

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 96147714

※申請日期： 96.12.13

※IPC 分類：~~C07C~~ A61K<sup>31/665</sup> (2006.01),  
A61K<sup>31/661</sup> (2006.01),  
A61K<sup>31/675</sup> (2006.01),  
A61P<sup>11/06</sup> (2006.01),  
C07F<sup>9/6558</sup> (2006.01),

一、發明名稱：(中文/英文)

作為葷毒鹼受體拮抗劑與β-激動劑之互聯體前藥以供治療COPD及慢性支氣管炎之單磷酸鹽

MONOPHOSPHATES AS MUTUAL PRODRUGS OF MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONISTS AND β-AGONISTS FOR THE TREATMENT OF COPD AND CHRONIC BRONCHITIS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商基利科學股份有限公司

GILEAD SCIENCES INC.

代表人：(中文/英文)

艾倫 庫珊可

KUTZENCO, ALLAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州福斯特市湖濱路333號

333 LAKESIDE DRIVE, FOSTER CITY, CA 94404, 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. 威廉 R 貝克  
BAKER, WILLIAM R.
2. 馬辛 史戴西克  
STASIAK, MARCIN
3. 桑戴拉木爾西 史瓦明納桑  
SWAMINATHAN, SUNDARAMOORTHY
4. 穆松 金  
KIM, MUSONG

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 波蘭 POLAND
3. 印度 INDIA
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：

1. 美國；2006年12月13日；60/874,577

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於供藉由氣霧化作用傳遞至肺用之蕈毒鹼受體拮抗劑(MRA)與 $\beta$ -激動劑之新穎互聯體前藥的製備方法。詳言之，本發明係關於呈互聯體MRA- $\beta$ -激動劑前藥形式的MRA之單磷酸鹽衍生物之合成、調配及傳遞，該等衍生物當傳遞至肺時，促使存在於肺組織及氣管中之內源性酶降解前藥，使其在投藥部位處釋放MRA及 $\beta$ -激動劑(例如沙美特羅(salmeterol)、舒喘寧(albuterol))。所述互聯體前藥經調配成液體或乾粉形式且該調配物允許且適於以具有主要介於1與5  $\mu$ 之間的質量中值平均直徑之氣霧形式傳遞該等前藥至氣管之肺支氣管內間隙。經調配及傳遞之有效量之單磷酸鹽前藥足以傳遞治療量之MRA與 $\beta$ -激動劑以供治療呼吸道疾病，尤其與慢性支氣管炎或慢性阻塞性肺病(COPD)相關之支氣管收縮。

### 【先前技術】

蕈毒鹼受體(尤其 $M_3$ 亞型)之拮抗劑已展示控制人類之COPD中之膽鹼能張力的治療效能(Witek, 1999)。如治療COPD之一般情況，經組合之藥劑為改良功效所必需的。與 $\beta_2$ -腎上腺素能受體之激動劑組合之蕈毒鹼受體拮抗劑(MRA；尤其 $M_3$ 拮抗劑)已證明在治療COPD中與彼等單獨投與之藥劑(例如可必特(Combivent))相比的優勢作用。然而，甚至在以選擇性 $M_3$ 拮抗劑治療之情況下，明顯的機制相關之副作用(通常口乾、以及視覺適應失調、GI運動性

降低等)係由全身性暴露引起。另外，某些臨床上經證實之MRA(例如噻托銨(tiotropium))對M2受體具有額外強親和力，導致不當心臟副作用。 $\beta_2$ -腎上腺素能受體之激動劑(諸如舒喘甯或沙美特羅)與MRA協同作用使氣管平滑肌鬆弛，然而其亦可導致與其全身活動有關之不利事件(例如心跳過速、心律不整、低鉀血症)。

考慮到上述副作用，以下舉措將為高度有利的：提供涵蓋兩種藥劑之藥理學特性的水溶性互聯體MRA- $\beta$ -激動劑前藥直至該前藥到達肺，有效傳遞至支氣管內間隙且在肺酶之作用下就地轉化成活性藥物，藉此傳遞治療量之兩種藥物直接至收縮組織。

擁有在投藥部位處產生兩種藥物之持續釋放的MRA與 $\beta$ -激動劑之互聯體前藥將為有利的。另外，將高度需要由肺較差地吸收(最小化全身暴露)且具有足夠水溶性使得其調配及傳遞系統具有靈活性之該互聯體前藥。

因此，本發明之一主要目標為提供作為MRA與 $\beta$ -激動劑之互聯體前藥的新穎單磷酸鹽。

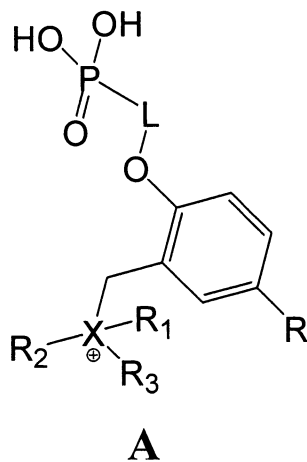
本發明之另一目標為提供一種互聯體前藥之組合物，其呈穩定液體或固體劑型以便霧化或乾粉傳遞。該組合物含有足夠(但不過量)濃度之活性物質，該活性物質可藉由定量吸入器，在噴射、超音波、加壓或振動多孔板霧化器中進行霧化或藉由乾粉而有效氣霧化為主要在1至5  $\mu$ 尺寸範圍內之氣霧粒子，其中調節鹽度及pH值以允許產生患者耐受良好之互聯體前藥氣霧，其中該組合物具有適當存放

期。

### 【發明內容】

本發明係關於作為MRA與 $\beta$ -激動劑之互聯體前藥的單磷酸鹽及其使用及調配以便藉由吸入傳遞來治療肺部支氣管收縮之方法。該前藥併有極性磷酸鹽及帶正電荷之第四銨基團或帶電第三銻基團，該基團賦予分子以高度極性及水溶性且賦予其對肺DNA及蛋白質之親和力，藉此最小化快速全身吸收以及由於吞嚥所造成之吸收。此外，因為互聯體前藥不能在鹼性磷酸酶不存在之情況下活化，所以由於與其他組織(包括肺)相比唾液中之酶之最小活性(若互聯體前藥沈積於口腔中)及血漿中之低磷酸酶活性而消除全身副作用(Testa及Mayer, 2003)。因為該等互聯體前藥具有高分子量(某些接近1 kDa)且含有若干若經吞嚥則其經吸收之可能性極低的帶電(或極性)部分基團。因此，消除不當經口傳遞MRA及 $\beta$ -激動劑之可能性。

更特定言之，本發明係關於一種式A化合物

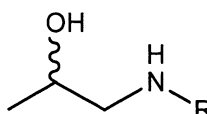


及其醫藥學上可接受之鹽，其中：

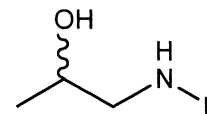
X表示可四級化之部分基團，亦即氮原子、含氮雜環或硫原子；

$R_1R_2R_3X$ 共同表示使具有MRA活性之母體分子與可四級化之部分基團X鍵聯之蕈毒鹼受體拮抗劑(MRA)或其前藥(例如酯)，其限制條件為當X為硫原子時， $R_1$ 、 $R_2$ 及 $R_3$ 之一者不存在；

L為一鍵或亞甲基氧-基團( $CH_2O$ )；且

R為 ，其中 $R_4$ 為1-12個碳原子之烷基、芳基烷基或其中碳鏈中之1-3個 $CH_2$ 基團可經選自O、S及 $NR_5$ 之原子置換的經取代之芳基烷基，其中 $R_5$ 為氫或烷基。

本發明之目前較佳實施例包括式A化合物，其中：

R為 ，其中 $R_4$ 為 $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ 或第三丁基，

L為一鍵，

且 $R_1R_2R_3X$ 共同表示蕈毒鹼受體拮抗劑：

1-{4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-2-羰基}-吡咯啉-2-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺；

3-[3-(2-二乙氨基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷(異丙托鎗-N,N-二乙基甘胺酸酯)；

1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-氮雜-雙環[2.2.2]

辛-3-基酯(素立芬新(Solifenacin));

2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁酸1-氮雜-雙環[2.2.2]

辛-3-基酯(瑞伐托酯(Revatropate));

2-{1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-

2,2-二苯基-乙醯胺(達非那新(Darifenacin));

4-氮雜環庚烷-1-基-2,2-二苯基-丁醯胺(布卓  
(Buzepide));

7-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-9-乙基-  
9-甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷(氧托銨-N,N-  
二乙基甘胺酸酯);

7-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧  
基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷(噻托  
銨-N,N-二乙基甘胺酸酯);

二甲胺基-乙酸2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-  
苯酯(托特羅定-N,N-二甲基甘胺酸酯);

3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-  
(2-側氧基-2-吡啉-2-基-乙基)-吡咯啉鎗;

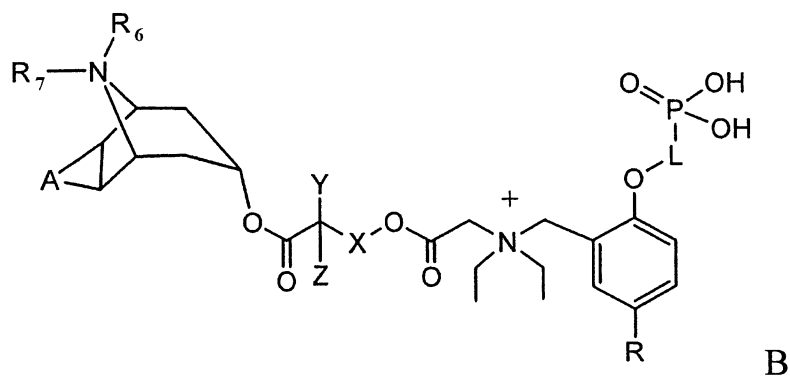
1-[1-(3-氟-苄基)-哌啉-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啉-  
2-酮;

1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基)-1-苯  
基-丙-2-炔-1-醇;

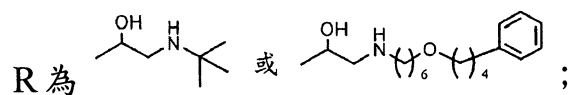
3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧  
基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎗-雙環[2.2.2]辛烷(阿地銨-  
N,N-二乙基甘胺酸酯); 或

(2-二乙氨基-乙醯氧基)-二-噻吩-2-基-乙酸 1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯。

本發明之一目前較佳實施例為式B化合物：



其中L為一鍵或CH<sub>2</sub>-O；



或

X為一鍵或CH<sub>2</sub>；

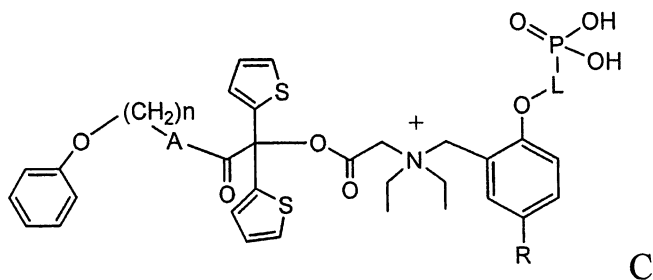
Y及Z為苯基、2-噻吩基或H；

R<sub>6</sub>為CH<sub>3</sub>；

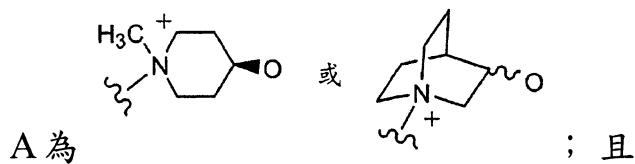
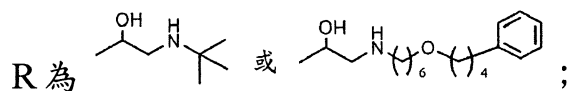
R<sub>7</sub>為乙基、甲基或異丙基；且

A為一鍵或O。

本發明之另一目前較佳實施例為式C化合物



其中L為一鍵或CH<sub>2</sub>-O；



n 為 2 或 3。

本發明之目前較佳化合物之實例包括：

3-(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁醯氧基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-1-氮鎗-雙環[2.2.2]辛烷之單磷酸鹽(實例41)；

(2-亞甲基-4-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-苄基)-3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷之單磷酸鹽(實例33)；及

3-(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羰氧基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-1-氮鎗-雙環[2.2.2]辛烷之單磷酸鹽(實例37)。

本發明亦係關於一種合成式A之互聯體前藥之方法。本發明亦係關於一種用於治療選自嚴重至輕度慢性支氣管炎及COPD或其他與肺部支氣管收縮有關之疾病的病症之醫藥學上可接受之組合物，其包含治療有效量(較佳約10 μg至約1000 μg)之至少一種式A化合物、其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。該組合物較佳以氣霧形式投與，最佳藉由乾粉吸入器投與。本發明亦係關於以治療有效量之至少一種式A化合物或其醫藥學上可接受之鹽治

療該等疾病的方法。

本發明亦係關於一種用於治療選自嚴重至輕度慢性支氣管炎及COPD或其他與肺部支氣管收縮有關之疾病的病症之MRA- $\beta$ -激動劑互聯體前藥之液體或乾粉調配物，其包含治療有效量(較佳約10  $\mu\text{g}$ 至約1000  $\mu\text{g}$ )之至少一種式A化合物或其醫藥學上可接受之鹽。該組合物較佳以氣霧形式投與，最佳藉由乾粉吸入器投與。

本發明進一步係關於一種用於預防及治療嚴重至輕度慢性支氣管炎及COPD之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之包含約10  $\mu\text{g}$ 至約1000  $\mu\text{g}$ 本發明之互聯體前藥的氣霧調配物。較佳地，當該前藥傳遞至肺時，磷酸基係由內源性酶鹼性磷酸酶分解且該前藥同時分別釋放MRA及 $\beta$ -激動劑。

### 【實施方式】

如本文中所用，術語"芳基"係定義為可經1-3個選自氫、胺基、羥基、鹵基、O-烷基及NH-烷基之基團取代的C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>碳環。芳基可為一或兩個經稠合以形成雙環狀芳環系統或直鏈之環，諸如聯苯。芳基中之一或多個碳原子可視情況在該環中經N、S或O置換以產生雜環系統。

如本文中所用，術語"烷基"係指包含1至20個碳原子之支鏈或直鏈，其至少一者可視情況經一或多個選自O、S或N之原子置換，其中N具有氫原子或一或多個烷基。代表性烷基包括甲基、丁基、己基及其類似基團。

如本文中所用，術語"低碳烷基"包括具有1至10個碳原

子之經取代或未經取代之直鏈或支鏈烷基。代表性低碳烷基包括(例如)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基及其類似基團。經鹵基取代之低碳烷基、經胺基取代之低碳烷基及經羥基取代之低碳烷基的代表包括氯甲基、氯乙基、羥基乙基、胺基乙基等。

如本文中所用，術語"環烷基"包括包含3-10個碳原子之非芳環。

如本文中所用，術語"鹵素"係指氯基、溴基、氟基及碘基。

如本文中所用，術語"經取代之雜環"或"雜環基"或"雜環"係指任何含有選自氮、氧及硫之雜原子的3或4員環或含有1至3個選自由氮、氧或硫組成之群之雜原子的5或6員環；其中5員環具有0-2個雙鍵且6員環具有0-3個雙鍵；其中氮及硫原子可視情況經氧化；其中氮及硫雜原子可視情況經四級化；且包括任何雙環基，其中上述雜環之任一者係與苯環或另一以上獨立定義之5或6員雜環稠合。其中氮為雜原子之雜環較佳。完全飽和之雜環亦較佳。較佳雜環包括：二氮雜呋基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、嗎啉基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、異噻唑啉基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基及苯并噻吩基。

雜環可未經取代或經獨立選自羥基、鹵基、側氧基(C=O)、烷基亞胺基(RN=, 其中R為低碳烷基或烷氧基)、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯基胺基烷基、烷氧基、硫烷氧基、低碳烷基、環烷基或鹵烷基之取代基單取代或雙取代。最佳雜環包括咪唑基、吡啶基、哌嗪基、吡啶基、噻唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基及苯并噁唑基。

如本文中所用，術語"醫藥學上可接受之鹽"係指具有無毒性酸之鹽或式I化合物之鹼土金屬鹽。該等鹽可分別在最終分離及純化式I化合物期間或單獨藉由使鹼或酸官能基與適當有機或無機酸或鹼反應來就地製備。代表性酸式鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽及其類似鹽。鹼土金屬鹽之代表性鹼金屬包括鈉、鉀、鈣及鎂。

如本文中所用，術語"烷氧基"係指-O-R，其中R為如上所定義之低碳烷基。低碳烷氧基之代表性實例包括甲氧基、乙氧基、第三丁氧基及其類似基團。

除非另有所述，否則如本文中所用，術語"治療"意謂逆轉、減緩、抑制該術語適用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀的進展或預防該術語適用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀。如本文中所用，術語"治療"係指如以上剛剛所定義之"治療"的治療作用。

術語"標準生理食鹽水"意謂含有0.9%(w/v)NaCl之水溶液。

術語"稀生理食鹽水"意謂經稀釋成更小濃度之含有0.9%(w/v)NaCl之標準生理食鹽水。

術語"四分之一標準生理食鹽水"或" $\frac{1}{4}$  NS"意謂經稀釋成其四分之一濃度之含有0.225%(w/v)NaCl之標準生理食鹽水。

如本文中所用，術語"前藥"係指其中化合物之特定鍵在酶之作用下或藉由生物過程斷裂或裂開而藉此產生或釋放大體上在生物學上失活之藥物及化合物片段的化合物。

如本文中所用，術語"互聯體前藥"係指其中化合物之特定鍵在酶之作用下或藉由生物過程斷裂或裂開而藉此產生或釋放兩種或兩種以上藥物或前藥的二重或三重前藥。

除非另作說明，否則應瞭解無論明確或未明確使用術語"約"，本文中所給定之每一數量皆意謂實際給定值，且其亦欲指示將基於此項技術之一般技術合理推斷之該給定值的近似值，其包括由於該給定值之實驗及/或量測條件而獲得之近似值。

本發明之化合物可包含經不對稱取代之碳原子。該等經不對稱取代之碳原子可導致產生本發明之化合物，其包含在特定經不對稱取代之碳原子處之立體異構體之混合物或單一立體異構體。因此，本發明之化合物之外消旋混合物、非對映異構體之混合物以及單一非對映異構體係包括於本發明中。如本文中所用，術語"S"及"R"構型係如

IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976)所定義。將術語 $\alpha$ 及 $\beta$ 用於環狀化合物之環位置。參考面之 $\alpha$ 側為在該側較佳取代基存在於較低編號位置處。將 $\beta$ 描述符賦予彼等存在於參考面之對側之取代基。應注意到此用法與用於環狀母體立體結構之用法不同，其中" $\alpha$ "意謂"在平面下"且表示絕對構型。如本文中所示，術語 $\alpha$ 及 $\beta$ 構型係如CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987)第203段所定義。

如下詳細描述，本發明亦係關於製備本發明之化合物之方法且係關於適用於該等方法中之合成中間物。

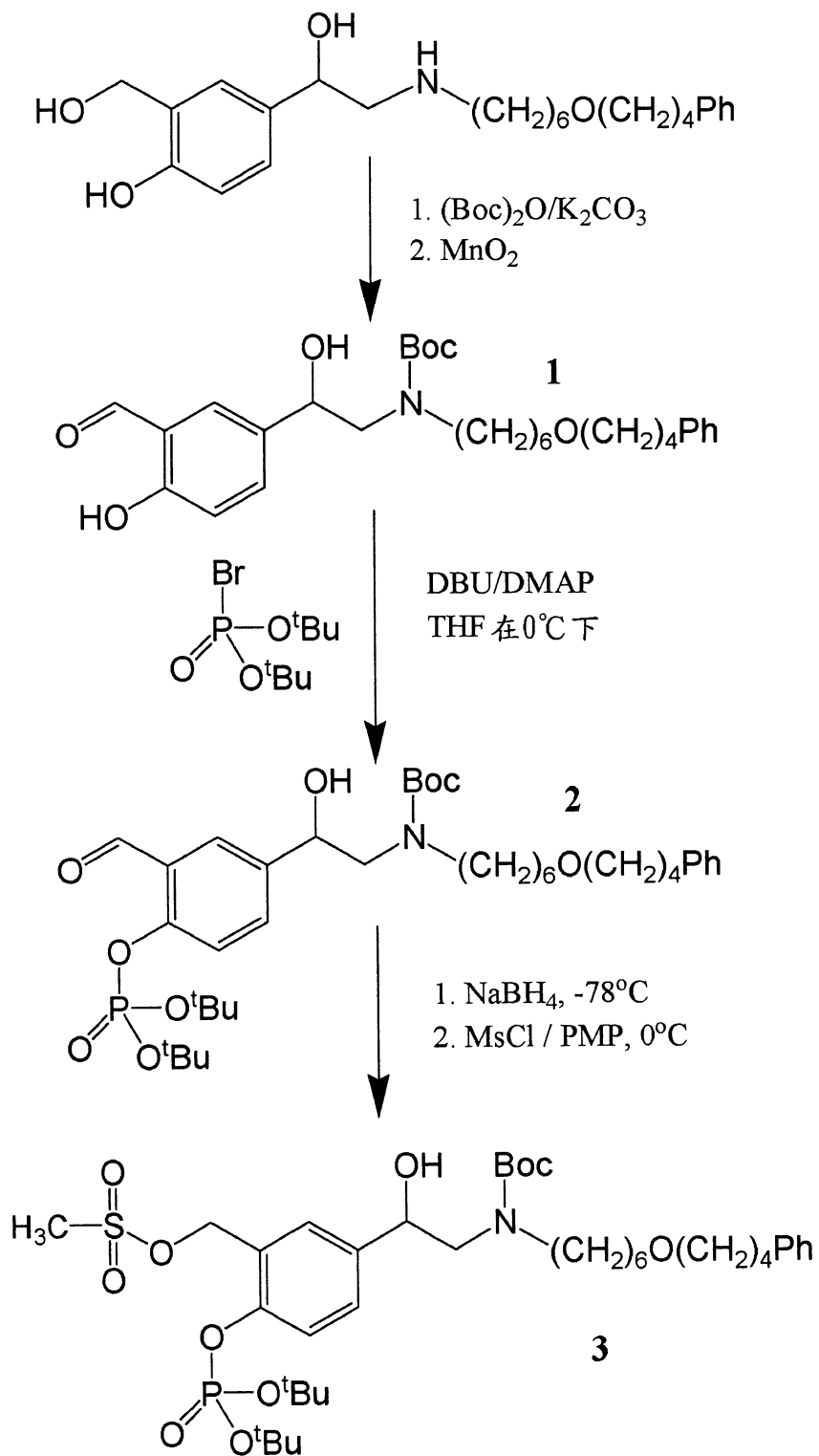
#### I. 製備本發明之化合物

可藉由流程I-VI中所說明之方法製備本發明之化合物。

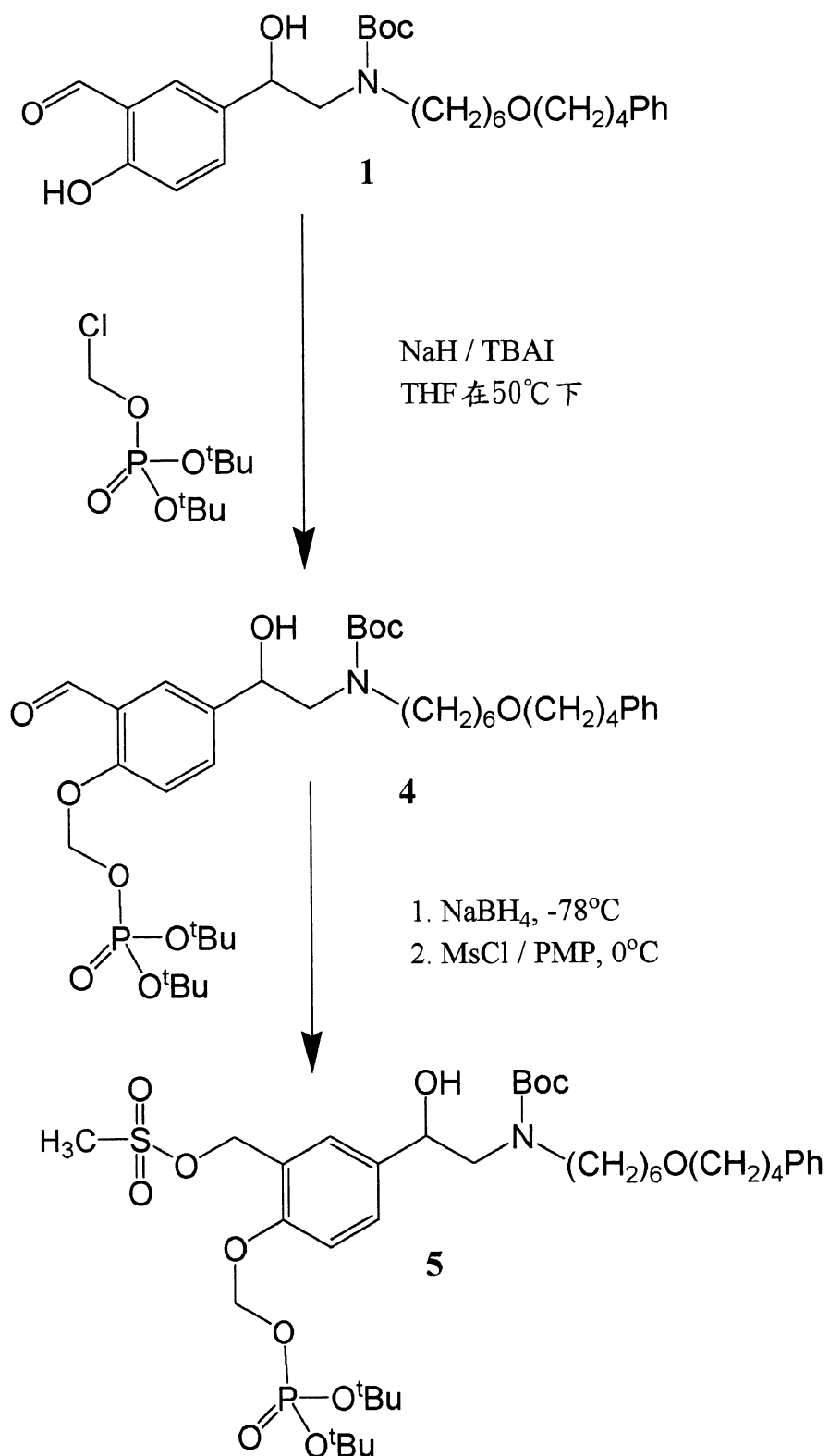
MRA與 $\beta$ -激動劑之互聯體前藥的彙集途徑涉及：

- a) 合成經烷基化活化之磷酸化 $\beta$ -激動劑衍生物(流程I-V)；及
- b) 用經活化之 $\beta$ -激動劑衍生物四級化(烷基化)具有"可四級化之部分基團"之MRA分子或其生理上可裂解之酯，接著進行最終去保護(流程VI)。

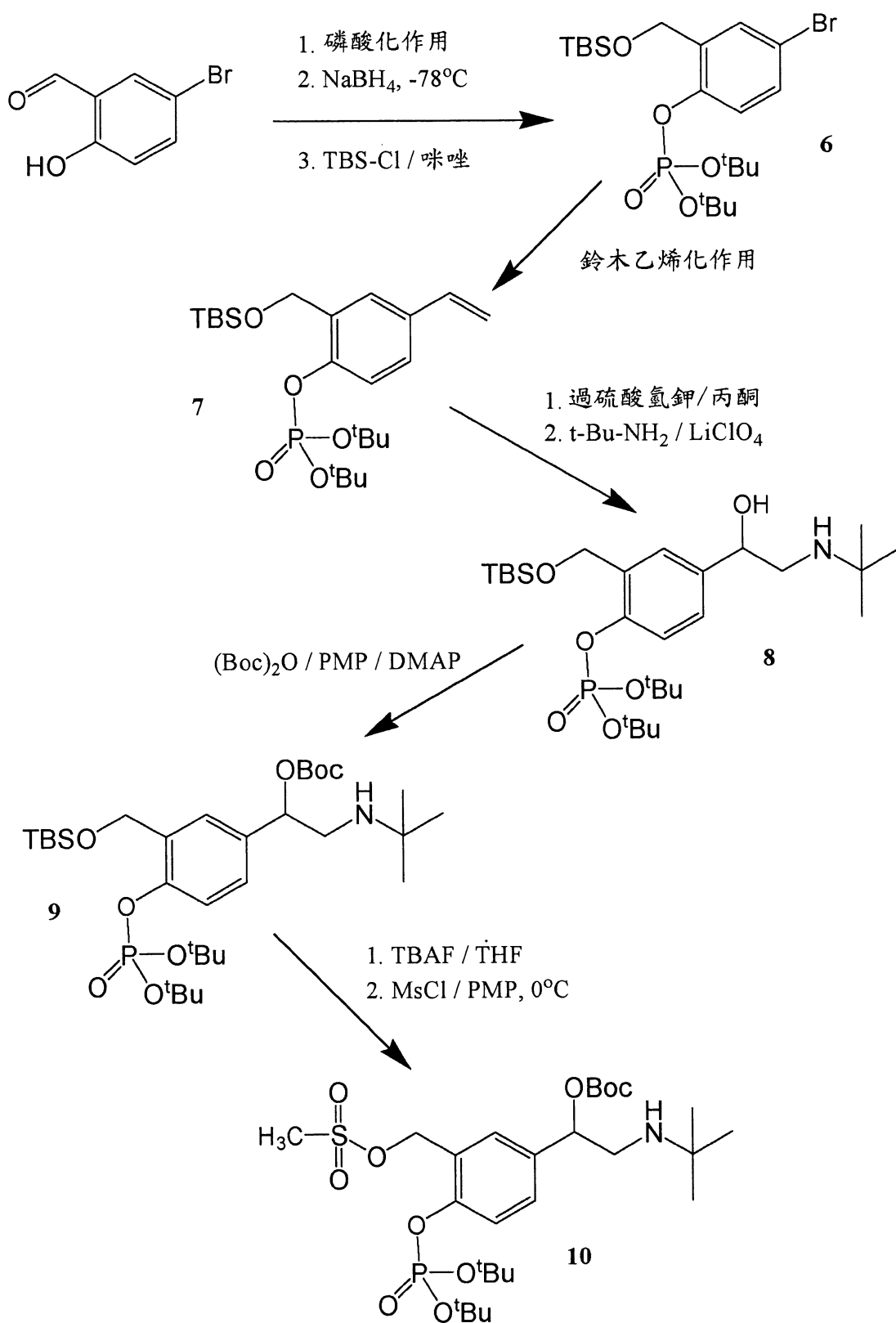
## 流程 I



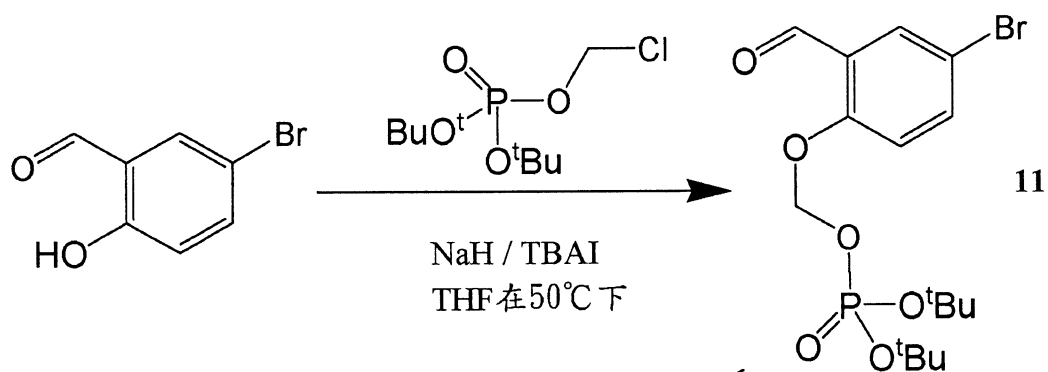
## 流程II



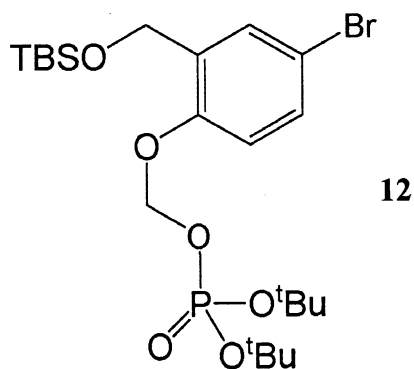
## 流程III



## 流程IV

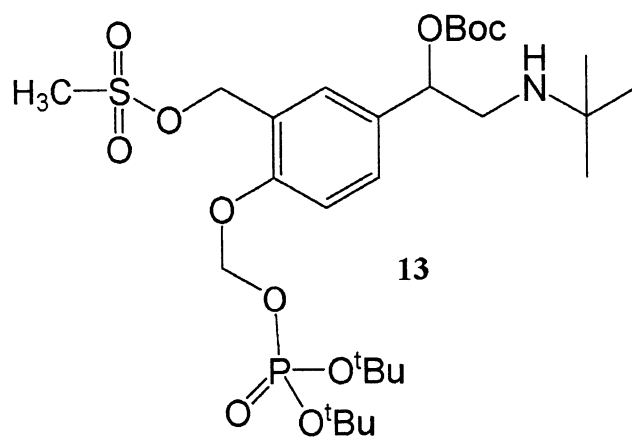


1. NaBH<sub>4</sub>, -78°C
2. TBS-Cl / 咪唑

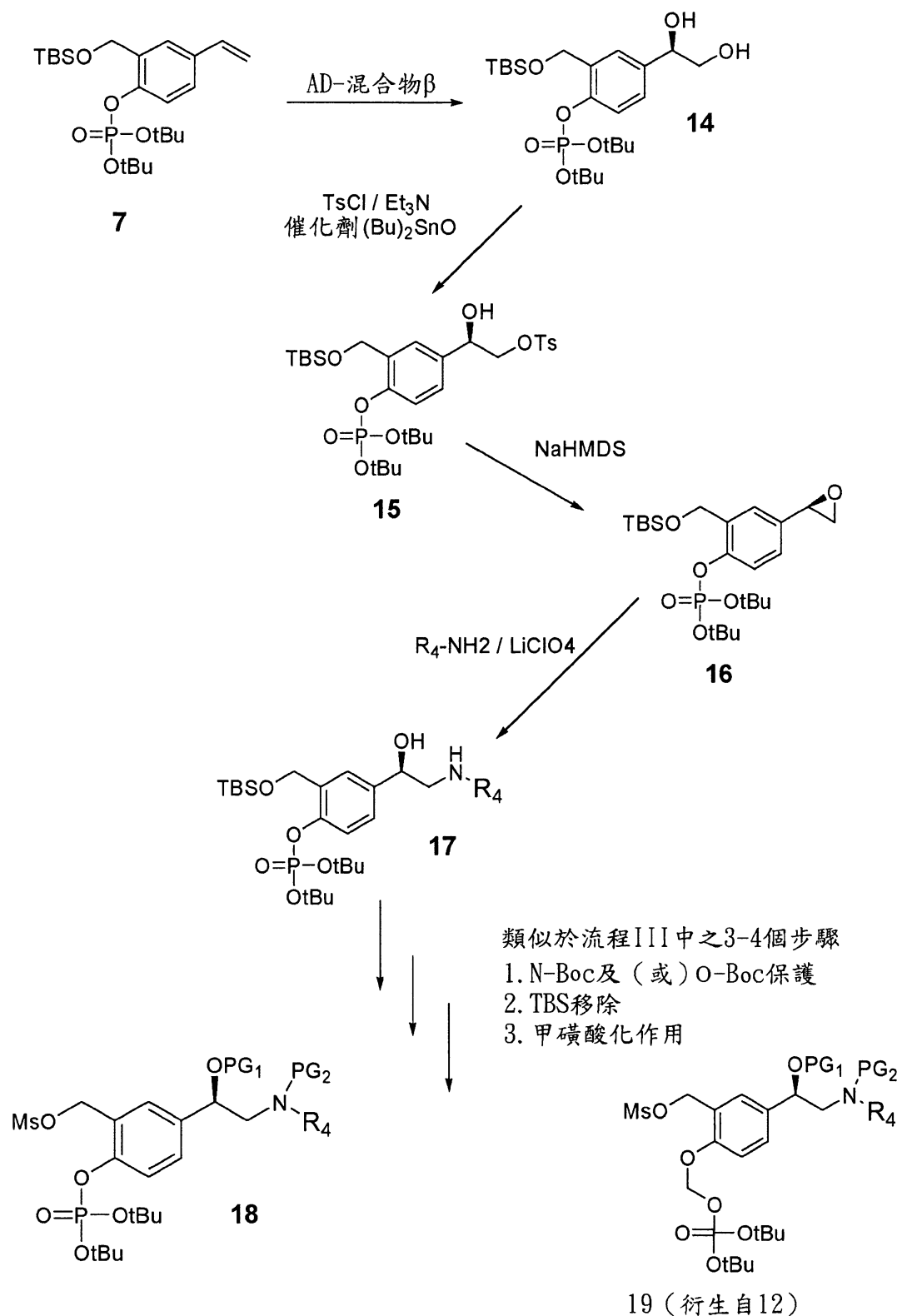


類似於流程III之6個步驟:

1. 環氧化作用
2. 胺取代
3. O-Boc保護
4. TBS移除
5. 甲磺酸化作用



## 流程V

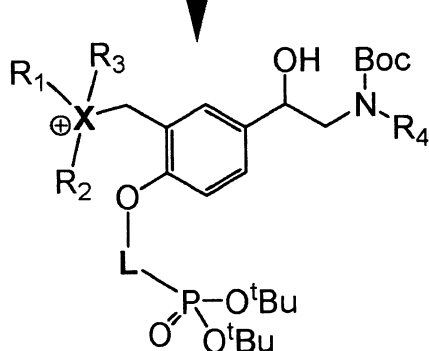


## 流程VI

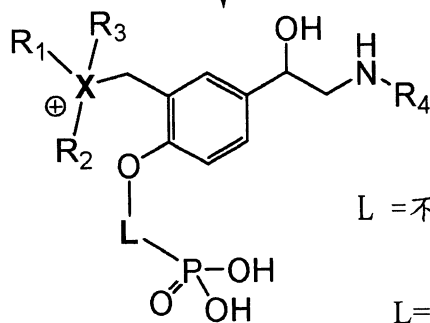


(MRA, 其中X為  
"可季銨化" 之部分)

甲磺酸酯3 (5、10、13、18或19)  
NaI / CH<sub>3</sub>CN



去保護作用  
HCL/二噁烷/DCM (當L =不存在時)  
或在0°C下之TFA/DCM(當L=CH<sub>2</sub>O時)



L =不存在 (衍生自3、10或18)

L=CH<sub>2</sub>O(衍生自5、13、19)

磷酸鹽官能化之經保護β-激動劑衍生物之合成係展示於  
流程I-V中。

將市售外消旋沙美特羅羥甲酸鹽(或根據Rong及Ruoho,  
1999製備)以第三丁氧基羰基(Boc)保護, 接著使用經活化  
之MnO<sub>2</sub>將第一苄基醇選擇性氧化成醛以獲得化合物1(實例  
3)。以此方式將第一醇偽裝成醛且因此酚系部分基團之酸

度增加以有助於後續磷酸化作用之選擇性。因此，與稍微過量之磷酸溴化物(如實例1中所述製備)反應係乾淨地來進行，獲得具有良好產率及純度之磷酸鹽2(實例4)。在低溫(-78°C至0°C)下以硼氫化鈉還原醛部分基團以產生二醇，將該二醇在約0°C下在1,2,2,6,6-五甲基哌啶(PMP)存在下使用甲烷磺醯氯(MsCl)選擇性磺醯化以獲得第一甲磺酸鹽3(實例6)。因此，經活化之中間物(流程I)係用於與MRA分子及 $\beta$ -激動劑相關聯之烷基化作用而成為如流程VI中所述之互聯體前藥。

或者，可如流程II中所述製備沙美特羅之膦酸基-氧甲基衍生物。在約50°C下，將化合物1中之酚系部分基團使用氫化鈉作為鹼及碘化四丁銨作為助劑經磷酸二-第三丁基氣甲酯(Krise等人，1999)烷基化，獲得衍生物4。使醛之硼氫化物還原，接著進行第一羥基之選擇性甲磺醯化(與前段中所述類似)產生經活化之甲磺酸鹽5。

在製備舒喘甯衍生物時，在胺基醇部分基團( $R_4$ =第三丁基)周圍之空間體積需要流程III中所說明之間接合成法。

使5-溴水楊醛磷酸化且醛部分基團如前段中所述來還原且將由此所形成之醇部分基團藉由以第三丁基二甲基矽烷基氯化物在咪唑存在下處理來保護而獲得化合物6(實例10-11)。溴原子之存在使在以下步驟中形成C-C鍵。將三乙烯基烷基硼氧烷-吡啶複合物在催化量之三環己基膦及乙酸鈹(II)存在下使用鈴木法用以引入乙烯基取代基中(實例12)。使由此所形成之化合物7藉助於就地產生之2,2-二甲

基雙環氧乙烷(DMDO)在過硫酸氫鉀與丙酮之混合物中經受環氧化。在作為路易斯酸之高氯酸鋰存在下(以確保區位選擇性)，藉由使用第三丁胺進行親核性攻擊來實現環氧化物開放而產生 $\beta$ -胺基醇**8**。由第三丁基部分基團所施加之空間體積對使用二碳酸二-第三丁酯之後續醃化作用具有影響，該醃化作用於第二羥基(而非第二胺)上選擇性地進行，獲得化合物**9**。移除矽烷基TBS保護，接著進行低溫甲磺醃化作用，再次於第一苄基羥基上選擇性進行以產生甲磺酸鹽**10**(在位阻第二第三丁胺部分基團未接觸下)。

或者，可如流程IV中所述製備舒喘寧之膦酸基-氧甲基衍生物。在約50°C下，使用氫化鈉作為鹼及碘化四丁銨作為助劑將5-溴水楊醛中之酚系部分基團經磷酸二-第三丁基氣甲酯(Krise等人，1999)烷基化而獲得磷酸化醛**11**。所形成醇之後續還原及矽烷化作用可產生化合物**12**，該化合物可隨後類似於流程III中所述轉化成甲磺酸鹽**13**。

若需要，則可根據流程I及II，使用如文獻(例如Hett等人，1994)中所述製備之單一所需對映異構物獲得光學上純之沙美特羅衍生物。

流程V中說明對於具有替代性側鏈之光學上純的磷酸化 $\beta$ -激動劑之替代性方法之一實例。使用AD-混合物- $\beta$ 將乙烯基化合物**7**不對稱雙羥化以產生二醇**14**。由存在催化量之氧化(二丁基)錫來確保於第一羥基上進行選擇性甲苯磺醃化作用，因此形成中間物**15**。藉由以雙(三甲基矽烷)胺基鈉作為鹼進行短暫低溫處理來獲得對掌性環氧化物**16**。

以所選胺(具有R<sub>4</sub>部分基團)開放環氧化物可產生胺基醇17, 該胺基醇隨後可經由操縱保護基及進行最終甲磺醯化作用而轉化成經活化的對掌性中間物18。若如上所述之整體合成順序應用於作為基質之溴化合物12, 則最終結果可為甲磺酸鹽類似物19。

流程VI說明MRA與β-激動劑之互聯體前藥之彙集裝配。將所選MRA(根據文獻程序製備)以經保護磷酸化之β-激動劑衍生物(3、5、10、13、18或19)之苄基甲磺酸鹽在化學計量量之碘化鈉存在下於極性非質子性溶劑(如乙腈)中烷基化。在最後步驟中, 藉由於二噁烷中以4 N HCl短暫(至多1小時)處理或以TFA於二氯甲烷中在約0°C下低溫處理而適度酸解來使中間物第四銨鹽去保護以獲得本發明之目標互聯體前藥。

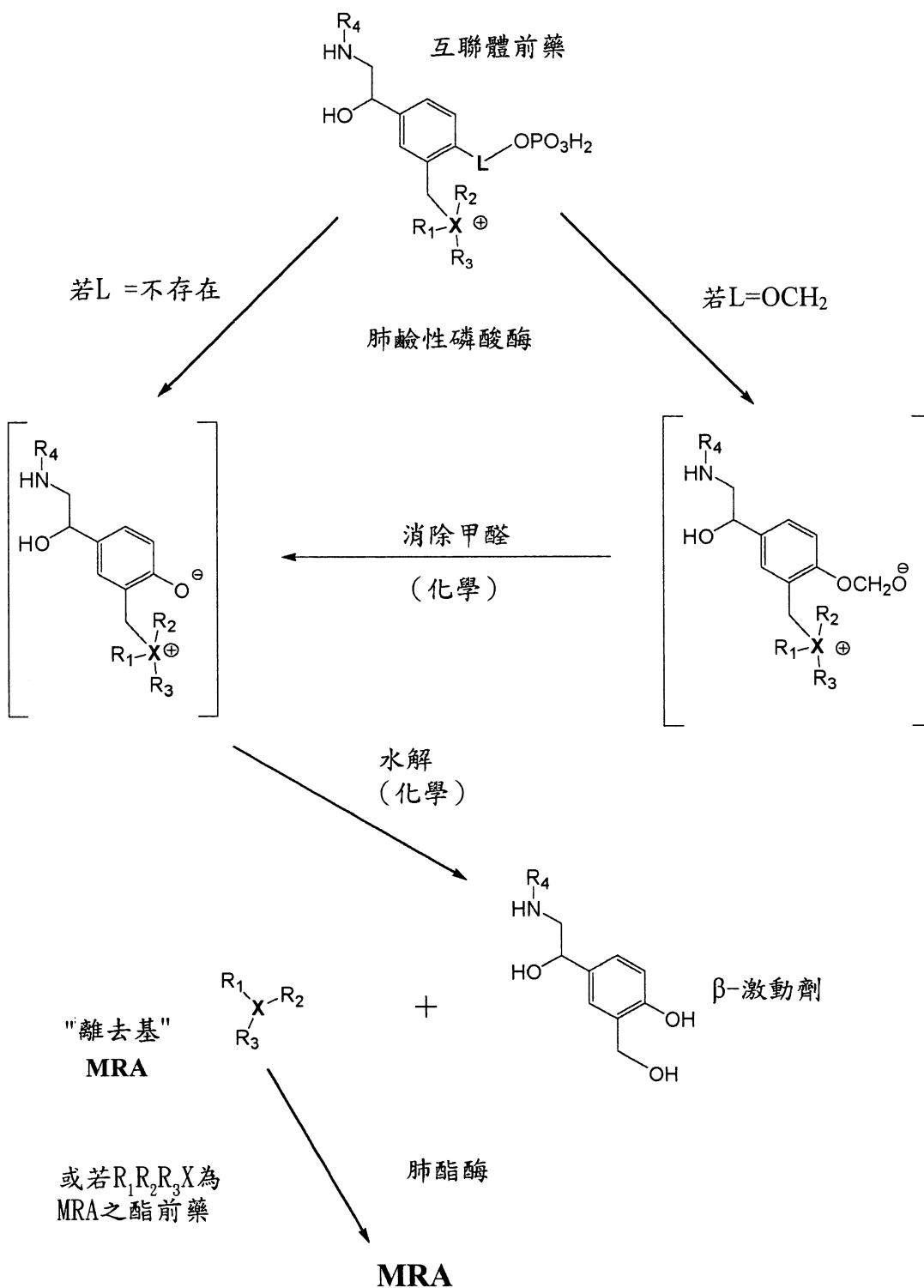
## II. 酶促活化作為互聯體MRA-β-激動劑前藥之單磷酸鹽

本發明所述之單磷酸鹽(MRA與β-激動劑之互聯體前藥)經設計以在多步生物活化過程中釋放兩種藥物。首先, 存在於肺(在局部傳遞之情況下)中之鹼性磷酸酶使互聯體前藥有效去磷酸化以觸發可在雙互聯體前藥(當MRA經另外遮蔽成酯前藥時)情況下與後續酶促水解組合之化學分解/水解之級聯反應。假定磷酸鹽裂解不為速率決定性步驟且相對於後續過程發生較快。所需步驟數目及其相應動力學係視經受生物活化之互聯體前藥的結構而定。舉例而言, 若存在單磷酸鹽部分基團之亞甲氧基-鍵聯子, 則隨後甲酯之消除係發生在生理性pH值下。由此所形成之酚鹽中間

物高度傾向於在苜基位置處發生自發性水解，從而"恢復" $\beta$ -激動劑之水楊醇部分基團。該步驟可能為速率決定性步驟且其可能受"脫離基" $R_1R_2R_3X$ 之空間及電子性質的影響。脫離部分基團 $R_1R_2R_3X$ 為在由非特異性肺酯酶酶促裂解之最後步驟中傳遞MRA於其作用之所需部位上的MRA本身或其酯前驅體。

如上所述之生物活化作用係描述於流程VII中且該轉化之實例係描述於實例85及86(分別為活體外與活體內)中。

流程VII



III. 氣霧傳遞裝置

使用單磷酸鹽作為互聯體MRA-β-激動劑前藥，經過適

當調配用於霧化液體或者呈乾粉狀，以提供足量互聯體前藥至肺中，經由局部釋放兩種生物活性組份而達成局部治療效用。本發明之單磷酸鹽互聯體前藥適用於噴射噴霧器、電子噴霧器或超音波噴霧器進行氣霧化作用。其亦適合於藉由乾粉或定量吸入器傳遞。其固體形式具有長期穩定性從而允許藥物在室溫下儲存。

氣霧調配物包含約 1-10 mg/mL 作為互聯體 MRA- $\beta$ -激動劑前藥的純單磷酸鹽或其醫藥學上可接受之鹽溶解於 pH 值約 4.0 與約 7.5 之間之水性或乙醇水溶液中的濃溶液。較佳醫藥學上可接受之鹽為可引起較少肺部刺激之無機酸鹽，包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽。藉由霧化質量中值平均直徑約 1 至約 5  $\mu$  之液體氣霧或乾粉而將治療量之互聯體前藥傳遞至肺支氣管內間隙中。因為單磷酸鹽互聯體前藥於水溶液中之長期穩定性不能提供商業上可接受之存放期，所以液體調配物可能需要分開適當稀釋液與互聯體前藥鹽，其需要在投藥之前復水。

本發明之不可分割部分為能使來自本發明調配物產生主要於 1-5  $\mu$  尺寸範圍內之氣霧粒子的裝置。在此申請案中，主要意謂至少約 70%，但較佳超過約 90% 之所有生成之氣霧粒子在 1-5  $\mu$  尺寸範圍內。典型裝置包括噴射霧化器、超音波噴霧器、振動多孔板霧化器及驅動式乾粉吸入器。

噴射霧化器利用氣壓將液體溶液破碎成氣霧液滴。超音波噴霧器藉由剪切液體成為小氣霧液滴之壓電晶體來運作。加壓霧化系統迫使溶液在壓力下通過小孔來產生氣霧

液滴。振動多孔板裝置利用快速振動以剪切液體流成適當液滴尺寸。然而，當裝置對調配物之物理及化學特性敏感時，僅有某些單磷酸鹽互聯體前藥之調配物可經有效霧化。一般而言，該等可經霧化之調配物必須含有少量單磷酸鹽互聯體前藥，其係以小容量(50-250  $\mu\text{L}$ )之氣霧形式傳遞。

#### IV. 用途

本發明之化合物適用於(在人類中)治療肺部支氣管收縮。

可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成份的量將視所治療之主體及特殊投藥方式而變化。

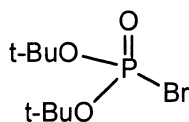
單磷酸鹽 MRA- $\beta$ -激動劑前藥之此小容量高濃度調配物可以氣霧形式及以有效濃度傳遞至患有輕度至嚴重哮喘、慢性支氣管炎或慢性阻塞性肺病(COPD)之患者的呼吸道中。該固體劑量調配物為穩定的，易於製造且極經濟合算的。此外，該調配物提供便於商業流通之適當存放期。互聯體前藥遮蔽 MRA 之全身副作用，如口乾、瞳孔擴張或 GI 障礙。前藥亦遮蔽  $\beta$ -激動劑活性以便使心血管副作用之機會最小化。兩種藥物皆由存在於肺中之酶(尤其鹼性磷酸酶，或在雙互聯體前藥之情況下亦涉及酯酶)釋放。藉此，治療量之  $\beta$ -激動劑及 MRA 同時於支氣管收縮之部位處釋放。

可由下列實例更充分瞭解上文，該等實例僅為說明之目的而存在且不欲限制本發明概念之範疇。本文中所引用之

所有參考文獻之內容係以引入方式併入本文中。

### 實例 1

#### 磷溴酸二-第三丁酯

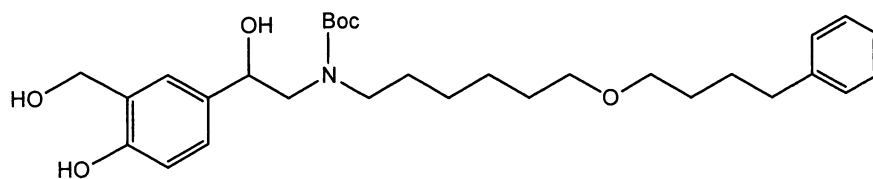


根據與彼等由 Gajda 及 Zwierzak (1976) 所述之條件相比經改良之條件製備標題磷酸化劑。藉由降低反應溫度至 15°C 且減少反應時間至 2.5 小時而使於吾等手中所獲之標題化合物隨後當使用文獻條件 (25°C 歷時 4 小時) 時具有更佳純度。標題磷酸溴化物不穩定且立即用於磷酸化反應 (參見實例 4 及 10)。

實例 2-6 說明沙美特羅之外消旋磷酸化衍生物之合成 (參見流程 I)。

### 實例 2

#### [2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙基]-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-胺基甲酸第三丁酯



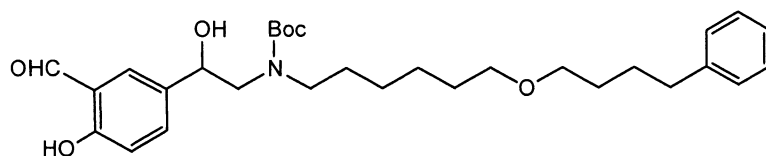
將市售沙美特羅羥萘甲酸鹽 (6.04 g, 10 mmol) 及碳酸鉀 (1.39 g, 10 mmol) 在攪拌下懸浮於 1,4-二噁烷/水混合物 (1:1, 80 mL) 中。隨後, 逐滴添加溶解於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之二磷酸二-第三丁酯 (2.40 g, 11 mmol), 同時在室溫下持續攪拌。30 分鐘後, TLC 分析展示僅有痕量起始物

質。在2小時之後，蒸發1,4-二噁烷且將所形成之懸浮液用水稀釋且以氯仿(總計125 mL)萃取兩次。隨後，將有機層用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。將在傾析及蒸發後所獲之原料藉由以乙酸乙酯/己烷混合物(1:1)溶離之矽膠層析純化。獲得呈玻璃狀殘餘物之標題化合物(4.61 g, 89%)其一旦冷凍，則凝固。

LCMS: 100%,  $MNa^+$  538.3(為  $C_{30}H_{45}NO_6$  所計算之精確質量為 515.3)。分析計算值: C, 69.87; H, 8.80; N, 2.72。實驗值: C, 69.69; H, 8.64; N, 2.68。

### 實例 3

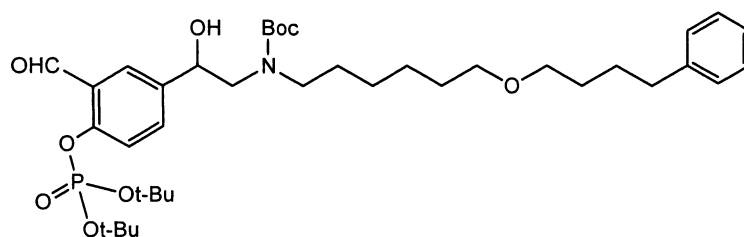
[2-(3-甲醯基-4-羥基-苯基)-2-羥基-乙基]-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-胺基甲酸第三丁酯



將實例 2 中所述之 N-Boc-沙美特羅(3.24 g, 6.28 mmol)溶解於氯仿(50 mL)中且在劇烈攪拌下逐份添加經活化之氧化錳(IV)(6.44 g, 85% w/w, 63 mmol)。在室溫下 24 小時之後，將漿液經矽藻土墊過濾，接著濃縮與氯仿洗滌液組合之濾液。將因此所獲之粗殘餘物藉由矽膠層析法使用乙酸乙酯/己烷混合物(1:5)純化以獲得標題醛 1(2.45 g, 77%)。LCMS: 96%,  $MNa^+$  536.3(為  $C_{30}H_{43}NO_6$  所計算之精確質量為 513.3)。

### 實例 4

{2-[4-(二-第三丁氧基-磷醯氧基)-3-甲醯基-苯基]-2-羥基-乙基}-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-胺基甲酸第三丁酯

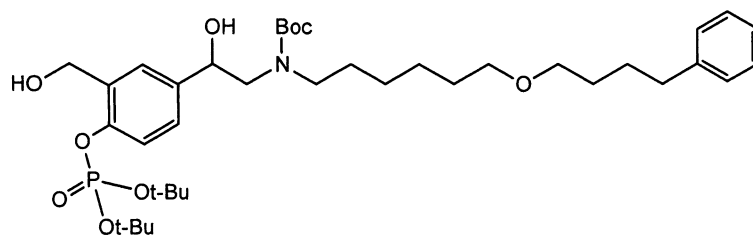


將醛 1(3.44 g, 6.69 mmol)溶解於無水 THF(10 mL)中，接著在劇烈攪拌下在氮氣下添加 DMAP(82 mg, 0.67 mmol)及 DBU(1.11 mL, 7.4 mmol)。在冷卻反應混合物至 0 °C 之後，經 15 分鐘逐滴添加用無水 THF(5 mL)稀釋之實例 1 中所述之磷酸溴化物(2.19 g, 8 mmol)。在氮氣下在 0 °C 下再持續攪拌 30 分鐘，此後，TLC 分析展示幾乎完全磷酸化。在另外 60 分鐘之後，濃縮反應混合物，將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中，用 10% 檸檬酸洗滌 3 次，用 0.5 N NaOH、鹽水洗滌兩次且經無水硫酸鈉乾燥。隨後將有機相經鹼性氧化鋁墊過濾且將與乙酸乙酯洗滌液組合之濾液在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法使用於己烷中之 30% 乙酸乙酯 / 1% 三乙胺純化以獲得呈玻璃狀殘餘物之標題化合物 2(3.42 g, 72%)。

$^{31}\text{P}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): -15.107 ppm。LCMS : 100%,  $\text{MNa}^+$  728.0(為  $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{NO}_9\text{P}$  所計算之精確質量為 705.4)。分析計算值 : C, 64.66 ; H, 8.57 ; N, 1.98。實驗值 : C, 64.09 ; H, 8.54 ; N, 2.02。

### 實例 5

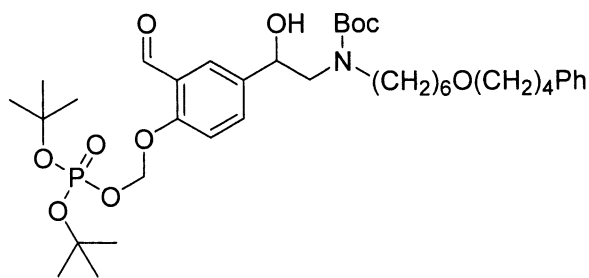
{2-[4-(二-第三丁氧基-磷醯氧基)-3-羥甲基-苯基]-2-羥基-乙基}-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-胺基甲酸第三丁酯



將磷酸化醛 **2** (2.68, 3.8 mmol) 溶解於無水 THF (10 mL) 中且將混合物冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。隨後，經 5 分鐘在劇烈攪拌下在氮氣下逐份添加固體硼氫化鈉 (0.432 g, 11.4 mmol)，接著添加甲醇 (1 mL)。將反應混合物攪拌以使浴槽溫度經 4 小時提高至  $0^{\circ}\text{C}$  (在此期間 TLC 分析展示起始物質之消耗)。將反應混合物用二氯甲烷 (50 mL) 稀釋，接著藉由在劇烈攪拌下添加 10% 檸檬酸 (20 mL) 來小心中止。分離有機相，將水層以另一份 DCM 萃取且將經組合之萃取物以飽和碳酸氫鹽、鹽水洗滌兩次，經無水硫酸鈉乾燥，傾析且蒸發。將粗產物藉由層析法使用於己烷中之 40% 乙酸乙酯 / 1% 三乙胺純化以獲得呈無色玻璃狀殘餘物之標題二醇 (2.01 g, 75%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 選定信號：7.17-7.41 (m, 8H), 4.92 (m, 1H), 4.62 (bs, 2H), 3.39 (q, 2H), 2.64 (t 2H), 1.62 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.115-1.49 (m, 8H)。 $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): -13.060 ppm。LCMS：99%， $\text{MNa}^+$  730.0 (為  $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{NO}_9\text{P}$  所計算之精確質量為 707.4)。分析計算值：C, 64.48；H, 8.83；N, 1.98。實驗值：C,



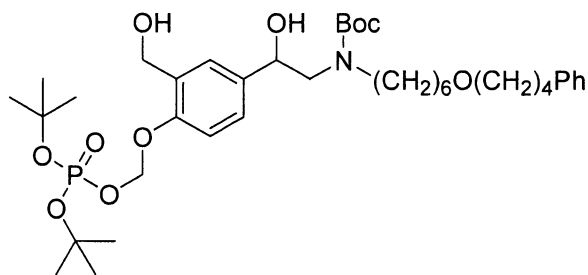


根據與Krise等人(1999)之公開案類似之程序將沙美特羅衍生物 1 用  $(t\text{-BuO})_2\text{P}=\text{O}(\text{OCH}_2\text{Cl})$  (逐份添加 1.2 當量 - 根據 TLC 判斷) 烷基化。將氫化鈉用作鹼 (1 當量) 且 TBAI 用作催化劑 (0.2 當量) 且於無水 THF 中在溫和加熱 ( $50^\circ\text{C}$ ) 下進行反應。消耗起始物質之總反應時間為 18 小時，此後將混合物冷卻至室溫且用 10% (w/v) 檸檬酸水溶液中止，接著經由旋轉蒸發移除 THF。將所得混合物用乙醚萃取 (兩次) 且將有機萃取物組合，且以下列各物洗滌：0.5 M NaOH (3 次)、10% (w/v) 檸檬酸水溶液、去離子水及鹽水，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以獲得粗 98% 之棕色油性殘餘物。將該物質藉由矽膠層析法使用梯度 (己烷/乙酸乙酯 - 其中兩種溶劑係以 1% 三乙胺緩衝) 純化以獲得 70% 之澄清黏性油。

LC-MS  $\text{MNa}^+$  = 觀測值 758；在 272 nm 下使用 UV 偵測器之 HPLC：95 面積%；於 DMSO- $d_6$  中之  $^{31}\text{P}$  NMR 展示 2 個峰，與具有峰面積比 = 96% 之產物 (-10.892 ppm) 及單消 - 第三丁基產物 (-11.529 ppm) 一致。

### 實例 8

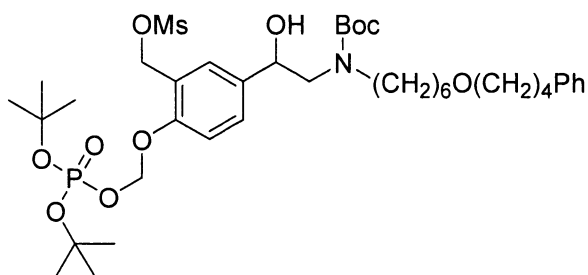
{2-[4-(二-第三丁氧基-磷醯氧基甲氧基)-3-羥甲基-苯基]-2-羥基-乙基}-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-胺基甲酸第三丁酯



類似於實例 5 中所述將醛 4 還原，獲得產率為 92% 之微淺黃色黏性油狀之標題化合物。LC-MS：MNa<sup>+</sup>= 觀測值 760；在 272 nm 下之 HPLC：96%。於 DMSO-d<sub>6</sub> 中之 <sup>31</sup>P NMR：-11.104 ppm。

### 實例 9

甲磺酸 5-(2-{第三丁氧羰基-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-胺基}-1-羥基-乙基)-2-(二-第三丁氧基-磷醯氧基甲氧基)-苄酯

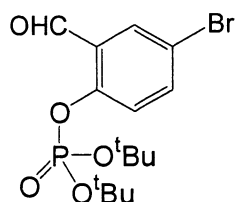


將實例 8 中所述之二醇根據實例 6 中所述之程序經選擇性甲磺酸化以獲得高產率之甲磺酸鹽 5，其係直接用於四級化反應。

實例 10-17 說明舒喘寧之外消旋磷酸化衍生物之合成(參見流程 III)。

### 實例 10

磷酸 4-溴-2-甲醯基-苯酯二-第三丁酯

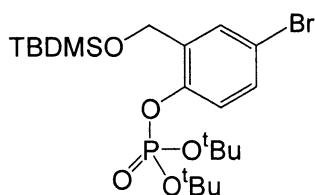


使用溶解於無水 THF (50 mL) 中且冷卻至 0°C 之 DBU (6.58 mL, 44 mmol) 及 DMAP (0.489 g, 4 mmol) 將 5-溴水楊醛 (8.04 g, 40 mmol) 類似於實例 4 中所述來磷酸化。如實例 1 中所述製備磷酸化劑 (23.2 g, 85 mmol) 且將其用無水 THF (20 mL) 稀釋。將粗產物藉由層析 (於己烷中之 9% 乙酸乙酯 + 1% 三乙胺) 純化以獲得淺黃色固體狀之經分析純的標題醛 6 (11.51 g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.35 (s, 1H), 7.99 (d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.67 (dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.41 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 1.51 (s, 18H)。 $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): -15.239 ppm。LCMS: 99%,  $\text{MNa}^+$  415 (為  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrO}_5\text{P}$  所計算之精確質量為 392.04)。

### 實例 11

#### 磷酸 4-溴-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-苯酯二-第三丁酯

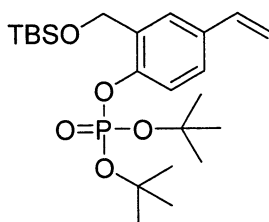


類似於實例 5 中所述將實例 10 中所述之醛還原成醇。原料一旦用己烷反覆蒸發後則凝固且其足夠純以便繼續合成。藉由以稍微過量之於 DMF 中之第三丁基二甲基矽烷基氯化物在過量 (5 當量) 咪唑存在下處理而將中間物乙醇轉化

為化合物 6。在室溫下反應隔夜之後，將混合物用乙醚稀釋，以 10% 檸檬酸及鹽水粗略洗滌，且隨後將有機相用無水硫酸鎂乾燥，傾析且蒸發。將原料藉由層析使用於己烷中之 10% 乙酸乙酯 + 1% 三乙胺純化。

### 實例 12

#### 磷酸二-第三丁酯 2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4- 乙炔基-苯酯



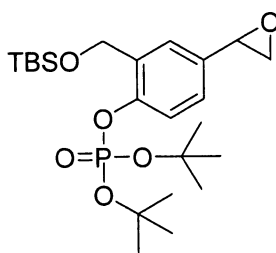
將裝備有回流冷凝器之兩頸圓底燒瓶以化合物 6 於甲苯 (8 mL/mmol) 與乙醇 (1 mL/mmol) 之混合物中之溶液填充，接著添加碳酸鉀之脫氣 20% 溶液 (8 mL/mmol)。劇烈攪拌兩相混合物 1 小時，同時使氫氣流通過燒瓶。將三乙炔基烷基硼氧烷-吡啶複合物 (1.5 當量)、接著三環己基磷 (0.1 當量) 添加至此混合物中。將反應混合物再次以氫氣淨化 30 分鐘，隨後添加乙酸鈮 (II) (0.1 當量)，接著劇烈攪拌且在回流下在氫氣之正壓力下加熱 4 小時。此後，TLC 分析 (氯仿/甲醇 8:1) 展示起始物質完全消耗。將反應混合物用乙酸乙酯 (3 倍原始體積) 稀釋且將有機相用水 (3 次)、10% 檸檬酸溶液 (2 次) 及鹽水洗滌且經無水  $\text{MgSO}_4$  乾燥。在過濾及蒸發溶劑後，將殘餘物藉由矽膠層析 (具有 5% 三乙胺之乙酸乙酯/己烷 1:20) 純化以獲得 80% 之黏性油狀之所需烯烴 7。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (d,

1H), 6.67 (dd, 1H), 5.66 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.48 (s, 18H), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>): -14.18 ppm。LCMS : 95% , MNa<sup>+</sup> 479(為 C<sub>23</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub>PSi所計算之精確質量為456.3)。

### 實例 13

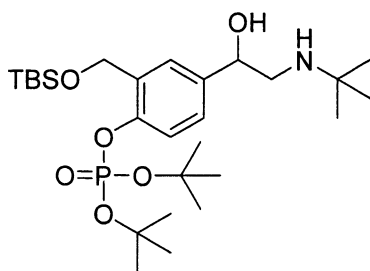
#### 磷酸二-第三丁酯 2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4- 氧呋基-苯酯



在 0°C 下，將 Oxone®(8 g, 13.1 mmol) 緩慢添加至化合物 7(1.2 g, 2.63 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/飽和 NaHCO<sub>3</sub> 混合物(20 mL, 3:5)及丙酮(10 mL)中之攪拌溶液中。當需要時將混合物之 pH 值以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 調節至 >7.5。在 0°C 下攪拌 30 分鐘，隨後在室溫下攪拌 90 分鐘之後，將所得懸浮液以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×15 mL) 萃取，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮以產生淡黃色油狀之粗環氧化物(1.3 g)。層析(3:1 己烷/乙酸乙酯，0.5% Et<sub>3</sub>N) 提供澄清油狀之標題環氧化物(0.804 g, 65%)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.36 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.92 (dd, 1H, J=2.6, 4.1), 3.11 (dd, 1H, J=4.1, 5.3), 2.77 (dd, 1H, J=2.6, 5.3), 1.43 (s, 18H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

### 實例 14

磷酸二-第三丁酯 4-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-苯酯

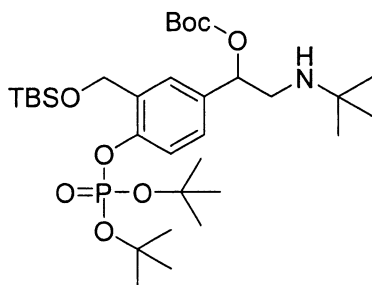


將固體  $\text{LiClO}_4$  (180 mg, 1.7 mmol) 添加至實例 13 中所述之環氧化物 (4 g, 8.5 mmol) 於第三丁胺 (9 mL, 84 mmol) 中之攪拌溶液中，同時在室溫下攪拌。將所得混合物攪拌 48 小時，隨後以乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋。將有機層用水、鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮以產生黃色油狀之粗胺基醇 (5.3 g)。層析 (9:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 0.5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) 提供淡黃色油狀之標題化合物 **8** (4.2 g, 91%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H,  $J=2.1, 8.4$ ), 7.18 (d, 1H,  $J=9.0$ ), 4.75 (s, 2H), 4.49 (t, 1H,  $J=6.2$ ), 3.17 (s, 1H), 2.58 (d, 2H,  $J=6.3$ ), 1.42 (m, 18H), 1.01 (d, 9H,  $J=14.4$ ), 0.92 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ES/MS,  $\text{C}_{27}\text{H}_{53}\text{NO}_6\text{PSi}$  之計算值 546.34, 實驗值  $m/z=546.4$  (M+H)。

### 實例 15

甲酸第三丁酯 2-第三丁基胺基-1-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-(二-第三丁氧基-磷醯氧基)-苯基]-乙酯

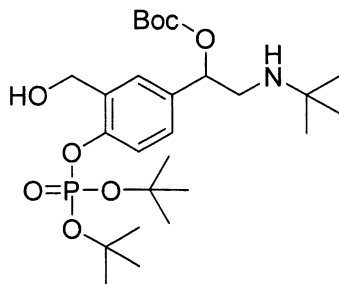


在 0°C 下，將固體 (Boc)<sub>2</sub>O (1.04 g, 4.79 mmol) 添加至 **8** (1.74 g, 3.19 mmol)、PMP (1.7 mL, 9.6 mmol) 及 DMAP (39 mg, 0.319 mmol) 於無水 CH<sub>3</sub>CN (30 mL) 中之攪拌溶液中。90 分鐘之後，將所得混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) 中止且以乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。將經組合之有機層以鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮以產生白色固體狀之粗碳酸鹽 (2.93 g)。層析 (1:3, 己烷/乙酸乙酯, 0.5% Et<sub>3</sub>N) 提供澄清油狀之標題化合物 **9** (0.946 g, 46%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.43 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 5.38 (dd, 1H, J=5.0, 7.7), 4.75 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.43 (s, 18H), 1.36 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (m, 6H); ES/MS, C<sub>32</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>8</sub>PSi 之計算值 646.39, 實驗值 m/z=646.5 (M+H)。

### 實例 16

甲酸第三丁酯 2-第三丁基胺基-1-[4-(二-第三丁氧基-磷  
醯氧基)-3-羥甲基-苯基]-乙酯

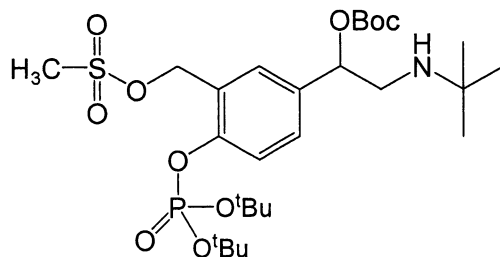


將 TBAF 於 THF (1.4 mL, 1.4 mmol) 中之 1.0 M 溶液在室溫下添加至化合物 9 (0.9 g, 1.4 mmol) 於無水 THF (14 mL) 中之攪拌溶液中。將所得懸浮液攪拌 1 小時，隨後用飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) 中止且將水層以乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮以產生淡黃色油狀之粗乙醇 (1.01 g)。層析 (1:3, 己烷/乙酸乙酯, 0.5% Et<sub>3</sub>N) 提供澄清油狀之純標題化合物 (0.61 g, 82%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.45 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 5.40 (dd, 1H, J=4.8, 8.0), 5.22 (t, 1H, J=5.6), 4.56 (d, 2H, J=5.5), 2.79 (ddd, 2H, J=6.5, 12.3, 17.1), 1.43 (m, 18H), 1.37 (s, 9H), 0.98 (s, 9H); ES/MS, C<sub>26</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>8</sub>P 之計算值 532.30, 實驗值 m/z=532.4 (M+H)。

### 實例 17

甲烷磺酸 5-[2-(第三丁氧羰基-第三丁基-胺基)-1-羥基-乙基]-2-(二-第三丁氧基-磷醯氧基)-苄酯



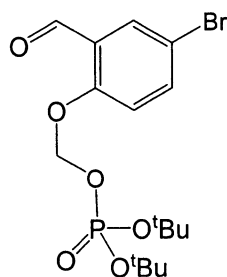
在 0 °C 下，將 甲烷磺醯氯 (105 μL, 1.36 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 中之溶液逐滴添加至實例 16 中所述之化合物 (0.6 g, 1.13 mmol) 及 PMP (817 μL, 4.52 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) 中之攪拌溶液中。將反應混合物攪拌 30 分

鐘，隨後用飽和  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) 中止。將有機層分離，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮以產生淡黃色油狀之粗甲磺酸鹽 (0.98 g)。層析 (1:3，己烷/乙酸乙酯，0.5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) 提供澄清油狀之標題甲磺酸鹽 **10** (0.56 g，76%)。ES/MS， $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{NO}_{10}\text{PS}$  之計算值：610.28，實驗值  $m/z=610.4$  (M+H)。

實例 18-25 說明外消旋舒喘甯 (沙丁胺醇) 之磷醯氧基-亞甲基衍生物之合成。

### 實例 18

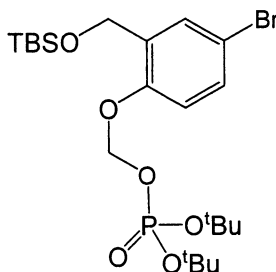
#### 磷酸 4-溴-2-甲醯基-苯氧基甲酯二-第三丁酯



標題化合物 **11** 可類似於實例 7 中所述使用 5-溴水楊醛作為起始物質來合成。

### 實例 19

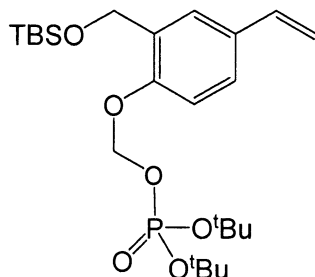
#### 磷酸 4-溴-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-苯氧基甲酯二-第三丁酯



標題化合物 **12** 可類似於實例 11 中所述使用醛 **11** 作為起始物質來合成。

## 實例 20

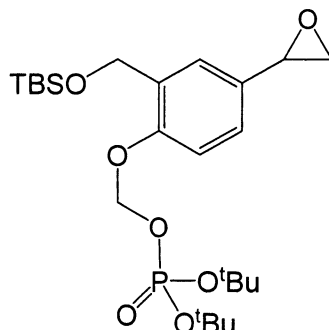
磷酸二-第三丁酯 2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-  
 乙烯基-苯氧基甲酯



標題化合物可藉由實例 12 中所述之鈴木(Suzuki)乙烯化作用使用溴化合物 12 作為起始物質來合成。

## 實例 21

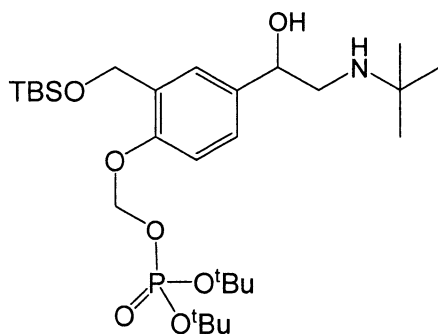
磷酸二-第三丁酯 2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-  
 氧呋基-苯氧基甲酯



標題化合物可經由實例 13 中所述之環氧化作用使用實例 20 中所述之化合物作為起始物質來合成。

## 實例 22

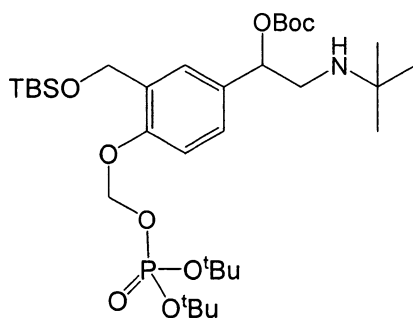
磷酸二-第三丁酯 4-(2-第三丁基氨基-1-羥基-乙基)-2-(第  
 三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-苯氧基甲酯



用第三丁胺(如實例14中所述)進行之胺解可用於使用來自實例21之化合物作為基質來合成上述化合物。

### 實例23

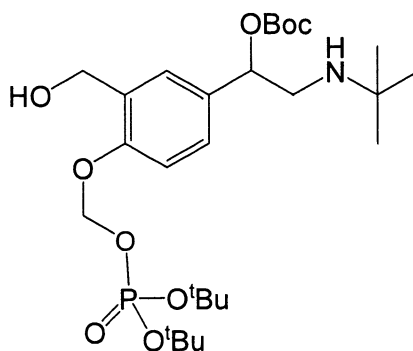
甲酸第三丁酯2-第三丁基胺基-1-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-(二-第三丁氧基-磷醯氧基甲氧基)-苯基]-乙酯



可根據實例15中所述之程序實現實例22中所述之胺基醇的O-醯化作用(保護)。

### 實例24

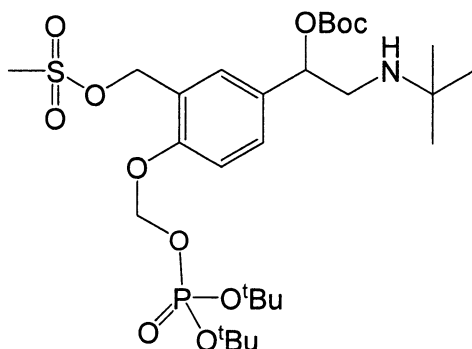
甲酸第三丁酯2-第三丁基胺基-1-[4-(二-第三丁氧基-磷醯氧基甲氧基)-3-羥甲基-苯基]-乙酯



可類似於實例 16 中所述實現自先前實例中所述之化合物中移除 TBS。

### 實例 25

甲烷磺酸 5-(1-第三丁氧基羰氧基-2-第三丁基氨基-乙基)-2-(二-第三丁氧基-磷醯氧基甲氧基)-苄酯

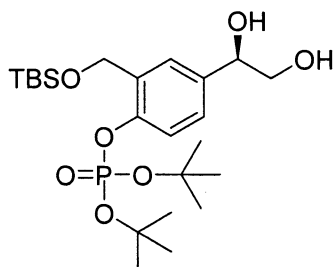


可根據實例 17 中所述之程序，使用來自實例 24 之胺基醇作為基質合成標題化合物 13。

實例 26-28 說明不對稱中間物之合成，該中間物可用於製備光學上純的  $\beta$ -激動劑衍生物(參見流程 V)。

### 實例 26

磷酸二-第三丁酯 2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-(1,2R-二羥基-乙基)-苄酯



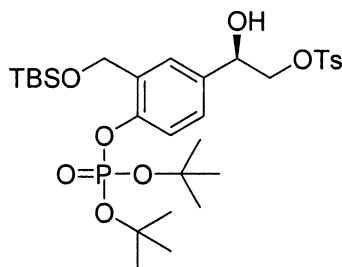
在 0°C 下，將固體 AD-混合物  $\beta$  試劑 (300 mg) 添加至 7 (100 mg, 0.219 mmol) 於 t-BuOH (1 mL) 及 H<sub>2</sub>O (1 mL) 中之攪拌溶液中。在攪拌 19 小時之後，添加固體 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (300 mg) 以中

止且將所得反應混合物溫至室溫且再攪拌1小時。在以水稀釋之後，將反應混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×15 mL)萃取。將經組合之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮以產生淺黃色油狀之粗二醇(123 mg)。層析(1:3，己烷/乙酸乙酯，0.5% Et<sub>3</sub>N)提供澄清油狀之標題化合物**14**(93 mg，87%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.46 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.18 (m, 2H), 5.20 (brd, 2H, J=48.0 Hz), 4.53 (m, 3H), 3.41 (d, 2H, J=6.7 Hz), 1.43 (s, 18H), 0.83 (s, 6H), -0.06 (s, 6H); ES/MS, C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>NaO<sub>7</sub>PSi之計算值：513.24，實驗值 m/z=513.3 (M+Na)。

### 實例 27

甲苯-4-磺酸 2-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-(二-第三丁氧基-磷醯氧基)-苯基]-2R-羥基-乙酯



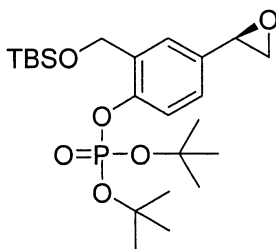
在室溫下，將氧化二丁基錫(0.7 mg，0.0027 mmol)、Et<sub>3</sub>N(188 μL，1.35 mmol)及TsCl(257 mg，1.35 mmol)以上述順序添加至化合物**14**(660 mg，1.35 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(13 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物攪拌90分鐘，且隨後以H<sub>2</sub>O(20 mL)中止。將水層用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×15 mL)萃取。將經組合之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮以產生混濁半固體狀之粗單甲苯磺酸鹽(1.19 g)。層析(1:1，己烷/乙酸乙酯，

0.5% Et<sub>3</sub>N)提供澄清油狀之純**15**(700 mg, 81%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.67 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, J=4.6 Hz), 4.76 (dd, 1H, J=5.3, 10.3 Hz), 4.71 (s, 2H), 3.95 (d, 2H, J=6.1 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.43 (s, 18H), 0.89 (m, 9H), 0.05 (d, 6H, J=0.6 Hz); ES/MS, C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>NaO<sub>9</sub>PSSi之計算值: 667.25, 實驗值 m/z=667.2 (M+Na)。

### 實例 28

#### 磷酸二-第三丁酯 2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)- (S)-4-氧呋-苯酯



在 0°C 下, 將 NaHMDS 於 THF (1.3 mL, 1.30 mmol) 中之 1.0 M 溶液逐滴添加至 **15** (420 mg, 0.651 mmol) 於 THF (7 mL) 中之攪拌溶液中。將所得混合物再攪拌 10 分鐘, 以飽和 NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) 中止且用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。將經組合之有機層以鹽水洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮以產生淺黃色半固體狀之粗環氧化物 (293 mg)。層析 (3:1, 己烷/乙酸乙酯, 0.5% Et<sub>3</sub>N) 提供澄清油狀之標題化合物 **16** (250 mg, 81%)。

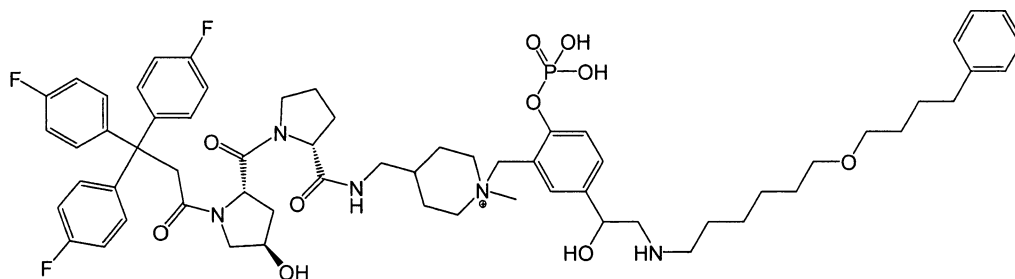
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J=1.2 Hz), 4.74 (s, 2H), 3.93 (dd, 1H, J=2.6, 4.1 Hz),

3.11 (dd, 1H, J=4.1, 5.3 Hz), 2.78 (dd, 1H, J=2.6, 5.3 Hz), 1.41 (d, 18H, J=15.4 Hz), 0.90 (m, 9H), 0.06 (m, 6H)。

實例 29-84 說明根據流程 VI 所製備之 MRA 與  $\beta$ -激動劑之互聯體前藥。

### 實例 29

1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-4-[[{(1-{4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-(S)-2-羰基}-吡咯啉-(R)-2-羰基)-胺基]-甲基}-1-甲基-哌啶鎊(GS343071)



四級化步驟：在如 Sagara 等人(2006)所述製備之 1-{4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-(S)-2-羰基}-吡咯啉-(R)-2-甲酸-(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺(100 mg, 0.148 mmol)及甲磺酸鹽 3(196 mg, 0.222 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加碘化鈉(22 mg, 0.148 mmol)，且在室溫下持續攪拌 24 小時。將反應混合物濃縮，隨後再溶解於二氯甲烷(10 mL)及水(10 mL)中且攪拌。5 分鐘之後，分離各層且將二氯甲烷層用鹽水(10 mL)洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且濃縮以提供黃色油狀之經保護之粗哌啶鎊鹽(271 mg)。層析(1:0 至 1:1 梯度  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ，Teledyne-Isco 14 公克- $\text{NH}_2$  管柱)提供 91 mg(0.067 mmol)淺黃色油狀之經單-第三丁基

保護之磷酸鹽產物。

ES/MS,  $C_{76}H_{104}F_3N_5O_{12}P$  之計算值, 1367.74 m/z ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 觀測值, 1367.9 m/z。

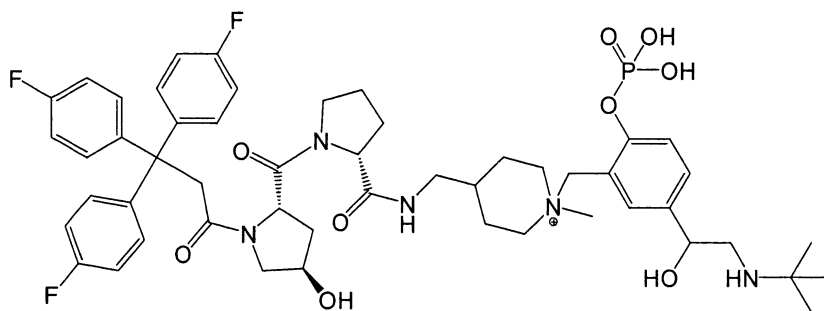
去保護及最終純化: 將獲自四級化步驟之產物 (91 mg, 0.067 mmol) 溶解於無水 DCM (2 mL) 中, 滴加 HCl 溶液 (2 mL, 4 N 於 1,4-二噁烷中) 且在室溫下攪拌。1 小時之後, 將反應物濃縮, 隨後以乙醚濕磨。將所得懸浮液過濾以提供白色固體狀之粗哌啶鎊鹽 (101 mg)。逆相層析 (1:0 至 0:1 梯度含有 1% AcOH 之  $H_2O/ACN$ , Teledyne Isco 4.3 公克 C18 管柱) 提供白色固體狀之標題互聯體前藥 (60 mg, 0.052 mmol)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 7.68 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (m, 9H), 7.00 (m, 5H), 4.51 (m, 5H), 3.80 (m, 2H), 3.64 (m, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.00 (dd,  $J=11.12, 10.33$  Hz, 5H), 2.62 (s, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.67 (s, 5H), 1.58 (m, 4H), 1.42 (ddd,  $J=4.04, 1.37, 0.67$  Hz, 4H), 1.30 (m, 1H);  $^{19}F$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm -118.42 (s, 1F), -119.13 (m, 1F), -118.74 (m, 1F), -118.97 (m, 1F);  $^{31}P$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 75.00 (s, 1P); ES/MS,  $C_{63}H_{80}F_3N_5O_{10}P$  之計算值, 1154.56 m/z ( $M$ )<sup>+</sup>; 觀測值, 1154.6 m/z。分析計算值: C, 63.14; H, 6.88; N, 5.50。實驗值: C, 58.64;

H, 6.90; N, 5.39。

### 實例 30

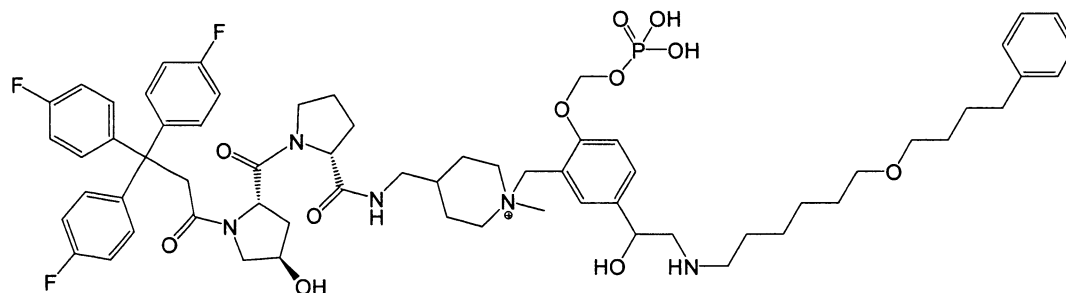
1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基-苄基]-4-[[[(1-{4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-2-羧基}-吡咯啉-2-羧基)-胺基]-甲基]-1-甲基-哌啶鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-{4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-(S)-2-羧基}-吡咯啉-(R)-2-甲酸-(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺及甲磺酸鹽 10 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 31

1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基甲氧基-苄基)-4-[[[(1-{4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-2-羧基}-吡咯啉-2-羧基)-胺基]-甲基]-1-甲基-哌啶鎊

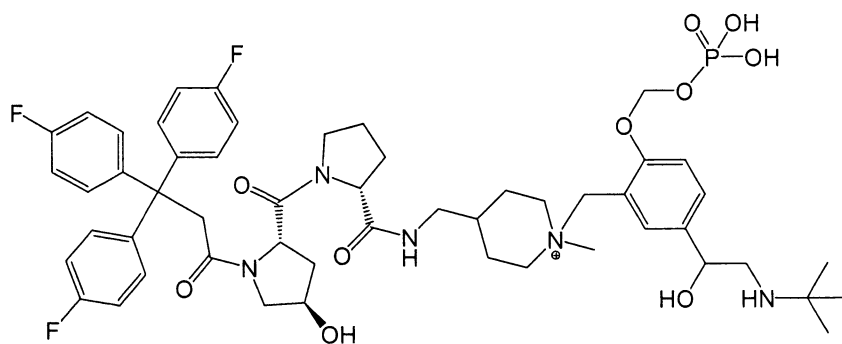


可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-{4-羥基-1-

[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-(S)-2-羰基}-吡咯啉-(R)-2-甲酸-(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺及甲磺酸鹽 5 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 32

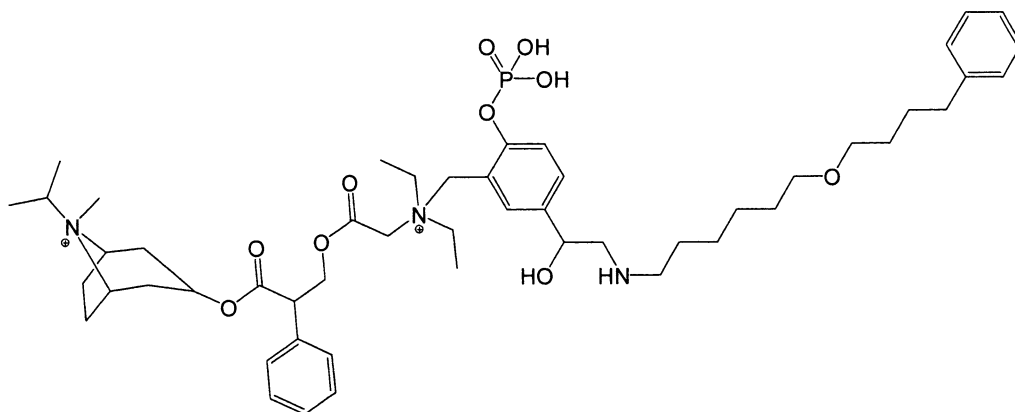
1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基甲氧基-苄基]-4-[[1-(4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-2-羰基)-吡咯啉-2-羰基)-胺基]-甲基}-1-甲基-哌啶鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-{4-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-(S)-2-羰基}-吡咯啉-(R)-2-甲酸-(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-醯胺及甲磺酸鹽 13 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 33

(2-亞甲基-4-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-苄基)-3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎊-雙環[3.2.1]辛烷之單磷酸鹽



溴化異丙托銨之酯化：將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銨(HATU；1141 mg, 3.00 mmol)添加至 N,N-二乙基甘胺酸鈉鹽(459 mg, 3.00 mmol)及溴化異丙托銨(861 mg, 2.00 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之懸浮液中且劇烈攪拌。15小時之後，將反應物過濾且將固體用二氯甲烷沖洗。將濾液及洗滌液組合且以碳酸氫鈉溶液(兩次)及鹽水洗滌，隨後乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且濃縮以提供白色半固體狀之粗酯(3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷-1.257 g)。

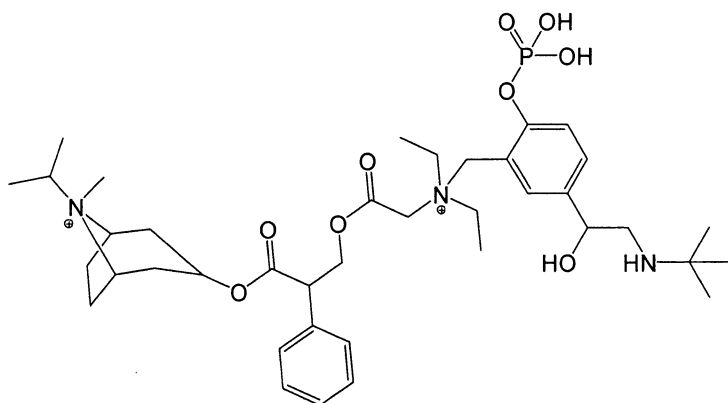
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 7.50-7.28 (m, 1H), 5.03 (t,  $J=5.60$  Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.59 (dd,  $J=10.91$ , 7.94 Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J=10.93$ , 6.66 Hz, 1H), 4.18-3.74 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.33-2.13 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 1H), 1.81 (d,  $J=17.04$  Hz, 1H), 1.66-1.48 (m, 1H), 1.23 (t,  $J=6.70$  Hz, 1H), 0.89 (t,  $J=7.16$  Hz, 1H)；ES/MS,  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$  之計算值, 445.31  $m/z$  ( $\text{M}$ ) $^+$ ；觀測值, 445.4  $m/z$ 。

可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-

雙環[3.2.1]辛烷及甲磺酸鹽3作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例34

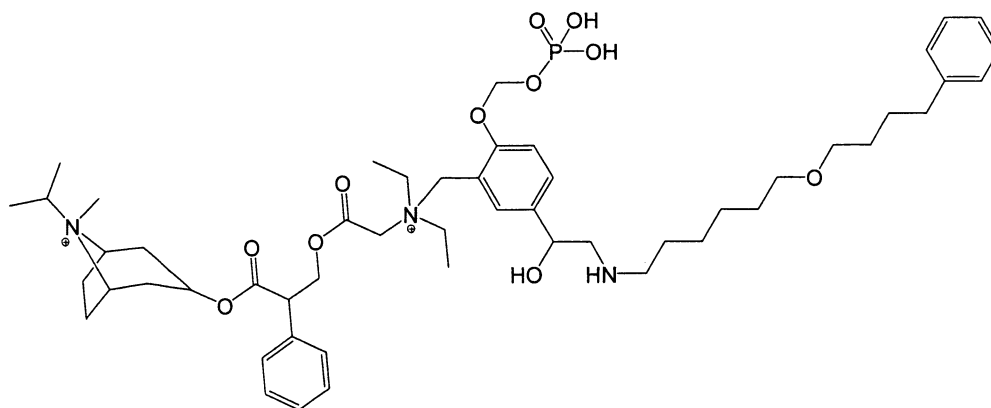
4-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-亞甲基-苯基]-3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷之單磷酸鹽



可經由實例29中所述之兩步程序，使用3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷及甲磺酸鹽10作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例35

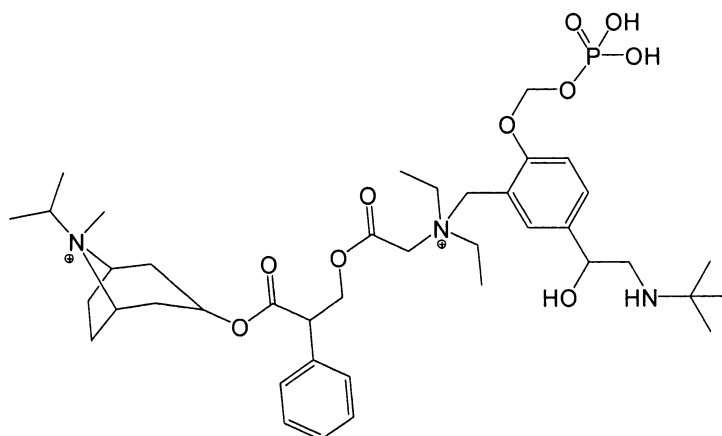
(2-亞甲基-4-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-苯氧基甲基)-3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷之單磷酸鹽



可經由實例29中所述之兩步程序，使用3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷及甲磺酸鹽5作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例36

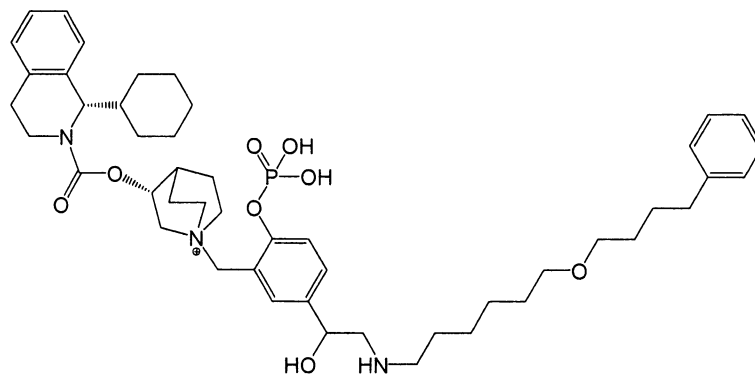
-[4-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-亞甲基-苯氧基甲基]-3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷之單磷酸鹽



可經由實例29中所述之兩步程序，使用3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷及甲磺酸鹽13作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例37

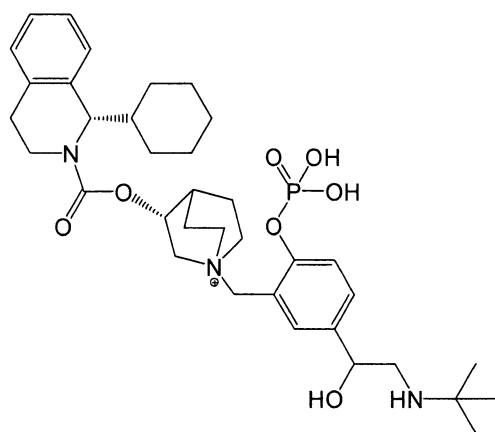
3-(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苄基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷之單磷酸鹽



可經由實例29中所述之兩步程序，使用素立芬新(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯)及甲磺酸鹽3作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例38

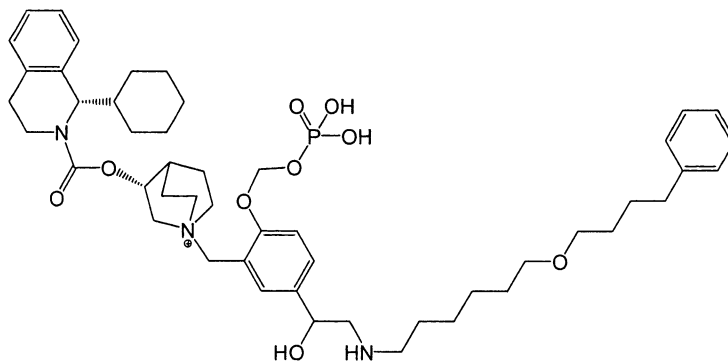
1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基-苄基]-3-(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例29中所述之兩步程序，使用素立芬新(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯)及甲磺酸鹽10作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 39

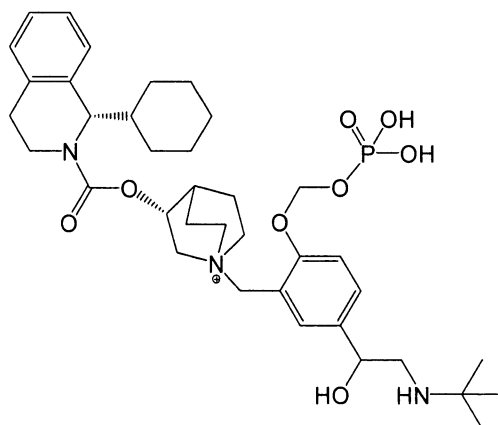
3-(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苄基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基甲氧基-苄基)-1-氮鎗-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用素立芬新(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸 1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯)及甲磺酸鹽 5 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 40

1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基甲氧基-苄基]-3-(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧基)-1-氮鎗-雙環[2.2.2]辛烷

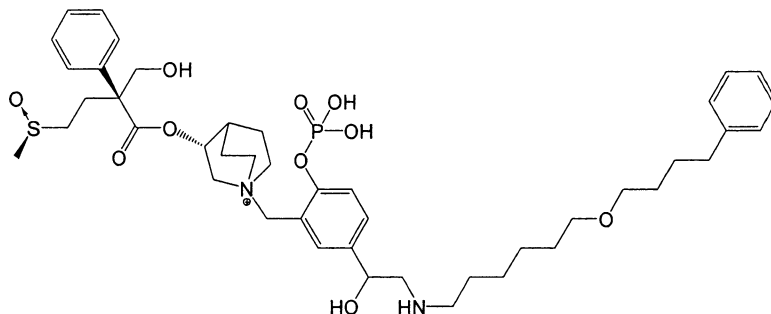


可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用素立芬新(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸 1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-

基酯)及甲磺酸鹽 13 作為起始物質來製備標題化合物。

#### 實例 41

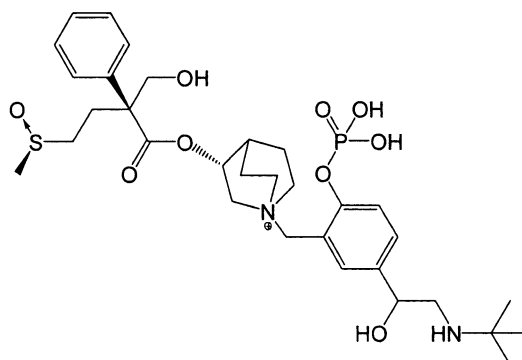
3-(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁醯氧基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-1-氮鎗-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用瑞伐托酯(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁酸 1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯)及甲磺酸鹽 3 作為起始物質來製備標題化合物。

#### 實例 42

1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基-苄基]-3-(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁醯氧基)-1-氮鎗-雙環[2.2.2]辛烷

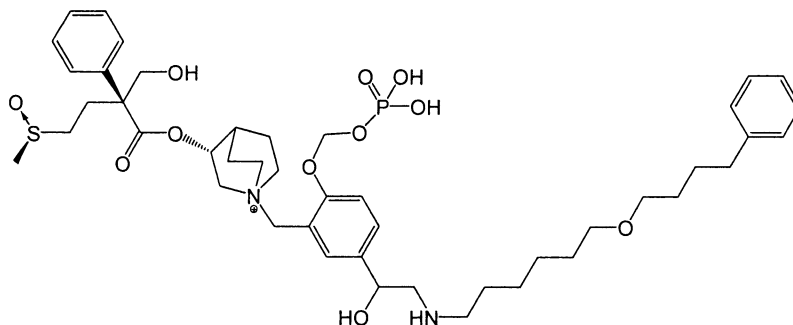


可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用瑞伐托酯(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁酸 1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基

酯)及甲磺酸鹽 10 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 43

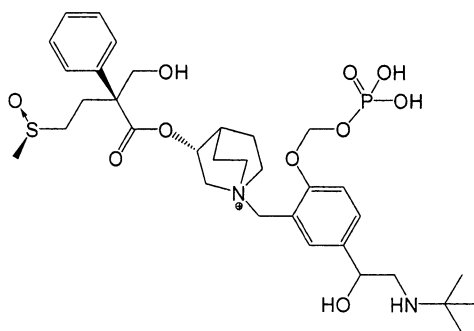
3-(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁醯氧基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基甲氧基-苄基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用瑞伐托酯(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁酸 1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯)及甲磺酸鹽 5 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 44

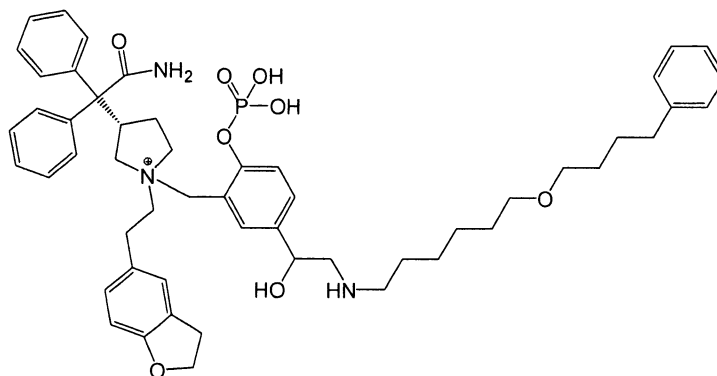
1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基甲氧基-苄基]-3-(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁醯氧基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用瑞伐托酯(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁酸 1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯)及甲磺酸鹽 13 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 45

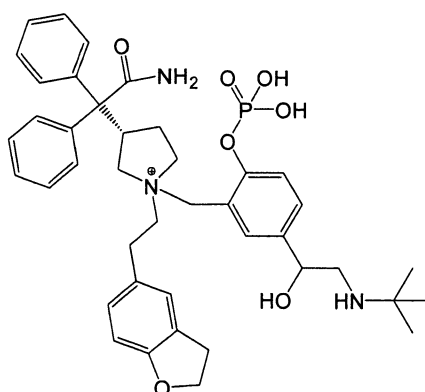
3-(胺甲醯基-二苯基-甲基)-1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-吡咯啉鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用達非那新(2-{1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-2,2-二苯基-乙醯胺)及甲磺酸鹽 3 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 46

1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基-苄基]-3-(胺甲醯基-二苯基-甲基)-1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啉鎊

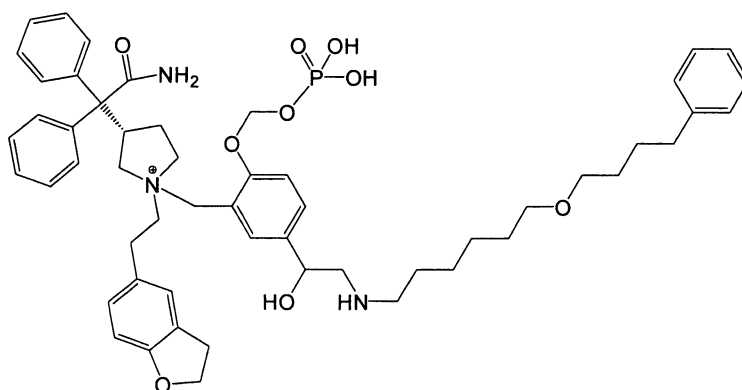


可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用達非那新(2-{1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-2,2-二苯

基-乙醯胺)及甲磺酸鹽 10 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 47

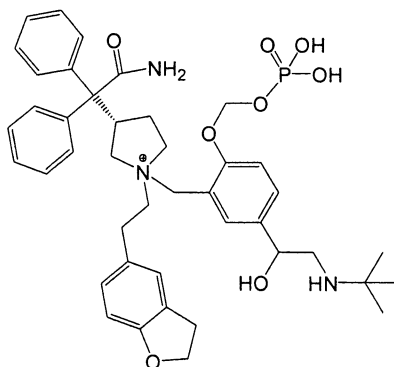
3-(胺甲醯基-二苯基-甲基)-1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-磷醯氧基甲氧基-苄基)-吡咯啶鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用達非那新(2-{1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啶-3-基}-2,2-二苯基-乙醯胺)及甲磺酸鹽 5 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 48

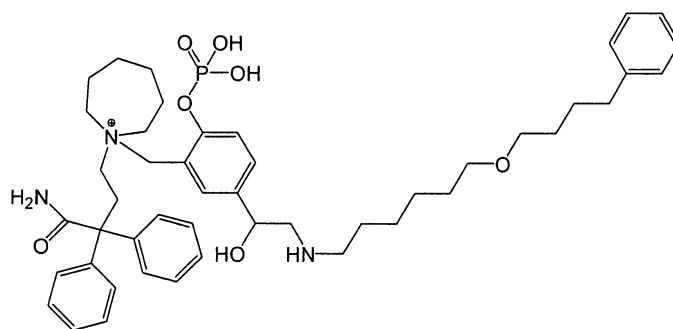
1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-磷醯氧基甲氧基-苄基]-3-(胺甲醯基-二苯基-甲基)-1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啶鎊



可經由實例29中所述之兩步程序，使用達非那新(2-{1-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啉-3-基}-2,2-二苯基-乙醯胺)及甲磺酸鹽13作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例49

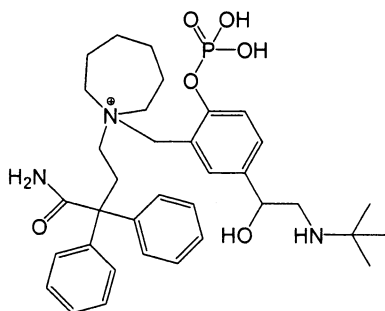
1-(3-胺甲醯基-3,3-二苯基-丙基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-氮雜環庚烷鎊



可經由實例29中所述之兩步程序，使用布卓(4-氮雜環庚烷-1-基-2,2-二苯基-丁醯胺)及甲磺酸鹽3作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例50

1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基-苄基]-1-(3-胺甲醯基-3,3-二苯基-丙基)-氮雜環庚烷鎊

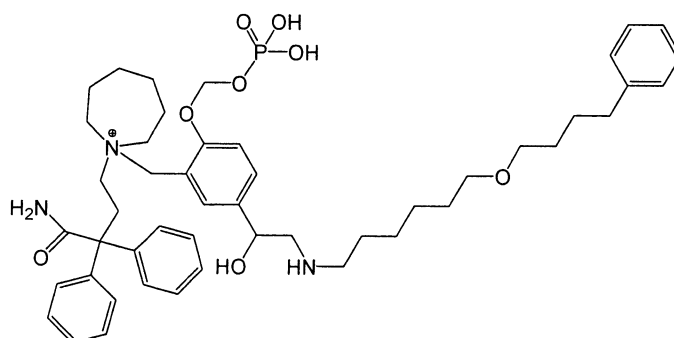


可經由實例29中所述之兩步程序，使用布卓(4-氮雜環

庚烷-1-基-2,2-二苯基-丁醯胺)及甲磺酸鹽 10 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 51

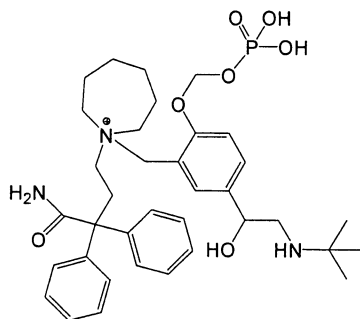
1-(3-胺甲醯基-3,3-二苯基-丙基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基甲氧基-苄基)-  
氮雜環庚烷鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用布卓(4-氮雜環庚烷-1-基-2,2-二苯基-丁醯胺)及甲磺酸鹽 5 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 52

1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基甲氧基-苄基]-1-(3-胺甲醯基-3,3-二苯基-丙基)-氮雜環庚烷鎊

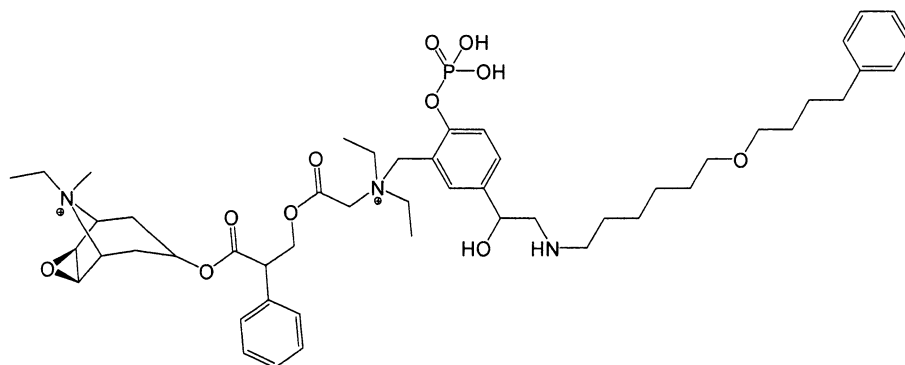


可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用布卓(4-氮雜環庚烷-1-基-2,2-二苯基-丁醯胺)及甲磺酸鹽 13 作為起始物質

來製備標題化合物。

### 實例 53

#### 磷酸基-沙美特羅-氧托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯

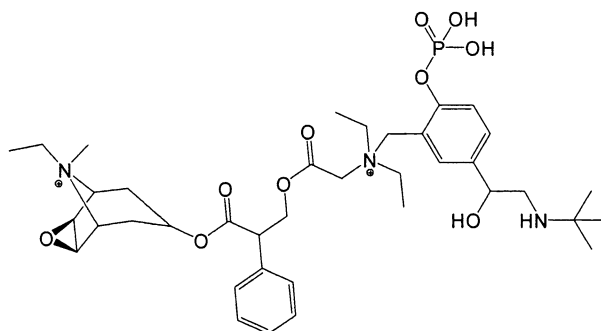


可將氧托銨(9-乙基-7-(3-羥基-2-苯基-丙醯氧基)-9-甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷)根據實例33中所述之程序經N,N-二乙基甘胺酸酯化以獲得7-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷。

可經由實例29中所述之兩步程序，使用7-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]辛烷及甲磺酸鹽3作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 54

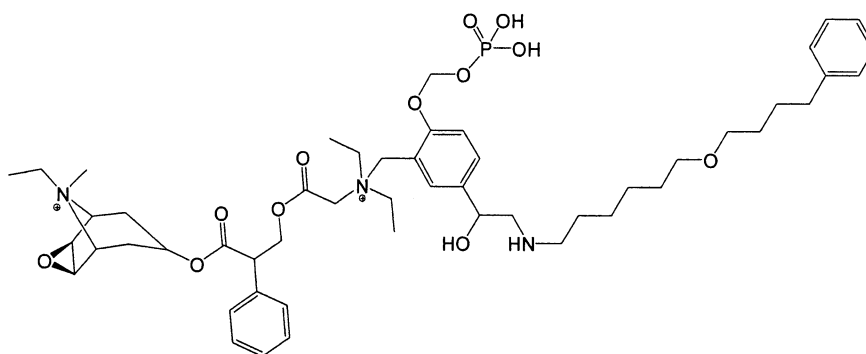
#### 磷酸基-舒喘寧-氧托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯



可經由實例29中所述之兩步程序，使用7-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]辛烷及甲磺酸鹽10作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例55

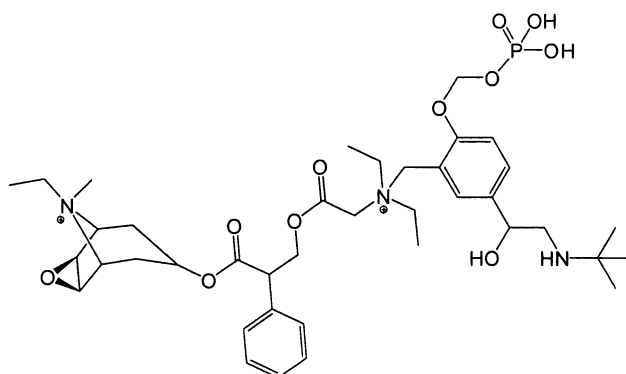
磷醯氧基亞甲基-沙美特羅-氧托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯



可經由實例29中所述之兩步程序，使用7-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]辛烷及甲磺酸鹽5作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例56

磷醯氧基亞甲基-舒喘寧-氧托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯

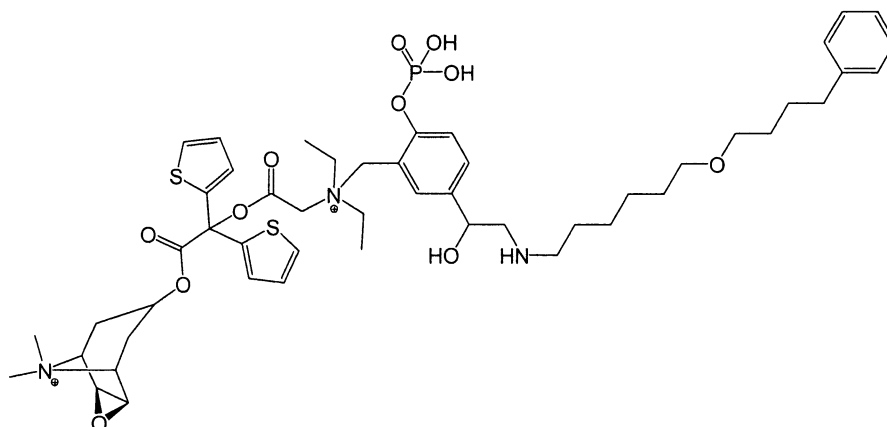


可經由實例29中所述之兩步程序，使用7-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧雜-9-

氮鎊-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]辛烷及甲磺酸鹽 13 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 57

#### 膦酸基-沙美特羅-噻托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯

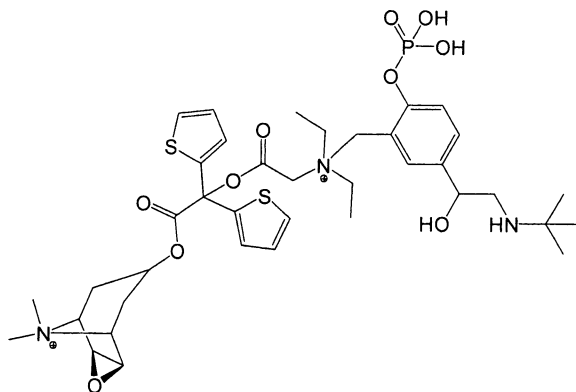


可將噻托銨 [7-(2-羥基-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基)-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎊-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷] 根據實例 33 中所述之程序經 N,N-二乙基甘胺酸酯化以獲得 7-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎊-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷。

可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 7-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎊-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷及甲磺酸鹽 3 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 58

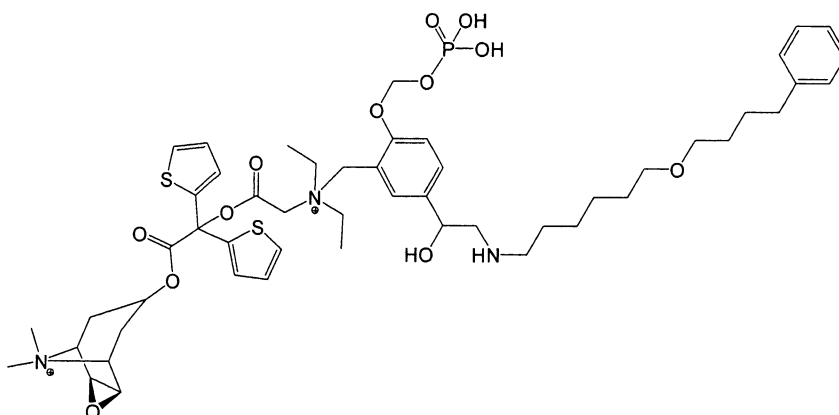
#### 膦酸基-舒喘寧-噻托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯



可經由實例29中所述之兩步程序，使用7-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷及甲磺酸鹽10作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例59

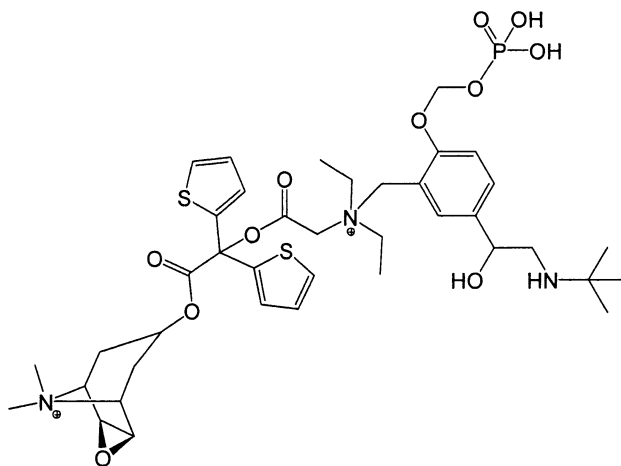
膦醯氧基亞甲基-沙美特羅-噻托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯



可經由實例29中所述之兩步程序，使用7-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷及甲磺酸鹽5作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例60

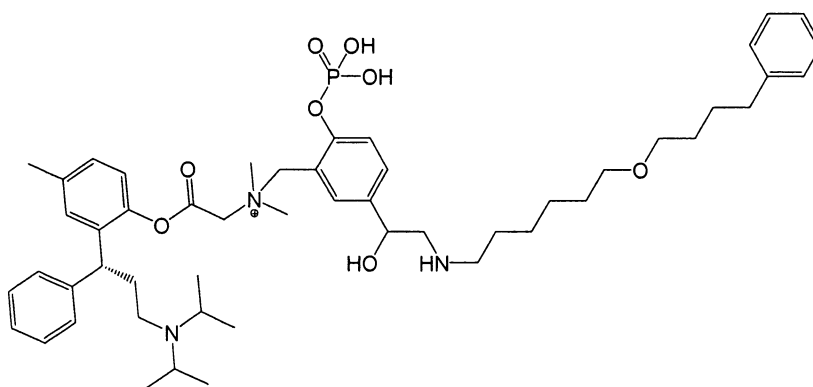
膦醯氧基亞甲基-舒喘寧-噻托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 7-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷及甲磺酸鹽 13 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 61

[2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯氧基羰基甲基]-5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-磷醯氧基-苄基)-二甲銨



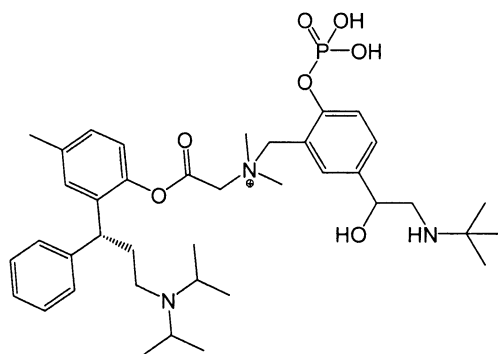
可將托特羅定 [2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯酚] 根據實例 33 中所述之程序經 N,N-二甲基甘胺酸酯化以獲得二甲胺基-乙酸 2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯酯。

可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用二甲胺基-乙酸

2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯酯及甲磺酸鹽 3  
作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 62

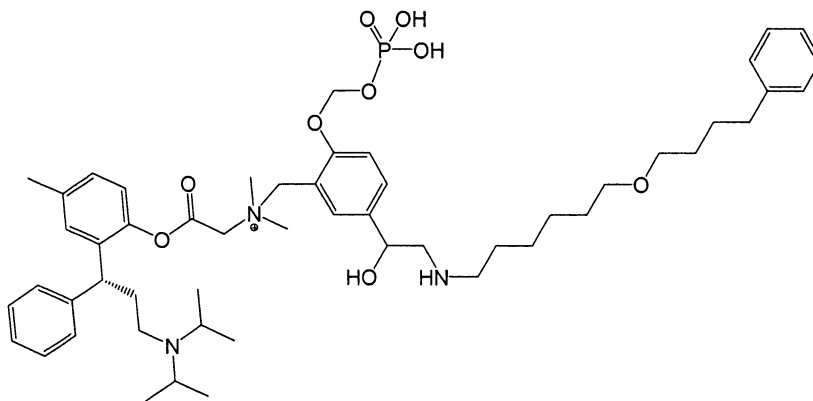
[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基-苄基]-[2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯氧基羰基甲基]-  
二甲胺



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用二甲胺基-乙酸  
2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯酯及甲磺酸鹽  
10 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 63

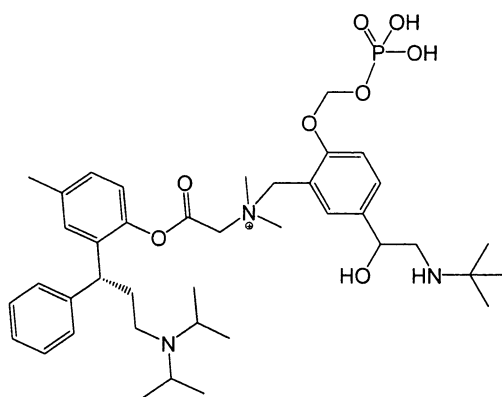
[2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯氧基羰基甲  
基]-[5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-  
膦醯氧基甲氧基-苄基]-二甲胺



可經由實例29中所述之兩步程序，使用二甲胺基-乙酸2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯酯及甲磺酸鹽5作為起始物質來製備標題化合物。

#### 實例64

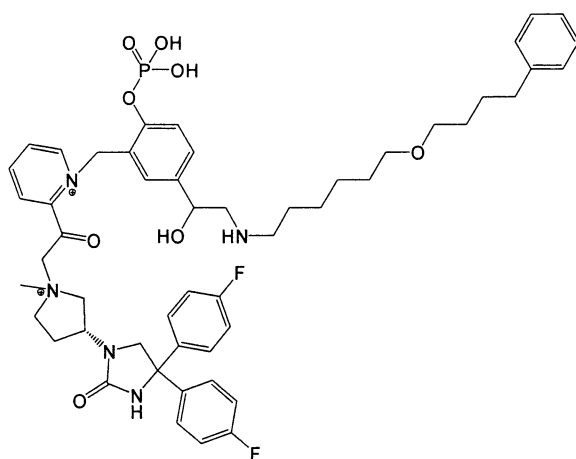
[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基甲氧基-苄基]-[2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯氧基羰基  
甲基]-二甲銨



可經由實例29中所述之兩步程序，使用二甲胺基-乙酸2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯酯及甲磺酸鹽13作為起始物質來製備標題化合物。

#### 實例65

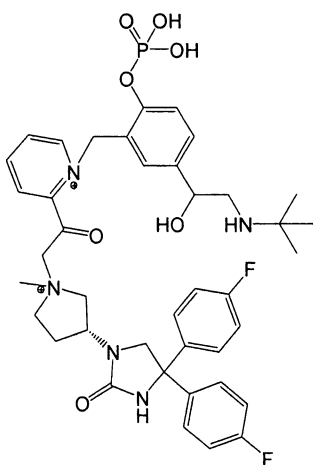
膦酸基-沙美特羅-3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎘



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎊(根據 Peretto 等人，2007，第 2 部分來製備)及甲磺酸鹽 3 作為起始物質來製備標題化合物。

#### 實例 66

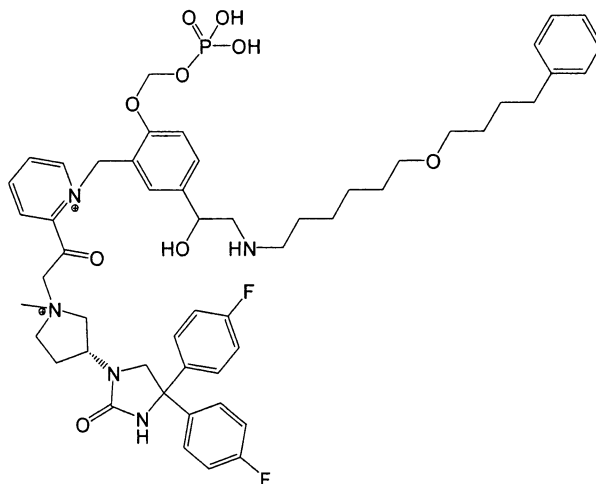
膦酸基-舒喘寧-3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎊及甲磺酸鹽 10 作為起始物質來製備標題化合物。

#### 實例 67

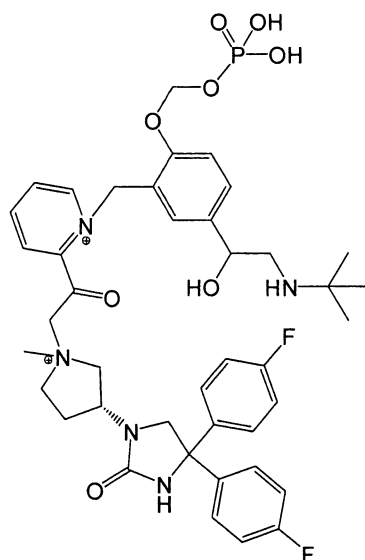
膦醯氧基亞甲基-沙美特羅-3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎊及甲磺酸鹽 5 作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例 68

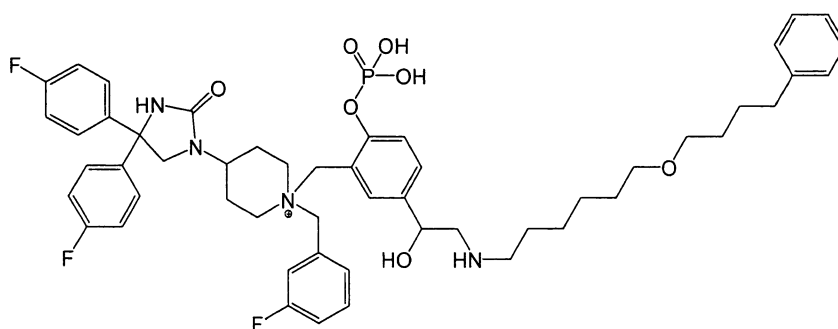
膦醯氧基亞甲基-舒喘寧-3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯啉鎊及甲磺酸鹽 13 作為起始物質來製備標題化合物。

#### 實例 69

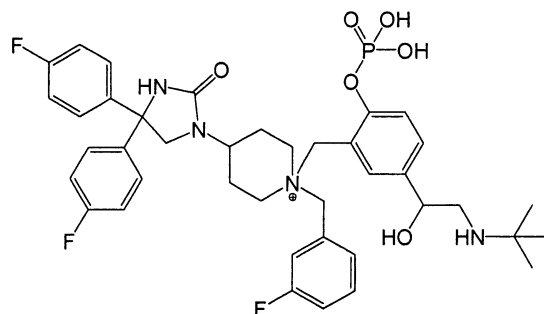
4-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-(3-氟-苄基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苄基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-哌啉鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-[1-(3-氟-苄基)-哌啉-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啉-2-酮 (根據 Peretto 等人，2007，第 1 部分來製備) 及甲磺酸鹽 3 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 70

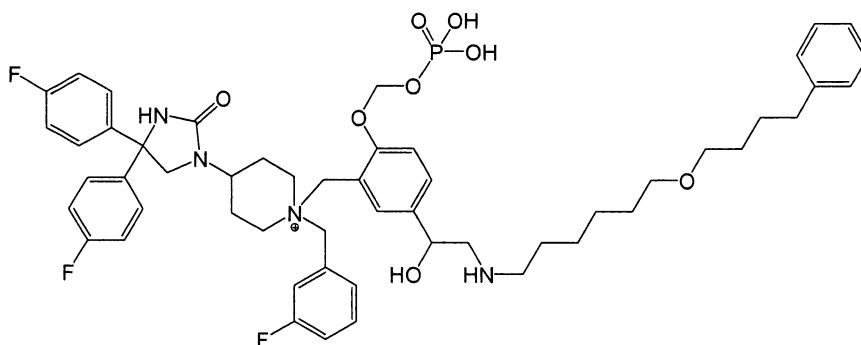
4-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-[5-(2-第三丁基氨基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基-苄基]-1-(3-氟-苄基)-哌啶鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-[1-(3-氟-苄基)-哌啶-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啉-2-酮及甲磺酸鹽 10 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 71

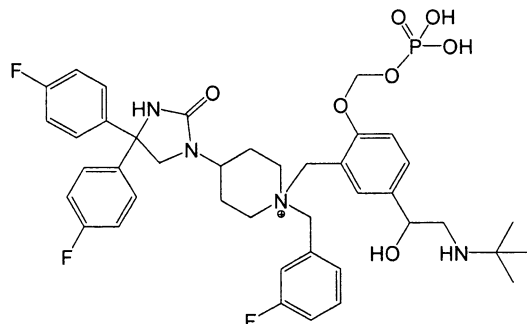
4-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-(3-氟-苄基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基甲氧基-苄基)-哌啶鎊



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-[1-(3-氟-苄基)-哌啶-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啉-2-酮及甲磺酸鹽 10 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 72

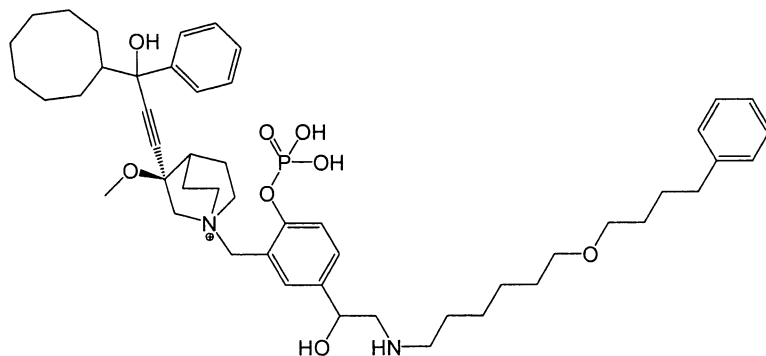
4-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-[5-(2-第三丁基氨基-1-羥乙基)-2-膦醯氧基甲氧基-苄基]-1-(3-氟-苄基)-哌啶鎘



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-[1-(3-氟-苄基)-哌啶-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啉-2-酮及甲磺酸鹽 13 作為起始物質來製備標題化合物。

實例 73

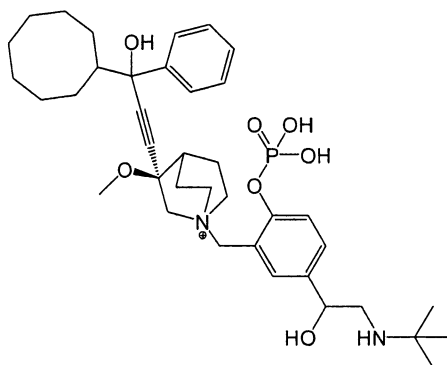
3-(3-環辛基-3-羥基-3-苯基-丙-1-炔基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基氨基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-3-甲氧基-1-氮鎘-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基)-1-苯基-丙-2-炔-1-醇(如由 Provins 等人，2006 所述來製備)及甲磺酸鹽 3 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 74

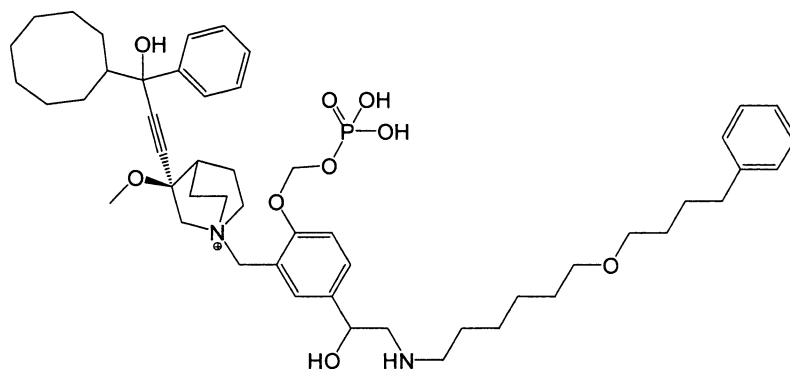
1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基-苄基]-  
3-(3-環辛基-3-羥基-3-苯基-丙-1-炔基)-3-甲氧基-1-氮鎊-  
雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基)-1-苯基-丙-2-炔-1-醇及甲磺酸鹽 10 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 75

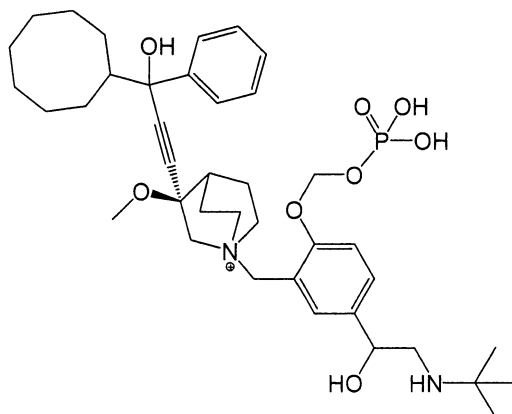
3-(3-環辛基-3-羥基-3-苯基-丙-1-炔基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基甲氧基-苄基)-3-甲氧基-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基)-1-苯基-丙-2-炔-1-醇及甲磺酸鹽 5 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 76

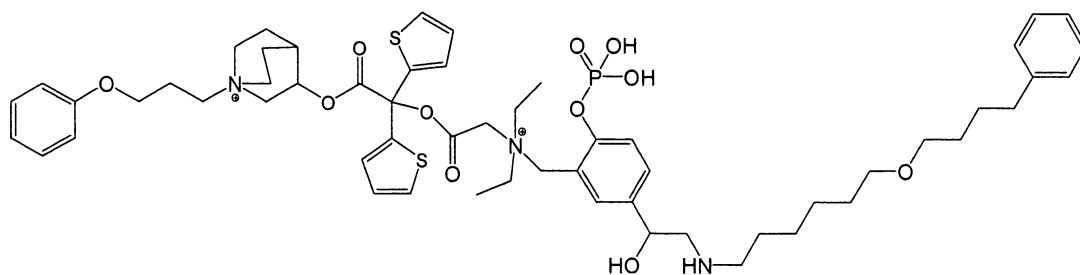
1-[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基甲氧基-苄基]-3-(3-環辛基-3-羥基-3-苯基-丙-1-炔基)-3-甲氧基-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基)-1-苯基-丙-2-炔-1-醇及甲磺酸鹽 13 作為起始物質來製備標題化合物。

## 實例 77

膦酸基-沙美特羅-3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷



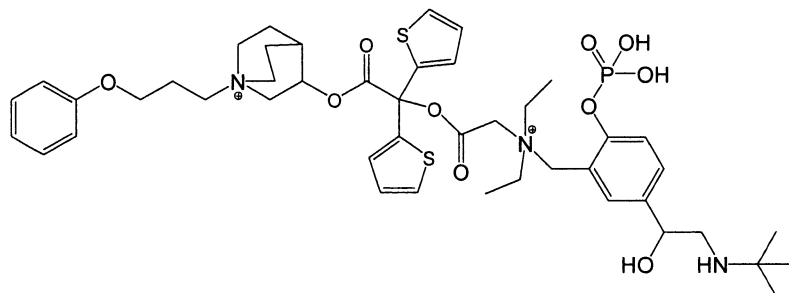
將 3-(2-羥基-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基)-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷(阿地鎊，由 Meade 等人，2005 之美國專利中所描述)根據實例 33 中所述之程序經 N,N-二乙基甘胺酸酯化以獲得 3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基

基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷。

可經由實例29中所述之兩步程序，使用3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷及甲磺酸鹽3作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例78

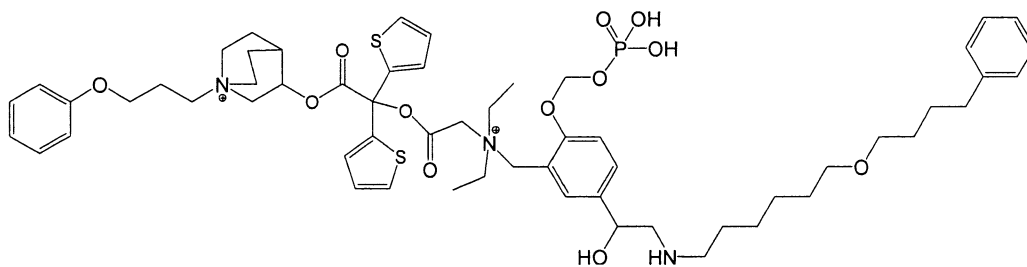
膦酸基-舒喘寧-3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例29中所述之兩步程序，使用3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷及甲磺酸鹽10作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例79

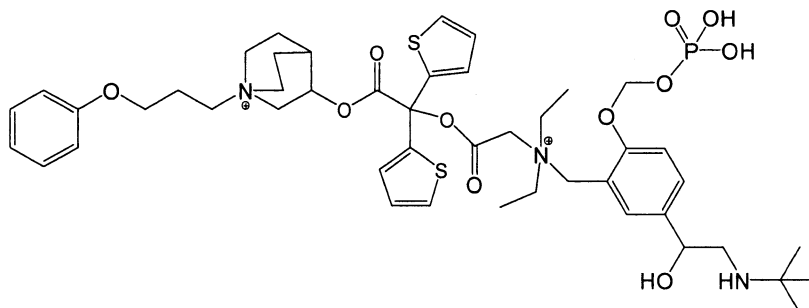
膦醯氧基亞甲基-沙美特羅-3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例29中所述之兩步程序，使用3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎰-雙環[2.2.2]辛烷及甲磺酸鹽5作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例80

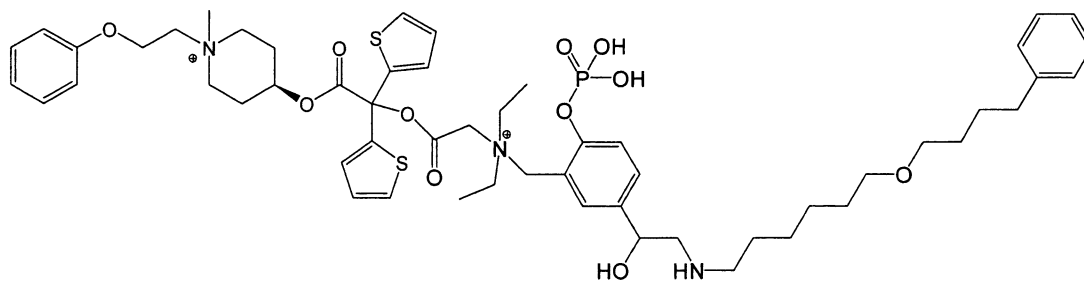
膦醯氧基亞甲基-舒喘寧-3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎰-雙環[2.2.2]辛烷



可經由實例29中所述之兩步程序，使用3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎰-雙環[2.2.2]辛烷及甲磺酸鹽13作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例81

二乙基-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基苄基)-{[1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基氧基羰基]-二-噻吩-2-基-甲氧基羰基甲基}-鉍

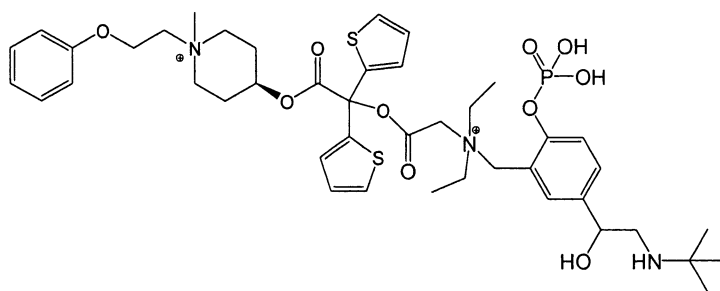


將4-(2-羥基-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基)-1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶鎊(如由baettig等人, 2007所述來製備)根據實例33中所述之程序經N,N-二乙基甘胺酸酯化以獲得(2-二乙胺基-乙醯氧基)-二-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯。

可經由實例29中所述之兩步程序, 使用(2-二乙胺基-乙醯氧基)-二-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯及甲磺酸鹽3作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例82

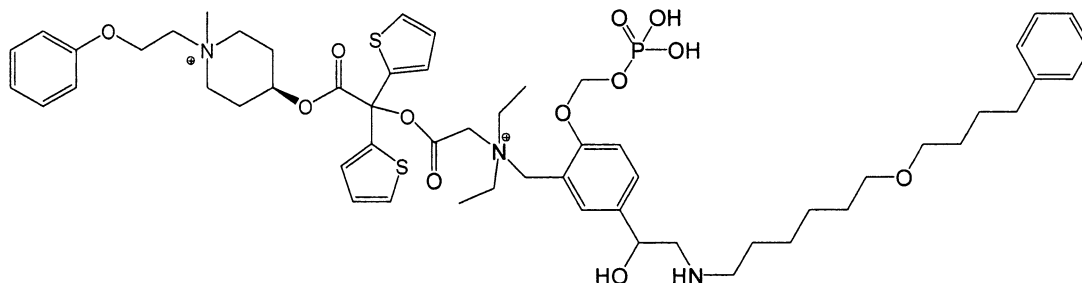
[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基-苄基]-二乙基-{{[1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基氧基羰基]-二-噻吩-2-基-甲氧基羰基甲基}-銨



可經由實例29中所述之兩步程序, 使用(2-二乙胺基-乙醯氧基)-二-噻吩-2-基-乙酸1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯及甲磺酸鹽10作為起始物質來製備標題化合物。

### 實例83

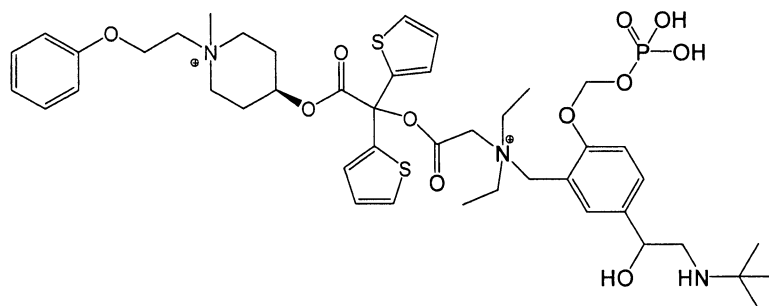
二乙基-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基亞甲基氧基-苄基)-{[1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基氧基羰基]-二-噻吩-2-基-甲氧基羰基甲基}-鉸



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 (2-二乙胺基-乙醯氧基)-二-噻吩-2-基-乙酸 1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯及甲磺酸鹽 5 作為起始物質來製備標題化合物。

#### 實例 84

[5-(2-第三丁基胺基-1-羥基-乙基)-2-膦醯氧基甲氧基-苄基]-二乙基-{[1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基氧基羰基]-二-噻吩-2-基-甲氧基羰基甲基}-鉸



可經由實例 29 中所述之兩步程序，使用 (2-二乙胺基-乙醯氧基)-二-噻吩-2-基-乙酸 1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啶-4-基酯及甲磺酸鹽 13 作為起始物質來製備標題化合物。

#### 實例 85

在活體外暴露於鹼性磷酸酶之後將互聯體 MRA-β-激動

劑前藥(實例29中所述)轉化為沙美特羅及MRA。

製備儲備溶液：

#### 50 mM pH 7.4 tris緩衝儲備溶液

將 1.500 g(12.5 mmol) 參(羥甲基)胺基甲烷溶解於~200 ml水中，添加~1600  $\mu$ l 6 M HCl，以水稀釋至250 ml。最終pH值=7.45(使用 Thermo Orion ROSS pH電極來量測)。在 2-8°C 下儲存。

#### 50 mM MgCl<sub>2</sub>儲備溶液

將 2.033 g(10 mmol)MgCl<sub>2</sub> 6H<sub>2</sub>O溶解於200 ml水中以形成 50 mM MgCl<sub>2</sub>溶液。在 2-8°C 下儲存。

#### 50 mM ZnCl<sub>2</sub>儲備溶液

將 1.364 g(10 mmol)ZnCl<sub>2</sub>溶解於200 ml水中。將約0.1 mL 6 M HCl添加至溶液中以溶解不溶性碳酸鋅或氫氧化鋅。在 2-8°C 下儲存。

#### 反應緩衝液(pH 7.4, 5 mM tris/1 mM Mg<sup>2+</sup>/1 mM Zn<sup>2+</sup>)

稀釋 5 ml 50 mM tris儲備液、1 ml 50 mM MgCl<sub>2</sub>儲備液及 1 ml ZnCl<sub>2</sub>且隨後以水儲備至 10 ml。

#### 鹼性磷酸酶儲備溶液

將~1 mg(初重量)Sigma P-3895 鹼性磷酸酶(批號 023K37902)分散於反應緩衝液中以製得 0.224 mg/mL之最終濃度。

#### 前藥儲備溶液

將~2 mg本發明之互聯體前藥溶解於 10 ml 1:1 乙腈/水中。

**反應產物儲備溶液**

將MRA及 $\beta$ -激動劑各~2 mg溶解於20 ml 1:1乙腈/水中。

**反應程序**

如下表中所述，將該等儲備溶液於微量離心管中混合：

溶液	前藥	鹼性磷酸酶	藥品標準物	反應緩衝液	1:1 AcN水溶液
空白	-	-	-	500 $\mu$ l	500 $\mu$ l
藥品標準物	-	-	500 $\mu$ l	500 $\mu$ l	-
前藥	500 $\mu$ l	-	-	500 $\mu$ l	-
反應液	500 $\mu$ l	500 $\mu$ l	0	0	-

將加熱塊設定在37度下。隨後將0.5 mL鹼性磷酸酶溶液添加至4個預熱Eppendorf離心管中。將0.5等分試樣之前藥及藥品標準物添加至預熱Eppendorf離心管中。在渦動之後立即將25  $\mu$ L所有反應溶液之等分試樣置於個別96孔板位置處。將內標物(75  $\mu$ l 500 ng/mL格列本脲(Glyburide))添加至所有來自各等分試樣之試樣中。以每15分鐘間隔時間重複該程序歷時~4-5小時。

隨後使用LCMS技術分析96孔板。

**HPLC-MS參數(典型)****LC梯度**

運作時間：                  3.0 min  
管柱流速：                  0.500 ml/min  
梯度

時間(分鐘)	%B
0-0.30	15
1.50	95
2.30	95
2.40	15
3.00	15
移動相 A :	1%於水中之甲酸
移動相 B :	1%於乙腈中之甲酸

### 自動取樣器

注射體積 :	5.0 $\mu$ l
自動取樣盤溫度 :	5 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C

### 管柱

Phenomenex Synergi Polar RP C <sub>18</sub> , 4 $\mu$ m 2.0 $\times$ 50 mm	
溫度 :	環境溫度

### MS偵測器獲取模式

在ESI正離子模式下使用Biosystem API4000

### 半衰期計算( $t_{1/2}$ )

在計算半衰期時，假定本發明之互聯體前藥之消失遵循一級動力學。因此，

$$C=C_0e^{-kt}$$

$$\ln C=\ln C_0-kt$$

首先相對於時間繪製前藥與IS之峰值面積比；將以後時點之峰值面積比以起始時點之峰值面積比(ASAP)正規化。隨後相對於時間繪製正規化比率之自然對數以生成線性曲

線。此線性曲線之斜率k係用於下列計算。

圖解繪製損失速率常數K

在  $t_{1/2}$  時， $C_0=2C$

$t_{1/2}=\ln 2/k$

### 藥物濃度測定

藉由將峰值面積比正規化為(t0)來計算藥物濃度。因此，在任何時點上所計算之藥物濃度=正規化峰值面積比[t(0)平均值/t平均值]×初始藥物濃度。對於實例29中之化合物(GS343071)、沙美特羅及二肽(由Sagara 2006所製備之M3拮抗劑)，計算藥物濃度之數據(正規化之峰值面積比)係列於表1及2中。

表 1

時間 (分鐘)	以ALP(峰值面積比)計之實例 29(GS-343071)		以ALP(峰值面積比)計之沙美特羅形成		以ALP(峰值面積比)計之二肽(Sagara 2006)形成	
	平均值	正規化值	平均值	正規化值	平均值	正規化值
0	0.2030	1.0000	0.0183	1.0000	0.1765	1.0000
15.0	0.1195	0.5887	0.0371	2.0273	0.3500	1.9830
30.0	0.0881	0.4340	0.0531	2.8989	0.4830	2.7365
45.0	0.0673	0.3313	0.0589	3.2186	0.4940	2.7989
60.0	0.0579	0.2850	0.0709	3.8716	0.5400	3.0595
75.0	0.0485	0.2387	0.0748	4.0874	0.5685	3.2210
90.0	0.0422	0.2079	0.0896	4.8934	0.6425	3.6402
105	0.0410	0.2017	0.0964	5.2650	0.6815	3.8612
120	0.0363	0.1788	0.0991	5.4153	0.6920	3.9207

135	0.0334	0.1643	0.1075	5.8743	0.7200	4.0793
150	0.0284	0.1397	0.1170	6.3934	0.7570	4.2890
165	0.0266	0.1310	0.1240	6.7760	0.7800	4.4193
180	0.0279	0.1372	0.1255	6.8579	0.8310	4.7082
210	0.0236	0.1163	0.1360	7.4317	0.8865	5.0227
240	0.0199	0.0978	0.1375	7.5137	0.8925	5.0567
270	0.0184	0.0906	0.1500	8.1967	1.0060	5.6997

表 2

化合物	反應混合物中所添加化合物之初始濃度( $\mu\text{M}$ )	在270分鐘時經計算之化合物最終濃度( $\mu\text{M}$ )	半衰期 $t_{1/2}$ (分鐘)	ALP酶濃度 (mg/mL)	僅緩衝液中之半衰期
實例29			95.0	0.224	
			62.4	0.224	
	<b>86.6</b>	<b>7.8</b>	43.2	<b>0.443</b>	<b>770.2分鐘</b>

## 五、中文發明摘要：

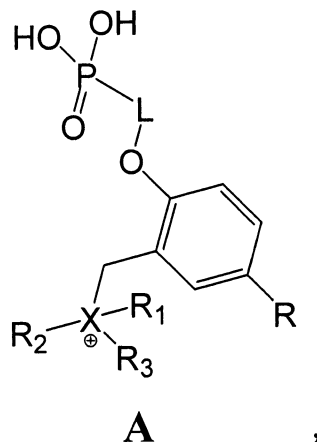
本發明描述一種MRA與 $\beta$ -激動劑之互聯體前藥，其係經調配以藉由氣霧化作用傳遞來抑制肺部支氣管收縮。該互聯體前藥較佳係於溶解於pH值介於5.0與7.0之間之四分之一標準生理食鹽水中的小容量溶液(10-500  $\mu$ L)中調配，經由霧化作用或乾粉吸入器所產生質量中值平均直徑主要介於1與5  $\mu$ 之間之氣霧來治療呼吸道支氣管收縮。

## 六、英文發明摘要：

A mutual prodrug of a MRA and a  $\beta$ -agonist for formulation for delivery by aerosolization to inhibit pulmonary bronchoconstriction is described. The mutual prodrug is preferably formulated in a small volume solution (10-500  $\mu$ L) dissolved in a quarter normal saline having pH between 5.0 and 7.0 for the treatment of respiratory tract bronchoconstriction by an aerosol having mass median average diameter predominantly between 1 to 5  $\mu$ , produced by nebulization or by dry powder inhaler.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種式A之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X表示可四級化之部分基團；

$R_1R_2R_3X$ 共同表示使母體MRA分子鍵聯至X之蕁毒鹼受體拮抗劑(MRA)或其前藥；

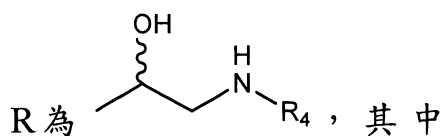
L為一鍵或亞甲氧基 $-(CH_2O)$ 基團；且

R為 ，其中 $R_4$ 為1-12個碳原子之烷基、芳基

烷基或其中碳鏈中之1-3個 $CH_2$ 基團可經選自O、S及 $NR_5$ 之原子置換的經取代之芳基烷基，其中 $R_5$ 為氫或烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中該MRA具有 $M_3$ 選擇性。
3. 如請求項1之化合物，其中鍵聯該母體MRA分子至X之該前藥為乙醯基酯。
4. 如請求項1之化合物，其中L為一鍵。
5. 如請求項1-4中任一項之化合物，其中 $R_4$ 為 $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ 或第三丁基。

6. 如請求項1之化合物，其中



$R_4$  為  $(\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$  或第三丁基，

L 為一鍵，且

$R_1R_2R_3X$  係選自由以下各物組成之群：

1- $\{4\text{-羥基-1-[3,3,3-參-(4-氟-苯基)-丙醯基]-吡咯啉-2-羰基}\}$ -吡咯啉-2-甲酸(1-甲基-哌啉-4-基甲基)-醯胺；

3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷(異丙托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯)；

1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯(素立芬新(Solifenacin))；

2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁酸1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基酯(瑞伐托酯(Revatropate))；

2- $\{1\text{-[2-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-乙基]-吡咯啉-3-基}\}$ -2,2-二苯基-乙醯胺(達非那新(Darifenacin))；

4-氮雜環庚烷-1-基-2,2-二苯基-丁醯胺(布卓(Buzepide))；

7-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-9-乙基-9-甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷(氧托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯)；

7-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噻吩-2-基-乙醯氧基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎗-三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷(噻

托銨-N,N-二乙基甘胺酸酯)；

二甲胺基-乙酸2-(3-二異丙基胺基-1-苯基-丙基)-4-甲基-苯酯(托特羅定-N,N-二甲基甘胺酸酯)；

3-[4,4-雙-(4-氟-苯基)-2-側氧基-咪唑啉-1-基]-1-甲基-1-(2-側氧基-2-吡啉-2-基-乙基)-吡咯啉鎊；

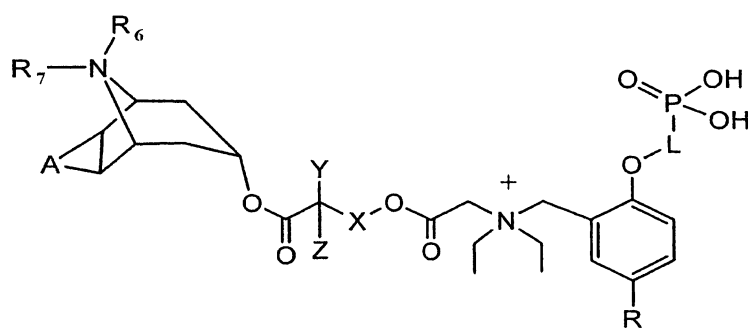
1-[1-(3-氟-苄基)-哌啉-4-基]-4,4-雙-(4-氟-苯基)-咪唑啉-2-酮；

1-環辛基-3-(3-甲氧基-1-氮雜-雙環[2.2.2]辛-3-基)-1-苯基-丙-2-炔-1-醇；

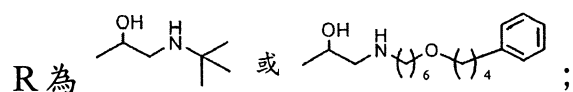
3-[2-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2,2-二-噁吩-2-基-乙醯氧基]-1-(3-苯氧基-丙基)-1-氮鎊-雙環[2.2.2]辛烷(阿地銨-N,N-二乙基甘胺酸酯)；及

(2-二乙胺基-乙醯氧基)-二-噁吩-2-基-乙酸1-甲基-1-(2-苯氧基-乙基)-哌啉-4-基酯。

7. 如請求項1之化合物，其具有式B：



其中L為一鍵或CH<sub>2</sub>-O；



X為一鍵或CH<sub>2</sub>；

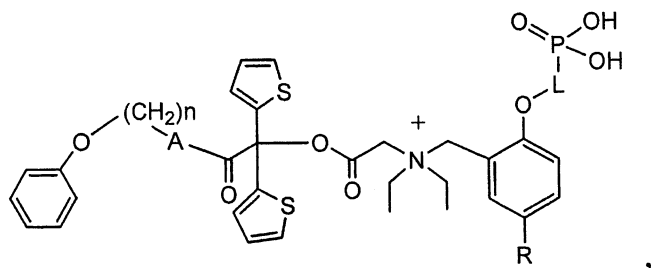
Y及Z獨立地為苯基、2-噻吩基或H；

R<sub>6</sub>為CH<sub>3</sub>；

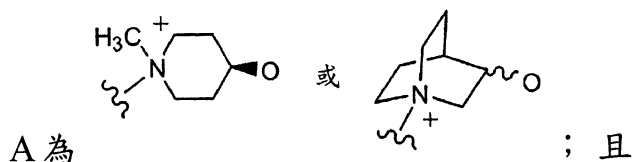
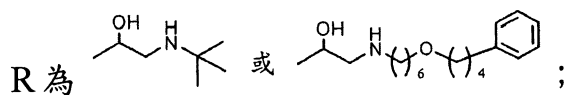
R<sub>7</sub>為乙基、甲基或異丙基；且

A為一鍵或O。

8. 如請求項1之化合物，其具有式C：



其中L為一鍵或CH<sub>2</sub>-O；



n為2或3。

9. 如請求項1之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

3-(2-羥甲基-4-甲亞磺醯基-2-苯基-丁醯氧基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-1-氮鎗-雙環[2.2.2]辛烷之單磷酸鹽(實例41)；

(2-亞甲基-4-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-苯基)-3-[3-(2-二乙胺基-乙醯氧基)-2-苯基-丙醯氧基]-8-異丙基-8-甲基-8-氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷之單磷酸鹽(實例33)；及

3-(1-環己基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羰氧基)-1-(5-{1-羥基-2-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基胺基]-乙基}-2-膦醯氧基-苄基)-1-氮鎗-雙環[2.2.2]辛烷之單磷酸鹽(實例37)。

10. 一種合成如請求項1-9中任一項之化合物的方法。
11. 一種用於預防及治療肺部支氣管收縮之氣霧調配物，該調配物包含約10  $\mu\text{g}$ 至約1000  $\mu\text{g}$ 之至少一種如請求項1-9中任一項之單磷酸鹽互聯體前藥，其中該調配物適於藉由氣霧化作用投與以便主要產生介於1與5  $\mu$ 之間的氣霧粒子。
12. 如請求項11之氣霧調配物，其中製備呈乾粉形式之該互聯體前藥且使用乾粉吸入器投與該調配物。
13. 一種用於預防及治療肺部支氣管收縮之氣霧調配物，該調配物包含約10  $\mu\text{g}$ 至約1000  $\mu\text{g}$ 之至少一種如請求項1-9中任一項之互聯體前藥，其中該調配物適於藉由氣霧化作用投與以便主要產生介於1與5  $\mu$ 之間的氣霧粒子。
14. 一種用於預防及治療肺部支氣管收縮之氣霧調配物，該調配物包含約10  $\mu\text{g}$ 至約1000  $\mu\text{g}$ 之至少一種如請求項1-9中任一項之互聯體前藥，其經製備成乾粉形式以便於生理上可相容及耐受之基質中氣霧傳遞，其中該調配物適於使用能主要產生介於1與5  $\mu$ 之間的氣霧粒子之乾粉吸入器來投與。
15. 一種氣霧調配物用於製造供預防及治療肺部支氣管收縮用之藥物的用途，其中該氣霧調配物包含約10  $\mu\text{g}$ 至約1000  $\mu\text{g}$ 之至少一種如請求項1-9中任一項之互聯體前

藥。

16. 如請求項15之用途，其中當該互聯體前藥傳遞至肺時，該磷酸基係由內源性酶(或者接著藉由內源性酯酶之作用)分解且該MRA及該 $\beta$ -激動劑係同時分別釋放。
17. 一種如請求項1-9中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療患者之肺部支氣管收縮用的藥物。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

