箇所または３箇所を置換されたC_1－C_5－アルキルである。

【００２６】

R^1またはR^3が、C_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、R^1またはR^3は、好ましくは、C_3－C_{10}－炭素環式基、例えばC_3－C_8－シクロアルキル、フェニル、インダニルまたはナフチルであるが、とりわけシクロペンチル、シクロヘキシルまたはフェニルである。

【００２７】

R^1およびR^3は、好ましくは、非置換C_3－C_{15}－炭素環式基である。しかしなが

ら、R^1またはR^3が、置換C_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、ハロ（とりわけフルオロ）、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、C_1－C_{10}－アルキル、C_1－C_{10}－ハロアルキル、C_1－C_{10}－アルコキシ、C_1－C_{10}－アルキルカルボニル、C_1－C_{10}－アルキル－スルホニル、－SO_2NH_2、－COO－C_6－C_{10}－アリール、－COO－C_7－C_{15}－アラルキル、C_3－C_{15}－炭素環式基、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基の１個以上により１箇所、２箇所または３箇所で置換される。

【００２８】

R^6またはR^8の何れかが、C_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、C_3－C_{10}－炭素環式基、例えばC_3－C_8－シクロアルキル、フェニル、インダニルまたはナフチルであるが、とりわけフェニルである。

【００２９】

R^6およびR^8は、好ましくは、非置換C_3－C_{15}－炭素環式基である。しかしながら、R^6またはR^8の何れかが、置換C_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、ハロ（とりわけフルオロ）、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、C_1－C_{10}－アルキル、C_1－C_{10}－ハロアルキル、C_1－C_{10}－アルコキシ、C_1－C_{10}－アルキルカルボニル、C_1－C_{10}－アルキル－スルホニル、－SO_2NH_2、－COO－C_6－C_{10}－アリール、－COO－C_7－C_{15}－アラルキル、C_3－C_{15}－炭素環式基、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基の１個以上により１箇所、２箇所または３箇所で置換される。

【００３０】

R^1、R^3、R^6またはR^8の何れかが、置換C_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、非置換フェニルにより１箇所、２箇所または３箇所で置換される。

【００３１】

R^1、R^3、R^6またはR^8の何れかが、ハロにより置換されるC_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、フッ素、塩素または臭素により１箇所、２箇所または３箇所で置換される。

【００３２】

R^1、R^3、R^6またはR^8の何れかが、C_1－C_{10}－ハロアルキルにより置換されるC_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、C_1－C_4－ハロアルキルにより１箇所、２箇所または３箇所で置換される。

【００３３】

R^1、R^3、R^6またはR^8の何れかが、C_1－C_{10}－アルキルカルボニルにより置換されるC_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、C_1－C_4－アルキル－カルボニルにより１箇所、２箇所または３箇所で置換される。

【００３４】

R^1、R^3、R^6またはR^8の何れかが、C_1－C_{10}－アルキル－スルホニルにより置換されるC_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、C_1－C_4－アルキルスルホニルにより１箇所、２箇所または３箇所で置換される。

【００３５】

R^1、R^3、R^6またはR^8の何れかが、－COO－C_6－C_{10}－アリールにより置換されるC_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、－COO－C_6－C_8－アリール、とりわけ－COO－フェニルにより１箇所、２箇所または３箇所で置換される。

【００３６】

R^1、R^3、R^6またはR^8の何れかが、－COO－C_7－C_{15}－アラルキルにより置換されるC_3－C_{15}－炭素環式基であるとき、それは、好ましくは、－COO－C_7－C_{10}－アラルキル、とりわけ－COO－C_1－C_4－アルキル－フェニルにより１箇

所、２箇所または３箇所で置換される。

【００３７】

R^1またはR^3が、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を含む５から１２員のヘテロ環式基であるとき、R^1またはR^3は、好ましくは、フリル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、モルホリニル、トリアジニル、オキサジニルまたはチアゾリルのようなヘテロ単環式基、またはヘンズアゾリル（benzazolyl）、ベンゾイミダゾリル、インダゾリルおよびベンゾチアゾリルのようなヘテロ二環式であり得る、５から９員のヘテロ環式基である。R^1またはR^3が、５から９員のヘテロ環式基であるとき、それは、好ましくは、フリル、ピロリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ヘンズアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリルまたはベンゾチアゾリルであるが、とりわけチエニルである。５から１２員のヘテロ環式基は、非置換か、または、例えばハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、C_1－C_{10}－アルキル、C_1－C_{10}－アルキルカルボニルおよび所望によりアミノカルボニルにより置換されていてよいC_1－C_{10}－アルコキシから選択される、１個、２個、３個または４個の置換基により置換されていてよい。しかしながら、R^1またはR^3が、５から１２員のヘテロ環式基であるとき、それは、とりわけ非置換チエニルである。

【００３８】

R^6またはR^9が、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を含む５から１２員のヘテロ環式基であるとき、それは、好ましくは、フリル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、モルホリニル、トリアジニル、オキサジニルまたはチアゾリルのようなヘテロ単環式基、またはヘンズアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリルおよびベンゾチアゾリルのようなヘテロ二環式であり得る、５から９員のヘテロ環式基である。R^6またはR^9が、５から９員のヘテロ環式基であるとき、それは、好ましくは、フリル、ピロリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ヘンズアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリルまたはベンゾチアゾリルであるが、とりわけチエニルである。５から１２員のヘテロ環式基は、非置換か、または、例えば、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、C_1－C_{10}－アルキル、C_1－C_{10}－アルキルカルボニルおよび所望によりアミノカルボニルにより置換されていてよいC_1－C_{10}－アルコキシから選択される、１個、２個、３個または４個の置換基により置換されていてよい。しかしながら、R^6またはR^9が、５から１２員のヘテロ環式基であるとき、それは、最も好ましくは、ピラジニル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、トリアジニルまたはピリミジニル、特にピラジン－２－イル、イソオキサゾール－３－イル、５－メチル－イソオキサゾール－３－イル、ピリダジン－３－イル、［１，３，５］トリアジン－２－イル、またはピリミジン－４－イルである。

【００３９】

R^7が、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を含む５から１２員のヘテロ環式基であるとき、それは、好ましくは、フリル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、モルホリニル、トリアジニル、オキサジニルまたはチアゾリルのようなヘテロ単環式基、またはヘンズアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリルおよびベンゾチアゾリ

ルのようなヘテロ二環式基であり得る、５から９員のヘテロ環式基である。R^7が、５から９員のヘテロ環式基であるとき、それは、好ましくはフリル、ピロリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ヘンズアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリルまたはベンゾチアゾリルであるが、とりわけチエニルである。５から１２員のヘテロ環式基は、非置換か、または、例えば、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、C_1－C_{10}－アルキル、C_1－C_{10}－アルキルカルボニルおよび所望によりアミノカルボニルにより置換されていてよいC_1－C_{10}－アルコキシから選択される、１個、２個、３個または４個の置換基により置換されていてよい。

【００４０】

本明細書中および特許請求の範囲において、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、用語“包含（comprise）”、または“含む（comprises）”もしくは“含んでいる（comprising）”のような変形は、指定された個体(integer)もしくは段階(step)または複数の個体もしくは複数の段階の群を含むことを意味するが、全ての他の個体もしくは段階または複数の個体もしくは複数の段階の群を除外するものではないことは理解されるであろう。

【００４１】

好ましい化合物には、塩形態または両性イオン形態の、式Ｉ

式中、ＬおよびＭは、（結合および－CH_2－CH_2－）であり、Ｊは、C_1－C_2－アルキレンであるか、

または、ＬおよびＭは、それぞれ（－CH_2－および－CH_2－CH_2－）および（－CH_2－CH_2－および－CH_2－）であり、Ｊは結合であり；

R^1は、C_3－C_{15}－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；

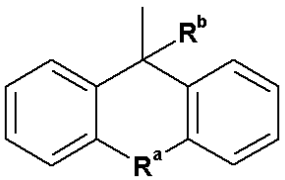
R^2は、ヒドロキシであり；

R^3は、C_3－C_{15}－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり、

ここで、R^1およびR^3は、同じではないか；

または、－$CR^1R^2R^3$は一体となって、式

【化３】



［式中、R^aは結合であり、R^bはヒドロキシである。］

で示される化合物を形成し；

【００４２】

R^4は、メチルであり；

R^5は、－ＣＯ－ＮＨ－R^6により置換されたC_1－アルキルであるか、

または、R^5は、－Ｏ－R^6または－R^8により置換されたC_2－C_{10}－アルキルであり；

R^6は、C_3－C_{15}－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基であり；そして、

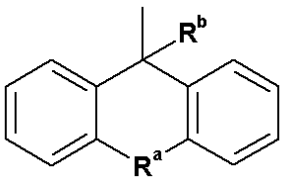
R^8は、C_3－C_{15}－炭素環式基であるか；または、

ＬおよびＭは、それぞれ結合および－CH_2－CH_2－であり、Ｊは、C_1－C_2－アルキレンであるか、

または、ＬおよびＭは、それぞれ（－CH_2－および－CH_2－CH_2－）または（－CH_2－CH_2－および－CH_2－）であり、Ｊは、結合であり；

R^1およびR^3は、両方ともC_3－C_{15}－炭素環式基であり；

R^2は、ヒドロキシであり；
R^4は、メチルであり；
R^5は、－ＣＯ－ＮＨ－R^9により置換されたC_1－アルキルであり；そして、
R^9は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から１２員のヘテロ環式基である、
の化合物が含まれる。
【００４３】
とりわけ好ましい化合物には、塩形態または両性イオン形態の、式Ｉ
式中、ＬおよびＭは、（結合および－CH_2－CH_2－）であり、Ｊは、C_1－C_2－アルキレンであるか、
または、ＬおよびＭは、それぞれ（－CH_2－および－CH_2－CH_2－）または（－CH_2－CH_2－および－CH_2－）であり、Ｊは、結合であり；
R^1は、C_3－C_{10}－炭素環式基、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から９員のヘテロ環式基であり；
R^2は、ヒドロキシであり；
R^3は、C_3－C_{10}－炭素環式基、好ましくはフェニルまたはC_3－C_6－シクロアルキルであるか、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から９員のヘテロ環式基であり、
ここで、R^1およびR^3は、同じではないか；
または、－Ｃ$R^1$$R^2$$R^3$は一体となって、式
【化４】



［式中、R^aは結合であり、R^bはヒドロキシである。］
で示される化合物を形成し；
【００４４】
R^4は、メチルであり；
R^5は、－ＣＯ－ＮＨ－R^6により置換されたC_1－アルキルであるか、
または、R^5は、－Ｏ－R^6または－R^8により置換されたC_2－C_4－アルキルであり；
R^6は、C_3－C_{10}－炭素環式基、好ましくはフェニルであるか、または窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から９員のヘテロ環式基であり；そして、
R^8は、C_3－C_{10}－炭素環式基、好ましくはフェニルであるか；または
ＬおよびＭは、それぞれ結合および－CH_2－CH_2－であり、Ｊは、C_1－C_2－アルキレンであるか、
または、ＬおよびＭは、それぞれ（－CH_2－および－CH_2－CH_2－）または（－CH_2－CH_2－および－CH_2－）であり、Ｊは、結合であり；
R^1およびR^3は、両方ともC_3－C_{10}－炭素環式基、好ましくはフェニルであり；
R^2は、ヒドロキシであり；
R^4は、メチルであり；
R^5は、－ＣＯ－ＮＨ－R^9により置換されたC_1－アルキルであり；そして、
R^9は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を有する５から９員のヘテロ環式基、好ましくはイソオキサゾリル、ピラジニルまたはトリアジニルである、
の化合物が含まれる。

【００４５】
式Ｉの化合物は、第４級アンモニウム塩である。適する対イオンは、例えば、フッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硝酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、ギ酸イオン、酢酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、プロピオン酸イオン、酪酸イオン、乳酸イオン、クエン酸イオン、酒石酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、安息香酸イオン、ｐ－クロロ安息香酸イオン、ジフェニル－アセテートイオンまたはトリフェニルアセテートイオン、ｏ－ヒドロキシ安息香酸イオン、ｐ－ヒドロキシ安息香酸イオン、１－ヒドロキシナフタレン－２－カルボン酸イオン、３－ヒドロキシナフタレン－２－カルボン酸イオン、メタンスルホン酸イオンおよびベンゼンスルホン酸イオンを含む、薬学的に許容される対イオンである。

【００４６】
塩基性中心を含む式Ｉの化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成し得る。式Ｉの化合物の薬学的に許容される酸付加塩には、無機酸、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸のようなハロゲン化水素酸；ならびに、有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸のような脂肪族モノカルボン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸のような脂肪族ヒドロキシ酸、マレイン酸またはコハク酸のようなジカルボン酸、安息香酸、ｐ－クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸のような芳香族カルボン酸、ｏ－ヒドロキシ安息香酸、ｐ－ヒドロキシ安息香酸、１－ヒドロキシナフタレン－２－カルボン酸または３－ヒドロキシナフタレン－２－カルボン酸のような芳香族ヒドロキシ酸、およびメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸のようなスルホン酸、の酸付加塩が含まれる。これらの塩は、既知の塩形成方法により式Ｉの化合物から製造され得る。

【００４７】
酸性基、例えばカルボキシル基を含む式Ｉの化合物は、塩基、特に、当技術分野で公知のような薬学的に許容される塩基と共に塩を形成することもできる；適するそのような塩には、金属塩、特にナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩もしくはカルシウム塩のようなアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機アミンまたはエタノールアミン、ベンジルアミンもしくはピリジンのようなヘテロ環式塩基との塩が含まれる。これらの塩は、既知の塩形成方法により式Ｉの化合物から製造することができる。

【００４８】
本発明の化合物は、少なくとも１個のキラル中心を含み、それ故に、該化合物は、個々の光学活性異性体形態またはその混合物として、例えばラセミ混合物もしくはジアステレオマー混合物として存在する。本発明は、個々の光学活性ＲおよびＳ異性体の両方、ならびにその混合物、例えばラセミ混合物もしくはジアステレオマー混合物を包含する。本発明の特に好ましい化合物は、単一の異性体である、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーのどちらかである。驚くことに、これらの単一の異性体は、混合物の最も強力な成分の選択を可能にし、驚くことに、Ｍ３受容体の改善された最低投与回数（residency time）を提供し得、故に、特に１日１回投与に適する、長時間作用性の薬物を送達するのを可能にする。

【００４９】
本発明の特にとりわけ好ましい化合物は、下記の例に記載のものである。

【００５０】
塩形態または両性イオン形態の、特に好ましい式Ｉの化合物の例には、
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；

（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；

【００５１】

（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；

（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；

【００５２】

（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１

－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；

【００５３】

（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；

【００５４】
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イル－カルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
【００５５】
（Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；

４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；

【００５６】

４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル

－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；

【００５７】

４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；

４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピペリジニウム；
４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；

【００５８】

４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－フェネチル－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－

（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；
４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウム；

【００５９】

４－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－フェネチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピロリジニウム；

（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；

【００６０】

（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－フェネチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル

）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イル－カルバモイル）－メチル］－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イル－カルバモイルメチル）－ピロリジニウム；

【００６１】

（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イル－カルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イル－カルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；

（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピロリジニウム；

【００６２】

（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピラジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリミジン－５－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－２－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－４－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（３－ピリジン－３－イル－プロピル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－（３－イソオキサゾール－３－イル－プロピル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－フェネチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピラジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリミジン－５－イル－エチル）－ピロリジニウム；

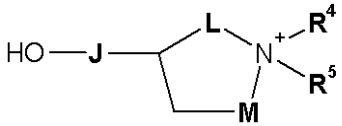
【００６３】

（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－２－イル－エチル）－ピロリジニウム；

（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（２－ピリジン－３－イル－エチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－（２－イソオキサゾール－３－イル－エチル）－１－メチル－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－［（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－メチル］－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（ピリダジン－３－イルカルバモイル－メチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－メチル－１－（ピリミジン－４－イルカルバモイルメチル）－ピロリジニウム；および
（Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウム、
も含まれる。

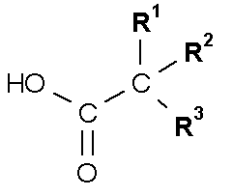
【００６４】

本発明はまた、
（ｉ）（Ａ）式ＩＩ
【化５】



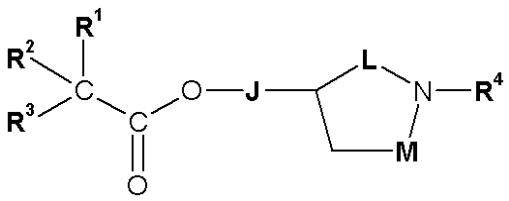
II

［式中、Ｊ、Ｌ、Ｍ、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、上記に定義の通りである。］
で示される化合物、またはそのナトリウム塩を、式ＩＩＩ
【化６】



III

［式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、上記に定義の通りである。］
で示される化合物、またはそのエステル形成誘導体と反応させる工程；または
（Ｂ）式ＩＶ
【化７】



IV

［式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｊ、ＬおよびＭは、上記に定義の通りである。］
で示される化合物、またはその被保護形態を、式Ｖ

【化８】

$X—R^5$ V

［式中、R^5は、上記に定義の通りであり、Ｘは、クロロ、ブロモまたはヨードである。］

で示される化合物と反応させる工程；および

（ｉｉ）塩形態または両性イオン形態の生成物を回収する工程

を含む、式Ｉの化合物の製造方法を提供する。

【００６５】

工程（Ａ）を、ヒドロキシ化合物またはそのナトリウム塩を、カルボン酸または酸ハロゲン化物のようなそのエステル形成誘導体と反応させる公知の方法、または下記の実施例に記載の方法と同様の方法を用いて行うことができる。ヒドロキシル置換キヌクリジン誘導体とカルボン酸の反応を、好ましくは不活性雰囲気中、例えばアルゴン下で、カップリング剤、例えば１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）の存在下にて、有機溶媒中、例えばジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中で都合よく行う。適する反応温度は、０℃から６０℃、好ましくは３０℃から５０℃、とりわけ約４０℃である。

【００６６】

工程（Ｂ）を、飽和ヘテロ環式アミンをハロゲン化物と反応させる公知の方法、または下記の実施例に記載の方法と同様の方法を用いて行うことができる。該反応を、有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、エーテル、アセトニトリルまたはアセトン中で都合よく行う。該反応を、２０℃から１２０℃、都合よくは、室温から８０℃の温度で行う。

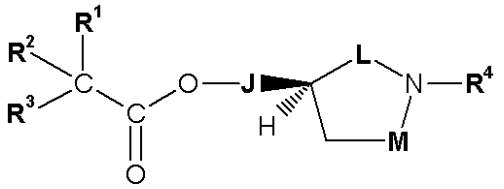
【００６７】

式ＩＩまたはＩＩＩの化合物は公知であるか、または公知の方法によりもしくは下記の実施例に記載の方法と同様に製造することができる。

【００６８】

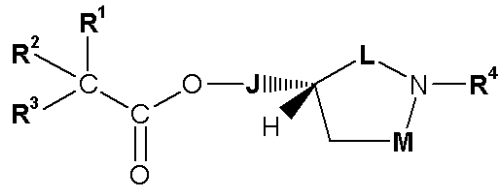
式ＩＶの化合物は、個々の光学活性異性体形態またはその混合物として、例えばラセミ混合物もしくはジアステレオマー混合物として存在し得る。式ＩＶの好ましい化合物は、式ＩＶａまたはＩＶｂ

【化９】



IVa

または



IVb

［式中、R^1、R^2、R^3、R^4、Ｊ、ＬおよびＭは、上記に定義の通りである。］

で示される化合物、またはその被保護形態である。

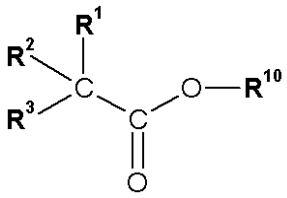
【００６９】

式ＩＶの化合物が、単一のエナンチオマーまたはアキラルであるとき、３級アミンのアルキル化により、２個のジアステレオマーの混合物をもたらす式Ｉの化合物を得る。これらの異性体を、常套技術により、例えば分別結晶またはカラムクロマトグラフィーにより分離可能である。

【００７０】

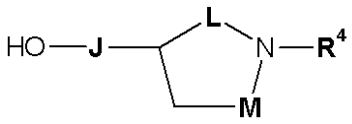
式ＩＶの化合物は公知であるか、または式ＶＩ

【化１０】



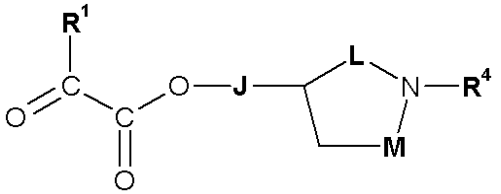
VI

［式中、Ｒ１、Ｒ２およびＲ３は、上記に定義の通りであり、Ｒ１０は、Ｃ１－Ｃ４－アルキルである。］
で示される化合物、またはその被保護形態を、式ＶＩＩ
【化１１】



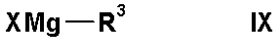
VII

［式中、Ｒ４、Ｊ、ＬおよびＭは、上記に定義の通りである。］
で示される化合物と反応させることにより製造できる。該反応を、カルボン酸エステルをアルコールと反応させる公知の方法、または下記の実施例に記載の方法と同様の方法を用いて行うことができる。該反応を、好ましくはアルカリ金属、例えばナトリウムの存在下、アルゴンのような不活性雰囲気下で、有機溶媒中、例えばシクロヘキサンまたはトルエン中で都合よく行う。該反応を、４０℃から１２０℃の温度で行い得るが、好ましくは還流条件下で行う。
【００７１】
式ＩＶの化合物（式中、Ｒ２は、ヒドロキシルである。）を、式ＶＩＩＩ
【化１２】



VIII

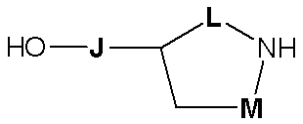
［式中、Ｒ１、Ｒ４、Ｊ、ＬおよびＭは、上記に定義の通りである。］
で示される化合物、またはその被保護形態を、式ＩＸ
【化１３】



IX

［式中、Ｒ３は、上記に定義の通りであり、Ｘは、クロロ、ブロモまたはヨードである。］
で示される化合物と反応させることにより製造できる。
【００７２】
式ＶまたはＶＩの化合物は公知であるか、または公知の方法もしくは下記の実施例に記載の方法と同様に製造することができる。
【００７３】
式ＶＩＩの化合物は公知であるか、または対応する第２級アミンをアルキル化することにより製造することができる。例えば、式ＶＩＩの化合物（式中、Ｒ４はメチルである。）を、ギ酸の存在下、式Ｘ

【化１４】



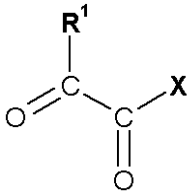
X

［式中、Ｊ、ＬおよびＭは、上記に定義の通りである。］
で示される化合物を、ホルムアルデヒドと反応させることにより製造できる。該反応を、４０℃から１２０℃の温度であるが、好ましくは約８０℃の温度で、溶媒中、例えば水中で都合よく行う。

【００７４】

式ＶＩＩＩの化合物を、式ＶＩＩの化合物（式中、R^4、Ｊ、ＬおよびＭは、上記に定義の通りである。）を、式ＸＩ

【化１５】



XI

［式中、R^1は、上記に定義の通りであり、Ｘは、クロロ、ブロモまたはヨードである。］
で示される化合物と反応させることにより製造できる。

【００７５】

式ＩＸ、ＸまたはＸＩの化合物は公知であるか、または公知の方法もしくは下記の実施例に記載の方法と同様に製造できる。

【００７６】

本明細書中、被保護官能基または保護基について言及するとき、該保護基は、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999（この参考文献は、水素による保護基の置換に適する方法も記載する。）に記載の、官能基の性質に従い選択され得る。

【００７７】

式Ｉの化合物は、第４級アンモニウム塩であり、イオン交換クロマトグラフィーを用いて異なる塩形態に変換可能である。化合物を、水和物または結晶化のために用いられる溶媒を含む溶媒和物の形態で得ることができる。式Ｉの化合物を、公知の方法を用いて反応混合物から回収することができる。化合物は、初めにジアステレオマー混合物として単離されるが、ほとんどの場合において、それらは、好ましくは単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして本発明の医薬組成物に用いられる。

【００７８】

本発明の薬剤と称することもある、薬学的に許容される塩形態または両性イオン形態の、式Ｉの化合物は、医薬として有用である。従って、本発明はまた、医薬としての使用のための、塩形態または両性イオン形態の式Ｉの化合物を提供する。本発明の薬剤は、ムスカリンアンタゴニスト、特にムスカリンＭ３受容体アンタゴニストとして作用し、それ故に気管支収縮の阻害剤として作用する。

【００７９】

ヒトムスカリン性アセチルコリンＭ３受容体における本発明の薬剤の親和性（Ｋｉ）を、放射性標識したアンタゴニストである［^{3}Ｈ］　ｎ－塩化メチルスコポラミン（ＮＭＳ）を用いて競合的ろ過結合分析にて決定することができる：

【００８０】

ＣＨＯ細胞から安定に調製した膜を、１０μｇタンパク質／ウェルにて、ヒトＭ３受容体を用いてトランスフェクトし、その後、室温で１７時間、本発明の薬剤の連続希釈液、

Ｋｄ濃度（０．２５ｎＭ）での［^{3}Ｈ］ＮＭＳ、および分析緩衝液（２０ｍｍｏｌ ＨＥＰＥＳ、１ｍｍｏｌ $MgCl_2$、ｐＨ７．４）と共にインキュベートする。分析を、最終濃度１％のジメチルスルホキシドの存在下で、最終容量２５０μＬで行う。［^{3}Ｈ］ＮＭＳの全結合を、対応する置換用量の分析緩衝液を用いて、本発明の薬剤の不存在下で決定する。［^{3}Ｈ］ＮＭＳの非特異的結合を、３００ｎＭ臭化イプラトロピウムの存在下で決定する。インキュベーション後、膜を、Ｂｒａｎｄｅｌ（商標）ｆｉｌｔｒａｔｉｏｎ ｈａｒｖｅｓｔｅｒ ９６００を用いて、０．０５％ポリエチレンイミンを含むＵｎｉｆｉｌｔｅｒ（商標）ＧＦ／Ｂフィルタープレート上に取り出す。フィルタープレートを、Ｍｉｃｒｏｓｃｉｎｔ（商標）‘Ｏ’カクテルの添加前に３５℃で２時間乾燥させ、^{3}Ｈ－シンチレーションプロトコールを用いて、Ｐａｃｋａｒｄ Ｔｏｐｃｏｕｎｔ（商標）シンチレーターで読み出す。全てのＩＣ５０を、ＸＬ－Ｆｉｔグラフパッケージを用いて計算し、K_i値を、Ｃｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ補正（Cheng Y., Prusoff W. H. (1973) Biochem. Pharmacol. 22 3099-3109）を用いて得る。

【００８１】

下記の実施例の化合物は、一般的に、上記のアッセイにて１μＭ以下のIC_{50}値を有する。

【００８２】

アセチルコリンのＭ３ムスカリン受容体への結合の当該化合物による阻害に鑑み、本発明の薬剤は、ムスカリンＭ３受容体により仲介される状態、特に、例えば、過度の腺分泌または平滑筋収縮をもたらす、増加した副交感神経の緊張度（tone）と関係する状態の処置に有用である。本発明による疾患の処置は、対症的または予防的処置であり得る。

【００８３】

それらの抗ムスカリン活性に鑑み、本発明の薬剤は、気管支平滑筋の弛緩および気管支収縮の緩和に有用である。気管支収縮の緩和は、Chong et al, J. Pharmacol. Toxicol. Methods 1998, 39, 163、 Hammelmann et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 766のインビボプレチスモグラフィーモデル（in vivo plethysmography model）、および同様のモデルのような各種モデルにおいて測定することができる。故に、本発明の薬剤は、閉塞性または炎症性気道疾患の処置に有用である。その長期作用を考慮して、かかる疾患の処置において本発明の薬剤を１日１回投与することが可能である。他の局面において、本発明の薬剤は、通常、頻脈、震えおよび情動不安のようなβ_2アゴニストを用いて通常見られる副作用の低い発生率を示すという特徴を示し、従って、かかる薬剤は、閉塞性または炎症性気道疾患の即時（救急）処置ならびに予防処置における使用に適する。

【００８４】

本発明を適用可能な炎症性または閉塞性気道疾患には、内因性（非アレルギー性）喘息および外因性（アレルギー性）喘息の両方を含む、どんな型または原因の喘息も含まれる。喘息の処置には、喘鳴症状を示し、「喘鳴のある幼児」（主要な医学懸念の確立された患者カテゴリーであり、現在、多くの場合に初期または早期の喘息として同定される）と診断されたかまたは診断され得る、例えば４歳または５歳以下の対象の処置が包含されるとも解される（便宜上、この特定の喘息状態を、「喘鳴のある幼児症候群」と称する。）。

【００８５】

喘息の処置における予防的効果は、発作症状、例えば急性喘息または気管支収縮性の発作の頻度または重症度の減少、肺機能の改善または気道過敏症の改善により明らかであろう。それは、さらに、他の対症療法、すなわち発作症状が起こったとき、症候的発作を制限するまたは阻止するための、またはそれを意図した治療、例えば抗炎症剤（例えば、コルチステロイド）または気管支拡張剤の必要性が減少することによっても明らかであり得る。喘息における予防の恩恵は、特に、「モーニング・ディッピング（morning dipping）」の傾向にある対象者に現れ得る。「モーニング・ディッピング」とは、喘息症候群として認識され、かなりの割合の喘息に共通し、そして、例えば、およそ午前４時から６時

の間、すなわち、前回の対症的喘息治療薬を投与してから、通常かなり時間の隔たった時の喘息発作により特徴付けられる。

【００８６】

本発明が適用可能な他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態には、成人／急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、慢性の気管支炎もしくはそれに関連する呼吸困難を含む慢性閉塞性肺疾患または気道疾患（ＣＯＰＤまたはＣＯＡＤ）、気腫、ならびに他の薬剤治療、特に、他の吸入薬治療の結果としての気道過敏症の悪化が含まれる。本発明はまた、例えば、急性、アラキン酸性、カタル性、クループ性、慢性または肺結核性気管支炎を含む、どんな型または起源の気管支炎の処置にも適用可能である。さらに、本発明が適用可能な炎症性または閉塞性気道疾患には、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、どんな型または起源の塵肺（炎症性の、通常職業病的な肺の疾患であり、気道閉塞により頻繁に起こり、慢性または急性のどちらかであり、そしてほこりの吸入の繰り返しにより引き起こされる）も含まれる。

【００８７】

それらの抗ムスカリン活性に鑑み、本発明の薬剤は、子宮、膀胱または脈管系の平滑筋の弛緩を必要とする状態の処置にも有用である。故に、それらは、妊娠における早期の陣痛（premature labour pain）の予防または緩和に有用である。それらはまた、慢性および急性蕁麻疹、乾癬、アレルギー性結膜炎、紅斑（actinitis）、アレルギー性鼻炎を含む鼻炎、肥満細胞症、尿失禁（特に、過活動膀胱により引き起こされる尿失禁）ような排尿障害、頻尿症、神経因性または不安定膀胱、膀胱痙攣（cytospasm）および慢性膀胱炎；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、憩室炎および胃潰瘍のような胃腸障害；および、迷走神経刺激により誘導される洞性徐脈のような心血管障害、ならびに眼科の介入（ophthalmic intervention）の処置において有用である。

【００８８】

本発明の薬剤はまた、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、充血除去剤または鎮咳薬のような他の薬剤成分との併用のための共治療薬として有用であり、特に、上記のような閉塞性または炎症性気道疾患の処置において、例えばかかる薬剤の治療的活性の増強剤としてか、またはかかる薬剤の必要投与量を減らすかもしくは潜在的な副作用を減らす手段として有用である。本発明の薬剤は、固定した医薬組成物中に１個以上の他の薬剤成分と混合され得るか、またはそれは、他の薬剤成分と別々に、それより前に、同時にまたはそれより後に投与され得る。従って、本発明には、上記の本発明の薬剤と抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、充血除去剤または鎮咳薬との組み合わせ（該本発明の薬剤および該薬剤成分は、同一または異なる医薬組成物中に含まれる。）が含まれる。

【００８９】

適する抗炎症剤には、ステロイド、特に、ブデソニドのようなグルココルチステロイド、ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド（ciclesonide）またはフランカルボン酸モメタゾン、またはＷＯ０２／８８１６７、ＷＯ０２／１２２６６、ＷＯ０２／１００８７９、ＷＯ０２／００６７９（とりわけ、その実施例３、１１、１４、１７、１９、２６、３４、３７、３９、５１、６０、６７、７２、７３、９０、９９および１０１）、ＷＯ０３／３５６６８、ＷＯ０３／４８１８１、ＷＯ０３／６２２５９、ＷＯ０３／６４４４５、ＷＯ０３／７２５９２、ＷＯ０４／３９８２７およびＷＯ０４／６６９２０に記載のステロイド；ＤＥ１０２６１８７４、ＷＯ００／００５３１、ＷＯ０２／１０１４３、ＷＯ０３／８２２８０、ＷＯ０３／８２７８７、ＷＯ０３／８６２９４、ＷＯ０３／１０４１９５、ＷＯ０３／１０１９３２、ＷＯ０４／０５２２９、ＷＯ０４／１８４２９、ＷＯ０４／１９９３５およびＷＯ０４／２６２４８に記載されるような非ステロイド系グルココルチコイド受容体アゴニスト；モンテルカストおよびザフィルルカストようなＬＴＤ４アンタゴニスト；シロミラスト（Ａｒｉｆｌｏ（登録商標）GlaxoSmithKline）、ロフルミラスト（Byk Gulden）、Ｖ－１１２９４Ａ（Napp）、ＢＡＹ１９－８００４（Bayer）、ＳＣＨ－３５１５９１（Schering－Plough）、ア

ロフィリン（Almirall Prodesfarma）、ＰＤ１８９６５９／ＰＤ１６８７８７（Parke－Davis）、ＡＷＤ－１２－２８１（Asta Medica）、ＣＤＣ－８０１（Celgene）、ＳｅｌＣＩＤ（ＴＭ）ＣＣ－１０００４（Celgene）、ＶＭ５５４／ＵＭ５６５（Vernalis）、Ｔ－４４０（田辺）、ＫＷ－４４９０（協和発酵工業）のようなＰＤＥ４阻害剤、ならびにＷＯ９２／１９５９４、ＷＯ９３／１９７４９、ＷＯ９３／１９７５０、ＷＯ９３／１９７５１、ＷＯ９８／１８７９６、ＷＯ９９／１６７６６、ＷＯ０１／１３９５３、ＷＯ０３／３９５４４、ＷＯ０３／１０４２０４、ＷＯ０３／１０４２０５、ＷＯ０４／０００８１４、ＷＯ０４／０００８３９、ＷＯ０４／００５２５８、ＷＯ０４／０１８４５０、ＷＯ０４／０１８４５１、ＷＯ０４／０１８４５７、ＷＯ０４／０１８４６５、ＷＯ０４／０１８４３１、ＷＯ０４／０１８４４９、ＷＯ０４／０１８４５０、ＷＯ０４／０１８４５１、ＷＯ０４／０１８４５７、ＷＯ０４／０１８４６５、ＷＯ０４／０１９９４４、ＷＯ０４／０１９９４５、ＷＯ０４／０４５６０７、ＷＯ０４／０３７８０５、ＷＯ０４／０６３１９７、ＷＯ０４／１０３９９８、ＷＯ０４／１１１０４４、ＷＯ０５／０１２２５２、ＷＯ０５／０１２２５３、ＷＯ０５／０１３９９５、ＷＯ０５／０３０７２５、ＷＯ０５／０３０２１２、ＷＯ０５／０８７７４４、ＷＯ０５／０８７７４５、ＷＯ０５／０８７７４９およびＷＯ０５／０９０３４５に開示のもの；ＥＰ１０５２２６４、ＥＰ１２４１１７６、ＥＰ４０９５９５Ａ２、ＷＯ９４／１７０９０、ＷＯ９６／０２５４３、ＷＯ９６／０２５３、ＷＯ９８／２８３１９、ＷＯ９９／２４４４９、ＷＯ９９／２４４５０、ＷＯ９９／２４４５１、ＷＯ９９／３８８７７、ＷＯ９９／４１２６７、ＷＯ９９／６７２６３、ＷＯ９９／６７２６４、ＷＯ９９／６７２６５、ＷＯ９９／６７２６６、ＷＯ００／２３４５７、ＷＯ００／７７０１８、ＷＯ００／７８７７４、ＷＯ０１／２３３９９、ＷＯ０１／２７１３０、ＷＯ０１／２７１３１、ＷＯ０１／６０８３５、ＷＯ０１／９４３６８、ＷＯ０２／００６７６、ＷＯ０２／２２６３０、ＷＯ０２／９６４６２およびＷＯ０３／０８６４０８に記載のようなＡ$_{2A}$アゴニスト；ならびに、ＷＯ０２／４２２９８に記載のようなＡ$_{2B}$アンタゴニストが含まれる。

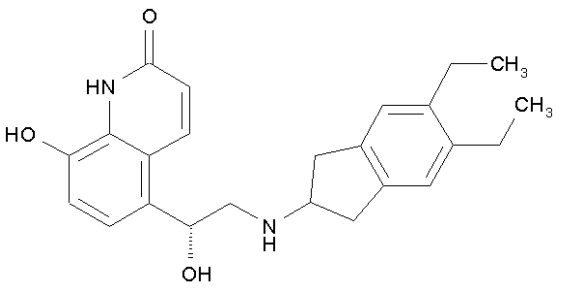
【００９０】

本発明の薬剤は、ケモカイン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル阻害剤、アルファ－アドレナリン受容体アンタゴニスト、ドーパミンアゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、サブスタンスＰアンタゴニスト、５－ＬＯ阻害剤、ＶＬＡ－４アンタゴニストおよびテオフィリンを用いる併用療法において有用である。

【００９１】

本発明の薬剤はまた、ベーター２アドレナリン受容体アゴニストと併用するための共治療薬として特に有用である。適するベーター２アドレナリン受容体アゴニストには、アルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、およびとりわけ、フォルモテロール、カルモテロールおよびその薬学的に許容される塩、およびＷＯ００７５１１４（この文献は、参照により本明細書中に包含される。）の式Ｉの化合物（遊離形または塩形態または溶媒和物の形態）、好ましくはその実施例の化合物であり、とりわけ式

【化１６】



で示される化合物、およびその薬学的に許容される塩、ならびにＷＯ０４／１６６０１の式Ｉの化合物（遊離形または塩形態または溶媒和物の形態）、およびまた、ＥＰ１４７７１９、ＥＰ１４４０９６６、ＥＰ１４６００６４、ＪＰ０５０２５０４５、ＷＯ９３／１

８００７、ＷＯ９９／６４０３５、ＵＳ２００２／００５５６５１、ＷＯ０１／４２１９３、ＷＯ０１／８３４６２、ＷＯ０２／６６４２２、ＷＯ０２／７０４９０、ＷＯ０２／７６９３３、ＷＯ０３／２４４３９、ＷＯ０３／４２１６０、ＷＯ０３／４２１６４、ＷＯ０３／７２５３９、ＷＯ０３／９１２０４、ＷＯ０３／９９７６４、ＷＯ０４／１６５７８、ＷＯ０４／２２５４７、ＷＯ０４／３２９２１、ＷＯ０４／３３４１２、ＷＯ０４／３７７６８、ＷＯ０４／３７７７３、ＷＯ０４／３７８０７、ＷＯ０４／３９７６２、ＷＯ０４／３９７６６、ＷＯ０４／４５６１８、ＷＯ０４／４６０８３、ＷＯ０４／８０９６４、ＷＯ０４／０８７１４２、ＷＯ０４／０８９８９２、ＷＯ０４／１０８６７５、ＷＯ０４／１０８６７６、ＷＯ０５／０３３１２１、ＷＯ０５／０４０１０３、ＷＯ０５／０４４７８７、ＷＯ０５／０５８８６７、ＷＯ０５／０６５６５０、ＷＯ０５／０６６１４０およびＷＯ０５／０７９０８の化合物が含まれる。

【００９２】

共治療用抗ヒスタミン剤成分には、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン（loratidine）、デスロラタジン（desloratidine）、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジンが含まれる。

【００９３】

本発明の薬剤と、ステロイド、ＰＤＥ４阻害剤、Ａ２ａアゴニスト、Ａ２ｂアゴニストおよびＬＴＤ４アンタゴニストの１個以上の組み合わせを、喘息および特にＣＯＰＤを含む、気道疾患の処置に用いることができる。好ましい３種の組み合わせには、本発明の薬剤、ベーター２アドレナリン受容体アゴニストおよびステロイドが含まれる。

【００９４】

上記に従い、本発明はまた、閉塞性または炎症性気道疾患の処置のための方法であって、上記の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、それを必要とする対象、特にヒト対象に投与することを含む方法を提供する。他の局面において、本発明は、閉塞性または炎症性気道疾患の処置のための薬剤の製造における使用を目的とした、上記の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【００９５】

本発明の薬剤は、何らかの適当な経路、例えば、錠剤またはカプセルの形態で経口的に；例えば、静脈内に非経腸的に；例えば、乾癬の処置にて、皮膚に局所的に；例えば枯草熱の処置にて、経鼻的に；または、好ましくは、特に、閉塞性または炎症性気道疾患の処置において、吸入により、投与され得る。特に、本発明の薬剤は、ＣＯＰＤおよび喘息の処置のための吸入可能製剤として送達され得る。

【００９６】

さらなる局面において、本発明はまた、遊離形またはその薬学的に許容される塩形態もしくは溶媒和物の形態の式Ｉの化合物を、要すれば、その薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物を提供する。かかる組成物は、常套の希釈剤または賦形剤を用いて、製剤分野において公知の技術を用いて製造され得る。故に、経口投与量形態には、錠剤およびカプセルが含まれ得る。局所投与のための製剤は、クリーム、軟膏、ジェルまたは経皮的な送達系、例えばパッチの形態をとり得る。吸入のための組成物には、エアロゾルまたは他の噴霧可能製剤または乾燥粉末製剤が含まれ得る。

【００９７】

該組成物がエアロゾル製剤を含むとき、それは、好ましくは、例えば、ＨＦＡ１３４ａまたはＨＦＡ２２７のようなヒドロフルオロアルカン（ＨＦＡ）噴射剤またはそれらの混合物を含み、そして１種以上の、エタノール（重量で２０％まで）のような当業者に公知の共溶媒、および／または１種以上の、オレイン酸または三オレイン酸ソルビタンのような界面活性剤、および／または１種以上の、ラクトースのような充填剤を含み得る。該組成物が乾燥粉末製剤を構成するとき、それは、好ましくは、例えば、１０ミクロンまでの粒径を有する式Ｉの化合物を含み、要すれば所望の粒子サイズ分布の、ラクトースのような希釈剤または担体を一緒に含んでいてよく、そして湿度による生成物の性能の低下に対

する保護を助ける化合物、例えばステアリン酸マグネシウムを含む。該組成物がネブライザー製剤を含むとき、それは、好ましくは、例えば、水含有ビヒクル、エタノールまたはプロピレングリコールなどの共溶媒、およびスタビライザー（それは界面活性剤であり得る）中に、溶解されたかまたは懸濁された式Ｉの化合物を含む。

【００９８】

本発明はまた、（Ａ）吸入可能形態の、遊離形態またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の形態の、式Ｉの化合物；（Ｂ）吸入可能形態のかかる化合物を、吸入可能形態の薬学的に許容される担体と共に含む吸入可能薬剤；（Ｃ）吸入装置と共に、吸入可能形態のかかる化合物を含む医薬品；および、（Ｄ）吸入可能形態のかかる化合物を含む吸入装置、を含む。

【００９９】

本発明の実行に用いられる投与量は、もちろん、例えば処置される特定の状態、望まれる効果および投与方法に依存して変化するであろう。一般的に、吸入による投与に適する１日投与量は、患者当たり０．０００１から３０ｍｇ／ｋｇ、典型的に０．０１から１０ｍｇ程度であり、経口投与に適する１日投与量は、０．０１から１００ｍｇ／ｋｇ程度である。

【０１００】

本発明を、下記の実施例により説明する。

【実施例】

【０１０１】

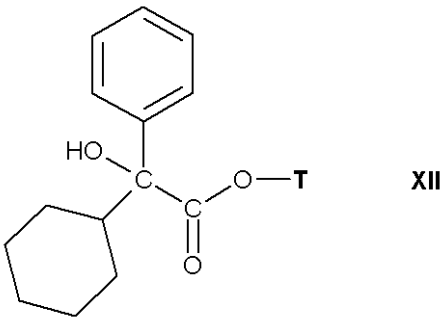
実施例

これらの実施例の全ての化合物は、最初、４級窒素原子におけるジアステレオマー混合物として単離される。個々のジアステレオマーが、これらの実施例において示されるとき、それは、かかる混合物の分別結晶により単離される。これらの単一の異性体の立体化学を、ｎｍｒおよび／またはｘ線結晶法により決定する。

【０１０２】

とりわけ好ましい式Ｉの化合物には、式ＸＩＩ

【化１７】



XII

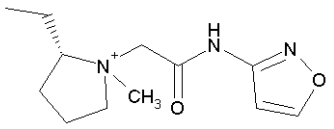
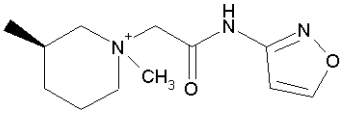
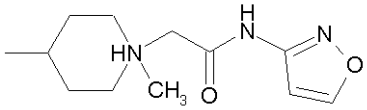
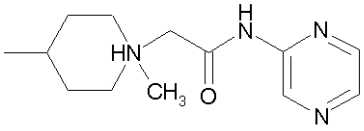
［式中、Ｔは、下記の表１に示す通りである。］

で示される化合物が含まれる（製造方法は以下に記載する）。全ての化合物は、第４級アンモニウム塩である。表は、質量分析データも示す。関連する対イオンを、関連する製造方法にて同定する。

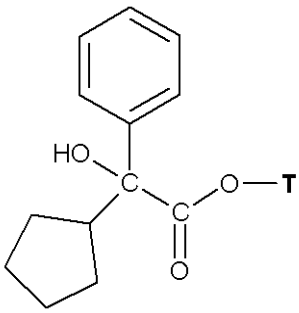
【０１０３】

【表１】

表１

実施例	T	M/s M+
1		456.5
2		456.5
3		456.2
4		467.2

【０１０４】
さらにとりわけ好ましい式Ｉの化合物は、式ＸＩＩＩ
【化１８】

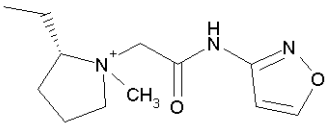
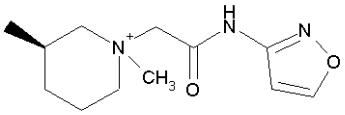
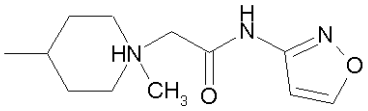
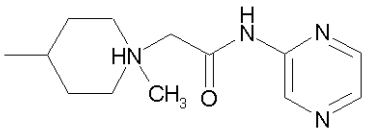
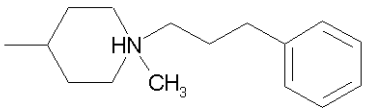
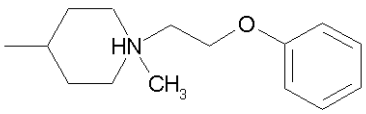


XIII

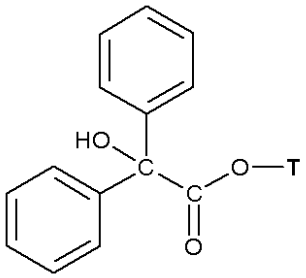
［式中、Ｔは、下記の表２に示す通りである。］
で示される化合物である（製造方法は以下に記載する）。全ての化合物は、第４級アンモニウム塩である。表は、質量分析データも示す。関連する対イオンを、関連する製造方法にて同定する。
【０１０５】

【表２】

表２

実施例	T	M/s M+
5		442.4
6		442.5
7		442.2
8		453.2
9		436.5
10		438.5

【０１０６】
さらにとりわけ好ましい式Ｉの化合物は、式ＸＩＶ
【化１９】

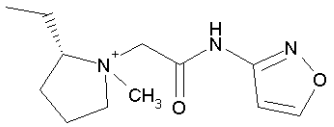
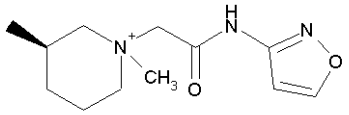
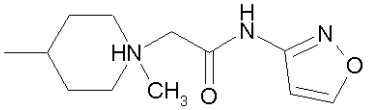
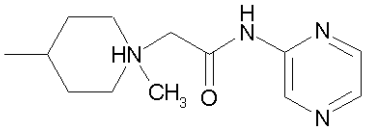
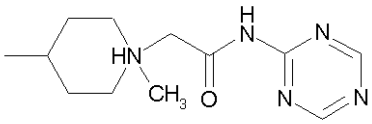


XIV

［式中、Ｔは、下記の表３に示す通りである。］
で示される化合物である（製造方法は以下に記載する）。全ての化合物は、第４級アンモニウム塩である。表は、質量分析データも示す。関連する対イオンを、関連する製造方法にて同定する。
【０１０７】

【表３】

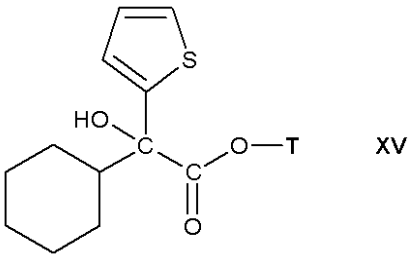
表３

実施例	T	M/s M+
11		450.4
12		450.5
13		450.1
14		461.2
15		462.2

【０１０８】

さらにとりわけ好ましい式Ｉの化合物は、式ＸＶ

【化２０】



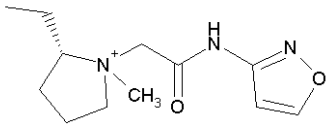
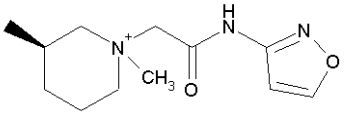
［式中、Ｔは、下記の表４に示す通りである。］

で示される化合物である（製造方法は以下に記載する）。両方の化合物は、第４級アンモニウム塩である。表は、質量分析データも示す。関連する対イオンを、関連する製造方法にて同定する。

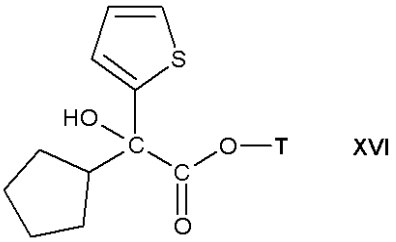
【０１０９】

【表４】

表４

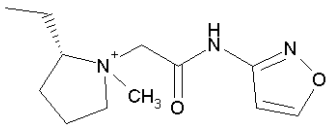
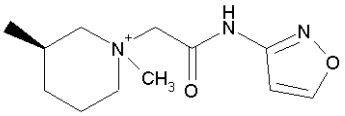
実施例	T	M/s M+
16		462.4
17		462.4

【０１１０】
その上、さらにとりわけ好ましい式Ｉの化合物は、式ＸＶＩ
【化２１】



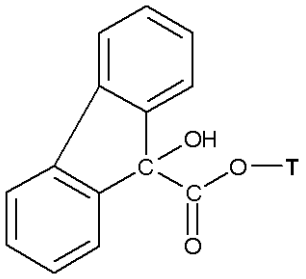
［式中、Ｔは、下記の表５に示す通りである。］
で示される化合物である（製造方法は以下に記載する）。両方の化合物は、第４級アンモニウム塩である。表は、質量分析データも示す。関連する対イオンを、関連する製造方法にて同定する。
【０１１１】
【表５】

表５

実施例	T	M/s M+
18		448.5
19		448.4

【０１１２】
その上、さらにとりわけ好ましい式Ｉの化合物は、式ＸＶＩＩ

【化２２】



XVII

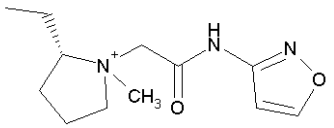
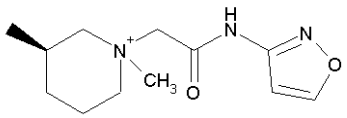
［式中、Ｔは、下記の表６に示す通りである。］

で示される化合物である（製造方法は以下に記載する）。両方の化合物は、第４級アンモニウム塩である。表は、質量分析データも示す。関連する対イオンを、関連する製造方法にて同定する。

【０１１３】

【表６】

表６

実施例	T	M/s M+
20		448.2
21		448.4

【０１１４】

中間体化合物の製造

用いた略語は、以下の通りである：ＤＣＭは、ジクロロメタン、ＤＭＦは、ジメチルホルムアミド、そしてＤＭＳＯは、ジメチルスルホキシド、ＨＰＬＣは、高速液体クロマトグラフィー、ＴＨＦは、テトラヒドロフラン、ＬＣ－ＭＳは、液体クロマトグラフィー質量分析、ＣＤＩは、１，１’－カルボニル－ジイミダゾールである。

【０１１５】

中間体Ａ

２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド：

ジエチルエーテル（１００ｍｌ）中、ブロモアセチルブロミド（５．３６ｍｌ、６１．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、－４０℃にて、ジエチルエーテル（２０ｍｌ）中、３－アミノイソオキサゾール（５．０ｍｌ、６７．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（８．５ｍｌ、６１．４ｍｍｏｌ）の溶液を２０分かけて滴下する。さらにジエチルエーテル（５０ｍｌ）を添加し、３時間撹拌する。反応混合物をろ過し、その後、溶液を、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液、１Ｍ塩酸および塩水で洗浄する。濃縮後、フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／イソヘキサン　４：７）により精製し、表題化合物を白色固体として得る。

【０１１６】

中間体Ｂ

（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド

工程Ｂ１：（Ｒ）－ピロリジン－１，２－ジカルボン酸２－ｔｅｒｔ－ブチルエステル１－エチルエステル：

アルゴンの不活性雰囲気下、ＤＣＭ（２５０ｍｌ）中、（Ｒ）－ピロリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１６．１１ｇ、９４．１ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（２６ｍｌ、１８８ｍｍｏｌ）と処理し、その後、氷浴中で０℃まで冷却する。この冷却溶液に、クロロギ酸エチル（８．９９ｍｌ、９４．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を、３時間０℃で撹拌する。反応混合物を、１Ｍ ＨＣｌ（２×１００ｍｌ）、水、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮し、表題化合物を透明油として得る。

【０１１７】

工程Ｂ２：（（Ｒ）－１－メチル－ピロリジン－２－イル）－メタノール：

冷却（０℃）した、水素化リチウムアルミニウム（ＴＨＦの１Ｍ溶液２００ｍｌ、２０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、ＴＨＦ（３００ｍｌ）中（Ｒ）－ピロリジン－１，２－ジカルボン酸２－ｔｅｒｔ－ブチルエステル１－エチルエステル（２２．８６ｇ、９４．１ｍｍｏｌ）のカニューレによる滴下で処理する。添加後、反応混合物を、一晩撹拌しながら室温まで温める。その後、溶液を、ロッシェル塩（１０ｇ）と共に処理し、反応を部分的にクエンチし、３０分後、反応混合物を冷却し（０℃）、温度が１０℃を超えないようにしながら、水（５０ｍｌ）を滴下する。溶媒を、真空下で除去し、残渣を、クロロホルム：イソプロピルアルコール（３００ｍｌの７：３混合物）中に取り出し、室温で３時間撹拌する。得られる懸濁物をろ過により除去し、ろ液を真空下で濃縮する。得られる油を、クーゲルロール（Ｋｕｇｅｌｒｏｈｒ）装置での蒸留により精製し、表題化合物を透明油として得る。

【０１１８】

工程Ｂ３：（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド：

アセトニトリル（９５ｍｌ）中、２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド（中間体Ａ）（３．９ｇ、１９１ｍｍｏｌ）の溶液に、アセトニトリル（５ｍｌ）中、（（Ｒ）－１－メチル－ピロリジン－２－イル）－メタノール（２．２ｇ、１９１ｍｍｏｌ）を添加する。反応混合物を、室温で３時間撹拌し、その後、溶媒を真空下で除去する。得られる油を、アセトニトリル中に取り出し、その後、酢酸エチルを添加する。得られる濁った溶液を、室温で３０分間撹拌する。その後、上清をデカントにより除去し、固体を２日かけて真空下で乾燥させ、表題化合物を得る。

【０１１９】

中間体Ｃ

（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド

工程Ｃ１：（Ｒ）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル：

冷却（０℃）した、水／ジオキサン（２００ｍｌの１：１混合物）中、（Ｒ）－３－ヒドロキシピペリジン塩酸塩（５．０ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）を含む溶液に、炭酸水素ナトリウム（１０．７ｇ、１２７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ジ－ｔ－ブチルジカルボナート（９．１１ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）を少しずつ添加する。反応混合物を、室温まで温め、２日間撹拌する。得られる懸濁液を、セライト（登録商標）フィルター材を通してろ過し、ジオキサンで洗浄する。ろ液を真空下で濃縮し、溶媒を半分除去し、その後、２Ｍクエン酸を用いてｐＨ３まで酸性化する。この溶液を、ＤＣＭ（３×１００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、真空下で濃縮し、表題生成物を褐色油として得る。

【０１２０】

工程Ｃ２：（Ｒ）－１－メチル－ピペリジン－３－オール：

この化合物を、（Ｒ）－ピロリジン－１，２－ジカルボン酸２－ｔｅｒｔ－ブチルエステル１－エチルエステル（工程Ｂ１）を、（Ｒ）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カ

ルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（工程Ｃ１）に置き換えて、（（Ｒ）－１－メチル－ピロリジン－２－イル）－メタノール（工程Ｂ２）と同様の方法により製造する。

【０１２１】

工程Ｃ３：（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド：

（Ｒ）－１－メチル－ピペリジン－３－オール（１．１５ｇ、１０ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド（中間体Ａ）（２．２５ｇ、１１ｍｍｏｌ）を共に、クロロホルム／アセトニトリル（２０ｍｌの１：１混合物）中、室温で１時間撹拌する。溶媒を真空下で除去し、得られる油を、Ｃ－１８逆相カラムクロマトグラフィー（溶離剤－水：アセトニトリル、０％から３０％アセトニトリルまで）を用いて精製し、表題化合物を得る。

【０１２２】

中間体Ｄ

シクロペンチル－Ｈ－ヒドロキシ－チオフェン－２－イル－酢酸

エーテル（５ｍｌ）中、マグネシウム（０．２３２ｇ、９．７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、アルゴン雰囲気下、ヨウ素（触媒量）を添加する。５分後、反応混合物を、１０分かけて、エーテル（５ｍｌ）中シクロペンチルブロミド（２ｍｌ、９．７ｍｍｏｌ）と少しずつ処理し、その後、室温で２０分間撹拌する。一方、エーテル（１０ｍｌ）中、２－チオフェングリオキシル酸（thiopheneglyoxcylic acid）（１ｇ、６．５ｍｍｏｌ）を含む第二の反応容器を０℃まで冷却し、水素化ナトリウム（０．２６ｇの鉱物油中６０％分散、６．５ｍｍｏｌ）と処理する。反応混合物を３０分間撹拌し、その後、グリニャール試薬（上記の通りに製造）を、５分かけて少しずつ添加する。室温で４時間攪拌後、反応混合物を、水（１００ｍｌ）と酢酸エチル（１００ｍｌ）の間に分配させる。水層を、１Ｍ塩酸を用いてｐＨ１まで酸性化し、その後、酢酸エチル（５０ｍｌ）を用いて抽出する。有機部分を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させ、表題化合物を黄色固体として得る。

【０１２３】

中間体Ｅ

シクロヘキシル－ヒドロキシ－チオフェン－２－イル－酢酸

この化合物を、シクロペンチルマグネシウムブロミドをシクロヘキシルマグネシウムブロミドに置き換えて、シクロペンチル－Ｈ－ヒドロキシ－チオフェン－２－イル－酢酸（中間体Ｄ）の製造に用いた方法と同様の方法により製造する。

【０１２４】

中間体Ｆ

ヒドロキシ－ジフェニル－酢酸１－メチル－ピペリジン－４－イル エステル

シクロヘキサン（３００ｍｌ）中、１－メチル－ピペリジン－４－オール（２０ｇ、１７０ｍｍｏｌ）およびメチルベンジレート（methyl benzylate）（６３．１ｇ、２５０ｍｍｏｌ）を含む溶液を、６０℃まで加熱し、ナトリウム（０．３９ｇ、１７ｍｍｏｌ）と少しずつ処理する。その後、反応混合物を、５時間８５℃まで加熱し、その後、室温で一晩冷却する。混合物をろ過し、固体をシクロヘキサンで洗浄する。得られる粗残渣を、真空下で乾燥させ、温アセトニトリルから再結晶し、表題化合物を得る。

【０１２５】

中間体Ｇ

２－ブロモ－Ｎ－ピラジン－２－イル－アセトアミド

この化合物を、３－アミノイソオキサゾールを２－アミノピラジンに置き換えて、２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド（中間体Ａ）と同様の方法により製造する。

【０１２６】

中間体Ｈ

４－ヒドロキシ－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリ

ジニウムブロミド

この化合物を、（Ｒ）－１－メチル－ピペリジン－３－オール（工程Ｃ３）を、１－メチル－ピペリジン－４－オールに置き換え、２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド（中間体Ａ）を、２－ブロモ－Ｎ－ピラジン－２－イル－アセトアミド（中間体Ｇ）に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｃ）と同様の方法により製造する。

【０１２７】

中間体Ｉ

４－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、（Ｒ）－１－メチル－ピペリジン－３－オール（工程Ｃ３）を１－メチル－ピペリジン－４－オールに置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｃ）と同様の方法により製造する。

【０１２８】

中間体Ｊ

２－ブロモ－Ｎ－［１，３，５］トリアジン－２－イル－アセトアミド

この化合物を、３－アミノイソオキサゾールを［１，３，５］トリアジン－２－イルアミンに置き換えて、２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド（中間体Ａ）と同様の方法により製造する。

【０１２９】

中間体Ｋ

４－ヒドロキシ－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、（Ｒ）－１－メチル－ピペリジン－３－オール（工程Ｃ３）を１－メチル－ピペリジン－４－オールに置き換え、２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド（中間体Ａ）を３－フェニルプロピルブロミドに置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｃ）と同様の方法により製造する。

【０１３０】

中間体Ｌ

４－ヒドロキシ－１－メチル－１－（２－フェノキシ－エチル）－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、（Ｒ）－１－メチル－ピペリジン－３－オール（工程Ｃ３）を１－メチル－ピペリジン－４－オールに置き換え、２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド（中間体Ａ）を２－フェノキシ－エチルブロミドに置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｃ）と同様の方法により製造する。

【０１３１】

特定の実施例の化合物の製造

実施例１

（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド

ＤＭＦ（２ｍｌ）中、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（中間体Ｂ）（０．２３０ｇ、０．７１８ｍｍｏｌ）を含む溶液に、水素化ナトリウム（０．０５７ｇ、油中６０％分散、１．４４ｍｍｏｌ）を少しずつ添加する。懸濁液を、室温で２時間撹拌する。一方、第二の反応容器において、ＤＭＦ（２ｍｌ）中、シクロヘキシル－ヒ

ドロキシ－フェニル－酢酸（０．１６０ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＣＤＩ（０．１１ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）と一度に処理する。反応混合物を、室温で２時間撹拌する。得られるＣＤＩ中間体を、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミドのナトリウム塩を含む該反応容器に添加し、反応混合物を、室温で２．５時間撹拌する。反応混合物を、水（２ｍｌ）およびＨＢｒ（４８％水溶液）０．１３ｍｌで希釈し、Ｃ－１８逆相カラムクロマトグラフィー（溶離剤－水：アセトニトリル、０％から１００％アセトニトリルまで）を用いて精製し、表題化合物を得る。

【０１３２】

実施例２

（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イル－カルバモイル－メチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル－メチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（中間体Ｂ）を（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｃ）に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（実施例１）と同様の方法により製造する。

【０１３３】

実施例３

４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルエチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル－メチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（中間体Ｂ）を４－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｉ）に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（実施例１）と同様の方法により製造する。

【０１３４】

実施例４

４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル－メチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（中間体Ｂ）を４－ヒドロキシ－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｈ）に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（実施例１）と同様の方法により製造する。

【０１３５】

実施例５

（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イル－カルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をシクロペンチル－マンデル酸に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イ

ルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（実施例１）と同様の方法により製造する。

【０１３６】

実施例６

（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル－メチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をシクロペンチル－マンデル酸に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（実施例２）と同様の方法により製造する。

【０１３７】

実施例７

４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をシクロペンチル－マンデル酸に置き換えて、４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（実施例３）と同様の方法により製造する。

【０１３８】

実施例８

４－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をシクロペンチル－マンデル酸に置き換えて、４－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド（実施例４）と同様の方法により製造する。

【０１３９】

実施例９

４－（（Ｒ）－２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル－メチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（中間体Ｂ）を４－ヒドロキシ－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｋ）に置き換え、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をシクロペンチル－マンデル酸に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（実施例１）と同様の方法により製造する。

【０１４０】

実施例１０

４－（（Ｒ）－２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（２－フェノキシ－エチル）－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、４－ヒドロキシ－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｋ）を４－ヒドロキシ－１－メチル－１－（２－フェノキシ－エチル）－ピペリジニウムブロミド（中間体Ｌ）に置き換えて、４－（（Ｒ）－２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（３－フェニル－プロピル）－ピペリジニウムブロミド（実施例９）と同様の方法により製造する。

【０１４１】
実施例１１
（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド
この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をベンジル酸に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（実施例１）と同様の方法により製造する。
【０１４２】
実施例１２
（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド：
この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をベンジル酸に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（実施例２）と同様の方法により製造する。
【０１４３】
実施例１３
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド
アセトニトリル（５ｍｌ）中、ヒドロキシ－ジフェニル－酢酸１－メチル－ピペリジン－４－イルエステル（中間体Ｆ）（０．２５ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を含む撹拌溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下、２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド（中間体Ａ）を添加する。反応混合物を、室温で一晩撹拌し、その後、水を添加する。アセトニトリルを真空下で除去し、得られる混合物をきれいなフラスコにデカントにより入れ、一晩置く。形成した固体をろ過し、表題生成物を得る。
【０１４４】
実施例１４
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（ピラジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド
この化合物を、２－ブロモ－Ｎ－イソオキサゾール－３－イル－アセトアミド（中間体Ａ）を２－ブロモ－Ｎ－ピラジン－２－イル－アセトアミド（中間体Ｇ）に置き換えて、４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（実施例１３）と同様の方法により製造する。
【０１４５】
実施例１５
４－（２－ヒドロキシ－２，２－ジフェニル－アセトキシ）－１－メチル－１－（［１，３，５］トリアジン－２－イルカルバモイルメチル）－ピペリジニウムブロミド
アセトニトリル／クロロホルム（２ｍｌの１：１混合物）中、ヒドロキシ－ジフェニル－酢酸１－メチル－ピペリジン－４－イルエステル（中間体Ｆ）（０．３ｇ、０．９ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－Ｎ－［１，３，５］トリアジン－２－イル－アセトアミド（中間体Ｊ）（０．２ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を含む溶液を、アルゴンの不活性雰囲気下、室温で２日間撹拌する。表題生成物を、ＬＣ－ＭＳにより観測する（Ｍ＋４６２．２）。
【０１４６】
実施例１６
（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－

チオフェン－２－イル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をシクロヘキシル－ヒドロキシ－チオフェン－２－イル－酢酸（中間体Ｅ）に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（実施例１）と同様の方法により製造する。

【０１４７】

実施例１７

（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－チオフェン－２－イル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をシクロヘキシル－ヒドロキシ－チオフェン－２－イル－酢酸（中間体Ｅ）に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（実施例２）と同様の方法により製造する。

【０１４８】

実施例１８

（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－チオフェン－２－イル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をシクロペンチル－Ｈ－ヒドロキシ－チオフェン－２－イル－酢酸（中間体Ｅ）に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（実施例１）と同様の方法により製造する。

【０１４９】

実施例１９

（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロペンチル－２－ヒドロキシ－２－チオフェン－２－イル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸をシクロペンチル－Ｈ－ヒドロキシ－チオフェン－２－イル－酢酸（中間体Ｅ）に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（実施例２）と同様の方法により製造する。

【０１５０】

実施例２０

（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウム

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸を９－ヒドロキシ－９－フルオレンカルボン酸に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシメチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド（実施例１）と同様の方法により製造する。

【０１５１】

実施例２１

（１Ｒ／Ｓ，３Ｒ）－３－（９－ヒドロキシ－９Ｈ－フルオレン－９－カルボニルオキシ

メチル）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウム

この化合物を、シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－酢酸を９－ヒドロキシ－９－フルオレンカルボン酸に置き換えて、（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－３－（（Ｒ／Ｓ）－（２－シクロヘキシル－２－ヒドロキシ－２－フェニル－アセトキシ）－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド（実施例２）と同様の方法により製造する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/12 C07D403/12 C07D413/14 A61K31/53 A61K31/42
A61K31/454 A61K31/497 A61P11/08

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)
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)
EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 005, no. 148 (C-072), 18 September 1981 (1981-09-18) & JP 56 079688 A (OTA SEIYAKU KK), 30 June 1981 (1981-06-30) abstract; compounds 5-9	1,7,8
X	JP 54 027570 A (OTA PHARMA) 1 March 1979 (1979-03-01) compounds 2,3,7,9	1,7,8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 052 (C-213), 9 March 1984 (1984-03-09) & JP 58 208270 A (DAINIPPON SEIYAKU KK), 3 December 1983 (1983-12-03) abstract Formula (I')	1,7,8
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family 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 or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle 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 combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 March 2006	20/03/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013897

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 073 645 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD) 9 March 1983 (1983-03-09) claim 1; example 19	1,7,8
X	US 2 746 966 A (BIEL JOHN H) 22 May 1956 (1956-05-22) column 2, line 45 - column 2, line 59	1,7,8
X	WAELBROECK M ET AL: "BINDING PROPERTIED OF NINE 4-DIPHENYL-ACETOXY-N-METHYL-PIPERIDINE (4-DAMP) ANALOGUES TO M1, M2, M3, AND PUTATIVE M4 MUSCARINIC RECEPTOR SUBTYPES" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 105, no. 1, 1992, pages 97-102, XP009037886 ISSN: 0007-1188	1,7-9
A	compound 5	2-6, 10-12
X	SUGAI S ET AL: "STUDIES ON SPASMOLYTICS. II. SYNTHESIS AND ANTICHOLINERGIC ACTIVITIES OF 4-ACYLOXY-1-ALKYL-1-(1,3-DIOXOLAN-4-YLMETHYL)PIPERIDINIUM COMPOUNDS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 32, no. 3, 1984, pages 977-985, XP009037906 ISSN: 0009-2363 compounds 2B,2F,2H,2G	1,7,8
Y	EP 1 302 458 A (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD) 16 April 2003 (2003-04-16) paragraph [0006] - paragraph [0009]	1-12
Y	WO 03/087094 A (ALMIRALL PRODESFARMA S.A; PRAT QUINONES, MARIA; FERNANDEZ FORNER, MARI) 23 October 2003 (2003-10-23) page 1, line 1 - page 3, line 21	1-12
P,X	WO 2005/000815 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; COLLINGWOOD, STEPHEN, PAUL; BAETTIG) 6 January 2005 (2005-01-06) claims 1,13	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/013897

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 56079688	A	30-06-1981	NONE		
JP 54027570	A	01-03-1979	NONE		
JP 58208270	A	03-12-1983	NONE		
EP 0073645	A	09-03-1983	AU	554428 B2	21-08-1986
			AU	8743482 A	03-03-1983
			CA	1175048 A1	25-09-1984
			DE	3274239 D1	02-01-1987
			DK	375882 A	27-02-1983
			ES	8401969 A1	01-04-1984
			JP	1000952 B	10-01-1989
			JP	1518847 C	29-09-1989
			JP	58035177 A	01-03-1983
			PH	17589 A	02-10-1984
			US	4447439 A	08-05-1984
			ZA	8206135 A	27-07-1983
US 2746966	A	22-05-1956	NONE		
EP 1302458	A	16-04-2003	AU	7102701 A	21-01-2002
			CA	2415468 A1	10-01-2003
			WO	0204402 A1	17-01-2002
			US	2003191316 A1	09-10-2003
WO 03087094	A	23-10-2003	AU	2003233967 A1	27-10-2003
			BR	0309167 A	25-01-2005
			CA	2482536 A1	23-10-2003
			CN	1662527 A	31-08-2005
			EP	1497284 A2	19-01-2005
			ES	2206021 A1	01-05-2004
			MX	PA04010076 A	13-12-2004
			US	2005282875 A1	22-12-2005
WO 2005000815	A	06-01-2005	AU	2004251867 A1	06-01-2005
			CA	2526991 A1	06-01-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61K 31/497	*(2006.01)*	A61K 31/497		
A61K 31/445	*(2006.01)*	A61K 31/445		
A61K 31/4515	*(2006.01)*	A61K 31/4515		
A61K 31/53	*(2006.01)*	A61K 31/53		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 29/00		
A61P 11/08	*(2006.01)*	A61P 11/08		
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P 37/08		
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P 7/00		
A61P 11/14	*(2006.01)*	A61P 11/14		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	111	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P 11/00		
C07B 53/00	*(2006.01)*	C07B 53/00	G	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ニール・ジョン・プレス
英国アールエイチ１２・５エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター
(72)発明者 スティーブン・ポール・コリングウッド
英国アールエイチ１２・５エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

Ｆターム(参考) 4C054 AA02 CC02 CC04 DD01 EE01 FF04
4C063 AA01 BB09 CC34 CC43 CC51 DD03 DD10 EE01
4C086 AA01 AA03 BC21 BC48 BC64 BC67 MA01 MA04 NA14 ZA59
ZA61 ZA62 ZB11 ZB13 ZC02
4H006 AA02 AC81