(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本　(11)公開編號： 200927739
(43)公開日： 中華民國98(2009) 年 7 月 1 日

(21)申請案號：097140757　(22)申請日： 中華民國97(2008)年10月24日
(51)Int. Cl.： *C07D309/14 (2006.01)*　*A61K31/35 (2006.01)*
(30)優先權主張： 2007/10/26　美國　60/982,815

(71)申請人： 健生藥品公司 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
比利時
(72)發明人： 李迅 LI, XUN
(72)代理人： 林秋琴；何愛文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數： 17 項　圖式數： 0　共 74 頁

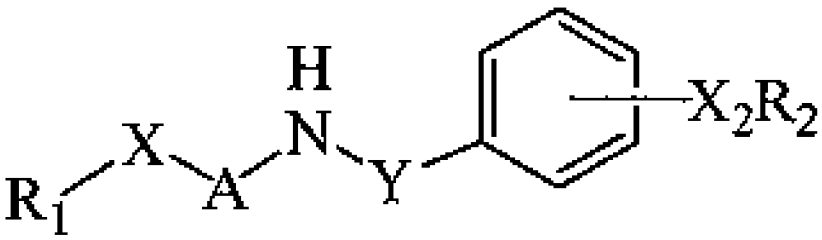
(54)名稱

四級鹽類化合物之合成（二）

SYNTHESIS OF QUATERNARY SALT COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係針對一種具有減少環境影響之方法，用於製備作為CCR2拮抗劑類之苯基胺基取代的四級銨鹽化合物。



(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本　(11)公開編號： 200927739
(43)公開日： 中華民國98(2009) 年 7 月 1 日

(21)申請案號：097140757　(22)申請日： 中華民國97(2008)年10月24日
(51)Int. Cl.： *C07D309/14 (2006.01)*　*A61K31/35 (2006.01)*
(30)優先權主張： 2007/10/26　美國　60/982,815

(71)申請人： 健生藥品公司 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
比利時
(72)發明人： 李迅 LI, XUN
(72)代理人： 林秋琴；何愛文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數： 17 項　圖式數： 0　共 74 頁

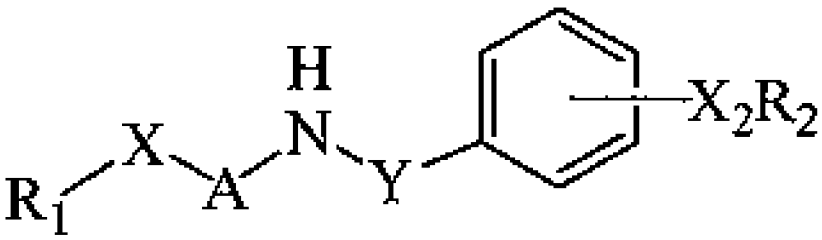
(54)名稱

四級鹽類化合物之合成（二）

SYNTHESIS OF QUATERNARY SALT COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係針對一種具有減少環境影響之方法，用於製備作為CCR2拮抗劑類之苯基胺基取代的四級銨鹽化合物。



(I)

六、發明說明：

相互參照於相關的申請案

本申請案主張於 2007 年 10 月 26 日申請之美國臨時專利申請案 No. 60/982,815 之權益，其整體內容被併入於此作為參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對用於製備四級鹽類化合物之一種方法，這類化合物為化學引誘劑細胞激素受體 2(chemoattractant cytokine receptor 2，CCR2)之拮抗劑類，更明確地說，此方法係針對苯基胺基取代的四級鹽 CCR2 拮抗劑類化合物之一種合成法，此種合成法具有減少的環境衝擊。

【先前技術】

設計一種最適化的化學品製造方法是極常見的一種方法且，被銘記在心的係合成效率的目標、廢棄物減量及使用具有減少健康風險之材料，具有減少環境衝擊的製造合成法可藉由使用儘量少量的有危害的試劑及溶劑，應用一種較安全的合成設計，以提供具有正面環境及經濟影響之一種新穎的、更有效力的及有效成本之方法。本發明的方法，一方面提供一系列有用的醫藥品化合物，一方面消除使用已知的致突變藥劑及氯化的溶劑類，因此，本發明的合成法，藉由使用減量的試劑及溶劑以及較少毒害的試

劑及溶劑，可降低總經濟及環境的影響，並因此減少伴隨的處置成本及物品的總成本。

專利申請 CN2005-10023182 揭露一種方法，用於生產四級銨鹽類，係藉由令三烷基胺與一種鹵化氫反應，在莫耳比例為 1:1 下與線型或分枝的 C10-22 烷基單羥基醇類、在自 0 至 980 KPa(g)、溫度為自 10 至 140℃下，進行自 8 至 240 小時之反應。

專利申請 EP0288857A3 揭露四級銨鹵化物之製法，係在自 50 至 150℃的溫度、加壓、不含溶劑下，藉由莫耳比例為自 1:3 至 1:8 之三級胺類與烷基鹵化物反應製備。

美國專利 4,450,174 揭露抗微生物之四級銨化合物類，特別是癸基烷基二甲基氯化銨，由三級胺與一種一級烷基鹵化物進行典型的烷化反應而得，特別是二癸基甲基胺與氯化甲烷氣體之反應。

美國專利 4,845,289 揭露一種方法，用於移除或減少殘留的三甲基胺氣味，其係來自一種含鹵素的先驅物與三甲基胺的四級化時產生者，係令殘留的三甲基胺與至少一當量的甲基氯化物在至少 50℃的溫度下反應。

美國專利 6,444,846 揭露一種方法，用於製備一種四烷基銨鹵化物，使用催化性量的乙腈於加壓及加溫的烷基鹵化物及三烷基胺反應且其中四氟硼酸鹽可接著被製備。

美國專利公告 2006/0293379，以其整體及全部訴求被併入於此為參考，揭露可使用本發明的方法製備之式(I)的 CCR2 拮抗劑化合物類，此外，被引述於此之所有其他

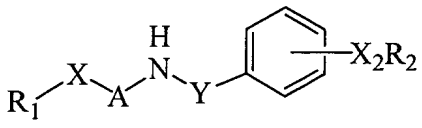
文件，以其整體內容及所有訴求被併入於此為參考。

式(Ia)的化合物也被揭露於美國專利公告2006/0293379中且被稱之為[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨化合物17且其合成法被揭露於同一文件中之實例1。

【發明內容】

本發明之扼要說明

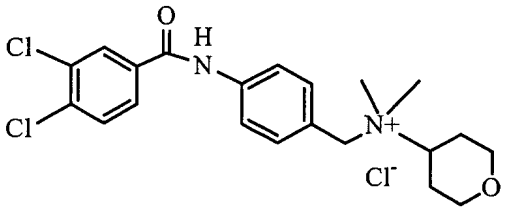
本發明廣義地關於製備式(I)的一種四級鹽化合物之方法：



(I)

其中 R_1、X、A、Y及 X_2R_2 之定義如前。

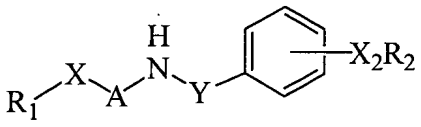
本發明也關於製備式(Ia)的一種四級鹽化合物之方法：



(Ia)。

本發明之詳細說明

本發明廣義地關於製備式(I)的一種四級鹽化合物之方法:



(I)

其中

A 為羰基、硫羰基或磺醯基;

X 為一種鍵結或-CH=CH-;

R_1 為挑選自芳基、C_5-C_{15}環烷基或雜環基,

其中芳基為選擇地經一或多個以下取代基取代: 低級烷基、-$(CH_2)_n$-CF_3、低級烷氧基、烷氧基羰基、氰基、鹵素或選擇地經低級烷基、-$(CH_2)_n$-CF_3、低級烷氧基、烷氧基羰基、氰基或鹵素取代之苯基,

其中 C_5-C_{15} 環烷基為選擇地經一或多個以下取代基取代: 低級烷基、-$(CH_2)_n$-CF_3、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代之芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素,或

其中雜環基為選擇地經一或多個以下取代基取代: 低級烷基、-$(CH_2)_n$-CF_3、低級烷氧基、芳基、芳基-低級烷基、經鹵素取代的芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素; 且

其中 n 為 0、1、2、3 或 4;

Y 為一種鍵結或或-CH_2-;

X_2 為-$(CH_2)_m$-,其中 m 為 1 或 2;

R_2 為$-N^+(R_4R_5)-ZR_3$;

Z 為$-(CH_2)_p-$，其中 p 為 0、1 或 2;

R_3 為挑選自芳基、C_5-C_{15}環烷基或雜環基，

其中芳基為選擇地經一或多個以下取代基取代: 低級烷基、$-(CH_2)_n-CF_3$、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代的芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素，

其中 C_5-C_{15} 環烷基為選擇地經一或多個以下取代基取代: 低級烷基、$-(CH_2)_n-CF_3$、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代之芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素，或

其中雜環基為選擇地經一或多個以下取代基取代: 低級烷基、$-(CH_2)_n-CF_3$、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代的芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素; 且

其中，當雜環基為經由碳原子環成員被附接且一個雜原子環成員為相鄰於所述碳原子時，則 p 為 1 或 2; 且

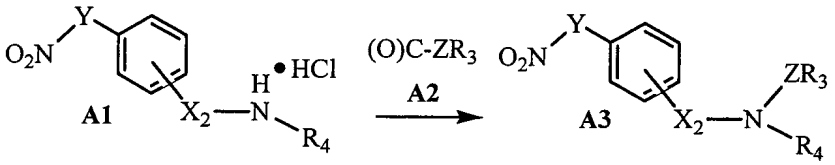
R_4及R_5各自獨立地為低級烷基或低級烯基;或者

替代地，R_4及R_5一起與式(I)中的氮原子形成共 5 至 9 個環原子之一種雜環基環，其選擇地含有一個氧或硫原子為環原子，其中雜環基之環氮原子為經取代以一個低級烷基或低級烯基以形成一種四級鹽，且其中$-ZR_3$為不存在且此雜環基環為選擇地經芳基取代，其為選擇地帶有一或多個的以下取代基: 低級烷基、$-(CH_2)_n-CF_3$、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代的芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素;

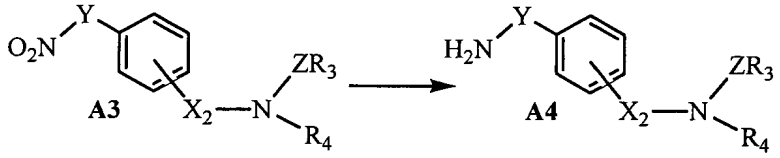
根據圖表 A，包括以下步驟:

圖表 A

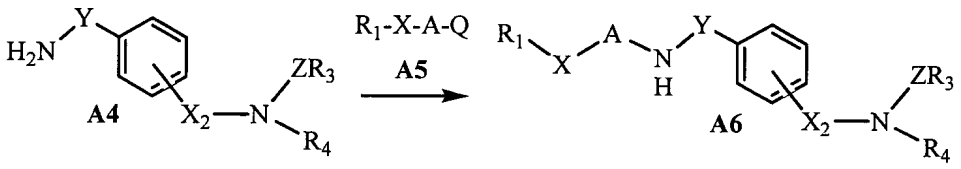
步驟 A: 令一種化合物 **A1** 氫氯酸鹽與一種醛或酮化合物 **A2** 反應，製得化合物 **A3**:



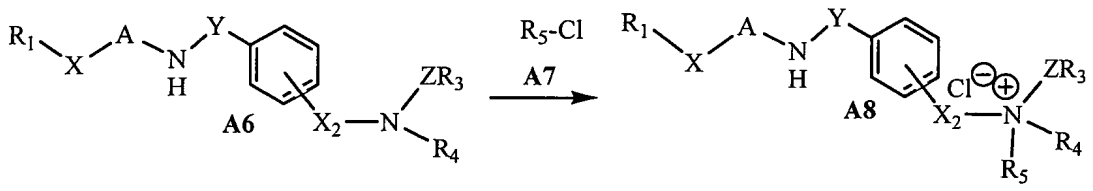
步驟 B: 在一種金屬化反應試劑存在下，令化合物 **A3** 反應，製得化合物 **A4**:



步驟 C: 令化合物 **A4** 與化合物 **A5**(其中 Q 代表一種釋離基，例如氯離子或氫氧基)反應，製得化合物 **A6**:



步驟 D: 令化合物 **A6** 與一種氯化的烷基化合物 **A7** 反應，製得四級鹽化合物 **A8**，式(I)的代表性化合物:



在步驟 A.，所出示之反應係得自 Shiroshi, et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2049 及 Hashimoto et al., *Org. Proc. R&D*, 2002, 6, 70)。

步驟 A.中，化合物 **A1** 與化合物 **A2** 的反應係於一種溶劑內，例如，在 CH_2Cl_2 等等內進行，接著逐步添加 Et_3N 及 $NaB(OAc)_3H$。

步驟 B.中，化合物 **A3** 的反應使用一種金屬化還原試劑，例如，於濃鹽酸內之 $SnCl_2 \cdot H_2O$ 等等，且於溶劑，像是 THF 等等內進行。

步驟 C.中，化合物 **A4** 與化合物 **A5** 的反應係在溶劑混合物內進行，例如於 THF 內之 Et_3N 等等中進行。

步驟 D.中，化合物 **A6** 與化合物 **A7** 的反應係在加壓及升溫下，藉由添加化合物 **A7** 至溶解於溶劑之化合物 **A6** 溶液內進行。

步驟 D.中使用的溶劑係挑選自包括正-丁醇、甲苯、IPA、EtOH、丙酮、MeCN、DMF、THF 等等以及彼等之混合物，其中反應的條件包括升高的溫度及壓力，更明確地說，所用溶劑的選擇要視反應溫度及壓力條件而定，其中溫度要低於在特定壓力下的溶劑之沸點。

再者，被選用的溫度及壓力視所用的設備而定，本方

法參數的範圍意欲包括那些本技藝中的行家所知可能被使用以達到本發明的目的之所有溫度及壓力配置，例如，溫度的範圍可為自約 20℃至約 200℃，或自約 50℃至約 120℃的範圍，或自約 80℃至約 100℃的範圍且或約為 100℃。

本發明的一具體實施例中，步驟 D.中所使用的溶劑為挑選自包括正-丁醇及甲苯。

本發明的一具體實施例中，步驟 D.中所使用的反應壓力為自約 15 psi 至約 200 psi 的範圍，或自約 15 psi 至約 100 psi 的範圍，或自約 15 psi 至約 50 psi 的範圍，或自約 15 psi 至約 25 psi 的範圍，或自約 20 psi 至約 25 psi 的範圍，或約 22 psi。

本發明的一具體實施例中，化合物 **A6**:化合物 **A7** 之莫耳比例為自約 1:3 至約 1:8，或自約 1:3 至約 1:5，或為約 1:3。

U.S.專利公告 2006/0293379 揭露下述的化合物為四級碘化物鹽化合物類，下述代表性之式(I)的四級氯化物鹽化合物類，可根據發明的方法製備且被挑選自包括:

化合物	名稱
1	(4-{[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-環己基-二甲基-氯化銨，
2	{4-[(3-溴-苯甲醯基胺基)-甲基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

3 環己基-二甲基-{4-[(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-甲基]-苄基}-氯化銨，

4 (4-{[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

5 (4-{[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

6 (4-苯甲醯基胺基-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

7 [3-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

8 [3-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

9 [4-(2,3-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

10 [4-(2,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

11 [4-(2,5-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

12 [4-(2,6-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

13 [4-(2-氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

14 雙環并[2.2.1]庚-2-基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

15 (2*S*)-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

16 (2*R*)-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

18 [4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基甲基)-氯化銨，

19 [4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

20 [4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-硫吡喃-4-基)-氯化銨，

21 [4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-乙基-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

22 [4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-甲基-丙基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

23 [4-(3,5-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

24 [4-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

25 [4-(3-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

26 [4-(3-氯-4-氟-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

27 [4-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

28 [4-(3-氯-4-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

29 [4-(3-氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

30 [4-(3-氰基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

31 [4-(3-甲氧基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

32 [4-(4-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

33 [4-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

34 [4-(4-氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

35 [4-(5-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

36 {2-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苯基]-乙基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

37 {2-[4-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苯基]-乙基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

38 {3-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

39 {4-[(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-甲基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

40 {4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

41 {4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-硫吡喃-4-基)-氯化銨，

42 {4-[3-(3,5-二氟-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

43 {4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

44 {4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-硫吡喃-4-基)-氯化銨，

45 {4-[3-(3-氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

46 {4-[3-(3-氟-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

47 {4-[3-(4-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

48 1-(4-{[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-1-甲基-氯化六氫吡啶，

49 1-(4-{[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-1-甲基-氯化六氫吡啶，

50 1-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-1-甲基-氯化六氫吡啶，

51 1-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-1-甲基-氯化吡咯啶，

52 1-{3-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-1-甲基-氯化六氫吡啶，

53 1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-1-甲基-氯化六氫吡啶，

54 1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-六氫吡咁-1-鎓氯化物，

55 1-{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-1-甲基-氯化六氫吡啶，

56 1-甲基-1-[3-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-氯化六氫吡啶，

57 1-甲基-1-{4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-氯化六氫吡啶，

58 4-(4-{[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-4-甲基-嗎啉-4-鎓氯化物，

59 4-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-4-甲基-嗎啉-4-鎓氯化物，

60 4-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-4-甲基-嗎啉-4-鎓氯化物，

61 4-{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-4-甲基-嗎啉-4-鎓氯化物，

62 4-甲基-4-(4-{[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-嗎啉-4-鎓氯化物，

63 烯丙基-{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-甲基-(四氫-硫吡喃-4-基)-氯化銨，

64 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-(4-{[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-氯化銨，

65 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-[3-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-氯化銨，

66 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-[4-(3-間-甲苯基-丙烯醯基胺基)-苄基]-氯化銨，

67 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-[4-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-氯化銨，

68 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-{4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-氯化銨，

69 二甲基-[4-(3-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

70 環庚基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

71 環己基-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

72 {4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

73 [4-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苄基]-環己基-二甲基-氯化銨，

74 環己基-二甲基-[4-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-氯化銨，

75 環己基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

76 [4-(3-氯-4-氟-苯甲醯基胺基)-苄基]-環己基-二甲基-氯化銨，

77 環己基-[4-(2,3-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

78 環己基-[4-(2,6-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

79 [4-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-苄基]-環己基-二甲基-氯化銨，

80 [4-(3-氯-4-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-環己基-二甲基-氯化銨，

81 環己基-[4-(2,5-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

82 環戊基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

83 環己基-{3-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

84 環己基-{3-[3-(4-氟-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

85 二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

86 環己基-二甲基-{4-[(4'-甲基-聯苯基-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

87 二甲基-{4-[(4'-甲基-聯苯基-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

88 {4-[(聯苯基-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

89 二甲基-{4-[(萘-1-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

90 二甲基-{4-[(萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

91 乙基-甲基-{4-[(萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

92 甲基-{4-[(萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-丙基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

93 {4-[(7-溴-萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

94 {4-[(7-溴-萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

95 {4-[(6-溴-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

96 {4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

97 {4-[(6-溴-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

98 {4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

99 (4-{[(6-溴-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

100 {4-[(5,7-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

101 環己基-{4-[(5,7-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

102 {4-[(6,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

103 二甲基-{4-[(6-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

104 {4-[(6-甲氧基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

105 環己基-二甲基-{4-[(6-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

106 環己基-{4-[(6-甲氧基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

107 環己基-{4-[(6,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

108 (2*R*)-{4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

109 (2*S*)-{4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

110 (2*S*)-雙環并[2.2.1]庚-2-基-{4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

111 雙環并[2.2.1]庚-2-基-{4-[(6,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

112 二甲基-{4-[(8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

113 環己基-二甲基-{4-[(8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

114 {4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

115 {4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

116 環己基-{4-[(7,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

117 雙環并[2.2.1]庚-2-基-{4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

118 {4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環庚基-二甲基-氯化銨，

119 {4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環戊基-二甲基-氯化銨，

120 {4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

121 (4-{[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

122 {4-[(6,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

123 環己基-{4-[(6-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

124 環己基-{4-[(5-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

125 環己基-二甲基-{4-[(6-三氟甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

126 環己基-{4-[(8-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

127 環己基-二甲基-{4-[(7-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

128 環己基-{4-[(7-甲氧基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

129 {4-[(6-第三-丁基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

130 二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-{4-[(6-三氟甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

131 {4-[(5-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

132 {4-[(6-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

133 環己基-二甲基-{4-[(5-三氟甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

134 環己基-二甲基-{4-[(8-三氟甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

135 {4-[(3H-苯并[f]吃烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

136 1-{4-[(3H-苯并[f]吭烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-1-甲基-氯化吡咯啶，

137 {4-[(3H-苯并[f]吭烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

138 {4-[(3H-苯并[f]吭烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-4-基)-氯化銨，

139 4-{4-[(3H-苯并[f]吭烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-4-甲基-嗎啉-4-鎓氯化物，

140 {4-[(3H-苯并[f]吭烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基甲基)-氯化銨，

141 (4-{[(3H-苯并[f]吭烯-2-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

142 (4-{[(3-溴-8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

143 {4-[(3-溴-8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

144 {4-[(3-溴-8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

145 1-{4-[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-1-甲基-氯化吡咯啶，

146 環己基-{4-[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

147 {4-[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

148 (4-{[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

149 二甲基-(4-{[(2-甲基-5-苯基-呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

150 [4-({[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-甲基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

151 二甲基-{4-[(2-甲基-5-苯基-呋喃-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

152 {4-[(苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

153 (4-{[5-(4-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

154 (4-{[5-(4-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-苄基)-環己基-二甲基-氯化銨，

155 {4-[(5-氯-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

156 {4-[(5-氯-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

157 {4-[(苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

158 二甲基-{4-[(1-甲基-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

159 {4-[(5-氯-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

160 {4-[(5-溴-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

161 二甲基-{4-[(1-甲基-1H-吲哚-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

162 {4-[(1-苄基-1H-吲哚-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

163 環己基-二甲基-{4-[(1-甲基-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

164 {4-[(5-氯-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

165 (2*S*)-{4-[(5-氯-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

166 雙環并[2.2.1]庚-2-基甲基-{4-[(5-氯-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

167 {4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

168 環己基-{4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

169 雙環并[2.2.1]庚-2-基-{4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

170 (4-{[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

171 {4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

172 {4-[(5-溴-吡啶-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

173 {4-[(2-氯-吡啶-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

174 {4-[(3-氯-苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

175 {4-[(2,5-二氯-噻吩-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

176 {4-[(苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

177 {4-[(苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，以及

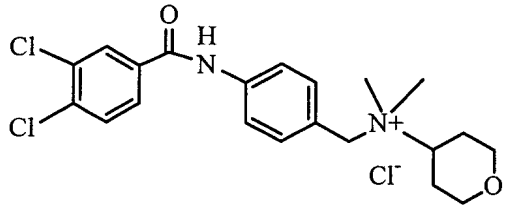
178 {4-[(3-氯-苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨。

本發明的討論

如前面圖表A中所示，本發明的具規模化方法不同於美國專利公告 2006/0293379 中揭露的製備式(I)之四級碘化物鹽化合物類之方法，所揭露之方法需要一種離子交換步驟並使用甲基碘及二氯甲烷，本發明在此所描述之方法省去離子交換步驟、不需使用甲基碘及二氯甲烷且使用減量的溶劑類。

本發明也關於一種用於製備式(Ia)之四級鹽化合物之

方法:



(Ia),

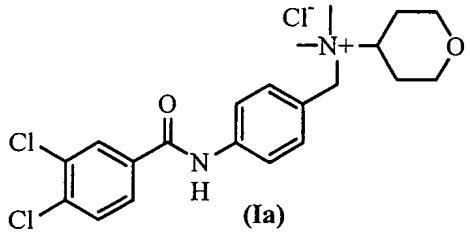
其中式(Ia)之化合物係被揭露於美國專利公告 2006/0293379 中之[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨化合物 17。

美國專利公告 2006/029337 也揭露實例 1 以描述一種四級碘化物鹽先驅物之製備法及接著的轉換其成四級氯化物鹽[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨化合物 17。然而，本發明的方法能夠直接製備被標記為式(Ia)之四級氯化銨鹽化合物 17 以及被揭露於美國專利公告 2006/029337 中之代表性式(I)化合物。

圖表 B 代表一種方法，藉由直接沈澱法，用於製備式(Ia)之四級鹽化合物。

圖表 B

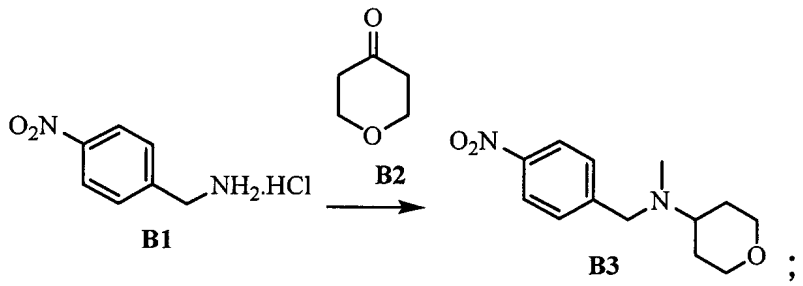
一種用於製備式(Ia)的四級鹽化合物之方法:



(Ia)

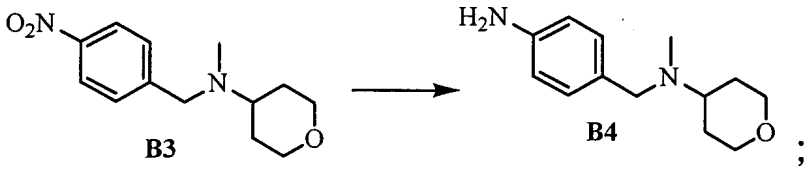
包括以下步驟:

步驟 A.: 令一種化合物 **B1** 氫氯酸鹽與一種化合物 **B2** 反應，製得一種化合物 **B3**:



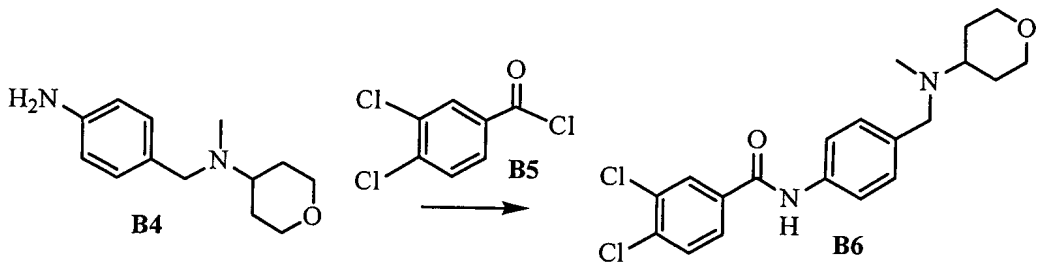
;

步驟 B.: 令化合物 **B3** 反應，製得化合物 **B4**:



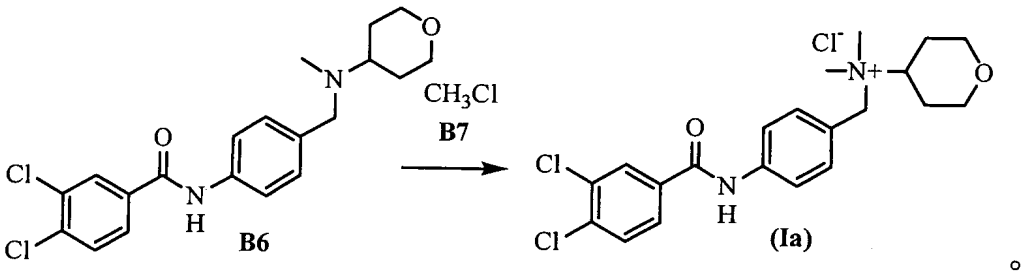
;

步驟 C.: 令化合物 **B4** 與化合物 **B5** 反應，製得化合物 **B6**:



；以及

步驟 D.: 令化合物 **B6** 與一種氯化的甲基化合物 **B7** 反應，製得式(Ia)之化合物:



。

本發明的具體實施例中，化合物 **B6** 可在步驟 C.或步驟 D.中被再析出結晶，係使用挑選自包括 EtOAc、MeCN、己烷、EtOH 等等及彼等之混合物的溶劑，提供一種高純度之中間物，其免去需藉由管柱層析法進行純化之需求。

本發明的具體實施例中，式(Ia)的化合物可於步驟 D.下，使用 EtOH 等被再結晶，於是也可免去需藉由管柱層析法進行再純化。

於步驟 D.中，化合物 B6 與化合物 B7 之反應係在加壓、升溫下，將化合物 B7 添加至溶解於溶劑內之化合物

B6 的溶液內來進行。

在步驟 D.中使用的溶劑係挑選自包括 *n*-BuOH、甲苯、IPA、EtOH、丙酮、MeCN、DMF、THF 等等以及彼等之混合物，其中反應條件包括升高的溫度及壓力。

本發明的具體實施例中，在步驟 D.中使用的溶劑係挑選自包括 *n*-BuOH 及甲苯。

本發明的一具體實施例中，在步驟 D.中使用的反應壓力，可為在約 10 psi 至約 200 psi 間的範圍，或自約 10 psi 至約 100 psi 的範圍，或自約 10 psi 至約 50 psi 的範圍，或自約 10 psi 至約 25 psi 的範圍，或自約 20 psi 至約 25 psi 的範圍，或為約 22 psi。

本發明的具體實施例中，化合物 B6:化合物 B7 之莫耳比例為自約 1:3 至約 1:8；或，自約 1:3 至約 1:5；或為約 1:3。

上述提供的圖表係為說明使用，本發明不被認為是僅限於所出示的這一些化學反應及條件，用於製備被使用在圖表中之各式各樣的起始材料為本技藝中的行家熟悉者。

化學的定義

從取代基劃入環系的鍵結線代表此取代基可附接至任何可取代之環原子。

在此，下述名詞具有如下之定義:

"烷基"一詞係指具有 1-8 個碳原子之飽和的脂肪族分枝的或直鏈的單價烴基或聯結基取代基，此名詞包含具有

1-4 個碳原子之烷基(即，低級烷基)取代基，烷基衍生自從碳原子移走一個氫原子，聯結基衍生自從鏈中的兩個碳原子各移走一個氫原子，此名詞包括，但不限於，甲基、亞甲基、乙基、伸乙基、丙基、伸丙基、異丙基、異伸丙基、正丁基、正伸丁基、第三-丁基、第三-伸丁基、戊基、伸戊基、己基、伸己基等等，烷基取代基可經由末端碳原子或經由鏈中之一個碳原子被附接至核心分子，類似地，只要可用的價數允許下，任何數目的取代基可被附接至一個烷基取代基上。

"烯基"一詞代表一種烷基或聯結基取代基，其具有2-8 個碳原子以及至少一個衍生自從鏈中相鄰的碳原子各移走一個氫原子的雙鍵，此名詞包括具有 2-4 個碳原子之一種烯基取代基，此名詞包括，但不限於，甲二基、乙烯基、亞乙烯基、烯丙基、亞烯丙基、亞丙基、異丙烯基、亞異丙烯基、戊烯基、異戊烯基、亞異戊烯(3-甲基-2-亞丁烯)、甲基烯丙基、甲基亞烯丙基、亞烯丙基(2-丙烯二基)、巴豆烯(2-亞丁烯)，等等，烯基取代基可經由末端碳原子或經由鏈中之一個碳原子被附接至核心分子，類似地，只要可用的價數允許下，任何數目的取代基變數可被附接至一個烯基取代基上。

"烷氧基"一詞係指經由氧-連結的原子被附接的一種烷基或聯結基取代基，其中的基具有化學式-O-烷基，而聯結基具有化學式-O-烷基-，此名詞包括，但不限於，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等等，烷氧基取代基可被

附接至核心分子且，只要可用的價數允許下，可再經取代基取代。

"環烷基"一詞係指一種飽和的或部分地不飽和的單環性、多環性或架構橋式烴環系基或聯結基，具 3 至 20 個碳原子之環可被標示成 C_{3-20} 環烷基，具 3 至 12 個碳原子之環可被標示成 C_{3-12} 環烷基，具 3 至 8 個碳原子之環可被標示成 C_{3-8} 環烷基等等，環烷基取代基可被附接至核心分子且，只要可用的價數允許下，可再經取代基取代。

環烷基包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、茚滿基、茚基、1,2,3,4-四氫-萘基、5,6,7,8-四氫-萘基、8,9-二氫-7*H*-苯并環庚烯-6-基、6,7,8,9-四氫-5*H*-苯并環庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氫-苯并環辛烯基、苐基、雙環并[2.2.1]庚基、雙環并[2.2.1]庚烯基、雙環并[2.2.2]辛基、雙環并[3.1.1]庚基、雙環并[3.2.1]辛基、雙環并[2.2.2]辛烯基、雙環并[3.2.1]辛烯基、金鋼烷基、八氫-4,7-甲醇基-1*H*-茚基、八氫-2,5-甲醇基-五烯基(也稱之為六氫-2,5-甲醇基-五烯基)等等。

"芳基"一詞係指具有 6、9、10 或 14 個碳原子之一種不飽和的、共軛的 π 電子的單環性或多環性烴環系基或聯結基取代基，此名詞包括，但不限於，苯基、萘基、苐基、甘菊藍基、蒽基等等，芳基取代基可被附接至核心分子且，只要可用的價數允許下，可再經取代基取代。

雜環基一詞包括，但不限於，呋喃基、噻吩基、2*H*-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯啶基、吡咯基、

1,3-二氧戊烷基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2-咪唑啉基(也稱之為 4,5-二氫-1*H*-咪唑基)、咪唑啶基、2-吡唑啉基、吡唑啶基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基、四唑啉基、四唑啶基、2*H*-吡喃基、4*H*-吡喃基、硫吡喃基、吡啶基、六氫吡啶基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、硫嗎啉基、噠哄基、嘧啶基、吡哄基、六氫吡哄基、雜氮環丁烷基、雜氮環庚烷基、吲哚啉基、吲哚基、異吲哚基、3*H*-吲哚基、吲哚啉基、苯并呋喃基、苯并[*b*]噻吩基、1*H*-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4*H*-喹啉哄基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞哄基、喹唑啉基、喹噁啉基、1,8-萘啶基、蝶啶基、喹寧環基、2H-吖烯基、3H-苯并[f]吖烯基、四氫-呋喃基、四氫-噻吩基、四氫-吡喃基、四氫-硫吡喃基、四氫-噠哄基、六氫-1,4-二氮呼基、六氫-1,4-氧雜環庚烷基、2,3-二氫-苯并[*b*]噁呼基、1,3-苯并二噁茂基(也稱之為 1,3-甲二氧基苯基)、2,3-二氫-1,4-苯并二噁哄基(也稱之為 1,4-乙二氧基苯基)、苯并-二氫-呋喃基(也稱之為 2,3-二氫-苯并呋喃基)、苯并-四氫-吡喃基、苯并-二氫-噻吩基、5,6,7,8-四氫-4*H*-環庚[*b*]噻吩基、5,6,7-二氫-4*H*-環己[*b*]噻吩基、5,6-二氫-4*H*-環庚[*b*]噻吩基、2-氮雜-雙環并[2.2.1]庚基、1-氮雜-雙環并[2.2.2]辛基、8-氮雜-雙環并[3.2.1]辛基、7-氧雜-雙環并[2.2.1]庚基、吡咯啶鎓、六氫吡啶鎓、六氫吡哄鎓、嗎啉鎓等等。

所謂的"羰基"係指一種具有化學式為-C(O)-或

-C(=O)-之一種連結基。

所謂的"硫羰基"一詞係指具有化學式為-C(S)-或-C(=S)-之一種連結基。

所謂的"磺醯基"一詞係指具有化學式為-SO_2-之一種連結基。

所謂的"烷氧基羰基"一詞係指具有化學式為-C(O)O-烷基之一種基。

所謂的"鹵基"或"鹵素"一詞係指一或多個的氟、氯、溴或碘原子基。

所謂的"經取代的"一詞係指位於核心分子上之一或多個氫原子已被取代成一或多個的基或聯結基，其中聯結基，就定義上也可再經取代。

所謂的"約"，不管是明確地被使用或隱含地於一定量的值之前，係指約略相當於所述之值，本技藝中的行家可根據所述值之實驗條件及/或測量之變化，合理地推斷其值。

本發明的說明中所用之取代基之命名係使用 IUPAC 命名規則。

化合物型式

所謂的"型式"係指有關於本發明的化合物可能存在的樣式，例如，但不限於，一種鹽、立體異構物、互變異構物、結晶、多形性物、不定形物、溶劑化物、水合物、酯、前劑或代謝物型式，本發明包含所有這類化合物型式

以及其混合物。

所謂的"分離的型式"係指有關於本發明的化合物可能存在的基本上為純態的型式，例如，但不限於，一種鏡像物、一種外消旋混合物、一種幾何異構物(例如，順式或反式立體異構物)、幾何異構物之混合物、等等。本發明包含所有這類化合物型式及其混合物。

本發明的化合物可能呈藥學上可接受的鹽類型式存在，就醫學上的用途，本發明之"藥學上可接受的鹽類"係指無毒性之酸性/陰離子性或鹼性/陽離子性鹽型式。

適當的鹽型式包括酸加成鹽類，其可能藉由混合根據本發明的化合物之溶液與一種酸的溶液而形成，酸類有如，乙酸、己二酸、苯甲酸、碳酸、檸檬酸、反丁烯二酸、羥基乙酸、氫氯酸、順丁烯二酸、丙二酸、磷酸、醣酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、三氟乙酸、等等。

此外，當本發明的化合物帶有酸性部分時，其適當的鹽類可能包括鹼金屬鹽類，例如，鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽類，例如，鈣或鎂；以及與適當的有機配體類形成鹽類，例如，四級銨鹽類。

於是，代表性鹽類包括下述的：乙酸鹽、己二酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、鈣鹽、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二氯化氫鹽、伊地酸鹽(edetate)、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、谷胺酸鹽、醣酸鹽、海巴明鹽、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、碘化物、異硫

代硫酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、巴沫酸鹽、棕櫚酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、醣酸鹽水楊酸鹽、硫酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽等等。

製備本發明的化合物之任何期間，可能有需要及/或有必要去保護位於涉及的分子上之敏感的或具反應性之基，這可藉由傳統的保護基方式達成，例如那些被揭露於 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 以及 P.G.M. Wuts and T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, John Wiley & Sons, 2007 中者。此保護基可使用本技藝中已知的方法，在合宜之接著的階段被移除，本發明的範圍包含所有這類被保護的化合物型式及其混合物。

本發明包括化合物之各種各樣的異構物及其混合物，"異構物"一詞係指具有相同組成及分子量，但物理及/或化學性質不同的化合物，這樣的物質具有相同數目及種類的原子但構造不同，結構上的差異可能為結構不同(幾何異構物)或是用於旋轉偏光平面的能力不同(立體異構物)。

"幾何異構物"係指相對於一種碳-碳雙鍵、一種環烷基環、或一種架橋的雙環系統，具方位不同的取代基之異構物。

根據評比在各碳原子的兩取代基之

Cahn-Ingold-Prelog 系統序列規則，在碳-碳雙鍵各一邊的取代基原子(氫原子除外)可為 E 或 Z 組態。在"E"組態裡，兩較高等級的取代基係位於相對碳-碳雙鍵之相反邊，在"Z"組態裡，兩較高等級的取代基係位於相對碳-碳雙鍵之相同邊。

附接在一種環系之取代基原子(氫原子除外)可能為順式或反式組態，"順式"組態下，相對於環平面，取代基係位於同一邊，"反式"組態下，相對於環平面，取代基係位於相反邊，同時具布順式及反式種類之化合物被標示成"順式/反式"化合物。

於是，標示符號("R"、"S"、"E"及"Z")係用於指明異構性原子組態並依法文獻中的用法被定義。

此外，本發明的化合物可具有至少一種晶形、多形性及不定形型式，這種型式的多數被包含於本發明的範圍中，此外，本發明的一些化合物可能與水形成溶劑化物(即，水合物或與一般有機溶劑形成溶劑化物類例如，乙醇化物等等)，這種溶劑化物的多數也是本發明欲包含的範圍。

本發明的化合物可由個別的異構物，藉由異構物-專性的合成法或自異構性混合物經解析而製備，傳統的解析技術包括使用一種光學上活性酸(或鹼)，組合一種異構性配對的各異構物之游離鹼(或游離酸)以形成一種光學上活性鹽(接著進行分劃結晶及再生游離鹼)、藉由與一種適當的對掌輔助劑形成一種異構性配對的各異構物之酯或醯

胺(接著進行分劃銘晶或層析分離並除去對掌的輔助劑)、或使用各種已知的層析方法分離中間物或最後產物之異構性混合物。

合成方法

本發明之代表性化合物可根據在此所述之一般合成圖表及被更詳細說明於隨後的明確實例中之方法被合成，一般的圖表及明確實例係順便做為說明之用，不可認為本發明僅限於所述之化學反應及反應條件或所得之產量，圖表及實例中使用之各種起始材料之製備方法為本技藝中之行家充分熟知者。

下面之縮寫字及化學式具有所指明之含義:

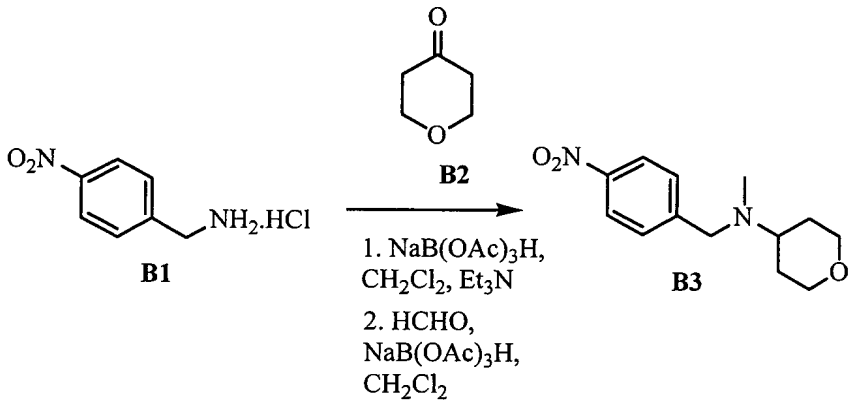
縮寫字	含義
MeCN	乙腈
Cpd	化合物
D.I.	去離子的
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et_2O	乙醚
EtOH	乙醇
HCHO	甲醛
HPLC	高效能液相層析法
IPA	異丙醇
MeOH	甲醇

mmHg	毫米汞柱高真空度
$NaB(OAc)_3H$	三乙酸基氫硼化鈉
minute(s)/hour(s)/day(s)	分鐘/小時/天
MS	質譜，參考被示如 m/z $(M+H)^+$之數據
psi	磅/英吋^2(氣體)
RT/rt/r.t./RH	室溫/相對濕度
$SnCl_2 \cdot 2H_2O$	氯化錫(II)二水合物
Et_3N	三乙基胺
THF	四氫呋喃

【實施方式】

實例 1

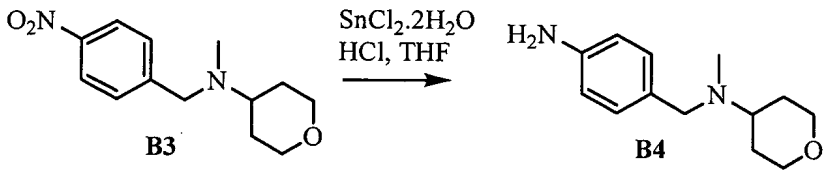
[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨式(**Ia**)之化合物



步驟 1. 甲基(4-硝基苄基)四氫吡喃-4-基胺(化合物 **B3**)之製備

在配備有頭部攪拌機、熱電偶、及一種氮氣進入適配器之一個 3 公升的 4-頸瓶，在氮氣層內，置入 CH_2Cl_2(850 毫升)、4-硝基苄基胺鹽酸鹽化合物 **B1**(72.39 克, 0.372 莫耳)及四氫-4*H*-吡喃-4-酮化合物 **B2**(34.6 毫升, 0.374 莫耳)，將懸浮液冷卻至 0℃，加入 Et_3N(52.8 毫升)，攪拌 5 分鐘，再加入 $NaB(OAc)_3H$(116.4 克, 0.522 莫耳)，令反應混合物回溫至 20℃並予以攪拌 6 小時，當混合物被回溫在介於 12-18℃時，有大量體積之氣體自反應混合物中被釋放，利用 HPLC 監測反應至完全。

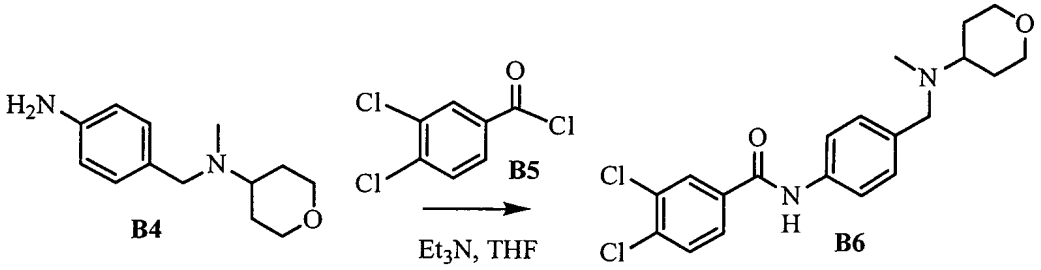
反應被冷卻至 0℃，加入甲醛(30.22 毫升)，再以 10 分鐘期間，分批加入 $NaB(OAc)_3H$(4X29.1 克, 0.522 莫耳)，將反應回溫至 20℃，再攪拌 16 小時，反應混合物被冷卻至 0℃，再加入 2N NaOH 溶液(1350 毫升)，此鹼性溶液以 CH_2Cl_2 萃取(850 毫升 x 2)，合併有機層，經鹽水洗滌(850 毫升 x 2)並經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾後，在真空下濃縮除去溶劑，製得化合物 **B3**(98.6 克, 106%收量, 藉 HPLC 測得 98% 面積)，未再精製下被使用於下一步驟。



步驟 2. 甲基(4-胺基苄基)四氫吡喃-4-基胺(化合物 **B4**)之製備

在配備有頭部攪拌機、熱電偶、壓力-平均化滴液漏斗及一種氮氣進入適配器之一個 5 公升的 4-頸瓶，置入溶解於 THF(180 毫升)中之化合物 **B3** (98.0 克, 0.393 莫耳)的溶液，在冰-水浴上使之冷卻至 6℃，經 40 分鐘滴入溶解於 HCl (約 37.3%, 250 毫升)中之氯化錫(II)二水合物(284.6 克, 1.262 莫耳)，產生的最後溫度為約 28℃。

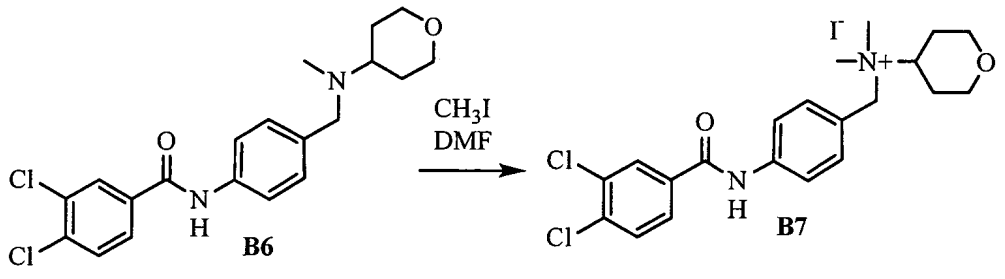
添加完後，移開水浴，在 20℃下攪拌 2 小時，反應混合物以 THF(890 毫升)及去離子水(720 毫升)稀釋，然後冷卻至 0℃，再加入 5N NaOH 溶液(1275 毫升)至 pH 為約 12，待分層後，水溶液層以 EtOAc(1.0 升 x 2)萃取，合併有機層，以鹽水(800 毫升)洗滌並以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾後，在真空下濃縮除去溶劑，製得化合物 **B4**(83.43 克, 單離得的產物量為 97%, 藉 HPLC 測得 89%面積)，其未再精製下被使用於下一步驟。



步驟 3. 3,4-二氯-*N*-(4-{[甲基(四氫-吡喃-4-基)胺基]甲基}-苯基)苯甲醯胺(化合物 **B6**)之製備

在配備有頭部攪拌機、熱電偶、壓力-平均化滴液漏

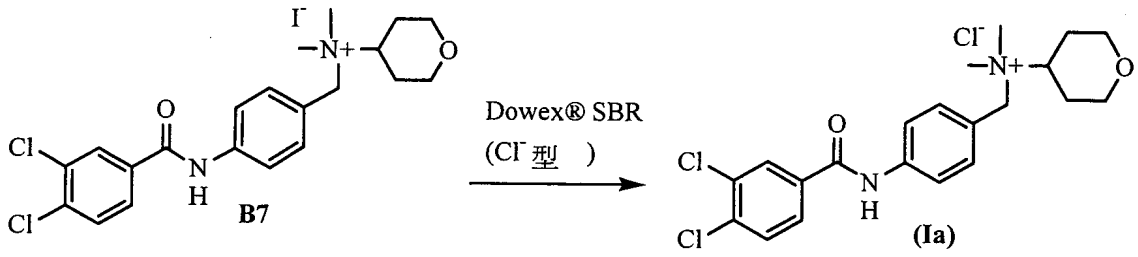
斗及一種氮氣進入適配器之一個 5 公升的 4-頸瓶，置入 THF(1000 毫升)、化合物 **B4** (82.4 克, 0.375 莫耳)及 Et_3N(104.4 毫升, 0.749 莫耳)並在氮氣層內攪拌，混合物在冰-水浴上被冷卻至 2℃，經 45 分鐘的期間，滴入溶解於 THF(300 毫升)中之 3,4-二氯苯甲醯基氯化合物 **B5** (85.7 克, 0.397 莫耳)溶液，得到最後內部溫度為約 8℃，添加完後，移開冷卻浴，在 20℃下將反應混合物攪拌 20 小時，然後冷卻至 0℃。加入 2N NaOH 溶液(800 毫升)至 pH 為約 1 並予以攪拌 5 分鐘，使用 EtOAc (1.2 升 x 2)萃取後，合併有機層，經鹽水洗滌(1000 毫升 x 3)並經 $MgSO_4$ 乾燥，在真空下濃縮除去溶劑，製得帶黃色的粗製品(152.4 克，104%收量，藉 HPLC 偵測得 95.5%面積)，將其自 EtOAc/己烷(680 毫升/400 毫升)中進行再結晶，製得化合物 **B6** (126.6 克，單離得的產物量為 86%，藉 HPLC 測得 99.6%面積)，將母液濃縮，製得濃厚的材料(32.6 克)，藉由 HPLC 分析，其含有 53%的化合物 **B6**。



步驟 4. [4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-碘化銨(化合物 **B7**)之製備

在配備有頭部攪拌機、熱電偶、壓力-平均化滴液漏斗及一種氮氣進入適配器之一個 2 公升的 4-頸瓶，置入 DMF(600 毫升)及化合物 **B6** (110.0 克, 0.281 莫耳)，在氮氣層內攪拌混合物並使之冷卻至 0℃，再以五分鐘的期間滴入碘甲烷(43.7 毫升, 0.702 莫耳)，使最後內部溫度為約 6℃，添加完後，移開冷卻浴，在 20℃下攪拌 20 小時。

在 68℃的高度真空(約 100 mmHg)下除去溶劑，所得粗製品被懸浮於 Et_2O/EtOAc (1000 毫升/250 毫升)的混合物內，在 20℃下激烈攪動 1 小時，濾下固體，再經 Et_2O:EtOAc (4:1 混合物, 400 毫升:100 毫升)洗滌，在真空下乾燥 20 小時，製得化合物 **B7** (148.6 克, 單離得的產物量為 99%, 藉 HPLC 測得 99.3%面積)，為一種淡黃色粉狀固體，分析計算 $C_{21}H_{25}N_2O_3Cl_2I \cdot 0.19H_2O$ (538.67 MW): C, 46.82; H, 4.75; N, 5.20; Cl, 13.16; I, 23.56，實際測得: C, 47.11; H, 4.58; N, 5.24; Cl, 13.06; I, 23.26，Karl Fisher 分析: 計算得 % H_2O, 0.64; 實際測得% H_2O, 0.65。



步驟 5. [4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫

-吡喃-4-基)-氯化銨化合物(Ia)的製備

將 Dowex® SBR (Cl^-型式，類型 I，球形珠粒，16-50 篩目)陰離子交換樹脂(3000 克)置入於一個 4 升容量的 Erlenmeyer 三角瓶內並在 20℃下，使之浸泡於 MeOH/去離子水(1/1, 2.0 升)的溶液內，經 20 小時比較所用的化合物 **B7** 的量，所用的樹脂為約 12 倍的過量，樹脂被載入至一種 2-升的快速層析管柱內並以 MeOH/去離子水(3/1, 2.0 升)的溶液洗滌。將化合物 **B7** (100.0 克)溶解於 8.0 升的 MeOH/去離子水(3/1)，製得一種均質的澄清溶液，令化合物 **B7** 的溶液(8.0 升)慢慢地通過管柱(以 22.0 毫升/分鐘的流速)，待載入化合物 **B7** 的溶液後，管柱再以另外的 4.0 升的 MeOH/去離子水(3 /1)混合液溶離洗，收集(800 毫升/各)，合併，並在 65℃下的高真空中濃縮。

不用碘化物偵測器，化合物 **B7** 無法被與式(Ia)的產物化合物區分，層析法需花約 8 小時以完成且需再花 8 小時進行蒸發除去溶劑，所得的濕產物以 MeOH (600 毫升 x 3)處理，並在 50℃的高真空(約 10 mmHg)下乾燥 20 小時，製得式(Ia)的產物(85.0 克，單離得的產物量為＞99%，藉 HPLC 測得 99.8%面積)，為一種灰白色固體，分析計算 $C_{21}H_{25}N_2O_3Cl_3 \cdot 0.38H_2O$ (MW = 450.65): C, 55.97; H, 5.76; N, 6.22; Cl, 23.60，實際測得: C, 55.91; H, 5.55; N, 6.01; Cl, 23.80; I, < 0.3，Karl Fisher 分析: 計算得 $\%H_2O$, 1.52; 實際測得 $\%H_2O$, 1.22。

結論

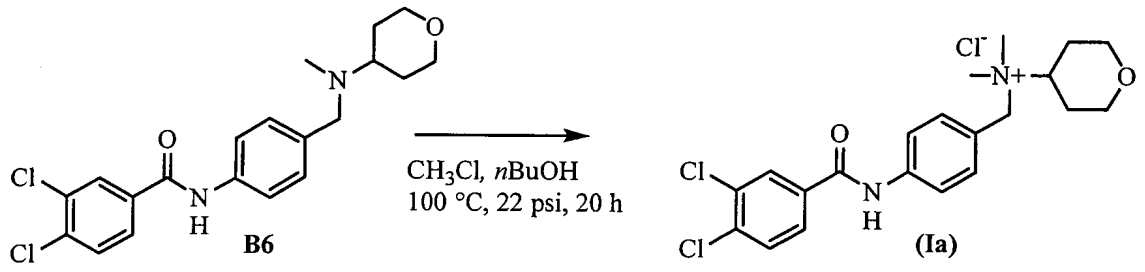
式(Ia)化合物之製備，在實例 1 中提供的總收量為 81%，相較於實例 2 之方法，製得的總收量為 58%，實例 1 中之化合物 **B1** 的量(0.372 莫耳)在稍後按比例成 0.191 莫耳，具有再現性之收量(86-99%)。

步驟 3 中化合物 **B6** 之再結晶提供高純度(99.6%, HPLC 面積%)之中間物，其免除合成法中需再經管柱層析法純化之方式。步驟 4 中之反應濃度由 2% (在丙酮及 MeCN 的混合物內)改善至 35% (在 DMF 內)，其導致定量的四級鹽形成及明顯地降低廢溶液之產生，雖然被使用在步驟 5 中之 Dowex® SBR 樹脂(Cl^-型式, 參考: *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2049-2063)為典型地被使用供低品級的工業廢水處理，實例 1 中的步驟 5 中使用此樹脂，得以完全置換 I^-成 Cl^-，被建議適於供醫藥品使用之離子交換樹脂為 Dowex® 1x4 陰離子樹脂(Cl^-型式)。

雖然實例 1 提供一種具規模的方法用於製備相對於實例 2 的方法為較高收量之式(I)的四級鹽化合物，本發明之研究者設想更有效及較少毒害的合成設計法，如實例 2 中所示，其避免使用如實例 1 之步驟 4 中使用之大量的碘甲烷(CH_3I)並使用如實例 1 之步驟 5 中使用之離子-交換管柱(見 Bolt HM, Mechanisms of Carcinogenicity of Methyl Halides, *Critical Reviews in Toxicology*, **1993**, *23(3)*, 237-53)。

實例 2

[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨式(Ia)之化合物



配備有磁攪拌子及壓力錶之一個 100-毫升的耐壓容器(ChemGlass)，被連接至一種 Dry-Ice®冷凝器，CH_3Cl (氯甲烷)不銹鋼筒(受控制於一種調節器，Aldrich catalog #: Z14670-6)被連接至 Dry-Ice®冷凝器，耐壓的容器及冷凝器兩者，以在丙酮內之 Dry-Ice®冷卻至低於-60℃，將溶解在 *n*-BuOH (20 毫升)之化合物 **B6** (1.0 克, 2.551 毫莫耳, 1.0 當量)及來自不銹鋼筒之 CH_3Cl (3.0 克, 59.42 毫莫耳, 23.3 當量)，經由 Dry-Ice®冷凝器，小心地加至容器內，封閉容器，升壓至 22 psi，攪拌加熱至 100℃，經 20 小時，反應完成後，冷卻至 0℃，使容器壓力降至約 0.3 psi。

將容器打開，在 20℃下，充填著氮氣下將反應混合物攪拌 20 分鐘，在真空下除去溶劑，製得粗製品(1.21 克, 62%)，藉由 HPLC 分析，在 80℃下將此粗製品溶解於 EtOH (200 強度, 10 毫升)，冷卻至 20℃，播種後靜置 20 小時，濾下沈澱，經 EtOAc/水(10 毫升, 1/3)洗滌，於 20℃高真

空下乾燥 20 小時，製得式(Ia)之化合物(0.26 克，單離得的產物量為 22%，藉 HPLC 測得 99.0%面積)，為一種灰白色固體，如出示於表 1 中之項目 6。

^{1}HNMR 及 LC-MS 光譜相同於步驟 5 中藉由離子交換方法製得之式(Ia)之化合物，分析計算 $C_{21}H_{25}N_2O_3Cl_3 \cdot 0.38H_2O$ (450.65 MW): C, 55.97; H, 5.76; N, 6.22; Cl, 23.60，實際測得: C, 55.91; H, 5.55; N, 6.01; Cl, 23.80; I, < 0.3，Karl Fisher 分析: 計算得 $\%H_2O$, 1.52; 實際測得 $\%H_2O$, 1.22。

供使用在反應中之許多的溶劑類/溶劑混合物/相轉移催化劑類/條件被探討並被摘記於表 1 中，所用的化合物 **B6** 的量(**B6**)之單位為「克」，所使用之 CH_3Cl 之量之單位為「克/當量數」，所用的溶劑及混合物比例以「毫升」為單位，反應溫度為「℃」，反應時間為「小時」，系統壓力為「磅/平方英吋(psi)」，%面積(%起始材料/%產物)為比較的反應材料化合物 **B6** 相對於式(Ia)之產物化合物。

表 1

項目	B6	CH_3Cl	溶劑	溫度	時間	壓力	面積
1	2.0	5.0/19	丙酮:MeCN(125:50)	20	18	3.8	92.1/2.7 (*未測得有新雜質)
2	2.0	3.0/12	IPA:NaOH (1.0N) (125:5 毫克)	20	18	3.0	89.8/0.9(*測得兩種新雜質)

項目	B6	CH_3Cl	溶劑	溫度	時間	壓力	面積
3	2.0	8.0/31	丙酮:MeCN (125:50)	50	5	15	89.8/9.2(未測得有新雜質)
4	2.0	8.0/31	IPA:Et,N^+Cl^- (125:70 毫克)	60	5	16.6	88.4/2.4 (*測得兩種新雜質)
5	1.0	5.02/39	DMF(8 毫升)	100	20	39-41	1.0/29.5 (形成 55.6% 未明物)
6	1.0	3.0/23	*n*-BuOH (20 毫升)	100	20	22	24/62(10%未明物) 自 EtOH 將此批次再結晶，製得化合物(Ia) (0.26 克)
7	1.0	3.0/23	甲苯 (40 毫升)	100	20	23	34/60 (6%的未明物)
8	1.0	3.0/23	*n*-BuOH (20 毫升)	100	72	25	23.5/62 (10%+3%%的未明物)在乙醇中再結晶此批次，未見固體化合物(Ia)
9	1.0	3.0/23 (+1.0 莫耳 % CH_3I)	*n*-BuOH (20 毫升)	100	48	24	27/21(42%+6% 未明物)

結論

實例 2 中被證明之結果(表 1, 項目 6)顯示，在正丁醇

內反應下，化合物 **B6** 與 CH_3Cl 具有一種 1:3 莫耳比例可在升高的溫度及壓力之條件下，直接地被轉換成式(Ia)的化合物，此外，結果也證明，純的式(Ia)化合物可自 EtOH 中將混合物進行結晶純化而得，於是可免去層析的純化方式，此外，表 1 中的結果證明，就所出示之其他的溶劑/溶劑混合物/條件下，化合物 **B6** 可視反應溫度及壓力，使用各式各樣的溶劑/溶劑混合物，藉由與 CH_3Cl 反應而被轉變成式(Ia)化合物。

如實例 2 中所示，在正丁醇內之 100℃及 22 psi 之反應溫度及壓力條件下，可取得 62%之收量，這被盤算著，既然正丁醇在標準的溫度及壓力下具有的沸點為 117.73℃，或許可再升高反應溫度以達到更高的收量。

因此，當反應係在加溫及加壓條件下進行時，能被使用於本方法之溶劑可挑選自包括 *n*-BuOH、甲苯、IPA、EtOH、丙酮、MeCN、DMF、THF 等等。

雖然前述的說明指導了本發明的原理，並提供實例用於說明，可理解的，本發明之實際產物應涵蓋所有符合申請專利範圍中所主張的及其相等物的常見之變異物、改編物及/或修飾物。

200927739

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97140757

※ 申請日：97 10 24　　※IPC 分類：C07D 309/14 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

四級鹽類化合物之合成(二)

SYNTHESIS OF QUATERNARY SALT COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

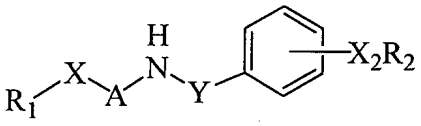
本發明係針對一種具有減少環境影響之方法，用於製備作為 CCR2 拮抗劑類之苯基胺基取代的四級銨鹽化合物。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to a process, having a reduced environmental impact, for preparing phenylamino substituted quaternary salt compounds that are CCR2 antagonists.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式(I)的四級氯化物鹽化合物的方法：



其中

A 為羰基、硫羰基或磺醯基；

X 為一種鍵結或-CH=CH-；

R_1 為挑選自芳基、C_5-C_{15} 環烷基或雜環基，

其中芳基為選擇地經一或多個以下取代基取代：低級烷基、-$(CH_2)_n$-CF_3、低級烷氧基、烷氧基羰基、氰基、鹵素或選擇地經低級烷基、-$(CH_2)_n$-CF_3、低級烷氧基、烷氧基羰基、氰基或鹵素取代之苯基，

其中 C_5-C_{15} 環烷基為選擇地經一或多個以下取代基取代：低級烷基、-$(CH_2)_n$-CF_3、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代之芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素，或

其中雜環基為選擇地經一或多個以下取代基取代：低級烷基、-$(CH_2)_n$-CF_3、低級烷氧基、芳基、芳基-低級烷基、經鹵素取代的芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素；且

其中 n 為 0、1、2、3 或 4；

Y 為一種鍵結或或-CH_2-；

X_2 為-$(CH_2)_m$-，其中 m 為 1 或 2；

R_2 為 $-N^+(R_4R_5)-ZR_3$;

Z 為 $-(CH_2)_p-$，其中 p 為 0、1 或 2;

R_3 為挑選自芳基、C_5-C_{15} 環烷基或雜環基，

其中芳基為選擇地經一或多個以下取代基取代：低級烷基、$-(CH_2)_n-CF_3$、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代的芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素，

其中 C_5-C_{15} 環烷基為選擇地經一或多個以下取代基取代：低級烷基、$-(CH_2)_n-CF_3$、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代之芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素，或

其中雜環基為選擇地經一或多個以下取代基取代：低級烷基、$-(CH_2)_n-CF_3$、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代的芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素；且

其中，當雜環基為經由碳原子環成員被附接且一個雜原子環成員為相鄰於所述碳原子時，則 p 為 1 或 2；且

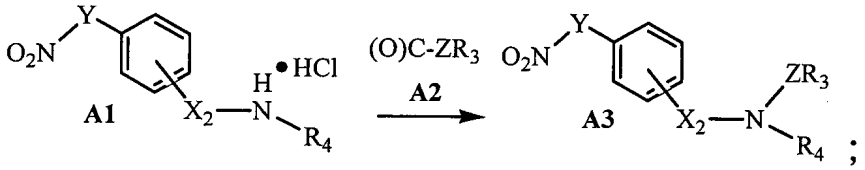
R_4 及 R_5 各自獨立地為低級烷基或低級烯基；或者

替代地，R_4 及 R_5 一起與式(I)中的氮原子形成共 5 至 9 個環原子之一種雜環基環，其選擇地含有一個氧或硫原子為環原子，其中雜環基之環氮原子經低級烷基或低級烯基之一取代以形成一種四級鹽，且其中 $-ZR_3$ 為不存在且此雜環基環為選擇地經芳基取代，其為選擇地帶有一或多個的以下取代基：低級烷基、$-(CH_2)_n-CF_3$、低級烷氧基、芳基、經鹵素取代的芳基、烷氧基羰基、氰基或鹵素；

包括以下步驟：

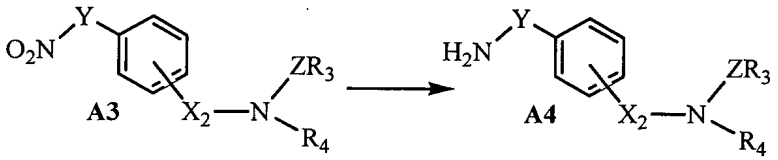
包括以下步驟:

步驟 A. 令化合物 **A1** 氫氯酸鹽與一種醛或酮化合物 **A2** 反應，製得化合物 **A3**:

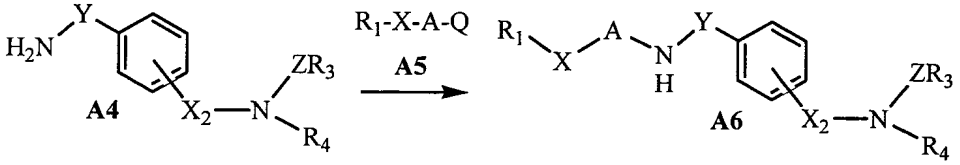


;

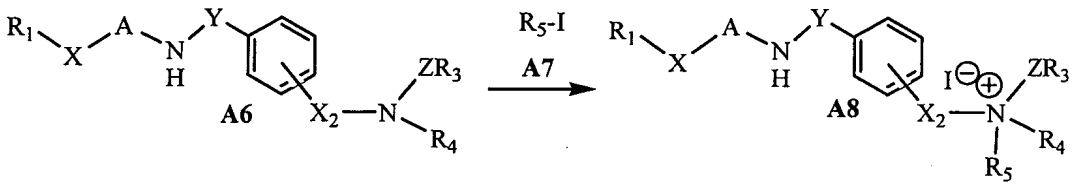
步驟 B. 在一種金屬化反應試劑存在下，令化合物 **A3** 反應，製得化合物 **A4**:



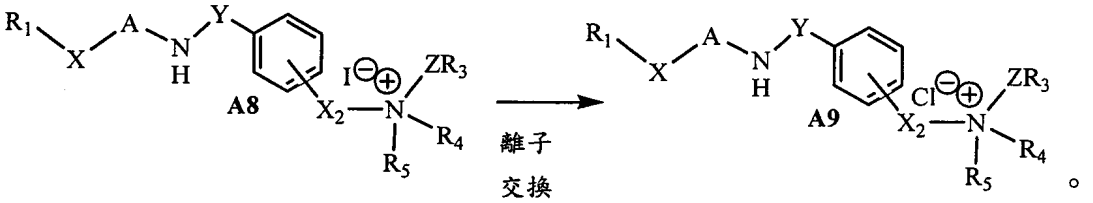
步驟 C. 令化合物 **A4** 與化合物 **A5**(其中 Q 代表一種釋離基，例如氯離子或羥基)反應，製得化合物 **A6**:



步驟 D. 令化合物 **A6** 與化合物 **A7** 反應，製得碘化的鹽化合物 **A8**:



步驟 E. 令化合物 **A8** 與一種離子交換樹脂反應，製得一種化合物 **A9**，式(I)的一種代表性化合物:



2. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中化合物 **A1** 與化合物 **A2** 之反應係在溶劑(例如，CH_2Cl_2 等等)內進行，接著逐步添加 Et_3N 及 $NaB(OAc)_3H$。

3. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中化合物 **A3** 之反應使用一種金屬化反應還原試劑，例如，於濃 HCl 內之 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ 等等，且於溶劑，如 THF 等等內進行。

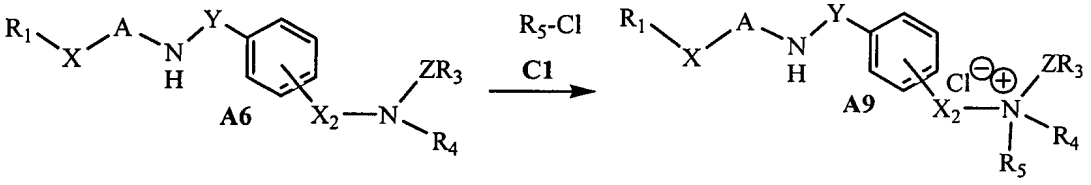
4. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中化合物 **A4** 與化合物 **A5** 之反應係在溶劑混合物內進行，例如，於 THF 內之 Et_3N 等等中進行。

5. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中化合物 **A4** 與化合物 A5 之反應係藉由添加化合物 **A7** 至溶解在溶劑混合物(例如，丙酮與 ACN 等等)內之化合物 **A6** 的

溶液進行。

6. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中化合物 **A8** 之反應係在一種離子交換樹脂管柱內，於一種溶劑混合物(例如 MeOH 與水)中進行，例如，使用比例如 1:1 之溶劑：水之混合物。

7. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，另包含步驟：令化合物 **A6** 與一種氯化的烷基化合物 **C1** 反應，製得化合物 **A9**，其為式(I)的一種代表性化合物：



8. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中式(I)的化合物為挑選自包括：

(4-{[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-環己基-二甲基-氯化銨，

{4-[(3-溴-苯甲醯基胺基)-甲基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

環己基-二甲基-{4-[(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-甲基]-苄基}-氯化銨，

(4-{[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

(4-{[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

(4-苯甲醯基胺基-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯

化銨，

[3-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[3-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(2,3-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(2,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(2,5-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(2,6-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(2-氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

雙環并[2.2.1]庚-2-基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

(2*S*)-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

(2*R*)-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基甲基)-氯化銨，

[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-噻

吩-3-基)-氯化銨，

[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-硫吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-乙基-甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-甲基-丙基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3,5-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3-氯-4-氟-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3-氯-4-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3-氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3-氰基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(3-甲氧基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡

喃-4-基)-氯化銨，

[4-(4-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(4-氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-(5-氯-2-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{2-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苯基]-乙基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{2-[4-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苯基]-乙基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{3-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-甲基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-硫吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[3-(3,5-二氟-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四

氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-硫吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[3-(3-氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[3-(3-氟-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[3-(4-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

1-(4-{[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-1-甲基-氯化六氫吡啶，

1-(4-{[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-1-甲基-氯化六氫吡啶，

1-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-1-甲基-氯化六氫吡啶，

1-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-1-甲基-氯化吡咯啶，

1-{3-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-1-甲基-氯化六氫吡啶，

1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-1-甲基-氯化六氫吡啶，

1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-六氫吡啉-1-鎓氯化物，

1-{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-1-甲基-氯

化六氫吡啶，

1-甲基-1-[3-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-氯化六氫吡啶，

1-甲基-1-{4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-氯化六氫吡啶，

4-(4-{[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-4-甲基-嗎啉-4-鎓氯化物，

4-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-4-甲基-嗎啉-4-鎓氯化物，

4-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-4-甲基-嗎啉-4-鎓氯化物，

4-{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-4-甲基-嗎啉-4-鎓氯化物，

4-甲基-4-(4-{[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-嗎啉-4-鎓氯化物，

烯丙基-{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-甲基-(四氫-硫吡喃-4-基)-氯化銨，

二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-(4-{[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-甲基}-苄基)-氯化銨，

二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-[3-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-氯化銨，

二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-[4-(3-間-甲苯基-丙烯醯基胺基)-苄基]-氯化銨，

二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-[4-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺

基)-苄基]-氯化銨，

二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-{4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-氯化銨，

二甲基-[4-(3-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

環庚基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

環己基-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

{4-[3-(3-溴-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

[4-(3-溴-苯甲醯基胺基)-苄基]-環己基-二甲基-氯化銨，

環己基-二甲基-[4-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-氯化銨，

環己基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

[4-(3-氯-4-氟-苯甲醯基胺基)-苄基]-環己基-二甲基-氯化銨，

環己基-[4-(2,3-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

環己基-[4-(2,6-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

[4-(3-氯-4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-苄基]-環己基-二甲

基-氯化銨，

[4-(3-氯-4-甲基-苯甲醯基胺基)-苄基]-環己基-二甲基-氯化銨，

環己基-[4-(2,5-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

環戊基-[4-(3,4-二氯-苯甲醯基胺基)-苄基]-二甲基-氯化銨，

環己基-{3-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

環己基-{3-[3-(4-氟-苯基)-丙烯醯基胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

環己基-二甲基-{4-[(4'-甲基-聯苯基-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

二甲基-{4-[(4'-甲基-聯苯基-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(聯苯基-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

二甲基-{4-[(萘-1-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

二甲基-{4-[(萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

乙基-甲基-{4-[(萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃

-4-基)-氯化銨，

甲基-{4-[(萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-丙基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(7-溴-萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(7-溴-萘-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

{4-[(6-溴-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(6-溴-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

{4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

(4-{[(6-溴-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(5,7-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

環己基-{4-[(5,7-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

{4-[(6,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

二甲基-{4-[(6-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄

基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(6-甲氧基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

環己基-二甲基-{4-[(6-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

環己基-{4-[(6-甲氧基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

環己基-{4-[(6,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

(2*R*)-{4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

(2*S*)-{4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

(2*S*)-雙環并[2.2.1]庚-2-基-{4-[(6-氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

雙環并[2.2.1]庚-2-基-{4-[(6,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

二甲基-{4-[(8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

環己基-二甲基-{4-[(8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

{4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

{4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲

基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

環己基-{4-[(7,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

雙環并[2.2.1]庚-2-基-{4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

{4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環庚基-二甲基-氯化銨，

{4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環戊基-二甲基-氯化銨，

{4-[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

(4-{[(6-氯-8-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(6,8-二氯-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

環己基-{4-[(6-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

環己基-{4-[(5-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

環己基-二甲基-{4-[(6-三氟甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

環己基-{4-[(8-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

環己基-二甲基-{4-[(7-甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-

苄基}-氯化銨，

環己基-{4-[(7-甲氧基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

{4-[(6-第三-丁基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-{4-[(6-三氟甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

{4-[(5-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

{4-[(6-氟-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

環己基-二甲基-{4-[(5-三氟甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

環己基-二甲基-{4-[(8-三氟甲基-2H-吃烯-3-羰基)-胺基]-苄基}-氯化銨，

{4-[(3H-苯并[f]吃烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

1-{4-[(3H-苯并[f]吃烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-1-甲基-氯化吡咯啶，

{4-[(3H-苯并[f]吃烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

{4-[(3H-苯并[f]吃烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-4-基)-氯化銨，

4-{4-[(3H-苯并[f]吃烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-4-甲基-

嗎啉-4-鎓氯化物，

{4-[(3H-苯并[f]吭烯-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基甲基)-氯化銨，

(4-{[(3H-苯并[f]吭烯-2-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

(4-{[(3-溴-8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(3-溴-8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(3-溴-8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

1-{4-[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-1-甲基-氯化吡咯啶，

環己基-{4-[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

{4-[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

(4-{[(8,9-二氫-7H-苯并環庚烯-6-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

二甲基-(4-{[(2-甲基-5-苯基-呋喃-3-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

[4-({[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-甲基)-苄基]-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

二甲基-{4-[(2-甲基-5-苯基-呋喃-3-羰基)-胺基]-苄

基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

(4-{[5-(4-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

(4-{[5-(4-氯-苯基)-2-三氟甲基-呋喃-3-羰基]-胺基}-苄基)-環己基-二甲基-氯化銨，

{4-[(5-氯-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(5-氯-苯并呋喃-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

二甲基-{4-[(1-甲基-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(5-氯-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(5-溴-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

二甲基-{4-[(1-甲基-1H-吲哚-3-羰基)-胺基]-苄基}-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(1-苄基-1H-吲哚-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

環己基-二甲基-{4-[(1-甲基-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-

苄基}-氯化銨，

{4-[(5-氯-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，

(2*S*)-{4-[(5-氯-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-呋喃-2-基甲基)-氯化銨，

雙環并[2.2.1]庚-2-基甲基-{4-[(5-氯-1H-吲哚-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

{4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

環己基-{4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

雙環并[2.2.1]庚-2-基-{4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-氯化銨，

(4-{[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-甲基}-苄基)-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(7,8-二氯-2,3-二氫-苯并[b]噁呯-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-噻吩-3-基)-氯化銨，

{4-[(5-溴-吡啶-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(2-氯-吡啶-4-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(3-氯-苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(2,5-二氯-噻吩-3-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四

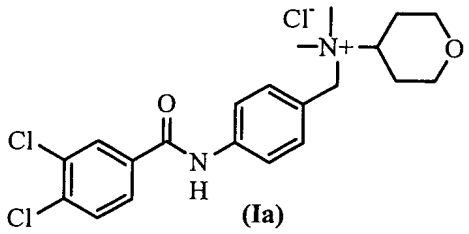
氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-二甲基-(四氫-吡喃-4-基)-氯化銨，

{4-[(苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨，以及

{4-[(3-氯-苯并[b]噻吩-2-羰基)-胺基]-苄基}-環己基-二甲基-氯化銨。

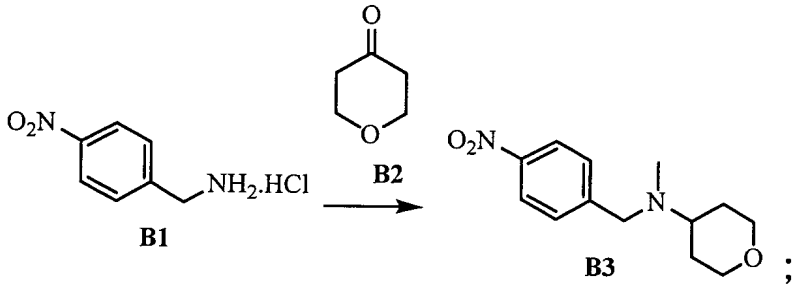
9. 一種用於製備式(Ia)的四級氯化物鹽化合物的方法:



(Ia)

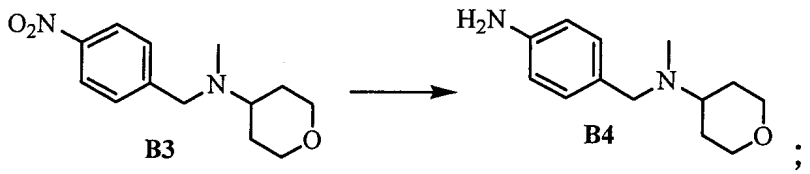
包括以下步驟:

步驟 A. 令一種化合物 **B1** 氫氯酸鹽與一種化合物 **B2** 反應，製得化合物 **B3**:



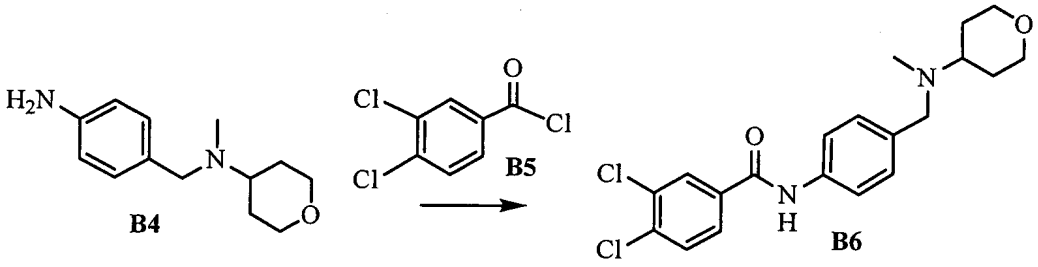
;

步驟 B. 令化合物 **B3** 反應，製得化合物 **B4**:



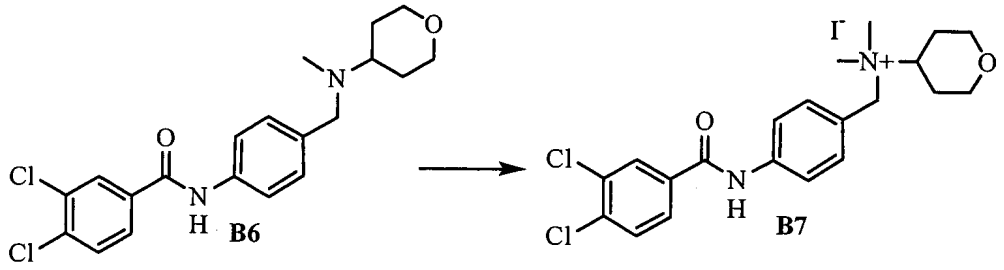
;

步驟 C. 令化合物 **B4** 與化合物 **B5** 反應，製得化合物 **B6**:



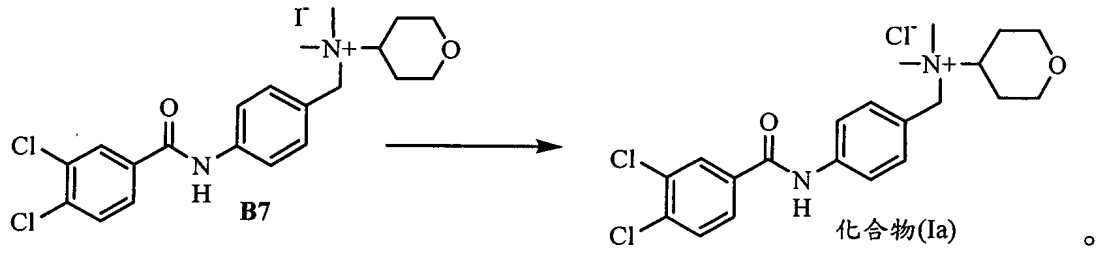
;

步驟 D. 令化合物 **B6** 與一種碘化的烷基反應，製得一種化合物 **B7**:



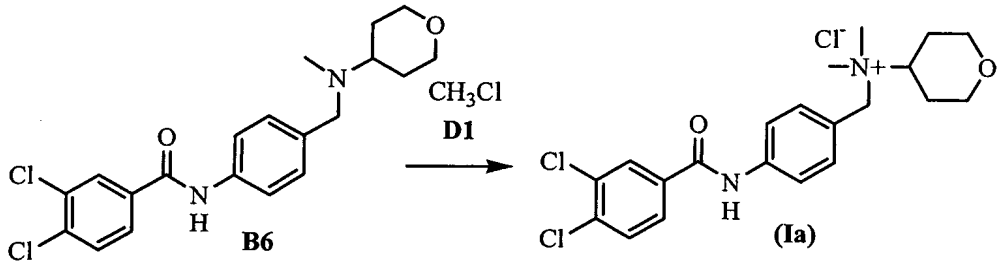
；以及

步驟 E: 令化合物 **B7** 與一種離子交換樹脂反應，製得具式(Ia)的化合物:



。

10. 根據申請專利範圍第 9 項的方法，另包含步驟: 令化合物 **B6** 與氯化的甲基化合物 **D1** 反應，製得式(Ia)之化合物:



。

11. 根據申請專利範圍第 9 項的方法，其中化合物 **B6** 可在步驟 C.或步驟 D.中，使用挑選自 EtOAc、MeCN、己烷或 EtOH 之溶劑或彼等之混合物而被再結晶。

12. 根據申請專利範圍第 9 項的方法，其中具式(Ia)的可在步驟 D.中，使用 EtOH 之溶劑而被再結晶。

13. 根據申請專利範圍第 9 項的方法，其中化合物 **B6** 與化合物 **B7** 之反應，係藉由添加化合物 **B7** 至溶解於溶劑內之化合物 **B6** 溶液，在加壓及在昇溫下進行。

14. 根據申請專利範圍第 9 項的方法，其中被使用在步驟 D 中的溶劑係挑選自包括正-BuOH、甲苯、IPA、EtOH、丙酮、MeCN、DMF、THF 等等以及彼等之混合物，其中反應的條件包括昇高的溫度及壓力。

15. 根據申請專利範圍第 9 項的方法，其中被使用在步驟 D 中的溶劑係挑選自包括正-BuOH 及甲苯。

16. 根據申請專利範圍第 9 項的方法，其中被使用在步驟 D 中的反應壓力可為在約 10 psi 至約 200 psi 間的範圍，或自約 10 psi 至約 100 psi 的範圍，或自約 10 psi 至約 50 psi 的範圍，或自約 10 psi 至約 25 psi 的範圍，或自約 20 psi 至約 25 psi 的範圍，或為約 22 psi。

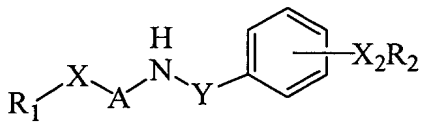
17. 根據申請專利範圍第 9 項的方法，其中化合物 **B6:**化合物 **B7** 之莫耳比例為約 1:3 至約 1:8，或為自約 1:3 至約 1:5，或，約為 1:3。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)