



發明專利說明書

97年12月22日修正頁

(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：971324P6

C07C 291/28, 269/06,

※申請日期：97.8.26

※IPC 分類：

A61K 31/27, A61P 11/00

一、發明名稱：(中文/英文)

胺甲酸酯立體異構物

CARBAMATE STEREOISOMER

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑟帕寇公司 / Sepracor Inc.

代表人：(中文/英文)

馬修 P. 布理斯查克 / BLISCHAK, Matthew P.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州 01752-7010 瑪巴羅市水攤路 84 號

84 Waterford Drive, Marlborough, MA 01752-7010, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 克雷格 R. 阿伯林 / ABOLIN, CRAIG R.

2. H. 史考特 威金生 / WILKINSON, H. SCOTT

3. 保羅 馬格林 / MCGLYNN, PAUL

4. 威廉 K. 馬畢卡 / MCVICAR, WILLIAM K.

國籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.

2. 加拿大 / CANADA

3. 英國 / U.K.

4. 美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國、2007.08.28、60/966,391

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

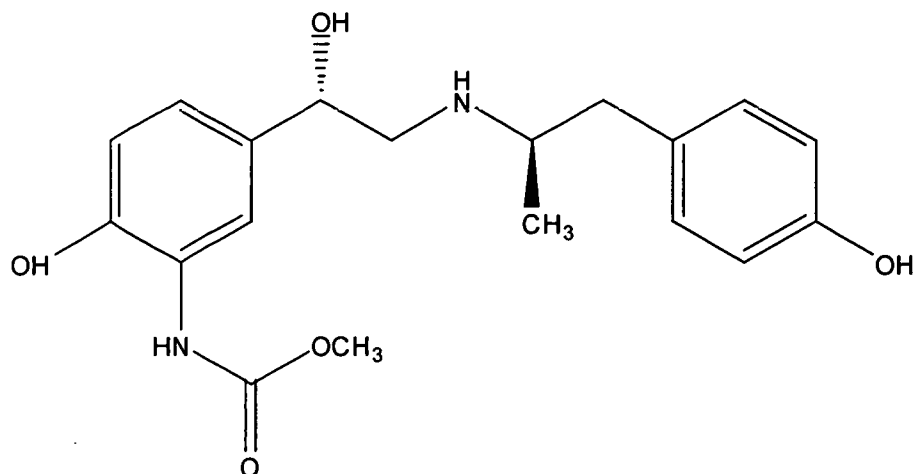
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

式(I)化合物

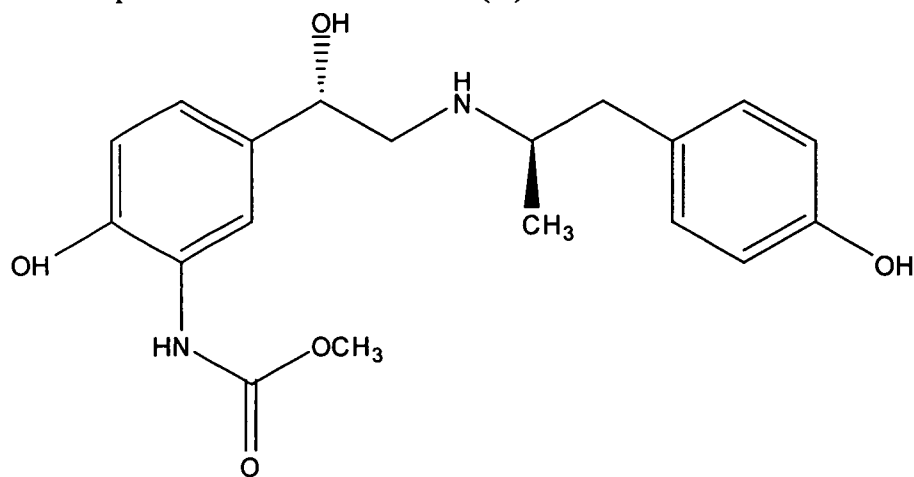


(I)

是一種有用於在與可逆性呼吸道阻塞疾病以及類似者有關的支氣管收縮治療中作為支氣管擴張劑之耐水、長效的 β_2 -選擇性腎上腺素受體促效劑。

六、英文發明摘要：

The compound of formula (I)



(I)

is a water-stable, long acting β_2 -selective adrenoceptor

agonist useful as a bronchodilator in the treatment of bronchoconstriction associated with reversible obstructive airways diseases and the like.

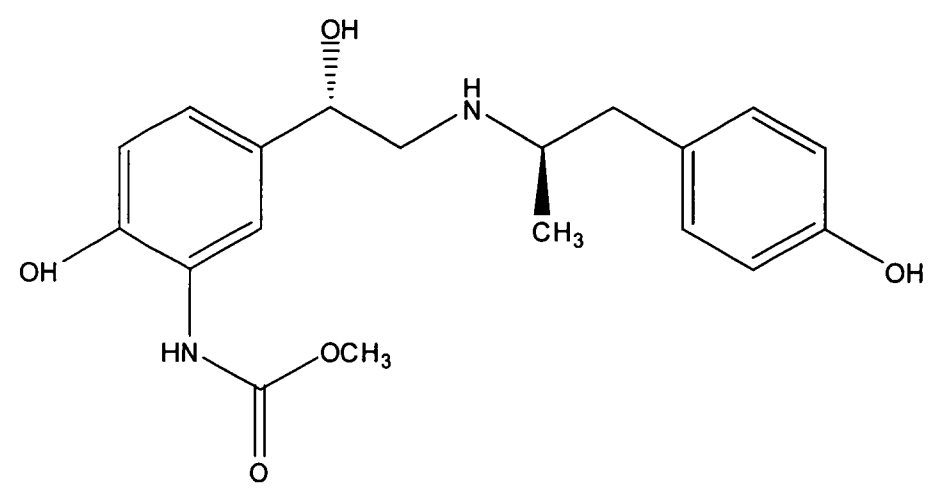
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的胺甲酸酯立體異構物、製備該胺甲酸酯立體異構物的方法、含有該胺甲酸酯立體異構物的醫藥組成物以及該胺甲酸酯立體異構物於治療上的用途，尤其是治療與可逆性呼吸道阻塞疾病有關的支氣管收縮，包括但不限於氣喘、囊狀纖維化和慢性阻塞性肺病，包括慢性支氣管炎以及氣腫。

【先前技術】

發明背景

罹患與可逆性呼吸道阻塞疾病有關的支氣管收縮的患者通常是使用支氣管擴張劑治療，用以放鬆支氣管平滑肌。

現今使用的支氣管擴張劑一般分為兩種， β_2 -選擇性腎上腺素受體促效劑例如阿布叔醇(albuterol) (沙丁胺醇(salbutamol))、沙美特羅(salmeterol)和福莫特羅(formoterol)，以及蕁毒鹼受體拮抗劑例如異丙托品(ipratropium)和太托品(tiotropium)。

β_2 -選擇性腎上腺素受體促效劑會造成不良影響，而這些不良影響有部份是由於 β_1 -腎上腺素受體的活化。因此促效劑對於 β_2 -腎上腺素受體的選擇性非常重要，因為它限制了可給的劑量，因而影響到支氣管擴張的程度以及劑量頻率。

長效作用對患者來說是重要的，不僅可將服藥所花的時間減到最少，也可以避免在不方便的時間，例如在工作

時、在學校或夜間必須服藥。有些更近期的 β_2 -選擇性腎上腺素受體促效劑，尤其是沙美特羅和福莫特羅具有長效的作用，典型的是約 12 個小時。福莫特羅尤其具有優點，因為它也具有快速的藥效。然而，福莫特羅相當有效，這使得它非常難配製，尤其是使用定量吸入器以產生一致的藥物遞送方式經由氣霧劑給藥者（即劑量成分一致性）。此外，它在水溶液中不穩定，也就是說使用噴霧器給藥的溶液在製造後的保存期限的大部分時間必須保持冷藏。

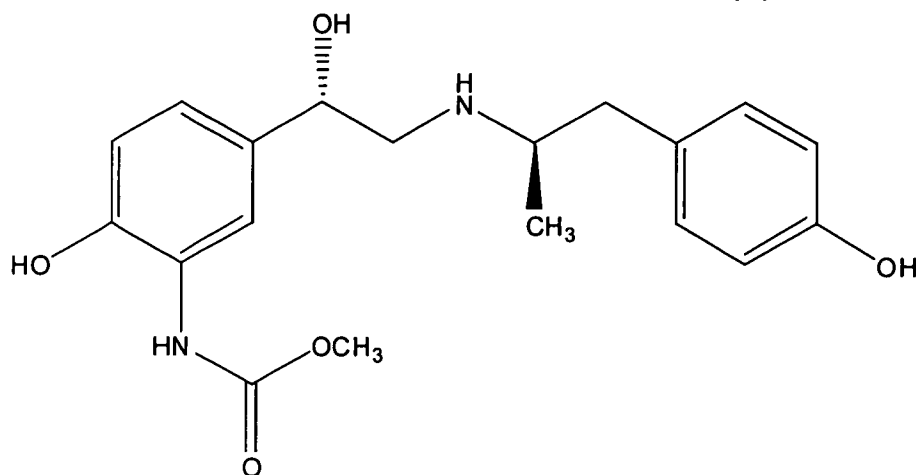
福莫特羅是 α -胺基甲基苯甲醇衍生物的一種，其專利申請案在 1970 年代早期就提出申請了，例如 US 3,994,974。此化合物的發明是建立在其他人的早期努力下，例如描述在 US 3,657,319（相同於 BE 765,986，引用在 US 3,994,974）。也許因為調配該化合物困難，所以花了很長時間才商品化。該化合物含有兩個手性中心，所以能夠以四種立體異構形式存在和分離出四種立體異構形式。該化合物最早是以有活性的(R,R)-和不活性的(S,S)-異構物的外消旋混合物商品化的，是乾粉調配物，然後最近是以有活性的(R,R)-異構物於噴霧器溶液中商品化的。例如從 US 6,303,145 也已知福莫特羅的(S,R)異構物是有活性的。然而，就像(R,R)-異構物一樣，這個化合物在室溫下在水溶液中是不穩定的，所以噴霧器溶液需要冷藏儲存。

【發明內容】

發明簡述

令人驚訝地，今發現將(S,R)-福莫特羅中的甲氧基置換成羥基，以及將甲醯基氫原子置換成甲基，已得到具有特別引人注目之性質組合的異構物。

所以，根據一個方面，本發明提供式(I)化合物



(I)

或其醫藥上可接受的鹽。

式(I)化合物也以其化學名稱被稱為甲基[2-羥基-5-[(1S)-1-羥基-2-[[[(1R)-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]-苯基]胺甲酸酯，在化學摘要中的索引是胺甲酸[2-羥基-5-[(1S)-1-羥基-2-[[[(1R)-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]-苯基]-甲酯。

式(I)異構物已被發現具有特別有利的性質。尤其，它對於 β_2 -腎上腺素受體具有良好但不會非常高的親和性、對於 β_2 -比對 β_1 -腎上腺素受體有更高的選擇性、長效、以及在室溫下在水溶液中有良好的穩定性。

【實施方式】

發明詳述

應瞭解本發明提供的化合物是異構物。此異構物可以鏡像異構上純的形式或與其一或多種其他異構物的摻和物存在和分離出來。本發明提供呈除了外消旋混合物之外的任何異構物混合物之異構物，其描述在 US 3,657,319 中。在一些具體實例中，該異構物實質上是不含(R,R)-鏡像異構物，其可展現不同的功效，導致摻和物的功效有顯著差異。它可以具有(R,S)-異構物的 1:1 非鏡像異構物混合物存在，但最佳為鏡像異構上純的（即實質上不含所有其他的異構物）。例如，該異構物可包含所有存在的胺甲酸[2-羥基-5-[1-羥基-2-[[[(2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]苯基]-甲酯的至少 50 重量%，較佳至少 75%，例如至少 90%、至少 95%或至少 99%。

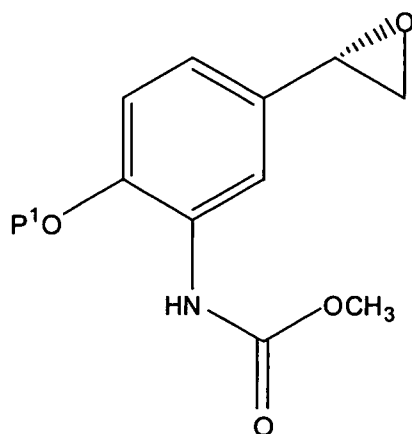
在本文中，術語「醫藥上可接受的鹽」是指從醫藥上可接受的、相對無毒的酸，包括無機酸和有機酸製備的鹽。適合的酸包括醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、檸檬酸、二氫磷酸、乙烯磺酸、反丁烯二酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、氫碘酸、異丁酸、羥乙磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、單氫碳酸、單氫磷酸、單氫硫酸、黏酸、硝酸、帕莫酸(pamoic acid)、泛酸、磷酸、苯二甲酸、丙酸、辛二酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、甲苯磺酸，包括對甲苯磺酸、間甲苯磺酸和鄰甲苯磺酸，以及類似物（參見例如 Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977); Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts, Wiley

VCH, (2002))。也包括的是其他具有酸性之相對無毒的化合物的鹽類，包括胺基酸，例如精胺酸和類似物，以及其他化合物，例如阿斯匹靈、伊布洛芬、糖精、和類似物。可藉由把這些化合物的中性形式與足夠量的想要的酸接觸來得到酸加成鹽，可不加其他物質或在適合的惰性溶劑中。為固體時，鹽類可以晶形或非晶形的變形存在。酸加成鹽的例子是 D-酒石酸鹽。

本發明的化合物也可以製造成氘化形式，即其中，例如甲氧羰基上的一或多個氫原子被置換成氘。

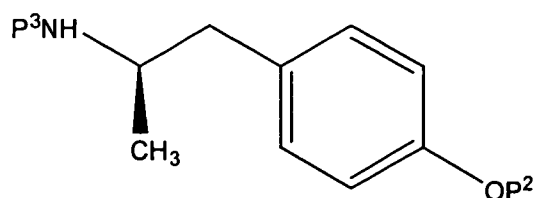
式(I)化合物中的甲氧羰基上的甲基亦被考慮置換成氘甲基（即該基團中一、二或三個甲基氫原子置換成氘原子）。此類化合物可藉由相似於本文所描述之製備胺甲酸酯異構物的方法來製備。

胺甲酸酯異構物及其醫藥上可接受的鹽類可藉由下述方法製備，其中該方法包含使式(II)化合物與下通式(III)化合物反應，



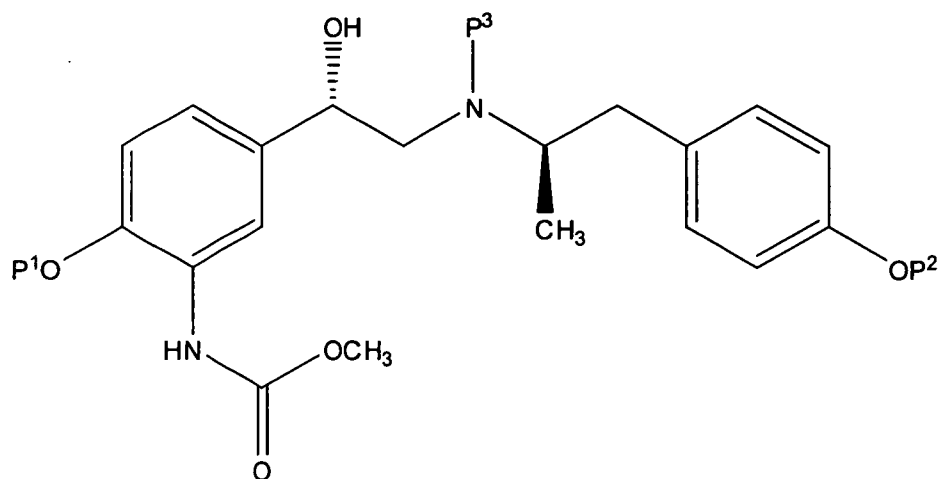
(II)

其中 P^1 代表氫原子或羥基保護基，



(III)

其中 P^2 代表氫原子或羥基保護基且 P^3 代表苯甲胺保護基，以得到通式 (IV) 化合物



(IV)

或其鹽，然後移除任何保護基 P^1 、 P^2 和 P^3 ，並且若需要，形成醫藥上可接受的酸加成鹽。

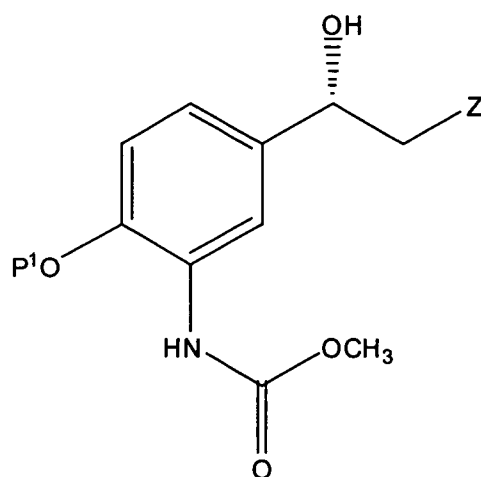
保護基可以是任何適合的保護基，例如如 Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry," (Wiley, 2nd ed. 1991) 中所描述的。羥基保護基的例子包括芳烷基，例如苯甲基，以及三烷矽烷基，例如第三丁基二甲矽烷基 (TBDMS)。苯甲胺保護基的例子是視需要在苯環上被一或多個如 1、2 或 3 個選用的取代基，例如選自鹵素、(1-4C) 烷基及 (1-4C) 烷氧基者取代的苯甲基；例如未經取代的苯甲基。

式 (II) 及 (III) 化合物之間的反應是藉由將兩種化合物溶化在一起而方便地進行的，例如藉由在 50 至 130°C 的範圍

內加熱，例如約 75 °C。

由 P¹、P² 以及 P³ 所代表的任何保護基可用習知的方法移除。例如，苯甲基可藉由在碳上鈀存在下催化氫化來移除，以及三烷矽烷基可用氟化四丁基銨處理。

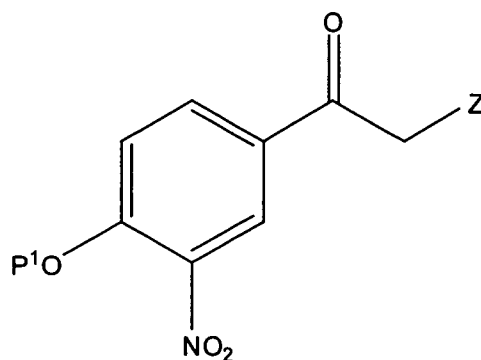
式(II)化合物可藉由將式(V)化合物與鹼，例如鹼金屬碳酸鹽如碳酸鉀反應製備，



(V)

其中 Z 代表離去原子或基團，例如溴原子。

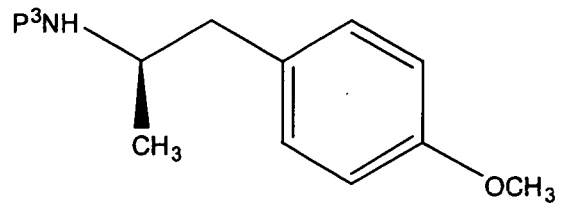
式(V)化合物可藉由使用例如硼將式(VI)化合物



(VI)

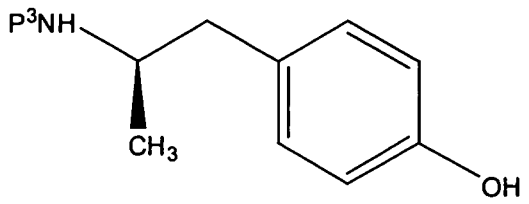
在手性輔助如 (1S,2R)-1-胺基-2-莈醇存在下立體選擇還原，然後將硝基還原成胺基及將得到的胺基乙醯化，例如使用二甲基碳酸鹽而製得。

通式 (III) 化合物可藉由將通式 (VII) 化合物



(VII)

與三溴化硼反應以得到通式 (VIII) 化合物而製得



(VIII)

然後例如藉由與三烷矽烷基鹵化物如氯化第三丁基二甲矽烷反應來保護羥基。

應了解存在於本方法之最終產物中的所有胺甲酸 [2-羥基-5-[1-羥基-2-[[(2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基) 胺基) 乙基) 苯基]-甲酯的式 (I) 化合物重量百分比會取決於所用的起始物質的鏡像異構物純度以及所使用的任何鏡像異構物純化步驟，例如手性液態層析法。

通式 (IV) 中間產物被認為是新穎的且提供為本發明的進一步方面。

所以，根據另一方面，本發明提供了一種醫藥組成物，其包含式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽，如本文中所述，以及醫藥上可接受的載劑。

根據本發明的醫藥組成物可藉由任何方便的途徑適宜地給藥給患者，例如藉由口服、黏膜（例如鼻、舌下、陰道、口頰或直腸）、非經腸胃的或經皮膚給藥。它可以是

例如溶液、懸浮液、粉末、壓錠、氣霧劑調配物、錠劑、栓劑、乳劑、硬或軟明膠膠囊或糖漿形式。式(I)化合物可以溶於載劑中、用載劑稀釋或用載劑支持。因此，該載劑可以是式(I)化合物的支持物，例如膠囊、小袋、紙張或其他醫藥容器。

在一具體實例中，該醫藥組成物是適用於噴霧器給藥的水溶液。為了穩定性，該水溶液調配物可為等張的和經緩衝在最理想的 pH 值下。噴霧用水溶液調配物也可以是自由鹼或不溶性鹽或環糊精加成物的奈米顆粒懸浮液或微米懸浮液。

在另一具體實例中，該醫藥組成物是適用於定量吸入器給藥的氣霧劑調配物，該氣霧劑調配物含有晶形形式的乙醯胺異構物和推進劑或在具有適當的推進劑的溶液中、推進劑的組合以及推進劑與可接受的共溶劑或其他溶解劑的組合。

該推進劑可以用於氣霧劑調配物中的任何適合的推進劑，例如氫氟烷烴(HFA)如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA134)或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA227)或推進劑的組合。較佳的是 HFA134。推進劑可佔氣霧劑調配物的至少 90 重量%，氣霧劑調配物也可包括尤其是惰性氣體以幫助形成氣霧劑。

氣霧劑調配物可進一步包含界面活性劑。該界面活性劑係用來使胺甲酸酯異構物安定和分散在懸浮液中，以及也用來作為定量吸入器的閥潤滑劑。它可以是用於氣霧劑調配物中任何適合的界面活性劑。用在氣霧劑調配物中之

界面活性劑的例子描述在美國專利第 5,225,183 號，其在此併入作為參考。較佳的界面活性劑是油酸。當界面活性劑存在時，界面活性劑通常存在的量是從 1:100 至 1:10 的界面活性劑：胺甲酸酯異構物，較佳約 1:20。

氣霧劑調配物可進一步包含共溶劑。氣霧劑調配物中共溶劑的功能是加速界面活性劑溶解，界面活性劑在推進劑中溶解度差。它可以是氣霧劑調配物中所用的任何適合的載劑。可使用共溶劑例如甘油或乙醇。較佳的共溶劑是乙醇，尤其是無水乙醇。乙醇成分可方便的佔氣霧劑調配物至多 30 重量%，例如 2 至 6%。

定量吸入器典型的包含含有氣霧劑調配物的罐體、計量閥、閥桿以及可接受閥桿的致動器。使用時，患者壓迫罐體進致動器並且吸氣，使調配物劑量得以給予並且進入患者肺部。

所以，根據進一步方面，本發明提供了一種定量吸入器，其包含含有描述於本文中之氣霧劑調配物的罐體、計量閥以及致動器。

罐體的內部表面較佳的是例如用保護性聚合物塗覆的，或用其他方式處理來使調配物和罐體之間的化學或物理性交互作用降到最低。吸入器較佳的具有孔徑直徑在從 0.2 至 0.60 mm 的範圍。

在又另一具體實例中，醫藥組成物是適合吸入或吹氣的乾粉形式。該組成物可包含只有胺甲酸酯異構物結晶（例如具有質量中數氣動直徑從 1 至 10 微米，較佳的是從 2 至

7 微米) , 或與適合的一種或多種醫藥上可接受的載劑混合、共沉澱、共結晶或噴灑乾燥的胺甲酸酯異構物。適合的醫藥上可接受的載劑包括但不限於一或更多天然或合成的碳水化合物例如單類、雙糖、三糖、寡糖、多糖、多元醇、胺基酸和蛋白質的溶劑合物, 及/或是其醫藥上可接受的酯、縮醛、或鹽類(當此類衍生物存在的話)形式。載劑較佳的是乳糖, 更佳的是一水合乳糖。乾粉組成物可以是單位劑量形式呈現, 在例如膠囊或藥包如明膠、或氣泡包裝中, 在吸入器或吹藥器輔助下, 粉末可以從該處給藥。乾粉組成物可以多劑量形式呈現, 用吸入器或吹藥器計量, 或在裝置中預先計量成為分開的劑量以用於一系列的給藥。

方便的, 乾粉調配物是用多劑量乾粉吸入器給藥的。

所以本發明也提供了多劑量乾粉吸入器, 其含有乾粉儲存槽, 其中含有描述於本文前述之胺甲酸酯異構物乾粉氣霧劑調配物、以及計量槽。

根據本發明的式(I)化合物可以與一或多種例如選自類固醇, 例如倍氯米松 (beclomethasone)、特安皮質醇 (triamcinolone)、氟尼縮鬆 (flunisolide)、莫米松 (mometasone)、布地奈德 (budesonide) 或氟替卡松 (fluticasone)、蕁毒鹼受體拮抗劑例如異丙托品、太托品、或格隆溴胺 (glycopyrrolate) 的其他活性成分共同給藥。所以, 在一具體實例中, 根據本發明的醫藥組成物可以新穎的機制進一步包含類固醇及/或蕁毒鹼受體拮抗劑及/或

控制劑或支氣管擴張劑。

在另一個具體實例中，根據本發明的醫藥組成物可進一步包含抗發炎劑，例如腫瘤壞死因子阿伐(TNF α)的抑制劑、二肽基肽酶 IV、以及促發炎介白素如 IL4 和 IL13 的抗體。

在另一具體實例中，根據本發明的醫藥組成物可進一步包含化痰劑例如色甘酸、乙醯半胱胺酸、精胺酸、或 2-巰基乙磺酸鹽。

根據另一方面，本發明提供了治療支氣管收縮疾病的方法，該方法包含給藥給需要治療的患者有效量的通式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽。

支氣管收縮疾病可以是例如慢性阻塞性肺病（例如氣腫或支氣管炎）、囊狀纖維化、或氣喘。

患者可以是人類或非人類的哺乳動物，例如狗、貓、馬、牛、羊或豬。較佳的，患者是人類。

化合物給藥的量會取決於許多因素，例如患者的種類、體重和年齡、以及要治療的症狀的嚴重性。例如，給藥給人類的劑量可包括從 75 至 5,000 微克的胺甲酸酯異構物（以自由鹼計算）。該劑量可以例如每天給藥一或兩次。

根據另一方面，本發明提供了式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽，其係用於治療。

根據又另一方面，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽的用途，其係用於製造治療慢性阻塞性肺病之藥品。

根據再進一步方面，本發明提供了含有式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽及醫藥上可接受的載劑的醫藥組成物，其係用於治療慢性阻塞性肺病，或作為支氣管擴張劑。

雖然前述的發明為了說明的原因已相當詳細的描述，對熟習此技藝的人而言，在不脫離本文所描述之本發明的範疇下進行改變和修飾將是顯而易見的。

實施例

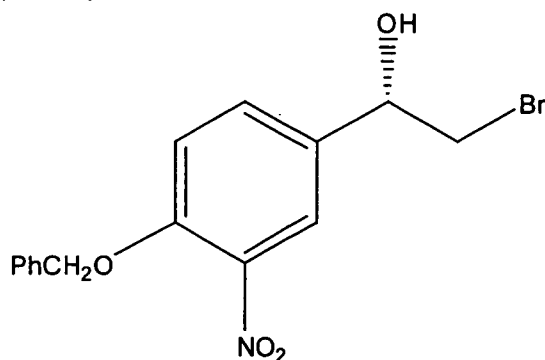
下面實施例說明本發明。

THF 是指四氫呋喃，EtOAc 是指醋酸乙酯，而 Et₂O 是指二乙醚。

實施例 1

胺甲酸 [2-羥基-5-[(1S)-1-羥基-2-[[[(1R)-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]-苯基]-甲酯

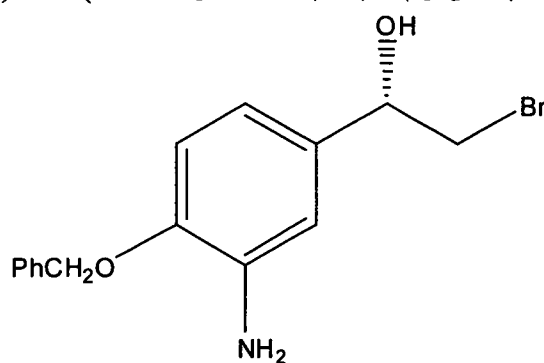
步驟 A) (1S)-1-(3-硝基-4-苯甲氧基苯基)-2-溴乙-1-醇



把冷的 (5°C) (1S,2R)-1-胺基-2-節醇 (400 毫克，2.68 毫莫耳) 在 THF (160 毫升) 中的溶液逐滴添加至冷的 (0°C) 硼-二乙基苯胺錯合物 (7.0 公克，43 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 的溶液中。添加完畢之後，把所得到的溶液在 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後在 30 分鐘的期間內將 2-溴-4'-苯甲氧基-3'-硝基苯乙酮 (20.0 公克，57.1 毫莫耳) 分三次添加。

將所得到的溶液在 $<5^{\circ}\text{C}$ 攪拌一小時，藉由逐滴添加丙酮（17 毫升）來中止反應，然後回溫至室溫隔夜。在真空中把反應混合物濃縮成殘餘物，該殘餘物溶於甲苯（100 毫升）中並且依序用 10% H_2SO_4 （2 x 45 毫升）、 H_2O （2 x 45 毫升）以及飽和濃鹽水（1 x 40 毫升）清洗。將有機層以 MgSO_4 脫水、澄清然後真空濃縮至體積 ~ 40 毫升。緩慢添加庚烷（45 毫升）以得到濃漿。固體以過濾器收集，並用庚烷（2 x 5 毫升）清洗。將此物質溶於溫甲苯（ ~ 50 毫升）中，使溶液澄清，然後用庚烷（50 毫升）稀釋。將所得到的混合物攪拌 30 分鐘，將固體收集後，以庚烷（2 x 5 毫升）清洗，然後真空乾燥至恆重，得到 18.9 公克（94.0%）標題化合物。

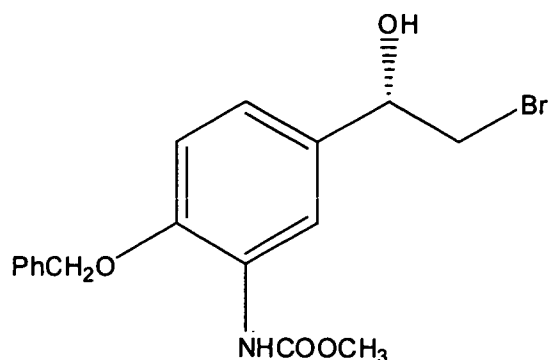
步驟 B) (1S)-1-(3-胺基-4-苯甲氧基苯基)-2-溴乙-1-醇



將步驟 A) 產物（18.7 公克，53.1 毫莫耳）於甲苯（40 毫升）和 THF（40 毫升）中之溶液添加到含有 Pt_2O （370 毫克）的帕而搖瓶中。在 H_2 （50 psi，344.74 kpa）下搖晃此混合物直到反應完全（18 小時）。藉由過濾移除催化劑，以及將濾液濃縮成油狀物。管柱層析法（1 公斤矽膠，並且用 19:1 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 裝填並洗提）得到 11.9 公克（69.6%）標題化合物。

步驟 C) (1S)-1-(3-甲氧羰基胺基-4-苯甲氧基苯基)-2-

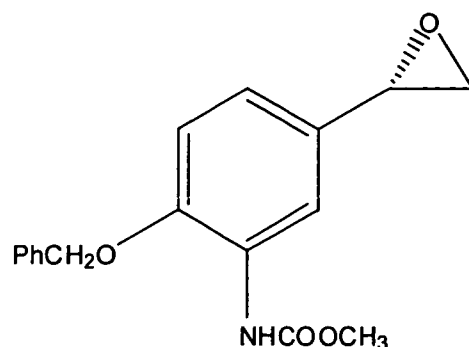
溴乙-1-醇



將步驟 B 產物 (11.7 公克, 36.3 毫莫耳) 於吡啶 (117 毫升) 中之溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。一次添加二碳酸二甲酯 (4.9 公克, 37 毫莫耳), 以及將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 然後在 40°C 下攪拌 4 小時。添加額外的二碳酸二甲酯 (1.3 公克, 9.7 毫莫耳) 以及持續在 40°C 下攪拌 2 小時。將反應物溶液真空濃縮成油狀物, 使其分配在 CH_2Cl_2 (470 毫升) 及 10% aq. HCl (120 毫升) 之間。用 CH_2Cl_2 (1 x 120 毫升) 萃取水層。合併的有機層依序用 H_2O (1 x 350 毫升) 和濃鹽水 (1 x 350 毫升) 清洗, 用 MgSO_4 脫水, 澄清然後真空濃縮成濃漿。用己烷 (120 毫升) 稀釋混合物以及攪拌 30 分鐘。固體用過濾器收集, 以及用己烷 (2 x 60 毫升) 清洗, 然後真空乾燥至恆重, 得到 ~10 公克白色固體。藉由在 Et_2O (60 毫升) 中研磨進一步純化此物質。固體用過濾器收集, 用 Et_2O (2 x 10 毫升) 清洗, 然後真空乾燥至恆重, 得到 8.5 公克部分純化的產物。用矽膠層析法 (800 公克管柱, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (19:1) 裝填及洗提) 進一步純化此物質, 得到 7.2 公克 (52%) 適合用於進一步轉換的標題化合物。

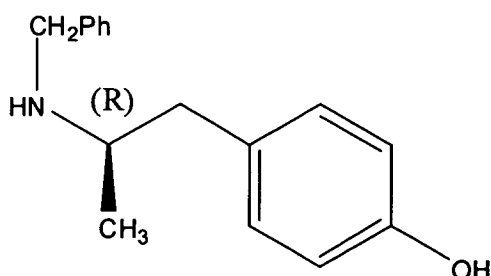
步驟 D) (1S)-1-(3-甲氧羰基氨基-4-苯甲氧基苯基)-環

氧乙烷



步驟 C)產物 (3.5 公克, 9.2 毫莫耳) 和碳酸鉀 (1.7 公克, 12 毫莫耳) 於甲醇 (30 毫升) 及 THF (30 毫升) 中的懸浮液在室溫下攪拌 2.5 小時, 然後真空濃縮成殘餘物。用 CH_2Cl_2 (35 毫升) 研磨殘餘物, 所得到的固體用 CH_2Cl_2 (2 x 8 毫升) 清洗之後丟棄。將合併的 CH_2Cl_2 萃取物濃縮成殘餘物, 在己烷/醚 (1:9) (50 毫升) 中研磨。將固體用過濾器收集, 用己烷 (2 x 15 毫升) 清洗, 然後真空乾燥至恆重, 得到 1.4 公克 (51%) 環氧化物。用 3.7 公克 (9.7 毫莫耳) 的起始物質進行一次相同的反應, 得到 1.7 公克 (59%) 進一步產物, 總共是 3.1 公克適合用於進一步轉換的標題環氧化物。

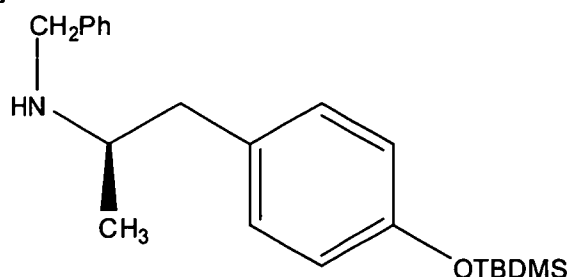
步驟 E) [(1R)-N-苯甲基-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]-胺



於 [(1R)-N-苯甲基-2-(4-甲氧基)-1-甲基乙基]胺 (5.30 公克, 20.8 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (25 毫升) 的溶液中在 0.5

小時的期間內緩慢添加 BBr_3 於 CH_2Cl_2 (25.0 毫升, 1.0M, 25.0 毫莫耳) 溶液。添加之後, 該混合物在室溫下攪拌 22 小時。添加水 (125 毫升), 然後添加 2.5M aq. NaOH (15 毫升) 至 pH 6。用 EtOAc (4 x 200 毫升) 萃取該混合物, 以及將有機層脫水 (Na_2SO_4) 和濃縮。用 CH_2Cl_2 (120 毫升) 研磨殘餘物 (3.9 公克), 然後濃縮至乾燥, 得到標題化合物 (3.8 公克, 76%)。

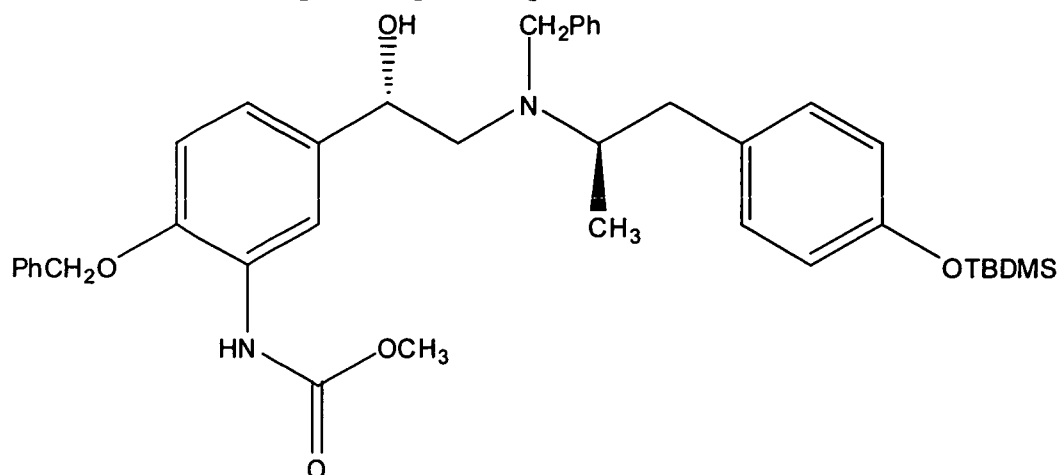
步驟 F) [(1R)-N-苯甲基-2-(4-第三丁基二甲矽烷氧基苯基)-1-甲基乙基]胺



步驟 E) 產物 (3.20 公克, 13.3 毫莫耳)、氯化第三丁基二甲矽烷 (3.59 公克, 23.8 毫莫耳) 以及咪唑 (2.86 公克, 42.0 毫莫耳) 於 DMF (30.0 毫升) 中的溶液在室溫下攪拌 18 小時。將混合物濃縮至乾燥, 以及將殘餘物分配在 EtOAc (200 毫升) 和 sat. aq. NaHCO_3 (200 毫升) 之間。水層被分離, 並且再次用 EtOAc (100 毫升) 萃取。將合併的有機層用濃鹽水 (100 毫升) 清洗, 用 Na_2SO_4 脫水, 過濾以及濃縮得到油狀物。將該油狀物用矽膠 (100 公克, 用 1:1 EtOAc : 己烷洗提) 層析得到標題化合物 (4.0 公克, 85%), 是棕褐色油狀物。

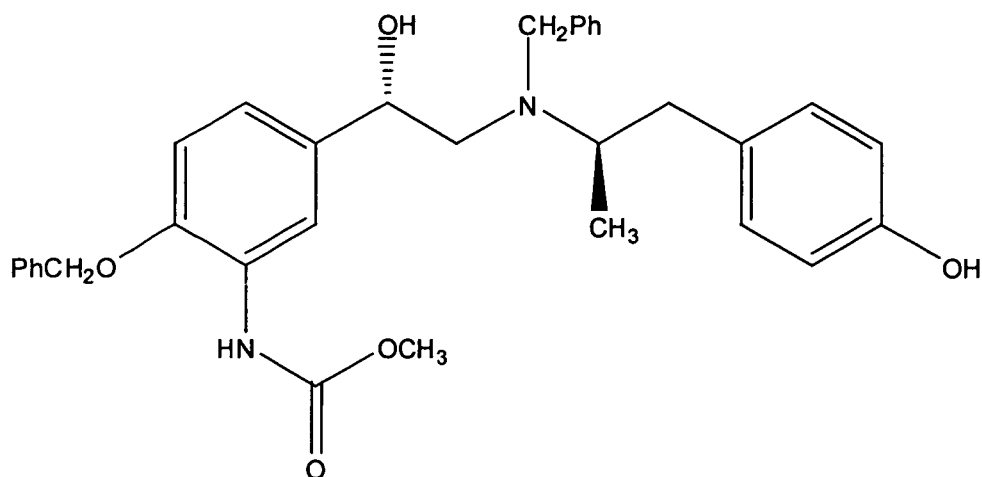
步驟 G) 胺甲酸 [2-苯甲氧基-5-[(1S)-1-羥基-2-[[[(1R)-2-(4-第三丁基二甲矽烷氧基苯基)-1-甲基乙基]

基]-N-苯甲基胺基]乙基]苯基]-甲酯



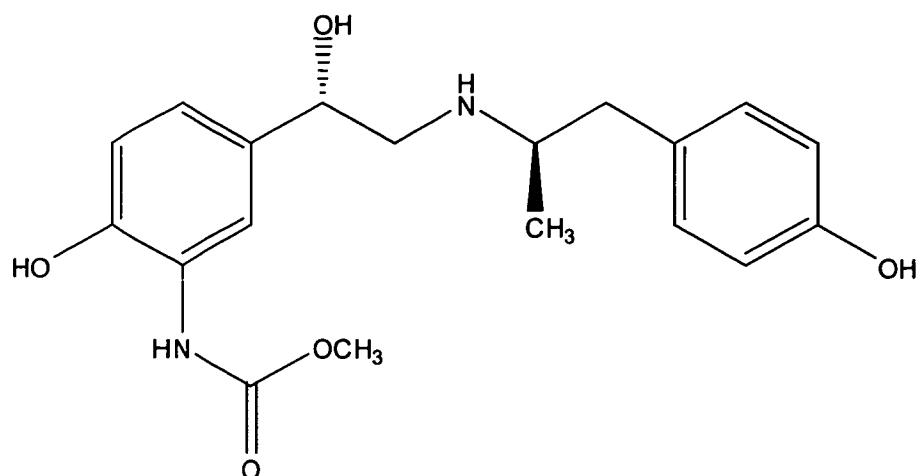
將步驟 D) (1.26 公克，4.21 毫莫耳) 以及步驟 F) (1.50 公克，4.22 毫莫耳) 的產物混合物緩慢加熱到 75°C，不加任何溶劑。所得到的混合物在此溫度下一共加熱三天，這時間 TLC 分析 (己烷/EtOAc, 3:1) 顯示完全失去起始的環氧化物。冷卻至室溫後，藉由以己烷/EtOAc (3:1) 裝填及洗提之矽膠管柱 (100 公克) 中層析二次將相當複雜的反應混合物純化。全部 2.9 公克的環氧化物都是用相似的方法反應和純化得到 2.6 公克 (41%) 的標題化合物，是黃色油狀物。此物質適合用於進一步的轉換。

步驟 H) 胺甲酸 [2-苯甲氧基-5-[(1S)-1-羥基-2-[[[(1R)-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]-N-苯甲基胺基]-乙基]苯基]-甲酯



在用冰水浴冷卻的步驟 G) 產物 (1.7 公克, 2.6 毫莫耳) 於無水 THF (17 毫升) 之溶液中添加氟化四丁基銨溶液 (5.3 毫升的 1.0 M 溶液在 THF 中, 5.3 毫莫耳), 在氬氣下攪拌。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時, 以及 TLC 分析 (EtOAc/己烷, 1:1) 顯示完全反應。用 EtOAc (200 毫升) 稀釋該反應混合物, 以及用水 (2 x 120 毫升) 清洗兩次, 然後脫水 (MgSO₄)、過濾、和濃縮得到粗製的產物, 是黃色油狀物。藉由以 1:1 EtOAc/己烷填充及洗提的矽膠管柱層析法 (2 x 200 公克管柱) 純化該粗製的物質 [該粗製的產物是以在 CH₂Cl₂ 中的溶液放入管柱中]。將含有純化產物的流分合併並濃縮得到油狀物。把總共 2.6 公克的起始物質去保護 (deblock) 得到共 1.2 公克 (56%) 純化後的標題化合物。

步驟 I) 胺甲酸 [2-羥基-5-[(1S)-1-羥基-2-[[[(1R)-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]苯基]-甲酯



把步驟 H) 產物 (300 毫克, 0.555 毫莫耳)、10% Pd/C (400 毫克, 乾燥物質) 及 EtOH (30 毫升) 的混合物在 50 psi (344.74 kpa) (室溫) 氫化 22 小時。把催化劑過濾掉, 以及將濾出液旋轉蒸發得到標題化合物, 是油狀物 (200 毫克)。

步驟 J) 胺甲酸 [2-羥基-5-[(1S)-1-羥基-2-[[[(1R)-2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]-苯基]-甲酯、(2S,3S)-2,3-二羥基丁烷二酸 (1:1) (鹽)

把由步驟 I) 方法製備出來的 480 毫克產物溶於 0.9 毫升的 i-PrOH 中。添加 151 毫克 (1.00 毫莫耳) D-酒石酸於 0.3 毫升的 H₂O 中之溶液。把反應混合物儲存在 5°C 下 16 個小時。沒有發生結晶作用。把混合物進行旋轉蒸發以移除易揮發物產生褐色膠。利用丙酮然後 iPrOH (各 10 毫升) 嘗試的研磨並不成功。用異丙醚 (15 毫升) 稀釋此物質 (膠)。攪拌 3 小時之後, 形成淡褐色、自由流動的固體。用漏斗收集該固體, 用 5 毫升異丙醚清洗, 然後在室溫下真空乾燥 60 小時至恆重, 得到 480 毫克標題化合物。MS *m/z*: [M+H⁺] 361. ¹H NMR 圖譜與指定的結構一致。

β_1 和 β_2 放射線配位子結合分析

藉由量測化合物取代 [^{125}I]- 氰吲哚洛爾 (cyanopidolol) 或 [^3H]-CGP-12177 分別與人類重組 β_1 和 β_2 受體 (表現於 CHO 細胞中) 之特定結合的能力來研究受測化合物對於腎上腺素 β_1 和 β_2 受體的親和性。IC₅₀ 是定義為可抑制 50% 的放射性配位子之特定結合的濃度。K_i 是從 IC₅₀ 和已知的放射性配位子 K_D 計算而來的 (Cheng 及 Prusoff's 方程式)。

在這個試驗中，發現實施例 1 的化合物的 K_i > 10 μM ， β_1 受體在濃度 20 μM 時以及 β_2 受體在濃度 0.99 μM 時只有抑制 44% 的特定結合。 β_1/β_2 的結合比是 > 10。

經比較，發現阿福莫特羅 (arformoterol) 和福莫特羅的 (S,R) 異構物的值分別是 0.155 μM (β_1)、0.004 μM (β_2) 和 41 (β_1/β_2) 以及 2.50 μM (β_1)、0.075 μM (β_2) 和 33 (β_1/β_2)。

本質活性分析 (β_2)

受測化合物的本質活性分析是藉由測量其使來自表現於 CHO 細胞中的人類重組 β_2 受體之 cAMP 生成增加的能力。數據表示成相對於普魯卡地魯 (procaterol) 誘發的 cAMP 增加量之反應%。

發現實施例 1 的化合物具有 79% 的本質活性。

經比較，發現阿福莫特羅和 (S,R) 福莫特羅分別具有 98% 和 91% 的本質活性。

β_1 及 β_2 腎上腺素活性 (功能性的)

藉由分離自 Dunkin Hartley 天竺鼠的右心房的正變速

性效應 (positive chronotropic effect) 證明對腎上腺素 β_1 受體的功能性促效作用。得到最大效果之 50% 的濃度是 EC_{50} 。

藉由放鬆分離自 Dunkin Hartley 天竺鼠的自律收縮氣管證明對腎上腺素 β_2 受體的功能性促效作用。得到最大效果之 50% 的濃度是 EC_{50} 。

在這些實驗中，無法決定出實施例 1 化合物在 β_1 功能性分析的 EC_{50} ，因為在濃度 $30 \mu M$ 只有看到增加 20% 心跳速率。然而，實施例 1 化合物被發現對於 β_2 受體的 EC_{50} 為 62 nM 。 β_1/β_2 函數比是 >484 。

阿福莫特羅的值經比較發現為 3 nM (β_1)、 0.041 nM (β_2) 以及 75。

在緩衝水溶液中的安定性

溶液製備：製備以下溶液用於各種受測化合物。

- 溶液 A 是製備自 ~ 30 毫克的受測化合物在 150 毫升的 0.005 M 檸檬酸鹽緩衝液中， $\text{pH } 5.0$ (~ 0.2 毫克/毫升)。

- 溶液 B 製備如下：將大約 30 毫升小份量的溶液 A 轉換到另一個容器中，並且用 1 N HCl (~ 0.2 毫升) 將溶液的 pH 值調整到 $\text{pH } 3.0$ 。

- 溶液 C 製備如下：將大約 30 毫升小份量的溶液 A 轉移到另一個容器中，並且用 1 N NaOH (~ 0.2 毫升) 將溶液的 pH 值調整到 $\text{pH } \sim 8.0$ 。

註：由於調整 pH 值所用的 1 N HCl 或 1 N NaOH 體積可忽略，所以溶液 A、B、C 中的受測化合物濃度是相同的。

儲存方案

• 上述溶液一製備出來，就將小份量的各溶液轉移到 11 個小瓶中，其中 9 個小瓶儲存在 -20°C ，以及另兩個分別存放在 30°C 和 40°C 。

• 在各個下述的間隔從 -20°C 的儲存下移出兩個小瓶，分別存放在 30°C 和 40°C 。

• 儲存條件 (30°C 或 40°C) 所對應的週數顯示在下表。

小瓶移除的週數	0	4	8	10	11	12
儲存條件的週數 (30°C 或 40°C)	12	8	4	2	1	0

在第 12 週，移出儲存在 -20°C 的最後一個小瓶並且回溫至室溫，這是第 0 天的溶液。

樣本分析：在第 12 週，用 HPLC 方法分析所有的溶液，以在 pH 5 的第 0 天的溶液作為標準溶液。用有 UV 偵測的 HPLC 分析該受測化合物（方法條件參見表 1）

參數	方法細節		
管柱	Atlantis dC18, 3 μ m 150 x 4.6 mm		
動相 A	水/HCOOH 100/0.1, v/v		
動相 B	ACN/水/HCOOH 30/70/0.1, v/v/v		
管柱溫度	35°C		
取樣器溫度	5°C		
注射體積	5 微升		
流速	0.6 毫升/分鐘		
波長	PDA 200-350 奈米		
操作時間	50 分鐘		
梯度表	時間 (分鐘)	%A	%B
	0	100	0
	8	100	0
	15	70	30
	45	5	95
	46	100	0
	50	100	0

條件 時間 (wk)	pH 3.0		pH 5.0		~pH 8	
	30°C	40°C	30°C	40°C	30°C	40°C
0	98.31	98.31	100.20	100.20	97.78	97.78
1	99.95	98.87	99.68	100.40	69.33	30.18
2	99.12	100.33	101.08	101.07	50.77	8.85
4	100.91	105.71	101.59	102.09	27.72	0.52
8	101.16	106.72	105.28	104.88	6.96	0
12	101.54	106.51	106.61	106.74	1.24	0

結論：在 pH 3 或 5，發現實施例 1 化合物當儲存在 30°C 時非常穩定至少 12 週。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

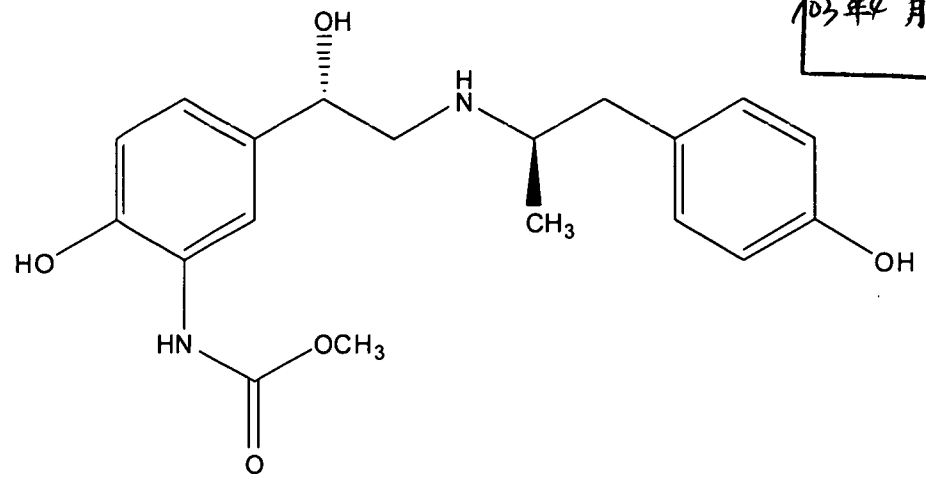
無

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，

103年4月8日修正
補充

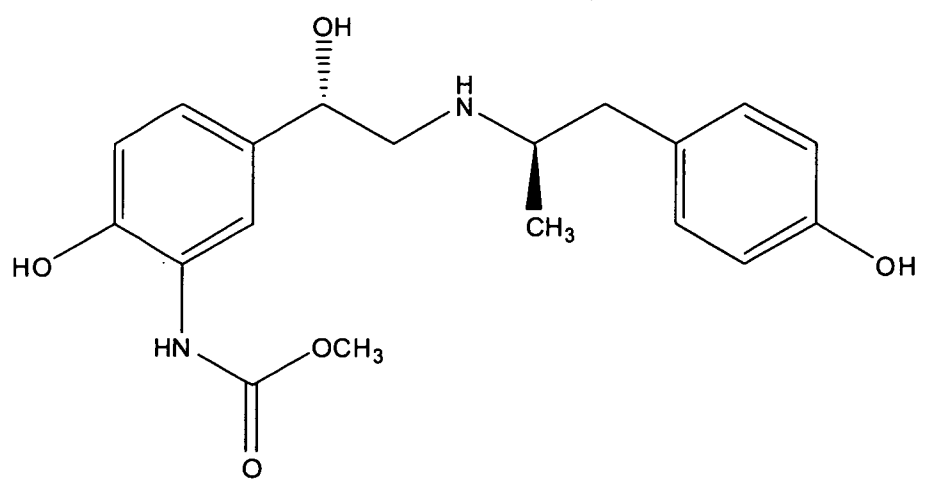


(I)

或其醫藥上可接受的鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其是 D-酒石酸鹽的形式。

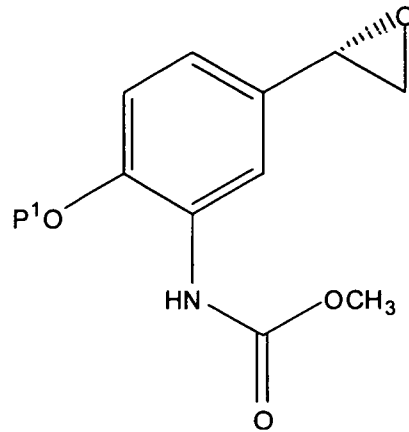
3. 一種甲基 [2-羥基-5-[1-羥基-2-[[[(2-(4-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]-苯基]胺甲酸酯異構物的混合物，其中該混合物包含至少 90 重量%的異構物



4. 根據申請專利範圍第 3 項的混合物，其中該異構物是 D-酒石酸鹽的形式。

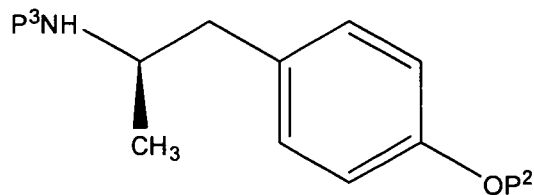
5. 一種製備根據申請專利範圍第 1 或 2 項所定義之化合

物的方法，該方法包含將通式(II)化合物與下通式(III)化合物反應：



(II)

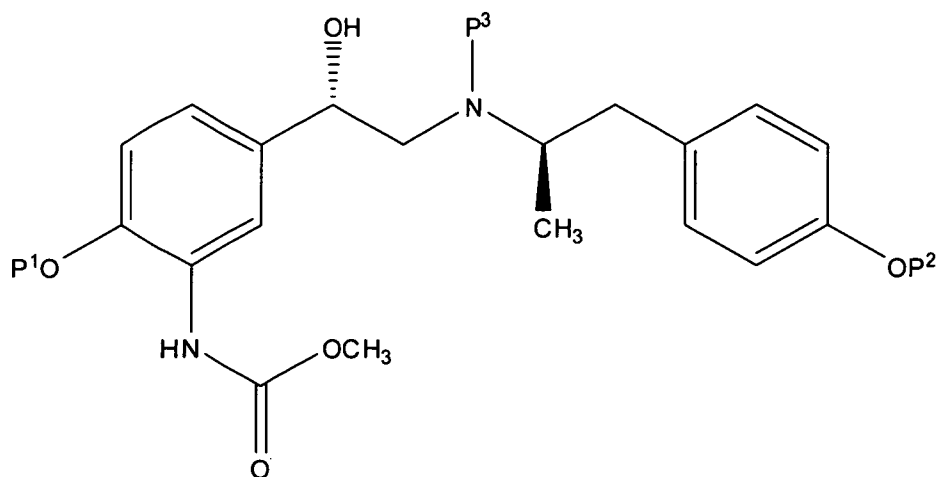
其中 P¹ 代表氫原子或羥基保護基，



(III)

其中 P² 代表氫原子或羥基保護基且 P³ 代表苯甲胺保護基，

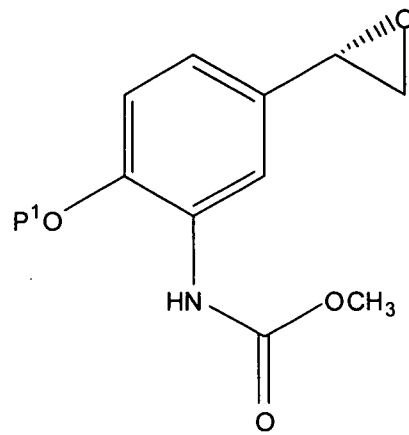
以得到通式(IV)化合物



(IV)

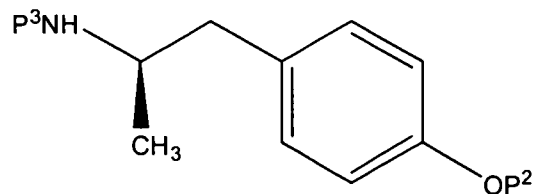
或其鹽，然後移除任何保護基 P^1 、 P^2 以及 P^3 ，以及若需要，形成醫藥上可接受的酸加成鹽。

6. 一種製備根據申請專利範圍第 3 或 4 項所定義之混合物的方法，該方法包含將通式 (II) 化合物與下通式 (III) 化合物反應：



(II)

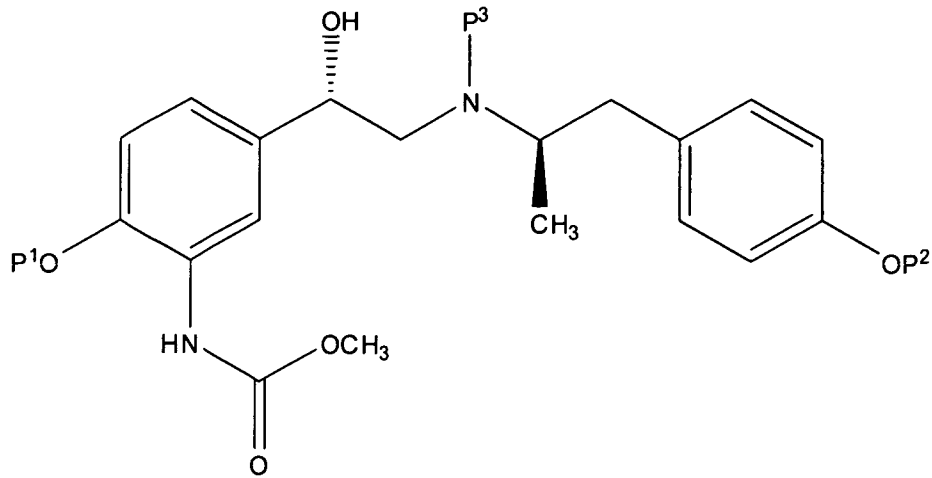
其中 P^1 代表氫原子或羥基保護基，



(III)

其中 P^2 代表氫原子或羥基保護基且 P^3 代表苯甲胺保護基，

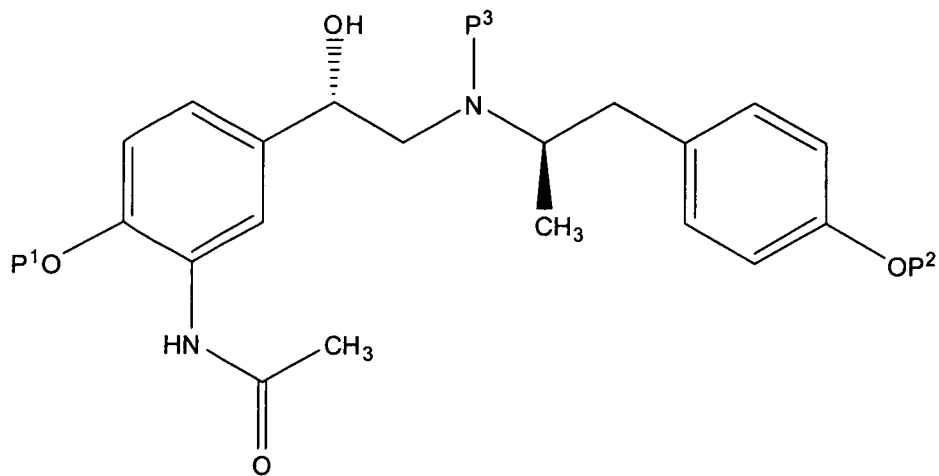
以得到通式 (IV) 化合物



(IV)

或其鹽，然後移除任何保護基 P^1 、 P^2 以及 P^3 ，以及若需要，形成醫藥上可接受的酸加成鹽。

7. 一種通式 (IV) 化合物，



(IV)

或其鹽，其中 P^1 和 P^2 各代表氫原子或羥基保護基，及 P^3 代表氫原子或苯甲胺保護基，前提是 P^1 、 P^2 和 P^3 其中至少一者代表保護基。

8. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 或 2 項所定義之化合物或根據申請專利範圍第 3 或 4 項所定義之混合物及醫藥上可接受的載劑。

9. 根據申請專利範圍第 8 項的醫藥組成物，其進一步包

含類固醇。

10.根據申請專利範圍第 9 項的醫藥組成物，其中該類固醇是倍氯米松 (beclomethasone)、特安皮質醇 (triamcinolone)、氟尼縮鬆 (funisolide)、莫米松 (mometasone)、亞丁皮質醇 (budesonide) 或氟替卡松 (fluticasone)。

11.根據申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項的醫藥組成物，其進一步包含葷毒鹼受體拮抗劑。

12.根據申請專利範圍第 11 項的醫藥組成物，其中該葷毒鹼受體拮抗劑是異丙托品 (Ipratropium) 或太托品 (tiotropium)。

13.根據申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項的醫藥組成物，其進一步包含抗膽鹼劑。

14.根據申請專利範圍第 13 項的醫藥組成物，其中該抗膽鹼劑是格隆溴銨 (glycopyrralate)。

15.根據申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項的醫藥組成物，其進一步包含化痰劑。

16.根據申請專利範圍第 15 項的醫藥組成物，其中該化痰劑是色甘酸、乙醯半胱胺酸、精胺酸、或 2-巰基乙烷磺酸鹽。

17.根據申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項的醫藥組成物，其進一步包含抗發炎劑。

18.根據申請專利範圍第 17 項的醫藥組成物，其中該抗發炎劑是腫瘤壞死因子阿伐 (TNF α) 或二肽基胺酶 IV 抑制

因子、及/或對促發炎介白素如 IL4 和 IL13 的抗體。

19.一種用於治療與可逆性呼吸道阻塞疾病有關的支氣管收縮的醫藥組成物，其包含有效量的根據申請專利範圍第 1 項的化合物。

20.一種根據申請專利範圍第 1 項的化合物之用途，其係用於製備治療與可逆性呼吸道阻塞疾病有關的支氣管收縮之藥品。

21.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其係用於治療。

22.根據申請專利範圍第 3 項的異構物的混合物，其係用於治療。

23.一種根據申請專利範圍第 3 項的異構物混合物的用途，其係用於製備治療與可逆性呼吸道阻塞疾病有關的支氣管收縮之藥品。

24.一種根據申請專利範圍第 2 項的化合物的用途，其係用於製備治療與可逆性呼吸道阻塞疾病有關的支氣管收縮之藥品。

十一、圖式：

無