

發明專利說明書²⁰⁰⁵²⁶⁵⁴⁷

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93128456

※ 申請日期：93.9.20,

※IPC 分類：C07C 215/30, 237/30,

C07D 215/12,

A61K 31/166, 31/47,

A61P 11/06

一、發明名稱：(中文/英文)經胺基取代之乙基胺基 β_2 腎上腺素受體激動劑AMINO-SUBSTITUTED ETHYLAMINO β_2 ADRENERGIC

RECEPTOR AGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商施萬製藥

THERAVANCE, INC.

代表人：(中文/英文)

傑佛瑞 A 荷根漢

HAGENAH, JEFFREY A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州南舊金山市林蔭大道 901 號

901 GATEWAY BOULEVARD SOUTH SAN FRANCISCO CA 94080 U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬丁 S 林賽
LINSELL, MARTIN S.
2. 約翰 R 傑柯森
JACOBSEN, JOHN R.

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 UNITED KINGDOM
2. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.美國；2003 年 09 月 22 日；60/505,685

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎 β_2 腎上腺素受體激動劑。本發明亦關於包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療與 β_2 腎上腺素受體活性相關之疾病的方法及適用於製備該等化合物之方法及中間體。

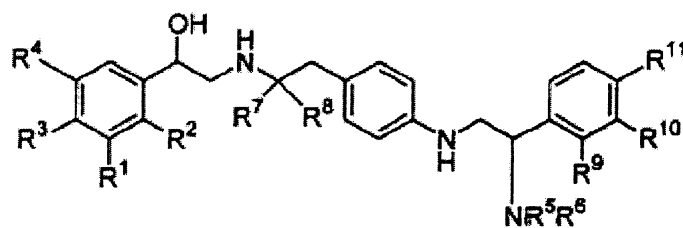
【先前技術】

吾人認為 β_2 腎上腺素受體激動劑為治療諸如哮喘及慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之肺部疾病之有效藥物。 β_2 腎上腺素受體激動劑亦適用於治療早產且潛在地適用於治療神經性病徵及心臟病徵。儘管使用某些 β_2 腎上腺素受體激動劑已獲得成功，但是當前所用的試劑具有較少的所期作用時間、效力、選擇性及/或發作。因此，需要具有改良特性之新穎 β_2 腎上腺素受體激動劑，例如改良之作用時間、效力、選擇性及/或發作。

【發明內容】

本發明提供具有 β_2 腎上腺素受體激動劑活性之新穎化合物。除其他特性以外，已發現本發明之化合物為有效的且有選擇性的 β_2 腎上腺素受體激動劑。另外，已發現本發明之化合物具有驚人地且意想不到長的作用時間，其允許一天給藥一次乃至頻率更少的給藥。

因此，本發明提供式(I)化合物：



(I)

其中：

各 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係獨立選自氫、胺基、鹵基、羥基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{NHCHO}$ ，或者 R^1 與 R^2 一起形成 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{S}-$ 或 $-\text{SC}(=\text{O})\text{NH}-$ ；

各 R^5 及 R^6 係獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基，其中各 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立選自芳基、雜芳基、雜環基、 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 之取代基取代，其中各芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立選自 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 之取代基取代，

或者 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成具有 5 至 7 個環原子且含有 1 或 2 個獨立選自氧、氮及硫之雜原子的雜環，其中硫視情況經一或兩個氧取代；

各 R^7 及 R^8 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

各 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基、芳基、鹵基、 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ；

R^d 為氫或 C_{1-3} 烷基，其視情況經一或多個獨立選自 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、六氫吡啶基及吡咯啶基之取代基取代；且

各 R^a 、 R^b 及 R^c 獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體。

本發明亦提供包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。本發明進一步提供包含本發明之化合物與一或多種其他治療劑之組合及包含該等組合之醫藥組合物。

本發明亦提供一種治療哺乳動物中與 β_2 腎上腺素受體活性相關之疾病或病症(例如，諸如哮喘或慢性阻塞性肺病之肺部疾病、早產、神經性病症、心臟病症或發炎)的方法，其包含投予該哺乳動物治療上有效量的本發明之化合物。本發明進一步提供一種治療方法，其包含投予治療上有效量的本發明之化合物與一或多種其他治療劑之組合。

本發明亦提供一種治療哺乳動物中與 β_2 腎上腺素受體活性相關之疾病或病症之方法，其包含投予該哺乳動物治療上有效量的本發明之醫藥組合物。

本發明之化合物亦可用作研究工具，即用以研究生物系統或樣本或用以發現新穎 β_2 腎上腺素受體激動劑。因此，在其一方法態樣中，本發明係關於在生物系統或樣本中激發 β_2 腎上腺素受體之方法，該方法包含將包含 β_2 腎上腺素受體之生物系統或樣本與 β_2 腎上腺素受體激發量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體相接觸。

在獨立及個別態樣中，本發明亦提供本文所述之合成方法及中間體，其適用於製備本發明之化合物。

本發明亦提供用於醫學治療中的如本文所述之本發明之化合物，以及本發明之化合物在製造用於治療哺乳動物中

與 β_2 腎上腺素受體活性相關之疾病或病症(例如，諸如哮喘或慢性阻塞性肺病之肺部疾病、早產、神經性病症、心臟病症或發炎)之調配物或藥物中之用途。

【實施方式】

本發明提供新穎的式(I)之經胺基取代的乙基胺基 β_2 腎上腺素受體激動劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體。以下基團、取代基及範圍之例示性及較佳涵義僅係用以說明；其不排除該等基團及取代基之其他已定義涵義或其他處於已定義範圍內之涵義。

R^1 之特定涵義之實例為鹵基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{NHCHO}$ ，包括氯基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{NHCHO}$ 。

R^1 之另一特定涵義為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{NHCHO}$ 。

R^2 之一特定涵義為氫。

R^1 及 R^2 之一特定涵義為 R^1 與 R^2 一起形成 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 。

R^3 之特定涵義之實例為羥基及胺基。

R^4 之特定涵義之實例為氫及鹵基，包括氫及氯基。

一組式(I)化合物為其中 R^1 為 $-\text{NHCHO}$ 、 R^3 為羥基且 R^2 及 R^4 各自為氫之化合物。

另一組式(I)化合物為其中 R^1 與 R^2 一起形成 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 R^3 為羥基且 R^4 為氫之化合物。

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之另一具體涵義為 R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 R^3 為羥基且 R^2 及 R^4 各自為氫。

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之另一具體涵義為 R^1 及 R^4 為氯基、 R^3 為

胺基且 R^2 為氫。

R^5 及 R^6 之特定涵義之實例為 R^5 及 R^6 係各自獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中各 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個獨立選自雜環基、 $-OR^a$ 及 $-NR^bR^c$ 之取代基取代。 R^5 及 R^6 之其他實例為 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成具有 5 至 7 個環原子且含有 1 或 2 個獨立選自氧、氮及硫之雜原子之雜環。

在一實施例中， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基，其中各 C_{1-3} 烷基視情況經一個獨立選自羥基、胺基、六氫吡啶基及吡咯啶基之取代基取代。在另一實施例中， R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉環或六氫吡啶環。

在另一實施例中， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

R^7 之一特定涵義為氫。

R^8 之一特定涵義為氫。

R^9 之特定涵義之實例為氫、鹵基及 $-OR^a$ ，其中 R^a 為氫或 C_{1-3} 烷基。

R^9 之特定涵義之另一實例為羥基及甲氧基。

R^9 之另一特定涵義為氫。

R^{10} 之特定涵義之實例為氫、鹵基及 $-OR^a$ ，其中 R^a 為氫或 C_{1-3} 烷基。

R^{10} 之特定涵義之另一實例為羥基及甲氧基。

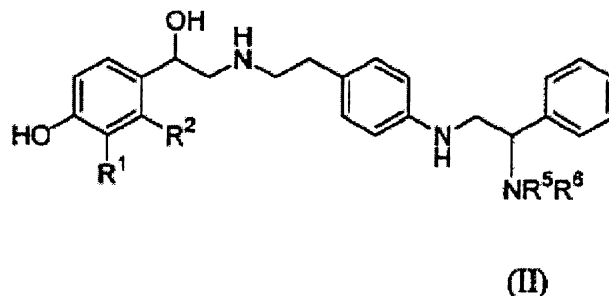
R^{10} 之另一特定涵義為氫。

R^{11} 之特定涵義之實例為氫、鹵基及 $-OR^a$ ，其中 R^a 為氫或 C_{1-3} 烷基。

R^{11} 之特定涵義之另一實例為羥基及甲氧基。

R^{11} 之另一特定涵義為氫。

在本發明之一實施例中，式(I)化合物為式(II)化合物：



其中：

R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{NHCHO}$ ，且 R^2 為氫；或者 R^1 與 R^2 一起形成 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$ ；

各 R^5 及 R^6 係獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基，其中各 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立選自芳基、雜芳基、雜環基、 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 之取代基取代，其中各芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立選自 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 之取代基取代，

或者 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成具有5至7個環原子且含有1或2個獨立選自氧、氮及硫之雜原子的雜環，其中硫視情況經一或兩個氧取代；且

各 R^a 、 R^b 及 R^c 獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體。

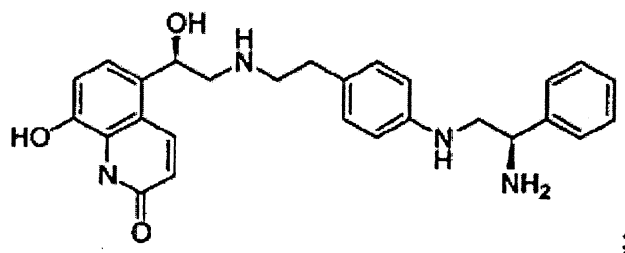
一組式(II)化合物為彼等化合物，其中各 R^5 及 R^6 係獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中各 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個獨立選自雜環基、 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 之取代基取代，或

者 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成具有5至7個環原子且含有1或2個獨立選自氧、氮及硫之雜原子之雜環。

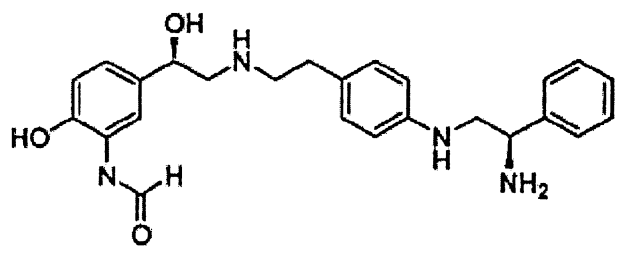
在另一組式(II)化合物中，各 R^5 及 R^6 獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基，其中各 C_{1-3} 烷基視情況經一個獨立選自羥基、胺基、六氫吡啶基及吡咯啶基之取代基取代；或者 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉環或六氫吡啶環。在另一組式(II)化合物中，各 R^5 及 R^6 為氫或 C_{1-3} 烷基。

特別提及下列化合物：

5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙基胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮：



N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙基胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；



5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙基胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙基胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；

5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-甲基胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙

基胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-二甲基胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙基胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-甲基胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙基胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；及

N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-二甲基胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙基胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；

其中化學命名遵照由MDL Information Systems, GmbH (Frankfurt, Germany)所提供之自動命名程式AutoNom來命名。

如上所述，本發明之化合物含有一或多個掌性中心。因此，除非另外指出，否則本發明包括外消旋混合物、純立體異構體(即單獨的對映異構體或非對映異構體)及該等異構體的富含立體異構體的混合物。當顯示一特定立體異構體時，除非另外指出，否則熟悉此項技術者應瞭解本發明之組合物中可存在較少量之其他立體異構體，其限制條件為該等其他異構體之存在不會消除組合物作為整體之效用。

詳言之，本發明之化合物在式(I)及(II)之伸烷基碳上含有一羥基連接於其上之掌性中心。當使用立體異構體之混合物時，(*R*)定位於攜帶有羥基之掌性中心的立體異構體的量最好大於對應之(*S*)立體異構體的量。當比較同一化合物之立體異構體時，(*R*)立體異構體優於(*S*)立體異構體。

定義

當描述本發明之化合物、組合物及方法時，除非另外指

出，否則下列術語具有以下意義。

術語"烷基"意謂可為直鏈或支鏈或其組合的單價飽和烴基。以實例說明之，代表性烷基包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基及其類似物。

當特定數目之碳原子用於本文所用之特定術語時，碳原子之數目表示在該術語前面。例如，術語" C_{1-6} 烷基"意謂具有1至6個碳原子之烷基。

術語"烯基"意謂含有至少一個碳-碳雙鍵(典型地為1或2個碳-碳雙鍵)且可為直鏈或支鏈或其組合的單價不飽和烴基。以實例說明之，代表性烯基包括：乙烯基、烯丙基、異丙烯基、丁-2-烯基、正戊-2-烯基、正己-2-烯基、正庚-2-烯基、正辛-2-烯基、正壬-2-烯基、正癸-4-烯基、正癸-2,4-二烯基及其類似物。

術語"炔基"意謂含有至少一個碳-碳參鍵(典型地為1個碳-碳參鍵)且可為直鏈或支鏈或其組合的單價不飽和烴基。以實例說明之，代表性炔基包括乙炔基、炔丙基、丁-2-炔基及其類似物。

術語"環烷基"意謂可為單環或多環的單價飽和碳環基。以實例說明之，代表性環烷基包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及其類似物。

術語"芳基"意謂具有一個單環(即苯基)或多個稠環(即萘)的單價芳族烴基。除非另外定義，否則該等芳基典型地

含有6至10個碳環原子。以實例說明之，代表性芳基包括：苯基及萘-1-基、萘-2-基及其類似物。

術語"雜芳基"意謂具有一個單環或兩個稠環且在環中含有至少一個選自氮、氧及硫之雜原子(典型地為1至3個雜原子)的單價芳族基團。除非另外定義，否則該等雜芳基通常含有5至10個總環原子。以實例說明之，代表性雜芳基包括：吡咯基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基(pyridyl)(相當地，或為吡啶基(pyridinyl))、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、吲哚基、異喹啉基及其類似物，其中連接點位於任何可用之碳或氮環原子上。

術語"雜環基"或"雜環"意謂單價飽和或部分不飽和環狀非芳族基團，其可為單環或多環(即稠合或橋接)，且其含有至少一個選自氮、氧及硫之雜原子(典型地為1至3個雜原子)。除非另外定義，否則該等雜環基典型地含有5至10個總環原子。以實例說明之，代表性雜環基包括：吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、咪唑啉基、嗎啉基、吲哚啉-3-基、2-咪唑啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、哌啶基及其類似物。

術語"鹵基"意謂氟基、氯基、溴基或碘基。

術語"胺基"意謂-NH₂。

術語"治療上有效量"意謂當投予需要治療之患者時足以

實現治療的量。

本文所用之術語"治療"意謂如哺乳動物(尤其為人)之患者中疾病或醫學病症之治療，其包括：

- (a)預防疾病或醫學病症發生，即患者之預防性治療；
- (b)改善疾病或醫學病症，即消除患者之疾病或醫學病症或引起患者之疾病或醫學病症消退；
- (c)抑制疾病或醫學病症，即延緩或阻止患者之疾病或醫學病症發展；
- (d)減緩患者之疾病或醫學病症之症狀。

短語"與 β_2 腎上腺素受體活性相關之疾病或病症"包括目前已知的或將來有待發現的與 β_2 腎上腺素受體活性相關的所有病狀及/或病症。該等病狀包括(但不限於)：諸如哮喘及慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之肺部疾病，以及神經性病症及心臟病症。亦已知 β_2 腎上腺素受體活性與早產(參見美國專利第5,872,126號)及某些類型之發炎(參見國際專利申請公告號WO 99/30703及美國專利第5,290,815號)相關。

術語"醫藥學上可接受之鹽"意謂自適於投予患者(如哺乳動物)之鹼或酸所製備的鹽。該等鹽可衍生自醫藥學上可接受之無機鹼或有機鹼及醫藥學上可接受之無機酸或有機酸。

衍生自醫藥學上可接受之酸的鹽類包括(但不限於)：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、乳酸、順丁

烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸、西那法酸(xinafoic acid)(1-羥基-2-萘甲酸)及其類似物的鹽。尤佳者為衍生自反丁烯二酸、氫溴酸、氫氯酸、乙酸、硫酸、甲磺酸、西那法酸及酒石酸之鹽。

衍生自醫藥學上可接受之無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似物。尤佳者為銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機鹼之鹽包括一級、二級及三級胺之鹽，包括經取代胺、環胺、天然存在的胺及其類似物，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基葡糖胺、嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶(piperadine)、多元胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。

術語"溶劑合物"意謂由一或多個溶質分子(即本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)與一或多個溶劑分子所形成的複合物或聚集體。該等溶劑合物通常為具有大體上固定的溶質與溶劑之莫耳比的結晶固體。以實例說明之，代表性溶劑包括：水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸及其類似物。當溶劑為水時，所形成之溶劑合物為水合物。

應瞭解術語"或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立

體異構體"意欲包括鹽、溶劑合物及立體異構體之所有變體，例如式(I)化合物之立體異構體之醫藥學上可接受的鹽之溶劑合物。

術語"離去基"意謂可在取代反應(如親核取代反應)中由另一官能基或原子取代的官能基或原子。以實例說明之，代表性離去基包括：氯基、溴基及碘基；磺酸酯基，例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、溴苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯及其類似物；及醯氧基，例如乙醯氧基、三氟乙醯氧基及其類似物。

術語"胺基保護基團"意謂適於在胺基氮上防止發生不當反應之保護基團。代表性胺基保護基團包括(但不限於)：甲醯基；醯基，例如烷醯基，諸如乙醯基；烷氧羰基，例如第三丁氧羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，例如苄氧羰基(Cbz)及9-芴基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，例如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)及1,1-二-(4'-甲氧苯基)甲基；矽烷基，例如三甲基矽烷基(TMS)及第三丁基二甲基矽烷基(TBS)及其類似物。

術語"羥基保護基團"意謂適於在羥基上防止發生不當反應之保護基團。代表性羥基保護基團包括(但不限於)：烷基，例如甲基、乙基及第三丁基；醯基，例如烷醯基，例如乙醯基；芳基甲基，例如苄基(Bn)、對甲氧苄基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)及二苯基甲基(二苯甲基，DPM)；矽烷基，例如三甲基矽烷基(TMS)及第三丁基二甲基矽烷基(TBS)及其類似物。

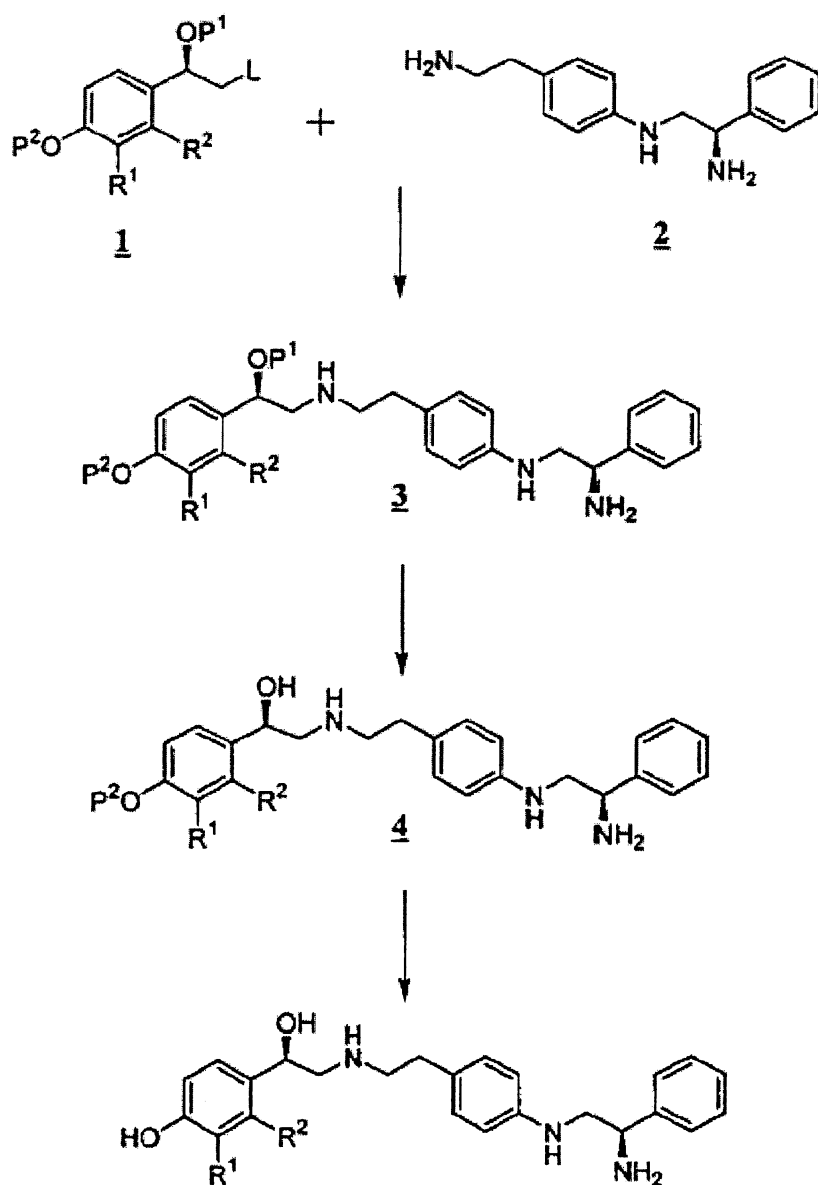
一般合成程式

可使用下列通用方法及程式自易於獲得之起始材料來製備本發明之化合物。儘管在以下流程中將說明本發明之特定態樣，但熟悉此項技術者仍將認識到可使用本文所述方法或藉由使用熟悉此項技術者所知的其他方法、試劑及起始材料來製備本發明之所有態樣。亦應瞭解當提供典型的或較佳的製程條件(即反應溫度、時間、反應劑之莫耳比、溶劑、壓力等)時，除非另外指出，否則亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用之特定反應劑或溶劑而變化，但該等條件可由熟悉此項技術者以常規最優化程式來判定。

另外，熟悉此項技術者將明白習知保護基團係防止某些官能基經受不當反應所必需的。對於特定官能基之合適保護基團的選擇以及對於保護及去保護之合適條件的選擇在此項技術中已為人熟知。例如，眾多保護基團及其引入及移除係描述於T. W. Greene及G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley, New York, 1999及其中所引用之參考文獻中。

在一合成方法中，如流程A中所述來製備式(I)及(II)化合物。(除非另外指出，否則下列流程中所示之取代基及變體具有以上所提供之定義。)

流程 A



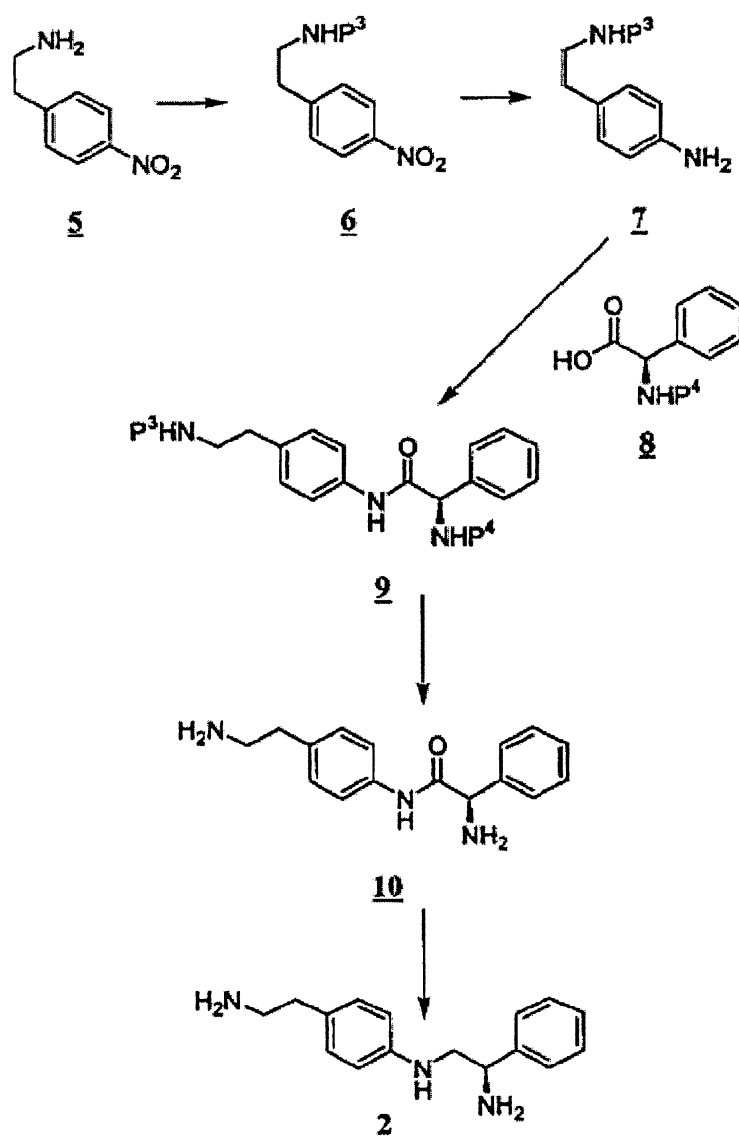
其中P¹代表羥基保護基團，P²代表羥基保護基團，且L代表離去基，例如溴基。

如流程A中所示，首先將式1化合物與(R)-N²-[4-(2-胺基乙基)苯基]-1-苯乙烷-1,2-二胺(2)反應以提供式3之中間體。通常此反應在鹼存在同時加熱之情況下於極性非質子性溶劑中進行。保護基團P¹通常為矽烷基保護基團，通常使用氟化物或酸試劑將其自式3中間體上移除以提供式4中間體。保護基團P²通常為苄基保護基團，通常使用碳載鈀催化劑

藉由氫化作用將其自式4中間體上移除以提供產物。

此申請案中所述之反應中所用的式1化合物易於以此項技術中之已知程式來製備且描述於(例如)美國專利第6,653,323 B2及6,670,376 B1號及其中之參考文獻中,該等專利案以引用的方式併入本文中。舉例而言,以流程B中所述程式可自易於獲得之起始材料來製備中間體2。

流程B



在流程B中, P³代表胺基保護基團且P⁴代表胺基保護基

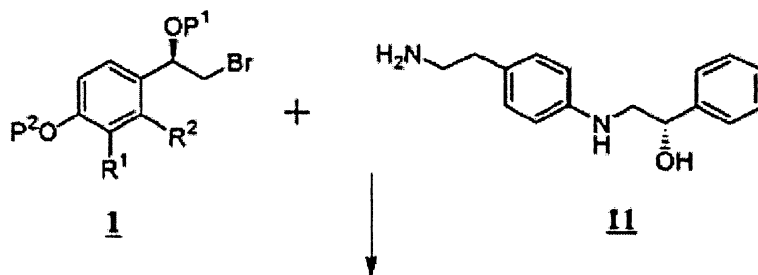
團。

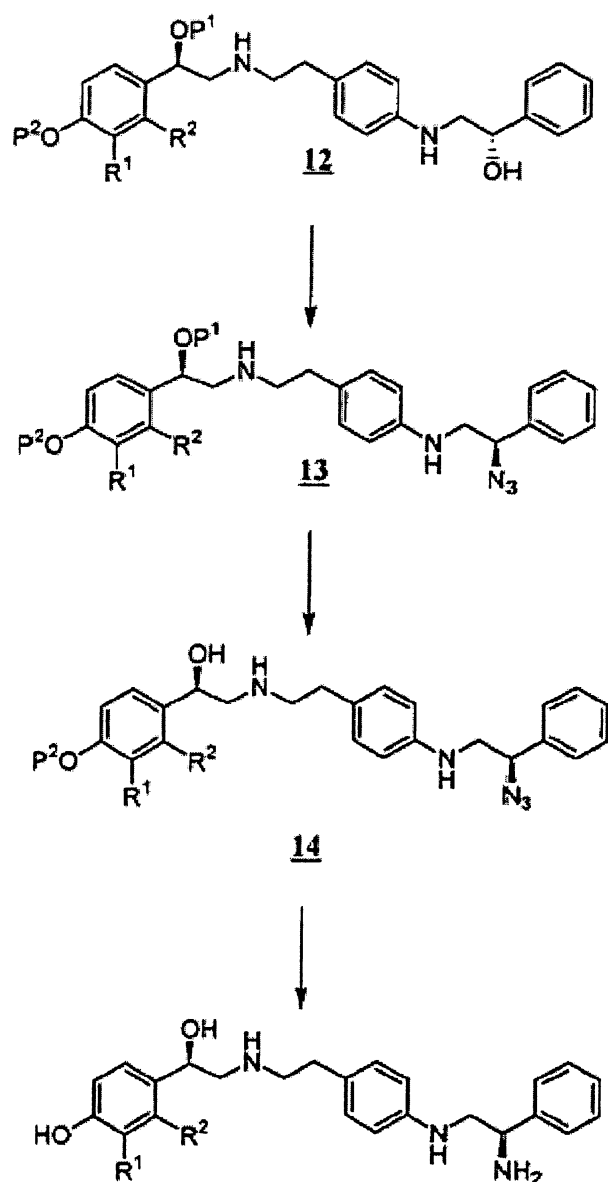
如流程B中所述，將保護基團 P^3 添加至2-(4-硝基苯基)乙胺5之胺基氮上以提供式6中間體。保護基團 P^3 通常為第三丁氧羰基(Boc)，其通常係在鹼性條件下藉由二碳酸二第三丁酯(Boc_2O)反應來添加。將中間體6還原以提供式7中間體。通常使用碳載鈀催化劑藉由氫化作用來實現中間體6之還原。將中間體7之胺與經保護之苯基甘胺酸8偶合以提供式9中間體。中間體7與8之偶合可使用肽偶合劑如1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳化二鹽亞胺(EDC)來實現，且其可使用催化劑，例如水合1-羥基苯并三唑(HOBT)或水合1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)。通常在酸性條件下將中間體9去保護以提供式10中間體，通常使用硼烷還原劑將其還原以形成(R)- N^2 -[4-(2-胺基乙基)苯基]-1-苯基-乙烷-1,2-二胺(2)。

中間體2之製備進一步描述於以下實例1部分a至e中。

或者，本發明之化合物可如流程C中所述來製備。

流程C





根據流程C，將中間體1與(S)-2-[4-(2-胺基乙基)-苯基胺基]-1-苯基乙醇(11)偶合以提供式12中間體。通常此反應在鹼存在同時加熱之情況中於極性非質子性溶劑中進行。將中間體12與如二苯基磷醯疊氮化物之試劑反應，其將醇轉化為離去基且提供親核性疊氮化物陰離子以提供式13中間體。或者，可用雙試劑系統將中間體12轉化為疊氮化物13。接著，通常使用氟化物或酸試劑將通常為矽烷基保護基團之保護基團P¹移除以提供式14中間體。可藉由同時將疊氮化物氫化且將式14中間體之保護基團P²去保護來提供產

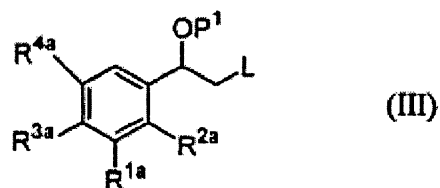
物，其中當 P^2 為諸如苄基之基團時，其可藉由氫化作用來移除。若保護基團 P^2 對氫化作用不穩定，則需要額外的去保護步驟。

如以下實例3部分a中所述，藉由將2-(4-胺基苯基)乙胺與掌性氧化苯乙烯反應來容易地製備中間體11。

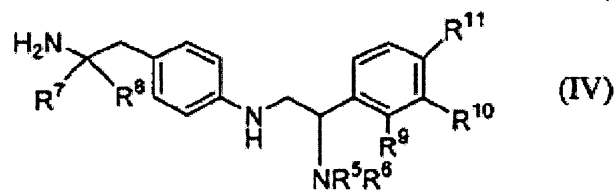
關於用以製備本發明之代表性化合物或其中間體之特定反應條件及其它程式之進一步細節描述於以下實例中。

因此，在一方法態樣中，本發明提供一種製備式(I)化合物或其鹽或立體異構體或經保護衍生物之方法，該方法包含：

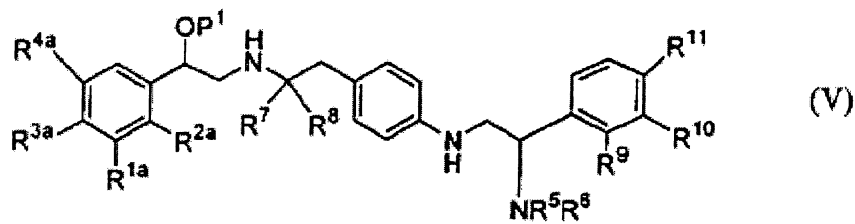
將式(III)化合物：



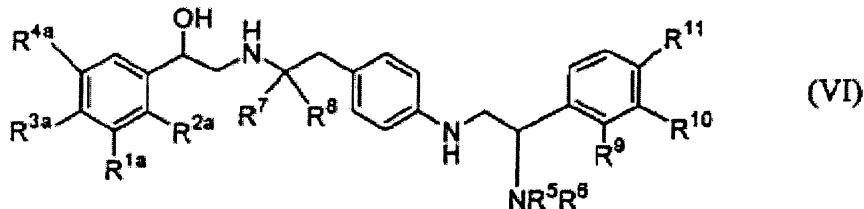
其中 P^1 為羥基保護基團，L為離去基，各 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 係獨立地定義為與式(I)中之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同，或者為 $-OP^2$ ，其中 P^2 為羥基保護基團，與式(IV)化合物反應：



其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 如式(I)中所定義，以提供式(V)化合物：



將保護基團 P^1 移除以提供式 (VI) 化合物：



；且

當 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 或 R^{4a} 中之任一為 $-OP^2$ 時，將保護基團 P^2 移除以提供式 (I) 化合物或其鹽或立體異構體。

醫藥組合物

本發明亦提供包含本發明之化合物之醫藥組合物。因此，可將較佳為醫藥學上可接受的鹽形式的化合物調配成任何適於投予之形式，例如以經口方式投予或以非經腸方式投予或藉由吸入來投予。

以說明之方式，化合物可與習知醫藥載劑及賦形劑相摻合且以散劑、錠劑、膠囊、酒劑、懸浮液、糖漿、幹膠片形式及其類似形式使用。該等醫藥組合物將含有約 0.05 至約 90 重量 % 之活性化合物，且更通常地為約 0.1 至約 30 %。該等醫藥組合物可含有常見載劑及賦形劑，例如玉米澱粉或明膠、乳糖、硫酸鎂、硬脂酸鎂、蔗糖、微晶纖維素、高嶺土、甘露醇、磷酸二鈣、氯化鈉及褐藻酸。本發明之調配物中通常所用之崩解劑包括交聯羧甲纖維素、微晶纖維素、玉米澱粉、羥乙酸澱粉鈉及褐藻酸。

液體組合物通常係由化合物或醫藥學上可接受之鹽於合適液體載劑(例如為乙醇、甘油、山梨醇、如聚乙二醇之非水性溶劑、油或水)中的懸浮液或溶液組成，該組合物視情況具有懸浮劑、增溶劑(如環糊精)、防腐劑、介面活性劑、濕潤劑、調味劑或著色劑。或者，液體調配物可自可重新構成之散劑(reconstitutable power)來製備。

舉例而言，含有活性化合物、懸浮劑、蔗糖及甜味劑之散劑可與水進行重新構造以形成懸浮液；糖漿可自含有活性成份、蔗糖及甜味劑之散劑來製備。

呈錠劑形式之組合物可使用任何常規用於製備固體組合物之合適醫藥載劑來製備。該等載劑之實例包括硬脂酸鎂、澱粉、乳糖、蔗糖、微晶纖維素及黏合劑，如聚乙烯吡咯啉酮。亦可將錠劑與有色膜塗層或所包括作為載劑一部分的染料一起提供。另外，活性化合物可以受控釋放劑型調配成為包含親水性或疏水性基質之錠劑。

呈膠囊形式之組合物可使用常規膠囊化程式，例如藉由將活性化合物及賦形劑併入硬質明膠膠囊中來製備。或者，可製備活性化合物與高分子量聚乙二醇之半固體基質且將其充填入硬質明膠膠囊中；或者，可製備活性化合物於聚乙二醇中之溶液或活性化合物於食用油(如液體石蠟或經分餾椰子油)中之懸浮液且將其充填入軟質明膠膠囊中。

可包括之錠劑黏合劑為阿拉伯膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮(Povidone)、羥丙基甲基纖維

素、蔗糖、澱粉及乙基纖維素。可用潤滑劑包括硬脂酸鎂或其他硬脂酸金屬鹽、硬脂酸、聚矽氧流體、滑石、蠟、油及膠態二氧化矽。

亦可使用諸如薄荷、冬青樹油、櫻桃香料或其類似物之調味劑。另外，需要添加著色劑以使得劑型在外觀上更吸引人或有助於識別產物。

當以非經腸方式給予時，具有活性的本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可被調配用於肌肉內、鞘內或靜脈內投予。

用於肌肉內或鞘內投予之典型組合物將係由活性成份於諸如花生油或芝麻油之油中的懸浮液或溶液組成。用於靜脈內或鞘內投予之典型組合物將係由無菌等張水溶液組成，其含有(例如)活性成份及右旋糖或氯化鈉，或右旋糖與氯化鈉之混合物。其他實例為乳酸化林格(Ringer)氏注射液、乳酸化林格氏加右旋糖注射液、Normosol-M及右旋糖、Isolyte E、鹽化林格氏注射液及其類似物。視情況，調配物中可包括輔溶劑，例如聚乙二醇；螯合劑，例如乙二胺四乙酸；增溶劑，例如環糊精；及抗氧化劑，例如偏亞硫酸氫鈉。或者，溶液可經冷凍乾燥且接著在即將投予前以合適溶劑重新構造。

在局部投予中具有活性的本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可被調配成為經皮組合物或經皮傳遞裝置("貼片")。該等組合物包括(例如)數層、活性化合物儲集層、控制膜、襯裏及接觸黏著劑。該等經皮貼片可用以提供受控

量的本發明化合物之持續或間斷輸注。用於傳遞醫藥劑之經皮貼片之構造及用途於此項技術中已為人熟知。例如參見美國專利第5,023,252號。可構建該等貼片以用於連續的、脈動式的、或所要求的醫藥劑傳遞。

用以投予本發明化合物之一較佳方式為吸入方式。吸入方式為將試劑直接傳遞至呼吸道之有效手段。存在三種通用類型之醫藥吸入裝置：噴霧吸入器、乾粉吸入器(DPI)及定量吸入器(MDI)。習知噴霧器裝置產生引起治療劑呈薄霧噴射之高速氣流，其被攜帶入患者呼吸道中。將治療劑調配成液體形式，例如調配成可呼吸尺寸之微粉化顆粒之溶液或懸浮液，其中微粉化通常定義為具有約90%或更多的直徑小於約10 μm 之顆粒。

用於習知噴霧器裝置中之典型調配物為活性劑之醫藥鹽之等張水溶液，其中活性劑濃度介於約0.05 $\mu\text{g/mL}$ 與約1 mg/mL 之間。合適噴霧器裝置由市面提供，例如由PARI GmbH(Starnberg, Germany)提供。其他噴霧器裝置已揭示(例如)於美國專利第6,123,068中。

DPI通常以可自由流動粉末之形式來投予治療劑，其可於吸氣期間在患者氣流中分散。亦正在開發使用外部能源以分散粉末之替代DPI裝置。為了達成可自由流動粉末，可以合適賦形劑(例如乳糖或澱粉)來調配治療劑。例如，可藉由將乾燥乳糖顆粒與合適形式(典型地為醫藥學上可接受之鹽)之本發明化合物(即活性劑)的微粉化顆粒相組合且乾燥摻合來製造乾粉調配物。或者，可不用賦形劑來調配試劑。

將調配物裝填入乾粉分配器或吸入筒或膠囊中以供乾粉傳遞裝置使用。

市面提供之DPI傳遞裝置之實例包括Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC)(例如參見美國專利第5,035,237號); Diskus(GlaxoSmithKline)(例如參見美國專利第6,378,519號); Turbuhaler(AstraZeneca, Wilmington, DE)(例如參見美國專利第4,524,769號); 及Rotahaler(GlaxoSmithKline)(例如參見美國專利第4,353,365號)。合適DPI裝置之其他實例描述於美國專利第5,415,162、5,239,993及5,715,810號及其中之參考文獻中。

MDI通常使用壓縮推進劑氣體來排放量測量之治療劑。用於MDI投予之調配物包括活性成份於液化推進劑中之溶液或懸浮液。雖然已習知地使用了氯氟烴(如 CCl_3F)作為推進劑，但由於關注到該等試劑對臭氧層上之不利影響，因此開發出了使用諸如1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134a)及1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷(HFA 227)之氫氟烴(HFA)之調配物。用於MDI投予之HFA調配物之額外組份包括諸如乙醇或戊烷之輔溶劑及諸如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸、卵磷脂及甘油之介面活性劑。(例如參見美國專利第5,225,183號、EP 0717987 A2及WO 92/22286。)

因此，用於MDI投予之合適調配物包括約0.001%至約2重量%之本結晶形式、約0%至約20重量%之乙醇及約0%至約5重量%之介面活性劑，其餘部分為HFA推進劑。在另一方法中，為了製備調配物，將冷卻的或加壓的氫氟烴添加至含

有本結晶形式、乙醇(若存在)及介面活性劑(若存在)之小瓶中。為了製備懸浮液，將醫藥鹽作為微粉化顆粒來提供。將調配物裝填入氣溶膠罐中，其形成MDI裝置之一個部分。美國專利第6,006,745及6,143,227號中提供特別開發出以供HFA推進劑使用的MDI裝置之實例。

在一替代製備方法中，藉由將活性化合物醫藥鹽之微粉化顆粒上的介面活性劑塗層噴霧乾燥來製備懸浮液調配物。(例如參見WO 99/53901及WO 00/61108。)製備可呼吸顆粒之方法的其他實例及適用於吸入給藥之調配物及裝置參見美國專利第6,268,533、5,983,956、5,874,063及6,221,398號、及WO 99/55319及WO 00/30614。

應瞭解適用於特定投予模式的任何形式之本發明化合物(即，遊離鹼、醫藥鹽或溶劑合物)可用於上述醫藥組合物中。

該等活性化合物適用於作為 β_2 腎上腺素受體激動劑且因此適用於治療哺乳動物中由 β_2 腎上腺素受體所調節或與 β_2 腎上腺素受體活性相關的醫學疾病或病症，即藉由以 β_2 腎上腺素受體激動劑治療來改善的醫學病症。該等醫學病症包括但不限於：諸如哮喘或慢性阻塞性肺病之肺部疾病、早產、神經性病症、心臟病症或發炎。

該等活性化合物在寬劑量範圍上係有效的且通常以治療上有效量來投予。然而，應瞭解實際投予之化合物量應由醫師根據相關情況來判定，包括待治療之病症、所選投予途徑、所投予之實際化合物及其相對活性、個體患者之年齡、重量、及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似情況。

用於吸入投予之治療劑之合適劑量介於約0.05 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約1000 $\mu\text{g}/\text{天}$ 之通常範圍內，較佳為約0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。應瞭解在判定用於吸入投予之合適劑量中應考慮到以特定傳遞裝置為特徵而傳遞至肺的活性劑部分。

化合物可以週期性劑量來投予：每週一次、每週多次、每天一次或每天多次。該療法可需要經延長時段之投予，例如維持若干週或月，或者該療法可需要長期投予。用於口服投予之合適劑量介於約0.05 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至約100 $\text{mg}/\text{天}$ 之通常範圍內，較佳為0.5至1000 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。

除其他特性以外，已發現本發明之化合物為有效的且有選擇性的 β_2 腎上腺素受體激動劑。詳言之，與 β_1 及 β_3 腎上腺素受體相比，本發明之化合物對於 β_2 腎上腺素受體呈現卓越選擇性。此外，已發現本發明之化合物具有驚人的且意想不到的作用時間。如以下生物檢定中所述，本發明之化合物在支氣管保護之動物模型中呈現大於24小時之作用時間。

本發明因此提供一種治療哺乳動物中與 β_2 腎上腺素受體活性相關之疾病或病症之方法，其包含投予哺乳動物治療上有效量的本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物。

本活性劑亦可與一或多種其他治療劑共同投予。例如，本試劑可與一或多種選自下列各物組成之群之治療劑組合投予：抗發炎劑（例如皮質甾類及非甾族抗發炎劑（NSAID））、抗膽鹼劑（尤其為毒蕈鹼受體激動劑）、其他 β_2

腎上腺素受體激動劑、抗感染劑(例如抗生素或抗毒素)或抗組胺劑。因此本發明在另一態樣中提供一種包含本發明之化合物與一或多種治療劑，例如抗發炎劑、抗膽鹼劑、另一種 β_2 腎上腺素受體激動劑、抗感染劑或抗組胺劑之組合。

該等其他治療劑可以醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物形式來使用。適當地，該等其他治療劑可作為光學純立體異構體來使用。

合適抗發炎劑包括皮質甾類及NSAID。可與本發明之化合物組合使用之合適皮質甾類為彼等具有抗發炎活性的口服及吸入型皮質甾類及其前藥。實例包括甲基波尼松龍(prednisolone)、波尼松龍、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松丙酸酯(fluticasone propionate)、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄固-1,4-二烯- 17β -硫代碳酸S-氟甲酯、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -丙醯氧基-雄固-1,4-二烯- 17β -硫代碳酸S-(2-氧代-四氫-呋喃-3S-基)酯、倍氯米松酯(beclomethasone ester)(例如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯)、布地縮松(budesonide)、氟尼縮松(flunisolide)、莫米松酯(mometasone ester)(例如糠酸酯)、曲安西龍(triamcinolone)縮丙酮化物、羅伯奈德(rofleponide)、環索奈德(ciclesonide)、布替可特丙酸酯(butixocort propionate)、RPR-106541及ST-126。較佳皮質甾類包括氟替卡松丙酸酯、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄固-1,4-二烯- 17β -硫代碳酸S-氟甲酯及

6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄固-1,4-二烯-17 β -硫代碳酸S-氟甲酯，更佳為6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄固-1,4-二烯-17 β -硫代碳酸S-氟甲酯。

合適 NSAID 包括色甘酸鈉；奈多羅米鈉 (nedocromil sodium)；磷酸二酯酶(PDE)抑制劑(例如茶鹼、PDE4抑制劑或混合的PDE3/PDE4抑制劑)；白三烯拮抗劑(例如孟魯司特(monteleukast))；白三烯合成抑制劑；iNOS抑制劑；蛋白酶抑制劑，例如類胰蛋白酶及彈性蛋白酶抑制劑； β -2整合素拮抗劑及腺苷受體激動劑或拮抗劑(例如腺苷2a激動劑)；細胞因數拮抗劑(例如趨化因數拮抗劑，例如介白素抗體(α IL抗體)，特定地為 α IL-4治療、 α IL-13治療或其組合)；或細胞因數合成抑制劑。合適的其他 β_2 -腎上腺素受體激動劑包括沙美特羅(salmeterol)(例如作為西那法酸鹽(xinafoate))、沙丁胺醇(salbutamol)(例如作為硫酸鹽或遊離鹼)、福莫特羅(formoterol)(例如作為反丁烯二酸鹽)、非諾特羅(fenoterol)或特布他林(terbutaline)及其鹽。

亦關注本活性劑與磷酸二酯酶4(PDE4)抑制劑或混合的PDE3/PDE4抑制劑的組合使用。代表性磷酸二酯酶-4(PDE4)抑制劑或混合的PDE3/PDE4抑制劑包括(但不限於)：順4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-羧酸、2-甲氧羰基-4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己-1-酮；順-[4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己-1-醇]；順-4-氟基-4-[3-(環戊氧基)-4-甲氧苯基]環己-1-

羧酸及其類似物，或其醫藥學上可接受之鹽。其他代表性 PDE4 或混合的 PDE4/PDE3 抑制劑包括 AWD-12-281(elbion)；NCS-613(INSERM)；D-4418(Chiroscience 及 Schering-Plough)；CI-1018 或 PD-168787(Pfizer)；揭示於 WO99/16766(Kyowa Hakko) 中之苯并二氧雜戊環化合物；K-34(Kyowa Hakko)；V-11294A(Napp)；羅福米拉(roflumilast)(Byk-Gulden)；揭示於 WO99/47505(Byk-Gulden) 中之法拉辛酮(phthalazinone) 化合物；普馬芬群(Pumafentrine)(Byk-Gulden，現為 Altana)；阿羅非林(arofylline)(Almirall-Prodesfarma)；VM554/UM565(Vernalis)；T-440(Tanabe Seiyaku)；及 T2585(Tanabe Seiyaku)。

合適抗膽鹼劑為彼等在毒蕈鹼受體上擔當拮抗劑之化合物，尤其為彼等為 M_1 、 M_2 或 M_3 受體拮抗劑或其組合之化合物。示範性化合物包括莨菪植物之生物鹼，可由以下類似物來說明：阿托品(atropine)、東莨菪鹼(scopolamine)、後馬托品(homatropine)、莨菪鹼(hyoscyamine)；該等化合物通常作為鹽(三級胺)來投予。尤其為鹽形式之該等藥物可容易地自許多商業來源獲得或可自文獻資料途徑來製造或製備，即：

阿托品-CAS-51-55-8 或 CAS-51-48-1(無水形式)、硫酸阿托品-CAS-5908-99-6；氧化阿托品-CAS-4438-22-6 或其鹽酸鹽-CAS-4574-60-1 及硝酸甲基阿托品-CAS-52-88-0。

後馬托品-CAS-87-00-3、氫溴酸鹽-CAS-51-56-9、溴代甲烷鹽-CAS-80-49-9。

莨菪鹼(*d,l*)-CAS-101-31-5、氫溴酸鹽-CAS-306-03-6及硫酸鹽-CAS-6835-16-1。

東莨菪鹼-CAS-51-34-3、氫溴酸鹽-CAS-6533-68-2、溴代甲烷鹽-CAS-155-41-9。

較佳抗膽鹼劑包括以名稱 Atrovent 售賣之異丙托銨(ipratropium)(例如作為溴化物)、氧托銨(oxitropium)(例如作為溴化物)及噻托銨(tiotropium)(例如作為溴化物)(CAS-139404-48-1)。亦關注：甲胺太林(methantheline)(CAS-53-46-3)、丙胺太林溴(propantheline bromide)(CAS-50-34-9)、甲基溴化辛托品(anisotropine methyl bromide)或 Valpin 50(CAS-80-50-2)、克立溴銨(clidinium bromide)(Quarzan, CAS-3485-62-9)、共吡咯鹽(copyrrolate)(Robinul)、異丙鹽胺碘(isopropamide iodide)(CAS-71-81-8)、溴化甲基吡啶酯(mepenzolate bromide)(美國專利第2,918,408號)、曲地氯銨(tridihexethyl chloride)(Pathilone, CAS-4310-35-4)及甲硫己環銨(hexocyclium methylsulfate)(Tral, CAS-115-63-9)。亦參見鹽酸環戊通(cyclopentolate hydrochloride)(CAS-5870-29-1)、托品鹽胺(tropicamide)(CAS-1508-75-4)、鹽酸苯海索(trihexyphenidyl hydrochloride)(CAS-144-11-6)、呱倫西平(pirenzepine)(CAS-29868-97-1)、替倫西平(telenzepine)(CAS-80880-90-9)、AF-DX 116 或美索曲明(methoctramine)，及揭示於 WO01/04118 中之化合物，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

合適抗組胺劑(亦稱作 H₁-受體拮抗劑)包括任何一或多種

已知用於抑制H₁-受體且可供人安全使用之眾多拮抗劑。所有拮抗劑均為組胺與H₁-受體之相互作用之可逆的競爭性抑制劑。根據其核心結構，大部分該等抑制劑(主要為第一代拮抗劑)之特徵為乙醇胺、乙二胺及烷基胺。另外，其他第一代抗組胺劑包括彼等特徵為基於六氫吡嗪及啡嗪之抗組胺藥。非鎮靜性的第二代拮抗劑具有類似的結構-活性關係，其中其保留核心伸乙基(烷基胺)或與六氫吡嗪或六氫吡啶一起呈三級胺基團形式。示範性拮抗劑如下：

乙醇胺：順丁烯二酸卡比沙明(carbinoxamine maleate)、反丁烯二酸克立馬丁(clemastin fumarate)、鹽酸二苯基海卓胺(diphenylhydramine hydrochloride)及茶苯海明(dimenhydrinate)。

乙二胺：順丁烯二酸吡拉明(pyrilamine maleate)、鹽酸曲吡那明(tripelennamine HCl)及檸檬酸曲吡那明。

烷基胺：氯芬尼拉明(chlorpheniramine)及其鹽如順丁烯二酸鹽，及阿伐斯丁(acrivastine)。

六氫吡嗪：鹽酸羥嗪、雙羥茶酸羥嗪、鹽酸賽克利嗪(cyclizine HCl)、乳酸賽克利嗪、鹽酸美克利嗪(meclizine HCl)及鹽酸希提瑞立(cetirizine HCl)。

六氫吡啶：阿司咪唑(Astemizole)、鹽酸左卡巴司汀(levocabastine HCl)、洛拉他定(loratadine)或其迪卡波乙氧(descarboethoxy)類似物、及特非那定(terfenadine)及鹽酸菲索特非那定(fexofenadine hydrochloride)或另一種醫藥學上可接受之鹽。

鹽酸氮拉斯汀(azelastine hydrochloride)為另一種H₁受體

拮抗劑，其可與本發明之化合物組合使用。

較佳抗組胺劑之實例包括美沙吡林(methapyrilene)及洛拉他定(loratadine)。

本發明因此在另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體與皮質甾類之組合物。詳言之，本發明提供一種組合，其中該皮質甾類為氟替卡松丙酸酯或其中該皮質甾類為 $6\alpha, 9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄固-1,4-二烯- 17β -硫代碳酸 S -氟甲酯及 $6\alpha, 9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -丙醯氧基-雄固-1,4-二烯- 17β -硫代碳酸 S -(2-氧代-四氫-呋喃-3 S -基)酯。

本發明因此在另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體與PDE4抑制劑之組合。

本發明因此在另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體與抗膽鹼劑之組合。

本發明因此在另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體與抗組胺劑之組合。

本發明因此在另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體與PDE4抑制劑及皮質甾類之組合。

本發明因此在另一態樣中提供一種包含式(I)化合物或其

醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體與抗膽鹼劑及皮質甾類之組合。

以上組合中所用之術語"式(I)化合物"包括式(II)化合物及其較佳群組及任何一或多種單獨揭示之化合物。

因此，本發明之醫藥組合物可視情況包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體與一或多種上述其他治療劑之組合。

該等組合之個別化合物可以獨立或組合醫藥調配物形式依序或同時投予。熟悉此項技術者將容易地瞭解已知治療劑之適當劑量。因此，本發明之治療方法包括以獨立或組合醫藥調配物形式來依序或同時投予該等組合之個別化合物。

因此，根據另一態樣，本發明提供一種治療哺乳動物中與 β_2 腎上腺素受體活性相關之疾病或病症之方法，其包含投予哺乳動物治療上有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體與一或多種其他治療劑之組合。

由於本發明之化合物為 β_2 腎上腺素受體激動劑，因此該等化合物亦適用於作為調查或研究具有 β_2 腎上腺素受體之生物系統或樣本或用於發現新穎 β_2 腎上腺素受體激動劑之研究工具。此外，由於與其他 β 腎上腺素亞型受體之結合及官能活性相比本發明之化合物呈現對於 β_2 腎上腺素受體之選擇性，因此該等化合物亦適用於研究 β_2 腎上腺素受體於生物系統或樣本中之選擇激發效用。任何具有 β_2 腎上腺素

受體之合適生物系統或樣本均可用於可在活體外或活體內進行之該等研究中。

適於該等研究之代表性生物系統或樣本包括(但不限於)：細胞、細胞萃取物、原生質膜、組織樣本、哺乳動物(例如小鼠、大鼠、豚鼠、兔子、狗、豬等)及其類似物。可使用諸如放射性配位子結合檢定及官能檢定法之習知程式及設備來測定激發 β_2 腎上腺素受體之效用，例如檢定下述細胞內環腺苷單磷酸鹽(cAMP)中由配位子調節之變化或類似性質之檢定。本發明之化合物之 β_2 腎上腺素受體激發量通常介於約1奈莫耳至約1000奈莫耳之間。當使用本發明之化合物作為發現新穎 β_2 腎上腺素受體激動劑之研究工具時，作為獨立實施例，本發明亦包括產生對照資料(使用適當檢定)與分析測試資料以識別所關注之測試化合物。

以下非限制性實例說明本發明之代表性醫藥組合物。額外的用於本發明活性化合物之調配物之合適載劑亦可見於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000 中。

調配物實例 A

此實例說明用於本發明化合物之口服投予的代表性醫藥組合物之製備：

成份	每片錠劑之量，(mg)
活性化合物	1
經噴霧乾燥之乳糖	148
硬脂酸鎂	2

將以上成份混合且引入硬殼明膠膠囊中。

調配物實例 B

此實例說明用於本發明化合物之口服投予的另一代表性醫藥組合物之製備：

成份	每片錠劑之量，(mg)
活性化合物	1
玉米澱粉	50
乳糖	145
硬脂酸鎂	5

將以上組份仔細混合且壓製為單刻痕(single scored)錠劑。

調配物實例 C

此實例說明用於本發明化合物之口服投予的代表性醫藥組合物之製備。

製備具有下列組成之口服懸浮液。

成份	
活性化合物	3 mg
反丁烯二酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.1 g
顆粒狀糖	25.5 g
山梨醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0 g
調味劑	0.035 mL

著色劑	0.5 mg
蒸餾水	定量至 100mL

調配物實例 D

此實例說明含有本發明化合物之代表性醫藥組合物之製備。

製備具有下列組成之緩衝至 pH 4 的可注射製劑：

成份

活性化合物	0.1 mg
乙酸钠緩衝溶液 (0.4 M)	2.0 mL
HCl(1 N)	定量至 pH 4
水(經蒸餾，無菌)	

定量至 20 mL

調配物實例 E

此實例說明用於注射本發明化合物之代表性醫藥組合物之製備。

藉由將 20 mL 無菌水添加至 1 mg 本發明之化合物中來製備重新構造之溶液。接著以 200 mL 與該活性化合物相容的靜脈內流體來稀釋溶液，然後使用。該等流體係選自 5% 右旋糖溶液、0.9% 氯化鈉，或 5% 右旋糖與 0.9% 氯化鈉之混合物。其他實例為乳酸化林格氏注射液、乳酸化林格氏加 5% 右旋糖注射液、Normosol-M 及 5% 右旋糖、Isolyte E 及鹽化林格氏注射液。

調配物實例 F

此實例說明用於本發明化合物之局部施用的代表性醫藥

組合物之製備。

成份	公克
活性化合物	0.2至10
Span 60	2
Tween 60	2
礦物油	5
礦脂	10
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.05
BHA(丁基化羥基甲氧苯)	0.01
水	
定量至100	

將除水以外的所有以上成份組合且加熱至60EC同時攪拌。接著在60EC下添加足量水同時有力攪拌以乳化該等成份，且接著添加水定量至100 g。

調配物實例 G

此實例說明含有本發明化合物之代表性醫藥組合物之製備。

藉由將0.1 mg活性化合物之醫藥鹽溶於經檸檬酸酸化的0.9%氯化鈉溶液中來製備用於噴霧器中之水性氣霧劑調配物。攪拌混合物且進行超音波降解處理直至活性鹽溶解。藉由緩慢添加NaOH將溶液之pH值調至一介於3至8之間的值。

調配物實例 H

此實例說明用於吸入筒中的含有本發明之化合物之乾粉調配物之製備。

以具有下列組成之醫藥組合物充填明膠吸入筒：

成份	mg/筒
活性化化合物之醫藥鹽	0.2
乳糖	25

將活性化化合物之醫藥鹽微粉化然後與乳糖摻合。使用粉末吸入器來投予筒之容納物。

調配物實例I

此實例說明用於乾粉吸入裝置中的含有本發明化合物之乾粉調配物之製備。

製備微粉化醫藥鹽與乳糖之調配物體積比為1:200的醫藥組合物。將組合物填塞入乾粉吸入裝置中，每劑量能夠傳遞介於約10 μg 與約100 μg 之間的活性藥物成份。

調配物實例J

此實例說明用於定量劑量吸入器中的含有本發明化合物之調配物之製備。

藉由將5 g平均尺寸小於10 μm 之微粉化顆粒之活性化化合物分散於膠質溶液中來製備含有5%活性化化合物之醫藥鹽、0.5%卵磷脂及0.5%海藻糖之懸浮液，其中該膠質溶液係由0.5 g海藻糖及0.5 g卵磷脂溶於100 mL脫礦水中形成。將懸浮液噴霧乾燥且將所得材料微粉化成平均直徑小於1.5 μm 之顆粒。將顆粒裝填入具有加壓1,1,1,2-四氟乙烷之

罐中。

調配物實例K

此實例說明用於定量劑量吸入器中的含有本發明化合物之調配物之製備。

藉由將10 g平均尺寸小於10 μm 之微粉化顆粒之活性化合物分散於溶液中來製備含有5%活性化合物之醫藥鹽及0.1%卵磷脂之懸浮液，其中該溶液係由0.2 g卵磷脂溶於200 mL脫礦水中形成。將懸浮液噴霧乾燥且將所得材料微粉化成平均直徑小於1.5 μm 之顆粒。將顆粒裝填入具有加壓1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷之罐中。

生物檢定

本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽呈現生物活性且適用於醫學治療。可使用以下測試A-B來證明化合物結合至 β_2 腎上腺素受體上之能力，以及其選擇性、激動劑效力及內在活性，或亦可使用此項技術中已知的其他測試方法來證明。

縮 寫

%Eff	%效力
ATCC	美國典型培養物保存中心
BSA	牛血清白蛋白
cAMP	腺苷3':5'-環單磷酸鹽
DMEM	杜貝卡(Dulbecco)氏經改良依格(Eagle)培養基
DMSO	二甲基亞砷
EDTA	乙二胺四乙酸

Emax	最大功效
FBS	胎牛血清
Gly	甘胺酸
HEK-293	人體胚胎腎細胞-293
PBS	磷酸鹽緩衝之鹽水
rpm	每分鐘轉數
Tris	三(羥甲基)胺基甲烷

自表現人體 β_1 或 β_2 腎上腺素受體之細胞製備膜

在 500 $\mu\text{g/mL}$ 遺傳黴素存在下將穩定表現經選殖人體 β_1 或 β_2 腎上腺素受體的衍生自 HEK-293 之細胞系於含有 10% 經透析 FBS 之 DMEM 中分別生長至近融合。使用細胞刮刀以 Versene 1:5,000 (於 PBS 中之 0.2 g/L EDTA) 將細胞單層提起。藉由 1,000 rpm 之離心作用將細胞顆粒化且將細胞顆粒於 -80°C 下冷凍儲存或立即製備成膜。為進行製備，將細胞顆粒再懸浮於溶胞緩衝液中 (10 mM Tris/HCl pH 7.4, 4°C 下，每 50 mL 緩衝液 (Roche 目錄號 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) 中 1 片 "具有 2 mM EDTA 之全蛋白酶抑制劑混合 (Cocktail) 錠劑") 且使用密封配合的杜恩斯 (Dounce) 玻璃均化器 (20 衝程 (stroke)) 在冰上均質化。以 20,000 x g 將均質物離心，藉由如上之再懸浮及離心以溶胞緩衝液將顆粒洗滌一次。將終顆粒於膜緩衝液 (75 mM Tris/HCl, pH 7.4, 12.5 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 25°C 下) 中再懸浮。以 Bradford 方法 (Bradford MM., *Analytical Biochemistry*, 1976, 72, 248-54) 測定該膜懸浮液之蛋白濃

度。將膜以等分試樣於-80℃下冷凍儲存。

測試 A

人體 β_1 及 β_2 腎上腺素受體之放射性配位子結合檢定

以100 μ L之總檢定體積在96孔微量滴定盤中進行結合檢定，其中在檢定緩衝液(75 mM Tris/HCl pH 7.4，25℃下，12.5 mM MgCl_2 ，1 mM EDTA，0.2% BSA)中將5 μ g膜蛋白用於含有人體 β_2 腎上腺素受體之膜，或2.5 μ g膜蛋白用於含有人體 β_1 腎上腺素受體之膜。使用介於0.01 nM至200 nM之間的不同濃度之 ^3H 二氫阿普洛爾(dihydroalprenolol)(NET-720，100 Ci/mmol，PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)進行飽和結合研究以測定放射性配位子之 K_d 值。以1 nM之 ^3H 二氫阿普洛爾及介於40 pM至10 μ M之間的10種不同濃度之化合物來進行用於測定化合物之 pK_i 值之位移檢定。將化合物於溶解緩衝液(25 mM Gly-HCl pH 3.0，具有50% DMSO)中溶解至10 mM之濃度，接著於50 mM Gly-HCl pH 3.0中稀釋至1 mM且連續稀釋為檢定緩衝液。在10 μ M未標記之阿普洛爾存在下測定非特異性結合。將檢定物於室溫下培養90分鐘，藉由快速濾經預浸於0.3%聚乙二亞胺中之GF/B玻璃纖維過濾板(Packard BioScience Co., Meriden, CT)來終止結合反應。以過濾緩衝液(75 mM Tris/HCl pH 7.4，4℃下，12.5 mM MgCl_2 ，1 mM EDTA)將過濾板洗滌三次從而移除未結合之放射活性。將板乾燥，添加50 μ L Microscint-20液體閃爍流體(Packard BioScience Co., Meriden, CT)且在Packard Topcount液體閃爍計數器

(Packard BioScience Co., Meriden, CT)中對板計數。使用用於單位點競爭之3參數模型以GraphPad稜鏡軟體套裝程式(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)藉由非線性回歸分析來分析結合資料。如在10 μ M阿普洛爾存在下所測定，將曲線最小值固定為非特異性結合之值。使用Cheng-Prusoff方程式(Cheng Y, and Prusoff WH., *Biochemical Pharmacology*, 1973, 22, 23, 3099-108)自觀測到的放射性配位子之 IC_{50} 值及 K_d 值計算化合物之 K_i 值。將受體亞型選擇性計算為比值 $K_i(\beta_1)/K_i(\beta_2)$ 。本發明之化合物對 β_2 腎上腺素受體呈現較 β_1 腎上腺素受體為高的結合，即 $K_i(\beta_1) > K_i(\beta_2)$ ，其選擇性大於約100。

測試B

分別以異源表現人 β_1 腎上腺素受體、 β_2 腎上腺素受體及 β_3 腎上腺素受體的細胞系進行全細胞cAMP閃爍板檢定

穩定表現經選殖人體 β_1 腎上腺素受體(純系H34.1)之HEK-293細胞系在培養基中生長至約70%至90%融合率，該培養基係由補充有10% FBS及500 μ g/mL遺傳黴素的DMEM組成。穩定表現經選殖人體 β_2 腎上腺素受體(純系H24.14)之HEK-293細胞系在相同培養基中生長至完全融合。穩定表現經選殖之人 β_3 -腎上腺素受體的CHO-K1細胞系在漢氏(Ham's)F-12培養基中生長至約70%至90%融合率，其中該培養基補充有每隔五代所添加的10% FBS及800 μ g/mL遺傳黴素。在檢定前一天，將培養物轉移至不具有抗生素之相同培養基中。

根據生產商說明書，使用具有¹²⁵I-cAMP之閃爍板腺苷酸環化酶活化檢定系統(NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)以放射免疫檢定形式進行cAMP檢定。

在檢定當天，用PBS將細胞沖洗一次、以Versene 1:5,000(PBS中之0.2 g/L EDTA)提起且計數。藉由1,000 rpm之離心作用將細胞顆粒化且再懸浮於預溫至37°C之螢光放射增強緩衝液中。就表現 β_1 腎上腺素受體之細胞而言，向螢光放射增強緩衝液中添加10 nM ICI 118,551且將細胞於37°C下培養10分鐘。將細胞以終濃度30,000、40,000及70,000個細胞/孔分別用於 β_1 腎上腺素受體、 β_2 腎上腺素受體及 β_3 腎上腺素受體表現細胞。在DMSO中將化合物溶解至10 mM之濃度，接著於50 mM Gly-HCl pH 3.0中稀釋至1 mM，且自此連續稀釋為檢定緩衝液(75 mM Tris/HCl pH 7.4，25°C下，12.5 mM MgCl₂，1 mM EDTA，0.2% BSA)。以介於10 μ M至9.5 pM範圍內之11種不同濃度在檢定中測試化合物。將反應於37°C下培養10分鐘且藉由添加100 μ l冰冷偵測緩衝液來停止反應。將板密封，於4°C下培養隔夜且在次日早晨於topcount閃爍計數器(Packard BioScience Co., Meriden, CT)中計數。如生產商之用戶手冊中所述，根據所觀察到的樣本及cAMP標準物之數目來計算每mL反應物所產生的cAMP量。使用用於S形劑量-反應(希爾斜率=1)曲線之3參數模型以GraphPad稜鏡軟體套裝程式(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)藉由非線性回歸分析來分析

資料。激動劑效力表現為 pEC_{50} 值。

本發明之化合物在此檢定中之 β_2 腎上腺素受體上呈現強效活性，證據為 pEC_{50} 值大於約8.5。另外，與 β_1 及 β_3 受體之官能活性相比，所測試之化合物呈現對於 β_2 受體之官能活性之選擇性。詳言之，本發明之化合物呈現大於約50之 $EC_{50}(\beta_1)/EC_{50}(\beta_2)$ 比值及大於約600之 $EC_{50}(\beta_3)/EC_{50}(\beta_2)$ 比值。

測試C

以內源表現人體 β_2 腎上腺素受體之肺上皮細胞系進行全細胞 cAMP閃爍板檢定

為測定激動劑在表現內源含量之 β_2 腎上腺素受體之細胞系中的效力及功效(內在活性)，使用人體肺上皮細胞系(BEAS-2B)(ATCC CRL-9609, 美國典型培養物保存中心, Manassas, VA)(January B 等人, *British Journal of Pharmacology*, 1998, 123, 4, 701-11)。細胞在無血清完全培養基(含有腎上腺素及視黃酸之LHC-9培養基, 目錄號181-500, Biosource International, Camarillo, fCA)中生長至75至90%融合率。在檢定前一天, 將培養基換為LHC-8(無腎上腺素或視黃酸, 目錄號141-500, Biosource International, Camarillo, CA)。

根據生產商說明書, 使用具有 ^{125}I -cAMP之閃爍板腺苷環化酶活化檢定系統(NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)以放射性免疫檢定形式進行cAMP檢定。

在檢定當天，用PBS沖洗細胞、以PBS中之5 mM EDTA藉由刮削將細胞提起且計數。藉由1,000 rpm之離心作用將細胞顆粒化且以600,000個細胞/mL之終濃度將其再懸浮於預溫至37°C的螢光放射增強緩衝液中。在檢定中使用終濃度為30,000個細胞/孔之細胞。在溶解緩衝液(25 mM Gly-HCl pH 3.0，具有50% DMSO)中將化合物溶解至濃度10 mM，接著於50 mM Gly-HCl pH 3.0中稀釋至1 mM，且自此連續稀釋為檢定緩衝液(75 mM Tris/HCl pH 7.4，25°C下，12.5 mM MgCl₂，1 mM EDTA，0.2% BSA)。

以介於10 μ M至40 pM範圍內之10種不同濃度在檢定中測試化合物。在10 μ M異丙基腎上腺素存在下測定最大反應。將反應於37°C下培養10分鐘且藉由添加100 μ l冰冷偵測緩衝液停止反應。將板密封、在4°C下培養隔夜且在次日早晨於topcount閃爍計數器(Packard BioScience Co., Meriden, CT)中計數。如生產商之用戶手冊中所述，根據所觀察到的樣本及cAMP標準物之數目來計算每毫升反應物所產生的cAMP量。使用用於具有可變斜率之S形劑量-反應曲線之4參數模型以GraphPad稜鏡軟體套裝程式(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)藉由非線性回歸分析來分析資料。此檢定中所測試的本發明之化合物呈現大於約8之pEC₅₀。

自用10 μ M異丙基腎上腺素所觀測到的E_{max}(擬合曲線最高點)與所獲得之最大反應之比率來計算化合物功效%(%Eff)且表示為相對於異丙基腎上腺素之%Eff。所測試化

合物呈現大於約50之%Eff。

測試D

在豚鼠模型中對由乙醯膽鹼誘導之支氣管痙攣之支氣管保護的檢定

以籠子卡片分別標識重量介於250與350 g之間的雄性豚鼠組，每組6只(Duncan-Hartley(HsdPoc:DH) Harlan, Madison, WI)。整個研究期間允許動物隨意飲用食物及水。

經10分鐘以全身曝露給藥腔室經由吸入投予測試化合物(R&S Molds, San Carlos, CA)。佈置該等給藥室使得自中央歧管同時傳遞氣霧劑至6個獨立腔室中。經60分鐘適應週期且曝露於注射用之霧化水(WFI)10分鐘後，將豚鼠曝露於測試化合物或媒劑(WFI)之氣霧。該等氣霧劑係使用在22 psi壓力下由氣體混合物($\text{CO}_2=5\%$ ， $\text{O}_2=21\%$ 且 $\text{N}_2=74\%$)所驅動之LC Star噴霧器裝置(Model 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA)而自水溶液產生。在此操作壓力下流經噴霧器之氣流為約3 L/分鐘。以正壓力將所產生之氣霧劑驅入腔室中。在傳遞氣霧化溶液期間不使用稀釋空氣。在10分鐘之噴霧作用期間，噴霧了約1.8 mL溶液。此係藉由對比所充填噴霧器在噴霧前後之重量進行重量分析來量測。

於給藥後1.5、24、48及72小時使用全身體積描記法來評估經由吸入所投予的化合物之支氣管保護效用。在肺評估開始前45分鐘藉由肌內注射克他命(ketamine)(43.75 mg/kg)、甲苯噻嗪(3.50 mg/kg)及乙醯丙嗪(1.05 mg/kg)將各

豚鼠麻醉。將外科手術部位刮開且以70%醇清洗後，產生頸部腹面之2-5 cm中線切口。接著分離頸靜脈且插入充填有鹽水之聚乙烯導管(PE-50, Becton Dickinson, Sparks, MD)以供靜脈內輸注乙醯膽鹼(Ach)(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)於鹽水中之0.1 mg/mL溶液之用。接著將氣管自由解剖且插入14G特氟隆(teflon)管(#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL)。若有需要則藉由額外肌內注射上述麻醉混合物(anesthetic cocktail)來維持麻醉。監測麻醉深度且若動物對夾緊其爪有反應且若呼吸頻率高於100次呼吸/分鐘則進行調節。

一旦套管插入完成，則將動物置入體積描記器(#PLY3114, Buxco Electronics, Inc., Sharon, CT)中且插入食道壓力套管以量測肺驅動壓力(壓力)。將特氟隆氣管套管附著於體積描記器開口處以允許豚鼠呼吸來自腔室外部之室內空氣。接著將腔室密封。使用加熱燈維持體溫且使用10 mL校準注射器(#5520 Series, Hans Rudolph, Kansas City, MO)以4 mL空氣將豚鼠之肺充氣3次以保證下呼吸道不會崩潰且該動物不會遭受過度呼吸的損害。

一旦確定順應性之基線值介於每秒0.3至0.9 mL/cm H₂O範圍內且阻抗性之基線值介於每秒0.1至0.199 cm H₂O/mL範圍內，則啟動肺的評估。Buxco肺量測電腦程式可收集且推導出肺值。啟動此程式以啟動實驗方案及資料收集。經由Buxco壓力傳感器來量測每次呼吸隨時間在體積描記器中所產生的體積上之變化。藉由將隨時間所產生的此訊號

積分 (integrating) 來計算每次呼吸之流量量測值。經由 Buxco(MAX 2270)前置放大器將此訊號與肺驅動壓力變化 (其係使用 Sensym 壓力轉導器 (#TRD4100)來收集)一起連接於資料收集介面 (#'s SFT3400及SFT3813)。所有其他肺參數均係自該等兩個輸入設備獲得。

收集基線值歷經5分鐘，其後以Ach激發該等豚鼠。用下列劑量及實驗起始之規定次數自注射泵 (sp210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL)將Ach靜脈內輸注1分鐘：5分鐘時1.9 $\mu\text{g}/\text{分鐘}$ ，10分鐘時3.8 $\mu\text{g}/\text{分鐘}$ ，15分鐘時7.5 $\mu\text{g}/\text{分鐘}$ ，20分鐘時15.0 $\mu\text{g}/\text{分鐘}$ ，25分鐘時30 $\mu\text{g}/\text{分鐘}$ 且30分鐘時60 $\mu\text{g}/\text{分鐘}$ 。若每次Ach劑量3分鐘後阻抗性或順應性未回到基線值，則自10 mL校準注射器以4 mL空氣將該等豚鼠之肺充氣3次。所記錄之肺參數包括呼吸頻率(呼吸次數/分鐘)、順應性($\text{mL}/\text{cm H}_2\text{O}$)及肺阻抗性(每秒之 $\text{cm H}_2\text{O}/\text{mL}$)(Giles等人，1971)。一旦在此方案35分鐘時完成肺功能量測，則將該豚鼠自體積描記器中移除且藉由 CO_2 窒息使其安樂死。

使用下列方程式以得自Ach激發範圍內之流量及壓力之肺阻抗性值來計算量 PD_2 (其定義為使基線肺阻抗性加倍(double)所需要的Ach量)。此係得自臨床上用於計算 PC_{20} 值之方程式(Am. Thoracic Soc, 2000)。

$$\text{PD}_2 = \text{antilog} \left[\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(2R_0 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

其中：

C_1 = 第二份至最後一份 Ach 濃度 (C_2 之前的濃度)

C_2 = Ach 之終濃度 (導致肺阻抗性 (R_L) 2 倍增加的濃度)

R_0 = 基線 R_L 值

R_1 = C_1 後之 R_L 值

R_2 = C_2 後之 R_L 值

使用單因數變異數分析進行資料之統計分析，隨後使用 Bonferroni/Dunn 測試進行事後分析。認為 P 值 < 0.05 係顯著的。

使用用於視窗 (Windows) 之 3.00 版 GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, California) 以四參數邏輯方程式來擬合劑量-反應曲線。

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + 10^{((\log ED_{50} - X) * \text{希爾斜率} (\text{Hillslope})))})$$

其中 X 為劑量之對數，Y 為反應值 (PD_2) 且 Y 呈 S 形起始於 Min 且漸近地接近 Max。

發現本發明之代表性化合物在給藥後超過 24 小時之時間點處具有顯著的支氣管保護活性。

提供以下合成實例以說明本發明且在任何情況下不應將其解釋為限制本發明之範疇。

實例

一般原則：除非另外提及，否則試劑、起始材料及溶劑均係購自商業供應商 (例如 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)、J. T. Baker (Phillipsburg, NJ) 及 Honeywell Burdick 及 Jackson (Muskegon, MI)) 且未經進一步純化而加以使用；反應係在

氮氣氛中進行；反應混合物係藉由薄層層析(二氧化矽 TLC)、分析型高效液相層析(分析HPLC)或質譜分析加以監測；反應混合物通常係使用下述一般方案藉由急驟矽膠柱層析或製備型HPLC來純化；NMR樣本係溶於氘化溶劑(CD_3OD 、 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$)中，且光譜係以Varian Gemini 2000儀器(300 MHz)在標準參數下獲得；且質子分析鑒定係以Perkin Elmer儀器(PE SCIEX API 150 EX)藉由電噴霧電離法(ESMS)進行。

實例 1：5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)-苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮之合成

a. 製備[2-(4-硝基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

將二碳酸二第三丁酯(20 g, 92 mmol)懸浮於飽和碳酸氫鈉(200 mL)中且冷卻至 0°C 。添加二噁烷(10 mL)。在水(150 mL)中製備2-(4-硝基苯基)乙胺鹽酸鹽(20 g, 99 mmol)溶液且將其逐滴添加。在添加期間似乎有結晶作用發生。添加完成後將混合物於 0°C 下攪拌額外15分鐘，接著於室溫下攪拌16小時。藉由過濾來收集產物且以500 mL水洗滌，將其風乾。

b. 製備[2-(4-胺基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

向先前步驟之經部分乾燥之濾餅中添加碳載鈀(2 g, 10% Pd)，隨後添加甲醇(250 mL，在氮氣中)。以氮氣置換大氣且將混合物在大氣壓力下攪拌24小時。藉由過濾將鈀殘餘物移除且在減壓下將溶劑移除。獲得呈灰白色固體之標題中間體(20 g, 85 mmol，經兩個步驟為93%)。

c. 製備 (*R*)-{[4-(2-第三丁氧羰基氨基乙基)苯基胺甲酯基]苯基-甲基胺基甲酸第三丁酯}

在氮氣中將[2-(4-氨基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(1 g, 4.2 mmol)、((*R*)-第三丁氧羰基氨基)苯乙酸(920 mg, 3.7 mmol)及1-羥基苯并三唑(600 mg, 4.4 mmol)溶於N,N-二甲基甲酯胺(10 mL)中且冷卻至0°C。添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(850 mg, 4.4 mmol)且將混合物於0°C下攪拌10分鐘，接著於室溫下攪拌21小時。使混合物在水與乙酸乙酯之間分溶，且以0.5 M檸檬酸、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌有機物。接著將有機物經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。標題中間體不經進一步純化而加以使用。

d. 製備 (*R*)-2-氨基-N-[4-(2-氨基乙基)苯基]-2-苯乙醯胺

將先前步驟之粗產物溶於二氯甲烷(10 mL)中且添加三氟乙酸(10 mL)。將混合物攪拌1小時接著在減壓下將揮發物移除。將油狀物溶於二氯甲烷中且以1 N氫氧化鈉洗滌。將二氯甲烷相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾以得到標題中間體(690 mg, 2.6 mmol)，其不經進一步純化而加以使用。

e. 製備 (*R*)-*N*²-[4-(2-氨基乙基)苯基]-1-苯乙烷-1,2-二胺

將先前步驟之粗產物(690 mg, 2.6 mmol)溶於四氫呋喃(7 mL)中且以硼烷-二甲硫複合物(1 mL)處理。將混合物回流5小時且冷卻至室溫。添加甲醇(30 mL)且將混合物蒸發至乾。再次將其溶於甲醇(30 mL)中且蒸發至乾。標題中間體不經進一步純化而加以使用。

f. 製備 5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-氨基-2-苯乙基氨基)-苯基]乙

基胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮

在氮中以二甲基亞碲(2.5 mL)處理先前步驟之粗產物(330 mg, 1.3 mmol)、8-苄氧基-5-[(*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-喹啉-2-酮(490 mg, 1.0 mmol)、碘化鈉(150 mg, 1.0 mmol)及碳酸氫鈉(250 mg, 3.0 mmol)且加熱至140°C歷經15分鐘。將混合物冷卻至室溫且使其在水與乙酸乙酯之間分溶。將有機物以飽和氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。將產物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法分離以得到為其三氟乙酸鹽之標題中間體。

g. 製備5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮

將先前步驟之產物溶於四氫呋喃(1.5 mL)中且以三氫氟化三乙胺(160 μ L)處理24小時。使混合物在1 N氫氧化鈉與乙酸乙酯之間分溶。將有機物經無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾以得到標題中間體(42 mg)，其不經進一步純化而加以使用。

h. 合成5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙基胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮

將先前步驟之粗產物(42 mg)溶於二氯甲烷(1 mL)中且添加三氯化硼(1.0 M於二氯甲烷中, 400 μ L)。15分鐘後，添加水(5 mL)及乙腈(500 μ L)且在減壓下將二氯甲烷移除。將標題化合物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法將其作為三氟乙酸鹽分離。¹H NMR(300MHz, DMSO-*d*₆): 10.4(br s,

2H), 9.2(br s, 1H), 8.6(br s, 3H), 8.1(d, 1H, $J=10.2\text{Hz}$), 7.2-7.4(m, 5H), 7.0(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.8-6.9(m, 3H), 6.5(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.4(s, 1H, $J=10.2\text{Hz}$), 5.3(br d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 4.3(m, 1H), 3.4(dd, 1H, $J=7.1, 13.9\text{Hz}$), 3.3(dd, 1H, $J=6.5, 13.9\text{Hz}$), 2.8-3.0(m, 4H), 2.6-2.8(m, 2H)。 m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ 之 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 計算值: 459.2; 實驗值為 459.4。

實例 2: 合成 N -[5-((R)-2-{2-[4-((R)-2-胺基-2-苯基-乙胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]-甲鹽胺

a. 製備 N -[5-((R)-2-{2-[4-((R)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-2-苄氧苯基]甲鹽胺

在氮中以二甲基亞碲(2.5 mL)處理粗(R)- N^2 -[4-(2-胺基乙基)苯基]-1-苯乙烷-1,2-二胺(實例 1, 步驟 e)(320 mg, 1.3 mmol)、 N -[2-苄氧基-5-((R)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)苯基]甲鹽胺(450 mg, 1.0 mmol)、碘化鈉(150 mg, 1.0 mmol)及碳酸鉀(550 mg, 4.0 mmol)且加熱至 140°C 歷經 15 分鐘。將混合物冷卻至室溫且使其在水與乙酸乙酯之間分溶。將有機物以飽和氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。將產物藉由逆相 HPLC 純化且藉由凍乾法分離以得到為其三氟乙酸鹽之標題中間體。

b. 製備 N -[5-((R)-2-{2-[4-((R)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-2-苄氧苯基]甲鹽胺

將先前步驟之產物溶於四氫呋喃(2.0 mL)中且以三氫氟化三乙胺(200 μL)處理 23 小時。使混合物在 1 N 氫氧化鈉與

乙酸乙酯之間分溶。將有機物經無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾以得到標題中間體(55 mg)，其未經進一步純化而加以使用。

c. 合成 *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺

在氮中，向先前步驟之產物(55 mg)與碳載鈀(10% Pd, 11 mg)之混合物中添加甲醇(2 mL)。在氮(大氣壓力)下將該懸浮液激烈攪拌23小時。藉由過濾將催化劑移除且將溶液以乙酸酸化且以水稀釋。將標題化合物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法將其作為三氟乙酸鹽分離。¹H NMR(300MHz, DMSO-*d*₆): 10.0(s, 1H), 9.5(s, 1H), 8.5(br s, 2H), 8.3(br s, 3H), 8.2(s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.2-7.4(m, 5H), 6.9(d, 2H, *J*=8.0Hz), 6.8(dd, 1H), 6.7(d, 1H, *J*=8.2Hz), 6.5(d, 2H, *J*=8.2Hz), 6.0(m, 1H), 5.6(m, 1H), 4.6(m, 1H), 4.2(m, 1H), 2.8-3(m, 4H), 2.6-2.7(m, 2H)。 *m/z*: C₂₅H₃₀N₄O₃之[M+H⁺]計算值: 435.2; 實驗值為435.3。

實例3: 5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯基-乙胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮之替代合成

a. 製備(*S*)-2-[4-(2-胺基乙基)苯基胺基]-1-苯乙醇

向1000 mL三頸燒瓶中添加20 g(147 mmol)2-(4-胺基苯基)乙胺及30 mL 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1*H*)嘧啶酮(DMPU)。該反應燒瓶配備有懸臂式攪拌器及溫度計。將該反應燒瓶以氮淨化且置於冷水浴中。將165 mL(165 mmol)四氫呋喃中之1.0 M雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉饋入反應混合

物中(保持溫度低於30°C)。以一份來添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉溶液同時激烈攪拌。將反應混合物冷卻至-10°C且添加(S)-氧化苯乙烯(17 mL, 150 mmol)。控制添加速率以維持溫度低於-10°C。添加(S)-氧化苯乙烯之後, 將反應在15分鐘內溫至20°C, 在30分鐘內達到28°C。將反應冷卻至25°C且藉由逐滴添加90 mL水使反應中止。將反應混合物轉移至分液漏斗中、以100 mL乙酸異丙酯稀釋且以90 mL飽和氯化鈉水溶液洗滌。將有機層以90 mL水與90 mL飽和氯化鈉水溶液之混合物洗滌三次且最終以180 mL飽和氯化鈉水溶液洗滌。在真空中將有機層濃縮。將殘餘物自異丙醇(每份100 mL)再濃縮兩次且接著再溶於異丙醇(500 mL)中且伴隨攪拌加熱至70°C。經2分鐘添加濃鹽酸(27 mL, 327 mmol)。使混合物冷卻至室溫且攪拌14小時。將沈澱產物藉由過濾分離且以異丙醇及乙酸異丙酯洗滌。將產物於真空中經50°C水浴乾燥1小時且接著溶於80 mL水中且轉移至分液漏斗中。添加乙酸異丙酯(80 mL)及10 N氫氧化鈉水溶液(40 mL, 400 mmol)。搖晃該分液漏斗且分離相。將有機層以40 mL飽和NaCl洗滌一次且經硫酸鎂乾燥。收集固體且將濾液濃縮。將殘餘物自甲苯再濃縮兩次以提供呈油狀物之標題中間體(14.7 g, 59 mmol, 40%)。

b. 製備5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-羥基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮

在氮中以二甲基亞碲(4.0 mL)處理(*S*)-2-[4-(2-胺基乙

基)-苯基胺基]-1-苯乙醇(1.7 g, 6.6 mmol)及8-苄氧基-5-[(*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-喹啉-2-酮(1.5 g, 3.1 mmol)且加熱至120°C歷經40分鐘。(在藉由傾析將某些不溶膠狀殘餘物移除之後)將混合物緩慢冷卻至室溫且使其在水與乙酸乙酯之間分溶。將有機物以0.9 M乙酸鈉/乙酸、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。標題中間體不經進一步純化而加以使用。

c. 製備5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-疊氮基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮

在氮中將先前步驟之產物(500 g, 0.75 mmol)溶於四氫呋喃(9 mL)中且以二苯基磷醯基疊氮化物(325 μ L, 1.5 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(226 μ L, 1.5 mmol)處理。將混合物回流3.5小時接著冷卻至室溫歷經16小時。添加額外的二苯基磷醯基疊氮化物(160 μ L, 0.75 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(113 μ L, 0.75 mmol)且將混合物回流額外3小時, 接著冷卻至室溫。使混合物在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機物以0.9 M乙酸鈉/乙酸、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。將產物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法分離以得到為其三氟乙酸鹽之標題中間體(110 mg)。

d. 製備5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-疊氮基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮

將先前步驟之產物(110 mg)溶於四氫呋喃(2.0 mL)中且

以三氫氟化三乙胺(200 μ L)處理23小時。使混合物在1 N氫氧化鈉與乙酸乙酯之間分溶。將有機物經無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾以得到標題中間體(50 mg)，其不經進一步純化而加以使用。

e. 合成 5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮

在氮中，向先前步驟之產物(50 mg)與碳載鈀(10% Pd，10 mg)之混合物中添加二氯甲烷(500 μ L)及乙醇(500 μ L)。在氮(大氣壓力)中將該懸浮液激烈攪拌23小時。添加額外的催化劑(10 mg)及*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)且將懸浮液攪拌額外24小時。藉由過濾將催化劑移除且在減壓下將混合物濃縮。將標題化合物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法將其作為三氟乙酸鹽分離。

實例 4: *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯基-乙胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]-甲醯胺之替代合成

a. 製備 *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-羥基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-2-苄氧苯基]甲醯胺

在氮中以二甲基亞碲(4.7 mL)處理(*S*)-2-[4-(2-胺基乙基)苯基胺基]-1-苯乙醇(實例3，部分a)(1.7 g，6.6 mmol)、*N*-[2-苄氧基-5-((*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)苯基]甲醯胺(2.4 g，5.2 mmol)、碳酸鉀(2.8 g，20 mmol)及碘化鈉(860 mg，5.7 mmol)且加熱至140°C歷經12分鐘。將混合物冷卻至室溫且(在藉由傾析將某些不溶膠狀殘餘物移除之

後)使其在水與50%乙酸乙酯/乙酸異丙酯之間分溶。將有機物以水、0.9 M乙酸鈉/乙酸、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。標題中間體不經進一步純化而加以使用。

b. 製備 *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-疊氮基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-2-苄氧苯基]甲醯胺

在氮中將先前步驟之產物(900 mg, 1.4 mmol)溶於四氫呋喃(9 mL)中且以二苯基磷醯基疊氮化物(610 μ L, 2.8 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(420 μ L, 2.8 mmol)處理。將混合物回流3.5小時接著冷卻至室溫歷經16小時。添加額外的二苯基磷醯基疊氮化物(305 μ L, 1.4 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(210 μ L, 1.4 mmol)且將混合物又回流3小時, 接著冷卻至室溫。使混合物在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機物以0.9 M乙酸鈉/乙酸、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。將產物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法分離以得到為其三氟乙酸鹽之標題中間體(180 mg)。

c. 製備 *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-疊氮基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-2-苄氧苯基]甲醯胺

將先前步驟之產物(130 mg)溶於四氫呋喃(2.0 mL)中且以三氫氟化三乙胺(200 μ L)處理23小時。使混合物在1 N氫氧化鈉與乙酸乙酯之間分溶。將有機物經無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾以得到標題中間體(90 mg), 其不經進一步純化

而加以使用。

d. 合成 *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺

在氮中，於先前步驟之產物(90 mg)與碳載鈀(10% Pd, 18 mg)之混合物中添加二氯甲烷(1 mL)及乙醇(1 mL)。在氮(大氣壓力)下將該懸浮液激烈攪拌23小時。添加額外的催化劑(18 mg)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)且將懸浮液又攪拌24小時。藉由過濾將催化劑移除且在減壓下將混合物濃縮。藉由逆相 HPLC 純化且藉由凍乾法分離得到三氟乙酸鹽之標題化合物。

實例 5：合成 *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯基-乙胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]-甲醯胺

a. 製備 (*S*)-{[4-(2-第三丁氧羰基胺基乙基)苯基胺甲醯基]苯基-甲基胺基甲酸第三丁酯

在氮中將[2-(4-胺基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(3.95 g, 16.7 mmol)及((*S*)-第三丁氧羰基胺基)苯乙酸(3.97 g, 15.7 mmol)與1-羥基-7-氮雜苯并三唑於 *N,N*-二甲基甲醯胺(31.76 mL)中之0.5 M 溶液一起溶解且冷卻至0°C。添加1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(3.57 g, 18.6 mmol)且將混合物於0°C下攪拌10分鐘，接著於室溫下攪拌1.5小時。使混合物在水與乙酸乙酯之間分溶，且將有機物以1.0 N HCl、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌。接著將有機物經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。標題中間體不經進一步純化而加以使用。

b. 製備 (*S*)-2-胺基-*N*-[4-(2-胺基乙基)苯基]-2-苯乙醯胺

將先前步驟之粗產物溶於二氯甲烷(15 mL)中且冷卻至 0 °C。添加三氟乙酸(15 mL)且將混合物於 0 °C 下攪拌 30 分鐘。將溶液溫至室溫且攪拌 1 小時，接著在減壓下將揮發物移除。將油狀物溶於二氯甲烷中且以 1 N 氫氧化鈉洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾以得到標題中間體(4.3 g, 16.2 mmol)，其不經進一步純化而加以使用。

c. 製備 (*S*)-*N*²-[4-(2-胺基乙基)苯基]-1-苯乙烷-1,2-二胺

將先前步驟之粗產物(4.3 g, 16.2 mmol)溶於四氫呋喃(50 mL)中且以硼烷-二甲硫複合物(5.7 mL)處理。將混合物於 65 °C 下回流 2 小時且冷卻至室溫。經 30 分鐘添加甲醇(50 mL)隨後添加三氟乙酸(3 mL)且將混合物蒸發至乾。將其溶於甲醇(50 mL)及三氟乙酸(1 mL)中且再次蒸發至乾。接著以甲醇(30 mL)、1.0 N 氫氧化鈉(30 mL)將所得油狀物溶解隨後添加 10.0 N 氫氧化鈉(5 mL)。將溶液攪拌 10 分鐘且接著以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。接著將粗標題中間體(3.7 g, 14.4 mmol)溶於乙醇(105 mL)中且加熱至 80 °C。將 D-蘋果酸(2.16 g, 16.1 mmol)於 H₂O(5.3 mL)中之溶液添加至經加熱溶液中隨後添加乙醇(45 mL)。將溶液冷卻至室溫且攪拌 15 小時。過濾沈澱物且使其在水與二氯甲烷之間分溶，且以 1.0 N 之 NaOH 及飽和氯化鈉洗滌有機物。接著將有機物經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾以得到標題中間體(2.0 g, 7.8 mmol)。

d. 製備 *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯

基]-乙胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-2-苄氧苯基]甲醯胺

在氮中，以二甲基亞碲(1.2 mL)處理先前步驟之粗產物(431 mg, 1.7 mmol)、*N*-[2-苄氧基-5-((*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)苯基]甲醯胺(471 mg, 1.0 mmol)及碳酸氫鈉(300 mg, 3.5 mmol)且於100℃下加熱1小時。將混合物冷卻至室溫且使其在水與乙酸乙酯之間分溶。將有機物以飽和氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。標題中間體不經進一步純化而加以使用。

e. 製備 *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-2-苄氧苯基]甲醯胺

將先前步驟之產物溶於四氫呋喃(5 mL)中且以三氫氟化三乙胺(823 μ L)處理8小時。使混合物在1 N氫氧化鈉與二氯甲烷之間分溶。將有機物經無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。將產物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法分離以得到為其三氟乙酸鹽之標題中間體(150 mg, 0.2 mmol)。

f. 合成 *N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺

在氮中，將先前步驟之產物(150 mg, 0.2 mmol)溶於乙醇(5 mL)及乙酸(5 mL)中且添加20% Pd(OH)₂(24 mg)。在大氣壓力下以氫氣淨化反應燒瓶且在氮中攪拌20小時。將催化劑過濾且將揮發物蒸發。將標題化合物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法分離得到其三氟乙酸鹽(79.0 mg, 0.12 mmol)。

m/z: C₂₅H₃₀N₄O₃之[M+H⁺]計算值: 435.2; 實驗值為435.8。

實例 6：合成 5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)-苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮

使用與實例 5 之步驟 d、e 及 f 類似之程式獲得標題化合物之三氟乙酸鹽，其中在步驟 d 中以 8-苄氧基-5-[(*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-喹啉-2-酮取代 *N*-[2-苄氧基-5-((*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)苯基]-甲醯胺。 m/z : $C_{27}H_{30}N_4O_3$ 之 $[M+H^+]$ 計算值：459.2；實驗值為 459.4。

實例 7：合成 5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-甲基胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮

a. 製備 (*R*)-(苄氧羰基甲胺基)苯乙酸

在氮中以四氫呋喃將 (*R*)-(苄氧羰基胺基)苯乙酸 (2.0 g, 7.0 mmol) 溶解且添加氫化鈉 (於礦物油中之 60% 分散液, 840 mg, 21 mmol)。向該溶液中添加碘化甲烷 (737 mg, 50 mmol) 且將反應攪拌 30 分鐘。向反應中添加水 (1 mL) 且將揮發物蒸發。將產物藉由逆相 HPLC 純化且藉由凍乾法分離以得到標題中間體 (1.66 g, 5.5 mmol)。

b. 製備 {(*R*)-[4-(2-第三丁氧羰基胺基乙基)苯基胺甲醯基]-苯甲基}甲基胺基甲酸苄酯

在氮中以 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 將 [2-(4-胺基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯 (1.31 g, 5.6 mmol)、先前步驟之產物 (1.66 g, 5.6 mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑 (1.46 g, 10.5 mmol) 溶解且冷卻至 0°C。添加 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽 (2.02 g, 10.5 mmol) 且將混合物於 0°C 下攪拌

10分鐘，接著於室溫下攪拌1.5小時。使混合物在水與乙酸乙酯之間分溶，且將有機物以1.0 N HCl、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌。接著將有機物經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。標題中間體不經進一步純化而加以使用。

c. 製備{(R)-[4-(2-胺基乙基)苯基胺甲鹽基]苯甲基}甲基胺基甲酸苄酯

將先前步驟之粗產物溶於二氯甲烷(5 mL)中且添加三氟乙酸(5 mL)。將混合物攪拌30分鐘，接著在減壓下將揮發物移除。將油狀物溶於二氯甲烷中且以1 N氫氧化鈉洗滌。將二氯甲烷相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾以得到標題中間體，其不經進一步純化而加以使用。

d. 製備(R)-N-[4-(2-胺基乙基)苯基]-2-甲胺基-2-苄乙鹽胺

以甲醇(5 mL)及二氯甲烷(5 mL)將先前步驟之粗產物(800 mg, 1.9 mmol)溶解且在氮中添加10%碳載鈀(200 mg)。在大氣壓力下以氫氣淨化燒瓶且在氫氣中將反應攪拌2小時。藉由過濾將鈀催化劑移除且將揮發物蒸發以得到標題中間體。

e. 製備(R)-N²-[4-(2-胺基乙基)苯基]-N¹-甲基-1-苄乙烷-1,2-二胺

將先前步驟之粗產物(523 mg, 1.84 mmol)溶於四氫呋喃(50 mL)中且以硼烷-二甲硫複合物(0.7 mL)處理。將混合物於65 °C下回流2小時且冷卻至室溫。添加甲醇(10 mL)隨後添加二噁烷(1.4 mL)中之4.0 N HCl且將混合物攪拌10分鐘且接著蒸發至乾。將油狀物再次溶於甲醇(50 mL)及三氟乙酸(1

mL)中且蒸發至乾。接著以甲醇(10 mL)及KOH(10 mL於H₂O中之20%溶液)將所得油狀物溶解且攪拌10分鐘。將溶液以水稀釋且以二氯甲烷萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。獲得呈油狀物之標題中間體，其不經進一步純化而加以使用。

f. 製備5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-甲胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮

在氮中以二甲基亞碲(10 mL)處理先前步驟之產物(250 mg, 0.93 mmol)、8-苄氧基-5-[(*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-喹啉-2-酮(454 mg, 0.93 mmol)及碳酸氫鈉(234 mg, 2.8 mmol)且加熱至100°C歷經3小時。將混合物冷卻至室溫且使其在水與乙酸乙酯之間分溶。將有機物以飽和氯化鈉洗滌、經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。標題中間體不經進一步純化而加以使用。

g. 製備5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-甲胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮

將先前步驟之產物(80 mg, 0.12 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)中且以三氫氟化三乙胺(21 μ L)處理5小時。將溶液蒸發至乾且將產物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法分離以得到為其三氟乙酸鹽之標題中間體。

h. 合成5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-甲胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮

將先前步驟之產物(70 mg)溶於乙醇(2 mL)中且在氮中添

加10%碳載鈀(14 mg)。在大氣壓力下以氫氣淨化反應燒瓶且在氫中攪拌2小時。藉由過濾將催化劑移除且將揮發物蒸發。將標題化合物藉由逆相HPLC純化且藉由凍乾法分離得到其三氟乙酸鹽(40 mg, 0.057 mmol)。¹H NMR(300MHz): 10.6(br s, 2H), 9.2(br d, 2H), 8.8(br d, 2H), 8.2(d, 1H, J=10.2Hz), 7.4-7.6(m, 5H), 7.2(d, 1H, 8.2Hz), 6.9-7.0(m, 3H), 6.5-6.6(m, 3H), 6.2(br s, 1H), 5.3(br d, 1H, J=7.1Hz), 4.3(m, 1H), 3.6(dd, 1H, J=7.0, 14.0Hz), 3.3(dd, 1H, J=6.3, 14.0Hz), 2.8-3.0(m, 4H), 2.6-2.8(m, 2H), 2.4(s, 3H)。m/z: C₂₈H₃₂N₄O₃之[M+H⁺]計算值: 473.3; 實驗值為473.3。

實例8: 合成*N*-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-甲胺基-2-苯基-乙胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]-甲醯胺

使用與實例7之步驟f、g及h類似之程式獲得標題化合物之三氟乙酸鹽，其中在步驟f中以*N*-[2-苄氧基-5-((*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)苯基]甲醯胺取代8-苄氧基-5-[(*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基]-1*H*-喹啉-2-酮。¹H NMR(300MHz): 10.0(s, 1H), 9.5(s, 1H), 8.5(br s, 2H), 8.5(br s, 2H), 8.2(s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.2-7.4(m, 5H), 6.7-6.9(m, 4H), 6.4(d, 2H), 6.0(m, 1H), 5.6(m, 1H), 4.6(m, 1H), 4.2(m, 1H), 3.6(dd, 1H, J=7.1, 14.0Hz), 3.3(dd, 1H, J=6.0, 14.0Hz), 2.8-3(m, 4H), 2.6-2.7(m, 2H), 2.3(s, 3H)。m/z: C₂₆H₃₂N₄O₃之[M+H⁺]計算值: 449.3; 實驗值為449.5。

儘管已參考其特定實施例描述了本發明，但熟悉此項技術者應瞭解在不脫離本發明之真實精神及範疇之情況下可

進行各種改變且可替換對等物。另外，可進行很多修正以適應本發明之特定情形、材料、物質之組合物、過程、一種或多種過程步驟、目的、精神及範疇。所有該等修正均處於附加於此之申請專利範圍之範疇中。另外，上述所有公開案、專利案及專利文獻係以引用的方式全部併入本文中，如同其個別地以引用的方式併入一般。

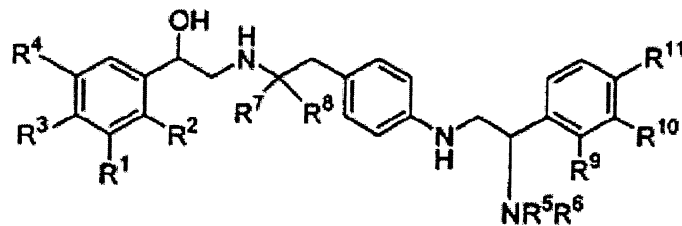
五、中文發明摘要：

本發明提供新穎 β_2 腎上腺素受體激動劑化合物。本發明亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療與 β_2 腎上腺素受體活性相關之疾病的方法及適用於製備該等化合物之方法及中間體。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



(I)

其中：

各 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係獨立選自氫、胺基、鹵基、羥基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 及 $-\text{NHCHO}$ ，或者 R^1 與 R^2 一起形成 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{S}-$ 或 $-\text{SC}(=\text{O})\text{NH}-$ ；

各 R^5 及 R^6 係獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基，其中各 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基視情況經一或多個獨立選自芳基、雜芳基、雜環基、 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 之取代基取代，其中各芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立選自 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 之取代基取代，

或者 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成具有 5 至 7 個環原子之雜環，其中該環視情況含有一額外的獨立選自氧、氮及硫之雜原子，其中硫視情況經一或兩個氧取代；

各 R^7 及 R^8 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基；

各 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基、芳基、鹵基、 $-\text{OR}^a$ 及 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ；

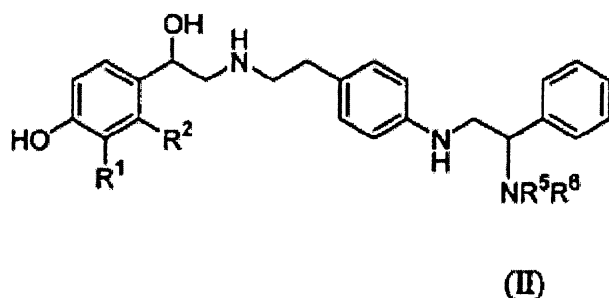
R^d 為氫或 C_{1-3} 烷基，其視情況經一或多個獨立選自

-OR^a、-NR^bR^c、六氫吡啶基及吡咯啶基之取代基取代；
且

各R^a、R^b及R^c獨立地為氫或C₁₋₃烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體。

2. 如請求項1之化合物，其中各R¹、R²、R³及R⁴係獨立選自氫、胺基、鹵基、羥基、-CH₂OH及-NHCHO，或者R¹與R²一起形成-NHC(=O)CH=CH-或-CH=CHC(=O)NH-。
3. 如請求項1或2之化合物，其中R⁹、R¹⁰及R¹¹各自為氫。
4. 如請求項1或2之化合物，其中R⁷及R⁸各自為氫。
5. 如請求項1之化合物，其為式(II)化合物：



其中：

R¹為-CH₂OH或-NHCHO，且R²為氫；或者R¹與R²一起形成-NHC(=O)CH=CH-或-CH=CHC(=O)NH-；

各R⁵及R⁶係獨立選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₃₋₆環烷基，其中各C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₃₋₆環烷基視情況經一或多個獨立選自芳基、雜芳基、雜環基、-OR^a及-NR^bR^c之取代基取代，其中各芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個獨立選自-OR^a及-NR^bR^c之取代基取代，

或者R⁵及R⁶與其所連接之氮原子一起形成具有5至7個

環原子且含有1或2個獨立選自氧、氮及硫之雜原子的雜環，其中硫視情況經一或兩個氧取代；且

各 R^a 、 R^b 及 R^c 獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體。

6. 如請求項1或5之化合物，其中各 R^5 及 R^6 係獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中各 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個獨立選自雜環基、 $-OR^a$ 及 $-NR^bR^c$ 之取代基取代，或者 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成具有5至7個環原子且含有1或2個獨立選自氧、氮及硫之雜原子的雜環。
7. 如請求項1或5之化合物，其中各 R^5 及 R^6 獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基，其中各 C_{1-3} 烷基視情況經一個獨立選自羥基、胺基、六氫吡啶基及吡咯啶基之取代基取代；或者 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成嗎啉環或六氫吡啶環。
8. 如請求項1或5之化合物，其中各 R^5 及 R^6 獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。
9. 如請求項1或5之化合物，其中該具有羥基之伸烷基碳之立體化學為(*R*)。
10. 一種化合物，其係選自：

5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；

5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；

5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-甲胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-二甲胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-甲胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；及

N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-二甲胺基-2-苯乙基胺基)苯基]-乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]-甲醯胺；及

其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物及立體異構體。

11. 如請求項10之化合物，其係選自：

5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；

5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

N-[5-((*R*)-2-{2-[4-((*S*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；及

其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物及立體異構體。

12. 如請求項10之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

5-((*R*)-2-{2-[4-((*R*)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮；

N -[5-((R)-2-{2-[4-((R)-2-胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；

5-((R)-2-{2-[4-((R)-2-甲胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-8-羥基-1 H -喹啉-2-酮；及

N -[5-((R)-2-{2-[4-((R)-2-甲胺基-2-苯乙基胺基)苯基]乙胺基}-1-羥乙基)-2-羥苯基]甲醯胺；及

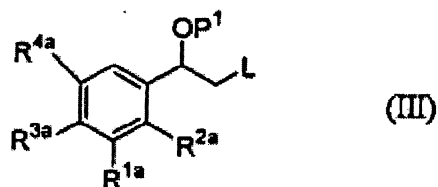
其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物及立體異構體。

13. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量的如請求項1、5或10中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
14. 如請求項13之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含治療上有效量的一或多種其他治療劑。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其中該其他治療劑為皮質甾類、抗膽鹼劑或PDE4抑制劑。
16. 如請求項13之醫藥組合物，其中該組合物係調配以藉由吸入來投予。
17. 一種組合物，其包含如請求項1、5或10中任一項之化合物及一或多種其他治療劑。
18. 如請求項17之組合物，其中該其他治療劑為皮質甾類、抗膽鹼劑或PDE4抑制劑。
19. 一種組合物，其包含如請求項1、5或10中任一項之化合物及選自由氟替卡松丙酸酯(fluticasone propionate)、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄固-1,4-二烯- 17β -硫代碳酸 S -氟甲酯及 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -丙醯氧基-雄

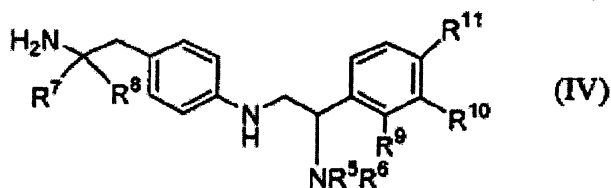
固-1,4-二烯-17 β -硫代碳酸 *S*-(2-氧代-四氫-呋喃-3*S*-基)酯
組成之群之化合物。

20. 一種製備式(I)化合物之方法，該方法包含：

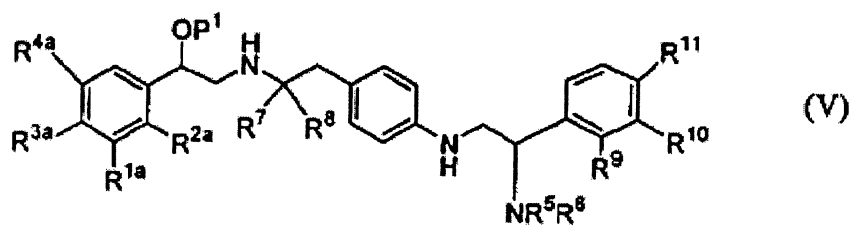
將式(III)化合物：



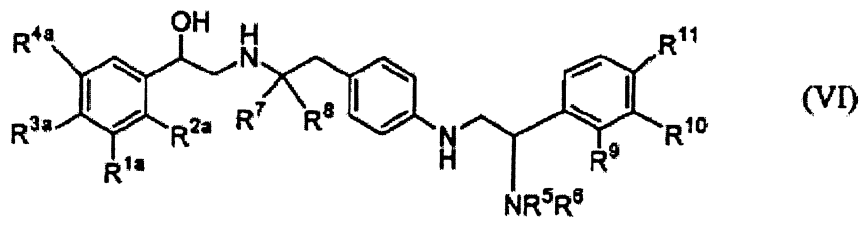
其中 P^1 為羥基保護基團， L 為離去基，各 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 係獨立地與請求項 1 中之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同定義，或者為 $-OP^2$ ，其中 P^2 為羥基保護基團；與式(IV)化合物反應：



其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 如請求項 1 中所定義，
以提供式(V)化合物：



將保護基團 P^1 移除以提供式(VI)化合物：



當 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 或 R^{4a} 中之任一為 $-OP^2$ 時，將保護基團 P^2 移除以提供式(I)化合物或其鹽或立體異構體。

21. 一種以如請求項 20 之方法所製備之產物。

22. 如請求項1、5或10中任一項之化合物，係用於治療用途。
23. 一種如請求項1、5或10中任一項之化合物用於製造藥物之用途。
24. 如請求項23之用途，其中該藥物係用於治療哺乳動物中與 β_2 腎上腺素受體活性相關之疾病或病症。
25. 如請求項24之用途，其中該疾病或病症為肺部疾病或病症。
26. 如請求項25之用途，其中該肺部疾病或病症為哮喘或慢性阻塞性肺病。
27. 如請求項23之用途，其中該藥物適於藉由吸入來投予。
28. 一種激發生物系統或樣本中 β_2 腎上腺素受體之方法，該方法包含將包含 β_2 腎上腺素受體之生物系統或樣本與 β_2 腎上腺素受體激發量的如請求項1、5或10中任一項之化合物相接觸。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

