

公告本

發明專利說明書

(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：92129753

※申請日期：92.10.27

※IPC 分類：C07C37/22,
A61K31/45,
A61P11/00

壹、發明名稱：(中文/英文)

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

(2006.01)

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)

彼得 約漢 吉第絲

PETER JOHN GIDDINGS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE,

GREENFORD MIDDLESEX UB6 ONN ENGLAND

國籍：(中文/英文)

英國 UNITED KINGDOM

參、發明人：（共 4 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 史蒂芬 岡崔普

STEPHEN BARRY GUNTRIP

2. 潘娜耶歐堤斯 亞歷珊卓 普洛科皮歐

PANAYIOTIS ALEXANDROU PROCOPIOU

3. 布萊恩 艾格 洛克

BRIAN EDGAR LOOKER

4. 亞倫 麥可 黔普曼

ALAN MICHAEL CHAPMAN

住居所地址：（中文/英文）

1.-3. 均英國赫佛雪郡市史蒂芬奈吉市岡奈爾斯林路蘭素史密斯克
林公司

GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE SG1 2NY, UNITED
KINGDOM

4. 英國肯特郡唐橋市尼爾萊區歐德烈德園葛蘭素史密斯克林公司
GLAXOSMITHKLINE, OLD POWDER MILLS, NEAR LEIGH,
TONBRIDGE, KENT, TN11 9AN, UK

國 籍：（中文/英文）

1. 英國 UNITED KINGDOM

2. 英國 UNITED KINGDOM

3. 英國 UNITED KINGDOM

4. 英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.英國；2002 年 10 月 28 日；0225022.3

2.英國；2002 年 10 月 28 日；0225028.0

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.英國；2002 年 10 月 28 日；0225022.3

2.英國；2002 年 10 月 28 日；0225028.0

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於苯乙醇胺衍生物、其製備方法、包含其之組合物及其藥物之用途，特別是其在預防與治療呼吸性疾病之用途。

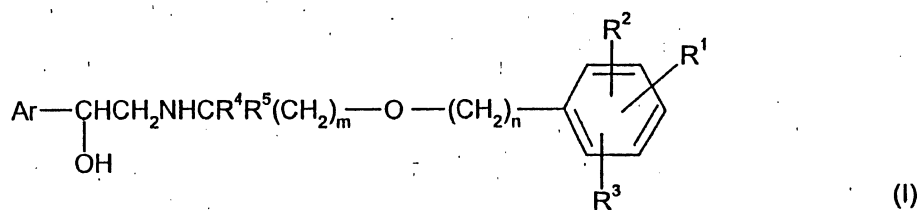
【先前技術】

某種苯乙醇胺化合物為此技藝已知，由於具有選擇性刺激性作用在 β_2 -腎上腺素受體因而在治療支氣管氣喘及相關疾病方面具有實用性。因此，GB 2 140 800號說明苯乙醇胺化合物包括4-羥基- α^1 -[[[6-(4-苯基丁氧基)己基]胺基]甲基]-1,3-苯二甲醇1-羥基-2-萘羧酸鹽(salmeterol xinafoate)，其目前在臨床上用於治療該醫療狀況。

雖然salmeterol及其他市售 β_2 -腎上腺素受體激動劑為有效支氣管擴張藥，惟其作用期限約為12小時，因此，時常需要每日二次劑量。因此，對具有潛力與選擇性刺激性作用在 β_2 -腎上腺素受體並具有作用之有利外觀之化合物有臨床需要。

【發明內容】

根據本發明，提供有一種式(I)之化合物



或其鹽、溶劑化物或生理功能衍生物，其中：

m 為 2 至 8 之整數；

n 為 3 至 11 之整數，較佳為 3 至 7 之整數；

其限制條件為 $m+n$ 為 5 至 19，較佳為 5 至 12；

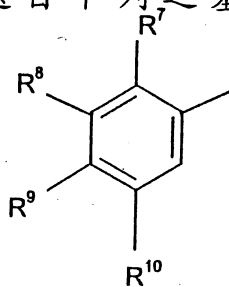
R^1 為 SR^6 ， SOR^6 ，或 SO_2R^6 ，

其中 R^6 為 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烯基；

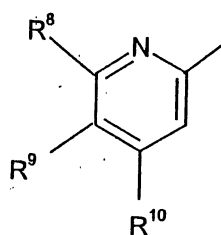
R^2 及 R^3 獨立選自氫、 C_{1-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基、苯基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

R^4 及 R^5 獨立選自氫及 C_{1-4} 環烷基，其限制條件為 R^4 及 R^5 內之碳原子之全部數目為不超過 4；

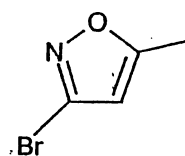
Ar 為選自下列之基團



(a)

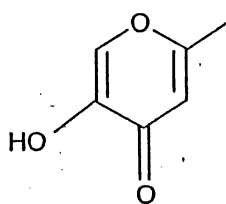


(b)



(c)

及



(d)

其中 R^8 表示氫、鹵素、 $-(CH_2)_qOR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{12}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 或 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ ，

及 R^7 表示氫、鹵素或 C_{1-4} 烷基；

或 R^8 表示 $-NHR^{14}$ 而 R^7 與 $-NHR^{14}$ 一起形成 5-或 6-員雜環；

R^9 表示氫、鹵素、 $-OR^{11}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 表示氫、鹵素、鹵代 C_{1-4} 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 或 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ ；

R^{11} 及 R^{12} 各獨立表示氫或 C_{1-4} 烷基，或在基團 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 及 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 中， R^{11} 及 R^{12} 獨立表示氫或 C_{1-4} 烷基或與接附其之氮原子一起形成含5-，6-或7-員氮之環；

R^{13} 表示芳基(如苯基或萘基)，其可未經取代或經一個或多個選自氫、 C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵代 C_{1-4} 烷基；及

Q為0或1至4之整數。

在一特別具體例中，式(I)之化合物及其鹽、溶劑化物或生理功能衍生物，其中除了 R^8 並非表示氫以外，式(I)定義如上。

在式(I)之化合物中， R^1 基團最好相對於 $-O-(CH_2)_n-$ 鍵接附至間位。

R^1 較佳表示 SOR^6 或 SO_2R^6 ，最佳為 SO_2R^6 。

R^6 較佳表示 C_{3-7} 環烷基，最佳為環戊基。

R^4 及 R^5 獨立選自氫及甲基， R^4 及 R^5 更佳均為氫。

m適當為4，5或6，而n適當為3，4，5或6。m較佳為5或6，而n為3或4，使m+n為8，9或10，較佳為9。

在式(I)之化合物中，Ar基團較佳選自上述基團(a)及(b)。在該基團(a)及(b)中，當 R^8 表示鹵素時，此較佳為氯或氟。 R^{11} 及 R^{12} 較佳各獨立表示氫或甲基。 R^{13} 較佳表示經取代苯

基。整數 q 較佳表示0或1。因此，例如， $-(CH_2)_qOR^{11}$ 較佳表示OH或 $-CH_2OH$ ；

$NR^{11}C(O)R^{12}$ 較佳表示 $-NHC(O)H$ ；

$-SO_2NR^{11}R^{12}$ 較佳表示 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NHCH_3$ ；

$NR^{11}R^{12}$ 較佳表示 $-NH_2$ ；

$-OC(O)R^{13}$ 較佳表示經取代苯甲醯氧基如 $OC(O)-C_6H_4-(p-CH_3)$ ；及 $-OC(O)NR^{11}R^{13}$ 較佳表示 $OC(O)N(CH_3)_2$ 。

當 R^8 表示 NHR^{14} 並與 R^7 一起形成5-或6-員雜環時， $-NHR^{14}-R^7-$ 較佳表示一基團：

$-NH-CO-R^{15}-$ ，其中 R^{15} 為烷基、烯基或烷氧基部分；

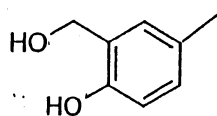
$-NH-SO_2R^{16}-$ ，其中 R^{16} 為烷氧基部分；

$-NH-R^{17}-$ ，其中 R^{17} 為烷基或烯基部分，視需要經 $COOR^{18}$ ，其中 R^{18} 為 C_{1-4} 烷基；或

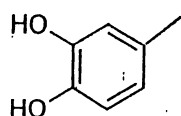
$-NH-CO-S-$ ；

其中該烷基及烯基部分含有1或2個碳原子。

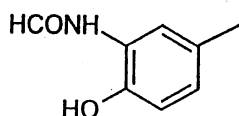
特佳基團(a)與(b)可選自以下基團(i)至(xxi)：



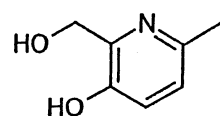
(i)



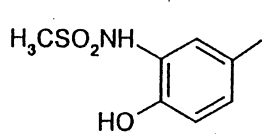
(ii)



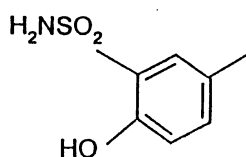
(iii)



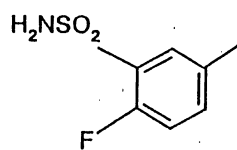
(iv)



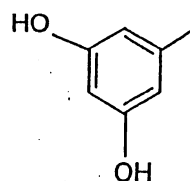
(v)



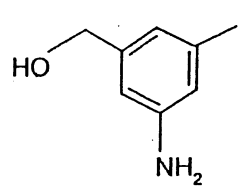
(vi)



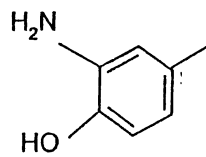
(vii)



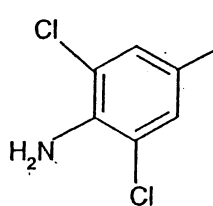
(viii)



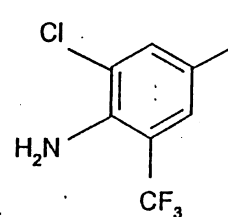
(ix)



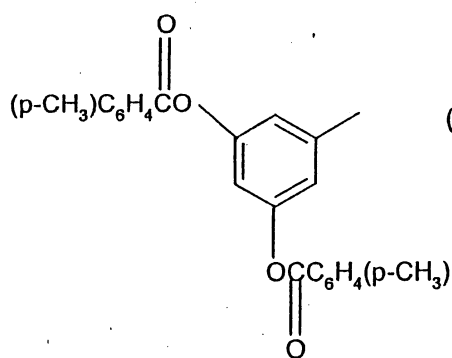
(x)



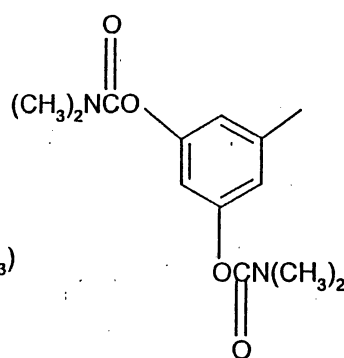
(xi)



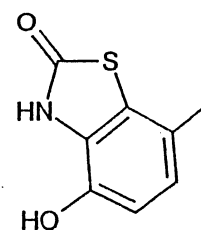
(xii)



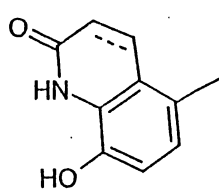
(xiii)



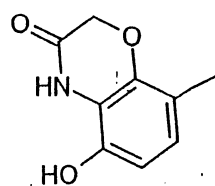
(xiv)



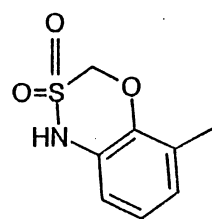
(xv)



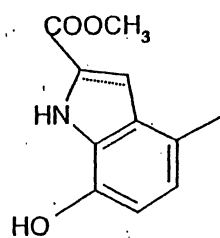
(xvi)



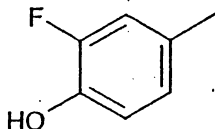
(xvii)



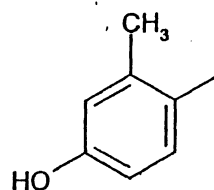
(xviii)



(xix)



(xx)

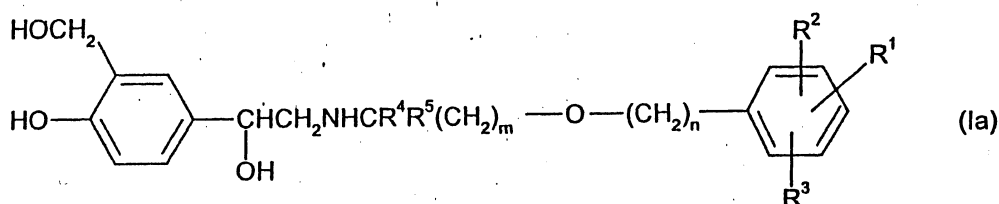


(xxi)

其中(xvi)及(xix)內之虛線表示視需要雙鍵。

Ar最佳表示基團(i)。

在一特佳具體例中，本發明提供一種式(Ia)之化合物



(Ia)

或其鹽、溶劑化物或生理功能衍生物，其中：

m為2至8之整數；

n為3至11之整數，較佳為3至7之整數；

其限制條件為m+n為5至19，較佳為5至12；

R¹為SR⁶，SOR⁶，或 SO₂R⁶，

其中R⁶為C₃₋₇環烷基或C₃₋₇環烯基；

R²及R³獨立選自氫、C₁₋₆環烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基、苯基及C₁₋₆鹵代烷基；及

R⁴及R⁵獨立選自氫及C₁₋₄環烷基，其限制條件為R⁴及R⁵內之碳原子之全部數目為不超過4。

在式(Ia)之化合物中，R¹基團最好相對於-O-(CH₂)_n-鍵接附至間位。

R^1 較佳表示 SOR^6 或 SO_2R^6 ，最佳為 SO_2R^6 。

R^6 較佳表示 C_{3-7} 環烷基，最佳為環戊基。

R^4 及 R^5 獨立選自氫及甲基， R^4 及 R^5 更佳均為氫。

m 適當為4，5或6，而 n 適當為2、3、4、5或6。 m 較佳為5或6，而 n 為3或4，使 $m+n$ 為8、9或10，較佳為9。

式(I)與(Ia)之較佳化合物包括：

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚(異構物1)；

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚(異構物2)；

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4-((1R)-2-[(6-{4-[4-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4-((1R)-2-[(6-({4-[3-(環己基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4-((1R)-2-[(6-({4-[3-(3-環戊烯-1-基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4-((1R)-2-[(6-({5-[3-(環戊基磺醯基)苯基]戊基}氧基)己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4-((1R)-2-[(7-({3-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丙基}氧基)庚基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)-5-甲基苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

N-[5-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-羥基苯基]甲烷磺醯胺；

4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-氟苯酚；

6-{2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇；

5-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-8-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；

5-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-羥基苯基甲磺胺；

及其鹽、溶劑化物或生理功能衍生物。

式(I)之特佳化合物為：

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

及其鹽、溶劑化物或生理功能衍生物。

須知式(I)與(Ia)之化合物包括二個非對稱中心，即，以下基團之碳原子



當R¹表示SOR⁶時，在亞磺基之硫原子。化合物因而可以四種不同異構形式存在。本發明以實質上純粹形式或以任何比例摻合方式在二個對掌性中心包括(S)與(R)鏡像異構物。

同樣，當 R^4 及 R^5 為不同基團時，接附碳原子者為非對稱中心而本發明以實質上純粹形式或以任何比例摻合方式在此中心包括(S)與(R)鏡像異構物。

因此，式(I)與(Ia)之化合物包括所有鏡像異構物與非鏡像異構物及其任何比例之混合物。

適用於藥物之式(I)與(Ia)之化合物之鹽及溶劑化物為該等其中平衡離子或相關溶劑為醫藥上可接受者。然而，具有非醫藥上可接受平衡離子或相關溶劑之鹽及溶劑化物亦在本發明之範圍內，例如，用作製備其他式(I)與(Ia)之化合物及其醫藥上可接受鹽、溶劑化物及生理功能衍生物之中間體。

術語“生理功能衍生物”意指式(I)或(Ia)之化合物之化學衍生物，具有與式(I)或(Ia)之母體化合物相同生理功能，例如，可在本體內轉化。

根據本發明之適當鹽包括該等用有機與無機酸或鹼形成者。醫藥上可接受酸加成鹽包括該等自鹽酸、氫氯酸、硫酸、檸檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、醋酸、三氟醋酸、三苯醋酸、氨基磺酸、磺胺酸、琥珀酸、草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丙二酸、谷胺酸、天冬氨酸、草醯醋酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、芳基磺酸(例如，對甲苯磺酸、間甲苯磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、4-溴苯磺酸、4-苯基苯磺酸、萘磺酸或萘二磺酸)、水楊酸、戊二酸、葡萄糖酸、丙三羧酸、肉桂酸、經取代肉桂酸(例如，苯基、甲基、氰基、甲氧基或經鹵基取代肉桂基包括4-甲基及4-甲氧

肌肉桂酸)、抗壞血酸、油酸、萘甲酸、羥基萘甲酸(例如, 1-或3-羥基-2-萘甲酸)、萘丙烯酸(例如, 萘-2-丙烯酸)、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或4-羥基苯甲酸、4-氯苯甲酸、4-苯基苯甲酸、苯丙烯酸(例如, 1,4-苯二丙烯酸)及羥乙磺酸。醫藥上可接受鹼性鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽如該等具有鈉與鉀者、鹼土金屬鹽如該等具有鈣與鎂者及具有有機鹼之鹽如二環己胺及N-甲基-D-谷胺形成者。

本發明之較佳化合物如4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚最好以結晶鹽之形式提供, 例如, 選自該等以下實驗部份所例示者。特佳鹽包括苯磺酸鹽衍生物如對甲苯磺酸鹽、間甲苯磺酸鹽、4-氯苯磺酸鹽、4-溴苯磺酸鹽、4-苯基苯磺酸鹽及萘-2-磺酸鹽。

式(I)與(Ia)之化合物之醫藥上可接受酯可具有轉化成C₁₋₆烷基、芳基、芳基C₁₋₆烷基或氨基酸酯之羥基。

如上所述, 式(I)與(Ia)之化合物為選擇性 β_2 -腎上腺素受體激動劑, 如使用功能或信息基因證實, 讀取自用人類 β -腎上腺素受體轉染之細胞線, 或自此等細胞衍生之膜, 如下所述。根據本發明之化合物亦具有潛力以組合迅速開始作用之長期功效。此外, 某些化合物在有關存在長期作用 β_2 -激動劑支氣管擴張藥之動物模型內顯示改良治療指數。因此, 本發明化合物可適於每日一次給藥。本發明之較佳化合物亦顯示在口服後之老鼠內顯示相當低的吸收性。當本發明化合物主要用來吸入給藥時, 可高達80%之某種比例

之劑量可由病人服用，對不適合系統影響具有潛力。因此，低口服吸收性為本發明化合物之所欲特性。

式(I)與(Ia)之化合物及其鹽、溶劑化物或生理功能衍生物在預防及治療指示選擇性 β_2 -腎上腺素受體激動劑之臨床病況方面有用。該病況包括與反向空氣道阻塞相關之疾病如氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)(例如，慢性喘息性支氣管炎、肺氣腫)、呼吸道感染及上呼吸道疾病(例如，鼻炎包括季節性與過敏性鼻炎)。

其他可治療之病況包括過早勞動、抑鬱症、充血性心臟衰竭、皮膚病(如發炎性、過敏性、牛皮癬性及增生性皮膚病)、欲降低胃酸度之狀況(例如胃與腸潰瘍)及肌肉萎縮病。

因此，本發明提供一種預防或治療指示選擇性 β_2 -腎上腺素受體激動劑之哺乳動物如人類臨床病況之方法，其包括給予治療上有效量之式(I)與(Ia)之化合物及其鹽、溶劑化物或生理功能衍生物。明確而言，本發明提供預防與治療與反向空氣道阻塞相關之疾病如氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸道感染或上呼吸道疾病之方法。在另一態樣中，本發明提供該預防或治療選自過早勞動、抑鬱症、充血性心臟衰竭、皮膚病(如發炎性、過敏性、牛皮癬性及增生性皮膚病)、欲降低胃酸度之狀況(例如胃與腸潰瘍)及肌肉萎縮病之臨床病況之方法。

在一替代例中，亦提供一種式(I)與(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物，用於藥物療

法，特別適用於預防或治療指示選擇性 β_2 -腎上腺素受體激動劑之哺乳動物如人類臨床病況。特別是，提供一種式(I)與(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物，供預防或治療與反向空氣道阻塞相關之疾病如氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸道感染或上呼吸道疾病。在另一態樣中，提供一種式(I)與(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物，供預防或治療選自過早勞動、抑鬱症、充血性心臟衰竭、皮膚病(如發炎性、過敏性、牛皮癬性及增生性皮膚病)、欲降低胃酸度之狀況(例如胃與腸潰瘍)及肌肉萎縮病之臨床病況。

本發明亦提供一種式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物之用途，用於製造藥物供預防或治療指示選擇性 β_2 -腎上腺素受體激動劑之臨床病況，例如，一種與反向空氣道阻塞相關之疾病如氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、呼吸道感染或上呼吸道疾病。在另一態樣中，提供一種式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物，用於製造藥物供預防或治療選自過早勞動、抑鬱症、充血性心臟衰竭、皮膚病(如發炎性、過敏性、牛皮癬性及增生性皮膚病)、欲降低胃酸度之狀況(例如胃與腸潰瘍)及肌肉萎縮病之臨床病況。

達到治療功效所需之式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物之量端視特定化合物、給藥途徑、治療對象、欲治療之特定疾病而定。本發明化合物可在劑量為0.0005毫克至10毫克，較佳為0.005毫克至

0.5毫克如0.05毫克至0.5毫克下藉吸入給藥。成人之劑量範圍通常為每日0.0005毫克至10毫克，較佳為每日0.01毫克至1毫克，最佳為0.05毫克至0.5毫克。

雖然式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物可單獨給藥，惟其最好作為醫藥調配物呈現。

因此，本發明進一步提供一種包含式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物，及醫藥上可接受載體或賦形劑以及視需要一種或多種其他治療成分之醫藥調配物。

以下，術語“活性成分”意指式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物。

調配物包括該等適合口服、非經腸(包括皮下、皮內、肌內、靜脈內及關節內)、吸入(包括可利用各種計量劑量加壓氣溶膠、噴灑劑或吸入劑產生之粒塵或霧)、直腸及局部(包括皮膚、頰、舌下及眼內)給藥，但是大部分適合途徑端視，例如，接受者之病況及疾病而定。調配物最好以單位劑量形式呈現並可藉任何醫藥學已知方法製備。所有方法皆包括使活性成分與載體結合構成一種或多種副成份之步驟。通常，調配物係藉均勻並緊密地將活性成分與液態載體或細分固態載體或二者結合，然後必要時將產物形成所欲調配物製備。

適於口服之本發明調配物可作為離散單元呈現，例如，膠囊、扁囊或錠劑，各包含預定量之活性成分；作為粉末

或顆粒；作為在液體或非水性液體內之溶液或懸浮液；或作為油於水內液態乳膠或水於油內液態乳膠。活性成分亦可作為團塊、舐劑或膏狀物呈現。

錠劑可藉壓縮或模製，視需要用一種或多種副成分製造。壓縮錠劑可以自由流動形式如粉末或顆粒壓縮活性成分於適當機器內，視需要與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、濕潤表面活性或分散劑混合製備。模製成形錠劑可藉模製用惰性液態稀釋劑濕潤之粉末化合物之混合物於適合機器內製成。錠劑可視需要被塗佈或刻痕並可調配以提供其中活性成分之緩慢或經控制釋放。

非經腸給藥之調配物包括水性與非水性消毒注射溶液，其可包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及溶質，其提供調配物與預期受體之血液等滲；及水性與非水性消毒注射懸浮液，其可包含懸浮劑及稠化劑。調配物可呈現於單劑量或多劑量容器，例如，密封安瓿及小管，並可存放於冷凍乾燥狀況內，僅需要在使用前直接加入消毒液態載體，例如，鹽水或水供注射。臨時注射溶液與懸浮液可自前述類之消毒粉、顆粒及錠劑製備。

藉由吸入局部輸送至肺之乾粉組合物可，例如，呈現於例如明膠之膠囊及筒內，或例如層壓鋁箔之起泡物用於吸入器或吹入器內。粉劑摻合物調配劑通常包含粉劑混合物供本發明化合物之吸入及適當粉劑基料(載體/稀釋劑/賦形劑物質)如單、二或多糖類(例如乳糖或澱粉)。較佳使用乳糖。

各膠囊或筒通常可包含 20 μg -10 mg 式 (I) 或 (Ia) 之化合物，視需要與另一治療上活性成分組合。或者，本發明之化合物可不用賦形劑呈現。調配物之包裝可適於單劑量或多劑量輸送。在多劑量輸送之情況下，調配物可被預計量（例如，於 Diskus 內，參照 GB 2242134 號，美國專利 6,632,666 號，5,860,419 號，5,873,360 號及 5,590,645 號或 Diskhaler，參照 GB 2178965 號，2129691 號及 2169265 號，美國專利 4,778,054 號，4,811,731 號，5,035,237 號，其揭示皆以引例方式併入本文）或使用時計量（例如，於 Turbuhaler 內，參照 EP 69715 號或敘述於美國專利 6,321,747 號內之裝置，其揭示皆以引例方式併入本文）。單劑量裝置之例為 Rotahaler（參照 GB 2064336 號及美國專利 4,353,656 號，其揭示皆以引例方式併入本文）。Diskus 吸入裝置包括自具有若干沿著長度隔開之凹口之基材及對其不透氣但可剝除地密封以界定若干容器的蓋材所形成之長條，各容器內具有可吸入之調配物，其包含式 (I) 或 (Ia) 之化合物，最好與乳糖組合。長條最好具有足夠撓性以便捲繞成輥。蓋材與基材最好具有前端部，其不會互相密封且該前端部之至少一個構成接附至捲繞裝置。此外，在蓋材與基材間之不透氣密封最好延伸過其整個寬度。蓋材最好以自該基材之第一端之縱向方向自基材剝除。

藉由吸入局部輸送至肺之噴霧組合物可，例如，調配成水溶液或懸浮液或作為自加壓包輸送之氣溶膠，例如，使用適當液化推進劑之計量劑量吸入器。適於吸入之氣溶膠

組合物可為懸浮液或溶液，通常包含式(I)或(Ia)之化合物，視需要與另一治療上活性成分以及適當推進劑如氟碳或含氫之氯氟碳或其混合物，特別是氫氟鏈烷如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷，尤其是1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或其混合物組合。二氧化碳或其他適當氣體亦可用作推進劑。氣溶膠組合物可被自由賦形，或可視需要包含此技藝已知額外調配賦形劑，例如，界面活性劑如油酸或卵磷脂以及輔溶劑如乙醇。加壓調配物通常保持於罐(如鋁罐)內，用閥(如計量閥)封閉並裝入具有接口之作動器內。

藉由吸入之給藥最好具有控制粒子大小。供吸入支氣管系統之最適粒子大小通常為1-10 μm ，較佳為2-5 μm 。具有尺寸在20 μm 以上之粒子當吸入至小氣道時通常太大。為了達到此等粒子大小，所產生之活性成分之粒子可藉傳統裝置如藉微粒化作用減少尺寸。所欲部分可藉空氣分類或篩選分離出。粒子最好結晶狀。當使用賦形劑如乳糖時，賦形劑之粒子大小通常較本發明內吸入之藥物大得多。當賦形劑為乳糖時，其通常呈現為粉碎乳糖，其中不超過乳糖粒子之85%具有MMD為60-90 μm 而不低於15%具有MMD為低於15 μm 。

鼻內噴霧可用水性或非水性液料加上劑如稠化劑、緩衝劑鹽或酸或調整pH之鹼、等滲性調整劑或抗氧化劑調配。

藉由噴灑之吸入用溶液可用水性媒質加上劑如酸或鹼、緩衝鹽、等滲性調整劑或抗菌劑調配。其可藉過濾消毒或

在熱壓器內加熱或作為非消毒產物存在。

直腸給藥之調配物可作為具有一般載體如可可奶油或聚乙二醇之栓劑存在。

供嘴中局部給藥之調配物，例如，以頰或舌下方式，包括具有以口味基礎之活性成分如蔗糖及阿拉伯膠或西黃蓍膠之糖錠，及包含以如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠為基礎之活性成分之軟錠劑。

較佳單劑量調配物為該等包含上述有效劑量之活性成分或其適當部分者。

須知除了上述成分以外，本發明之調配物亦可包括其他此技藝已知具有所述調配物類型之劑，例如，該等適於口服者可包括口味劑。

根據本發明之化合物與醫藥調配物可組合使用或包含一種或多種其他治療劑，例如，選自抗發炎劑、抗膽鹼功能劑(特別是 M_1 ， M_2 ， M_1/M_2 或 M_3 受體拮抗劑)、其他 β_2 -腎上腺素受體激動劑、抗感染劑(例如，抗菌劑、抗病毒劑)或抗組胺。因此，在另一態樣中，本發明提供一種組合，包含式(I)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與一種或多種其他治療上活性劑，例如，選自抗發炎劑(例如，皮質類固醇或NSAID)、抗膽鹼功能劑、其他 β_2 -腎上腺素受體激動劑、抗感染劑(例如，抗菌劑、抗病毒劑)或抗組胺。較佳組合包含式(I)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與皮質類固醇，及/或抗膽鹼功能劑，及/或PDE-4抑制劑。較佳組合為該等包含一種

或二種其他治療劑者。

熟習此技藝者當可明白，必要時，其他治療劑可以鹽(例如，鹼金屬或胺鹽或酸加成鹽)，或藥物前驅體，或酯類(如低碳烷酯)，或溶劑化物(如水合物)之形式使用以使治療成份之活性及/或穩定性及/或物性(如溶解度)最適化。亦可明白，必要時，治療成分亦可以光學純粹形式使用。

適當抗發炎劑包括皮質類固醇及NSAIDs。可與本發明化合物組合使用之適當皮質類固醇為該等口服及吸入的皮質類固醇及其具有抗發炎活性之藥物前驅體。其例包括甲基強的松龍、強的松龍、地塞米松、丙酸氟特卡松(fluticasone)、 6α ， 9α -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧基-雄烷-1,4-二烯- 17β -碳硫代酸S-氟甲酯、 6α ， 9α -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧基- 17α -丙醯氧基-雄烷-1,4-二烯- 17β -碳硫代酸S-(2-氧基-四氫-呋喃-3S-基)酯、氟地米松酯(如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯)、budesonide、氟尼縮松(flunisolide)、莫美特松(mometasone)酯(如安特醯胺酯)、去炎松丙酮化合物、rofleponide、ciclesonide、丙酸butixocort、RPR-106541及ST-126。較佳皮質類固醇包括丙酸氟特卡松、 6α ， 9α -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -[(4-甲基-1,3-三唑-5-羰基)氧基]-3-氧基-雄烷-1,4-二烯- 17β -碳硫代酸S-氟甲酯及 6α ， 9α -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧基-雄烷-1,4-二烯- 17β -碳硫代酸S-氟甲酯、更佳為 6α ， 9α -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -

甲基-3-氧基-雄烷-1,4-二烯-17 β -碳硫代酸S-氟甲酯。

適當 NSAIDs 包括色甘酸鈉、nedocromil 鈉、磷二酯酶 (PDE) 抑制劑 (例如，茶鹼、PDE4 抑制劑或混合 PDE3/PDE4 抑制劑)、白三烯拮抗劑、白三烯合成之抑制劑、iNOS 抑制劑、類胰蛋白酶與彈性蛋白酶抑制劑、 β -2 integrin 拮抗劑及腺苷受體激動劑或拮抗劑 (如腺苷 2a 激動劑)、細胞分裂素拮抗劑 (如化學促活素拮抗劑) 或細胞分裂素合成之抑制劑。適當其他 β_2 -腎上腺素受體激動劑包括 salmeterol (如 xinafoate)、舒喘靈 (如硫酸鹽或游離鹼)、甲醛甙醇 (如反丁烯二酸鹽)、芬忒醇或間羥舒喘寧及其鹽。

特別有利的是式 (I) 或 (Ia) 之化合物與磷二酯酶 4 (PDE4) 抑制劑或混合 PDE3/PDE4 抑制劑之組合使用。可用於本發明此態樣之 PDE4-專用抑制劑可為任何已知抑制 PDE4 酶之化合物或其被發現作為 PDE4 抑制劑，及其僅為 PDE4 抑制劑，而非抑制 PDE 屬以及 PDE4 之其他部分之化合物。通常，最好使用 PDE4 抑制劑，其具有 IC_{50} 比為約 0.1 或以上，對鍵合具有高親合性之環戊苯吡酮之 PDE4 催化形式之 IC_{50} 除以對鍵合具有低親合性之環戊苯吡酮之形式之 IC_{50} 表示。為了此揭示物之目的，鍵合具有低親合性之 R 及 S 環戊苯吡酮之 cAMP 催化部位稱為“低親合性”鍵合部位 (LPDE4) 而鍵合具有高親合性之環戊苯吡酮之此催化部位之其他形式稱為“高親合性”鍵合部位 (HPDE4)。此術語“HPDE4”不應與用來表示人類 PDE4 之術語“hPDE4”混淆。

測定 IC_{50} s 比之方法敘述於美國專利 5,998,428 號，其係以

引例方式併入本文供參考。亦可參考PCT申請案WO 00/51599號對該鑑定之另一說明。

用於本發明之較佳PDE4抑制劑為該等具有有益健康治療比之化合物，即，可優先抑制cAMP催化活性之化合物，其中酶呈現鍵合具有低親合性之環戊苯吡酮之形式，藉此減少明顯結合以抑制鍵合具有高親合性之環戊苯吡酮之形式之副作用。另一說明此之方式為，較佳化合物具有IC₅₀比為約0.1或以上，對鍵合具有高親合性之環戊苯吡酮之PDE4催化形式之IC₅₀除以對鍵合具有低親合性之環戊苯吡酮之形式之IC₅₀表示。

此標準之另一改進為，其中PDE4抑制劑具有IC₅₀比為約0.1或以上，該比為供匹配1毫微米 [³H]R-環戊苯吡酮之鍵合之IC₅₀值對鍵合具有高親合性之環戊苯吡酮之PDE4之形式之比優於使用1微米 [³H]-cAMP作為基材抑制鍵合具有低親合性之環戊苯吡酮形式之PDE4催化活性之IC₅₀值。

最佳者為該等具有IC₅₀比為大於0.5之PDE4抑制劑，特別是該等具有比為大於1.0之化合物。較佳化合物為順式4-氰基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)環己-1-羧酸、2-碳甲氧基-4-氰基-4-(3-環丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-酮及順式[4-氰基-4-(3-環戊氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-醇]；其為化合物之例，其優先鍵合至低親合性鍵合部位且其具有IC₅₀比為0.1或以上。

其他相關化合物包括：

敘述於1996年9月3日發証之美國專利5,552,438號之化合

物；此專利及所揭示之化合物係以引例方式併入本文。美國專利5,552,438號所揭示之化合物為順式4-氰基-4-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]環己-1-羧酸(亦已知為cilomast)及其鹽類、酯類、藥物前驅體或物理形式；

AWD-12-281，自 elbion(Hofgen,N. 等人, 15th EFMC Int Symp Med Chem(Sept 6-10,Edinburgh)1998,Abst P.98;CAS參考號 247584020-9)；9-苄基腺嘌呤衍生物稱為 NCS-613(INSERM)；D-4418，自 Chiroscience and Schering-Plough；苯并二氮呋 PDE4 抑制劑，證實為 CI-1018(PD-168787)並歸屬於 Pfizer；苯并二噁茂衍生物，由 Kyowa Hakko 揭示於 WO99/16766 號；K-34, 自 Kyowa Hakko；V-11294A，自 Napp(Landells,L.J. 等人，Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc(Sept 19-23, 日內瓦)1998]1998, 12 (Suppl.28): Abst P2393)；roflumilast (CAS參考號 162401-32-3)及 pthalazinone(WO99/47505,其揭示物以引例方式併入本文)，自 Byk-Gulden;Pumafentrine, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并[c][1,6]萘啶-6-基]-N,N-二異丙基苯醯胺，其為混合的 PDE3/PDE4 抑制劑，由 Byk-Gulden 公司，現在位於亞特蘭大市，製備並公告；arofylline，由 Almirall-Prodesfarma 公司發展；VM554/UM565，自 Vernalis;或 T-440(Tanabe Seiyaku; Fuji, K. 等人，J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1):162)，及 T2585。

其他可能 PDE-4 及混合的 PDE3/PDE4 抑制劑包括該等例示

於 WO01/13953 號內者，其揭示物以引例方式併入本文。

適當抗膽鹼功能劑為該等在蕈毒受體作為拮抗劑之化合物，特別是該等化合物，其為 M_1 及 M_2 受體之拮抗劑。典型化合物包括顛茄植物之生物鹼，如阿托品、東莨菪鹼、扁桃酸托品、天仙子胺之類似物例示；此等化合物通常作為鹽給藥，為第三胺。此等藥物，特別是鹽形式，容易獲自各種商業來源或可自文件數據通道製造或製備，以例示：

阿托品 -CAS-51-55-8 或 CAS-51-48-1(無水形式)、阿托品硫酸鹽 -CAS-5908-99-6；阿托品氧化物 -CAS-4438-22-6 或其 HCl 鹽 -CAS-4574-60-1 及甲基阿托品硝酸鹽 -CAS-52-88-0。

扁桃酸托品 -CAS-87-00-3、氫溴化物鹽 -CAS-51-56-9、甲基溴化物鹽 -CAS-80-49-9。

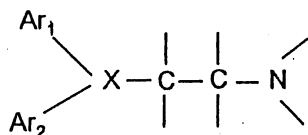
天仙子胺 (d,l)-CAS-101-31-5、氫溴化物鹽 -CAS-306-03-6 及硫酸鹽 -CAS-6835-16-1。

東莨菪鹼 -CAS-51-34-3、氫溴化物鹽 -CAS-6533-68-2 及甲基溴化物鹽 -CAS-155-41-9。

較佳抗膽鹼功能藥包括異丙托品(如作為溴化物)，銷售商品名稱為 Atrovent，乙東莨菪鹼(如作為溴化物)及 tiotropium (如作為溴化物)(CAS-139404-48-1)。亦相關者為：甲胺太林 (CAS-53-46-3)、溴化丙胺太林 (CAS-50-34-9)、甲基溴化辛拖品或 Valpin 50 (CAS-80-50-2)、clidinium bromide (Quarzan, CAS-3485-62-9)、共吡咯酸鹽 (Robinul)、碘化異丙鹽胺 (CAS-71-81-8)、溴化鉀派佐酯(美國專利 2,918,408)、氯化三乙己苯胺 (Pathilone, CAS-4310-35-4)、及甲基硫酸六環鎗

(Tral, CAS-115-63-9)。亦可參照鹽酸環戊通(CAS-5870-29-1)、拖品鹽胺(CAS-1508-75-4)、鹽酸苯海索(CAS-144-11-6)、哌吡二氮草(CAS-29868-97-1)、telenzepine (CAS-80880-90-9)、AF-DX 116、或methoctramine及WO01/04118號所揭示之化合物，其揭示物以引例方式併入本文。

適當組胺(亦稱為H₁-受體拮抗劑)包括任何一種或多種已知可抑制H₁-受體之拮抗劑，且對人類使用很安全。所有皆為抗組胺與H₁-受體之交互作用之可逆競爭性抑制劑。此等抑制劑多數，大部份為第一代拮抗劑，具有核心結構，其可由下式表示：



此一般化結構表示三類抗組胺，通常可得自：乙醇胺、乙二胺及烷基胺。此外，其他第一代抗組胺包括該等可基於六氫吡啶及吩噻吡特性化者。第二代拮抗劑，其為非鎮靜性，具有類似結構-活性關係，即，其保持核心乙烯基(烷基胺)或模擬第三胺基與六氫吡啶或六氫吡啶。典型拮抗劑如下：

乙醇胺類：順丁烯二酸卡必草胺、反丁烯二酸鐵線蓮亭、鹽酸聯苯羥基胺及氯茶減苯海拉明。

乙二胺類：馬來酸嘧啶胺酯、三苯胺HCl、及檸檬酸特賴皮倫胺酯。

烷基胺類：氯非利拉明及其鹽如順丁烯二酸鹽及

acrivastine。

六氫吡啶類:羧吡 HCl、雙羧萘酸羧吡酯、環吡 HCl、乳酸環吡酯、美其敏 HCl 及 cetirizine HCl。

六氫吡啶類: Astemizole、levocabastine HCl、loratadine 或其脫碳乙氧基類似物，及丁苯哌丁醇及 fexofenadine 鹽酸鹽或另外醫藥上可接受鹽。

Azelastine 鹽酸鹽為另一 H_1 受體拮抗劑，其可與 PDE4 抑制劑組合使用。

較佳抗組胺之例包括噻吩甲吡胺及 loratadine。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種包含式 (I) 或 (Ia) 之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與 PDE4 抑制劑之組合。較佳的是，本發明提供一種包含式 (Ia) 之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與上述較佳 PDE4 抑制劑如順式-4-氰基-4-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]環己烷-1-羧酸之組合。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種包含式 (I) 或 (Ia) 之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與皮質類固醇之組合。較佳的是，本發明提供一種包含式 (Ia) 之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與上述較佳皮質類固醇如丙酸氟特卡松、 6α ， 9α -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -[(4-甲基-1,3-三唑-5-羰基)氧基]-3-氧基-雄烷-1,4-二烯- 17β -碳硫代酸 S-氟甲酯及 6α ， 9α -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧基-雄烷-1,4-二烯- 17β -碳硫代酸 S-氟甲酯之組合。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種包含式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與抗膽鹼功能藥之組合。較佳的是，本發明提供一種包含式(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與上述較佳抗膽鹼功能藥如異丙托品、乙東莨菪鹼或tiotropium之組合。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種包含式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與抗組胺之組合。較佳的是，本發明提供一種包含式(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與上述較佳抗組胺之組合。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種包含式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與PDE4抑制劑及皮質類固醇之組合。較佳的是，本發明提供一種包含式(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與上述較佳抗組胺及較佳皮質類固醇之組合。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種包含式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與抗膽鹼功能藥及PDE4抑制劑之組合。較佳的是，本發明提供一種包含式(Ia)之化合物或其醫藥上可接受鹽、溶劑化物或生理功能衍生物與上述較佳PDE4抑制劑及抗膽鹼功能藥之組合。

上述組合可以醫藥調配物形式便利地使用，因此，包含

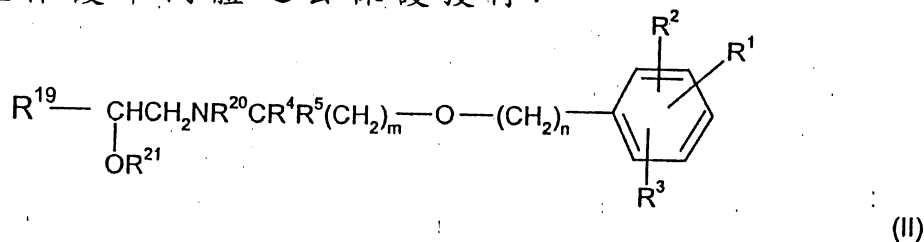
上述界定之組合與生理上可接受稀釋劑或載體之醫藥調配物代表本發明之另一態樣。

該等組合之各個化合物可按序或同時地以分開或組合醫藥調配物給藥。已知治療劑之適當劑量熟悉此技藝者當可容易明白。

根據另一態樣，本發明提供一種製備式(I)或(Ia)之化合物或其鹽、溶劑化物或生理功能衍生物之方法，其包括以下界定以任何順序根據下列步驟之過程：

- (i) 視需要除去任何保護基；
- (ii) 視需要自鏡像異構物之混合物分離鏡像異構物；
- (iii) 視需要將式(I)之一化合物轉化成式(I)之不同化合物，例如，其中 R^1 為 SR^6 之化合物轉化成其中 R^1 為 SOR^6 或 SO_2R^6 之化合物，或其中 R^1 為 SOR^6 之化合物轉化成其中 R^1 為 SO_2R^6 之化合物；
- (iv) 視需要例如藉氫化作用將其中 R^6 表示環烯基之化合物轉化成其中 R^6 表示環烷基之化合物；
- (v) 視需要將產物轉化成其對應鹽、溶劑化物或生理功能衍生物。

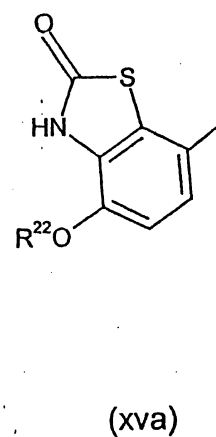
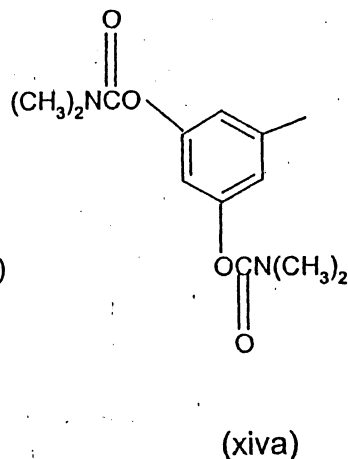
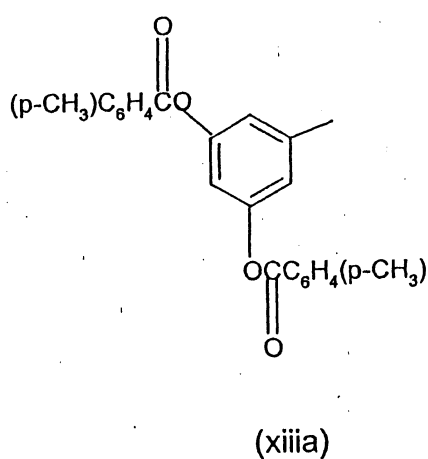
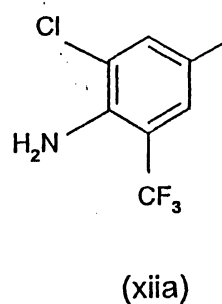
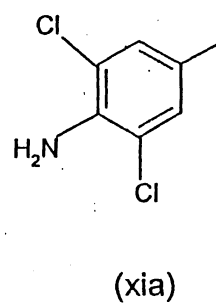
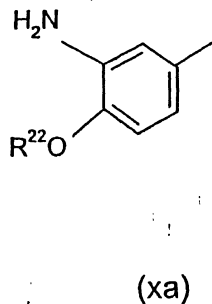
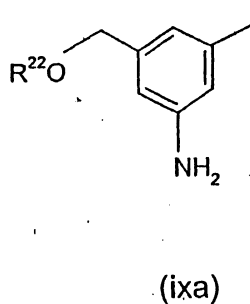
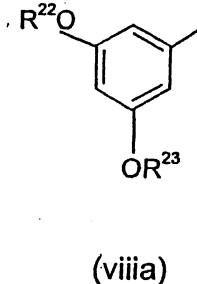
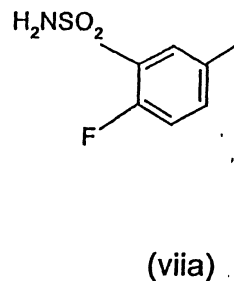
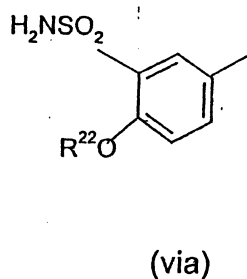
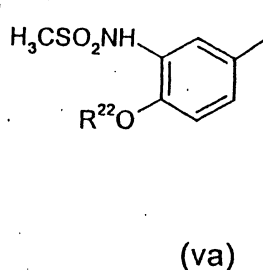
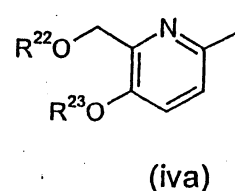
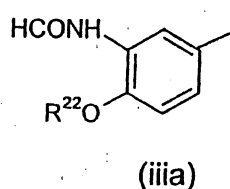
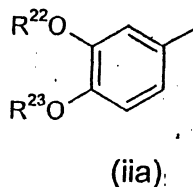
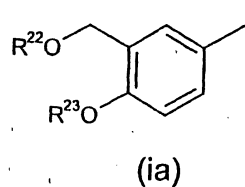
在一通用方法(a)中，式(I)或(Ia)之化合物可藉例如下式(II)之經保護中間體之去保護獲得：

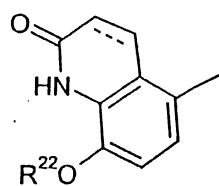


或其鹽或溶劑化物，其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， m 及 n 如

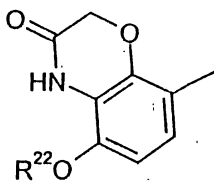
對式(I)或(Ia)之化合物定義， R^{19} 表示視需要經保護形式之Ar；及 R^{20} 及 R^{21} 各獨立為氫或保護基，其限制條件為式(II)之化合物含有至少一個保護基。

經保護形式之較佳Ar基可選自：

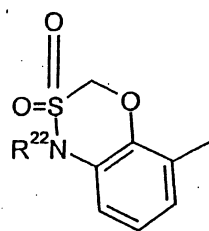




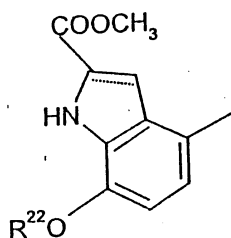
(xviiia)



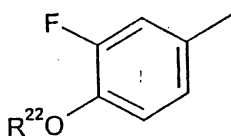
(xviiib)



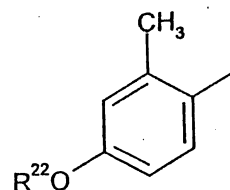
(xviiic)



(xixia)



(xxa)



(xxia)

其中 R^{22} 及 R^{23} 各獨立為氫或保護基，其限制條件為 R^{22} 及 R^{23} 中至少一個為保護基，(xviiia)及(xixia)內之虛線表示視需要雙鍵。

須知為了獲得其中之式(Ia)之化合物及本文所述之其他方法， R^{19} 表示上述結構(ia)。

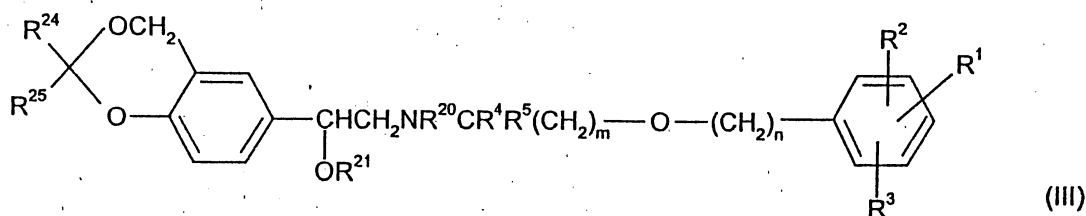
適當保護基可為任何傳統保護基，如其敘述於“有機合成之保護基”，Theodora W Greene and Peter G M Wuts, 3rd edition(John Wiley & Sons, 1999)。由 R^{22} 及 R^{23} 表示之適當羥基保護基之例為酯類，如醋酸酯、芳烷基，如苄基、聯苯基甲基、或三苯基甲基及四氫吡喃基。由 R^{20} 表示之適當胺基保護基之例包括苄基、 α -甲基苄基、聯苯基甲基、三苯基甲基、苄氧基羰基、第三丁氧基羰基及鹽基如三氯乙鹽基或三氟乙鹽基。

熟習此技藝者當可明白，使用該等保護基可包括基團於式(II)化合物之六面形保護以利在另一基團存在下選擇性除去一基團，因而使單一胺基或羧基官能之選擇性官能化成為可能。例如， $-\text{CH}(\text{OH})$ 基可使用例如三烷基甲矽烷基如三乙基甲矽烷基正交地保護成為 $-\text{CHOR}^{21}$ 。熟習此技藝者亦知其他正交保護技術可由傳統手段獲得，如敘述於Theodora W Greene(參照上述)。

產生式(I)或(Ia)之化合物之去保護可使用傳統技術完成。因此，例如，當 R^{22} ， R^{23} 及/或 R^{20} 為芳烷基時，此可在金屬觸媒(如披鈀木炭)存在下藉由氫解作用裂解。

當 R^{23} 及/或 R^{24} 為四氫吡喃基時，此可在酸性條件下藉由水解作用裂解。由 R^{20} 表示之鹽基可藉由水解作用，例如，用鹼如氫氧化鈉除去，或如三氯乙氧基羰基可藉由還原作用，例如，用鋅及醋酸除去。其他去保護方法可發現於Theodora W Greene(參照上述)。

在方法(a)之特定具體例中，當Ar表示結構(i)之基團，例如，於式(Ia)中， R^{22} 及 R^{23} 為可一起表示於式(III)化合物中之保護基。



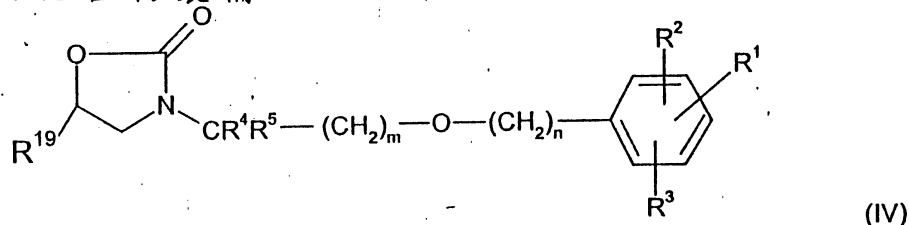
或其鹽或溶劑化物，其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^{20} ， R^{21} ， m 及 n 如對式(I)之化合物定義， R^{24} 及 R^{25} 獨立選自氫、

C_{1-6} 烷基或芳基，或 R^{24} 及 R^{25} 一起形成 C_{3-7} 烷基。在一較佳態樣中， R^{24} 及 R^{25} 均為甲基。

式(III)之化合物(I)可藉由水解作用稀釋水性酸如醋酸或鹽酸於適當溶劑內轉化，或藉反式縮酮化作用於醇類如乙醇內，於觸媒如酸(如甲苯磺酸)或鹽(如甲苯磺酸吡啶鎘)存在下，在一般或高溫下轉化。

須知保護基 R^{22} ， R^{23} ， R^{20} 及 R^{21} (包括由式(III)所示之 R^{22} 及 R^{23} 形成之環狀保護基)可於單一步驟內或按序地除去。除去保護基之精確順序部分視該基之性質而定而熟習此技藝者當可容易明白。較佳的是，當 R^{22} 及 R^{23} 一起形成如式(III)內之保護基時，保護基與任何 $CH(OH)$ 部分上之保護基一起除去，接著除去 R^{20} 。

式(II)及(III)之化合物，其中 R^{20} 及 R^{21} 表示氫，可自對應式(IV)之化合物製備：

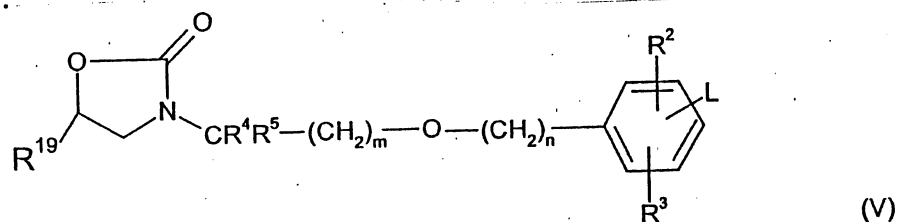


或其鹽或溶劑化物，其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^{19} ， m 及 n 如對式(II)或(III)之化合物定義。

式(IV)之化合物轉化成式(II)或(III)之化合物可用鹼如非水性鹼如三甲基矽烷醇酸鈉或水性鹼如水性氫氧化鈉於適當溶劑如四氫呋喃內處理而完成。

式(IV)之化合物，其中 R^1 表示 SR^6 基，可在 1,1-雙-(二苯基膦)二茂鐵、參(二仲苄丙酮)二-鈹、N-甲基吡咯烷酮及有機

驗如三乙胺存在下，藉與化合物 R^6SH 之反應自對應式 (V) 之化合物製備：



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{19} , m 及 n 如對式 (II) 之化合物定義而 L 為離基，例如，鹵基(較佳為碘)。必要時，最初自此反應獲得之硫化物產物可被氧化以得對應式 (IV) 之化合物，其中 R^1 表示 SOR^6 基。可使用傳統氧化劑如高碘酸鈉於適當溶劑如醇如乙醇內，或過酸如偏氯過苯甲酸於適當溶劑如二氯甲烷內，或過氧化氫於適當溶劑如醋酸內實施氧化作用。

當 R^1 表示 SOR^6 基時，產物可最初獲得為非鏡像異構物之混合物。其可藉傳統方法，例如，使用對掌性層析術如對掌性 HPLC 分離。或者，亞砷類可使用對掌性氧化劑呈非鏡像異構形式之一選擇性製備。

式 (IV) 之化合物，其中 R^1 表示 SO_2R^6 ，可藉對應式 (IV) 之化合物，其中 R^1 表示 SO_2R^6 或 SR^6 ，之氧化，藉與過酸如偏氯過苯甲酸之反應製備。當硫化物(即， R^1 表示 SR^6)用做原料時，應過量使用過酸以確保完全氧化。亞砷原料可便利地用作非鏡像異構物之混合物。

熟習此技藝者當可明白，雖然可將式 (V) 之化合物與化合物 R^6SH ，其中 R^6 表示環烷基或環烯基反應，任何對化合物 (IV)，其中 R^6 表示環烯基，進行之後續氧化步驟亦可導致

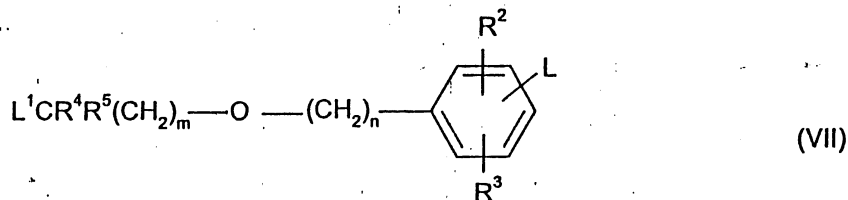
該環烯基之氧化。然而，化合物(IV)，其中 R^1 表示 SOR^6 或 SO_2R^6 ，其中 R^6 表示環烯基，可藉以下方法(b)所述之方法製備。

式(IV)之化合物亦可藉類似於以下方法(c)及(d)之方法，例如，藉將式(VI)之化合物與以下定義之式(XVII)之化合物反應而製備。

式(V)之化合物可藉偶合式(VI)之化合物：



或其鹽或溶劑化物，其中 R^{19} 如對式(V)之化合物定義，與式(VII)之化合物：

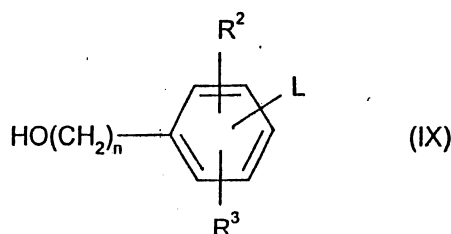


其中 R^4 ， R^5 ， L ， m 及 n 如對式(V)之化合物定義，而 L^1 為離基，例如，鹵基(通常為溴或碘)或磺酸酯如磺酸烷酯(通常為甲烷磺酸酯)、芳基磺酸烷酯(通常為甲苯磺酸酯)或磺酸烷鹵代烷酯(通常為三氟甲烷磺酸酯)製備。

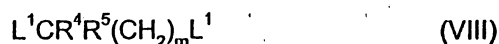
式(VI)之化合物與式(VII)之化合物之偶合可在鹼如金屬氫化物如氫化鈉或無機鹼如碳酸鈉存在下，於非質子性溶劑如N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃內實施。

式(VI)之化合物可如WO 02/066422號所述般製備。

式(VII)之化合物可藉與式(IX)之醇：



其中 R^2 , R^3 , L 及 n 如對式 (VII) 之化合物定義反應, 自對應式 (VIII) 之二鹵代鏈烷:



其中 R^4 , R^5 及 m 如對式 (I) 之化合物定義, 而 L^1 表示鹵基, 通常為溴製備。

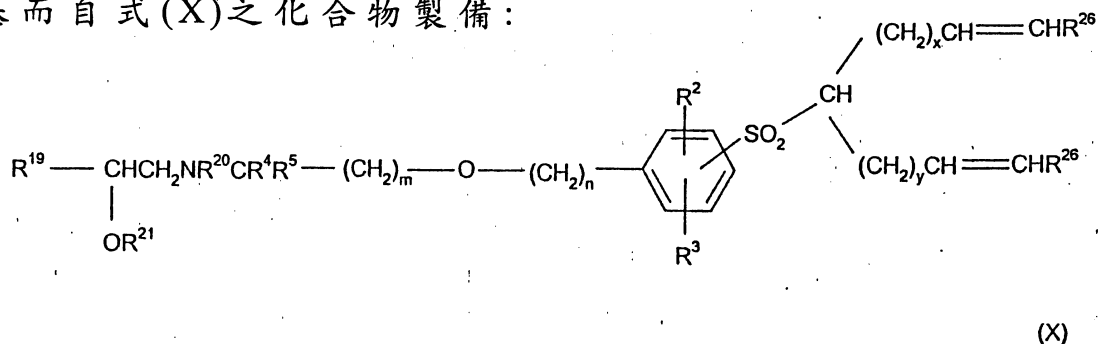
須知當式 (VII) 化合物內之 L 基表示溴時, 必要時, 此可在烷基鋰如正丁基鋰存在下, 於溶劑如四氫呋喃內, 藉與碘之反應交換供碘取代基。

化合物 (VIII) 及 (IX) 之偶合可在無機鹼如水性氫氧化鈉存在下, 在銨鹽如溴化四烷基胺存在之相轉移條件下完成。

式 (VIII) 及 (IX) 之化合物為已知或可藉標準方法製備。

式 (I), (II) 或 (III) 之化合物亦可如以下方法 (b)-(e) 所述般製備。

因此, 在另一方法 (b) 中, 式 (I), (II) 或 (III) 之化合物, 其中 R^1 表示 SO_2R^6 基而 R^6 表示環烯基, 可藉實施環閉合以形成環烯基而自式 (X) 之化合物製備:

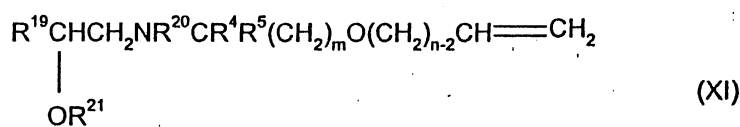


其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m 及 n 如對式 (I) 之定義, R^{19} 為 Ar 之

視需要保護形式， R^{20} 及 R^{21} 各獨立表示氫或保護基， R^{26} 各獨立表示氫或 C_{1-4} 烷基，而 x 及 y 可表示0，1或2。

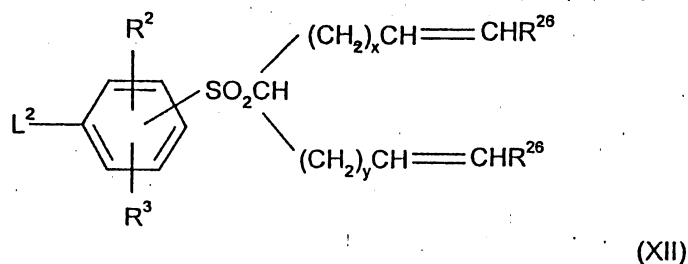
環閉合可藉烯烴置換化學完成。在此法中，式(X)之化合物係與鈦觸媒(Grubbs觸媒)如伸苳-雙(三氯己膦)-二氯鈦或鉬(Schrock)觸媒反應以完成所欲環烯部分之形成，伴隨產生乙稀或經取代乙稀，最好作為氣體。 R^{26} 較佳為小部分，如氫或甲基，最佳為氫。最好使用鈦觸媒。觸媒必要時可被聚合物負載。置換化學及觸媒之敘述由S J Connon and S Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42,1900提供。

式(X)之化合物可藉式(XI)之化合物：



其中 R^4 ， R^5 ， R^{19} ， R^{20} ， R^{21} ， m 及 n 如前對式(X)之化合物定義，

與式(XII)之化合物反應製備：

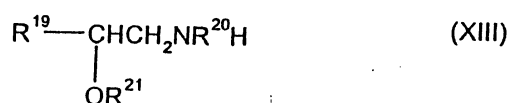


其中 R^2 ， R^3 ， R^{26} ， x 及 y 如對式(X)之定義， L^2 為鹵基如溴。

在此法中，式(XI)之化合物最初與空間受阻硼烷化合物，例如，環狀硼烷衍生物如9-硼雙環[3.3.1]壬烷、己基硼

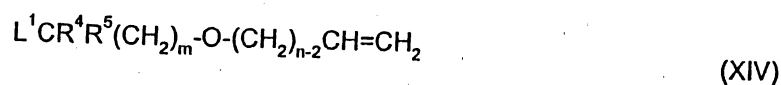
烷、兒茶酚硼烷或乙矽烷基硼烷反應，接著在觸媒如醋酸鈹、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ；及膦類如三苯膦、(二-第三丁基膦)聯苯基、三環己基膦、三異丙基膦、三環戊基膦、或三-第三丁基膦；及鹼類如水性磷酸鉀或鈉、碳酸鉀或鈉、或醋酸鈉存在下與化合物(XII)偶合。

式(XI)之化合物，例如，可藉式(XIII)之化合物：



其中 R^{19} ， R^{20} 及 R^{21} 如前定義；

與式(XIV)之化合物反應製備：



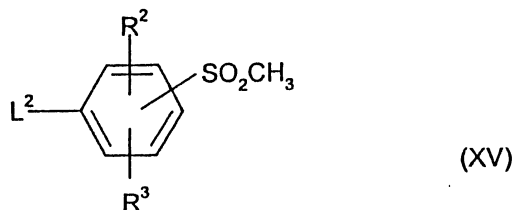
其中 L^1 ， R^4 ， R^5 ， m 及 n 如對式(VII)之定義。

式(XIII)之化合物為此技藝已知(例如EP-A 0947498號或WO 02/070490號)或可容易由熟習此技藝者製備。

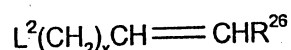
關於化合物(XIII)之製備之進一步細節，其中 R^{19} 為(v)基，可顯示於DE3524990號；關於化合物(XIII)之製備，其中 R^{19} 為(ii)，(viii)及(xvi)基，可顯示於EP-A-162576號；關於化合物(XIII)之製備，其中 R^{19} 為(iv)基，可顯示於EP-A-220054號；關於化合物(XIII)之製備，其中 R^{19} 為(xi)基，可顯示於GB2165542號及關於化合物(XIII)之製備，其中 R^{19} 為(c)基，可顯示於GB2230523號。

式(XIV)之化合物可藉標準方法製備，例如，通常在有機鹼如水性氫氧化鈉存在下，在銨鹽如溴化四烷基銨存在之相轉移條件下，藉由傳統化學法自對應二鹵代鏈烷及羧基鏈烯製備。

式(XII)之化合物可藉式(XV)之化合物：



與鹼如雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰於溶劑如四氫呋喃內反應，接著與下式之鹵化烯之反應製備：

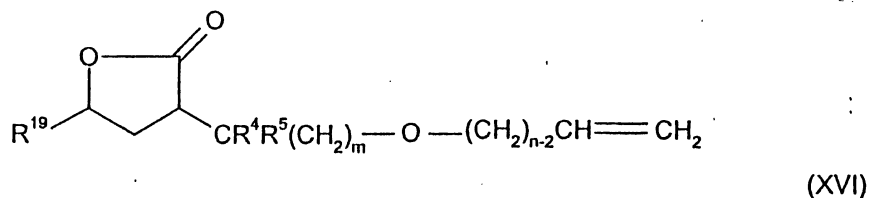


或，其中式(XII)中之x與y可藉與各 $L^2(CH_2)_xCH=CHR^{26}$ 及 $L^2(CH_2)_yCH=CHR^{26}$ 之逐步反應各具有不同值。

或者，當x及/或y表示0時， $-SO_2CH(CH=CHR^{26})_2$ 或 $-SO_2CH_2CH=CHR^{26}$ 部分可藉傳統方法與芳香族環直接偶合。

式(XV)之化合物可藉標準方法製備，如Tet. Letts. 1994, 35, 9063所述。

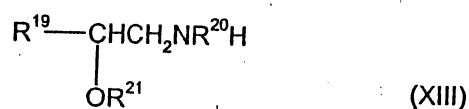
須知式(IV)之化合物，其中 R^1 表示 $-SO_2R^6$ 而 R^6 表示環烯基，亦可藉方法(b)使用式(XVI)之化合物製備：



其中 R^4 , R^5 , R^{19} , m 及 n 如前對式 (II) 之化合物定義, 進而其可以類似方式藉式 (VI) 之化合物與式 (XIV) 之化合物反應至化合物 (XIII) 與化合物 (XIV) 之反應製備。

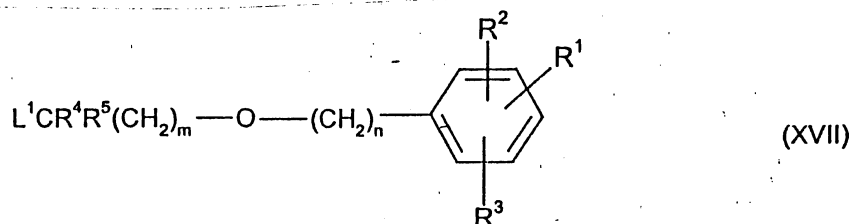
另可知形成環烯基 R^6 之步驟可在任何方便的反應階段實施。然而, 為了保持環烯基部分, 此步驟應在任何涉及氫化、氫硼化或氧化反應之步驟後實施。

在進一步方法 (c) 中, 式 (I), (II) 或 (III) 之化合物可藉式 (XIII) 之胺:



其中 R^{19} 表示 Ar 之視需要經保護形式而 R^{20} 及 R^{21} 各獨立為氫或保護基, 如前對式 (II) 所定義;

與式 (XVII) 之化合物之烷化:

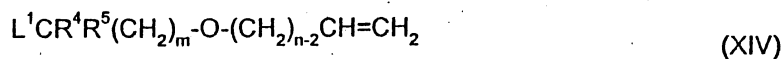


其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m 及 n 如對式 (I) 之化合物定義而 L^1 為離基如鹵基 (通常為溴) 或磺酸酯如磺酸鹵代烷酯 (通常為磺酸三氟甲烷酯); 接著除去任何藉上述對式 (II) 化合物之去保護之傳統方法呈現之保護基而得。

式 (XIII) 化合物與式 (XVII) 化合物之反應視需要在有機鹼如三烷基胺如二異丙基乙胺存在下, 於適當溶劑如二甲基

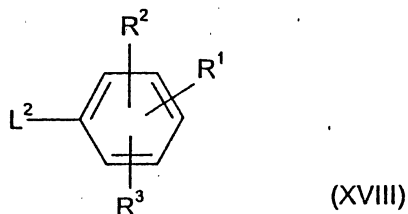
甲鹽胺內實施。

式(XVII)之化合物可以類似於上述方法(b)中化合物(XI)與化合物(XII)之反應藉式(XIV)之烯烴：



其中 L^1 , R^4 , R^5 , m 及 n 如對式(XI)之定義，

與式(XVII)之化合物反應製備：



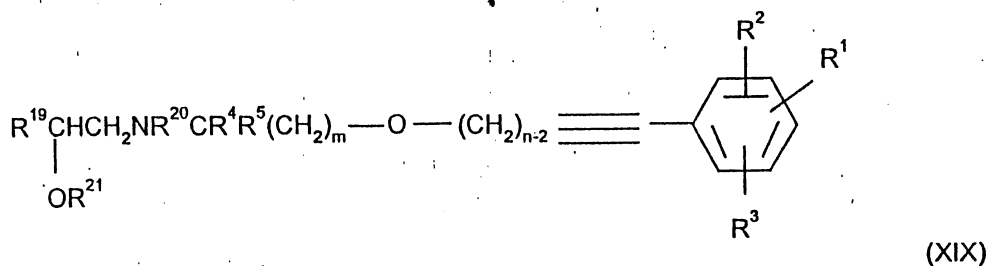
其中 R^1 , R^2 及 R^3 如前對式(I)之定義而 L^2 為鹵基如溴；

或藉化合物(XIV)與式(XII)之化合物反應，接著如上述方法(b)之置換反應製備。

式(XVIII)之化合物，其中 R^1 為 SR^6 , SOR^6 , 或 SO_2R^6 而 R^6 表示環烷基，為市面上可得或可藉熟習此技藝者已知方法製備。

式(XVII)之化合物亦可藉下述式(XX)化合物之還原製備。

在另一方法(d)中，式(I)，(II)或(III)之化合物可藉還原式(XIX)之化合物獲得：



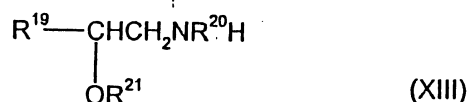
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m 及 n 如對式 (I) 之定義, R^{19} 表示 Ar 之視需要保護形式, R^{20} 及 R^{21} 如上述各獨立表示氫或保護基。

還原可藉任何適當方法如氫化於觸媒如鈀/炭或氧化鉑存在下完成。

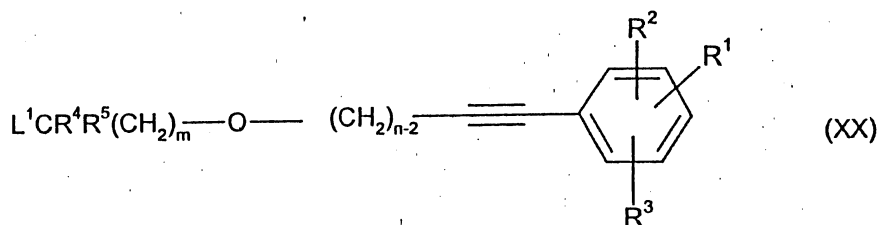
熟習此技藝者當可明白, 若 R^1 含有環烯基部分時, 此亦可氫化成對應環烷基部分。因此, 當希望獲得其中 R^1 含有環烯基之產物時, 此法不適合。

須知當 R^{19} 表示 Ar 而 R^{20} 及 R^{21} 各表示氫時, 還原作用可產生式 (I) 之化合物, 但當一個或多個 R^{19} , R^{20} 及 R^{21} 含有或表示保護基時, 還原作用可產生式 (II) 或 (III) 之化合物, 然後其可被去保護以得式 (I) 之化合物。

式 (XIX) 之化合物可藉式 (XIII) 之化合物:



如前定義與式 (XX) 之化合物反應製備:

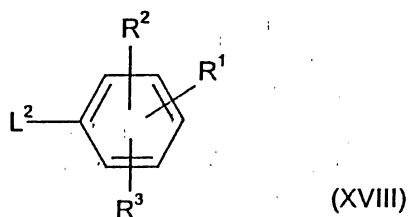


其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m 及 n 如對式 (I) 之化合物定義而 L^1 為如對上述式 (VII) 之化合物定義。

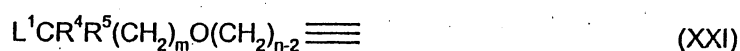
式 (XIII) 化合物與式 (XX) 化合物之反應視需要在有機鹼如三烷基胺如二異丙基乙胺存在下, 並於適當溶劑如 N,N-二

甲基甲醯胺內實施。

式(XX)之化合物可藉式(XVIII)之化合物：

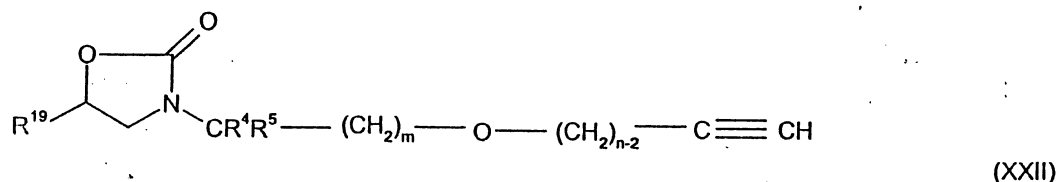


如前定義，與式(XXI)之化合物偶合製備：



其中 L^1 ， R^4 ， R^5 ， m 及 n 如前對式(XV)之化合物定義：

或者，式(XIX)之化合物可藉式(XVIII)之化合物，如前定義，與式(XXII)之化合物反應：



或其鹽或溶劑化物，其中 R^4 ， R^5 ， m ， n 及 R^{19} 如對式(XIX)之化合物定義，接著打開方法(a)所述之噁唑烷酮環製備。

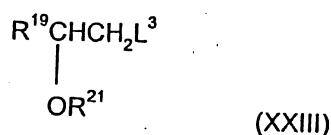
式(XVIII)之化合物與式(XXI)或(XXII)之化合物之偶合係在觸媒系統如二氯化雙(三苯膦)鉍及銅觸媒如碘化銅存在下，用有機鹼如三烷胺如三乙胺，於適當溶劑如乙腈或甲基甲醯胺內便利地完成。

式(XXII)之化合物可藉偶合先前定義之式(VI)之化合物與先前定義之式(XXI)之化合物製備。

式(VI)之化合物與式(XXI)之化合物之偶合可在鹼如金屬氫化物如氫化鈉或無機鹼如碳酸鉀存在下，於非質子溶劑如二甲基甲醯胺內完成。

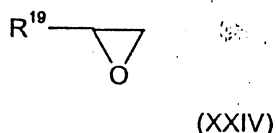
式(XXI)之化合物通常在無機鹼如水性氫氧化鈉存在下，在銨鹽如溴化四烷基銨存在之相轉移條件下，藉由傳統化學法自對應二鹵代鏈烷及羰基炔製備。

在另一方法(e)中，式(I)，(II)或(III)之化合物可藉式(XXIII)之化合物：



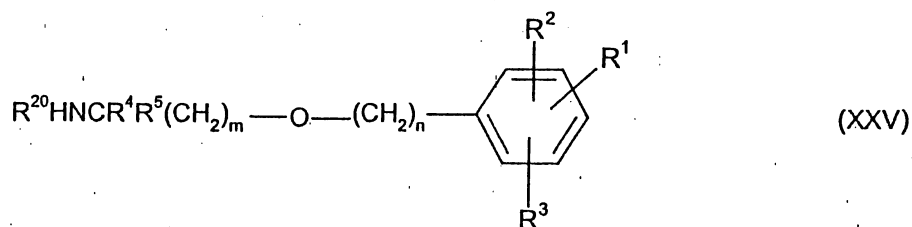
其中 R^{19} 如前所定義而 L^3 為上述對 L^1 或 L^2 定義之離基；

或式(XXIV)之化合物：



其中 R^{19} 如前定義

與式(XXV)之胺反應：



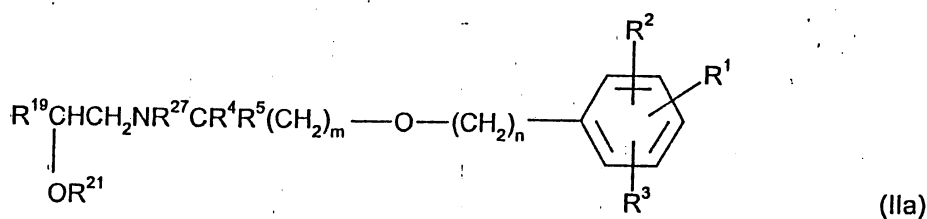
接著除去任何藉上述對式(II)化合物之去保護之傳統方法呈現之保護基製備。

反應可使用對該置換反應之傳統條件完成。

式 (XXIII) 及 (XXIV) 之化合物可藉此技藝已知之方法製備。

式 (XXV) 之化合物可藉式 (XVII) 之化合物與胺 $R^{20}NH_2$ 反應製備。

在另一方法 (f) 中，式 (I)，(II) 或 (III) 之化合物可藉對掌性輔助物之移除自式 (IIa) 之化合物製備：

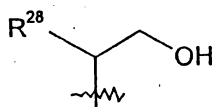


其中 R^1-R^5 ， m 及 n 如對式 (I) 定義， R^{19} 表示 Ar 之視需要保護形式， R^{21} 表示氫或保護基及 R^{27} 表示對掌性輔助物。

“對掌性輔助物”為一部分，其被導入分子以影響形成產物之立體化學性，並隨後以全部或部分除去。對掌性輔助物可同時作為保護基。

許多對掌性輔助物為市面上可得，熟習此技藝者當可根據所欲特性，即，所欲絕對立體化學性及與所用方法之相容性選擇。適用於此法之對掌性輔助物包括但不限於苯基甘氨酸之 S-異構物及/或 R-異構物及其經取代衍生物。

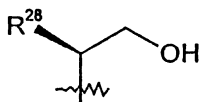
對掌性輔助物較佳為下式之部份：



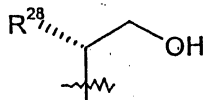
或其單一鏡像異構物，其中 R^{28} 表示 C_{1-6} 烷基或視需要取

代苯基或苄基，其中視需要取代為一個或多個獨立選自C₁₋₆烷基、鹵素、羥基、C₁₋₆烷氧基或硝基，例如，對羥基苯基。

對掌性輔助物更佳為一部份：



其中R²⁸如上定義。或者，其可為下式之部份：



其中R²⁸如上定義。

R²⁸較佳表示上述視需要取代之苯基。R²⁸最佳表示未經取代之苯基。

此法中之對掌性輔助物通常可使用例如披鉍木炭觸媒或較佳為使用氫氧化鉍(Pearlman's觸媒)藉由氫解除去。當使用Pearlman's觸媒時，對掌性輔助物之移除最有效。當R¹⁸為苯基或經取代苯基時，此移除方法最適合。或者，接附輔助物之氮可在氧化條件下衍生以在藉加熱消除以得第二胺前形成N-氧化物。

式(IIa)之化合物可藉類似於上述例如方法(c)所述之方法製備。

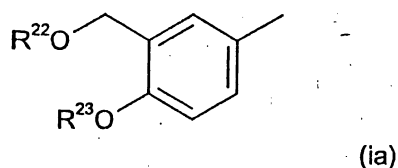
類似於途徑(e)之方法之細節揭示於公告國際申請案WO/0196278號。

須知在任何上述途徑中，可改變各種基團及部分導入分子內之合成步驟之精確順序。其在熟習此技藝者技術範圍內，以確保在方法之一階段導入之基團或部份不會受到後續轉換及反應所影響，並選擇合成步驟之順序。因此，例如，如前所示，當希望最後產物之 R^6 表示環烯基部份時，此應在任何氫化、氫硼化或氧化反應後導入。

本發明之鏡像異構化合物可(i)例如，利用對掌性層析柱、酶催化解析法、或製備並分離適當非鏡像異構物來分離對應外消旋混合物之成份，(ii)利用上述方法自適當對掌性中間體之直接合成，或(iii)藉硫原子之鏡像選擇性氧化獲得。

式(I)或(Ia)之化合物視需要轉化成對應鹽可藉與適當酸或鹼之反應便利地完成。式(I)或(Ia)之化合物視需要轉化成對應溶劑化物或生理功能衍生物可藉熟習此技藝者已知方法完成。

在一較佳具體例中，於任何上述方法中， R^{19} 表示(Ia)基：



使得最後產物為式(Ia)之化合物。

根據另一態樣，本發明提供一種新穎中間體供製備式(I)及/或(Ia)之化合物，例如：

上述定義之式(II)(III)(IV)(X)或(XIX)之化合物、或如以下特定例提出名稱、或其光學異構物、鹽、或經保護衍生

物。

為了更加了解本發明，以例示方式提供本發明。

合成例

全部實例皆使用下列縮寫：

LC:液態層析術

LCMS:液態層析術質量光譜

RT:保持時間

THF:四氫呋喃

DMF:N,N-二甲基甲醯胺

MeCN:乙腈

PPh₃:三苯膦

AcOH:冰醋酸

EtOAc:醋酸乙酯

PE:石油醚

EtOH:乙醇

bp:沸點

ca:大約

h:小時

min:分鐘

所有溫度皆以攝氏計。

矽膠意指Merck矽膠60 Art編號7734。

閃蒸矽膠意指Merck矽膠60 Art編號9385。

Biotage意指預包裝矽膠柱體，含有KP-Sil進行在閃蒸12i層析模件上。

SPE Bond Elut為用於平行純化之預包裝柱體，通常在真空下。其為市面上可得自 Varian公司。

NMR實驗在400 MHz(除非另予指明)。

LCMS係用0.1% HCO_2H 及0.01 M醋酸銨於水中(溶劑A)及用0.05% HCO_2H 5%水於乙腈中(溶劑B)稀釋，在流速為3毫升/分鐘下，使用下面洗提梯度0-0.7分鐘0%B、0.7-4.2分鐘100%B、4.2-5.3分鐘100%B、5.3-5.5分鐘0%B在 Supelcosil LCABZ+PLUS柱(3.3公分x4.6毫米 ID)上進行。質量光譜係使用電噴正性與負性模式(ES+ve及ES-ve)紀錄在Fisons VG板式光譜計上。

圖中所示之XRPD分析係在Phillips X'pert Pro粉末衍射計，模型PW3040/60，系列號DY1379使用X'Celerator檢測計進行。此方法自2至40° 2 θ 與0.0167° 2 θ 步驟大小及31.75秒收集時間在各步驟下進行。

【實施方式】

實例1

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞磺酸基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

i) 6-溴己基4-(3-溴苯基)丁醚

4-(3-溴苯基)丁烷-1-醇(18克)(EP 0 995 752A1)、1,6二溴己烷(48毫升)、溴化四丁銨(1.5克)及50%氫氧化鈉溶液(500毫升)之攪拌混合物在周圍溫度下攪拌2日。混合物澆入水(1000毫升)內並萃取入醋酸乙酯。組合的萃取物係用水洗滌、經(Na_2SO_4)乾燥並蒸發。殘餘油係在Biotage上純化，用石油醚(40-60°C)，然後石油醚(40-60°C)-醚(9:1)洗提。將

適當餾份蒸發以得標題化合物(18克)。LCMS RT=4.34分鐘。

ii) 6-溴己基4-(3-碘苯基)丁醚

正丁鋰於己烷(1.6 M;50毫升)在-85°C 氮氣下加入6-溴苯基4-(3-溴苯基)丁醚(21克)於乾THF(150毫升)內之攪拌溶液中。在15分鐘後，碘(19.8克)於THF(100毫升)內之溶液滴入20分鐘。然後讓溶液加溫至0°C並加入水性亞硫酸氫鈉。混合物澆入水內並萃取入醚中。組合的萃取物經(Na_2SO_4)乾燥並蒸發。殘餘油係藉閃蒸矽膠柱式層析術(1公斤)純化，用環己烷-醚(9:1)洗提。將適當餾份蒸發以得標題化合物(17克)。LCMS RT=4.41分鐘。

iii) 2-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-2-氧基乙基亞氨碳酸氫二(第三丁基)酯

碳酸鉀(70.4克)在氮氣下加入2-溴-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙酮(Glaxo, DE 3513885,1985)(61.8克)及二-第三丁基亞氨二羧酸酯(47.15克)於乙腈(600毫升)內之攪拌懸浮液中。在21°C強力攪拌24小時後，混合物用水(約800毫升)稀釋，產物用二乙醚(1升，然後200毫升)萃取。組合的有機層用鹽水洗滌、經(MgSO_4)乾燥並濃縮至約400毫升。白色晶體係藉過濾收集、用二乙醚洗滌並乾燥以得標題化合物(24.4克) δ (CDCl_3) 7.78 (1H, dd, J 8, 2Hz), 7.65(1H, brs), 6.87(1H, d, J 8Hz), 4.97(2H, s), 4.88(2H, s), 1.56(6H, s)及1.48(18H, s)。母液之進一步濃縮可得附加產物(13.8克)。第三收穫物(7.1克)係藉層析母液在矽膠上、蒸發適當

洗提物並用二乙醚研磨獲得。

iv) 2-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-2-氧基乙基氨基甲酸第三丁酯

三氟醋酸(92毫升)在21°下加入2-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-2-氧基乙基亞氨基碳酸氫二(第三丁基)酯(352.55克)於二氯甲烷(3.6升)內之攪拌溶液內，將反應攪拌1.5小時。加入NaOH水溶液(1.75升)，在10分鐘後，分離相。有機層用水洗滌、經(MgSO₄)乾燥並蒸發至油。將此在高度真空下存放隔夜，然後，用己烷:醚(3:1)研磨以得粗產物(226.61克)。此係藉再結晶自二乙醚純化以得標題化合物(122.78克)。另外產物(61.5克)係使用15%醋酸乙酯於己烷內在Biotage上藉蒸發及層析術自母液獲得。LCMS RT=3.37分鐘。

v) (2R)-2-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-2-羥基乙基氨基甲酸第三丁酯

硼烷-硫化二甲基於THF(28毫升)內之2 M溶液在0°氮氣下緩慢加入(R)-四氫-1-甲基-3,3-聯苯基-1H,3H-吡咯[1,2-c][1,3,2]氧氮雜硼硫酸鈉於甲苯(56毫升)內之1 M溶液中。保持在溫度5°以下，緩慢加入2-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-2-氧基乙基氨基甲酯第三丁酯(108.2克)於THF(1.3升)內之溶液內，接著加入硼烷-硫化二甲基於THF(252毫升)內之2 M溶液歷50分鐘。在1小時後，冷卻加入2 M HCl(170毫升)，混合物隔開在醋酸乙酯與水之間。有機相用飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌並經(MgSO₄)乾燥。將溶液

濃縮，產物藉層析術在閃蒸矽膠(800克)上純化、用己烷:醋酸乙酯(4:1然後3:1)連續洗提以得標題化合物(93.3克)。
LCMS RT=3.31分鐘。

vi) (5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

(2R)-2-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-2-羥基乙基氨基甲鹽第三丁酯(86.37克)於DMF(600毫升)內以冷卻滴入氫化鈉(60%油分散液，11.9克)於DMF(160毫升)內之攪拌懸浮液中，使內部溫度保持在0°氮氣下。混合物在21°下攪拌2小時。混合物再冷卻至0°並加入2 M HCl(134毫升)。混合物用水稀釋，產物用醋酸乙酯萃取二次。溶液用鹽水洗滌二次、經(MgSO₄)乾燥並蒸發以得標題化合物(63.55克)。
LCMS RT=2.66分鐘。

vii) (5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-3-{6-[4-(3-碘苯基)丁氧基]己基}-1,3-噁唑啉-2-酮

氫化鈉(60%分散液於油內，1.26克)在氮氣下加入(5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-2-噁唑烷酮(5.47克)於乾DMF(50毫升)內之攪拌冷卻過(冰浴)溶液中，混合物在5℃下攪拌15分鐘。然後，滴入6-溴己基4-(3-碘苯基)丁醚(10.7克)於DMF(30毫升)內之溶液歷10分鐘。混合物再周圍溫度下攪拌2小時，然後澆入氯化銨之水溶液內並萃取入醋酸乙酯內。組合的萃取物係用水洗滌、經(MgSO₄)乾燥並蒸發。殘餘物在biotage(90克柱體)上純化，用醚-己烷(3:2)洗提以得標題化合物(9.8克)。LCMS RT=4.20分鐘。

viii) (5R)-3-(6-{4-[3-(環戊基硫基)苯基]丁氧基}己基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

(5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-3-{6-[4-(3-碘苯基)丁氧基]己基}-1,3-噁唑啉-2-酮(1.8克)、1,1-雙(聯苯基膦基)二茂鐵(86毫克)及參(二仲苄丙酮)二鉀(180毫克)之攪拌溶液在室溫氮氣下於1-甲基-2-吡咯烷酮(10毫升)及三乙胺(2毫升)內攪拌10分鐘。加入環戊硫醇(0.63毫升)，混合物在60℃下加熱1小時。將混合物冷卻、澆入水中並萃取入二氯甲烷內。萃取物經(Na₂SO₄)乾燥並蒸發。殘餘油使用醚-己烷(3:2)作為洗提物改變成醚在biotage柱體(90克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(1.07克)。LCMS RT=4.31分鐘。

ix) (5R)-3-(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

高碘酸鈉(1.5克)在室溫下加入(5R)-3-(6-{4-[3-(環戊基硫基)苯基]丁氧基}己基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(1.0克)於乙醇(20毫升)及水(10毫升)內之攪拌溶液內。在2小時後，溶液在真空中濃縮(約50%體積)、用水稀釋並萃取入二氯甲烷內。萃取物經(Na₂SO₄)乾燥並蒸發至乾燥狀態。殘餘油使用醋酸乙酯作為洗提物在biotage柱體(40克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(0.68克)。LCMS RT=3.66分鐘。

x) (1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

(5R)-3-(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(0.14克)及三甲基矽烷醇鉀(0.45克)於四氫呋喃(10毫升)內之攪拌混合物加熱以回流2小時。混合物澆入磷酸鹽緩衝溶液(pH 5, 50毫升)內並萃取入醋酸乙酯內。萃取物用水洗滌、經(Na_2SO_4)乾燥並蒸發。殘餘油使用二氯甲烷-乙醇-0.88(100:8:1)作為洗提物在biotage柱體(8克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(0.11克)。LCMS RT=2.89分鐘。

xi) 4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇(0.1克)於冰醋酸(5毫升)及水(0.2毫升)內之攪拌溶液在82℃下加熱40分鐘。將溶液蒸發至乾燥狀態以得澄清油之標題化合物(0.075克)。LCMS=2.61分鐘，ES+ve532(MH^+)。

實例 2

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)醋酸苯酚(異構物 1)

i) (5R)-3-(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(異構物 1)

使用類似於實例 1 ix)所述者之方法製備。非鏡像異構物之分離係使用對掌性OD柱(5公分x20公分)，使用庚烷-乙醇(4:1)作為洗提物達成。可得澄清油之標題化合物(0.198

克)。LCMS RT=3.69分鐘。

ii) (1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇(異構物1)

使用類似於實例1 x)所述者之方法製備。

LCMS RT=2.90分鐘。

iii) 4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)醋酸苯酚(異構物1)

使用類似於實例1 xi)所述者之方法製備。

LCMS RT=2.60分鐘, ES+ve 532(MH⁺)。

實例3

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)醋酸苯酚(異構物2)

i) (5R)-3-(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(異構物2)

使用類似於實例1 ix)所述者之方法製備。

LCMS RT=3.68分鐘。

ii) (1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇(異構物2)

使用類似於實例1 x)所述者之方法製備。

LCMS RT=2.89分鐘。

iii) 4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基亞硫鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)醋酸苯酚(異構物2)

使用類似於實例1 xi)所述者之方法製備。

LCMS RT=2.60分鐘, ES+ve 532(MH⁺)。

實例 4

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

i) (5R)-3-(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-呋唑啉-2-酮

3-氯過氧苯甲酸(0.088克)加入(5R)-3-(6-{4-[3-(環戊基亞磺醯基)苯基]丁氧基}己基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-呋唑啉-2-酮(0.097克)於DCM(10毫升)內之冷卻(冰浴)溶液中。溶液在室溫下攪拌0.5小時。溶液係用DCM稀釋並用2 N NaOH溶液、水洗滌、經(Na₂SO₄)乾燥並蒸發以得標題化合物(0.085克)。LCMS RT=3.78分鐘。

ii) (1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

(5R)-3-(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-呋唑啉-2-酮及三甲基矽烷醇鉀(240毫克)於THF(6毫升)內之攪拌混合物加熱以回流1.5小時。混合物澆入磷酸鹽緩衝溶液(pH5)內並萃取入DCM內。萃取物用水洗滌、經(Na₂SO₄)乾燥並蒸發以得標題化合物(120毫克)。LCMS RT=2.93分鐘。

iii) 4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇(110毫克)於

冰AcOH(5毫升)及水(0.3毫升)內之攪拌溶液在85°C下加熱40分鐘。將溶液蒸發至乾燥狀態而殘餘物係使用DCM-EtOH-氯(50:8:1)作為洗提物在矽上藉Biotage™柱層析術純化。殘餘物溶解於MeOH內、用冰AcOH處理及除去溶劑以得標題化合物(76毫克)。LCMS=2.6分鐘ES+ve548

實例 5

4-{(1R)-2-[(6-{4-[4-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

i)1-{4-[(6-溴己基)氧基]丁-1-炔基}-4-(環戊基磺醯基)苯

4-溴苯基環戊砜(EP683172 A1)(0.5克)與N,N-二異丙基乙胺(3.33毫升)於DMF(15毫升)內之攪拌溶液係用二氯雙(三苯膦)鈹(II)(50毫克)及碘化銅(13.68毫克)處理。溶液在氮氣下加熱至70°，並滴入4-[(6-溴己基)氧基]丁-1-炔(DE3513885 A1)與N,N-二異丙基乙胺(1.66毫升)於DMF(5毫升)內之溶液。混合物在70°C下攪拌19小時。將反應混合物冷卻至室溫、澆在水上並用EtOAc萃取3次。萃取物經(MgSO₄)乾燥並在真空中蒸發。殘餘油係使用梯度為0%至30%二乙醚於環己烷內(Gradmaster™)在矽SPE鍵洗提柱體(100克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(280毫克)。LCMS RT=3.93分鐘

ii)(1R)-2-{[6-({4-[4-(環戊基磺醯基)苯基]丁-3-炔基}氧基)己基]胺基}-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

(1R)-2-胺基-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇(WO 0266422 A1)(170毫克)與二異丙基乙胺(165微升)加入

1-{4-[(6-溴己基)氧基]丁-1-炔基}-4-(環戊基磺醯基)苯(280毫克)於DMF(10毫升)內之攪拌溶液內。混合物在冷卻至室溫前在50°下加熱22小時。混合物溶解於EtOAc內、用鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥並蒸發至乾燥狀態。殘餘油係使用梯度為0%至30%[MeOH-水性氨(10:1)]於DCM內(Gradmaster™)在矽SPE鍵洗提柱體(10克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(127毫克)。LCMS RT=2.87分鐘

iii)(1R)-2-[(6-{4-[4-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

(1R)-2-{[6-({4-[4-(環戊基磺醯基)苯基]丁-3-炔基}氧基)己基]胺基}-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇(127毫克)於EtOAc(10毫升)內之溶液在披鉬木炭觸媒(50%水重量, 6.35毫克)上方氫化19小時。觸媒係藉過濾除去並將過濾物蒸發至乾燥狀態。殘餘油係使用梯度為0%至20%[MeOH-水性氨(10:1)]於DCM內(Gradmaster™)在矽SPE鍵洗提柱體(5克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(65毫克)。LCMS RT=2.85分鐘

iv) 4-[(1R)-2-[(6-{4-[4-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基]-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

使用類似於實例1 xi)所述者之方法製備。

LCMS RT=2.60分鐘, ES+ve 548(MH)⁺

實例 6

4-(((1R)-2-[(6-({4-[3-(環己基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基)-1-羥基乙基]-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

i) 3-溴苯基環己基硫化物

溴化環己基 (4.31 克) 及碳酸鉀 (7.31 克) 加入 3-溴苯硫醇 (5.00 克) 於 DMF (100 毫升) 內之攪拌溶液中。混合物在室溫氮氣下攪拌 18 小時。反應混合物隔開在 2N HCl 與 EtOAc 之間。有機相係用鹽水洗滌並經 (MgSO₄) 乾燥。過濾及溶劑在減壓下之移除可得標題化合物 (3.89 克)。Tlc (矽) (4:1 環己烷-二乙醚) R_f=0.90。

ii) 3-溴苯基環己基砜

3-溴苯基環己基硫化物 (3.89 克) 於 DCM (200 毫升) 內之攪拌溶液在氮氣下用偏氯過苯甲酸 (57% 純度, 8.69 克) 處理, 並在室溫下攪拌 1.5 小時。反應混合物澆入水中並用水性亞硫酸鈉洗滌, 直到無過酸留下為止。有機相用鹽水洗滌並經 (MgSO₄) 乾燥。過濾及溶劑在減壓下之移除可得標題化合物 (3.63 克)。LCMS RT=3.33 分鐘。

iii) 1-{4-[(6-溴己基)氧基]-1-丁炔-1-基}-3-(環己基磺醯基)苯

使用實例 5 i) 所述之方法製備。

LCMS RT=3.98 分鐘。

iv) (1R)-2-{[6-({4-[3-(環己基磺醯基)苯基]-3-丁炔-1-基}氧基)己基]胺基}-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

使用實例 5 ii) 所述之方法製備。

LCMS RT=2.92 分鐘。

v) (1R)-2-{[6-({4-[3-(環己基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

使用實例 5 iii) 所述之方法製備。

LCMS RT=2.94 分鐘。

vi) 4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環己基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

使用實例 1 xi) 所述之方法製備。

LCMS RT=2.69 分鐘，ES+ve 561(MH)⁺

實例 7

4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(3-環戊烯-1-基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

i) 1-[(1-烯丙基丁-3-烯基)磺醯基]-3-溴苯

在 -78° 氮氣下，將鋰雙(三甲基甲矽烷基)鹽胺(19 毫升，1.06 M 於 THF 內)之溶液滴入 3-溴苯基甲基磺(Tet. Lett. 1994, 35, 9063; 4.74 克)於 THF(200 毫升)內之攪拌溶液中。混合物在加入烯丙溴(2.44 克)於 THF(10 毫升)內之溶液前攪拌 25 分鐘。將混合物在 -78° 下攪拌 1.5 小時，然後用氯化銨水溶液淬火。產物用 EtOAc 萃取，有機相用鹽水洗滌、經(MgSO₄)乾燥並蒸發至乾燥狀態。殘餘油係使用梯度為 5% 至 40% 二乙醚於環己烷內(GradmasterTM)在矽 SPE 鍵洗提柱體(100 克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(1.66 克)。LCMS RT=3.40 分鐘。

ii) 4-[(6-溴己基)氧基]-1-丁烯

在室溫氮氣下用 10N NaOH(25 毫升)強力攪拌 1,6-二溴己烷(18.30 克)、3-丁烯-1-醇(2.15 毫升)及溴化四丁銨(0.81 克)之混合物歷時 18 小時。反應混合物隔開在水與 EtOAc 之間。

有機相係用鹽水洗滌、經(MgSO₄)乾燥並蒸發至乾燥狀態。殘餘油在矽SPE鍵洗提柱體(100克)上純化。過量1,6-二溴己烷係用環己烷洗滌。用5%二乙醚於環己烷內之洗滌及溶劑在減壓下之移除可得標題化合物(4.52克)。Tlc-矽(5%二乙醚於環己烷內)R_f=0.44。

iii)(5R)-3-[6-(3-丁烯-1-基氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

氫化鈉(60%分散液於礦物油內, 0.38克)在氮氣下, 加入(5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(WO0266422)(2.00克)於DMF(25毫升)內之溶液中混合物在室溫下攪拌15分鐘。滴入4-[(6-溴己基)氧基]-1-丁烯(2.07克)於DMF(5毫升)內之溶液中, 混合物攪拌3小時。反應用水淬火並隔開在水與EtOAc之間。有機相用鹽水洗滌、經(MgSO₄)乾燥並蒸發至乾燥狀態。殘餘油係使用梯度為10%至30%EtOAc於環己烷內(GradmasterTM)於矽SPE鍵洗提柱體(50克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(2.66克)。LCMS RT=3.47分鐘。

iv)(5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-3-(6-{[4-(3-{[1-(2-丙烯-1-基)-3-丁烯-1-基]磺醯基}苯基)丁基]氧基}己基)-1,3-噁唑啉-2-酮

9-硼二環[3.3.1]壬烷(9-BBN)於THF(6毫升)內之0.5M溶液加入(5R)-3-[6-(3-丁烯-1-基氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(1.00克)於THF(2毫升)內之溶液中。溶液在室溫氮氣下攪拌2小時。加入磷酸三鉀

(1.05克)於水(1.5毫升)內，接著加入1-[(1-烯丙基丁-3-烯基)磺醯基]-3-溴苯(0.78克)、醋酸鉍(6毫克)及PPh₃(13毫克)。混合物在60°下用強力攪拌加熱22小時。將混合物回至室溫，然後隔開在水與EtOAc之間。有機相用鹽水洗滌、經(MgSO₄)乾燥並蒸發至乾燥狀態。殘餘油係使用梯度為30%至50%EtOAc於環己烷內(Gradmaster™)在矽SPE鍵洗提柱體(50克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(1.20克)。LCMS RT=3.91分鐘。

v)(5R)-3-[6-({4-[3-(3-環戊烯-1-基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

(5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-3-(6-{[4-(3-{[1-(2-丙烯-1-基)-3-丁烯-1-基]磺醯基}苯基)丁基]氧基}己基)-1,3-噁唑啉-2-酮(0.5克)於DCM(25毫升)內之溶液脫氧5分鐘。加入伸苳-雙(三環己基膦)-二氯釕(32毫克)，混合物在回流氮氣下加熱55分鐘。將反應冷卻而殘餘物施加至矽SPE鍵洗提柱體(10克)上。使用EtOAc-環己烷(2:3)之洗提可得標題化合物(0.38克)。LCMS RT=3.70分鐘。

vi) (1R)-2-{[6-({4-[3-(3-環戊烯-1-基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

三甲基矽烷醇酸鉀(0.11克)加入(5R)-3-[6-({[4-[3-(3-環戊烯-1-基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(360毫克)於THF(12毫升)內之攪拌溶液內，混合物在70°C下加熱2小時。在4小時

後，再加入三甲基矽烷醇酸鉀(0.05克)。在6小時後，將混合物冷卻並隔開在EtOAc與水之間。有機相用鹽水洗滌、經(MgSO₄)乾燥並蒸發至乾燥狀態。殘餘油使用MeOH於DCM內之梯度(0%至7%)(Gradmaster™)在矽SPE鍵洗提柱體(10克)上純化。蒸發適當餾份以得標題化合物(120毫克)。LCMS RT=2.79分鐘。

vii) 4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(3-環戊烯-1-基磺基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

使用實例1 xi)所述之方法製備(PG 49791)LCMS RT=2.53分鐘，ES+ve545(MH)⁺

實例 8

4-((1R)-2-{[6-({5-[3-(環戊基磺基)苯基]戊基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

i) 1-溴-3-(環戊基硫基)苯

碘環戊烷(3.93毫升)加入3-溴苯硫醇與碳酸鉀(5.4克)於丙酮(50毫升)內之混合物，反應在氮氣下攪拌1.5小時。加入另一份碘環戊烷(2毫升)，攪拌混合物1小時。蒸發溶劑，殘餘物隔開在水與EtOAc之間。組合的有機萃取物用NaOH(2N)、鹽水洗滌並經(Na₂SO₄)乾燥。所得油係使用環己烷作為洗提物在矽上使用biotage™層析術純化以得標題化合物(3.6克)。LCMS RT=4.1分鐘。

ii) 1-(環戊基硫基)-3-碘苯

正丁基鋰(10毫升，1.6 M於己烷內)在-60°氮氣下1-(環戊基硫基)-3-溴苯(3.6克)於乾THF(40毫升)內之溶液中。在攪

拌15分鐘後，滴入碘(4.3克)於乾THF(30毫升)內之溶液並使溶液加溫至0°。濕THF加入棕色溶液中，接著加入水性亞硫酸鈉。所得無色溶液用二乙醚萃取，組合的有機萃取物用水、鹽水洗滌並經(Na₂SO₄)乾燥。蒸發溶劑，殘餘物係使用環己烷作為洗提物在矽上使用柱式層析術純化。此可得標題化合物(1.8克)。LCMS RT=4.1分鐘。

iii)1-(環戊基磺醯基)-3-碘苯

間氯過苯甲酸(4.3克)在0°下一份方式加入1-(環戊基磺基)-3-碘苯(1.8克)於DCM(40毫升)內之溶液中。混合物在室溫下攪拌2小時，溶液用亞硫酸鈉水溶液洗滌。有機相施加至氧化鋁墊並使用環己烷-EtOAc(1:1)洗提。此提供標題化合物作為淡黃色發泡體(1.7克)。LCMS RT=3.3分鐘。

iv)(5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-3-[6-(4-戊炔-1-基氧基)己基]-1,3-噁唑啉-2-酮

(5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(實例1 vi)(500毫克)於DMF(15毫升)內之溶液在0°氮氣下用氫化鈉(60%分散液於礦物油內，96毫克)處理，混合物在20°下攪拌10分鐘。加入6-溴己基4-戊炔-1-基醚(WO 02/066422)(545毫克)於DMF(1毫升)內之溶液，混合物在20°下攪拌18小時。加入磷酸鹽緩衝溶液(pH 6.5)及水，混合物用EtOAc萃取。萃取物用水洗滌並經(Na₂SO₄)乾燥。真空中之溶劑蒸發可得殘餘物，其係藉閃蒸層析術在矽膠上純化。用EtOAc-PE(2:3)之洗提可得標題化合物(700毫克)。LCMS RT=3.48分鐘。

v)(5R)-3-[6-({5-[3-(環戊基磺醯基)苯基]-4-戊炔-1-基}氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

(5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-3-[6-(4-戊炔-1-基氧基)己基]-1,3-噁唑啉-2-酮(207毫克)與1-(環戊基磺醯基)-3-碘苯(實例8iii)(202毫克)於MeCN(8毫升)及三乙胺(4毫升)內之溶液係藉起泡氮流脫氧10分鐘。加入碘化銅(I)(10毫克)及二氯雙(三苯膦)鉀(II)(18毫克)，混合物在20°下攪拌4小時。溶劑在真空中蒸發，殘餘物使用SPE矽鍵洗提柱體(10克，矽)純化。用DCM(1體積)、EtOAc-環己烷(1:4)(3體積)、(1:3)(1體積)、然後(1:1)(3體積)之洗提可得標題化合物(243毫克)。LCMS RT=3.79分鐘。

vi)(5R)-3-[6-({5-[3-(環戊基磺醯基)苯基]戊基}氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

(5R)-3-[6-({5-[3-(環戊基磺醯基)苯基]-4-戊炔-1-基}氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(215毫克)於EtOAc(10毫升)及EtOH(10毫升)內之溶液係在氧化鉑(30毫克)上氫化。當氫攝取停止時，混合物透過沸石過濾，溶劑在真空中蒸發以得標題化合物(200毫克)。LCMS RT=3.83分鐘。

vii) (1R)-2-{[6-({5-[3-(環戊基磺醯基)苯基]戊基}氧基)己基]胺基}-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

使用類似於實例1 x所述之方法製備。

LCMS RT=2.93分鐘。

viii) 4-((1R)-2-{[6-({5-[3-(環戊基磺醯基)苯基]戊基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

使用類似於實例 1 xi 所述之方法製備。

LCMS RT=2.67 分鐘，ES+ve 562(MH)⁺

實例 9

4-((1R)-2-{[7-({3-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丙基}氧基)庚基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

i)(5R)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-3-[7-(2-丙炔-1-基氧基)庚基]-1,3-噁唑啉-2-酮

使用類似於實例 8 iv 所述之方法製備。

LCMS RT=3.44 分鐘。

ii)(5R)-3-[7-({3-[3-(環戊基磺醯基)苯基]-2-丙炔-1-基}氧基)庚基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

使用類似於實例 8 v 所述之方法製備。

LCMS RT=3.75 分鐘。

iii)(5R)-3-[7-({3-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丙基}氧基)庚基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

使用類似於實例 8 vi 所述之方法製備。

LCMS RT=3.76 分鐘。

iv)(1R)-2-{[7-({3-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丙基}氧基)庚基]胺基}-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

使用類似於實例 1 x 所述之方法製備。

LCMS RT=2.86 分鐘。

v) 4-((1R)-2-{[7-({3-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丙基}氧基)庚基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

使用類似於實例1 xi所述之方法製備。

LCMS RT=2.59分鐘，ES+ve548(MH)⁺

實例 10

4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)-5-甲基苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)醋酸苯酚

i) 1-(環戊基硫基)-3-碘-5-甲基苯

1,3-二碘-5-甲基苯(2.00克)、參(二仲苄基丙酮)二鈹(0)(20毫克)、雙(二苯膦基)二茂鐵(22毫克)、三乙胺(1.5毫升)及1-甲基-2-吡咯烷酮(3毫升)之混合物在20°氮氣下攪拌1小時。加入環戊硫醇(0.15毫升)，混合物加熱至60°歷18小時。將混合物冷卻至20°並用磷酸鹽緩衝溶液(pH 6.5)及水處理。混合物用EtOAc萃取，萃取物經(Na₂SO₄)乾燥。真空中之溶劑蒸發可得殘餘物，其係藉Flashmaster™層析術(矽，70克)純化。用環己烷之洗提可得標題化合物(444毫克)。LCMS RT=4.21分鐘。

ii) 1-(環戊基磺醯基)-3-碘-5-甲基苯

1-(環戊基硫基)-3-碘-5-甲基苯(440毫克)於DCM(20毫升)內之溶液在20°氮氣下用3-氯過氧苯甲酸(1.046克，57-86%純度)處理，混合物在20°下攪拌2小時。加入0.5 M偏亞硫酸氫鈉水溶液，混合物在20°下強力攪拌18小時。將層分離，有機相用0.5 M偏亞硫酸氫鈉水溶液洗滌。有機相經(Na₂SO₄)乾燥，溶劑在真空中蒸發。殘餘物係使用SPE矽鍵

洗提柱體(2x10克, 矽)純化。用DCM(5體積)之洗提可得標題化合物(425毫克)。LCMS RT=3.36分鐘。

iii)(5R)-3-[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)-5-甲基苯基]-3-丁炔-1-基}氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

以類似於使用(5R)-3-[6-(丁-3-炔基氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮(WO0266422)之實例8 v所述之方法製備。

LCMS RT=3.81分鐘。

iv)(5R)-3-[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)-5-甲基苯基]丁基}氧基)己基]-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)-1,3-噁唑啉-2-酮

使用類似於實例8 vi所述之方法製備。

LCMS RT=3.86分鐘。

v)(1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)-5-甲基苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧-6-基)乙醇

使用類似於實例1 x所述之方法製備。

LCMS RT=2.91分鐘。

vi) 4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)-5-甲基苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)醋酸苯酚(鹽)

使用類似於實例1 xi所述之方法製備。

LCMS RT=2.66分鐘, ES+ve 562(MH)⁺

實例 11

N-[5-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-羥基苯基]甲烷磺醯胺

i) 1-{4-[(6-溴己基)氧基]-1-丁炔-1-基}-3-(環戊基磺醯基)苯
 4-[(6-溴己基)氧基]-1-丁炔 (DE 3513885 A1) (288.9 毫克)
 與 1-(環戊基磺醯基)-3-碘苯 (500 毫克) 於 MeCN (20 毫升) 及三
 乙胺 (345 微升) 內之溶液係用碘化銅 (11.78 毫克) 及二氯雙(三
 苯膦)鈀 (II) (43.4 毫克) 處理並在室溫下攪拌 3 小時。反應混
 合物隔開在 EtOAc 與水之間，有機相經 (MgSO₄) 乾燥並在真
 空中濃縮。混合物係藉柱式層析術 (SPE 鍵洗提, 梯度 0 至 40%
 二乙醚於環己烷) 純化以得標題化合物。

LCMS RT=3.83 分鐘 441 (M+NH₄)⁺

ii) 1-{4-[(6-溴己基)氧基]丁基}-3-(環戊基磺醯基)苯

1-{4-[(6-溴己基)氧基]-1-丁炔-1-基}-3-(環戊基磺醯基)苯
 (304 毫克) 於 EtOAc (10 毫升) 內之溶液加入含有披鉍木炭
 [50% 水重量] (43 毫克) 之真空燒瓶內。將混合物氫化 19 小
 時。過濾觸媒，過濾物在真空中濃縮以得標題化合物。
 LCMS RT=3.92 分鐘。

iii) N-{5-(溴乙醯基)-2-[(苯基甲基)氧基]苯基}-N-(苯基甲
 基)甲烷磺醯胺

N-{5-乙醯基-2-[(苯基甲基)氧基]苯基}-N-(苯基甲基)甲烷
 磺醯胺 (J. Med Chem 1977, 20, 687-92) (1.18 克) 於 THF (50 毫
 升) 內之溶液係在 <10° 下用三溴化苯基三甲銨 (1.08 克) 處理
 並攪拌 6 小時。反應混合物係用冷水淬火，然後過濾。過濾
 物隔開在二乙醚與水之間，有機相經 (MgSO₄) 乾燥並在真空

中除去溶劑。混合物係藉柱式層析術(SPE鍵洗提, 梯度0至45%EtOAc-環己烷)在矽上純化以得標題化合物。LCMS RT=3.48分鐘

iv)N-{5-((1R)-1-羥基-2-{[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]胺基}乙基)-2-[(苯基甲基)氧基]苯基}-N-(苯基甲基)甲烷磺醯胺

N-{5-(溴乙醯基)-2-[(苯基甲基)氧基]苯基}-N-(苯基甲基)甲烷磺醯胺(570毫克)於THF(15毫升)內之溶液係用N,N-二異丙基乙胺(0.41毫升)及(S)-(+)-2-苯基甘氨酸(191.8毫克)處理。混合物在室溫下攪拌5小時。溶劑在真空中除去, 所得固體懸浮於乾MeOH(15毫升)內。所得懸浮液冷卻至0°、用碳酸鈣(359毫克)並攪拌0.5小時。反應混合物係以份方式在0°下用NaBH₄(88.8毫克)處理, 然後加溫至室溫並攪拌64小時。混合物在真空中濃縮, 殘餘物隔開在EtOAc與水之間。有機相經(MgSO₄)乾燥並在真空中濃縮。混合物係藉柱式層析術(SPE鍵洗提, 梯度0至15%[MeOH-氯(10:1)]於DCM內)純化以得標題化合物(360毫克)。LCMS RT=2.75分鐘

v)N-{5-[(1R)-2-胺基-1-羥基乙基]-2-羥基苯基}甲烷磺醯胺

N-{5-((1R)-1-羥基-2-{[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]胺基}乙基)-2-[(苯基甲基)氧基]苯基}-N-(苯基甲基)甲烷磺醯胺(354毫克)於EtOH(15毫升)及AcOH(3毫升)內之溶液加入含有氫氧化鈣(70.8毫克)與披鈹木炭[50%水重量](70.8毫克)之真空燒瓶內。將混合物氫化19小時。過濾觸媒, 過濾物在真空中濃縮。混合物係藉柱式層析術(Oasis柱體, 0至50%MeOH於水中)以得標題化合物。LCMS RT=0.35分鐘。

vi)N-[5-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-羥基苯基]甲烷磺醯胺

N-{5-[(1R)-2-胺基-1-羥基乙基]-2-羥基苯基}甲烷磺醯胺 (33.2毫克)加入1-{4-[(6-溴己基)氧基]丁基}-3-(環戊基磺醯基)苯(實例1v.)(50毫克)於DMF(5毫升)內之溶液中反應混合物係用N,N-二異丙基乙胺(29.3微升)處理並在室溫下攪拌113小時。反應混合物隔開在EtOAc與水之間，有機萃取物用氯化銨洗滌、經(MgSO₄)乾燥並在真空中濃縮。殘餘物係藉柱式DCM純化以得標題化合物。

LCMS RT=2.73分鐘610(M+H)⁺

實例12

4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-氟苯酚

i)2-疊氮基-1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]乙酮

2-溴-1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]乙酮(J. Med. Chem. 1980, 23, 738-744)(1克)於乾DMF(2.5毫升)內之溶液冷卻至15°並以份方式用疊氮化鈉(220毫克)處理。在完全加入後，反應混合物再攪拌1小時。反應混合物隔開在EtOAc與水之間。有機相用水洗滌而組合的水相用EtOAc萃取回。組合的有機相用飽和NaHCO_{3(aq)}洗滌3次而組合的相用EtOAc萃取回。組合的有機相用鹽水洗滌、經(MgSO₄)乾燥並在真空中濃縮。殘餘物係藉柱式層析術在矽上純化，用己烷-EtOAc(4:1及2:1)洗提以得標題化合物(810毫克)。LCMS RT=3.61分鐘。

ii)(1R)-2-疊氮基-1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]乙醇

硼烷-二甲硫溶液於THF(2 M, 0.03毫升)內在0°下攪拌加入(R)-2-甲基-CBS-氧雜硼啶於甲苯(1 M, 0.06毫升)內之溶液中。反應混合物在滴入2-疊氮基-1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]乙酮(100毫克)於THF內之溶液前攪拌15分鐘。另滴入硼烷-二甲硫於THF(2 M, 0.03毫升)內而反應混合物在0°下攪拌2小時。滴入2 M HCl_(aq)(2毫升)，在隔開反應混合物於二乙醚與水之間以前，將反應混合物攪拌10分鐘。有機相用2 M HCl_(aq)洗滌2次、用飽和NaHCO_{3(aq)}、水及鹽水洗滌3次。將有機相乾燥並在真空中濃縮。殘餘物係藉柱式層析術在矽上純化，用DCM洗提以得標題化合物(470毫克)。LCMS RT=3.36分鐘。

iii)(1R)-2-胺基-1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]乙醇

(1R)-2-疊氮基-1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]乙醇(410毫克)於THF(8毫升)及水(2毫升)內之溶液係用PPh₃(410毫克)處理並在加入另一份PPh₃(220毫克)前攪拌1小時。在攪拌另外4小時後，反應混合物在真空中濃縮，殘餘物隔開在EtOAc與水之間。有機相用5%NaHCO_{3(aq)}洗滌3次、經(MgSO₄)乾燥並在真空中濃縮。殘餘物係藉柱式層析術在矽上純化，用DCM、1%MeOH於DCM內、2%MeOH於DCM內、含有0.5%Et₃N之5%MeOH於DCM內、及最後含有1%Et₃N之20%MeOH於DCM內洗提以得標題化合物(260毫克)。LCMS RT=2.16分鐘。

iv)(1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己

基]胺基}-1-{3-氟-4-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙醇

以類似於實例 11(vi)自 (1R)-2-胺基-1-[4-(苄氧基)-3-氟苯基]乙醇製備以得標題化合物。LCMS RT=3.15 分鐘。

v)4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-氟苯酚

(1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-{3-氟-4-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙醇(37毫克)於 EtOAc(8 毫升)及 AcOH(2 毫升)內之溶液加入含有披鉍木炭[50%水重量]之真空燒瓶內。將反應混合物氫化 4 小時。過濾觸媒，過濾物在真空中濃縮以得標題化合物。LCMS RT=2.60 分鐘。535(M+H)⁺

實例 13

6-{2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇醋酸酯

i)2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-(2-苯基-4H-[1,3]二二呋基[5,4-b]吡啶-6-基)乙醇

使用類似於實例 11vi)所述之方法使用 2-胺基-1-(2-苯基-4H-[1,3]二二呋基[5,4-b]吡啶-6-基)乙醇(EP220054A2)製備以得標題化合物。LCMS RT=2.95 分鐘

ii)6-{2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇

2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-(2-苯基-4H-[1,3]二二呋基[5,4-b]吡啶-6-基)乙醇(61毫克)於水(5 毫升)及冰醋酸(5 毫升)內之溶液在回流下加熱 0.5 小時。

反應混合物在真空中濃縮以得標題化合物。LCMS RT=2.63分鐘 548(M+H)⁺

實例 14

5-[(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基]-8-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮醋酸酯

i) 5-[(1R)-2-(苄基胺基)-1-羥基乙基]-8-(苄氧基)氫喹啉-2(1H)-酮

8-(苄氧基)-5-[(2R)-環氧乙烷-2-基]喹啉-2(1H)-酮(0.102克)(WO 9525104)溶解於苄胺(0.5毫升)內並在150°下於微波爐內加熱15分鐘。過量苄胺係藉蒸發在旋轉式蒸發器上除去，殘餘物係在矽SPE鍵洗提柱體上使用MeOH/DCM-0.880氮混合物純化以得標題化合物(106毫克)。LCMS RT=2.30分鐘

ii) 5-[(1R)-2-[(6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}氧基)己基](苄基甲基)胺基]-1-羥基乙基]-8-[(苄基甲基)氧基]-2(1H)-喹啉酮

5-[(1R)-2-(苄基胺基)-1-羥基乙基]-8-(苄氧基)喹啉-2(1H)-酮(40毫克)溶解於MeCN(2毫升)內。加入N,N-二異丙基乙胺(0.03毫升)及1-{4-[(6-溴己基)氧基]丁基}-3-(環戊基磺醯基)苯(實例 1v)(30毫克)，反應混合物在80°氮氣下加熱48小時。然後混合物用水稀釋並用EtOAc萃取。組合有機相、經(MgSO₄)乾燥並在真空中蒸發。殘餘物係在矽SPE鍵洗提柱體上純化，用EtOAc-環己烷混合物洗提，以得標題化合物(13毫克)。LCMS RT=3.1分鐘

iii) 5-{(1R)-2-[(6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基)-1-羥基乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮醋酸酯

5-{(1R)-2-[[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基](苯基甲基)胺基]-1-羥基乙基}-8-[(苯基甲基)氧基]-2(1H)-喹啉酮(13毫克)溶解於EtOH(10毫升)內並加入冰醋酸(0.5毫升)。溶液係使用10%披鉍木炭(50%水重量, 4毫克)及20%氫氧化披鉍木炭(4毫克)氫化20小時。觸媒藉過濾除去, 過濾物在真空中蒸發。殘餘物係在isolute胺基丙基柱體(2克)上純化, 用MeOH-DCM混合物洗提。適當餾份用AcOH之蒸發可得標題化合物之混合物(4毫克)。LCMS RT=2.52分鐘, ES+ve585(MH)⁺及5-{(1R)-2-[(6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基)-1-羥基乙基]-8-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮醋酸酯

LCMS RT=2.52分鐘, ES+ve587(MH)⁺

實例 15

5-{(1R)-2-[(6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基)-1-羥基乙基]-2-羥基苯基甲磺胺醋酸酯

i) N-苄基-6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己烷-1-胺

1-{4-[(6-溴己基)氧基]丁基}-3-(環戊基磺醯基)苯(實例 11ii)(50毫克)溶解於苄胺(0.5毫升)內並在150°下於微波爐內加熱10分鐘。過量苄胺在真空中除去, 殘餘物係在矽SPE鍵洗提柱體上純化, 用EtOAc-環己烷混合物洗提, 以得標題化合物(40毫克)。LCMS RT=2.74分鐘

ii) 5-{(1R)-2-[苄基(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}

己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(苄氧基)苯基甲鹽胺

N-苄基-6-{4-[3-(環戊基磺鹽基)苯基]丁氧基}己烷-1-胺(40毫克)溶解於乾THF(0.25毫升)內並加入{5-[(2R)-2-環氧乙烷基]-2-[(苯基甲基)氧基]苯基}甲鹽胺(23毫克)(Organic Process Research & Development 1998, 2, 96-99)。反應混合物在150°下於微波爐內加熱3小時。除去溶劑，殘餘物係在矽SPE鍵洗提柱體上純化，用EtOAc-環己烷混合物洗提，以得標題化合物(17毫克)。LCMS RT=3.1分鐘

iii)5-[(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基]-2-羥基苯基甲鹽胺醋酸酯

5-[(1R)-2-[(苄基(6-{4-[3-(環戊基磺鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基]-2-(苄氧基)苯基甲鹽胺(17毫克)溶解於EtOH(10毫升)內並加入冰醋酸(1毫升)。溶液係使用10%披鉍木炭(50%水重量，7毫克)及20%氫氧化披鉍木炭(7毫克)氫化20小時。觸媒藉過濾除去，過濾物在真空中蒸發。殘餘物係在isolute胺基丙基柱體(2克)上純化，用MeOH-DCM混合物洗提。適當餾份用AcOH之蒸發可得標題化合物之混合物(5毫克)。LCMS RT=2.53分鐘，ES+ve561(MH)⁺

實例 16i)4-[(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基]-2-(羥基甲基)苯酚

4-[(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基]-2-(羥基甲基)苯酚醋酸酯(3.19克)(實例4iii)係藉層析術在biotageTM矽柱上使用DCM-MeOH-0.880氬

(100:8:1接著90:10:1)純化以得標題化合物(1.6毫克)。LCMS

RT=2.6分鐘

實例 17

下列實例16化合物之鹽製備如下述。

L-天冬氨酸鹽：L-天冬氨酸鹽(2.55克)於水(250毫升)內之熱溶液加入游離鹼(10克)於乙醇(100毫升)內之溶液中。所得溶液蒸發成油，用水再蒸發二次以確保乙醇之移除而得標題鹽作為樹脂。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ ppm 1.27 (m, 4H), 1.42-1.66 (m, 12H), 1.71-1.88 (m, 4H), 2.29 (dd, $J=6.7, 16.0$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=7.5, 16.0$ Hz, 1H), 2.76 (m, 6H), 3.31 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.68 (dd, $J=3.4, 9.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=2.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.69 (m, 2H)。

氨基磺酸鹽：氨基磺酸(1.86克)於水(50毫升)內之溶液加入游離鹼(10克)於乙醇(100毫升)內之溶液中。所得溶液蒸發成油，用水再蒸發二次以確保乙醇之移除而得標題鹽作為樹脂。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ ppm 1.28 (m, 4H), 1.43-1.67 (m, 12H), 1.71-1.89 (m, 4H), 2.71 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.92 (m, 3H), 3.03 (dd, $J=2.7, 12.5$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.76 (m, 1H), 4.48 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.56 (s, br, 2H), 4.79 (d, br $J=10.1$ Hz, 1H), 5.03 (t,

$J=5.3$ Hz, 1H), 5.97 (s, br, 1H), 6.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=2.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.44 (s, br, 2H), 9.43 (s, 1H)。

茶-2-磺酸鹽：游離鹼(55毫克)於丙烷-2-醇(0.5毫升)內之溶液加入預秤重於小管內之茶-2-磺酸鹽水合物(27毫克)中。將混合物加溫以得溶液，然後冷卻並留置以在室溫下攪拌2小時。所得固體係藉過濾單離、用一些丙烷-2-醇洗滌並在 50° 真空下乾燥以得標題化合物之晶體。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ ppm 1.27 (m, 4H), 1.43-1.66 (m, 12H), 1.71-1.89 (m, 4H), 2.71 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.91 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.31 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.76 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.76 (dd, $J=2.5, 10.5$ Hz, 1H), 5.98 (s, br, 1H), 6.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=2.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.42 (s, br, 2H), 9.42 (s, 1H)。

此產物之XRPD圖案顯示於圖3。

實例 18

下列實例16化合物之鹽製備如下述。

i)4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚4-甲基苯磺酸鹽

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(磺苯基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚(≈ 25 毫克)於MeOH(0.45

毫升)內之溶液加入對甲苯磺酸(9.5毫克)中，除去所得溶劑。加入EtOAc(0.45毫升)，所得混合物在迷你反應器搖動器裝置內攪拌，同時交替地加熱與冷卻4日。收集沉澱物以得標題化合物之晶體。 δ (CD_3OD) 7.74-7.67 (4H, m), 7.58-7.50 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.22 (2H, 0.5AA'BB'), 7.15 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 4.85 (1H, dd), 4.63 (2H, s), 3.66 (1H, m), 3.47-3.37 (4H, 2xt), 3.14-2.97 (4H, 2xm), 2.75 (2H, t), 2.35 (3H, s) 2.03-1.35 (20H, 5xm)

ii)4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚4-氯苯磺酸鹽

4-氯苯磺酸(19毫克)在21°下加入4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚(55毫克)(藉溫和加溫溶解)於丙烷-2-醇(0.5毫升)內之溶液內。幾分鐘後，將晶體分離出。其被收集並用丙烷-2-醇沖洗以得標題化合物之晶體。 δ (DMSO-d_6) 9.40 (1H, s), 8.42 (2H, br s), 7.72-7.67 (2H, m), 7.62-7.55 (4H, m), 7.38 (2H, m), 7.32 (1H, d, J 2Hz), 7.05 (1H, dd, J 2.8 Hz), 6.75 (1H, d, J 8Hz), 5.97 (1H, br s), 5.00 (1H, v br s), 4.76 (1H, br d, J 9 Hz), 4.49 (2H, s), 3.75 (1H, m), 3.32 (4H, 局部模糊 t), 3.10-2.87 (4H, 2m), 2.71 (2H, t, J 7Hz), 1.90-1.25 (20H, m)。

此產物之XRPD圖案顯示於圖1。

iii)4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚4-溴苯磺酸鹽

以類似於上述實例 18(ii) 製備此以得標題化合物之晶體 δ (DMSO- d_6) 9.40 (1H, brs), 8.35 (2H, v br s), 7.72-7.68 (2H, m), 7.59-7.55 (2H, m), 7.52 (4H, m), 7.33 (1H, d, J 2Hz), 7.05 (1H, dd, J 2.8 Hz), 6.75 (1H, d, J 8Hz), 5.95 (1H, br s), 5.01 (1H, t, J 5Hz), 4.75 (1H, br d, J 10 Hz), 4.48 (2H, d, J 5Hz), 3.75 (1H, m), 3.38-3.28 (4H, 局部模糊 2t), 3.05-2.87 (4H, 2m), 2.71 (2H, t, J 7Hz), 1.90-1.25 (20H, m)。

此產物之 XRPD 圖案顯示於圖 4。

iv) 4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚 3-甲苯磺酸鹽

以類似於上述實例 18(ii) 製備此以得標題化合物之晶體 δ (DMSO- d_6) 9.40 (1H, br s), 8.35 (2H, v br s), 7.72-7.67 (2H, m), 7.58-7.55 (2H, m), 7.42 (1H, br s), 7.38 (1H, br d, J 7Hz), 7.33 (1H, d, J 2Hz), 7.18 (1H, t, J 7 Hz), 7.10 (1H, br d, J 7 Hz), 7.04 (1H, dd, J 2.8 Hz), 6.75 (1H, d, J 8Hz), 5.95 (1H, br s), 5.02 (1H, t, J 5Hz), 4.76 (1H, br d, J 10 Hz), 4.48 (2H, d, J 5Hz), 3.75 (1H, m), 3.38-3.28 (4H, 局部模糊 2t), 3.06-2.88 (4H, 2m), 2.70 (2H, t, J 7Hz), 2.29 (3H, s), 1.90-1.27 (20H, m)。

此產物之 XRPD 圖案顯示於圖 5。

(v) 4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺鹽基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚 4 聯苯磺酸鹽

以類似於上述實例 18(ii) 製備此以得標題化合物之晶體 δ (DMSO- d_6) 9.31 (1H, br s), 7.72-7.64 (6H, m), 7.61 (2H, m),

7.58-7.54 (2H, m), 7.46 (2H, br t, J 7Hz), 7.36 (1H, tt, J 1.7Hz), 7.30 (1H, d, J 1 Hz), 7.03 (1H, dd, J 1.8 Hz), 6.73 (1H, d, J 8Hz), 5.70 (1H, br s), 4.97 (1H, t, J 5Hz), 4.75 (1H, m), 4.48 (2H, d, J 5Hz), 3.78 (1H m), 3.40-3.20 (4H, 局部模糊 2t), 2.98-2.80 (4H, 2m), 2.70 (2H, t, J 7Hz), 1.90-1.22 (20H, m)。

此產物之 XRPD 圖案顯示於圖 2。

生物活性

化合物效能及固有活性在人類 β 1,2 及 3 受體之活體外測定。

方法 1

使用人類 β 2 腎上腺素受體轉移感染之青蛙黑素細胞測定實例 1-4 化合物之效能。細胞係用抗黑變激素培育以誘導顏料集合。顏料散開則由作用在人類 β 2 腎上腺素受體上之化合物誘導。試驗化合物之 β 2 激動劑活性係藉其能力評估以誘導透光率在黑素細胞單層之改變(顏料散開之結果)。在人類 β 2 腎上腺素受體，該實例之化合物具有 I_{50} 值在 1 μ M 以下。

方法 2

本發明化合物在人類 β 2,1 及 3 受體之效能亦使用中國田鼠卵巢細胞共表現人類受體與報告基因測定。使用整個細胞或自此等細胞衍生之膜進行研究。

三個 β 受體藉由 Gs G-蛋白質偶合以造成腺苷酸環化酶之刺激性，導致 cAMP 之準位在細胞內之增加。關於直接

cAMP測定，膜或冷凍細胞係與HitHunter酶碎片互補包(DiscoveRx)或FP²螢光極化包(Perkin Elmer)以量化cAMP呈現之準位。此等檢定提供激動劑效能及化合物之固有活性在各種受體之測定。

細胞內之報告基因亦使用以量化在 β 1及3受體之效能。此為使用螢火蟲螢光素酶基因之cAMP回應元素上游cAMP準位之報告。再受體用激動劑之刺激後，蟲螢光素酶準位之增加作為cAMP於細胞內之準位之量化測定。

在此檢定中，化合物之效能人類 β 2受體表示為pEC₅₀值。實例2-9及11-15之化合物具有pEC₅₀值為>6。

此說明及申請專利範圍形式部分之申請案可用作有關任何後續申請案優先權之基礎。該後續申請案之申請專利範圍可為本文所述之任何特性或特性之組合。其可採取產物、組合物、方法或用途申請專利範圍之形式並可舉例且不受限制包括下列申請專利範圍。

【圖式簡單說明】

圖1顯示4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚4-氯苯磺酸酯之X-射線粉末衍射圖案。

圖2顯示4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚4-聯苯磺酸酯之X-射線粉末衍射圖案。

圖3顯示4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚之茶-2-磺酸鹽之

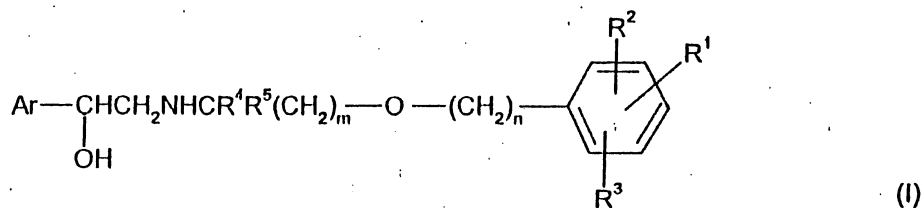
X-射線粉末衍射圖案。

圖4顯示4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚4-溴苯磺酸酯之X-射線粉末衍射圖案。

圖5顯示4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚3-甲苯磺酸酯之X-射線粉末衍射圖案。

伍、中文發明摘要：

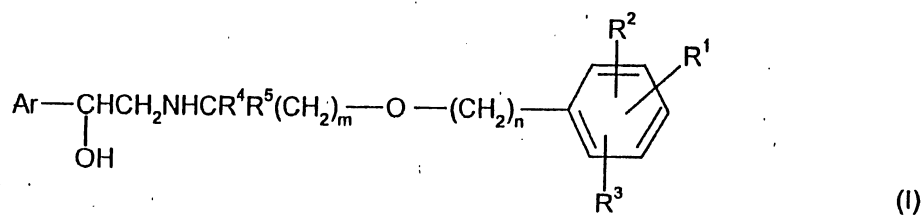
本發明係關於式(I)之新穎化合物，



其製造方法、包含其之醫藥組合物及其治療上之用途，特別是其在預防與治療呼吸性疾病之用途。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to novel compounds of formula (I),



to a process for their manufacture, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in therapy, in particular their use in the prophylaxis and treatment of respiratory diseases.

拾壹、圖式：

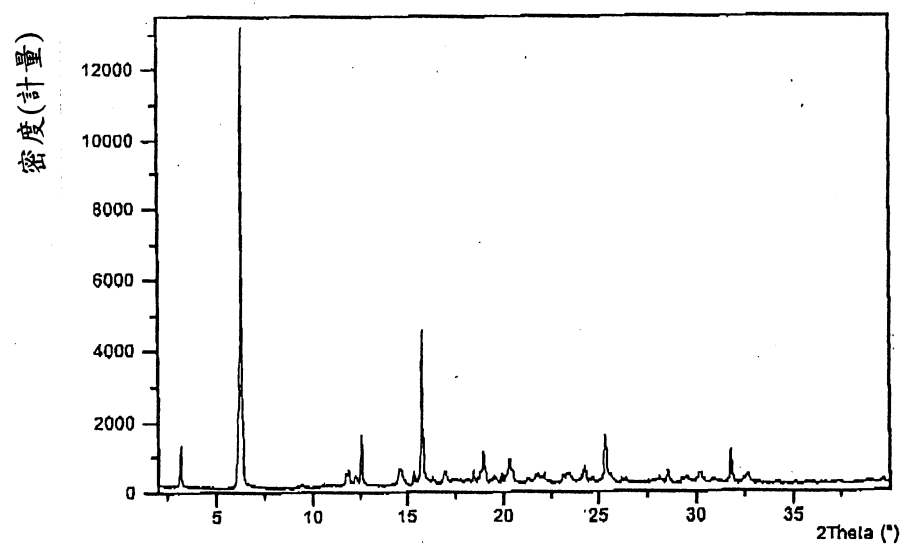


圖 1

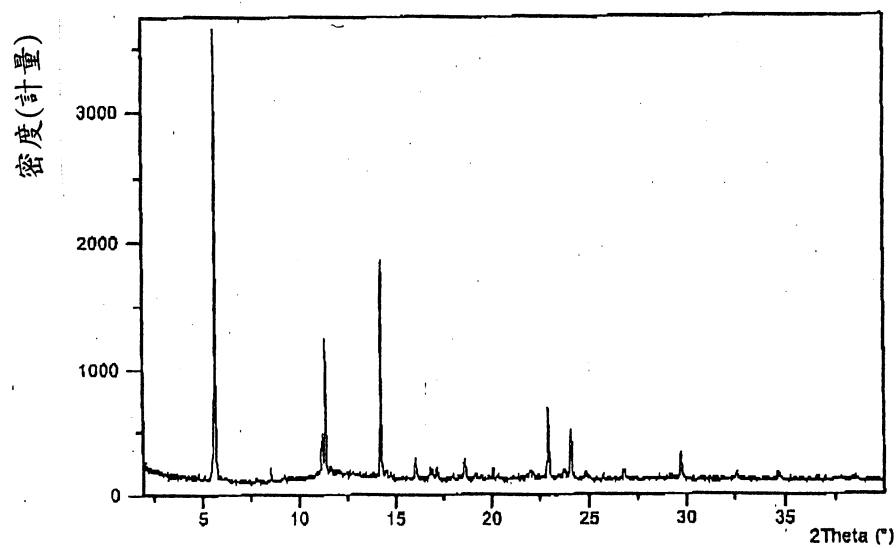


圖 2

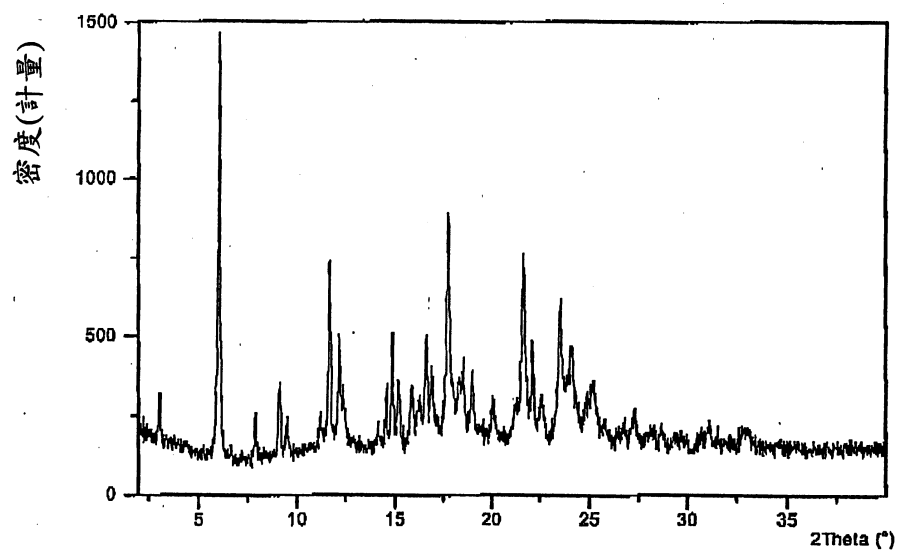


圖 3

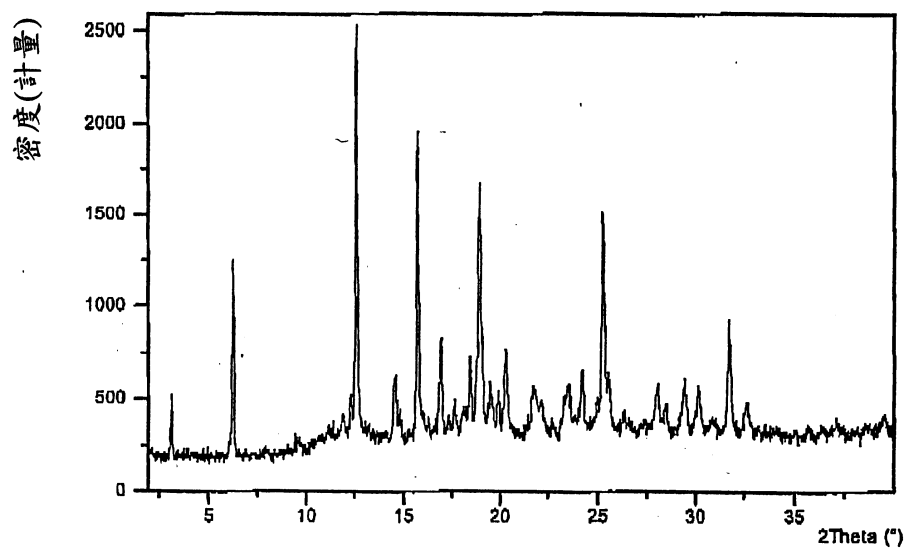


圖 4

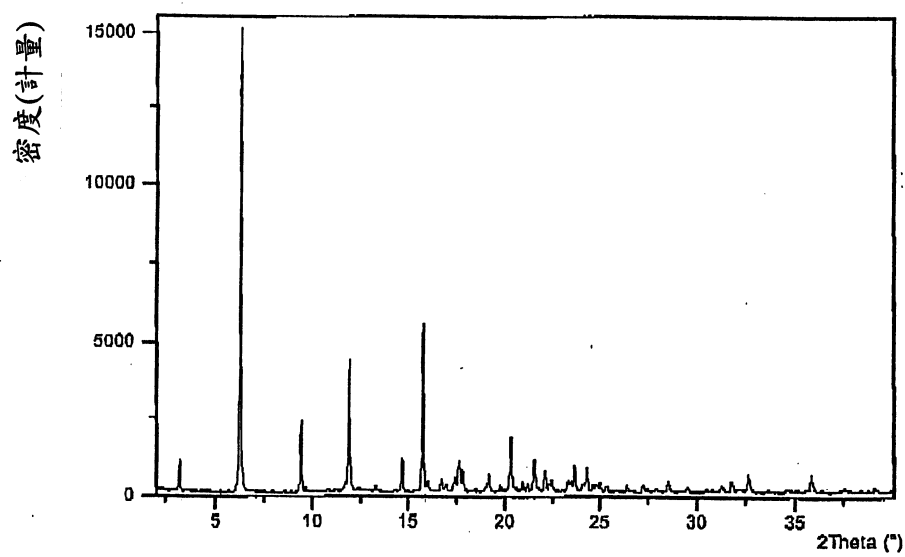


圖 5

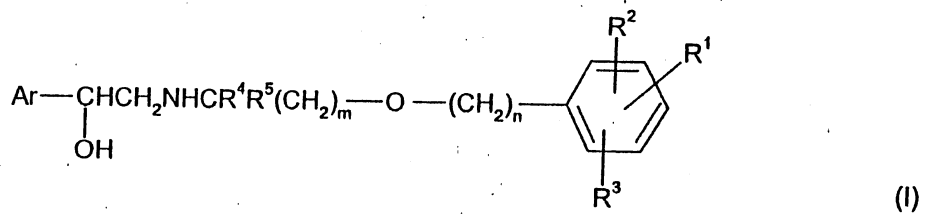
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無元件代表符號)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

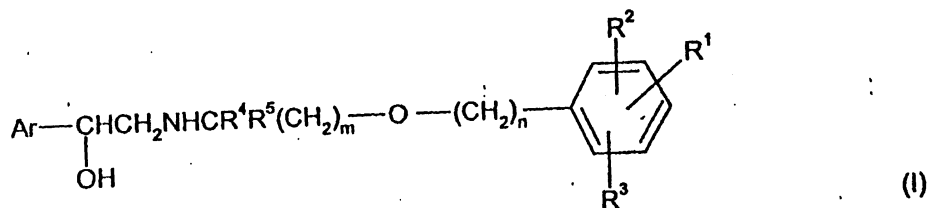


拾、申請專利範圍：

年 月 日修(更)正本

96. 2. 7

1. 一種式(I)之化合物



或其鹽或溶劑化物，其中：

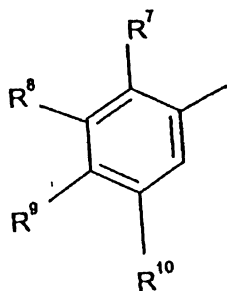
m為2至8之整數；及

n為3至11之整數；

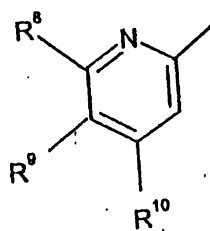
其限制條件為m+n為5至19；

R¹為SR⁶，SOR⁶，或SO₂R⁶，其中R⁶為C₃₋₇環烷基或C₃₋₇環烯基；R²及R³獨立選自氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基、
苯基及C₁₋₆鹵代烷基；R⁴及R⁵獨立選自氫及C₁₋₄烷基，其限制條件為R⁴及R⁵
內之碳原子之全部數目為不超過4；

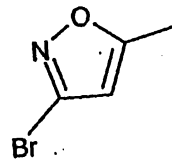
Ar為選自下列之基團



(a)

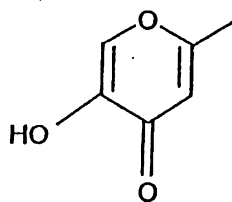


(b)



(c)

及



(d)

其中 R^8 表示氫、鹵素、 $-(CH_2)_qOR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{12}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 或 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ ，

及 R^7 表示氫、鹵素或 C_{1-4} 烷基；

或 R^8 表示 $-NHR^{14}$ 而 R^7 與 $-NHR^{14}$ 一起形成 5- 或 6- 員雜環；

R^9 表示氫、鹵素、 $-OR^{11}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 表示氫、鹵素、鹵代 C_{1-4} 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 或 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ ；

R^{11} 及 R^{12} 各獨立表示氫或 C_{1-4} 烷基，或在基團 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 及 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 中， R^{11} 及 R^{12} 獨立表示氫或 C_{1-4} 烷基或與接附其之氮原子一起形成 5-、6- 或 7- 員含氮之環，

R^{13} 表示芳基(如苯基或萘基)，其可未經取代或經一個或多個選自氫、 C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵代 C_{1-4} 烷基之取代基；及

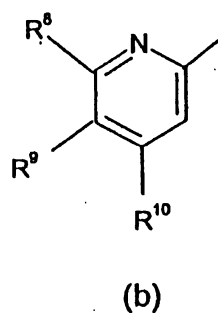
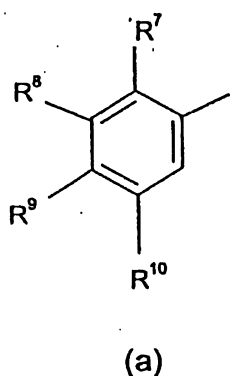
q 為 0 或 1 至 4 之整數。

2. 一種式 (I) 之化合物或其鹽或溶劑化物，其中除了 R^8 並非表示氫以外，式 (I) 如申請專利範圍第 1 項所定義。

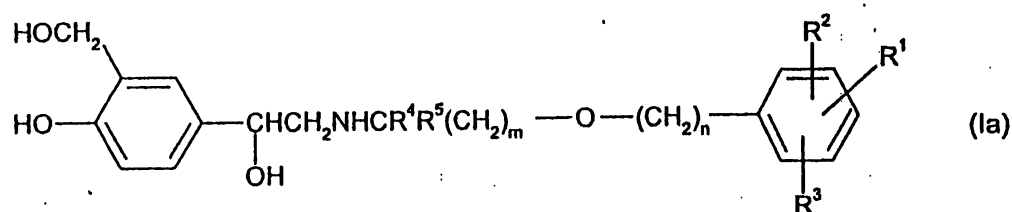
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^1 表示

$-\text{SO}_2\text{R}^6$ 。

4. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^6 表示 C_{3-7} 環烷基。
5. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^2 及 R^3 各表示氫。
6. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 R^4 及 R^5 獨立選自氫及甲基。
7. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中Ar選自基團(a)或(b)：



8. 一種式(Ia)之化合物



或其鹽或溶劑化物，其中：

m 為2至8之整數；及

n 為3至11之整數；

其限制條件為 $m+n$ 為5至19；

R^1 為 SR^6 ， SOR^6 ，或 SO_2R^6 ，

其中 R^6 為 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烯基；

R^2 及 R^3 獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基、
苯基及 C_{1-6} 鹵代烷基；及

R^4 及 R^5 獨立選自氫及 C_{1-4} 環烷基，其限制條件為 R^4 及
 R^5 內之碳原子之全部數目為不超過 4。

9. 如申請專利範圍第 1，2 或 8 項之化合物，其中 m 為 5 或 6 而
 n 為 3 或 4。

10. 一種式 (I) 或 (Ia) 之化合物，選自：

4- $\{[(1R)-2-[(6-\{4-[3-(\text{環戊基亞磺醯基})\text{苯基}]\text{丁氧基}\}$
己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚；

4- $\{[(1R)-2-[(6-\{4-[3-(\text{環戊基亞磺醯基})\text{苯基}]\text{丁氧基}\}$
己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚(異構物 1)；

4- $\{[(1R)-2-[(6-\{4-[3-(\text{環戊基亞磺醯基})\text{苯基}]\text{丁氧基}\}$
己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚(異構物 2)；

4- $\{[(1R)-2-[(6-\{4-[3-(\text{環戊基磺醯基})\text{苯基}]\text{丁氧基}\}$
己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚；

4- $\{[(1R)-2-[(6-\{4-[4-(\text{環戊基磺醯基})\text{苯基}]\text{丁氧基}\}$
己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚；

4- $\{[(1R)-2-[(6-\{4-[3-(\text{環己基磺醯基})\text{苯基}]\text{丁基}\}$
己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4- $\{[(1R)-2-[(6-\{4-[3-(3\text{-環戊烯-1-基磺醯基})\text{苯基}]\text{丁基}\}$
己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4- $\{[(1R)-2-[(6-\{5-[3-(\text{環戊基磺醯基})\text{苯基}]\text{戊基}\}$
己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4-((1R)-2-{[7-({3-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丙基}氧基)庚基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)-5-甲基苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

N-[5-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-羥基苯基]甲烷磺醯胺；

4-((1R)-2-{[6-({4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁基}氧基)己基]胺基}-1-羥基乙基)-2-氟苯酚；

6-{2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇；

5-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-8-羥基-3,4-二氫喹啉-2-(1H)-酮；

5-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-羥基苯基甲磺醯胺；

及其鹽及溶劑化物。

11. 一種式(I)或(Ia)之化合物，其為：4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)苯酚；

及其鹽或溶劑化物。

12. 如申請專利範圍第1，2或8項之化合物，其呈現用芳基磺酸形成之鹽之形式。

13. 如申請專利範圍第1，2或8項之化合物，其選自：

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己

基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚4-甲基苯磺酸酯；

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚4-溴苯磺酸酯；

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚4-氯苯磺酸酯；

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚3-甲基苯磺酸酯；

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚4-聯苯磺酸酯；及

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)苯酚,茶-2-磺酸酯。

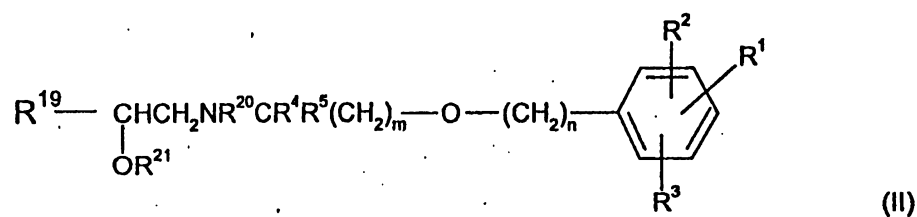
14. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中鹽呈現結晶形式。

15. 一種醫藥組合物，其係用於預防及治療哺乳動物如人類之指示選擇性 β_2 -腎上腺素受體激動劑之臨床病況，其包含治療上有效量之如申請專利範圍第1，2或8項之化合物或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物。

16. 如申請專利範圍第1，2或8項之化合物或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物，其係用於醫療。

17. 一種用於預防或治療指示選擇性 β_2 -腎上腺素受體激動劑之臨床病況之醫藥調配物，其包含如申請專利範圍第1，2或8項之化合物或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物，及醫藥上可接受載劑或賦形劑，及視需要一種或多種選自抗發炎劑、抗膽鹼功能劑、其他 β_2 -腎上腺素受體激動劑、抗感染劑或抗組織胺之其他治療成分。
18. 一種用於預防或治療指示選擇性 β_2 -腎上腺素受體激動劑之臨床病況之醫藥組合，其包含如申請專利範圍第1，2或8項之化合物或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物，及一種或多種選自抗發炎劑、抗膽鹼功能劑、其他 β_2 -腎上腺素受體激動劑、抗感染劑或抗組織胺之其他治療成分。
19. 一種如申請專利範圍第1，2或8項之化合物或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物之用途，其係用以製造用於預防或治療指示選擇性 β_2 -腎上腺素受體激動劑之臨床病況之藥物。
20. 一種製備如申請專利範圍第1，2或8項之化合物或其鹽或溶劑化物之方法，其包括：

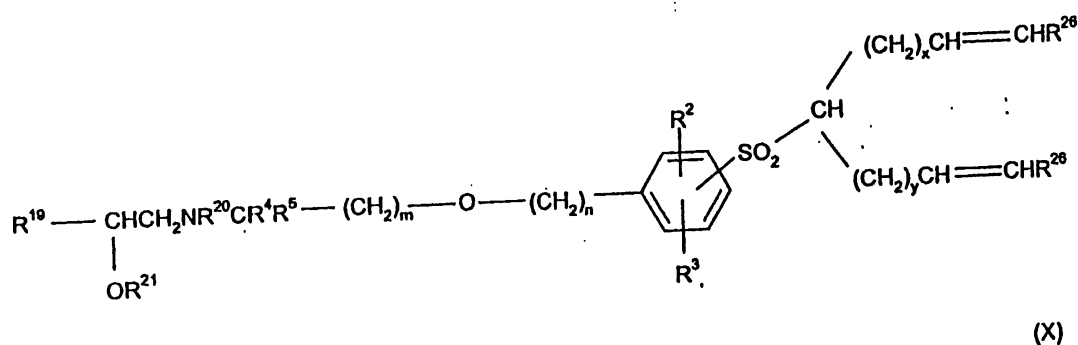
(a) 去保護例如式(II)之經保護中間體：



或其鹽或溶劑化物，其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， m 及 n

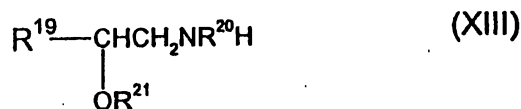
如對式(I)之化合物定義， R^{19} 表示Ar視需要經保護之形式；及 R^{20} 及 R^{21} 各獨立為氫或保護基，其限制條件為式(II)之化合物含有至少一個保護基；

(b)反應式(X)化合物：

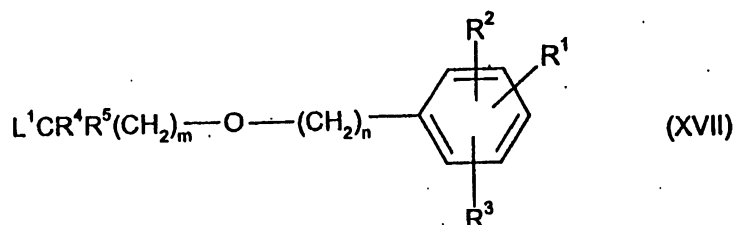


其中 R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^{19} ， R^{20} ， R^{21} ， m 及 n 如對式(II)定義， R^{26} 各獨立表示氫或 C_{1-4} 烷基， x 及 y 各表示0，1或2；以完成環閉合；

(c)式(XIII)之胺：

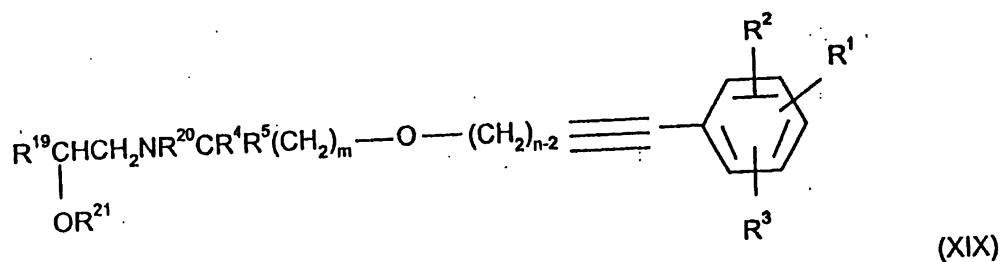


其中 R^{22} ， R^{23} ， R^{20} 及 R^{21} 各獨立為氫或保護基，與式(XVII)之化合物之烷化：



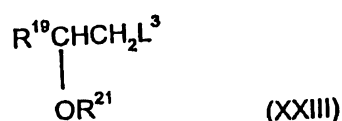
其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， m 及 n 如對式(I)化合物定義， L^1 為離基；

(d) 式 (XIX) 之化合物之還原：

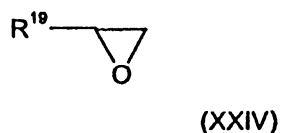


其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m 及 n 如對式 (I) 定義, R^{19} 表示 Ar 之視需要保護形式, R^{20} 及 R^{21} 各獨立為氫或上述定義之保護基。

(e) 將式 (XXIII) 之化合物：

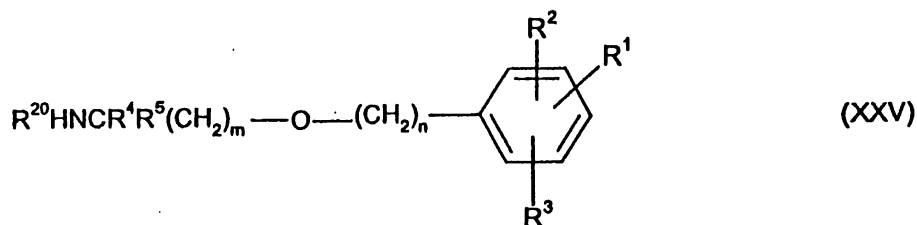


其中 R^{19} 如前定義而 L^3 為如前對 L^1 或 L^2 定義之離基；
或式 (XXIV) 之化合物：

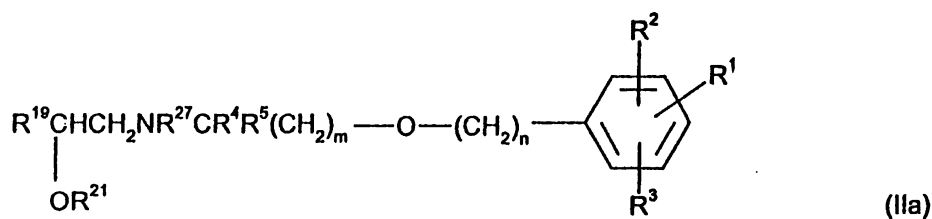


其中 R^{19} 如前定義

與式 (XXV) 之胺反應：



(f) 自式 (IIa) 之化合物



其中 R^1 - R^5 ， m 及 n 如對式(I)定義， R^{19} 表示Ar之視需要保護形式， R^{21} 表示氫或保護基而 R^{26} 表示對掌性輔助物除去對掌性輔助物，

以任何順序根據下列步驟之過程：

- (i)視需要除去任何保護基；
- (ii)視需要自鏡像異構物之混合物分離鏡像異構物；
- (iii)視需要將式(I)之一化合物轉化成式(I)之不同化合物，例如，其中 R^1 為 SR^6 之化合物轉化成其中 R^1 為 SOR^6 或 SO_2R^6 之化合物，或其中 R^1 為 SOR^6 之化合物轉化成其中 R^1 為 SO_2R^6 之化合物；
- (iv)視需要例如藉氫化作用將其中 R^6 表示環烯基之化合物轉化成其中 R^6 表示環烷基之化合物；
- (v)視需要將產物轉化成其對應鹽或溶劑化物。