

發明專利說明書

200533351

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94108630

※申請日期：94 年 03 月 21 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：

(中) 用於治療疾病之化合物

(英) Compounds for the treatment of diseases

A61K 31/435

A61K 31/40

A61K 31/495

A61K 31/535

A61K 31/6

A61P 11/00

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 輝瑞股份有限公司

(英) PFIZER INC.

代表人：(中) 1. 葛羅弗 弗勒二世

(英) 1. FULLER, JR., GROVER F.

地 址：(中) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號

(英) 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓 名：(中) 艾倫 布朗

(英) BROWN, ALAN DANIEL

國 籍：(中) 英國

(英) UNITED KINGDOM

2. 姓 名：(中) 馬克 邦納吉

(英) BUNNAGE, MARK EDWARD

國 籍：(中) 英國

(英) UNITED KINGDOM

3. 姓 名：(中) 保羅 葛羅索普

(英) GLOSSOP, PAUL ALAN

國 籍：(中) 英國

(英) UNITED KINGDOM

4. 姓 名：(中) 肯 詹姆斯

(英) JAMES, KIM

國 籍：(中) 英國

(英) UNITED KINGDOM

5.姓 名：(中) 查勒堤 藍
(英) LANE, CHARLOTTE ALICE LOUISE
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

6.姓 名：(中) 魯瑟 路斯威特
(英) LEWTHWAITE, RUSSELL ANDREW
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

7.姓 名：(中) 大衛 普萊斯
(英) PRICE, DAVID ANTHONY
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2004/03/23 ; 04290770.9 ☒ 有主張優先權
2. 美國 ; 2004/11/03 ; 60/625,021 ☒ 有主張優先權

(英) UNITED KINGDOM

5.姓 名：(中) 查勒堤 藍
(英) LANE, CHARLOTTE ALICE LOUISE
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

6.姓 名：(中) 魯瑟 路斯威特
(英) LEWTHWAITE, RUSSELL ANDREW
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

7.姓 名：(中) 大衛 普萊斯
(英) PRICE, DAVID ANTHONY
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

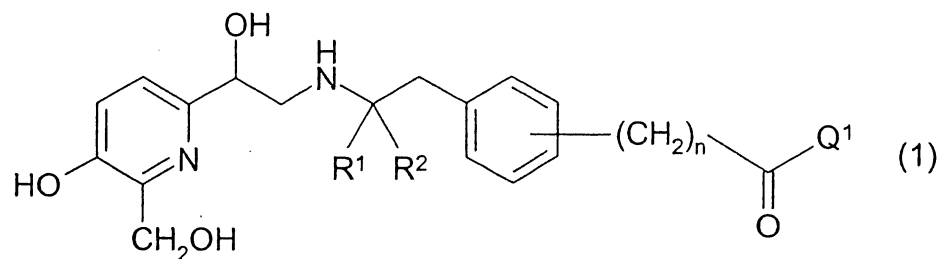
1. 歐洲 ; 2004/03/23 ; 04290770.9 ☒ 有主張優先權
2. 美國 ; 2004/11/03 ; 60/625,021 ☒ 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關通式 (1) β 2 激動劑：



其中 R^1 、 R^2 、 n 和 Q^1 具有下文所示意義，及有關此等衍生物的製備方法，包含此等衍生物的組成物及此等衍生物的用途。

【先前技術】

腎上腺素受體為大型 G-蛋白偶合受體大族的成員。腎上腺素受體亞族本身再分成 α 和 β 亞族，其中 β -亞族包括至少三種受體亞型： β 1、 β 2 和 β 3。此等受體在哺乳動物的各種系統和器官之組織中展現出各有差別的表现型樣。 β 2 腎上腺素能 (β 2) 受體主要是在平滑肌細胞 (如，血管、支氣管、尿道或小腸等平滑肌) 內表現，而 β 3 腎上腺素能受體主要是在脂肪組織內表現 (所以 β 3 激動劑潛在地可用來治療肥胖症和糖尿病) 而 β 1 腎上腺素能受體主要在心臟組織內表現 (所以 β 1 激動劑主要用為心興奮劑)。

呼吸道疾病的病理學和治療業經在文獻中廣泛地評論過 (例如可參閱 Barnes, P. J. Chest, 1997, 111: 2 pp 178-268 和 Bryan, S. A. et al., Expert Opinion on

(2)

investigational drugs, 2000, 9 : 1, pp 25-42) 因此在此處只給予簡短概述以提供某些背景資訊。

糖皮質類固醇、抗－白三烯、茶鹼、Cromones、抗膽鹼能藥、和 $\beta 2$ 激動劑構成現行治療過敏性和非過敏性呼吸道疾病例如哮喘和慢性堵塞性呼吸道疾病 (COPD) 所用藥物類別。此等疾病的治療綱領包括短期和長期作用性吸入型 $\beta 2$ 激動劑。短期作用性，快速起始的 $\beta 2$ 激動劑係用於“解救”支氣管擴張，而，長期作用形式提供持續的舒解及用於保養治療。

支氣管擴張係透過在呼吸道平滑肌細胞上表現的 $\beta 2$ 腎上腺素受體之激動機制所媒介的，導致鬆弛因而支氣管擴張。因此，作為官能拮抗劑者， $\beta 2$ 激動劑可阻止且逆反所有支氣管收縮性物質，包括白三烯 D4 (LTD4)、乙醯膽鹼、血管舒緩激肽、前列腺素、組織胺和內皮素等的效應。因為 $\beta 2$ 受體在呼吸道中有如此廣泛地分布，所以 $\beta 2$ 激動劑也可能影響在哮喘中有作用之其他類型細胞。例如，有報導 $\beta 2$ 激動劑可能將肥大細胞穩定化。支氣管收縮性物質釋出之抑制可為 $\beta 2$ 激動劑阻斷由過敏原、運動和冷空氣所誘發的支氣管收縮之原因。另外， $\beta 2$ 激動劑可抑制人類呼吸道中膽鹼能致神經傳遞，其可能導致減低的膽鹼能致反射支氣管收縮。

除了呼吸道之外，也確定者， $\beta 2$ 腎上腺素受體也會在其他器官和組織中表現因而 $\beta 2$ 激動劑，例如本發明中所述及者，可用於其他疾病的治療，例如，但不限於神經

(3)

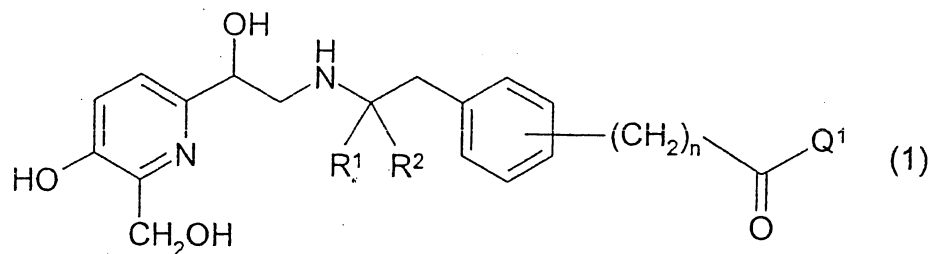
系統、早產、充血性心衰竭、抑鬱、發炎性和過敏性皮膚病、牛皮癬、增生性皮膚病、青光眼以及降低胃酸度有利之症狀，特別是胃潰瘍和消化性潰瘍。

不過，有多種 $\beta 2$ 激動劑會因彼等的低選擇率或由高系統性暴露所驅動且主要由是在呼吸道外表現的 $\beta 2$ 腎上腺素受體上作用所媒介者之不良副作用（肌肉顫動、心動過速、心悸、不安靜）使彼等的用途受到限制。

因此，對於具有恰當的藥學型態，例如就效力、選擇率、藥物代謝動力學或作用持續期等而言者，之新穎 $\beta 2$ 激動劑仍有其需要存在。

【發明內容】

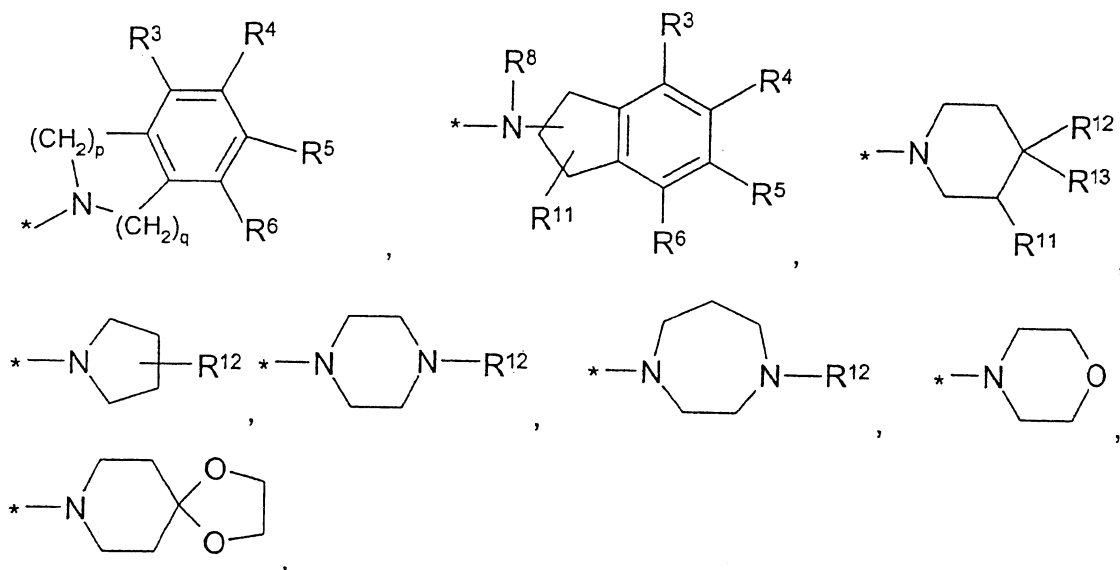
本發明係有關通式（1）化合物：



其中 $(\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{O})\text{Q}^1$ 基係位於間位或對位，

- R^1 和 R^2 獨立地選自 H 和 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基；
- n 為 0、1 或 2；
- Q^1 為選自

(4)



與 $*-NR^8-Q^2-A$ 或 $*-NR^8-Q^3$ 基之中的基，其中

— p 為 1 或 2 且 q 為 1 或 2；

— Q^2 為一單鍵或視情況有 OH 取代基的 C_1-C_4 烷基；

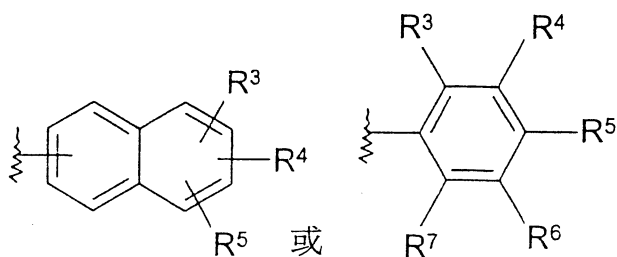
— R^8 為 H 或 C_1-C_4 烷基；

— Q^3 為視情況含 NR^9R^{10} 、 OR^9 或苯氧基取代基之 C_1-C_5 烷基；

— A 係選自：

。 C_3-C_{10} 環烷基，該環烷基視情況以一或更多個，較佳者 1、2、3 或 4 個碳原子橋聯，且視情況含一羥基取代基；

。 — 5 至 6 員雜環基，視情況為芳族者，含有 1 或 2 個自 O、N 或 S 中的雜原子，視情況含一或 2 個選自 C_1-C_4 烷基，苄基和環丙基甲基之取代基或



。 —

基，喹啉基或異

(5)

喹啉基；

— R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 為相同或相異者且係選自H、 C_1 — C_4 烷基、 OR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、鹵基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NHCOR^{10}$ 和視情況有OH取代基之苯基；

— R^9 和 R^{10} 係相同或相異者且係選自H或 C_1 — C_4 烷基之中者，

— R^{11} 係選自H或OH，且

— R^{12} 和 R^{13} 為相同或相異者且為選自H；視情況含 OR^9 取代基之 C_1 — C_4 烷基； $C(=O)NH_2$ ； $C(=O)CH_3$ 、

$N(CH_3)C(O)CH_3$ ； $C(=O)OR^9$ ；視情況含鹵素取代基之苯基；視情況含CN取代基之吡啶基；及視情況含 C_1 — C_4 烷基之嘔二唑基；且

— *表對羰基的接點；

或，若恰當時，彼等的藥學上可接受之鹽類及／或異構物、互變異構物、溶劑合物或同位素變異體。

式(1)化合物為 β_2 受體的激動劑，特別可經由顯示優良效力，尤其是通過吸入途徑投服時，而可用於治療 β_2 —媒介疾病及／或症狀。

於此處上述通式(1)中， C_1 — C_4 烷基和 C_1 — C_4 伸烷基表含1，2，3或4個碳原子的直鏈或分支基。 C_1 — C_6 烷基表含1，2，3，4，5或6個碳原子的直鏈或分支基。此亦應用於彼等載有取代基或作為其他根基的取代基之時，例如在O—(C_1 — C_4)烷基根、S—(C_1 — C_4)烷基根等。適

(6)

當 (C₁ - C₄) 烷基根的例子為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基……。適當 O - (C₁ - C₄) 烷基根的例子為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基和第三丁氧基……

其中有 2 個或更多個碳原子經視情況以一或更多個碳原子橋聯之 C₃ - C₁₀ 環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、雙環 [3.1.1] 庚烷、雙環 [2.2.1] 庚烷、雙環 [2.2.2] 辛烷。較佳的環烷基為環己基和金剛烷基。

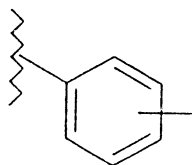
“含 1 或 2 個選自 O、N 或 S 的雜原子，視情況為芳族者，之 5 或 6 員雜環基”的非限制性例子為嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、異噻唑基、噻唑基、異噁唑基、噁唑基、吡啶基和嘧啶基。較佳者，該雜環基含一個氮、兩個氮或含一個氮和一個氧原子。

較佳的芳族 5 至 6 員雜環基為吡唑基和吡啶基。

較佳的非芳族 5 至 6 員雜環基為嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基。

最後，鹵基表選自氟基、氯基、溴基和碘基所構成的群組中之鹵素原子，特別者為氟基或氯基。

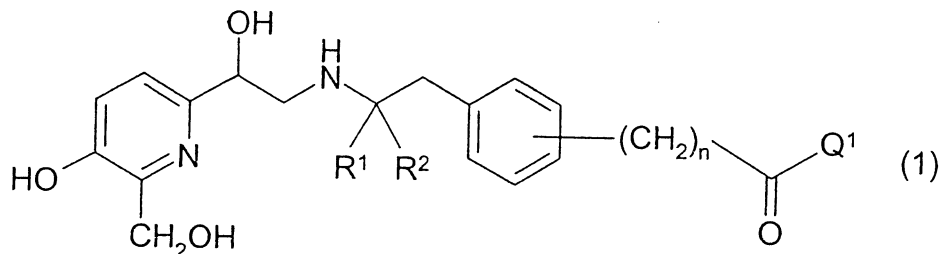
於下文中，苯基上的自由鍵例如下面的構造中者，



(7)

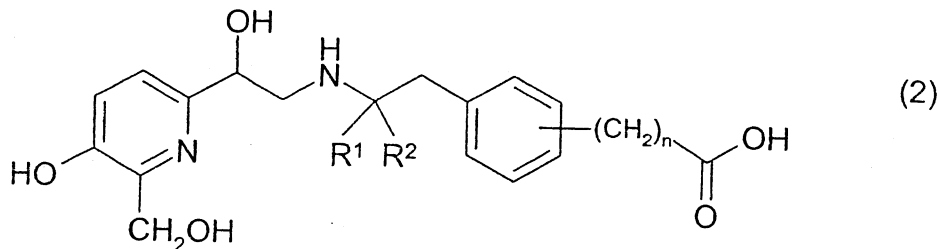
意表該苯基可在間位或對位含取代基。

式 (1) 化合物

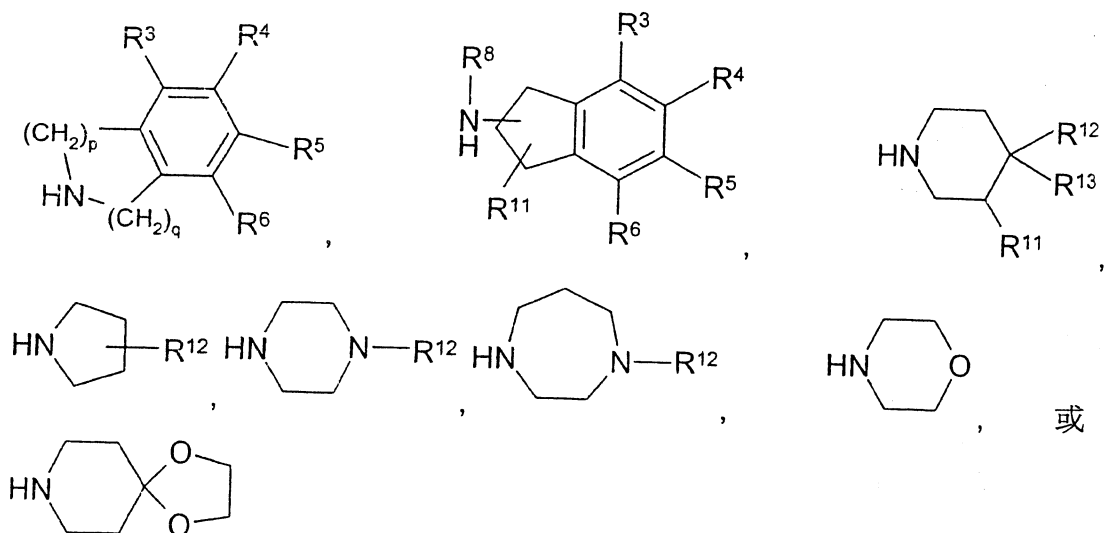


可經由使用傳統程序予以製備，例如以下述示範方法製成，其中除非另有不同敘述，否則 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 A 和 n 皆為前文對式 (1) 化合物所定義者。

式 (1) 醯胺衍生物可經由將式 (2) 酸：



與式 $NHR^8 - Q^2 - A$ 、 $NHR^8 - Q^3$ ，



等胺偶合而製成。

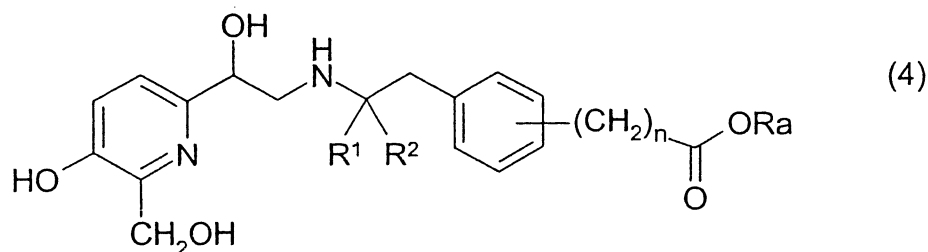
該偶合通常是在超量的該胺作為酸接受質之中進行的，採用傳統偶合劑（例如，1-（3-二甲胺基丙基）-3

(8)

— 乙基碳化二亞醯胺鹽酸或 N, N' — 二環己基碳化二醯亞胺），視情況在觸媒存在中（例如，1-羥基苯并三唑水合物或 γ - 羥基 - 7-氮雜苯并三唑），及視情況在第三胺鹼（例如， N -甲基嗎啉、三乙胺或二異丙基乙胺）存在中進行。該反應可在適當溶劑例如吡啶、 N, N -二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞砜、二氯甲烷或乙酸乙酯中，及包括在 10°C 與 40°C 之間的溫度（室溫）進行 1-24 小時之期間。

該等胺可為市售者或可用諸於此技者熟知的習用方法從市售材料製成者（例如，用還原、氧化、烷基化、過渡金屬媒介偶合、保護、脫保護等……）。

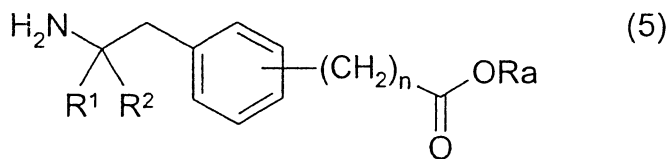
式（2）酸可從相應的式（4）酯製成：



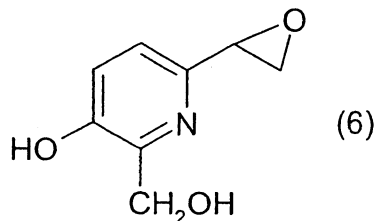
其中 Ra 為適當的酸保護基，較佳者為（ $C_1 - C_4$ ）烷基，其包括，但不限於，甲基和乙基；其中可根據諸於此技者所熟知從酯製備酸之任何方法，於不改變分子的其餘部份之下製成。例如，可用酸或鹼水溶液（如，氯化氫、氫氧化鉀、氫氧化鈉或氫氧化鋰）處理，視情況在溶劑或溶劑混合物（例如，水、1,4-二氧雜環己烷、四氫呋喃／水）的存在中，於包括 20°C 至 100°C 之間的溫度，將酯水解一段 1 至 72 小時之期間。

式（4）酯可經由式（5）胺：

(9)



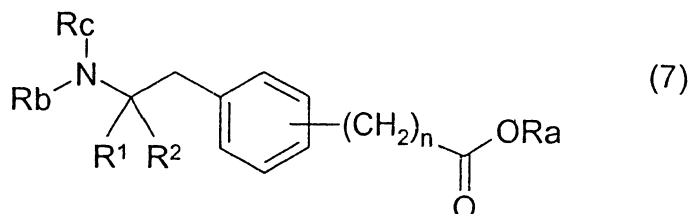
其中 Ra 和 n 為前文所定義者；與式 (6) 環氧化物反應而製得：



於一典型程序中，式 (5) 胺係視需要在溶劑或溶劑混合物（如二甲亞碸、甲苯、N, N-二甲基甲醯胺、乙腈）存在中，視需要於適當鹼（如，三乙胺、二異丙基乙胺、碳酸鉀）的存在中，在包括 80℃ 與 120℃ 之間的溫度下，與式 (6) 環氧化物反應 12 至 48 小時。

式 (6) 環氧化物可根據 US-4031108 中揭示者予以製備。

式 (5) 胺中，在 R¹ 為 Me 且 R² 為 H 的情況中，可從經保護的式 (7) 胺製備成 (R) 或 (S) 鏡像異構物：

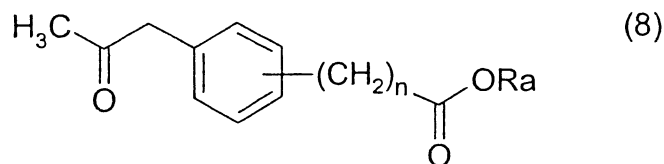


其中 Ra 和 n 皆為前文所定義者且 Rb 和 Rc 表任何適當取代基使得 NHRbRc 為一手微性胺（例如，Rb 可為氫且 Rc 可為 α-甲基苄基），但其限制條件為 N 與 Rb 之間及 N 與 Rc 之間的鍵可以用切斷氮保護基的方法，例如在參考書 “

(10)

Protective Groups in Organic Synthesis" Third Edition by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., 1999中所載者，容易地切斷成為游離式(5)胺。

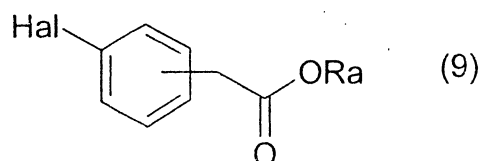
式(7)胺可經由用式HNRbRc胺與式(8)酮反應而製備為單一非鏡像異構物：



其中Ra, Rb, Rc和n皆為前文定義者。

於一典型程序中，式(8)酮與式HNRbRc胺的反應導致一手微性中間體，其轉而可用適當還原劑（如式NaCNBH₃的氰硼氫化鈉、或式Na(OAc)₃BH的三乙醯氧基硼氫化物），視需要在乾燥劑（如，分子篩、硫酸鎂）及視需要在酸催化劑（如，乙酸）存在中予以還原而得非鏡像異構物混合物形式的式(7)胺。該反應通常在溶劑例如四氫呋喃或二氯甲烷中於介於20℃與80℃之間的溫度進行3至72小時。然後將所得產物轉化成鹽酸鹽且從適當的溶劑溶劑混合物（例如，異丙醇、乙醇、甲醇、異丙基醚或異丙基醚／甲醇）選擇性地結晶化而得單一非鏡像異構物形式之(7)。

於n = 1的式(8)酮可經由式(9)芳基鹵化物與烯醇化物或烯醇同等物的鈀媒介偶合而製成：



其中Ra為前文所定義者且Hal表鹵素原子，其包括，但不

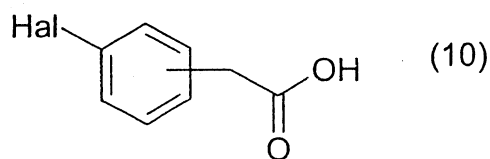
(11)

限於溴和碘。

於一典型程序中，式（9）芳基鹵化物係與經由用式 Bu_3SnOMe 的甲氧化三正丁錫處理乙酸異丙烯酯所原位（*in situ*）產生之烯醇化錫在適當的鈀催化劑

（式 $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{P}(\text{O-Tol})_3$ 的乙酸鈀／三－鄰甲苯基膦）存在中，於非極性溶劑（如甲苯、苯、己烷）之中反應。較佳者，該反應係在介於 80°C 與 110°C 之間的溫度進行 6 至 16 小時。

式（9）芳基鹵化物可經由將對應的式（10）酸酯化而得：



其中 Hal 為前文定義者；其中係根據諳於此技者所熟知的從酸製備酯之任何方法，沒有將分子的其餘部份改質之下進行的。

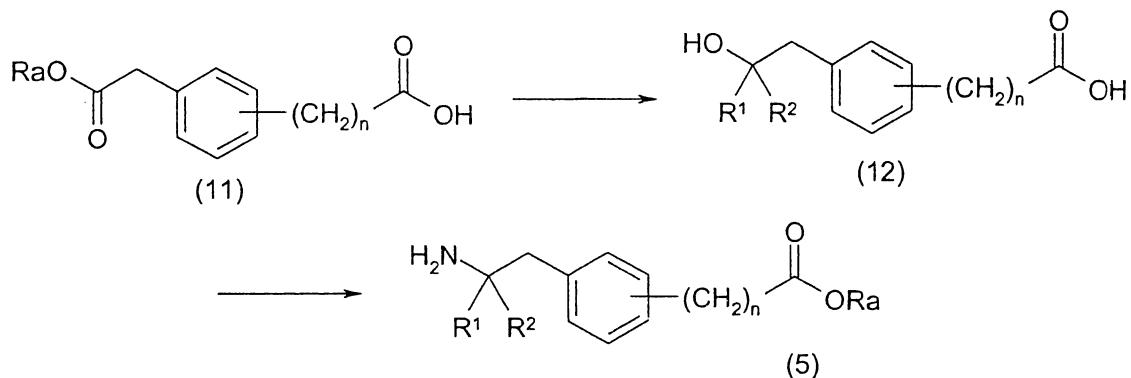
於一典型程序中，式（10）酸係與式 RaOH 醇系溶劑，其中 Ra 為前文所定義者，在酸例如氯化氫存在中介於 10°C 與 40°C 之間的溫度（室溫）下反應 8 至 16 小時。

式（10）酸為商業產品。

式（5）胺，於 R^1 與 R^2 兩者皆為 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基的情況中，可根據下面的反應程序製備：

(12)

反應程序 1



其中 R^1 、 R^2 和 Ra 皆為前文所定義者。

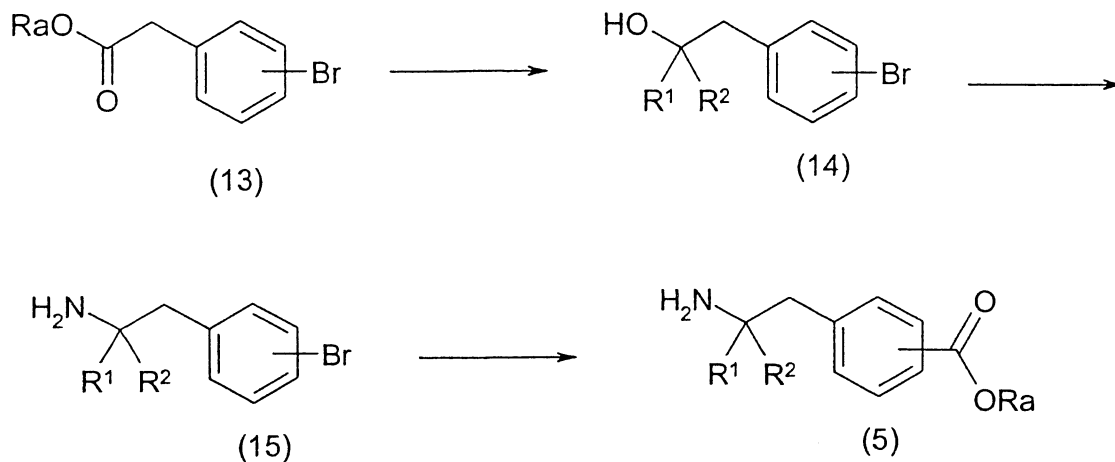
於一典型程序中，係將式 (11) 酯與“經活化”烷基（有機金屬烷基例如 R^2MgBr 、 R^2MgCl 或 R^2Li ）使用上述方法反應而得對應的式 (12) 第三醇。

然後用烷基脲（如乙脲、氯乙脲）在酸（如硫酸、乙酸）存在中處理該式 (12) 第三醇而得經保護的中間體，其轉而在使用切斷氮保護基的標準方法例如教科書中所提及者予以切斷。之後使用本文所述方法將所得胺基酸酯化而得式 (5) 胺。

或者，於 R^1 和 R^2 皆為 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基且 $n = 0$ 情況中的式 (5) 胺可根據下面的反應程序予以製備：

(13)

反應程序 2



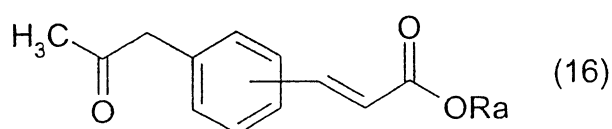
其中 R^1 、 R^2 和 Ra 皆為前文所定義。

於一典型程序中，係將式 (13) 酯與“經活化”烷基（有機金屬烷基例如 R^2MgBr 、 R^2MgCl 或 R^2Li ）使用上述方法反應而得相應的式 (14) 等三醇。

然後用烷基脒（如乙脒、氯乙脒）在酸（如硫酸、乙酸）存在中處理該式 (14) 等三醇而得經保護的中間體，其轉而在使用切斷氮保護基的標準方法例如在教科書中提及者之下予以切斷而得溴胺 (15)。

使用適當的鈀催化劑（例如 [1, 1'-雙（二苯膦基）二茂鐵] 二氯鈀 (II)）在一氧化碳氣圍下使用 RaOH 作為溶劑（例如 MeOH 、 EtOH ）在高溫（ 100°C ）與壓力（100 psi）下處理所得溴胺 (15) 即得式 (5) 酯。

式 (8) 中 $n=2$ 的酮可經由將式 (16) 烯還原而製得：

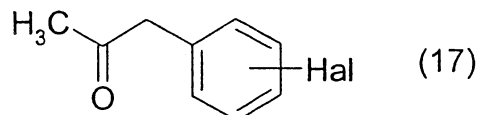


於一典型程序中，係使用鈀催化劑（例如 10% $\text{Pd}/$

(14)

C)，在氫氣圍下，視需要於高壓（如 60 psi），介於室溫與 60℃ 之間的溫度處理式（16）烯烴在適當溶劑（如甲醇、乙醇、乙酸乙酯）中的溶液。

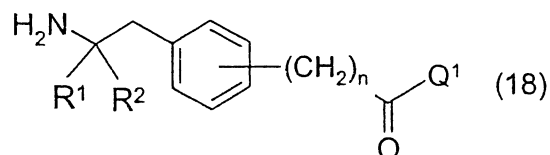
式（16）烯可經由活化烯烴與式（17）芳基鹵化物的鈀媒介偶合予以製備：



於一典型程序中，係將芳基鹵化物（17）與乙烯基酯（例如丙烯酸甲酯）在適當的鈀催化劑（如式 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 的四（三苯基膦）鈀（0），式 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$ 的乙酸鈀／三-鄰甲苯基膦或式 dppfPdCl_2 的氯化（二苯膦基）二茂鐵基鈀）存在中，於適當溶劑（如乙腈、N，N-二甲基甲醯胺、甲苯）內，視需要在鹼例如三乙胺的存在中，於 40℃ 與 110℃ 之間的溫度下偶合 8 至 24 小時。

式（17）酮為一種商品。

或者，式（1）化合物可經由式（6）溴化物與式（18）胺反應而製得：



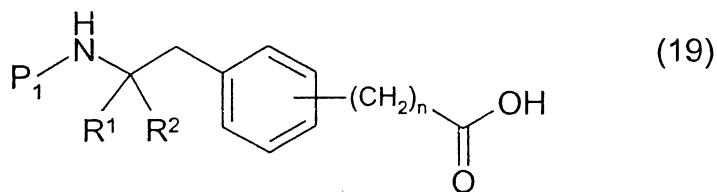
其中 R^1 、 R^2 、 Q^1 和 n 皆為前文對式（1）化合物所定義者，除非另有不同敘述。

於一典型程序中，係將式（18）胺與式（6）溴化物視情況在溶劑或溶劑混合物（如二甲亞砜、甲苯、N，N

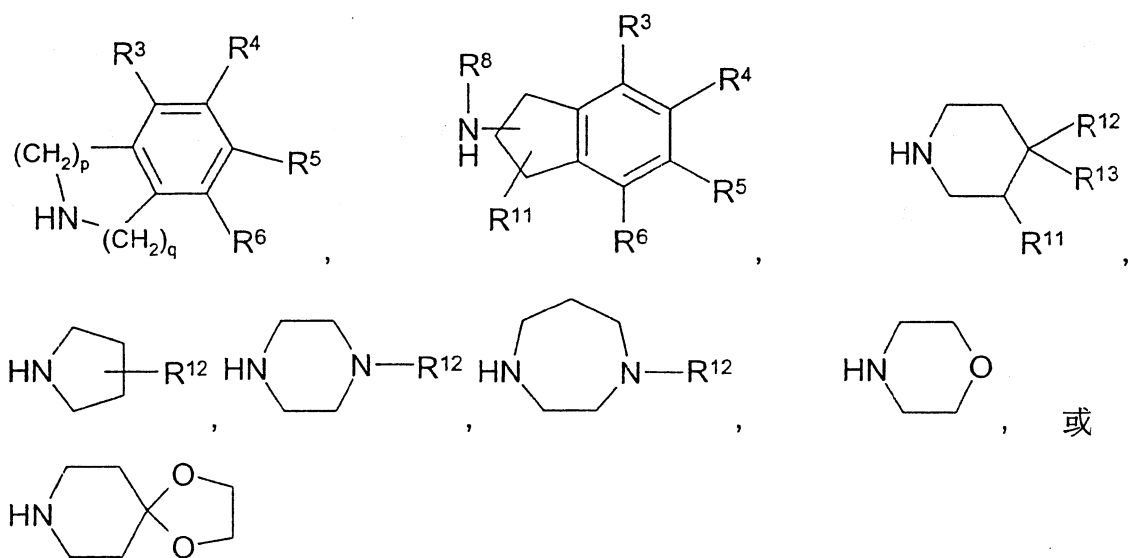
(15)

—二甲基甲醯胺、乙腈)內，視需要在適當鹼(例如，三乙胺、二異丙基乙胺、磷酸鉀)在包括80℃與120℃之間的溫度下反應12至48小時。

式(18)醯胺可經由將摻組著適當胺保護基P1的式(19)酸：



與式 $\text{NHR}^8 - \text{Q}^2 - \text{A}$ 、 $\text{NHR}^8 - \text{Q}^3$ 胺偶合而製備成：



該偶合通常是在超量作為酸接受質的該胺之存在中，使用習用偶合劑(例如，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽或N,N'-二環己基碳化二醯亞胺)，視情況催化劑(例如，1-羥基苯并三唑水合物或1-羥基-7-氮雜苯并三唑)，及視情況在第三胺鹼(例如N-甲基嗎啉、三乙胺或二異丙基乙胺)的存在中進行。該反應可在適當溶劑例如吡啶、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲亞砷、二氯甲烷或乙酸乙酯之中，及在介於10

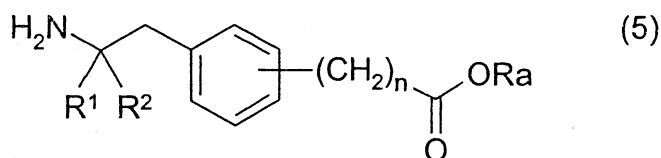
(16)

℃ 與 40℃ 之間的溫度（室溫）下進行一段 1－24 小時之時間。

該胺為市售者或可用市售材料以諳於此技者熟知的習用方法（例如，還原、氧化、烷基化、過渡金屬－媒介偶合、保護、脫保護等……）予以製備。

式（19）酸可從相應的式（5）酯製得。

式（19）中 R^1 和 R^2 兩者皆為 $C_1 - C_4$ 烷基的酸可從在酸形成之前或之後摻加一適當胺保護基 P1 的酯（5）製得：

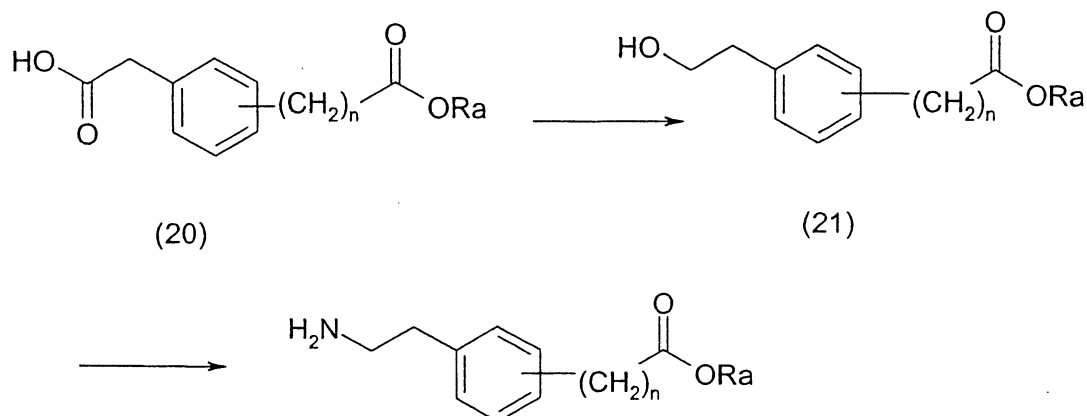


其中 Ra 為適當的酸保護基，較佳者（ $C_1 - C_4$ ）烷基，其包括，但不限於，甲基和乙基；其中係採用諳於此技者所熟知的從酯製備酸而不改變分子的其餘部份之任何方法。例如，可用酸或鹼水溶液（如，氯化氫、氫氧化鉀、氫氧化鈉或氫化鋰），視情況在溶劑或溶劑混合物（例如，水、1，4－二氧雜環己烷、四氫呋喃／水）存在中，於 20℃ 與 100℃ 之間的溫度處理而將酯水解一段 1 至 40 小時之期間。

式（7）胺，於 R^1 和 R^2 兩者皆為 A 的情況中，可根據下面的反應程序予以製備：

(17)

反應程序 3



其中 R^1 、 R^2 和 Ra 皆為前文定義著。

於一典型程序中，係在酯存在中將式 (20) 酸先還原成對應的醇 (21)。此反應可經由形成醯基咪唑或混合酸酐，然後用硼氫化鈉或任一種適當的還原劑予以還原而實施。

該式 (21) 第一醇隨即轉化即脫離基例如甲烷磺酸根、甲苯磺酸根、溴離子或碘離子且使用恰當的胺親核物予以置換。較佳的親核物為疊氮離子，其接著經由氫化或用三苯基磷予以還原成第一胺。替代的親核物可包括氨或烷基胺例如苯甲胺或烯丙胺，且隨後將烷基切掉成為胺。

對於上述製備式 (1) 化合物的方法所包括的某些步驟，可能需要保護潛在的反應性而不希望反應之官能基，且於後面切斷該保護基。於此一情況中，任何相容性保護基都可以使用。特別者，可以使用由 T. W. Greene and P. G. M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc., 1999) 或由 P. J. Kocienski (Protective groups, Georg Thieme Verlag, 1994) 所述保護

(18)

和胺保護方法。

用於前述諸方法中的新穎起始物之所有上述反應和製備都是習用者且對於彼等的實施或製備所用的恰當試劑和反應條件以及離析合意產物所用程序都可由諳於此技者參考文獻先例與本文的實施例與製備例而熟知者。

此外，式（1）化合物以及其製備所用中間體可根據各種熟知方法，例如結晶或層析術予以純化。

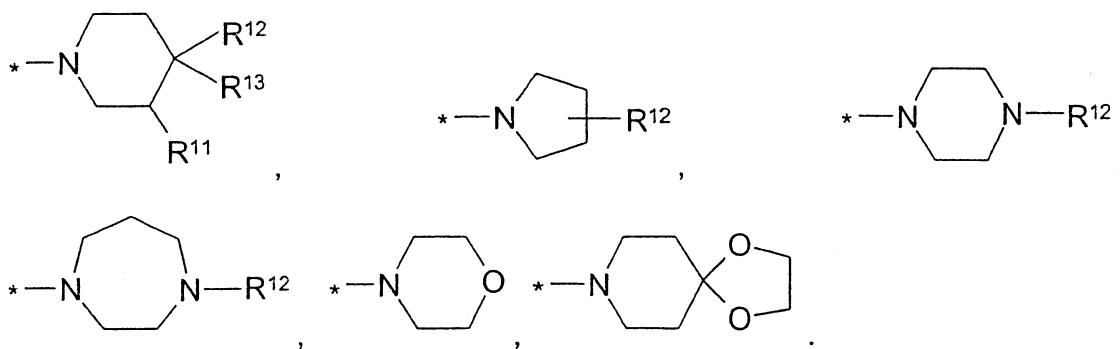
於本發明一較佳具體實例中， Q^2 為一單鍵。

於本發明一較佳具體實例中，A係選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吡啶基，該等基視情況含一甲基取代基。

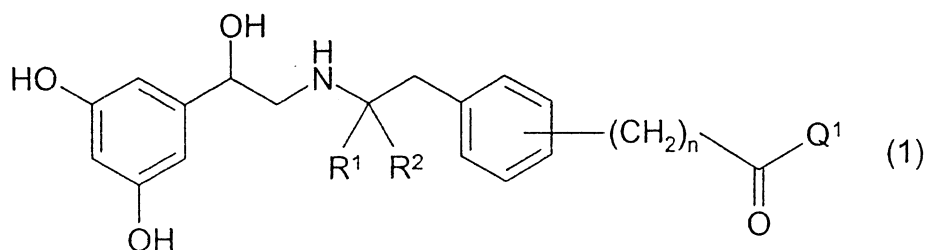
於本發明一較佳具體實例中，A係選自視情況含一或二個 $C_1 - C_4$ 烷基取代基的吡啶基者。

於本發明一較佳具體實例中， Q^1 為 $* - NR^8 - Q^3$ 。

於本發明一較佳具體實例中， Q^1 為選自下列之基：



下述群組的式（1）化合物為更佳者：



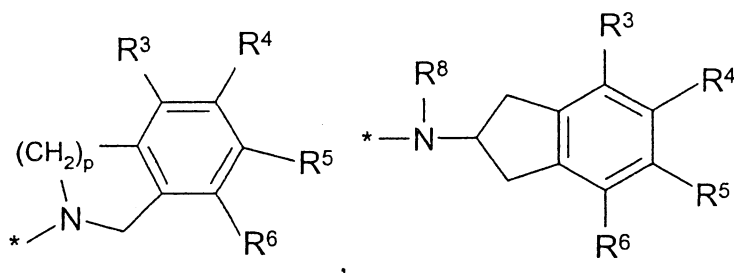
(19)

其中 $(\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{O})\text{Q}^1$ 基係在間位或對位，

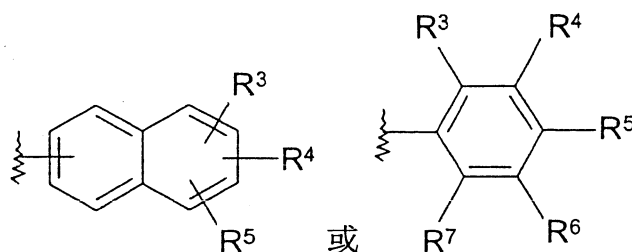
— R^1 和 R^2 獨立地選自 H 和 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基；

— n 為 0、1 或 2；

— Q^1 為選自下列的基



與 $* - \text{NR}^8 - \text{Q}^2 - \text{A}$ ，其中 p 為 1 或 2，— Q^2 為 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 伸烷基， R^8 為 H 或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基且 A 為吡啶基； $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 環烷基，該環烷基視需要以 1、2、3 或 4 個碳原子橋聯，四氫吡喃基、哌啶基、四氫硫代哌喃基或下列基



— R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 為相同或相異者且係選自下列之中者：H、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基、 OR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、鹵基、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 COOR^9 、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 NHCOR^{10} 和視情況含 OH 取代基之苯基；

— R^9 和 R^{10} 為相同或相異者且係選自 H 或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基且

— * 表對羰基的接點；

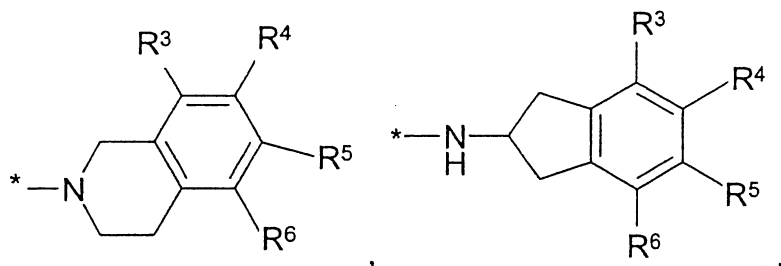
或，若恰當時，彼等的藥學上可接受之鹽類及／或異構物、互變異構物、溶劑合物或同位素變異物。

含有下列取代的式 (1) 化合物皆為較佳者：

(20)

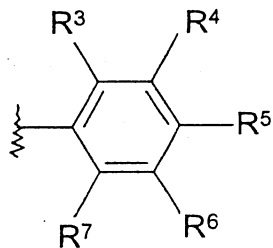
較佳者 Q^1 為 $*-NH-Q^2-A$ 基，其中 A 為環己基或金剛烷基。

較佳者， Q^1 為下列基



其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_6 皆為 H。

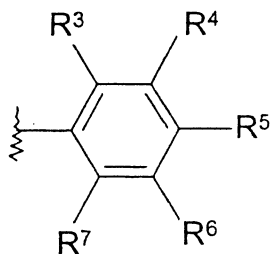
較佳者， Q^1 為 $*-NH-Q^2-A$ 基，其中 A 為下式基



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 為相同或相異者且為選自 H、 C_1-C_4 烷基、 OR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NHCOR^{10}$ 和苯基，但其限制條件為 R^3 至 R^7 中至少有 2 者等於 H；

其中 R^9 和 R^{10} 為相同或相異者且為選自 H 或 C_1-C_4 烷基者。

更佳者， Q^1 為 $*-NH-Q^2-A$ 基，其中 A 為下式基



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 係相同或相異者且為選自 H、OH、 OH_3 、 OCH_2-CH_3 、 SCH_3 、鹵基，較佳者 Cl 或 F、 CF_3 ，但其限制條件為 R^3 至 R^7 中至少有 2 者等於 H

(21)

於上述化合物群組之中，下列取代基為特別較佳者：

Q^2 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、或
 $-(\text{CH}_3)_2-$ ，較佳者為 $-\text{CH}_2-$ 。

R^1 為 H 或 C_1-C_4 烷基且 R^2 為 C_1-C_4 烷基。更佳者， R^1 為 H 或 CH_3 且 R^2 為 CH_3 。

n 為 1。

R^1 為 H 且 R^2 為 CH_3 且 n 為 1。

R^1 為 CH_3 ， R^2 為 CH_3 且 n 為 1。

可以根據本文揭示的方法製得之下列化合物都是較佳者：

N-苄基-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺；

N-環丙基-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺；

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-[(1R, 2S)-2-(羥基甲基)環己基]乙醯胺；

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(3-嗎啉-4-基丙基)乙醯胺；

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(

(22)

羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(吡啶-2-基甲基)乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(2-嗎啉-4-基乙基)乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-異丙基乙醯胺;

N-(4-氯苄基)-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

N-[2-(二甲胺基)乙基]-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

N-[2-(二乙胺基)乙基]-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

N-[3-(二甲胺基)丙基]-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-戊基乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(

(23)

羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-乙醯胺;

N-(2,4-二氯苄基)-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

N-(3,4-二氯苄基)-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(4-氧基苄基)乙醯胺;

N-(2-羥基乙基)-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-丙基乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(3-甲氧基丙基)乙醯胺;

N-環丁基-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(

(24)

羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-[(1R)-1-(1-萘基)乙基]乙醯胺;

N-2,3-二氫-1H-茚-1-基-2-{3-[2-(
[2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-(
[2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-[2-(1-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺;

N-(4-氟苄基)-2-{3-[2-(
[2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-(
[2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(4-苯基丁基)乙醯胺;

2-{3-[2-(
[2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(3-甲氧基苄基)乙醯胺;

N-(3-乙氧基丙基)-2-{3-[2-(
[2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-(
[2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(3,4,5-三甲氧基苄基)乙醯胺;

(25)

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (4 - (三氟甲基) 苄基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [2 - (三氟甲基) 苄基 乙醯胺 ;

N - (3 , 5 - 二甲氧基苄基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (2 - 苯氧基乙基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [(1S) - 2 - 羥基 - 1 - 甲基乙基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [(1S) - 1 - (羥基甲基) - 2 - 甲基丙基] 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [(1S , 2S) - 1 - (羥基甲基) - 2 - 甲基丁基] 乙醯胺 ;

(26)

N [(1R) - 1 - 苄基 - 2 - 羥基乙基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苄基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苄基 } - N - [(1R) - 1 - (羥基甲基) 丙基] 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苄基 } - N - [(1S) - 1 - (羥基甲基) - 2, 2 - 二甲基丙基] 乙醯胺 ;

N - [(1S) - 2 - 環己基 - 1 - (羥基甲基) 乙基] - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苄基 } 乙醯胺 ;

N - [(1S, 2R) - 2 - 羥基 - 2, 3 - 二氫 - 1H - 茛 - 1 - 基] - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苄基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苄基 } - N - (2 - 丙氧基乙基) 乙醯胺 ;

N - (4 - 羥基環己基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基

(27)

} 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基} 乙醯胺;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基} 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基} - N - (3 - 丙氧基丙基) 乙醯胺;

N - 乙基 - N - (2 - 羥基乙基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基} 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基} 乙醯胺;

1 - ({ 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基} 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基} 哌啶 - 4 - 羧醯胺;

6 - { 2 - [(2 - { 3 - [2 - (4 - 乙醯基哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基乙基] 苯基} - 1, 1 - 二甲基乙基) 胺基] - 1 - 羥基乙基} - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇;

6 - { 2 - [(2 - { 3 - [2 - (3, 4 - 二羥基異喹啉 - 2 (1H) - 基) - 2 - 酮基乙基] 苯基} - 1, 1 - 二甲基乙基) 胺基] - 1 - 羥基乙基} - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇;

N - 苄基 - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基] 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基} - N - 甲基乙醯胺;

6 - { 1 - 羥基 - 2 - { [(2 - { 2 - [4 - (2 - 羥基乙基) - 哌啶 - 1 - 基] - 2 - 酮基乙基} 苯基) - 1, 1 - 二甲基乙基) 胺基] - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 酮;

6 - { 2 - { [2 - (3 - [2 - (4 - (4 - 氯苯基) - 4

(28)

— 羥基哌啶 — 1 — 基) — 2 — 酮基乙基] 苯基) — 1, 1 — 二甲基乙基) 胺基] — 1 — 羥基乙基) — 2 — (羥基甲基) 吡啶 — 3 — 醇 ;

6 — { 2 — { [1, 1 — 二甲基 — 2 — { 3 — [2 — (4 — 甲基哌啶 — 1 — 基) — 2 — 酮基乙基] 苯基) 乙基) 胺基] — 1 — 羥基乙基] — 2 — (羥基甲基) 吡啶 — 3 — 醇 ;

2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — { 5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基] — 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基] 苯基 } — N — 甲基 — N — (2 — 苯基乙基) 乙醯胺 ;

6 — { 2 — [1, 1 — 二甲基 — 2 — { 3 — [2 — 酮基 — 2 — (4 — 吡啶 — 2 — 基哌啶 — 1 — 基) 乙基] 苯基) 胺基] — 1 — 羥基乙基) — 2 — (羥基甲基) 吡啶 — 3 — 醇 ;

N — { 3 — (二甲胺基) — 丙基] — 2 — { 3 — ({ 2 — 羥基 — 2 — { 5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基] 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基] 苯基 } — N — 甲基乙醯胺 ;

N — (2 — 羥基乙基) — 2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — { 5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基] 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基] 苯基 } — N — 丙基丙醯胺 ;

N — [2 — (二乙胺基) 乙基] — 2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — (5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基] — 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基] 苯基 } — N — 甲基乙醯胺 ;

6 — { 2 — { (1, 1 — 二甲基 — 2 — { 3 — [2 — (4 — 甲基 — 1, 4 — 二氮雜草 — 1 — 基) — 2 — 酮基乙基] 苯基) 胺

(29)

基〕-1-羥基乙基〕-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇；

6-[2-({ 1, 1-二甲基-2-[3-(嗎啉-4-基-2-酮基乙基)苯基)乙基]胺基)-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇；

6-[2-({ 1, 1-二甲基-2-[3-(2-嗎啉-4-基-2-酮基乙基)苯基)乙基]胺基)-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇；

2-{3-[2-({ 2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基]胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-甲基-N-[(1S)-1-苯基乙基]乙醯胺；

6-[2-({ 1, 1, -二甲基-2-[3-(2-酮基-2-哌啶-1-基乙基)苯基]乙基]胺基)-1-羥基乙基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇；

6-(1-羥基-2-{ [2-(3-{2-[(3R) -3-羥基吡咯-1-基]-2-酮基乙基}苯基)-1, 1-二甲基乙基]胺基}乙基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇；

6-(1-羥基-2-{ [2-(3-{2-[3R)-3-羥基哌啶-1-基]-2-酮基乙基}苯基)-1, 1-二甲基乙基]胺基}乙基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇；

6-{2-[(2-{3-[2-(4-乙醯基-1, 4-二氮雜草-1-基)-2-酮基乙基]苯基)-1, 1-二甲基乙基]胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇；

(30)

6 - (1 - 羥基 - 2 - { [2 - (3 - { 2 - (4 - (羥基
 甲基) 吡啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基乙基 } 苯基) - 1 , 1 - 二
 甲基乙基 } 胺基 } 乙基) - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇
 ;

N - [1 ({ 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 -
 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基
 丙基 } 苯基 } 乙醯基) 吡咯啶 - 3 - 基 } - N - 甲基乙醯
 胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基
 甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 }
 苯基 } - N - (2 - 甲氧基乙基) - N - 丙基乙醯胺 ;

N - 乙基 - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥
 基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 -
 甲基丙基 } 苯基 } 乙醯基) - N - (2 - 甲氧基乙基) 乙
 醯胺 ;

N - [3 (二甲胺基) - 2 , 2 - 二甲基丙基] - 2 - {
 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基)
 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 } 苯基 } 乙醯
 胺 ;

N - [3 - 氟 - 5 - (三氟甲基) 苄基] - 2 - { 3 - [
 2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶
 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 } 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥
 基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基]

(31)

苯基} - N - [(1S) - 1 - (羥基甲基) - 3 - 甲基丁基] 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [(1S) - 2 - 羥基 - 1 - 苯基乙基] 乙醯胺 ;

N , N - 二乙基 - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - 1H - 吡啶 - 5 - 基乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (5 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙醯胺 ;

N - (環己基甲基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

4 - ({ 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯基) 哌啶 - 1 - 羧酸乙酯 ;

N - (5 - 氯吡啶 - 2 - 基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

(32)

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (6 - 甲基吡啶 - 2 - 基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (3 - 甲基吡啶 - 2 - 基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - 異喹啉 - 1 - 基乙醯胺 ;

N - (4 , 6 - 二甲基吡啶 - 2 - 基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (2 - 甲氧基苄基) 乙醯胺 ;

N - [(1S) - 1 - 苄基 - 2 - 羥基乙基] - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

N - (1 - 乙基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

N - (1 , 3 - 二甲基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基)

(33)

吡啶-2-基}乙基}胺基)-2-甲基丙基}苯基}乙醯胺;

N-(3-氟苄基)-2-{3-[2-({2-羥基-2-(5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基}乙基}胺基)-2-甲基丙基}苯基}乙醯胺;

1-({3-[2-({2-羥基-2-(5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基}乙基}胺基)-2-甲基丙基}苯基}乙醯胺)-L-脯胺醯胺;

6-{2-[(2-{3-[2-(5-胺基-3-第三丁基-1H-吡啶-1-基)-2-酮基乙基}苯基)-1,1-二甲基乙基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)吡啶-3-醇;

2-{3-[2-({2-羥基-2-(5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基}乙基}胺基)-2-甲基丙基}苯基}-N-[(1S)-1-苯基乙基]乙醯胺;

N-(3,4-二甲基苄基)-2-(3-{2-[2-羥基-2-(5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基}乙基}胺基)-2-甲基丙基}苯基}乙醯胺;

N-[2-(4-氯苯基)乙基]-2-(3-{2-[2-羥基-2-(5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基}乙基}胺基)-2-甲基丙基}苯基}乙醯胺;

6-{2-[(2-{3-(2-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-2-酮基乙基}苯基)-1,1-二甲基乙基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基

(34)

) 吡啶 - 3 - 醇 ; 及

N - (2 - 羥基苄基) - 2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) 乙醯胺 ;

N - 苄基 - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) 乙醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基苄基) - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) 乙醯胺 ;

N - (2 , 5 - 二甲基苄基) - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) 乙醯胺 ;

2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) - N - (2 - 甲氧基苄基) 乙醯胺 ;

N - (2 - 乙氧基苄基) - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) 乙醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二氯苄基) - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) 乙醯胺 , 及

(35)

$N - (2 - \text{氯} - 6 - \text{氟苄基}) - 2 - (3 - \{ (2R) - 2 - [2 - \text{羥基} - 2 - (5 - \text{羥基} - 6 - \text{羥基甲基吡啶} - 2 - \text{基}) \text{乙胺基}] \text{丙基} \} \text{苯基}) \text{乙醯胺}。$

根據本發明一方面，通常較佳者為式 (1) 中 $(CH_2)_n - C(=O)Q^1$ 基係在間位之化合物。

式 (1) 化合物的藥學上可接受之鹽包括其酸加成鹽和鹼鹽。

適當的酸加成鹽係從形成無毒性鹽的酸形成的。其例子包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽／碳酸鹽、硫酸氫鹽／硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己基磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸 (gluceptate)、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、高芳苯甲酸鹽 (hibenzate)、鹽酸鹽／氯化物、氫溴酸鹽／溴化物、氫碘酸鹽／碘化物、磷酸氫鹽、羥基乙磺酸鹽、D- 和 L- 乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基硫酸鹽、2- 萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸／氫鹽、磷酸鹽／磷酸二氫鹽、焦葡萄糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、鞣酸鹽、D- 和 L- 酒不酸鹽、1- 羥基 - 2- 萘甲酸鹽、甲苯磺酸鹽和甘萘酸鹽 (xinafoate)。

適當的鹼鹽是從可形成無毒性鹽的鹼形成的。其例子包括鋁鹽、精胺酸鹽、苄星 (benzathine)、鈣、膽鹼、

(36)

二乙胺、二噁胺 (diolamine)、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺、噁胺 (olamine)、鉀、鈉、三甲醇胺基甲烷和鋅等的鹽。

也可能形成酸和鹼的半鹽類，例如半硫酸鹽和半鈣鹽。

有關適當鹽類的評論，可參閱 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

式 (1) 化合物的藥學上可接受之鹽可用下述三種方法中的一或更多種予以製備：

(i) 經由將式 (1) 化合物與合意的酸或鹼反應；

(ii) 經由從式 (1) 化合物的適當先質移除酸 - 或鹼 - 不安定性保護基或經由將適當的環狀先質，例如內酯或內醯胺，使用合意的酸或鹼予以開環；或

(iii) 經由使用恰當的酸或鹼或利用適當的離子交換介質反應將式 (1) 化合物的一種鹽轉化成另一種鹽。

所有三種反應典型地都是在溶液中進行。所得鹽可經由過濾收集或經由蒸發溶劑予以收取。所得鹽的離子化程度可能從完全離子化變異到幾乎未離子化。

本發明化合物可能以未溶劑化和溶劑化兩種形式存在。術語 "溶劑合物" 於本文中係用以描述包括本發明化合物和化學計算量的一或更多種藥學上可接受子的溶劑分子例如乙醇之分子複合物。術語 "水合物" 係用於該溶劑為

(37)

水之時。

本發明範圍內也包括諸如籠合物、藥物宿主涵包複合物 (drug-host inclusion Complex)，其中，與前述溶劑合物相異者，該藥物和宿主係以化學計算量或非化學計算量存在。此外也包括含有化學計算量或非化學計算量的二或更多種有機及／或無機成分之藥物複合物。所得複合物可經離子化、部份離子化、或未離子化。有關此等複合物的評論，可參閱 Haleblan 的 J. Pharm. Sci, 64 (8) , 1269-1288 (August 1975)。

於後文中，對式 (1) 化合物的所有指稱都包括對其鹽、溶劑合物和複合物及其鹽的溶劑物和複合物之指稱。

本發明化合物包括前文定義的式 (1) 化合物，包括其所有多形體 (polymorphs) 和晶體慣態，後文中所定義的其前體藥物 (prodrugs) 與異構物 (包括光學、幾何和互變等異構物) 以及經同位素標記的式 (1) 化合物。

如指出者，式 (1) 化合物所謂“前體藥物”也包括在本發明範圍之內。如此，本身可能具有很少或不具藥理學活性的某些式 (1) 化合物之衍生物，於投服到身體內或身體上時，可能轉化成具有合意活性之式 (1) 化合物，例如，經由水解切斷而得。此等衍生物經稱為“前體藥物”。有關前體藥物的使用之進一步資訊可參考“Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium (T. Higuchi and W. Stella) 及“Bioreversible Carriers in Drug Design in Drug Design”, Pergamon

(38)

Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical Association)。

根據本發明的前體藥物可經由，例如使用諳於此技者所知可作為“前體部份體”的分子體 (moieties) 置換式 (1) 化合物中所含的恰當官能基而製成，如在，例如“Design of Prodrugs” by H. Bundgaard (Elsevier, 1985) 中所述者。

根據本發明的某些前體藥物之例子包括：

(i) 在式 (1) 化合物含有一羧酸官能基 ($-\text{COOH}$) 之情況中，為其酯，例如，式 (1) 化合物的羧酸官能基之氫被 ($\text{C}_1 - \text{C}_8$) 烷基所置換之化合物；

(ii) 在式 (1) 化合物含有一醇官能基 ($-\text{OH}$) 之情況中，為其醚，例如，其中將式 (1) 化合物的醇官能基之氫以 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷醯氧基甲基予以置換所得化合物；及

(iii) 在式 (1) 化合物載有一第一或第二胺基官能基 ($-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}$ ，此處 $\text{R} \neq \text{H}$) 之情況中，為其醯胺，例如，視情況，將式 (1) 化合物的胺官能基所含一或兩個氫用 ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$) 烷醯基予以置換所得化合物。

根據前述例子和其他前體藥物例子的置換基之其他例子可參閱前述參考資料。

再者，某些式 (1) 化合物本身可為其他式 (1) 化合物的前體藥物。

於本發明範圍中也包括式 (1) 化合物的代謝物，亦

(39)

即，在服用藥物後於活體內（*in vivo*）形成的化合物。根據本發明的代謝物之某些例子包括

（i）在式（1）化合物包含一甲基之情況中，為其氫甲基衍生物（ $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ ）；

（ii）在式（1）化合物含有烷氧基之情況中，為其羟基衍生物（ $-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$ ）；

（iii）在式（1）化合物含有一第三胺基的情況中，為其第二胺基衍生物（ $-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ 或 $-\text{NHR}^2$ ）；

（iv）在式（1）化合物含有一第二胺基的情況中，其第一胺基衍生物（ $-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$ ）；

（v）在式（1）化合物包括苯基部份體的情況中，為其苯酚衍生物（ $-\text{ph} \rightarrow -\text{phOH}$ ）；及

（vi）在式（1）化合物包括一醯胺基的情況中，為其羧酸衍生物（ $-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{COOH}$ ）。

含有一或更多個不對稱性碳原子的式（1）化合物可存在為二或更多種立體異構物。於式（1）化合物包含一烯基或伸烯基之情況中，可能有幾何順／反（或Z／E）異構物。於結構異構物可透過低能障互相轉化之情況中，可發生互變異構性（“互變異構物”）。此可在含有，例如，亞胺基、酮基、或肟基的式（1）化合物中呈質子互變異構性形式，或在含有芳族部份體的化合物中呈所謂的價互變異構性。因此單一化合物可能展現出一種以上的異構性。

本發明範圍內也包括式（1）化合物的所有立體異構

(40)

物、幾何異構物和互變異構形式，包括展現出一種以上異構性的化合物，及其一或更多者的混合物。此外也包括其中的抗衡離子為光學活性者之酸加成鹽或鹼鹽，例如，d-乳酸鹽或l-離胺酸、或為消旋性者，例如dl-乳酸鹽或dl-精胺酸。

順／反異構物可用諸於此技者所熟知的習用技術，例如層析術和分部結晶予以分離。

個別鏡像異構物的製備／離析所用習用技術包括從適當的光學純性先質進行手微性合成或使用，例如，手微性高壓液體層析術（HPLC）將消旋物（或鹽或衍生物之消旋物）離析開。

或者，可將外消旋物（或消旋性先質）與適當的光學活性化合物，例如，醇，或，於式（1）化合物包含酸性或鹼性部份體的情況中，與酸或鹼例如酒石酸或1-苯基乙胺，進行反應。所得非鏡像異構性混合物可用層析術及／或分部結晶予以分離或將一或二種非鏡像異構物以諸於此技者熟知的手段轉化成相應的純鏡像異構物。

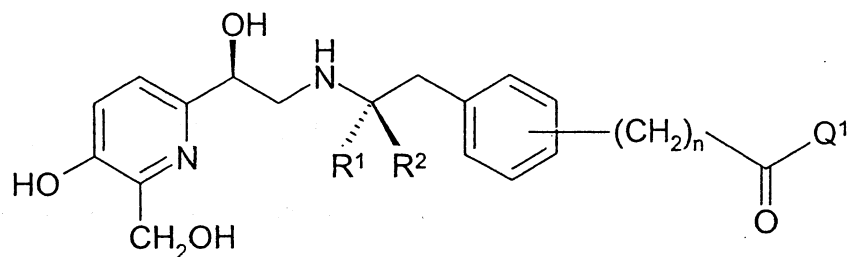
本發明手微性化合物（和其手微性先質）可以使用層析術，典型者HPLC，在非對稱性樹脂上，以包括烴，典型者庚烷或己烷，內含0至50體積%，典型者2%至20%的異丙酯，和從0至5體積%，典型地0.1%的二乙胺之移動相而獲得富含鏡像異構物形式。溶析物的濃縮提供該富濃混合物。

立體異構性晶團（conglomerates）可用諸於此技者習

(41)

知之習用技術予以分離－可參考，例如， “ Stereochemistry of Organic Compounds” by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994) 。

根據本發明一方面，下式 (R , R) - 立體異構物中， R^1 為氫且 R^2 為 $C_1 - C_4$ 烷基，較佳者甲基，且 n 為 Q^1 皆為上文定義者，通常為較佳者。



本發明包括所有藥學上可接受之經同位素標記的式 (1) 化合物，其中一或更多原子被具有相同原子序，但與自然界中主要的原子量或質量數不同之原子序或質量數之原子所置換。

適合包括在本發明化合物內的同位素之例子包括氫同位素，例如 ^2H 和 ^3H ；碳同位素，例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；氯同位素，例如 ^{36}Cl ；氟同位素，例如 ^{18}F ；碘同位素，例如 ^{123}I 和 ^{125}I ；氮同位素，例如 ^{13}N 和 ^{15}N ；氧同位素，例如 ^{15}O 、 ^{17}O 、和 ^{18}O ；磷同位素，例如 ^{32}P ；及硫同位素，例如 ^{35}S 。

某些經同位素標記的式 (1) 化合物，例如摻入放射性同位素者，可用於藥物及／或受質組織分布研究中。放射性氫，亦即 ^3H 、和碳 - 14，亦即 ^{14}C ，從彼等的容易摻入及便利偵檢手段來看，特別可用於此目的。

用較重之同位素例如氘，亦即 ^2H ，取代可提供得自更

(42)

大代謝穩定性的某些治療優點，例如，活體內半生期之增加，或劑量要求之減低，因而於某些情況中為較佳者。

用正電子發射同位素，例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N ，取代可用於正電子發射局部解剖術（PET）研究中用來探討受質受體佔有率。

經同位素標記的式（1）化合物通常可經由諳於此技者所知技術或類似在後附實施例和製備例中所述者之程序使用恰當的經同位素標記藥劑取代先前所用未標記藥劑而製備成。

根據本發明的藥學上可接受之溶劑合物包括其中的結晶溶劑經同位素取代者，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

式（1）化合物，彼等的藥學上可接受之鹽，及／或衍生形式，都是有用的藥學活性化合物，彼等適合用於其中涉及 β_2 受體或其中此受體激動性可誘發效益，的多種失調之治療和預防之中，特別是過敏性和非過敏性呼吸道疾病，而且也可用於其他疾病的治療中，例如，但不限於神經系統、早產、充血性心臟衰竭、抑鬱；發炎和過敏性皮膚疾病、牛皮癬、增生性皮膚疾病、青光眼以及在降低胃酸度中有利的症狀，特別是胃和消化性潰瘍等者。

預期用藥學用途所用的本發明化合物可用其晶體型或非晶態產品形式投服。彼等可用諳如沈澱、結晶化、冷凍乾燥、噴霧乾燥、或蒸發乾燥等方法得到，例如，固體塊、粉末或膜之形式。微波或射頻乾燥法可用於此目的。

(43)

彼等可單獨服用或組合一或更多種別的本發明化合物或組合一或更多種別的藥物（或任何彼等的組合）一起服用。通常，彼等係以與一或更多種藥學上可接受的賦形劑配合的調配物形式服用。術語“賦形劑”於本文中係用以描述本發明化合物以外的任何成分。賦形劑的選擇大部份決定於諸如特別給用方式，賦形劑對溶解度和穩定度的影響、及劑型的本質等因素。

適用來投送本發明化合物的藥學組成物及彼等的製備方法皆為諳於此技者所易於明白者。此等組成物及彼等的製備方法可參考，例如，“Remington's pharmaceutical Science”，19th Edition（Mack Publishing Company, 1995）。

本發明化合物可經口服用。口服可包括吞服，使得化合物進入胃腸道，或可採用經頰或舌下服藥，藉此使化合物從口直接進入血流。

適用於口服的調配物包括固體調配物例如片劑、裝著粒狀物、液體或粉末的膠囊）、錠劑（包括經液體填充者）、咀嚼劑、多型－和奈米型－粒劑、凝膠、固體溶液、微脂粒、薄膜、卵型劑、噴霧劑和液體調配物。

液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿和配劑。此等調配物可作為填充物用於軟質或硬質膠囊之內且典型地包括載劑，例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適當的油、與一或更多種乳化劑及／或懸浮劑。液體調配物也可以經由將固體，例如，得自藥包者，再調製

(44)

而製備成。

本發明化合物也可用於快溶性、快崩解性劑型中，例如在“Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001) 中所述及者。

用於片劑型時，依劑量而定，該藥物可佔有劑型的自1重量%至80重量%，更典型者劑型的從5重量%至60重量%。除了藥物之外，片劑通常包含崩解劑。崩解劑的例子包括澱粉乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烷基吡咯烷酮、聚乙烷基吡咯烷酮、甲基纖維素、微晶纖維素、低碳數數烷基—取代羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝澱粉和海藻酸鈉。通常，崩解劑係佔有劑型的從1重量%至25重量%，較佳者從5重量%至20重量%。

黏合劑係通常用來賦予片劑調配物凝聚性質者。適當黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然和合成膠類、聚乙烷基吡咯烷酮、預膠化澱粉、羥丙基纖維素、和羥丙基甲基纖維素。片劑也可包含稀釋劑，例如乳糖（—水合物、噴霧乾燥—水合物、無水和類似者），甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、微晶纖維素、澱粉和磷酸二鹼基鈣二水合物。

片劑也可視需要包括界面活性劑，例如月桂基硫酸鈉和聚山梨酸酯80（poly sorbate 80）、及助流劑（glidants）例如二氧化矽和滑石。於含有時，界面活性劑可佔有片劑的從0.2重量%至5重量%，且助流劑佔有片劑的從0.2

(45)

重量 % 至 1 重量 % 。

片劑通常也包括潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基反丁烯二酸鈉及硬脂酸鎂／月桂基硫酸鈉混合物。潤滑劑通常佔有片劑的從 0.25 重量 % 至 10 重量 %，較佳者從 0.5 重量 % 至 3 重量 %。

其他可能成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑和味道遮蓋劑。

範例片劑包含多達約 80 % 的藥物，從約 10 重量 % 至約 90 重量 % 的黏合劑，從約 0 重量 % 至約 85 重量 % 的稀釋劑，從約 2 重量 % 至約 10 重量 % 的崩解劑，及從約 0.25 重量 % 至約 10 重量 % 的潤滑劑。

片劑摻合物可直接壓製或用滾筒壓製以形成片劑。或者可將片劑摻合物或摻合物的部份濕式－、乾式－、或熔融造粒、熔融凝結、或擠壓後製成片劑。最後調配物可包括一或多層且可經塗覆或不塗覆，其甚至可經膠封。

片劑調配物在 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1*, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980) 中有討論到。

供人類或獸醫用的消耗性口服膜典型地為易曲性水可溶或水可膨脹性薄膜劑型，其可快速溶解或黏膜黏著且典型地包括式 (1) 化合物，膜形成性聚合物、黏合劑、溶劑、保濕劑、增塑劑、安定劑或乳化劑、黏度調節劑和溶劑。調配物的某些成分可能實施一種以上的功能。

式 (1) 化合物可為水溶性或水不可溶者。水溶性化

(46)

合物典型地佔有溶質的從1重量%至80重量%，更典型地從20重量%至50重量%。較不溶性化合物，佔有組成物的更大比例，典型地高達溶質的88重量%。或者，式(1)化合物可呈多粒狀珠粒之形式。

膜形成性聚合物可選自天然多醣類、蛋白質、或合成水膠體且典型含量為在0.01至99重量%範圍內，更典型者在30至80重量%範圍內。

其他可能的成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑和香味增進劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、共溶劑（包括油類）、潤滑藥、濕脹劑、消泡劑、界面活性劑和味道遮蔽劑。

根據本發明的薄膜典型地係經由將塗覆在可剝離的襯背承載體或紙上的薄膜水溶液蒸發乾而製備成。此可在乾燥烘箱或洞道乾燥器內完成，典型地為組合塗覆機乾燥器、或經由冷凍乾燥或抽真空而完成。

口服所用固體調配物可經調配成為立即及／或調節釋放性。調節釋放性調配物包括延遲－、持續－、脈衝－、控制－、目標導引和程控性釋放。

供本發明目的用的適當調節釋放性調配物經載於美國專利第6,106,864號之中。其他適當的釋放性技術例如高能分散和滲透及塗覆粒子等可參考Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma et al(2001)。以咀嚼膠達到控制釋放的用途經載於WO 00/35298之中。

(47)

本發明化合物也可經直接給用到血流、肌肉、或內部器官之內。非經腸給藥的適當手段包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內和皮下。非經腸給藥所用的適當裝置包括針（包括微型針）注射器、無針注射器及注輸技術。

非經腸調配物典型地為水溶液，其中可包含賦形劑例如鹽、醣類和緩衝劑（較佳者到從3至9的pH值），不過，於某些應用，彼等可更適當地經調配為無菌非水溶液或呈乾燥形式以與適當媒劑例如無菌、無熱原水，配合使用。

在無菌條件下例如，經由冷凍乾燥的非經腸調配物之製備可以使用諳於此技者熟知的標準藥學技術輕易地完成。

製備非經腸溶液中所用的式（1）化合物之溶解度可經由使用恰當的調配技術，例如摻入溶解度增強劑，而增加。

非經腸給藥所用調配物可經調配成立即釋放性及／或調節釋放性。調節釋放性調配物包括延遲－、持續－、脈衝－、控制－、目標導引和程控等釋放性。如此，本發明化合物可經調配成固體、半固體、或搖變性液體以供以植入貯器（depot）形式給藥而提供活性化合物的調節釋放。此等調配物的例子包括經塗覆藥物的撐開器（stent）及聚（dl-乳酸-共-乙醇酸）（PGLA）微球體。

本發明化合物也可經局部地給用到皮膚或黏膜，亦即

(48)

，皮周或透皮地方式。此目的所用的典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗液、溶液、乳膏、軟膏、酒粉、敷劑、泡沫劑、膜、皮膚貼片、包藥麵片、植體、海綿、纖維、繃帶和微乳液。也可以使用微脂粒。典型的載劑包括醇、水、礦油、液體石蠟油、白石蠟油、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以摻入穿透增強劑－參看，J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999)。

其他局部給藥手段包括經由電穿孔法、離子電滲法、音波電滲法 (phonophoresis)、聲納電滲法 (sonophoresis) 及微針頭或無針頭注射 (例如 Powderject™, Bioject™, 等)。

局部給藥用的調配物可經調配成立即及／或調節釋放性。調節釋放性調配物包括延遲－、持續－、脈衝－、控制－、目標導引和程控等釋放。

本發明化合物也可經鼻內或經吸入而給用，典型地係呈乾粉形式 (單獨地、或呈混合物形式，例如，與乳糖的乾摻合物、或呈混合成分粒子，例如，與磷脂質例如磷脂醯基膽鹼混合) 從乾粉吸入器投服、或以氣霧劑噴霧形式從壓力容器、泵、噴器、噴霧機 (較佳者使用電流體動力器的噴霧機以產生細粉)、或噴霧器，有或沒有使用適當的噴霧劑基質例如 1, 1, 1, 2－四氟乙烷或 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3－七氟丙烷者。對於鼻內用途，該粉末可包括生物黏著劑，例如，脫乙酰殼多糖或環糊精。

壓力容器、泵、噴器、噴霧機、或噴霧器裝著本發明

(49)

化合物的溶液或懸浮液其中包括，例如，乙醇、乙醇水溶液、或適當的用來分散、溶解化、或延長活性物釋放所用替代藥劑，作為溶劑的氣霧劑基質和選用的界面活性劑，例如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸、或低聚乳酸。

在用於乾粉或懸浮液調配物內之前，係將藥物產品微粉化或適合經由吸入投遞之尺寸（典型者小於5微米）。此可經由恰當的研粉法，例如螺旋噴射研磨、流體床噴射研磨、超臨界流體處理以形成奈米粒子、高壓勻化、或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹入器內的膠囊（自例如明膠或經丙基甲基纖維素製成者）、發泡藥、和藥局可經調配以裝填含本發明化合物，適當粉末基質例如乳糖或澱粉及性能改質劑例如1-白胺酸、甘露醇、或硬脂酸鎂、之粉末混合物。該乳糖可為無水或呈一水合物形式，較佳者為後者。其他適當賦形劑包括聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。

用於使用電流體力學以產生細霧的噴霧機內之適當溶液調配物可包含從1微克至20毫克的本發明化合物每促動且促動體積可從1微升至100微升。典型調配物可包括式（1）化合物，丙二醇、無菌水、乙醇和氯化鈉。可以取代丙二醇使用的替代溶劑包括甘油和聚乙二醇。

適當調味劑，例如薄荷醇和左旋薄荷醇、或甜味劑，例如糖精或糖精鈉，可以加到預期用於吸入／鼻內服藥之本發明調配物中。

(50)

用於吸入／鼻內給藥的調配物可經使用，例如，PGLA，調配或立即及／或調節釋放。調節釋放調配物包括延遲－、持續－、脈衝－、控制－、目標導引－及程控性釋放。

於乾粉吸入器和氣霧劑的情況中，劑量單位係利用投遞－給定量的閥所決定。根據本發明的單位典型地係安裝來投遞－從0.001毫克至10毫克的給定劑量或“噴”（puff）之式（1）化合物。整個每日劑量典型地係在0.001毫克至40毫克範圍內，此可用一單一劑量，或更常者，於一天內數分劑形式給用。

式（1）化合物特別適合於吸入投藥所用。

本發明化合物可經直腸或陰道投藥，例如，呈栓藥、陰道栓藥、或灌腸劑形式使用。可可豆脂為習用栓藥基質，不過有多種替代物可視恰當地使用。

直腸／陰道給藥用的調配物可經調配成為立即及／或調節釋酸性。調節釋酸性調配物包括延遲－、持續－、脈衝－、控制－、目標導引和程控－等釋酸性。

本發明化合物也可直接投服到眼睛或耳朵，典型地係呈在等張性、pH－調整過的無菌食鹽水中之微粉化懸浮液或溶液的液滴形式。適用於眼和可給藥用的其他調配物包括軟膏、生物可降解（如可吸收的凝膠海綿、膠原）和非生物可降解（如矽酮）植體、包藥片、透鏡和粒或泡狀系統，例如非離子表面活性劑微囊（niosome）或微脂粒。聚合物例如交聯聚丙烯酸、聚乙烯酸、透明質酸、纖維

(51)

素質聚合物，例如，羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、或甲基纖維素或雜多醣聚合物，例如，吉蘭膠（gelan gum）、可與防腐劑例如氯化苄烷銨一起摻加。此等調配物也可以經由離子電滲法投遞。

供服／或給藥用的調配物可經調配成為立即及／或調節釋放性。調節釋放性調配物包括延遲－、持續－、脈衝－、控制－、目標導引－、或程控性－釋放。

本發明化合物可與可溶性巨分子體，例如環糖精和其適當衍生物、或含聚乙二醇的聚合物，混配以改良彼等的溶解度、溶解速率、味道遮蔽、生物利用率及／或穩定性以用於任何上述給藥方式。

例如，藥物－環糊精複合物經發現通常可用於大部份劑型和給用途徑。包涵括型和非包涵型兩種複合都可以使用。作為與藥物直接複合的替代者，可以使用環糊精作為輔助添加劑，亦即作為載劑、稀釋劑、或溶解化劑。最常用於此目的者為 α －、 β －和 γ －環糊精，其例子可參看國際專利申請第 WO 91/11172、WO 94/02518 和 WO 98/55148。

既然為了，例如，治療－特別疾病或症狀之目的，可能宜於給用活性成分組合，在本發明範圍內者，可以方便地將二或更多藥學組成物，其中至少一者包含本發明化合物者，予以組合成適合的諸組成物共同投服用之套組。

如此，本發明套組包括二或更多分開的藥學組成物，其中至少一者包含本發明式（1）化合物，及分開保持該

(52)

等組成物所用工具，例如容器、分瓶、或分開的箔包。此等套組的一例子為包裝片劑、膠囊和類似者所用的熟悉泡包（blister pack）。

本發明套組特別適用於投服不同的劑型，例如非經腸劑型，以於不同的投服間隔投服分開的組成物，或對彼此分開的組成物進行滴定。為了幫助順服性，該套組典型地包括服藥指引且可以加裝所謂的記憶幫助物。

要給人類患者服用者，本發明化合物的總每日劑量典型地係在0.001毫克至5000毫克範圍內，當然，決定於給藥方式。例如，靜脈內每日劑量可能只需要從0.001毫克至40毫克。總每日劑量可於單一劑或分數劑給用且可在醫生的決定下，落於本文所給典型範圍之外。

此等劑量係以具有約65公斤至70公斤體重的平均人類患者為基準。醫生都能順利地定出體重超出此範圍的患者，例如嬰兒和老年人所用劑量。

為了避免疑問，本文對“治療”之指稱係包括治療性，治標性和預防性治療。

根據本發明另一具體實例，式（1）化合物，或其藥學上可接受之鹽，衍生形式或組成物，也可以與一或多種額外治療劑組合以共同投給患者以得到某些特別合意的治療性終端結果例如病理生理學相關的疾病過程之治療，包括但不限於（i）支氣管收縮、（ii）發炎、（iii）過敏性、（iv）組織破壞、（v）跡象和徵候例如氣喘、咳嗽。該第二種和更多種額外治療也可為式（1）化合物，或其

(53)

藥學上可接受之鹽，衍生形式或組成物，或一或多種技藝上已知的 $\beta 2$ 激動劑。更典型者，該第二種和更多種治療劑係選自不同類別的治療劑之中。

如文本中所用者，術語“共同給用”，“經共同給用”和“組合著”，於指稱式（1）化合物和一或更多種其他治療劑之時，意欲指，且確實指稱並包括下列：

- 將式（1）化合物和治療劑的此等組合同時給需要治療的患者服用，此等成分係經調配在一起成為單一劑型以在實質相同時間將該等成分釋放給該患者，

- 將式（1）化合物和治療劑的此等組合實施同時地給有需要治療的患者服用，此等成分係經彼此分開調配成分開的劑量由該患者於實質相同的時間服用，其後該等成分於實質相同的時間下釋放給該患者，

- 將式（1）化合物和治療劑的此等組合依序給有需要治療的患者服用，此等成分係經彼此分開調配成分開的劑型，於連續的時間給該患者在每一給藥之間有明顯時間隔之下服用，其後該等成分在實質不同的時間釋放給該患者，及

- 將式（1）化合物和治療劑的此等組合依序給有需要治療的患者服用，此等成分係經調配在一起成為單一劑型，其係以控制方式釋放該等成分，其後彼等係於相同及／或不同時間同時地，連續地及／或重疊地給該患者服用，

其中每一部份可經由相同或不同的途徑投服。

(54)

可以與式（1）化合物，或其藥學上可接受之鹽，衍生物形式或組成物組合地使用之其他治療劑的適當例子包括，但絕不限於：

（a）5-脂肪氧合酶（5-LO）抑制劑或5-脂肪氧合酶活化性蛋白質（FLAP）拮抗劑，

（b）白三烯拮抗劑（LTRAS）包括LTB₄、LTC₄、LTD₄和LTE₄的拮抗劑，

（c）組織胺受體拮抗劑包括H₁和H₃拮抗劑，

（d） α_1 -和 α_2 -腎上腺素受體激動劑血管收縮劑擬交感劑供解除充血用者，

（e）蕁毒鹼M3受體拮抗劑或抗膽鹼能劑，

（f）PDE抑制劑，如PDE3、PDE4和PDE5抑制劑，

（g）茶鹼，

（h）色甘酸鈉（Sodium cromoglycate），

（i）COX抑制劑包括非選擇性和選擇性COX-1或COX-2抑制劑（NSAIDs），

（j）口服和吸入的糖皮質類固醇，例如DAGR（類皮質激素受體的解離激動劑），

（k）對抗內源性炎性實體的單株抗體活性劑，

（l）抗-腫瘤壞血因子（anti-TNF- α ）劑，

（m）黏著分子抑制劑包括VLA-4拮抗劑，

（n）激肽- β_1 -和 β_2 -受體拮抗劑，

（o）免疫抑制劑，

（p）基質金屬蛋白酶（MMPs）抑制劑，

(55)

(q) 速激肽 (tachykinin) NK_1 , NK_2 和 NK_3 受體拮抗劑 ,

(r) 彈性蛋白酶抑制劑 ,

(s) 腺苷 A_{2a} 受體激動劑 ,

(t) 尿酸酶抑制劑 ,

(u) 作用於多巴胺受體的化合物 , 如 D_2 激動劑 ,

(v) $NF-\kappa B$ 途徑調制劑 , 如 IKK 抑制劑 ,

(w) 細胞介素訊息途徑的調制劑 , 例如 p38 MAP 激酶 , syk 激酶或 JAK 激酶抑制劑 ,

(x) 可歸類為黏液溶劑或止咳藥之藥劑 , 及

(y) 抗生素 ,

(z) HDAC 抑制劑 , 和

(aa) PI3 激酶抑制劑。

根據本發明 , 較佳者為式 (1) 化合物與下列之組合

:

— H3 拮抗劑 ,

— 蕁毒鹼 M_3 受體拮抗劑 ,

— PDE4 抑制劑 ,

— 糖皮質類固醇 ,

— 腺苷 A_{2a} 受體激動劑 ,

— 細胞介素訊息途徑調制劑例如 p38 MAP 激酶或 syk 激酶 , 或

— 白三烯拮抗劑 (LTRAs) 包括 LTB_4 、 LTC_4 、 LTD_4 和 LTE_4 拮抗劑。

(56)

根據本發明，更佳者為式（1）化合物可與下列之組合：

— 糖皮質類固醇，特別是具有減低的系統性副作用之吸入型糖皮質類固醇，包括強的松（prednisone）、強的松龍（prednisolone）、氟尼縮松（flunisolide）、去炎松（triamcinolone acetonide）、二丙酸氯地米松（beclomethasone dirpro-pionate）、布地奈德（budesonide）、丙酸氟替卡松（fluticasone）、環索奈德（ciclesonide）、和糠酸莫米松（mometasone furoate）、或

— 蕈毒鹼 M3 受體拮抗劑或抗膽鹼能藥，包括特別者，抗乙醯膽鹼（ipratropium）鹽類，亦即溴化物；噻托溴胺（tiotropium）鹽類，亦即溴化物；氧托品（oxitropium）鹽類，亦即溴化物；哌侖西平（perenzepine），和替侖西平（telenzepine）。

也要了解者，本文中對治療的所有指稱係包括治癒性、治標性和預防性治療。下面的說明係有關可放入式（1）化合物的治療性應用。

式（1）化合物具有與 $\beta 2$ 受體交互作用之能力，藉此具有一範圍的治療應用，如下文所述及者，作因為 $\beta 2$ 受體在所有哺乳動物的生理學中起著必需作用之故。

所有，本發明的另一方面係有關式（1）化合物，或其藥學上可接受之鹽，衍生形式或組成物，在涉及 $\beta 2$ 受體的疾病、失調、與症狀的治療中之用途。更特定言之，

(57)

本發明也有關式（1）化合物，或其藥學上可接受之鹽，衍生形式或組成物在選自下列群組中的疾病、失調、和症狀的治療中之用途。

- 任何類型、病源、或發病原理之哮喘，特別是選自異位性哮喘、非－異位性哮喘、過敏性哮喘、異位性支氣管IgE－媒介哮喘、支氣管哮喘、自發性哮喘、真哮喘，由病理學障礙引起的內固性哮喘、未知或不明顯肇因的自發性哮喘、非異位性哮喘、支氣管炎性哮喘、氣腫性哮喘、運動誘發性哮喘、過敏原誘發性哮喘、冷空氣誘發性哮喘、職業性哮喘，由細菌、真菌、原蟲、或病毒傳染所引起的傳染性哮喘、非過敏性哮喘、初發性哮喘、哮喘嬰兒徵候群和細支氣管炎所構成的群組中之哮喘，

- 慢性或急性支氣管縮小、慢性支氣管炎、小氣道堵塞、和氣腫，

- 任何類型，病源、或發病原理之堵塞性或炎性氣道疾病，特別是選自慢性嗜伊紅性肺炎、慢性堵塞性肺炎疾病（COPD），包括慢性支氣管炎、肺氣腫或與COPD有關或無關聯的呼吸困難之COPD，具有不可逆性，進展性氣道堵塞的特徵之COPD、成人呼吸窘迫徵候群（ARDS），因其他藥物治療所致空氣道活動過度之增重及與肺高血壓相關的氣道疾病所構成的群組中之一員的堵塞性或炎性氣道疾病，

- 任何類型，疾源或發病原理三支氣管炎，特別是選自急性支氣管炎、急性喉氣管炎、花生性支氣管炎、黏膜

(58)

支氣管炎、浮膜支氣管炎、乾性支氣管炎、傳染性喘哮支氣管炎、產出性支氣管炎、葡萄球菌或鏈球菌性支氣管炎及肺胞性支氣管炎，

- 急性肺傷害，

- 任何類型，疾源、或發病原理之支氣管擴張，特別是選自柱狀支氣管擴張、囊狀支氣管擴張、梭形支氣管擴張、毛細管支氣管擴張、囊型支氣管擴張、乾性支氣管擴張和濾泡性支氣管擴張所構成的群組中之一者支氣管擴張。

本發明又另一方面也有關式（1）化合物，或其藥學上可接受之鹽，衍生形式或組成物，對於具有 $\beta 2$ 激動性活性的藥物之製造的用途。特別者，本發明係有關式（1）化合物，或其藥學上可接受之鹽，衍生形式或組成物對於 $\beta 2$ -媒介疾病及／或症狀，特別是上列疾病及／或症狀的治療所用藥物的製造之用途。

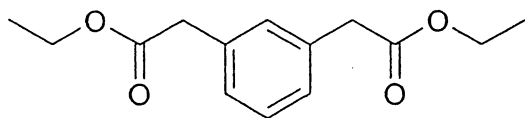
因此之故，本發明提供一種使用一有效量的式（1）化合物，或其藥學上可接受之鹽，衍生形式或組成物治療哺乳動物，包括人類之有用方法。更精確地說，本發明提供一種治療哺乳動，包括人類的 $\beta 2$ -媒介疾病及／或症狀，特別是上列疾病及／或症狀之特別有用方法，包括使用一有效量的式（1）化合物，其藥學上可接受之鹽及／或衍生形式給該哺乳動物服用。

下面的實施例係闡明式（1）化合物之製備：

(59)

【實施方式】

製備 1：（3-乙氧羰基甲基苯基）乙酸乙酯

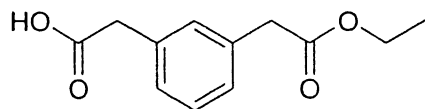


於 2, 2' - (1, 3-伸苯基) 二乙酸 (50.0 克, 260 mmol) 在乙醇 (500 毫升) 中的懸浮液內加入乙醯氯 (12.5 毫升, 175 毫莫耳) 且加熱所得溶液至回流 16 小時。將反應冷卻到室溫並真空移除溶劑。將剩餘物在飽和碳酸氫鈉 (300 毫升) 與乙酸乙酯 (500 毫升) 之間分溶。有機相經水 (200 毫升), 飽和氯化鈉 (300 毫升) 萃洗之後, 水 (Na₂SO₄) 及真空移除溶劑而得淡黃色油狀標題化合物 (63.5 克)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.31 (6H, t), 3.65 (4H, s), 4.20 (4H, q), 7.24 – 7.36 (4H, m)。

MS (電噴) : m/z 251 [M + H]⁺

製備 2：（3-乙氧羰基甲基苯基）乙酸



對製備物 1 (44.3 克, 177 毫莫耳) 和 2, 2' - (1, 3-伸苯基) 二乙酸 (59.2 克, 308 毫莫耳) 在乙酸 (24 毫升) 和二氧雜環己烷 (290 毫升) 中的溶液用鹽酸 (12M, 4.9 毫升, 58.8 毫莫耳) 逐滴處理。於冷卻及濃縮成低體積之前, 將反應混合物回流攪拌 18 小時。用甲苯 (125 毫升) 稀釋反應混合物且將所得漿液過濾。將濾液真空濃

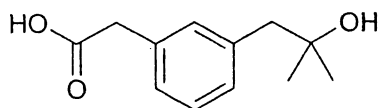
(60)

縮並將剩餘物溶在水中且用碳酸氫鈉鹼化到 pH 中性為止。將混合物用乙酸乙酯（200 毫升）稀釋，分出有機層且用碳酸氫鈉溶液（5 × 30 毫升）及飽和氯化鈉水溶液（50 毫升）予以萃洗。將合併水萃取液用 6M 鹽酸予以酸化到 pH 3 且用乙醚萃取（3 × 30 毫升）。合併有機層，脫水（ MgSO_4 ）且真空濃縮。將剩餘物與戊烷研析而得無色固體標的化合物（10.8 克）。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1.25 (3H, t), 3.60 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.15 (2H, q), 7.18 – 7.32 (4H, m)。

MS (電噴) : m/z 245 [MNa] $^+$

製備 3 : [3 - (2 - 羥基 - 2 - 甲基丙基) 苯基] 乙酸



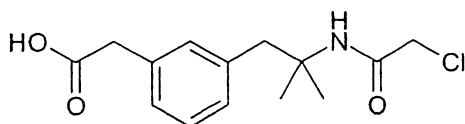
將製備物 2（6.85 克，32 毫莫耳）在乙醚（100 毫升）中的溶液冷卻到 0℃ 並用溴化甲基鎂 / 乙醚溶液（3M，23.5 毫升，70.0 毫莫耳）處理。使反應混合物漸溫至室溫。2 小時後，經由添加飽和氯化銨溶液（200 毫升）驟止反應。分出有機相，用食鹽水（100 毫升）萃洗，脫水（ MgSO_4 ）及真空濃縮。以管柱層析術（40 – 100% 二氯甲烷 / 戊烷）純得到無色油狀標題化合物（6.23 克）。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.22 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.12 – 7.30 (4H, m)。

(61)

MS (電噴) : m/z 209 [M + H]⁺

製備 4 : { 3 - [2 - (2 - 氯乙醯胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙酸

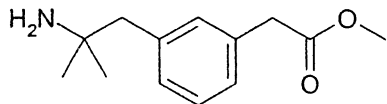


將 2 - 氯乙腈 (8.8 毫升 , 140 毫莫耳) 加到製備物 3 (16.0 克 , 70 毫莫耳) / 乙酸 (33 毫升) 溶液中。將所得溶液冷卻到 0℃ , 用濃硫酸 (33 毫升) 處理 , 並使反應混合物漸溫至室溫。4 小時之後 , 將反應混合物傾倒至冰上且用碳酸鈉鹼化。用乙酸乙酯萃取溶液 (2 × 500 毫升) 並將合併有機萃取液脫水 (MgSO₄) 且真空濃縮而得無色固體標題化合物 (19.0 克) 。

¹H NMR (CDCl₃ , 400 MHz) δ : 13.6 (6H , s) , 3.02 (2H , s) , 3.62 (2H , s) , 3.95 (2H , s) , 6.19 (1H , m) , 7.06 - 7.31 (4H , m) 。

MS (電噴) : m/z 282 [M - H]⁻

製備 5 : [3 - (2 - 胺基 - 2 - 甲基丙基) 苯基] 乙酸甲酯



將製備物 4 (5.1 克 , 18 毫莫耳) 、硫脲 (1.6 克 , 21 毫莫耳) 和乙酸 (18 毫升) 在乙醇 (80 毫升) 中的溶液在氮氣圍下加熱到回流 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫及過濾。將濾液真空濃縮 , 將剩餘物溶在甲醇 (150 毫升)

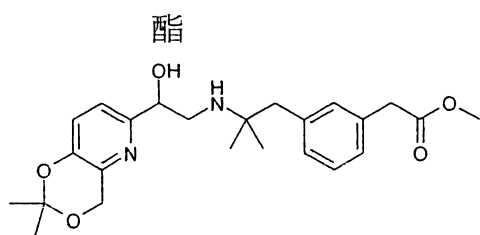
(62)

中，用氯化氫氣體飽和且將所得溶液加熱至回流16小時。將混合物真空濃縮且將剩餘物置於乙酸乙酯（200毫升）與5%碳酸鈉溶液（200毫升）之間分溶。將有機相用食鹽水（100毫升）萃取，脫水（ MgSO_4 ）及真空濃縮。將剩餘物以強陽離子交換樹脂純化（甲醇，然後2M 氫／甲醇溶液）。將溶析液真空濃縮而得黃色油狀標題化合物（2.68克）。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.14 (6H, s), 2.68 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.69 (3H, s), 7.08–7.16 (3H, m), 7.23–7.27 (1H, m)。

MS (電噴) : m/z 222 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

製備 6 : (3- { 2- [2- (2, 2- 二甲基 - 4H- [1, 3] 二氧雜二烯并 [5, 4- b] 吡啶 - 6- 基) - 2- 羥基乙胺基 } - 2- 甲基丙基 } 苯基) 乙酸乙



將 2, 2- 二甲基 - 6- 環氧乙烷基 - 4H- [1, 3] 二氧雜二烯并 [5, 4- b] 吡啶 (2.24克, 10.82毫莫耳) 和製備物 5 (2.39, 10.82毫莫耳) 在二甲亞碲 (20毫升) 中加熱到 90℃ 24 小時。將反應混合物溶在乙酸乙酯 (200毫升) 中，用飽和食鹽水 (4 × 50 毫升) 萃洗及脫水 (MgSO_4)。將粗製物以層析術純化 (0–10% 甲醇／二氫

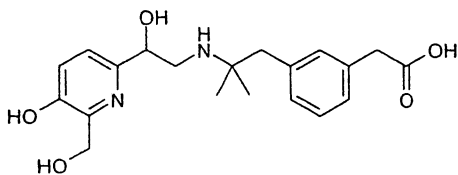
(63)

甲烷 + 1% 氨) 而得標色油 (1.96 克) 。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1.12 (6H, s), 1.55 (6H, s), 2.76 (2H, d), 2.82 – 2.89 (1H, m), 3.10 (1H, d), 3.60 (2H, s), 3.67 (3H, s), 4.72 – 4.79 (1H, bs), 7.05 – 7.10 (4H, m), 7.21 – 7.29 (2H, m) 。

MS (電噴) : m/z 429 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

製備 7 : (3 - { 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - 羥基
甲基吡啶 - 2 - 基) 乙胺基] - 2 - 甲基丙基 } 苯
基) 乙酸二鹽酸鹽



用氫氧化鋰 (1M, 10.1 毫升, 10.09 毫莫耳) 處理製備物 6 (2.16 克, 5.05 毫莫耳) / 四氫呋喃 (30 毫升) 並在室溫下攪拌 20 小時。加入鹽酸 (1M, 20 毫升, 20.0 毫莫耳) 且繼續攪拌 2 小時, 接著在 60°C 下一小時。真空移除溶劑且將該物質加到 SCX 管柱 (甲醇至 2M NH_3 / 甲醇), 再以層析術純化 (0 – 20% 甲醇 / 二氯甲烷 + 1% 氨) 而得黃色油狀物, 將其溶在四氫呋喃 (5 毫升) 內, 用氫氧化鋰 (1M 2.72 毫升, 2.72 毫莫耳) 處理並在室溫下攪拌 3 天。用鹽酸 (1M, 2.72 毫升, 2.72 毫莫耳) 中和反應混合物且移除溶劑。加入氫氧化鋰 (1M, 2.72 毫升, 2.72 毫莫耳) 且在室溫下攪拌該混合物 20 小時。用鹽酸 (4M, 二

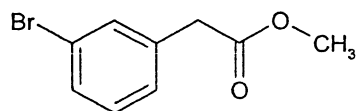
(64)

氧雜環己烷中，1毫升，4毫莫耳）中和反應混合物且移除溶劑而得黃色玻璃狀物（629毫克）。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.85 (6H, s), 3.05 (2H, s), 3.35 (1H, dd), 3.60 (1H, dd), 3.63 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.01–5.05 (1H, m), 7.14–7.26 (3H, m), 7.29–7.38 (2H, m), 7.45–7.50 (1H, m)。

MS (電噴) : m/z 375 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

製備 8 : (3-溴苯基)乙酸甲酯

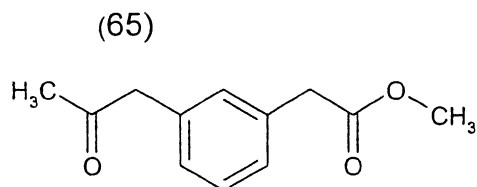


於 (3-溴苯基)乙酸 (20.0克，93毫莫耳) / 甲醇 (500毫升) 溶液中在 0℃ 氮氣下慢慢加入乙醯氯 (0.7毫升，9.3毫莫耳) 且使反應於 5 小時期間漸溫至室溫。真空移除溶劑並將剩餘油狀物再溶於二氯甲烷中，以硫酸鈉脫水且真空濃縮而得無色油狀標題化合物 (20.6克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 3.59 (2H, s), 3.70 (3H, s), 7.17–7.24 (2H, m), 7.37–7.45 (2H, m)。

LRMS ESI m/z 253 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

製備 9 : [3-(2-酮基丙基)苯基]乙酸甲酯

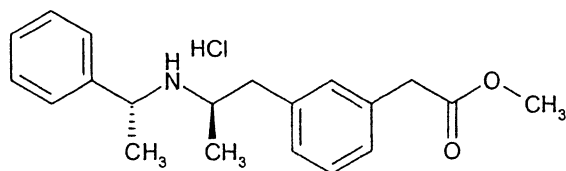


將甲氧化三丁錫（28.3毫升，98毫莫耳），製備8產物（15.0克，65毫莫耳）、乙酸異丙烯基（10.8毫升，98毫莫耳）、乙酸鈮（II）（750毫克，3.30毫莫耳）和三-鄰-甲苯基膦（2.0克，6.5毫莫耳）一起在甲苯（75毫升）中於100℃下攪拌5小時。於冷卻之後，用乙酸乙酯（160毫升）和4M氟化鉀水溶液（90毫升）稀釋反應，且攪拌15分鐘。將混合物濾過Arbocel®且分出有機相並真空濃縮。然後以管柱層析術在矽膠上用乙醚：戊烷，0-100至25：75，接著二氯甲烷，溶析純化而得淡黃色油狀標題化合物，產率94%（12.6克）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.69 (5H, s), 7.10 – 7.13 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.30 (1H, t)。

LRMS ESI: m/z 229 [M + Na] $^+$

製備10：〔3-（（2R）-2- { [（1R）-1-苯基乙基] 胺基 } 丙基）苯基〕乙酸甲酯鹽酸鹽



將製備9的產物（8.5克，41.2毫莫耳）、（R）- α -甲基苄胺（4.8毫升，37.2毫莫耳）、三乙醯氧基硼氫化鈉（11.6克，56毫莫耳）和乙酸（2.2毫升，38毫莫耳

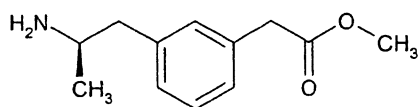
(66)

在二氯甲烷（400毫升）中的溶液置於室溫下攪拌48小時。經由添加飽和碳酸氫鈉溶液（200毫升）驟止反應混合物且攪拌到停止起泡為止。分出水相並用二氯甲烷（100毫升）萃取。然後將合併有機溶液以硫酸鎂脫水並真空濃縮。在矽膠上，用二氯甲烷：甲醇：氨，99：1：0.1至95：5：0.5溶析以管柱層析術純化而得非鏡像異構物（主要為R，R）4：1混合物，為淡黃色油狀物（8.71克）。用氯化氫（40毫升，1M，甲醇溶液，40毫莫耳）處理，接著，三次連續結晶化（異丙醚／甲醇）而得白色結晶固體標題化合物，50%產率，5.68克。

^1H NMR（400MHz， CD_3OD ） δ ：1.18（3H，d），1.68（3H，d），2.60–2.66（1H，m），3.15–3.26（1H，m），3.25–3.30（1H，m），3.31（3H，s），3.62（2H，s），4.59（1H，q），6.99–7.02（2H，m），7.17（1H，m），7.25–7.28（1H，m），7.48–7.52（5H，m）。

LRMS ESI m/z 312 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

製備 11：{ 3- [(2R) - 2- 胺基丙基] 苯基 } 乙酸甲酯



將製備 10 產物（7.69克，22毫莫耳）和甲酸鉍（6.94克，110毫莫耳）的溶液於20%氫氧化鉍／碳（2.00克）存在中加熱到75℃。90分鐘之後，將反應混合物冷卻到室溫，濾過 Arbocel® 並將濾液真空濃縮。將剩餘物在二氯甲烷（100毫升）與0.88氨（100毫升）之間分溶且分開液

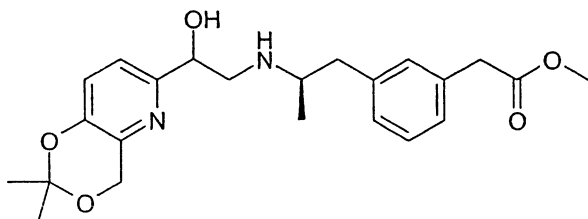
(67)

相。水相經二氯甲烷（100毫升）萃取且將合併有機溶液以硫酸鎂脫水及真空濃縮而得無色油狀標題化合物，為全量產率（4.78克）。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 1.06 (3H, d), 2.57 – 2.67 (2H, m), 3.05 – 3.12 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.67 (3H, s), 7.09 – 7.13 (3H, m), 7.23 – 7.27 (1H, t)。

LRMS ESI m/z 208 [M + H]⁺

製備 12：（3- {（2R）- 2- [2-（2，2- 二甲基 - 4H - [1，3] 二氧雜二烯并 [5，4-b] 吡啶 - 6- 基） - 2- 羥基乙胺基] 丙基 } 苯基) 乙酸甲酯



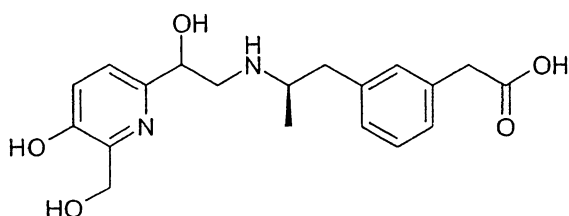
從製備 11 產物和 2，2- 二甲基 - 6- 環氧乙烷基 - 4H - [1，3] 二氧雜二烯并 [5，4-b] 吡啶，使用類似製備 6 之方法製備標題化合物，為棕色油（1.35 克，42%）。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.06 (3H, d), 1.52 (6H, s), 2.56 – 2.75 (3H, m), 2.83 – 3.04 (2H, m), 3.61/3.67 (3H, 2x s), 4.66 – 4.71 (1H, m), 4.74/4.78 (2H, 2x, s), 7.04 – 7.30 (6H, m)。

LRMS APCI m/z 415 [M + H]⁺

(68)

製備 13：（3- {（2R）- 2- [2- 羥基 - 2-（5- 羥基
- 6- 羥甲基 - 吡啶 - 2- 基）乙胺基] 丙基 } 苯
基）乙酸鹽酸鹽

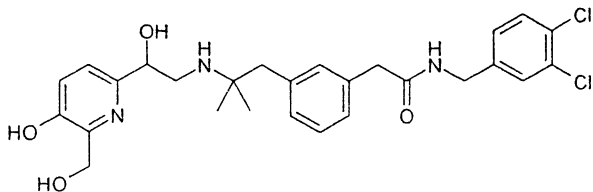


用氫氧化鋰（1M，6.52毫升，6.52毫莫耳）處理製備物 12（1.35克，3.26毫莫耳）／四氫呋喃（20毫升）且在室溫下攪拌40小時。加入鹽酸（1M，20毫升，20.0毫莫耳）且在60℃下繼續攪拌2小時。真空蒸發而得棕色玻璃狀物（2.94克，>100%）。

^1H NMR（ CD_3OD ，400MHz） δ ：1.28（3H，2x d），2.75 - 2.84（1H，m），3.26 - 3.34（1H，m），3.53 - 3.67（5H，m），4.97（2H，s），5.36（1H，dt），7.17 - 7.24（3H，m），7.80（1H，dt），7.88 - 7.95（2H，m）。

LRMS APCI m/z 361 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

實施例 1：N-（3，4-二氯苄基）- 2-（3- { 2-（2- 羥基 - 2-（5- 羥基 - 6- 羥甲基吡啶 - 2- 基）乙胺基 } - 2- 甲基丙基 } 苯基）乙醯胺



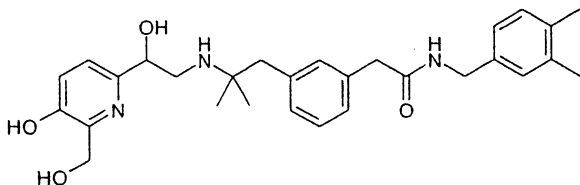
(69)

將製備物 7 (150 毫克, 342 微莫耳, 粗製物)、1- (3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽 (65 毫克, 342 微莫耳)、羥基苯并三唑水合物 (53 毫克, 342 微莫耳)、和三乙胺 (93 微升, 684 微莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中攪拌 10 分鐘後, 加入 3,4-二氯苄酯 (60 毫克, 342 微莫耳), 且在室溫下攪拌所得溶液 20 小時。移除溶劑且將產物溶在二氯甲烷 (20 毫升) 中, 用飽和碳酸氫鈉 (20 毫升)、食鹽水 (2 × 30 毫升) 萃取且脫水 (MgSO₄)。產物經層析術純化二次 (0-10% 甲醇 / 二氯甲烷 + 1% 氨) 而得黃色玻璃狀物 (15 毫克)。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.68 (2H, dd), 2.91 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 3.47 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.67 (1H, dd), 7.00-7.34 (9H, m)。

MS (APCI) : m/z 532/533/534 [M+H]⁺

實施例 2 : N- (3,4-二甲基苄基)-2- (3- {2- [2-羥基-2- (5-羥基-6-羥甲基吡啶-2-基) 乙胺基]-2-甲基丙基} 苯基) 乙醯胺



使用 3,4-二甲基苄基胺以實施例 1 概述之程序製備而得淡黃色泡沫物。

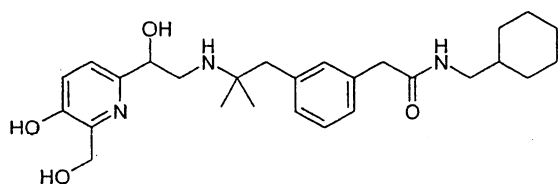
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1.07 (3H, s), 1.08

(70)

(3H , s) , 2.18 (3H , s) , 2.19 (3H , s) , 2.70 (2H , dd) , 2.91 (1H , dd) , 2.99 (1H , dd) , 3.52 (2H , s) , 4.27 (2H , s) , 4.69 (2H , s) , 4.71 (1H , dd) , 6.89 – 7.25 (9H , m) 。

MS (APCI) : m/z 492 [M + H] ⁺

實施例 3 : N-環己基甲基-2-(3-{2-[2-羥基-2-(5-羥基-6-羥基甲基吡啶-2-基)-乙基胺基]-2-甲基丙基}苯基)乙醯胺



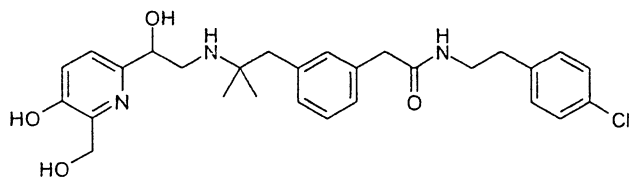
使用環己基甲胺以實施例 1 概述之程序製備而得淡黃色泡沫物。

¹H NMR (CD₃OD , 400MHz) δ : 0.81 – 0.94 (2H , m) , 1.09 (3H , s) , 1.11 (3H , s) , 1.14 – 1.27 (4H , m) , 1.84 – 1.86 (1H , m) , 1.59 – 1.72 (4H , m) , 2.71 (2H , dd) , 2.91 – 3.05 (4H , m) , 3.47 (2H , s) , 4.70 (2H , s) , 4.72 (1H , dd) , 7.05 (1H , d) , 7.12 – 7.26 (5H , m) 。

MS (APCI) : m/z 470 [M + H] ⁺

實施例 4 : N-[2-(4-氯苯基)乙基]-2-(3-{2-[2-羥基-2-(5-羥基-6-羥基甲基吡啶-2-基)]-2-甲基丙基}苯基)乙醯胺

(71)

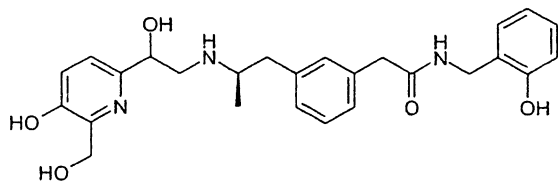


使用 4-氯苯基乙胺以實施例 1 中概述之程序製備而得淡黃色泡沫。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 2.69–2.80 (4H, m), 2.91 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 3.39 (2H, t), 3.43 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.72 (1H, dd), 7.05–7.14 (6H, m), 7.17–7.26 (4H, m)。

MS (APCI) : m/z 512/513/514 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

實施例 5 : N- (2-羥基苄基) -2- (3- { (2R) -2- [2-羥基-2- (5-羥基-6-羥甲基吡啶-2-基) 乙胺基] 丙基} 苄基) 乙醯胺



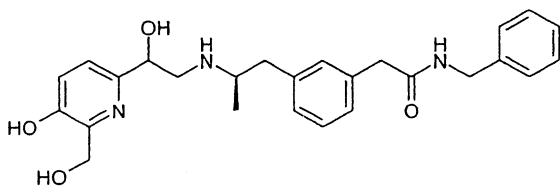
從製備 13 產物和 2-胺甲基苯酚，使用類似於實施例 1 之方法製備標題化合物，為淡黃色泡沫物 (28 毫克)。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1.06/1.07 (3H, 2x d), 2.56–2.66 (1H, m), 2.72–2.81 (1H, m), 2.86–3.09 (3H, m), 3.52/3.53 (2H, 2x s), 4.32/4.33 (2H, 2x s), 4.69/4.70 (2H, 2x s), 4.70–4.74 (1H, m), 6.70–6.78 (2H, m), 7.01–7.25 (8H, m)。

(72)

MS (APCI) : m/z 466 [M + H]⁺

實施例 6：N-苄基-2-（3- {（2R）-2- [2-羥基-2-（5-羥基-6-羥甲基吡啶-2-基）乙胺基]丙基} 苄基）乙醯胺

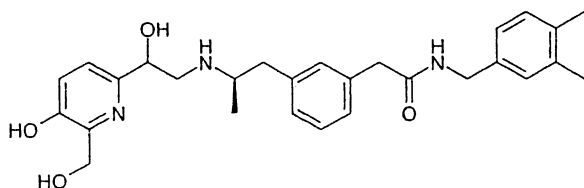


從製備 13 產物和苄胺，使用類似實施例 1 的方法製備標題化合物。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1.05/1.06 (3H, 2x d), 2.56–2.66 (1H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 2.84–3.10 (3H, m), 3.52/3.53 (2H, 2x s), 4.35/4.36 (2H, 2x s), 4.68/4.69 (2H, 2x s), 4.70–4.73 (1H, m), 7.02–7.28 (11H, m)。

MS (APCI) : m/z 450 [M + H]⁺

實施例 7：N-（3，4-二甲基苄基）-2-（3- {（2R）-2- [2-（2-羥基-2-（5-羥基-6-羥甲基-吡啶-2-基）-乙胺基]丙基} 乙醯胺



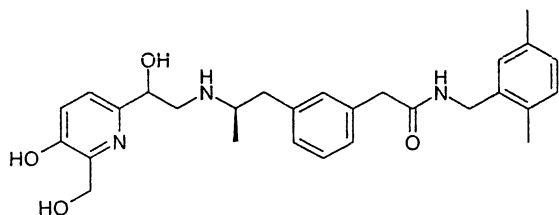
從製備 13 產物和 3，4-二甲基苄胺，使用類似實施例 1 的方法製備標題化合物。

(73)

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.06/1.07 (3H , 2x d) , 2.19/2.20 (6H , 2x s) , 2.55 – 2.66 (1H , m) , 2.70 – 2.80 (1H , m) , 2.84 – 3.10 (3H , m) , 3.50/3.51 (2H , 2x s) , 4.28/4.29 (2H , 2x s) , 4.67/4.68 (2H , 2x s) , 4.70 – 4.73 (1H , m) , 6.88 – 7.28 (9H , m) 。

MS (APCI) : m/z 478 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

實施例 8 : N – (2 , 5 – 二甲基苄基) – 2 – (3 – { (2R) – 2 – [2 – 羥基 – 2 – (5 – 羥基 – 6 – 羥甲基吡啶 – 2 – 基) 乙胺基] 丙基 } 苄基乙) 乙醯胺



從製備 13 產物和 2 , 5 – 二甲基苄胺 , 使用類似實施例 1 之方法製備標題化合物 。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.06/1.07 (3H , 2x d) , 2.18 (3H , 2x s) , 2.21 (3H , 2x s) , 2.56 – 2.66 (1H , m) , 2.70 – 2.80 (1H , m) , 2.82 – 3.08 (3H , m) , 3.51/3.52 (2H , 2x s) , 4.30/4.31 (2H , 2x s) , 4.68/4.69 (2H , 2x s) , 4.70 – 4.73 (1H , m) , 6.90 – 7.26 (9H , m) 。

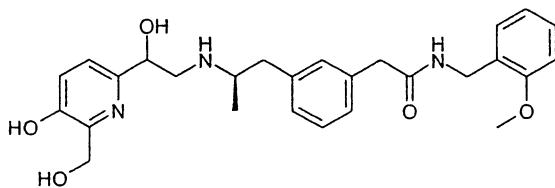
MS (APCI) : m/z 478 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

實施例 9 : 2 – (3 – { (2R) – 2 – [2 – 羥基 – 2 – (5 –

(74)

羥基 - 6 - 羥甲基吡啶 - 2 - 基) 乙胺基] 丙基 }

苯基) - N - (2 - 甲氧基苄基) 乙醯胺



從製備 13 產物和 2 - 甲氧基苄胺，使用類似於實施例 1 的方法製備標題化合物。

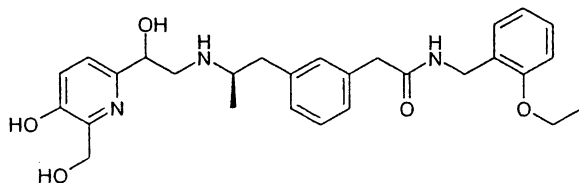
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.05/1.06 (3H, 2x d) , 2.56 - 2.66 (1H, m) , 2.70 - 2.80 (1H, m) , 2.81 - 3.10 (3H, m) , 3.51/3.52 (2H, 2x s) , 3.78 (3H, s) , 4.36/4.37 (2H, 2x s) , 4.68/4.69 (2H, 2x s) , 4.69 - 4.74 (1H, m) , 6.79 - 6.84 (1H, t) , 6.90 (1H, d) , 7.02 - 7.27 (8H, m) 。

MS (APCI) : m/z 480 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

實施例 10 : N - (2 - 乙氧基苄基) - 2 - (3 - { (2R)

- 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - 羥甲基

吡啶 - 2 - 基) 乙胺基] 丙基 } 苯基) 乙醯胺



從製備 13 產物和 2 - 乙氧基苄胺，使用類似於實施例 1 的方法，製備標題化合物。

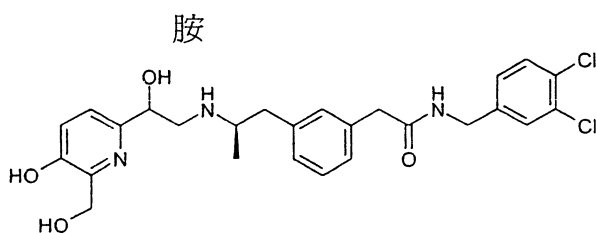
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.06/1.07 (3H, 2x d) , 1.34 (3H, t) , 2.56 - 2.66 (1H, m) , 2.70 - 2.80

(75)

(1H , m) , 2.82 – 3.10 (3H , m) , 3.54/3.55 (2H , 2x s) , 4.02 (2H , q) , 4.34/4.35 (2H , 2x s) , 4.70/4.71 (2H , 2x s) , 4.70 – 4.74 (1H , m) , 7.03 – 7.22 (1H , t) , 6.88 (1H , d) , 7.01 – 7.24 (8H , m) 。

MS (APCI) : m / z 494 [M + H] ⁺

實施例 11 : N – (3 , 4 – 二氯苄基) – 2 – (3 – { (2R)
– 2 – [2 – 羥基 – 2 – (5 – 羥基 – 6 – 羥甲基
– 吡啶 – 2 – 基) 乙胺基] 丙基 } 苯基) 乙醯



從製備 13 產物和 3 , 4 – 二氯苄胺 , 使用類似於實施例 1 的方法製備標題化合物。

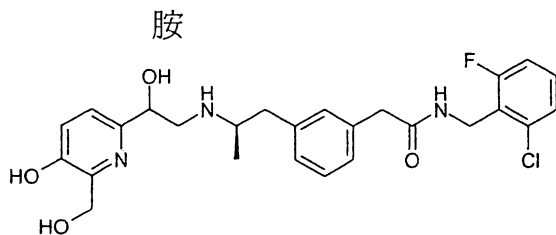
¹H NMR (CD₃OD , 400MHz) δ : 1.06/1.07 (3H , 2x s) , 2.56 – 2.66 (1H , m) , 2.70 – 2.80 (1H , m) , 2.81 – 3.10 (3H , m) , 3.54/3.55 (2H , 2x s) , 4.34/4.35 (2H , 2x s) , 4.70/4.71 (2H , 2x s) , 4.70 – 4.74 (1H , m) , 7.03 – 7.22 (7H , m) , 7.36 (1H , d) , 7.451 (1H , d) 。

MS (APCI) : m / z 518 [M + H] ⁺

實施例 12 : N – (2 – 氯 – 6 – 氟苄基) – 2 – (3 – { (2R)
– 2 – [2 – 羥基 – 2 – (5 – 羥基 – 6 – 羥甲

(76)

基吡啶-2-基)乙胺基]丙基}苯基)乙醯



從製備 13 產物和 2-氯-6-氟苄胺，使用類似於實施例 1 的方法，製備標題化合物。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1.06/1.07 (3H, 2x s), 2.55–2.63 (1H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 2.82–3.10 (3H, m), 3.47/3.48 (2H, 2x s), 4.54/4.55 (2H, 2x s), 4.69–4.70 (2H, 2x s), 4.70–4.73 (1H, m), 7.00–7.34 (9H, m)。

MS (APCI) : m/z 502 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

式 (1) 化合物作為強力 β 2 激動劑因而媒介平滑肌鬆弛之能力可經由測量 β 2 腎上腺素能受體刺激對於天竺鼠氣管條的電場刺激收縮之影響而測定。

天竺鼠氣管

將雄，Dunkin-Hartley 天竺鼠 (475–525 克) 經由 CO_2 窒息及從股動脈放血而殺死，並分離出氣管。從每一動物得到 4 份製備物，從緊接在咽喉下開始解剖且採取 2.5 公分長的氣管。經由從氣管肌對面的軟骨切割開氣管段，然後切出 3–4 軟骨環寬度的橫切片。將所得條狀製備物經由使用穿過上端和下端軟骨帶繫緊的棉線懸浮在 5 毫升器官槽內。將該等條在含有 $3\ \mu\text{M}$ 消炎痛 (Indomethacin) (

(77)

Sigma 17378) , 10 μ M Guanethidine (Sigma G8520) 和 10 μ M 胺 鹽 心 安 (Atenolol) (Sigma A7655) 的 修 飾 Krebs Ringer 緩 衝 液 (Sigma K0507) , 於 經 在 37°C 下 加 熱 且 用 95% O_2 / 5% CO_2 加 氣 下 平 衡 , 解 壓 20 分 鐘 後 施 加 1 克 的 起 始 張 力 。 再 使 製 備 物 平 衡 30 – 40 分 鐘 , 其 間 於 15 – 分 鐘 間 隔 將 彼 等 再 拉 張 (至 1 克) 兩 次 。 張 力 變 化 係 通 過 經 耦 接 到 數 據 收 集 系 統 (於 pfizer 訂 製 者) 之 標 準 等 長 標 導 器 (isometric transducer) 予 以 記 錄 且 鑑 別 。 於 張 力 平 衡 之 後 , 使 用 下 列 參 數 對 組 織 施 以 電 場 刺 激 (EFS) : 每 2 分 鐘 10 秒 串 , 0.1 ms 脈 寬 , 10 Hz 及 剛 好 最 大 的 電 壓 (25 伏) (於 整 個 實 驗 過 程 中 連 續 地) 。 對 於 在 氣 管 中 的 神 經 節 後 的 膽 素 激 導 性 神 經 施 加 之 EFS 導 致 平 滑 肌 之 單 相 收 縮 且 記 錄 到 牽 搦 高 度 (twitch height) 。 於 整 個 實 驗 中 都 利 用 蠕 動 泵 浦 系 統 (泵 浦 流 速 7.5 毫 升 / 分) 對 器 官 槽 持 續 地 注 入 上 述 Krebs Ringer 緩 衝 液 , 不 過 在 添 加 本 發 明 β 2 激 動 劑 時 , 在 累 積 投 藥 到 該 槽 的 時 間 內 則 停 止 該 泵 浦 , 並 在 記 錄 到 最 大 反 應 後 再 度 起 始 進 行 洗 清 期 。

力 價 與 效 益 評 估 用 之 實 驗 程 序

對 於 EFS 的 平 衡 之 後 , 停 止 蠕 動 泵 浦 , 且 用 單 劑 的 300 nM 異 丙 腎 上 腺 素 (isoprenaline) (Sigma 15627) “ 初 給 ” (prime) 該 等 製 備 物 以 建 立 就 收 縮 性 EFS 反 應 的 抑 制 作 用 而 計 之 最 大 回 應 。 然 後 於 40 分 鐘 期 間 洗 除 異 丙 腎 上 腺 素 。 於 初 給 和 洗 除 回 復 之 後 , 使 用 對 該 槽 使 用 半 log 濃

(78)

縮增量進行的累積大丸劑添加而對所有組織進行針對異丙腎上腺素的標準曲線（異丙腎上腺素曲線1）。所用濃縮範圍為 10^{-9} 至 10^{-6} M。於異丙腎上腺素曲線結束之時，再度洗清製備物40分鐘，才開始第二曲線，可針對異丙腎上腺素（作為內部對照）或對本發明 $\beta 2$ 激動劑，將對 $\beta 2$ 激動劑的回應表為EFS回應抑制的百分比。經由將抑制表為曲線1中異丙腎上腺素所誘導的最大抑制之百分比將 $\beta 2$ 激動劑的數據歸一化。本發明 $\beta 2$ 激動劑的 EC_{50} 值指的是產生一半的最大效應所需的化合物濃度。然後將本發明 $\beta 2$ 激動劑的數據表為以比例（ EC_{50} $\beta 2$ 激動劑）／（ EC_{50} 異丙腎上腺素）表為對異丙腎上腺素的相對力價。

$\beta 2$ 媒介功能活性之確定

試驗化合物的 $\beta 2$ 激動劑活性係使用上述程序予以確定，不過，在構成本發明 $\beta 2$ 激動劑曲線之前，用300 nM的ICI 118551（一種選擇性 $\beta 2$ 拮抗劑）將製備物預浸（最少45分鐘），導致在 $\beta 2$ 媒介效應的情況中，使試驗化合物的劑量回應曲線向右偏移。

根據另一替代方式，也可以經由測量產生對 $\beta 2$ 受體的半最大效應所需本發明化合物濃度（ EC_{50} ）來測定式（1）化合物對 $\beta 2$ 受體的激動劑力價。

化合物製備

將化合物的10 mM 100% DMSO（二甲亞砜）儲液稀

(79)

釋到所需的在4% DMSO內之最高劑量。使用此最高劑量來構成10-點半-log稀釋曲線，全部都是在4% DMSO中。於每一實驗及每一板上的對照孔槽中都使用異丙腎上腺素（Sigma，I-5627）作為標準品。將數據表為異丙腎上腺素回應%。

細胞培養

可重組地表現人類 β 2腺上腺素受體的CHO（田鼠卵巢）細胞（得自Kobilka et al., PNAS 84: 46-50, 1987與Bouvier et al., Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHO β 2）係在補充10%胎牛血清（Sigma，F4135，Lot 90K8404 Exp 09/04），2 mM葡萄糖胺（Sigma，G7513），500微克／毫升的geneticin G418硫酸鹽（Sigma，G7034）和10微克／毫升的嘌呤黴素（puromycin）（Sigma，P8833）之Dulbeccos MEM／NUT MIX F12（Gibco，21331-020）中生長。細胞係經接種培養到約90%匯合率以供試驗所用。

檢定方法

將25微升／洞的每一劑量之化合物轉移劑cAMP-Flashplate®（NEN，SMP004B）之內，以10% DMSO作為底部對照樣及以100 nM異丙腎上腺素作為最大值對照樣。經由添加25微升／洞的PBS將此稀釋1:2。將細胞用胰蛋白酶處理（0.25%，Sigma，T4049），用（Gibco，

(80)

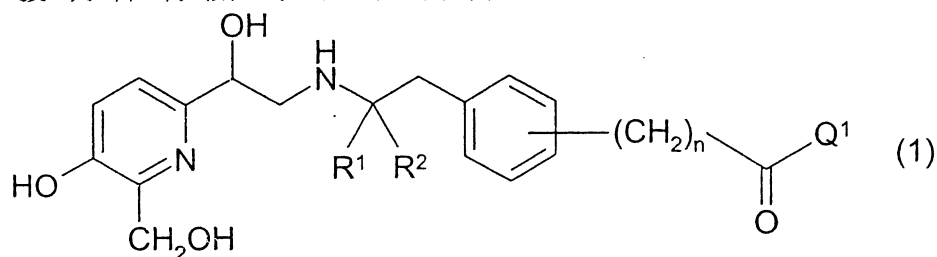
14040 - 174) 洗清，且再懸浮於刺激緩衝液 (NEN, SMP004B) 中得 1×10^6 細胞 / 毫升 CHO h β 2。以 50 微升 / 洞細胞溫浸化合物一小時。然後經由添加 100 微升 / 洞的偵檢緩衝液 (NEN, SMP004B) (內部 $0.18 \mu\text{Ci}$ / 毫升的 ^{125}I - cAMP (NEN, NEX - 130)) 以溶裂細胞且將諸板置於室溫下再溫浸 2 小時。使用 Topcount NXT (Packard) 以正常計數效率 1 分鐘定量測定結合到 Flashplate® 的 ^{125}I - cAMP 之量。將劑量 - 回應數據表為 % 異丙腎上腺素活性且使用 4 參數 S 形配合 (4 parameter sigmoidal fit) 予以配合。

如此發現本發明式 (1) 化合物 (實施例 1 至 12) 顯示出低於 5 nM 的 β 2 cAMP EC_{50} 。

五、中文發明摘要

發明名稱：用於治療疾病之化合物

本發明係有關式 (1) 化合物



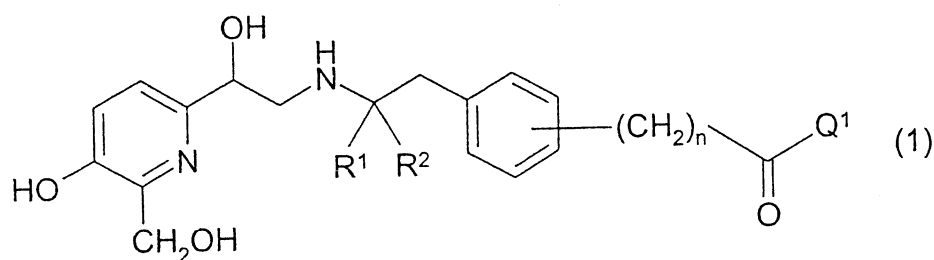
及有關此等衍生物之製法，製備此等衍生物所使用之中間體，含有此等衍生物之組成物，及此等衍生物之用途。本發明之化合物可用於多種疾病、失調及症狀，特別是發炎性、過敏性和呼吸道疾病、失調及症狀。

六、英文發明摘要

發明名稱：

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF DISEASES

The invention relates to compounds of formula (1)

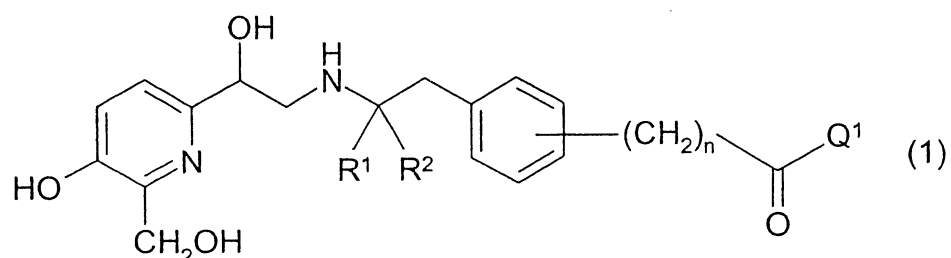
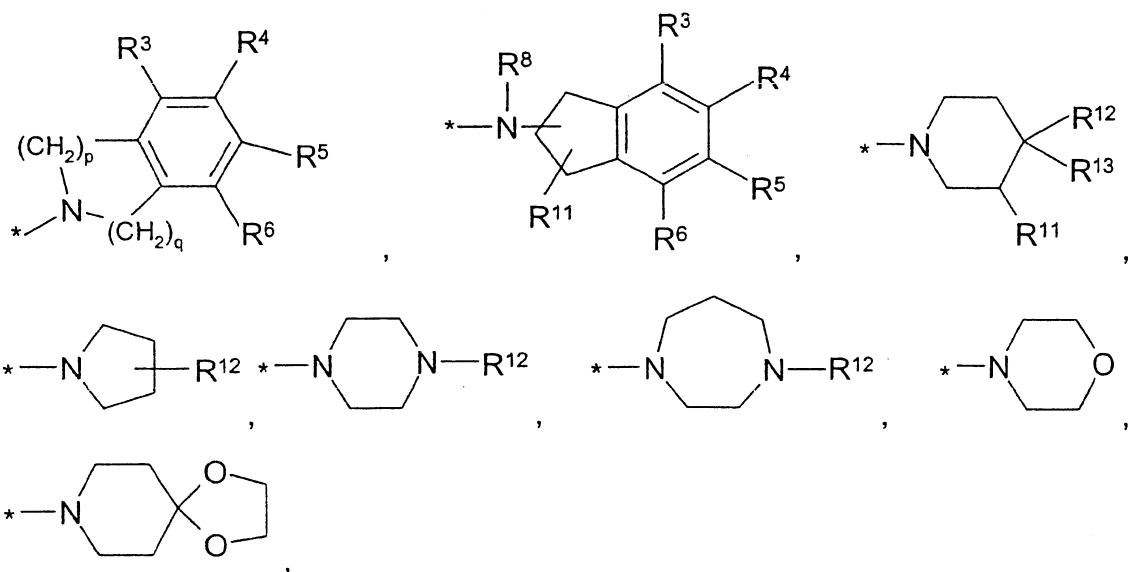


and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives. The compounds according to the present invention are useful in numerous diseases, disorders and conditions, in particular inflammatory, allergic and respiratory diseases, disorders and conditions.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種式 (1) 化合物：

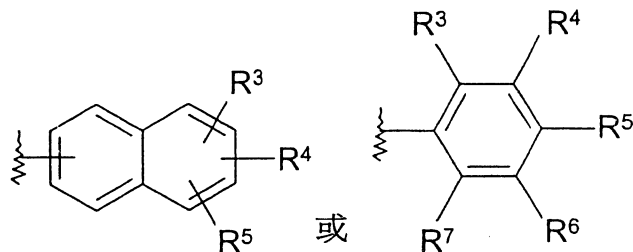
其中該 $(\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{O})\text{Q}^1$ 基係在間位或對位，— R^1 和 R^2 係獨立地選自 H 和 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基，— n 為 0、1 或 2 且— Q^1 為選自下列之基團：或 $*\text{NR}^8 - \text{Q}^3$ ，其中— p 為 1 或 2 且 q 為 1 或 2— Q^2 為一單鍵或視情況有 OH 取代基的 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 伸烷基，— R^8 為 H 或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基且，— Q^3 為視情況含 NR^9R^{10} 、 OR^9 或苯氧基取代基之 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基，

— A 係選自：

(2)

。 $C_3 - C_{10}$ 環烷基，該環烷基視情況以 1 或 2、3 或 4 個，碳原子橋聯，且視情況含一羥基取代基；

。 - 5 至 6 員雜環基，視情況為芳族者，含有 1 或 2 個選自 O、N 或 S 中的雜原子，視情況含一或 2 個選自 $C_1 - C_4$ 烷基、苄基和環丙基甲基之取代基或



基，喹啉基或異喹啉基

- R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 為相同或相異者且係選自 H、 $C_1 - C_4$ 烷基、 OR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、鹵基、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NHCOR^{10}$ 和視情況有 OH 取代基之苯基；

- R^9 和 R^{10} 係相同或相異者且係選自 H 或 $C_1 - C_4$ 烷基之中者

- R^{11} 係選自 H 或 OH，且

- R^{12} 和 R^{13} 為相同或相異者且為選自 H；視情況含 OR^9 取代基之 $C_1 - C_4$ 烷基； $C(=O)NH_2$ ； $C(=O)CH_3$ 、

$N(CH_3)C(=O)CH_3$ ； $C(=O)OR^9$ ；視情況含鹵素取代基之苯基；視情況含 CN 取代基之吡啶基；及視情況含 $C_1 - C_4$ 烷基之嘔二唑基；且

- * 表對羰基的接點；

或，若恰當時，彼等的藥學上可接受之鹽類及／或異構物、互變異構物、溶劑合物或同位素變異體。

(3)

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 Q^2 為一單鍵。

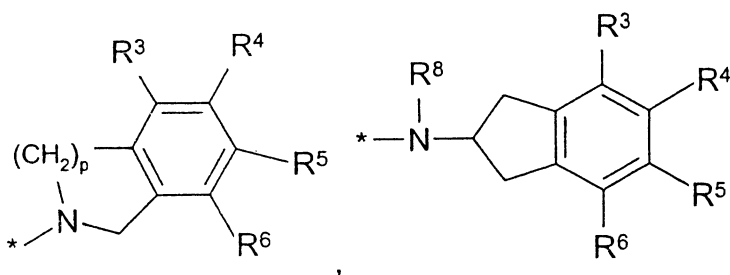
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 A 係選自嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌啉基或吡啶基，該等基視情況含一甲基取代基。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 A 係選自視情況含一或二個 $C_1 - C_4$ 烷基取代基的吡啶基者。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 Q^1 為 $*NR^8 - Q^3$ 。

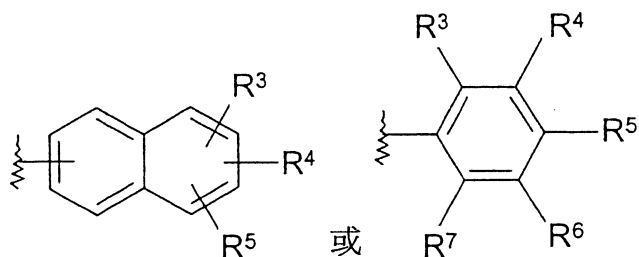
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

- (CH_2)_n - C(=O) - Q^1 基係在間位或對位，
- R^1 和 R^2 獨立地選自 H 和 $C_1 - C_4$ 烷基；
- n 為 0、1 或 2
- Q^1 為選自下列的基



與 $* - NR^8 - Q^2 - A$ ，其中 p 為 1 或 2， Q^2 為 $C_1 - C_4$ 伸烷基， R^8 為 H 或 $C_1 - C_4$ 烷基且 A 為吡啶基； $C_3 - C_{10}$ 環烷基，該環烷基視需要以 1，2，3 或 4 個碳原子橋聯，四氫哌喃基、哌啶基、四氫硫代哌喃基或下列基

(4)



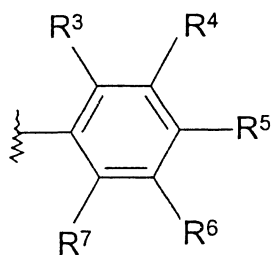
— R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 為相同或相異者且係選自下列之中者： H 、 $C_1 - C_4$ 烷基、 OR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、鹵基、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NHCOR^{10}$ 和視情況 OH 取代基之苯基；

— R^9 和 R^{10} 為相同或相異者且為選自 H 或 $C_1 - C_4$ 烷基且*表對羰基的接點，

或，恰當時，彼等的藥學上可接受之鹽類及／或異構物、互變異構物、溶劑合物或同位素變異物。

7. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其中 Q^1 為
* — $NH - Q^2 - A$ 基，其中 A 為環己基或金剛烷基。

8. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其中 Q^1 為
* — $NH - Q^2 - A$ 基，其中 A 為下式基



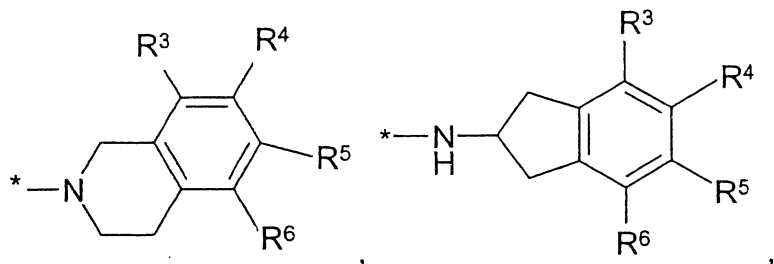
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 係相同或相異者且為選自 H 、 $C_1 - C_4$ 烷基、 OR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、鹵基、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NHCOR^{10}$ 和苯基，但其限制條件為 R^3 至 R^7 中至少有2者等於 H ；

(5)

其中 R^9 和 R^{10} 為相同或相異者且為選自 H 或 $C_1 - C_4$ 烷基者。

9. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 Q^2 為 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、或 $-(CH_3)_2-$ 。

10. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 Q^1 為



其中 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 皆為 H。

11. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其中 R^1 為 CH_3 且 R^2 為 CH_3 。

12. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其中 n 為 0 或 1。

13. 一種申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物之 (R, R) - 立體異構物。

14. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其中該 $(CH_2)_n - C(=O)Q^1$ 基係在間位處。

15. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自下列所構的群組之中者：

N-苄基 - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺；

N-環丙基 - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2

(6)

— 甲基丙基 } 苯基 } 乙醯胺 ;

2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — [5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基 } 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基 } 苯基 } — N — [(1R , 2S) — 2 — (羥基甲基) 環己基] 乙醯胺 ;

2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — [5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基 } 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基 } 苯基 } — N — (3 — 嗎啉 — 4 — 基丙基) 乙醯胺 ;

2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — [5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基 } 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基 } 苯基 } — N — (吡啶 — 2 — 基甲基) 乙醯胺 ;

2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — [5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基 } 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基 } 苯基 } — N — (2 — 嗎啉 — 4 — 基乙基) 乙醯胺 ;

2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — [5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基 } 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基 } 苯基 — N — 異丙基乙醯胺 ;

N — (4 — 氯苄基) — 2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — [5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基 } 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基 } 苯基 } 乙醯胺 ;

N — [2 — (二甲胺基) 乙基] — 2 — { 3 — [2 — ({ 2 — 羥基 — 2 — [5 — 羥基 — 6 — (羥基甲基) 吡啶 — 2 — 基 } 乙基 } 胺基) — 2 — 甲基丙基 } 苯基 } 乙醯胺 ;

N — [2 — (二乙胺基) 乙基] — 2 — { 3 — [2 — ({

(7)

2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙酰胺;

N-[3-(二甲胺基)丙基]-2-{3-[2-(2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙酰胺;

2-{3-[2-(2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-戊基乙酰胺;

2-{3-[2-(2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-乙酰胺;

N-(2,4-二氯苄基)-2-{3-[2-(2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙酰胺;

N-(3,4-二氯苄基)-2-{3-[2-(2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙酰胺;

2-{3-[2-(2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(4-氧基苄基)乙酰胺;

N-(2-羟基乙基)-2-{3-[2-(2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙酰胺;

2-{3-[2-(2-羟基-2-[5-羟基-6-(

(8)

羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-丙基乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(3-甲氧基丙基)乙醯胺;

N-環丁基-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-{(1R)-1-(1-萘基)乙基}乙醯胺;

N-2,3-二氫-1H-茚-1-基-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-[2-(1-甲基吡啶-2-基)乙基]乙醯胺;

N-(4-氟苄基)-2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}乙醯胺;

2-{3-[2-({2-羥基-2-[5-羥基-6-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-(4-苯基丁基)乙醯胺;

(9)

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (3 - 甲氧基苄基) 乙醯胺 ;

N - (3 - 乙氧基丙基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (3, 4, 5 - 三甲氧基苄基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (4 - (三氟甲基) 苄基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [2 - (三氟甲基) 苄基] 乙醯胺 ;

N - (3, 5 - 二甲氧基苄基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (2 - 苯氧基乙基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [(1S) - 2 - 羥基 - 1 - 甲基乙基] 乙醯胺

(10)

;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [(1S) - 1 - (羥基甲基) - 2 - 甲基丙基] 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [(1S , 2S) - 1 - (羥基甲基) - 2 - 甲基丁基] 乙醯胺 ;

N [(1R) - 1 - 苄基 - 2 - 羥基乙基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [(1R) - 1 - (羥基甲基) 丙基] 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - [(1S) - 1 - (羥基甲基) - 2 , 2 - 二甲基丙基] 乙醯胺 ;

N - [(1S) - 2 - 環己基 - 1 - (羥基甲基) 乙基] - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

(11)

N - [(1S , 2R) - 2 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫 - 1H - 茛
- 1 - 基] - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基
- 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲
基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基
甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基]
苯基 } - N - (2 - 丙氧基乙基) 乙醯胺 ;

N - (4 - 羥基環己基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥
基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基
} 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基
甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基]
苯基 } - N - (3 - 丙氧基丙基) 乙醯胺 ;

N - 乙基 - N - (2 - 羥基乙基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

1 - ({ 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基
甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基
] 苯基 } 哌啶 - 4 - 羧醯胺 ;

6 - { 2 - [(2 - { 3 - [2 - (4 - 乙醯基哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基乙基] 苯基 } - 1 , 1 - 二甲基乙基) 胺基
] - 1 - 羥基乙基 } - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇 ;

6 - { 2 - [(2 - { 3 - [2 - (3 , 4 - 二羥基異喹啉
- 2 (1H) - 基) - 2 - 酮基乙基] 苯基 } - 1 , 1 - 二甲

(12)

基乙基)胺基]-1-羟基乙基]-2-(羟基甲基)吡啶-3-醇;

N-苄基-2-{3-[2-({2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-甲基乙醯胺;

6-{1-羟基-2-{ [(2-{2-[4-(2-羟基乙基)-哌啶-1-基]-2-酮基乙基}苯基)-1,1-二甲基乙基]胺基]-2-(羟基甲基)吡啶-3-酮};

6-{2-{ [2-(3-[2-(4-(4-氨基苯基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-酮基乙基]苯基)-1,1-二甲基乙基]胺基]-1-羟基乙基)-2-(羟基甲基)吡啶-3-醇};

6-{2-{ [1,1-二甲基-2-{3-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-酮基乙基]苯基)乙基]胺基]-1-羟基乙基]-2-(羟基甲基)吡啶-3-醇};

2-{3-[2-({2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]-乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-甲基-N-(2-苯基乙基)乙醯胺;

6-{2-[1,1-二甲基-2-{3-[2-酮基-2-(4-吡啶-2-基哌啶-1-基)乙基]苯基]胺基]-1-羟基乙基)-2-(羟基甲基)吡啶-3-醇};

N-[3-(二甲胺基)-丙基]-2-{3-({2-羟基-2-[5-羟基-6-(羟基甲基)吡啶-2-基]乙基}胺基)-2-甲基丙基]苯基}-N-甲基乙醯胺;

(13)

N - (2 - 羥基乙基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - 丙基丙醯胺 ;

N - [2 - (二乙胺基) 乙基] - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] - 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - 甲基乙醯胺 ;

6 - { 2 - { (1, 1 - 二甲基 - 2 - { 3 - [2 - (4 - 甲基 - 1, 4 - 二氮雜草 - 1 - 基) - 2 - 酮基乙基] 苯基) 胺基] - 1 - 羥基乙基) - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇 ;

6 - [2 - ({ 1, 1 - 二甲基 - 2 - [3 - (嗎啉 - 4 - 基 - 2 - 酮基乙基] 苯基) 乙基 } 胺基) - 1 - 羥基乙基) - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇 ;

6 - [2 - ({ 1, 1 - 二甲基 - 2 - [3 - (2 - 嗎啉 - 4 - 基 - 2 - 酮基乙基] 苯基) 乙基 } 胺基) - 1 - 羥基乙基) - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - [5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - 甲基 - N - [(1S) - 1 - 苯基乙基] 乙醯胺 ;

6 - [2 - ({ 1, 1, - 二甲基 - 2 - [3 - (2 - 酮基 - 2 - 哌啶 - 1 - 基乙基) 苯基] 乙基 } 胺基) - 1 - 羥基乙基) - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇 ;

6 - (1 - 羥基 2 - { [2 - (3 - { 2 - [(3R) - 3 -

(14)

羥基吡咯 - 1 - 基) - 2 - 酮基乙基 } 苯基) - 1 , 1 - 二甲基乙基) 胺基 } 乙基) - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇 ;

6 - (1 - 羥基 - 2 - { [2 - (3 - { 2 - [3R) - 3 - 羥基哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基乙基 } 苯基) - 1 , 1 - 二甲基乙基] 胺基 } 乙基) - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇 ;

6 - { 2 - [(2 - { 3 - [2 - (4 - 乙醯基 - 1 , 4 - 二氮雜草 - 1 - 基) - 2 - 酮基乙基] 苯基 } - 1 , 1 - 二甲基乙基) 胺基] - 1 - 羥基乙基 } - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇 ;

6 - (1 - 羥基 - 2 - { [2 - (3 - { 2 - (4 - (羥基甲基) 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 酮基乙基 } 苯基) - 1 , 1 - 二甲基乙基] 胺基 } 乙基) - 2 - (羥基甲基) 吡啶 - 3 - 醇 ;

N - [1 ({ 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯基) 吡咯啶 - 3 - 基 } - N - 甲基乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (2 - 甲氧基乙基) - N - 丙基乙醯胺 ;

N - 乙基 - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯基) - N - (2 - 甲氧基乙基) 乙醯胺 ;

(15)

N - [3 (二甲胺基) - 2 , 2 - 二甲基丙基] - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 } 苯基 } 乙醯胺 ;

N - [3 - 氟 - 5 - (三氟甲基) 苄基] - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 } 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 } 苯基 } - N - [(1S) - 1 - (羥基甲基) - 3 - 甲基丁基] 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 } 苯基 } - N - [(1S) - 2 - 羥基 - 1 - 苯基乙基] 乙醯胺 ;

N , N - 二乙基 - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 } 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 } 苯基 } - N - 1H - 吡啶 - 5 - 基乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基 } 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基 } 苯基 } - N - (5 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙醯胺 ;

(16)

N - (環己基甲基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

4 - ({ 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯基) 哌啶 - 1 - 羧酸乙酯 ;

N - (5 - 氯吡啶 - 2 - 基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (6 - 甲基吡啶 - 2 - 基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (3 - 甲基吡啶 - 2 - 基) 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - 異喹啉 - 1 - 基乙醯胺 ;

N - (4 , 6 - 二甲基吡啶 - 2 - 基) - 2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } 乙醯胺 ;

2 - { 3 - [2 - ({ 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙基 } 胺基) - 2 - 甲基丙基] 苯基 } - N - (2 - 甲氧基苄基) 乙醯胺 ;

(17)

$N - \{ (1S) - 1 - \text{苄基} - 2 - \text{羥基乙基} \} - 2 - \{ 3 - [2 - (\{ 2 - \text{羥基} - 2 - (5 - \text{羥基} - 6 - (\text{羥基甲基}) \text{吡啶} - 2 - \text{基}) \text{乙基} \} \text{胺基}) - 2 - \text{甲基丙基}] \text{苯基} \} \text{乙醯胺} ;$

$N - (1 - \text{乙基} - 1H - \text{吡啶} - 5 - \text{基}) - 2 - \{ 3 - [2 - (\{ 2 - \text{羥基} - 2 - (5 - \text{羥基} - 6 - (\text{羥基甲基}) \text{吡啶} - 2 - \text{基}) \text{乙基} \} \text{胺基}) - 2 - \text{甲基丙基}] \text{苯基} \} \text{乙醯胺} ;$

$N - (1, 3 - \text{二甲基} - 1H - \text{吡啶} - 5 - \text{基}) - 2 - \{ 3 - [2 - (\{ 2 - \text{羥基} - 2 - (5 - \text{羥基} - 6 - (\text{羥基甲基}) \text{吡啶} - 2 - \text{基}) \text{乙基} \} \text{胺基}) - 2 - \text{甲基丙基}] \text{苯基} \} \text{乙醯胺} ;$

$N - (3 - \text{氟苄基}) - 2 - \{ 3 - [2 - (\{ 2 - \text{羥基} - 2 - (5 - \text{羥基} - 6 - (\text{羥基甲基}) \text{吡啶} - 2 - \text{基}) \text{乙基} \} \text{胺基}) - 2 - \text{甲基丙基}] \text{苯基} \} \text{乙醯胺} ;$

$1 - (\{ 3 - [2 - (\{ 2 - \text{羥基} - 2 - (5 - \text{羥基} - 6 - (\text{羥基甲基}) \text{吡啶} - 2 - \text{基}) \text{乙基} \} \text{胺基}) - 2 - \text{甲基丙基}] \text{苯基} \} \text{乙醯胺}) - L - \text{脯胺醯胺} ;$

$6 - \{ 2 - [(2 - \{ 3 - [2 - (5 - \text{胺基} - 3 - \text{第三丁基} - 1H - \text{吡啶} - 1 - \text{基}) - 2 - \text{酮基乙基}] \text{苯基} \} - 1, 1 - \text{二甲基乙基}) \text{胺基}] - 1 - \text{羥基乙基} \} - 2 - (\text{羥基甲基}) \text{吡啶} - 3 - \text{醇} ;$

$2 - \{ 3 - [2 - (\{ 2 - \text{羥基} - 2 - (5 - \text{羥基} - 6 - (\text{羥基甲基}) \text{吡啶} - 2 - \text{基}) \text{乙基} \} \text{胺基}) - 2 - \text{甲基丙基}] \text{苯基} \} - N - \{ (1S) - 1 - \text{苄基乙基} \} \text{乙醯胺} ;$

(18)

N - (3 , 4 - 二 甲 基 苺 基) - 2 - (3 - { 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基 甲 基) 吡 啶 - 2 - 基] 乙 基 } 胺 基) - 2 - 甲 基 丙 基 } 苯 基 } 乙 醯 胺 ;

N - [2 - (4 - 氯 苯 基) 乙 基] - 2 - (3 - { 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基 甲 基) 吡 啶 - 2 - 基] 乙 基 } 胺 基) - 2 - 甲 基 丙 基 } 苯 基 } 乙 醯 胺 ;

6 - { 2 - [(2 - { 3 - (2 - (1 , 4 - 二 氧 雜 - 8 - 氮 雜 螺 [4.5] 癸 - 8 - 基) - 2 - 酮 基 乙 基 } 苯 基 } - 1 , 1 - 二 甲 基 乙 基) 胺 基] - 1 - 羥基 乙 基 } - 2 - (羥基 甲 基) 吡 啶 - 3 - 醇 ; 及

N - (2 - 羥基 苺 基) - 2 - (3 - { 2 - [(2R) - 2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基 甲 基) 吡 啶 - 2 - 基] 乙 胺 基 } 丙 基 } 苯 基) 乙 醯 胺 ;

N - 苺 基 - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基 甲 基) 吡 啶 - 2 - 基] 乙 胺 基 } 丙 基 } 苯 基) 乙 醯 胺 ;

N - (3 , 4 - 二 甲 基 苺 基) - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基 甲 基) 吡 啶 - 2 - 基] 乙 胺 基 } 丙 基 } 苯 基) 乙 醯 胺 ;

N - (2 , 5 - 二 甲 基 苺 基) - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基 甲 基) 吡 啶 - 2 - 基] - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基 甲 基) 吡 啶 - 2 - 基] 乙 胺 基 } 丙 基 } 苯 基) 乙 醯 胺 ;

(19)

2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) - N - (2 - 甲氧基苄基) 乙醯胺 ;

N - (2 - 乙氧基苄基) - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) 乙醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二氯苄基) - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - (羥基甲基) 吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) 乙醯胺 , 及

N - (2 - 氯 - 6 - 氟苄基) - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [2 - 羥基 - 2 - (5 - 羥基 - 6 - 羥基甲基吡啶 - 2 - 基] 乙胺基 } 丙基 } 苯基) 乙醯胺。

16. 一種治療病、失調及症狀之藥學組成物，其包括至少有效量的申請專利範圍第1至10項中任一項之式(1)化合物或自彼衍生的藥學上可接受之鹽。

17. 根據申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物或自彼衍生的藥學上可接受之鹽或彼等之組成物，其係用於作為醫藥品。

18. 一種申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物或自彼衍生的藥學上可接受之鹽或彼等之組成物於製造用於治療選自下述之疾病、失調及症狀的藥物上之用途：

- 任何類型、病源、或發病原理之喘哮，特別是選自異位性喘哮、非一異位性喘哮、過敏性喘哮、異位性支氣管IgE-媒介喘哮、支氣管喘哮、自發性喘哮、真喘哮，

(20)

由病理學障礙引起的內固性喘哮、未知或不明顯肇因的自發性喘哮、非異位性喘哮、支氣管炎性喘哮、氣腫性喘哮、運動誘發性喘哮、過敏原誘發性喘哮、冷空氣誘發性喘哮、職業性喘哮，由細菌、真菌、原蟲、或病毒傳染所引起的傳染性喘哮、非過敏性喘哮、初發性喘哮、哮鳴嬰兒徵候群和細支氣管炎所構成的群組中之喘哮，

- 慢性或急性支氣管縮小、慢性支氣管炎、小氣道堵塞、和氣腫，

- 任何類型，病源、或發病原理之堵塞性或炎性氣道疾病，特別是選自慢性嗜伊紅性肺炎、慢性堵塞性肺炎疾病（COPD），包括慢性支氣管炎、肺氣腫或與COPD有關或無關聯的呼吸困難之COPD，具有不可逆性，進展性氣道堵塞的特徵之COPD、成人呼吸窘迫徵候群（ARDS），因其他藥物治療所致空氣道活動過度之增重及與肺高血壓相關的氣道疾病所構成的群組中之一員的堵塞性或炎性氣道疾病，

- 任何類型，疾源或發病原理三支氣管炎，特別是選自急性支氣管炎、急性喉氣管炎、花生性支氣管炎、黏膜支氣管炎、浮膜支氣管炎、乾性支氣管炎、傳染性喘哮支氣管炎、產出性支氣管炎、葡萄球菌或鏈球菌性支氣管炎及肺胞性支氣管炎，

- 急性肺傷害，

- 任何類型，疾源、或發病原理之支氣管擴張，特別是選自柱狀支氣管擴張、囊狀支氣管擴張、梭形支氣管擴

(21)

張、毛細管支氣管擴張、囊型支氣管擴張、乾性支氣管擴張和濾泡性支氣管擴張所構成的群組中之一者的支氣管擴張。

19. 一種申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物與選自下列之其他治療劑之組合物：

(a) 5-脂肪氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂肪氧合酶活化性蛋白質(FLAP)拮抗劑，

(b) 白三烯拮抗劑(LTRAS)包括LTB₄、LTC₄、LTD₄和LTE₄的拮抗劑，

(c) 組織胺受體拮抗劑包括H₁和H₃拮抗劑，

(d) α_1 -和 α_2 -腎上腺素受體激動劑血管收縮劑擬交感劑供解除充血用者，

(e) 蕁毒鹼M3受體拮抗劑或抗膽鹼能劑，

(f) PDE抑制劑，如PDE3、PDE4和PDE5抑制劑，

(g) 茶鹼，

(h) 色甘酸鈉(Sodium cromoglycate)，

(i) COX抑制劑包括非選擇性和選擇性COX-1或COX-2抑制劑(NSAIDs)，

(j) 口服和吸入的糖皮質類固醇，例如DAGR(類皮質激素受體的解離激動劑)，

(k) 對抗內源性炎性實體的單株抗體活性劑，

(l) 抗-腫瘤壞血因子(anti-TNF- α)劑，

(m) 黏著分子抑制劑包括VLA-4拮抗劑，

(n) 激肽- β_1 -和 β_2 -受體拮抗劑，

(22)

(o) 免疫抑制劑，

(p) 基質金屬蛋白酶 (MMPs) 抑制劑，

(q) 速激肽 (tachykinin) NK_1 ， NK_2 和 NK_3 受體拮抗劑，

(r) 彈性蛋白酶抑制劑，

(s) 腺苷 A_{2a} 受體激動劑，

(t) 尿酸酶抑制劑，

(u) 作用於多巴胺受體的化合物，如 D_2 激動劑，

(v) $NF-\kappa B$ 途徑調制劑，如 IKK抑制劑，

(w) 細胞介素信令途徑的調制劑，例如 p38 MAP激酶，syk激酶或 JAK激酶抑制劑，

(x) 可歸類為黏液溶劑或止咳藥之藥劑，及

(y) 抗生素。

七、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

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

