

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： 20115179 C07D 215/50 (2006.01)

※ 申請日期： 96. 4. 27 ※IPC 分類： C07D 401/12 (2006.01)

C07C 275/58 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/4709 (2006.01)

作為β₂腎上腺素受體之激動劑之4-(2-胺基-1-羥乙基)酚衍生物

A61K 31/075 (2006.01)

DERIVATIVES OF 4-(2-AMINO-1-HYDROXIETHYL) PHENOL AS

AGONISTS OF THE β₂ ADRENERGIC RECEPTOR

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

西班牙商艾米歐實驗公司

LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

代表人：(中文/英文)

1. 皮歐 歐維茲

ORVIZ, PIO

2. 塞維爾 羅拉度

LLAURADO, XAVIER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

西班牙巴塞隆納市倫達戴爾151大道

RONDA DEL GENERAL MITRE 151, 08022 BARCELONA, SPAIN

國 籍：(中文/英文)

西班牙 SPAIN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 普吉 杜蘭 卡洛斯
CARLOS, PUIG DURAN
2. 普瑞特 昆諾恩斯 馬里亞
MARIA, PRAT QUINONES
3. 柏瑞茲 克瑞斯波 丹尼爾
DANIEL, PEREZ CRESPO

國 籍：(中文/英文)

1. 西班牙 SPAIN
2. 西班牙 SPAIN
3. 西班牙 SPAIN

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. 西班牙；2006年04月27日；P200601082

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎β2腎上腺素受體激動劑。本發明亦係關於包括此等化合物之醫藥組合物、用此等化合物來治療與β2腎上腺素受體活性有關之疾病之方法及用來製備此等化合物之方法及中間體。

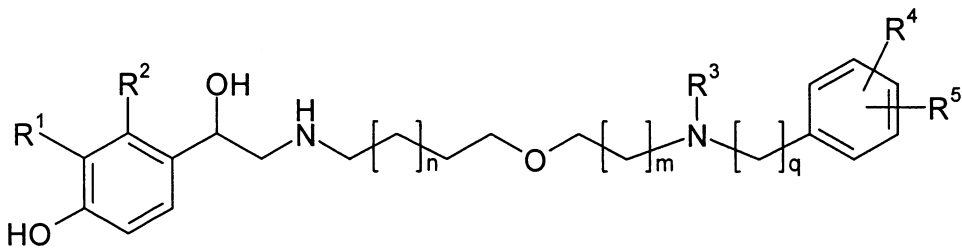
【先前技術】

$\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑被認為係治療肺病例如哮喘病及慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之有效藥物。 $\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑亦可用來治療早產、青光眼且有可能用來治療神經障礙及心臟病。

儘管用某些β₂腎上腺素受體激動劑已取得成功，但目前藥劑仍不能提供理想的效能、選擇性、作用起始點及/或作用時間。因此，業內需要具有經改良特性之其他β₂腎上腺素受體激動劑。除其他特性外，較佳之藥劑可具有經改良效能、選擇性、作用起始點、經改良安全邊際量、經改良治療窗帶及/或作用時間。

【發明內容】

本發明提供具有 $\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑活性之新穎化合物。因此，本發明提供式(I)化合物之本發明化合物：



其中：

- R^1 係選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 之基團，及
- R^2 係氫原子；或
- R^1 與 R^2 一起形成基團 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中氮原子係鍵結至具有 R^1 之苯環中的碳原子且該碳原子係鍵結至具有 R^2 之苯環中的碳原子
- R^3 係選自氫原子及 C_{1-4} 烷基基團
- R^4 係選自氫及鹵素原子或選自 $-\text{SO}-R^6$ 、 $-\text{SO}_2-R^6$ 、 $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NHR}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{NHR}^7$ 、內鹽脲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^8$ 之基團
- R^5 係選自氫原子、鹵素原子及 C_{1-4} 烷基基團
- R^6 係 C_{1-4} 烷基基團或 C_{3-8} 環烷基
- R^7 獨立地選自氫原子及 C_{1-4} 烷基基團
- R^8 獨立地選自氫原子及 C_{1-4} 烷基基團
- 或者 R^7 與 R^8 形成基團 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$ ，其中形成烯鍵結之部分之碳原子係鍵結至氮原子，該氮原子亦鍵結至苯環中之碳原子且羰基之碳原子係鍵結至氮原子，該氮原子係鍵結至氫原子
- R^9 獨立地選自氫原子及 C_{1-4} 烷基基團
- m 為 1 或 2
- n 為 0、1、2、3 或 4
- q 為 0、1 或 2

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或立體異構體。

本發明亦提供一種包括本發明化合物及醫藥上可接受之

載劑之醫藥組合物。本發明進一步提供包括本發明化合物與一或多種其他治療藥劑之組合及包括此等組合之醫藥組合物。

本發明亦提供一種治療哺乳動物與 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性有關之疾病或病況(舉例而言，肺病(例如哮喘病或慢性阻塞性肺病)、早產、青光眼、神經障礙、心臟病或炎症)的方法，該方法包括投與該哺乳動物治療有效量的本發明化合物。本發明進一步提供一種治療方法，該方法包括投與治療有效量的本發明化合物與一種或多種其他治療藥劑之組合。

在單獨及不同態樣中，本發明亦提供本文所述合成方法及中間體，其係用來製備本發明化合物。

本發明亦提供一種如本文所述用於醫學治療中之本發明化合物，以及本發明化合物在製造用於治療哺乳動物與 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性有關之疾病或病況(舉例而言，肺病(例如哮喘病或慢性阻塞性肺病)、早產、青光眼、神經障礙、心臟病或炎症)之調配物或藥劑中的用途。

【實施方式】

當闡述本發明化合物、組合物及方法時，除非另有說明，下列術語具有以下含義。

術語"治療有效量"係指當投與需要治療之患者時足以有效治療之量。

本文所用術語"治療"係指治療人類患者疾病或醫學病況，該治療包括：

- (a)預防該疾病或醫學病況發生，即對患者之預防性治療；
- (b)改善該疾病或或醫學病況，即使患者疾病或醫學病況消退；
- (c)抑制該疾病或醫學病況，即減慢患者該疾病或醫學病況之發展；或
- (d)減輕患者該疾病或醫學病況之症狀。

短語"與 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性有關之疾病或病況"包括現已習知或未來發現的與 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性有關之所有疾病狀態及/或病況。此等疾病狀態包括(但不限於)肺病(例如哮喘病及慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)，以及神經障礙及心臟病。人們亦已習知 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性與早產(參見國際專利申請公開案第WO 98/09632號)、青光眼及某些類型的炎症(參見國際專利申請公開案第WO 99/30703及歐洲專利申請公開案第EP 1 078 629號)有關。

術語"醫藥上可接受之鹽"係指自容許投與患者(例如哺乳動物)之鹼或酸製備的鹽。此等鹽可衍生自醫藥上可接受之無機或有機鹼且可衍生自醫藥上可接受之無機或有機酸。

衍生自醫藥上可接受之酸之鹽包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、苯乙醇酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲基苯磺酸、昔茶酸(xinafoic)(1-羥基-2-萘甲

酸)及諸如此類之鹽。尤佳者係衍生自富馬酸、氫溴酸、氫氯酸、乙酸、硫酸、甲磺酸、昔茶酸及酒石酸之鹽。

衍生自醫藥上可接受之無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、二價錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及諸如此類。尤佳者係銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。

衍生自醫藥上可接受之有機鹼之鹽包括一級、二級及三級胺(包括經取代胺、環胺、天然存在胺及諸如此類)之鹽，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇及諸如此類之鹽。

術語"溶劑合物"係指由一種或多種溶質即本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之分子與一種或多種溶劑分子形成之錯合物或聚集體。此等溶劑合物通常係具有大體上固定莫耳比率溶質及溶劑之結晶固體。舉例而言，代表性溶劑包括水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸及諸如此類。當該溶劑係水時，所形成之溶劑合物係水合物。

應瞭解術語"其立體異構體之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物"意欲包括所有置換形式的鹽、溶劑合物及立體異構體，例如式(I)化合物之立體異構體之醫藥上可接受之鹽的

溶劑合物。

術語"胺基保護基團"係指適合防止胺基氮處發生非期望反應之保護基團。代表性胺基保護基團包括(但不限於)甲醯基；醯基基團，例如烷醯基基團，例如乙醯基；烷氧基羰基基團，例如第三-丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基基團，例如苄氧基羰基(Cbz)及9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)；芳基甲基基團，例如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)及1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲矽烷基基團，例如三甲基甲矽烷基(TMS)及第三-丁基二甲基甲矽烷基(TBS)；及諸如此類。

術語"羥基-保護基團"係指適合防止羥基基團處非期望反應之保護基團。代表性羥基保護基團包括(但不限於)烷基基團，例如甲基、乙基及第三-丁基；醯基基團，例如烷醯基基團，例如乙醯基；芳基甲基基團，例如苄基(Bn)、對-甲氧基苄基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)及二苯基甲基(diphenylmethyl, benzhydryl, DPM)；甲矽烷基基團，例如三甲基甲矽烷基(TMS)及第三-丁基二甲基甲矽烷基(TBS)；及諸如此類。

本發明化合物包含至少一對掌性中心。因此，本發明包括外消旋混合物、對映異構體及富含一或多種立體異構體之混合物。如所述及所主張之本發明範圍涵蓋外消旋形式之化合物以及個別對映異構體、非對映異構體及富含立體異構體之混合物。

在一定義本發明化合物之式(I)的實施例中， $m+n$ 具有值4、5或6，更佳4或5。

在定義本發明化合物之式(I)的另一實施例中， m 為1。

在定義本發明化合物之式(I)的又一實施例中， n 為3。

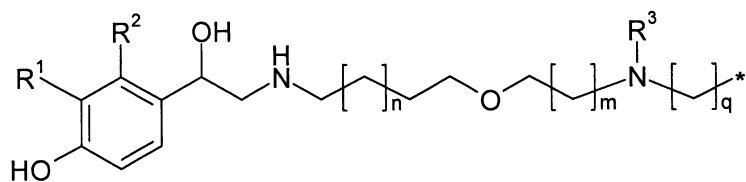
在定義本發明化合物之式(I)的再一實施例中， q 為0或1，更佳1。

在定義本發明化合物之式(I)的另一實施例中， R^1 係基團 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 且 R^2 係氫原子；或者 R^1 與 R^2 一起形成基團 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中氮原子係鍵結至苯環中具有 R^1 之碳原子且該碳原子係鍵結至苯環中具有 R^2 之碳原子。

在定義本發明化合物之式(I)的又一實施例中， R^3 係甲基基團。

在定義本發明化合物之式(I)的再一實施例中， R^4 係選自鹵素原子或選自 $-\text{SO}-R^6$ 、 $-\text{SO}_2-R^6$ 、 $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NHR}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{NHR}^7$ 、內鹽脲基及 $-\text{SO}_2\text{NR}^9R^8$ 、更佳選自 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 基團之基團。

在定義本發明化合物之式(I)的另一實施例中，基團 R^4 相對於其他基團係處於間位



在定義本發明化合物之式(I)的另一實施例中， R^5 係氫原子。

吾人尤感興趣者係以下化合物：

1. 3-[[2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基](甲基)胺基]苯甲鹽胺

2. 4-{2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-2-(羥甲基)苯酚
3. 3-[(2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺
4. 5-{2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-8-羥基喹啉-2(1H)-酮
5. N-(3-{[{2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)脲
6. N-(3-{[{2-[(6-{[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)脲
7. N-(3-{[(2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)脲
8. 4-{2-[(6-{3-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]丙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-2-(羥甲基)苯酚
9. 3-[(3-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺
10. 3-[(3-{[6-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺
11. 3-{[{2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯甲醯胺
12. 3-{[(2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}

- 胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯甲醯胺
13. 1-(3-{[{2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
14. 5-[(1R)-2-[(6-{2-[3-(環戊基磺醯基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮
15. 5-[2-({6-[2-(苄基胺基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮
16. 3-[(3-{[6-({(2R)-2-[3-(甲醯基胺基)-4-羥基苯基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺
17. 4-[2-({6-[2-(苄基胺基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-2-(羥甲基)苯酚
18. 1-(3-{[{2-[(6-{[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
19. N-(第三-丁基)-3-{[{2-[(6-{[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯磺醯胺
20. 8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-[(5-{2-[甲基(2-苯基乙基)胺基]乙氧基}戊基)胺基]乙基]喹啉-2(1H)-酮
21. 5-[(1R)-2-[(6-{2-[3-(環戊基亞磺醯基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮
22. 3-(3-{[(2-{[6-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯

基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)
 咪唑啉-2,4-二酮

及其醫藥上可接受之鹽及溶劑合物。

在一態樣中，本發明亦包括包含治療有效量的如上文所定義之化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物。

在一本發明實施例中，該醫藥組合物進一步包括治療有效量的一或多種其他治療藥劑。在該等治療藥劑之中，較佳使用腎上腺皮質類固醇、抗膽鹼能劑或PDE4抑制劑。

調配該醫藥組合物以藉由吸入投與亦係本發明實施例。

如上文所定義之本發明化合物亦可與一種或多種其他治療藥劑組合，尤其一種或多種選自由腎上腺皮質類固醇、抗膽鹼能劑及PDE4抑制劑組成之群之藥物。

在本發明較佳實施例中，該組合包括如上文所定義之式(I)化合物及選自由下列組成之群之藥物：丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[-(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄固-1,4-二烯- 17β -硫代羥酸S-氟甲基酯及 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -丙醯氧基-雄固-1,4-二烯- 17β -硫代羥酸S-(2-氧代-四氫-呋喃-3S-基)酯。

本發明亦係關於一種治療哺乳動物與 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性有關之疾病或病況之方法，該方法包括投與哺乳動物治療有效量的包括本發明 $\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑之醫藥組合物。具體而言係關於治療肺病、較佳哮喘病或慢性阻塞性肺病之疾病或病況所施用之方法。

在本發明範圍內，該治療疾病之方法亦可用來治療選自由早產、青光眼、神經障礙、心臟病及炎症組成之群之疾病或病況。

一般合成程序

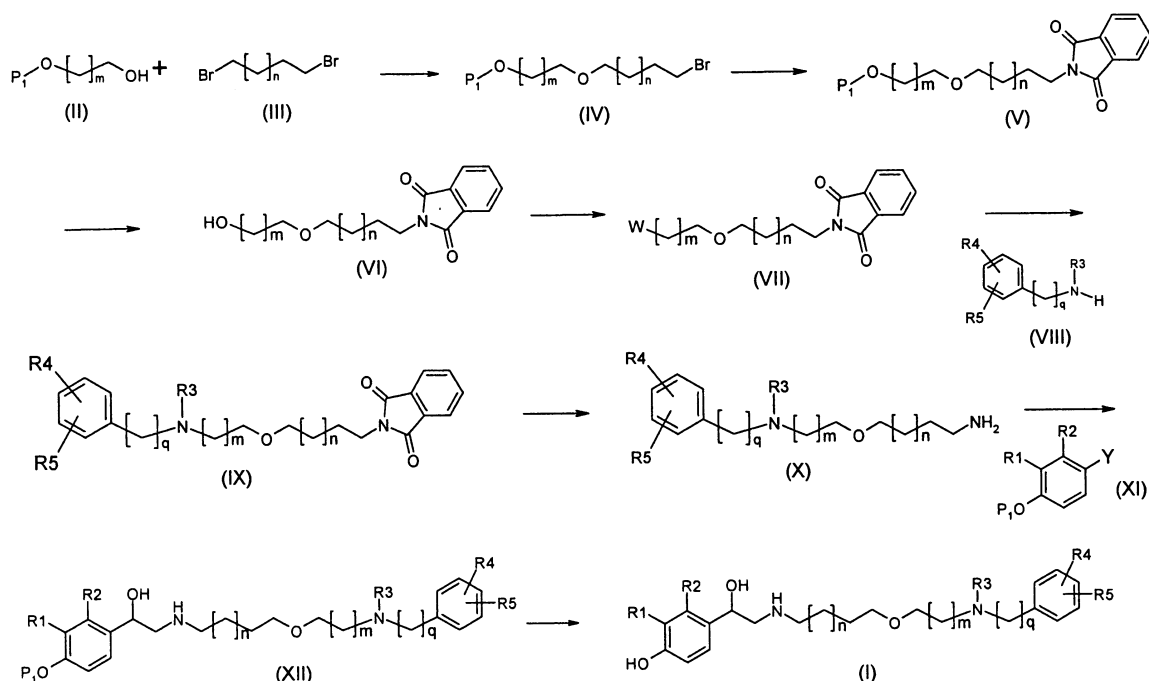
本發明化合物可使用本文所述方法及程序或使用類似方法及程序來製備。應瞭解其中給出典型或較佳製程條件(即，反應溫度、時間、反應物莫耳比率、溶劑、壓力等)；除非另有說明，亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用具體反應物或溶劑而變化，但此等條件可由熟習此項技術者根據例行最優化程序來確定。

另外，彼等熟習此項技術者應明瞭，習用保護基團可能係必要的以防止某些功能基團經受非期望反應。用於特定功能基團之適宜保護基團以及用於保護及去保護之適宜條件的選擇為業內人士所熟知。舉例而言，多數保護基團及其引入及去除闡述於T. W. Greene及G. M. Wuts之Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999及其中所引用之參考文獻中。

作為本發明另一實施例提供製備本發明化合物之方法並藉由下文程序進行闡述。

概言之，式(I)化合物係根據反應圖1中所示合成路徑得到。

反應圖 1



式(IV)化合物可藉由式(II)之醇(其中 P_1 係保護基團，例如(舉例而言)苄基基團)與式(III)之二溴衍生物之反應而得到。視情況可在相轉移觸媒(例如四丁基溴化銨)存在下，利用一諸如水、二甲基甲醯胺、二甲亞砷或二乙二醇二甲醚之溶劑，且在 20°C 至 100°C 之溫度下用鹼(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫化鈉)實施該反應。

可使式(IV)之溴衍生物與酞醯亞胺鉀反應以得到式(V)化合物。可在諸如二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙腈或四氫呋喃之溶劑中，視情況使用觸媒(例如(正十六烷基)三-正丁基溴化磷)，且在介於室溫至該溶劑沸點之間之溫度下實施該反應。

自式(V)衍生物去除保護基團 P_1 得到式(VI)化合物。當該保護基團 P_1 係苄基基團時，用氫氣及氫化觸媒如碳載鈀實施

施去苄基反應。該步驟係使用各種溶劑(例如較低碳數醇)且在中性或弱酸性媒介中達成。氫氣壓力通常可介於0,067與0,28 MPa之間且溫度介於10°C與30°C之間。

在下一步驟中，將化合物(VI)之醇官能團轉化為良好的離去基團W(化合物VII)，例如甲烷磺酸鹽基團。此可藉由在鹼(例如三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶)及溶劑(例如二氯甲烷、氯仿或四氫呋喃)存在下且在介於0°C與該溶劑沸點之間的溫度下與甲烷磺醯氯反應而達成。

然後使化合物(VII)與相應胺(VIII)反應以得到化合物(IX)。該反應可在酸清除劑(例如三級胺或碳酸氫鈉)存在下於各種溶劑(例如二氧雜環己烷、DMF、二甲亞砜)中或亦不存在溶劑下在介於60°C與140°C之間之溫度下實施。在該階段(若需要)可修飾末端苯基基團上之取代基R⁴。此修飾之一實例係基團-S-R⁶轉化為基團-SO-R⁶。此轉化可在溶劑(例如甲醇)中藉由添加氧化劑(例如IO₄Na水溶液)實施。

在溶劑(例如甲醇、乙醇、異丙醇或四氫呋喃)中且在介於室溫至該溶劑沸點之間之溫度下式(IX)化合物與胍之反應得到式(X)之胺。

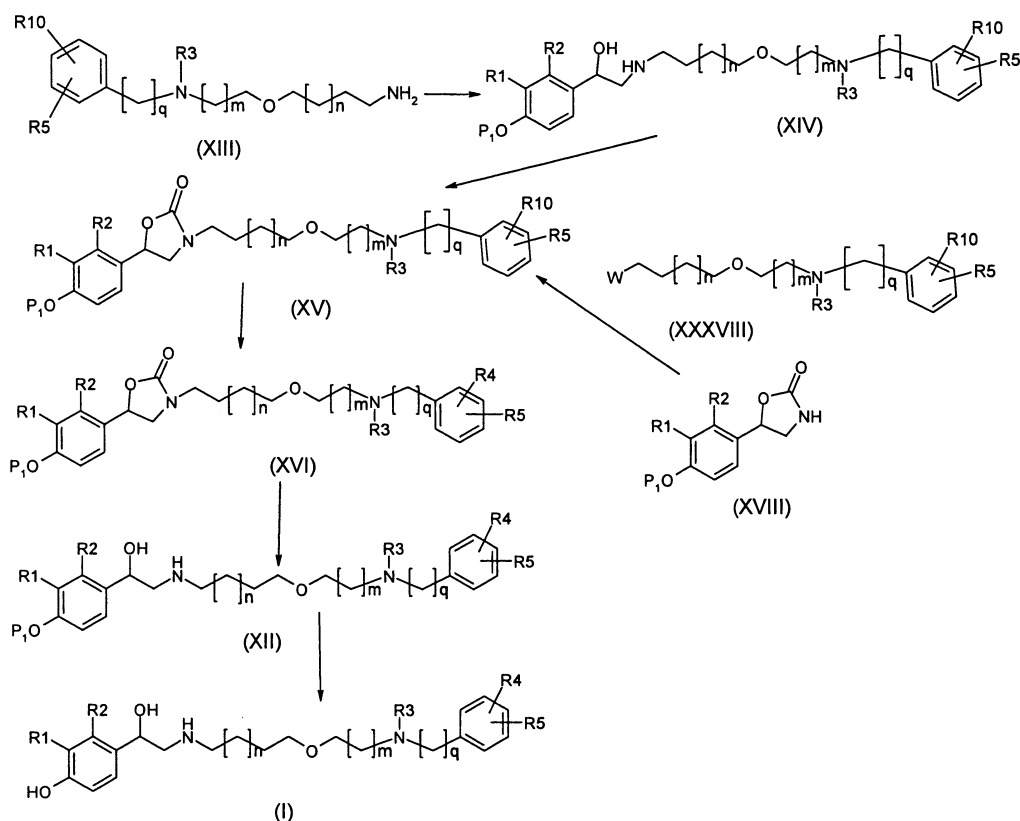
借助於中間體(XI)使該等胺(X)與苯基乙醇部分偶合，其中Y表示受保護溴代醇基團(-CHOP₂CH₂Br；其中P₂係氧-保護基團，例如甲矽烷基醚)、乙二醛基團(-COCHO)或環氧乙烷基團()。用於該反應之條件端視基團Y之屬性而定。因此，對於溴代醇而言，該反應可在酸清除劑(例如

三級胺或碳酸氫鈉)存在下於各種溶劑(例如二氧雜環己烷、二甲亞砜)中或亦不存在溶劑下在介於60與140℃之間之溫度下實施。保護基團P₂通常甲矽烷基醚之去除係借助於例如呈四級銨鹽形式之氟化物陰離子如四丁基氟化銨達成以得到中間體(XII)。對於乙二醛而言，該反應包括還原性烷基化製程。該步驟可在各種溶劑(例如THF、諸如甲醇、乙醇或異丙醇等醇以及諸如甲醇/THF或二甲亞砜/甲醇等溶劑混合物)中、介於5與100℃之間、更佳介於15與70℃之間之溫度下達成。還原劑可係氫化物，例如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉以及氫氣加上氫化觸媒(例如碳載鈀)。當中間體(XI)係環氧基時，該反應可在多種溶劑(例如醇、四氫呋喃)或根本不存在溶劑之情況下於介於20與140℃之間的溫度下實施。

藉由習用方法對中間體(XII)實施去保護以得到目標化合物(I)。若保護基團P₁係苄基基團，則用氫氣及氫化觸媒(例如碳載鈀)實施去苄基反應。該步驟係使用各種溶劑(例如醇、THF或兩者之混合物)於中性或弱酸性媒介中實施。氫氣壓力係介於0,067與0,28 MPa之間且溫度下介於10與30℃之間。若R₁與P₁一起形成丙酮基基團(當R₁=CH₂OH時)，則在酸性媒介中(例如)藉由在介於60與80℃之間之溫度下用溶於水中之乙酸處理達成去保護。

用來製備式(I)化合物之替代性路徑展示於合成反應圖2中

反應圖 2



中間體(XIII)及(XIV)係以與針對合成反應圖1中同源化合物(X)及(XII)所述者類似之方式製備。

然後借助於噁唑啉酮基團保護(XIV)之胺基醇部分以產生化合物(XV)。此保護基團之引入可藉由用醯化劑(例如1,1'-羰基二咪唑)處理(XIV)而達成。該反應可在各種溶劑(例如THF、二氯甲烷或氯仿)中且視情況添加三級胺(例如三乙胺)在介於室溫與沸點之間之溫度下實施。

或者，式(XV)化合物可藉由用中間體(XXXVIII)烷基化噁唑啉酮(XVIII)得到，該等中間體(XXXVIII)又可以與反應圖6中化合物(XXXVII)類似之方式製備。

該烷基化步驟可在各種溶劑、較佳極性非質子溶劑(例如DMF)中藉由用鹼、較佳氫化鈉處理首先產生陰離子而實施。

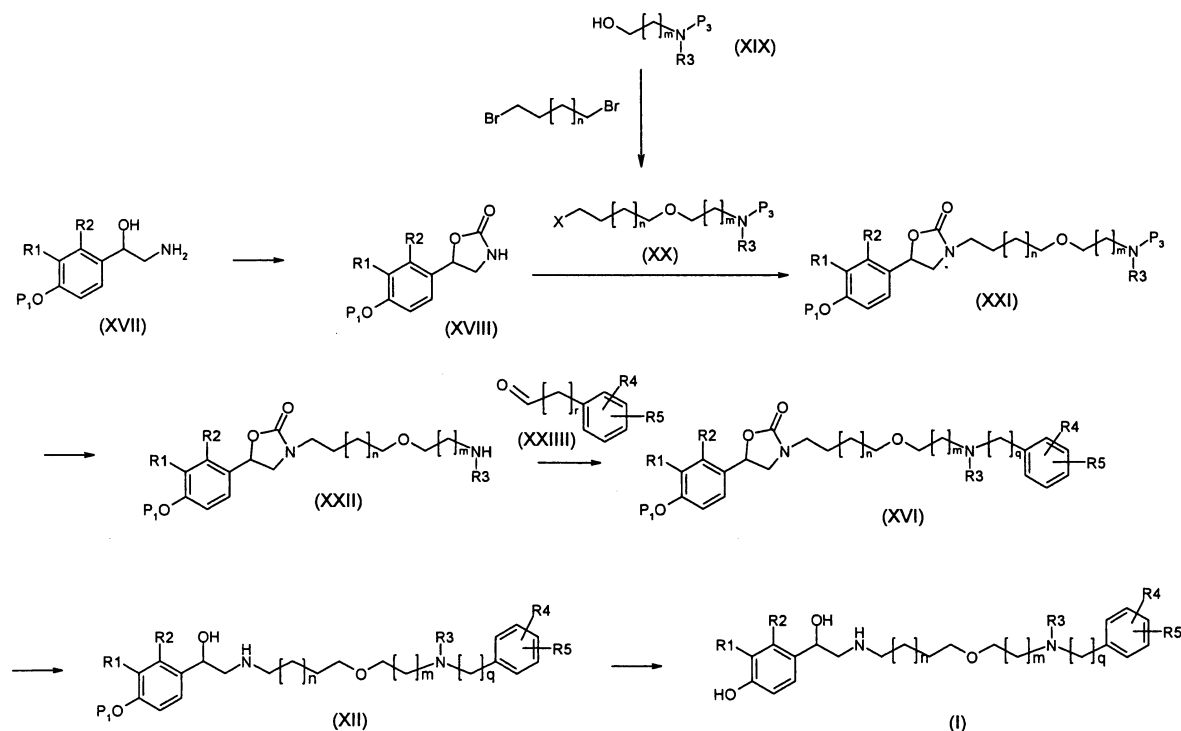
式(XV)化合物產生式(XVI)化合物之反應包括使苯基取代基基團 R_{10} 轉化為基團 R_4 且可包括(例如)還原硝基基團且隨後使相應苯胺轉化為脲基。

噁唑啉酮(XVI)為得到中間體(XII)之去保護可在鹼性(例如，使用溶於THF或THF/DMSO中之三甲基矽醇化鉀)或酸性(例如，使用含醇的稀鹽酸)兩種媒介中在介於0與100°C之間之寬範圍溫度下實施。

化合物(XII)轉化為最終化合物(I)係在與針對合成反應圖I之最後步驟所解釋者相同之條件下實施。

反應圖3表明製備化合物(I)之替代性方法。

反應圖3



其係由噁唑啉酮(XVIII)開始，而該噁唑啉酮(XVIII)係由文獻中所述之胺基醇(XVII)製備(舉例而言，參見J. Med. Chem., 1976, 19(9), 1138, compound 19; DE 2461861，實

例 24)。該合成可在單一步驟中藉由用 1,1'-羰基二咪唑處理(以與針對反應圖 2 中由 (XIV) 製備 (XV) 所述者類似之方式)實施, 或者在包括首先使胺 (XVII) 轉化為相應 BOC 衍生物然後用氫化鈉處理該 BOC 衍生物之兩個步驟順序中實施(如 WO 02/066422 中所述, 實例 1, iv 部分)。

用中間體 (XX) 對噁唑啉酮 (XVIII) 實施烷基化, 而該等中間體 (XX) 係藉由以與針對反應圖 1 之中間體 (IV) 所述者類似之方式用 α,ω -烷基二溴化物烷基化由受保護胺基醇 (XIX) 製備。

(XXI) 合成可在各種溶劑、較佳極性非質子溶劑(例如 DMF)藉由用鹼、較佳氫化鈉處理首先產生陰離子而實施。

(XXI) 之保護基團 P_3 的去除可以多種方式達成, 例如用觸媒如碳載鈀氫化, 若 P_3 係苄基基團, 則該製程係在各種溶劑(例如 THF、醇或其混合物)中在介於室溫至 60°C 之間之溫度下實施。當 P_3 係 BOC 基團時, 其亦可藉由酸性水解去除, (例如)藉由在溶劑(例如二氯甲烷)中於室溫下用三氟乙酸處理 (XI) 去除。

由 (XXII) 製備中間體 (XVI) 包括用醛 (XXIII) 作為羰基部分之還原烷基化步驟。該步驟係在溶劑(例如醇、THF 或其混合物)中使用作為還原劑之氫化物(例如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)或藉由通常在室溫下使用觸媒(例如碳載鈀)氫化而實施。

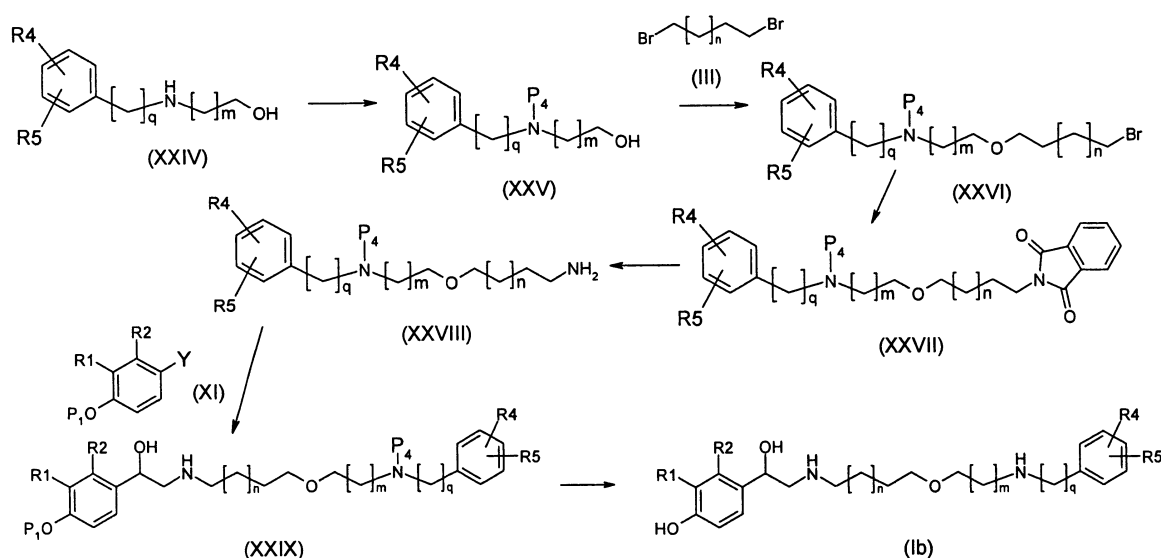
噁唑啉酮 (XVI) 轉化為中間體 (XII) 可藉由酸性水解達

成，例如藉由在溶劑(如二氧雜環己烷或THF)中於介於0至50°C之間之溫度下用氯化氫處理而達成。

化合物(XII)轉化為最終化合物(I)係在與針對合成反應圖1之最後步驟所解釋者相同之條件下實施。

反應圖4

反應圖4表明一種製備化合物(I)之方法，其中R³係氫原子(化合物(Ib))。



用保護基團 P_4 基團對胺基醇(XXIV)加以保護，而該保護基團 P_4 基團可係酸不穩定保護基團，例如BOC基團。該轉化可以習用方式藉由在中性或鹼性媒介中使用諸如THF或二氧雜環己烷之溶劑於介於-10°C與室溫之間的溫度下用二碳酸二第三丁基酯處理(XXIV)而達成。

所產生醇(XXV)可使用與針對合成反應圖1中製備化合物(IV)所述者類似之條件用二溴衍生物(III)進行烷基化。

可使式(XXVI)之溴衍生物與酞醯亞胺鉀反應以得到式(XVII)化合物。該反應可在溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲

亞砒、乙腈或四氫呋喃)中視情況含有觸媒(例如(正十六烷基)三-正丁基溴化鎂)且在室溫至該溶劑沸點之間之溫度下實施。

在溶劑(例如甲醇、乙醇、異丙醇或四氫呋喃)中且在介於室溫至該溶劑沸點之間之溫度下式(XXVII)化合物與肼之反應得到式(XXVIII)之胺。

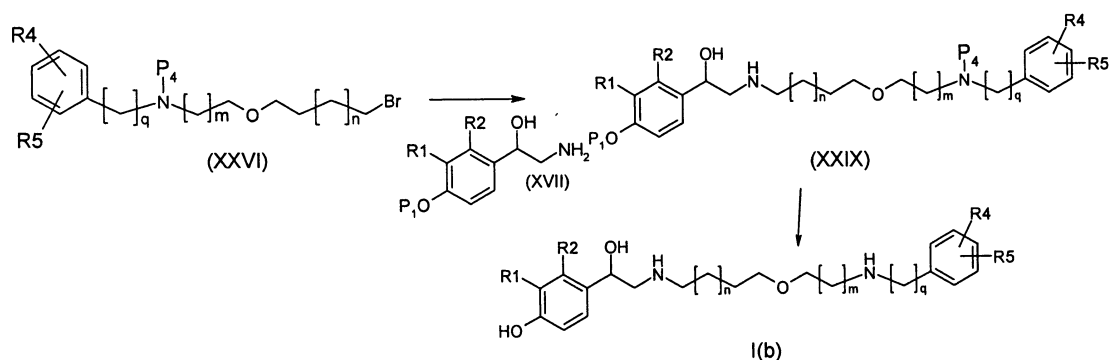
借助於中間體(XI)使該等胺(XXVIII)與苯基乙醇部分偶合，其中Y具有與反應圖1中所示者相同之描述。用於該反應之條件端視基團Y之屬性而定。因此，對於溴代醇而言，該反應可在酸清除劑(例如三級胺或碳酸氫鈉)存在下在各種溶劑(例如二氧雜環己烷、二甲亞砒)中或亦不存在溶劑下於介於60與140°C之間之溫度下實施。保護基團P₂通常甲矽烷基醚之去除係借助於例如呈四級銨鹽形式之氟化物陰離子(如四丁基氟化銨)達成以得到中間體(XXIX)。對於乙二醛而言，該反應包括還原烷基化製程。該步驟可在各種溶劑(例如THF、諸如甲醇、乙醇或異丙醇等醇)以及溶劑混合物(例如甲醇/THF或二甲亞砒/甲醇)中於介於5與100°C之間、更具體而言介於15與70°C之間之溫度下達成。還原劑可係氫化物(例如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)以及氫氣加上氫化觸媒(例如碳載鈀)。當中間體(XI)係環氧基時，該反應可在多種溶劑(例如醇、四氫呋喃)中或根本不存在溶劑下於介於20與140°C之間之溫度下實施。

去除保護基團P₁及P₄以得到最終化合物(Ib)係根據兩種基團之屬性達成且可在同一合成步驟中或在分開合成步驟

中進行。若兩種基團在酸性媒介中容易去除，則其情形係：當 P_1 係4-甲氧基苄基或丙酮基基團(當 $R_1=CH_2OH$ 時)且 P_4 係BOC基團時，在不含有溶劑或含有溶劑(如二氯甲烷)下於室溫下用強酸(如三氟乙酸或氫氯酸)處理得到目標結構(Ib)。

反應圖5

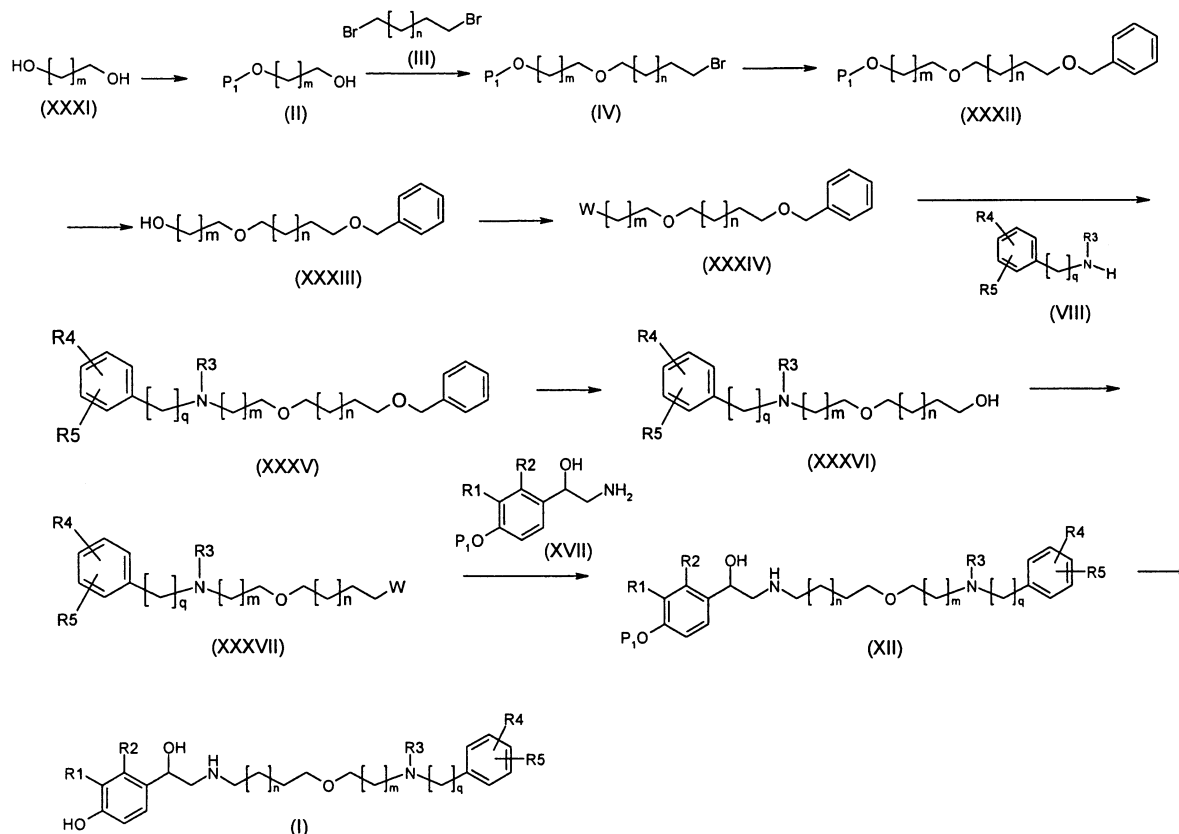
反應圖5表明製備化合物(I)之替代性路徑，其中 R^3 係氫原子(化合物(Ib))。



式(XXIX)中間體可藉由在鹼(例如三級胺、 $NaHCO_3$ 或 K_2CO_3)存在下在各種溶劑(例如二氧雜環己烷、乙腈、THF、DMF、DMSO)中或亦不存在溶劑下於介於室溫與 $140^\circ C$ 之間之溫度下式(XXVI)溴衍生物與式(XVII)中間體之反應得到。保護基團 P_1 及 P_4 之去除係根據反應圖4中所述程序達成。

反應圖6

用來製備通用結構I之化合物之替代性路徑闡述於反應圖6中。



式(II)醇可藉由在溶劑(如二氧雜環己烷或四氫呋喃)中通常在室溫下式(XXXI)二醇與先前用鹼(如氫化鈉)處理之矽化劑(例如第三-丁基氯二甲基矽烷)之反應得到。

其中P₁係甲矽烷基保護基團(例如第三-丁基二甲基甲矽烷基基團)之式(IV)化合物可藉由使用與闡述於合成反應圖1中之彼等類似之程序式(II)之相應醇與式(III)之二溴衍生物之反應得到。

式(XXXII)化合物可藉由式(IV)之溴衍生物與苄基醇之反應得到。該反應可在鹼(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫化鈉)存在下、視情況在相轉移觸媒(例如四丁基溴化銨)存在下在溶劑(如水、二甲基甲醯胺或四氫呋喃)中且在介於20℃至100℃之間之溫度下實施。

去除保護基團P₁以得到式(XXXIII)中間體係使用四丁基

氟化銨在溶劑(例如 THF)中於介於室溫與 50°C 之間之溫度下達成。

在下一步驟中，將醇官能團轉化為適宜的離去基團 W(化合物 XXXIV)，例如甲烷磺酸鹽基團。此係藉由在鹼(例如三乙胺或二異丙基乙胺)存在下在溶劑(例如二氯甲烷、氯仿或四氫呋喃)且在介於 0°C 與該溶劑沸點之間之溫度下與甲烷磺醯氯之反應而達成。

在下一步驟中，在酸清除劑(例如三乙胺或 NaHCO₃)存在下在各種溶劑(如二甲基甲醯胺、二甲亞砜、乙腈、二氧雜環己烷或四氫呋喃)中或亦不存在溶劑下於介於室溫與 140°C 之間之溫度下使式(XXXIV)中間體與相應胺(VIII)反應。

式(XXXV)中間體之去苄基反應可用氫氣及氫化觸媒(如碳載鈀)實施。該步驟可使用作為溶劑之較低碳數醇於酸性媒介中實施。該反應溫度通常係 20°C - 30°C。

將式(XXXVI)中間體之醇官能團轉化為適宜的離去基團 W，例如甲烷磺酸鹽基團。此係藉由使用與針對化合物(XXXIV)所述者類似之反應條件達成。

借助於中間體(XVII)使式(XXXVII)化合物與苯基乙醇部分偶合。該步驟可在各種條件下實施，舉例而言如反應圖 5 中針對式(XXVI)化合物與式(XVII)化合物之反應所述之條件，或者視情況用諸如四丁基溴化銨之觸媒替代該鹼在介於室溫與該溶劑沸點之間之溫度下實施。

藉由如合成反應圖 1 中所述之習用方法對式(XII)中間體

實施去保護以產生目標化合物(I)。

實例

概述試劑、起始材料及溶劑皆購自商業供應商並以接收狀態使用。濃縮係指在真空下使用 Büchi 旋轉蒸發器蒸發。當需要時，藉由在矽膠(40-63微米)上用所表明溶劑系統快速層析純化反應產物。在 Varian Gemini 300 光譜計及 Varian Inova 400 光譜計上記錄光譜數據。在 Büchi 535 裝置上記錄熔點。

中間體 1

({2-[(6-溴己基)氧基]乙氧基}甲基)苯。

將 31.4 克(206.3 毫莫耳)2-苄氧基乙醇、99.8 毫升 1,6-二溴己烷、78.3 毫升 50 % w/v NaOH 及 1.3 克四丁基溴化銨之混合物在室溫下劇烈攪拌 5 小時。添加過量水及己烷並用水充分洗滌有機相、用硫酸鎂乾燥並實施濃縮。在 0.2 毫米 Hg 下蒸餾殘餘物，得到主要由二溴己烷組成之第一部分，沸點：50-70°C，及由標題化合物(50.4 克；78%)組成之第二部分，沸點：125-140°C。

中間體 2

2-{6-[2-(苄氧基)乙氧基]己基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮。

將存於 230 毫升二甲基甲醯胺中之 50.4 克(159.8 毫莫耳)中間體、34.0 克(183.5 毫莫耳)酞醯亞胺鉀及 0.1 克(正十六烷基)三-正丁基溴化磷混合物在 75°C 下攪拌 3 小時。在真空下蒸發溶劑並使殘餘物在乙醚/水中分離。用水洗滌有機層、用硫酸鎂乾燥並實施濃縮得到 59.9 克(98%)標題化合

物(藉由 HPLC 之 95% 含量)。

中間體 3

2-[6-(2-羥基乙氧基)己基]-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮。

將 3.0 克 10% 碳載鈀觸媒添加至溶於 500 毫升甲醇中之 59.9 克 (157.0 毫莫耳) 中間體 2 溶液中，並在 0,276 MPa 下於室溫下對整個溶液實施氫化 2 小時。過濾觸媒並在真空下去除溶劑，得到 45.4 克 (99%) 呈無色油狀物之標題化合物。

中間體 4

甲烷磺酸 2-{[6-(1,3-二氧代-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)己基]氧基}乙酯。

向 20.0 克 (68.6 毫莫耳) 中間體 3 與 10.5 毫升 (7.5 克；74.7 毫莫耳) 三乙胺之攪拌溶液中逐滴添加溶於 80 毫升二氯甲烷中之 5.56 毫升 (8.2 克；71.8 毫莫耳) 甲烷磺醯氯溶液。在室溫下攪拌過夜後，依次用水、4% 碳酸氫鈉及水洗滌溶液。用硫酸鎂乾燥該溶液並實施濃縮，得到 24.4 克 (96%) 呈無色油狀物之標題化合物。

中間體 5

3-[(2-{[6-(1,3-二氧代-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺。

將 1.24 克 (3.35 毫莫耳) 中間體 4、0.75 克 (5.00 毫莫耳) 3-(甲基胺基)苯甲醯胺與 1.15 毫升 (0.853 克；6.6 毫莫耳) 二異丙基乙胺之混合物在 120°C 下攪拌過夜。使殘餘物在乙酸乙酯/二氯甲烷 9/1 與水之混合物之間分配。依次用 1% 檸檬

酸及水洗滌有機層且實施乾燥並進行濃縮得到1.2克標題化合物，其純度足以繼續下一步驟。

中間體6

3-[{2-[(6-氨基己基)氧基]乙基}(甲基)氨基]苯甲醯胺。

將存於12毫升乙醇中之1.2克(2.8毫莫耳)中間體5與0.17毫升(0.17克；8.7毫莫耳)單水合肼之混合物在室溫下攪拌16小時。添加另外量的0.042毫升肼並在室溫下實施攪拌6小時。在真空下蒸發溶劑並藉由用二氯甲烷/甲醇/氨水40/8/1洗脫之管柱層析純化殘餘物，產生0.33克(39%)標題化合物。

中間體7

8-(苄氧基)-5-(2-溴-1-羥乙基)喹啉-2(1H)-酮

將存於50毫升四氫呋喃與50毫升甲醇之混合物中之5.0克(13.4毫莫耳)8-(苄氧基)-5-(2-溴-1-羥乙基)喹啉-2(1H)-酮(參見，舉例而言，美國專利第20040059116號)之懸浮液在冰/水浴中攪拌，同時以小份形式添加0.5克(13.21毫莫耳)硼氫化鈉。使採用冰浴之攪拌實施30分鐘且隨後緩慢逐滴添加200毫升0.5 N氫氯酸，同時保持冰浴。於1小時後，過濾固體，用水洗滌並在乾燥器中實施乾燥。產率：4.5克(89%)標題化合物。

中間體8

8-(苄氧基)-5-(2-溴-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]乙基)喹啉-2(1H)-酮

將溶於15毫升二甲基甲醯胺中之2.48克(16.4毫莫耳)二

甲基第三丁基氯矽烷之溶液逐滴添加至溶於30.8毫升二甲基甲醯胺中之3.08克(8.2毫莫耳)中間體7與1.12克(16.4毫莫耳)咪唑之經攪拌溶液中。在室溫下攪拌24小時後，添加50%過量的咪唑及氯矽烷並將整個溶液再攪拌48小時。添加135毫升環己烷及45毫升水並用水洗滌有機層數次，過濾，乾燥並實施濃縮。在真空幫浦中於70℃下去除過量氯矽烷2-3小時。用少量冷庚烷處理所產生固體並實施過濾，得到3.4克(85%)呈低熔點固體之標題產物。

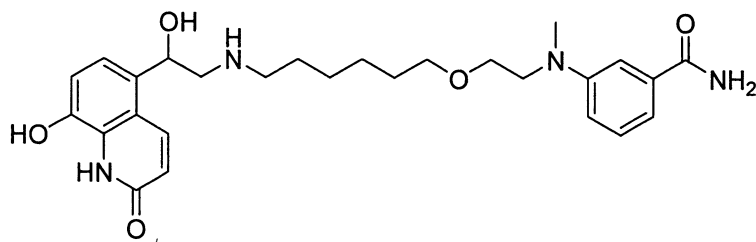
中間體9

3-[(2-{[6-({2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺。

將存於1.25毫升二甲亞碲中之0.55克(1.12毫莫耳)中間體8、0.33克(1.12毫莫耳)中間體6、0.25克碘化鈉及0.29克碳酸氫鈉之混合物在140℃下於氮氣氛中攪拌2小時。將殘餘物吸收於乙酸乙酯/四氫呋喃9/1及水中，用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮得到0.8克。將殘餘物溶於8毫升四氫呋喃中並添加0.64克(2.45毫莫耳)四丁基氟化銨。在室溫下攪拌16小時後，添加過量乙酸乙酯及水。用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮。經由用二氯甲烷/甲醇/氨水40/4/0.2洗脫之管柱層析純化殘餘物，得到0.11克(16%)標題化合物。

實例1

3-[(2-{[6-({2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基}乙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺



將 0.07 克 10% 碳載鈀觸媒添加至溶於 11 毫升甲醇中之 0.11 克 (0.18 毫莫耳) 中間體 9 溶液中。將整個溶液在氫氣氣氛中於室溫下攪拌 16 小時。過濾掉觸媒並濃縮該溶液。藉由用二氯甲烷/甲醇/氨水 40/8/1 洗脫之管柱層析純化殘餘物，得到 0.026 克 (27%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 1.07-1.44 m (8H); 2.59-2.74 m (2H); 2.93 s (3H); 3.32-3.64 m (8H); 6.39-6.52 m (2H); 6.81-6.87 m (2H); 7.11-7.26 m (4H); 7.93 s (1H); 8.14-8.17 m (2H)。

中間體 10

(2,6-二氯-苄基)-甲基-胺

將溶於乙醇中之 17.5 毫升 (128 毫莫耳) 33% w/v 甲基胺溶液逐滴添加至溶於 10 毫升乙醇中之 3.0 克 (15.7 毫莫耳) 2,6-二氯苄基溴之經攪拌溶液中。使整個溶液在密閉氣氛中平穩回流 4 小時。於濃縮後，使殘餘物在乙醚/水之間分配。有機層依次用 2 N 氫氯酸萃取，用乙醚洗滌，用 2 N NaOH 鹼化並用二氯甲烷實施萃取。於乾燥及濃縮後，得到 2.2 克 (94 %) 呈無色油狀物之標題化合物 (92% HPLC 純度)。

中間體 11

2-(6-{2-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

將 3.57 克 (9.67 毫莫耳) 中間體 4、2.2 克 (11.57 毫莫耳) 中間

體 10 及 1.82 毫升 (1.35 克 ; 10.44 毫莫耳) 二異丙基乙胺之混合物在 45°C 下攪拌 16 小時。使殘餘物在乙醚/水之間分配且用水充分洗滌有機層並用 2 N 氫氯酸實施萃取。用二氯甲烷萃取酸層，依次用 5 N NaOH 及水對其實施洗滌。於乾燥及濃縮後，得到 3.7 克 (83%) 標題化合物，其純度足以繼續下一步驟。

MS (M⁺): 462。

中間體 12

6-{2-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己烷-1-胺

將溶於 37 毫升乙醇中之 3.7 克 (7.98 毫莫耳) 中間體 11 與 0.47 毫升 (9.57 毫莫耳) 水合肼之溶液在室溫下攪拌 72 小時。添加 74 毫升二異丙醚且攪拌 10 分鐘後，過濾固體並濃縮濾液。將殘餘物溶於乙醚中並依次用 2 N NaOH 及水實施洗滌。有機層用 2 N HCl 實施萃取，且隨後依次用二氯甲烷實施洗滌。用 32% w/v NaOH 鹼化後，用乙醚萃取產物，對其實施乾燥並進行濃縮。經由首先用二氯甲烷/甲醇/NH₃ 水 40/4/0.2 然後 40/8/1 洗脫之管柱層析純化殘餘物。如此得到 1.6 克 (60%) 標題產物。

中間體 13

2-溴-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)乙醇

將 10 克 (35.0 毫莫耳) 2-溴-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)乙酮 (德國專利第 DE 3513885 號) 溶於 300 毫升 MeOH 中。使該溶液在冰/水浴中冷卻且同時加以攪拌，逐份添加 1.33 克 (35.0 毫莫耳) 硼氫化鈉。在冰浴溫度下攪拌

30分鐘後，緩慢添加400毫升飽和氯化銨溶液同時加以冷卻。添加另外300毫升水並用乙醚萃取整個溶液3次。用水洗滌有機層，乾燥並濃縮至較小體積。過濾固體並用少量乙醚進行洗滌。如此得到7.93克(79%)呈灰白色固體之純淨標題化合物。

中間體14

[2-溴-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)乙氧基](第三-丁基)二甲基矽烷

將9.5克(33.1毫莫耳)中間體13溶於96毫升乾燥DMF中。添加4.5克(66.2毫莫耳)咪唑且在氮氣氛下緩慢添加溶於48毫升乾燥DMF中之10.0克(66.2毫莫耳)第三丁基二甲基甲矽烷基氯溶液。在室溫下攪拌20小時後，在真空下蒸發溶劑。用乙醚處理殘餘物並實施過濾。用水及鹽水洗滌濾液。於乾燥及蒸發後，在真空幫浦中於室溫下去除過量氯矽烷2-3小時。得到呈無色油狀物之標題化合物(13.0克，98%)。

中間體15

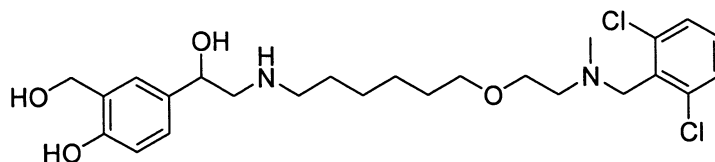
N-(2,6-二氯苄基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)-N,2,2,3,3-五甲基-4,14-二氧雜-7-氮雜-3-矽雜十六烷-16-胺

將1.3克(3.23毫莫耳)中間體14、1.07克(3.23毫莫耳)中間體12、0.67克碳酸鉀及13毫升二氧雜環己烷之混合物在105°C(氮氣氛)下攪拌16小時。添加過量水及石油醚。丟棄不溶性材料並用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮以得到

1.97克油狀物。將該化合物溶於19毫升四氫呋喃中並添加1.7克(6.5毫莫耳)四丁基氟化銨三水合物。使該溶液在45℃下攪拌3小時。濃縮該溶液並使殘餘物在乙醚與水之間分配。用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮得到1.3克標題化合物。

實例2

4-{2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-2-(羥甲基)苯酚



將溶於63毫升乙酸及15毫升水中之1.3克(2.40毫莫耳)中間體16溶液在75℃下攪拌30分鐘。在真空下蒸發溶劑並藉由與乙醇然後環己烷共蒸發去除剩餘水。用DCM/MeOH/NH₃水40/4/0.2洗脫之層析純化得到0.18克(15%)呈油狀物之純淨標題化合物。使其溶於6毫升異丙醇中並添加0.084克(1當量)富馬酸。在真空下去除溶劑並將殘餘物吸收於乙醚/乙酸乙酯中，過濾並實施乾燥。

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.02-1.05 m (1H); 1.28 bs (3H); 1.46 bs (2H); 1.59 bs (2H); 2.18 s (3H); 2.60-2.63 t (2H); 2.84-2.89 m (3H); 2.95-3.01 m (1H); 3.32-3.38 t (2H); 3.45-3.51 t (2H); 3.73 s (2H); 4.48 s (2H); 4.74-4.80 m (1H); 6.52 s (2H); 6.73-6.76 m (1H); 7.03-7.05 m (1H); 7.30-7.34 m (2H); 7.44-7.46 m (2H)。

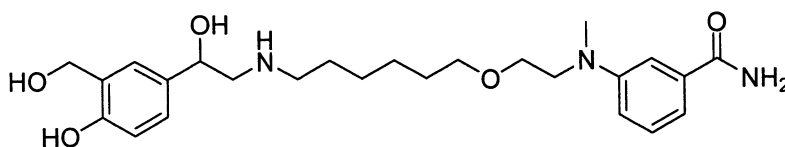
中間體 16

3-[(2-{[6-({2-[4-(苄氧基)-3-(羥甲基)苯基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺

將溶於3毫升THF及3毫升甲醇中之0.33克(1.10毫莫耳)中間體6及0.30克(1.10毫莫耳)4-苄氧基-3-羥甲基苯基乙二醛(美國專利第4,753,962號；描述54)之溶液在室溫下攪拌1小時。用冰/水浴冷卻後，逐份添加0.1克(2.6毫莫耳)硼氫化鈉並在室溫下實施攪拌2小時。於濃縮後，使殘餘物在乙酸乙酯/水中分配，用2 N NaOH及更多水洗滌有機層。使該溶液乾燥並實施濃縮以得到0.54克標題化合物，其本身可用於下一步驟中。

實例 3

3-[(2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺



將0.54克(0.98毫莫耳)中間體16溶於60毫升甲醇中。於添加0.5克10 %碳載鈀觸媒後，在0,069 MPa下對整個溶液實施氫化5小時。過濾觸媒，使濾液濃縮並用DCM/MeOH/NH₃水溶液40/8/1洗脫以層析方式純化殘餘物。藉此方式，得到0.12克(28%)呈油狀物之標題化合物，將其溶於6毫升異丙醇中並添加0.030克(1當量)富馬酸。在真空中去除溶劑並使殘餘物吸收於乙醚/乙酸乙酯

中，過濾並實施乾燥。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 1.03-1.10 m (1H); 1.26 bs (3H); 1.43-1.58 m (4H); 2.75-2.87 m (3H) 2.94 s (2H); 3.34-3.39 m (4H); 3.51 bs (4H); 4.47 s (2H); 4.72-4.73 m (1H); 6.45 s (2H); 6.72-6.74 m (1H); 6.81-6.84 m (1H); 7.02-7.04 m (1H); 7.09-7.1 m (1H); 7.16-7.22 m (2H); 7.30 bs (1H); 7.86 bs (1H)。

中間體 17

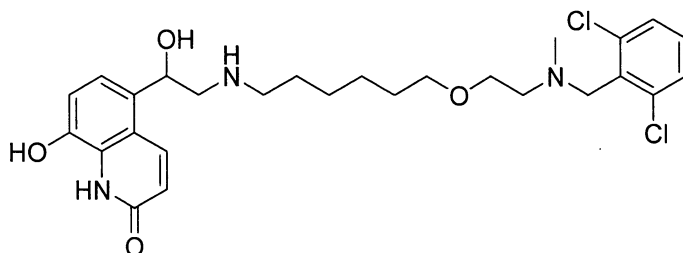
8-(苄氧基)-5-{1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]乙基}喹啉-2(1H)-酮

將存於 1.6 毫升 DMSO 中之 0.7 克 (1.43 毫莫耳) 中間體 8、0.57 克 (1.71 毫莫耳) 中間體 12、0.32 克碘化鈉及 0.36 克碳酸氫鈉之混合物在 140°C (氮氣氛) 下攪拌 2 小時。添加過量水及乙酸乙酯。用水充分洗滌有機層，乾燥並實施濃縮，得到 1.5 克油狀物，將其溶於 10 毫升 THF 中。添加 0.8 克 (3.0 毫莫耳) 四丁基氟化銨並將系統在 45°C 下攪拌 3 小時。在真空下蒸發溶劑並使殘餘物在乙酸乙酯與水之間分配。用水洗滌有機層並用 0.1 N 氫氯酸實施萃取。用乙醚洗滌酸層，用碳酸氫鈉中和並用乙酸乙酯實施萃取。實施乾燥及濃縮後，得到 0.7 克標題化合物，其純度足以繼續用於下一步驟。

實例 4

5-{2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]

基]-1-羥乙基}-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



將0.7克(1.11毫莫耳)中間體17溶於24毫升MeOH中並添加0.15克10%碳載鈀觸媒。在0,206 MPa下對整個溶液實施氫化6小時。過濾觸媒並蒸發濾液。用DCM/MeOH/NH₃水溶液50/6/0.4然後60/8/0.7然後70/10/1洗脫以層析方式純化殘餘物，得到0.2克(33%)呈油狀物之標題化合物。將其溶於10毫升乙醇中並添加0.095克(1當量)富馬酸。在真空中去除溶劑並將殘餘物吸收於乙酸乙酯中，過濾並實施乾燥。

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.25-1.30 bs (4H); 1.41-1.63 m (4H); 2.18 s (3H); 2.60-2.63 m (2H); 2.81-3.05 m (4H); 3.37 t (2H); 3.48 t (2H); 3.72 s (2H); 5.29-5.31 m (1H); 6.53 s (2H); 6.52-6.55 m (2H); 6.97-6.99 m (1H); 7.12-7.14 m (1H); 7.29-7.33 m (1H); 7.43-7.45 m (2H); 8.17 s (1H); 8.19 s (1H) °

中間體 18

N-甲基-N-(3-硝基苄基)胺

將5克(29.14毫莫耳)3-硝基苄基氯溶於20毫升THF中。在攪拌下添加溶於THF中之87毫升(174毫莫耳)2 M甲基胺溶液並將整個溶液在室溫下攪拌過夜。去除溶劑並將溶於二

氧雜環己烷中之氯化氫飽和溶液添加至殘餘物中直至pH在酸性範圍內為止。將固體鹽吸收於二異丙醚中，過濾並用更多二異丙醚進行洗滌。使殘餘物在乙醚/1 N HCl之間分配並藉由添加固體碳酸鉀鹼化含水層，用DCM萃取，乾燥並實施濃縮。如此得到4.26克油狀(藉由¹H-NMR之84%純度)標題化合物，其純度足以繼續實施。

中間體 19

2-(6-{2-[甲基(3-硝基苄基)胺基]乙氧基}己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

將7.27克(19.67毫莫耳)中間體4、4.26克(21.53毫莫耳)中間體18及3.7毫升二異丙基乙胺之混合物在50℃下攪拌過夜並在65℃下再攪拌2小時。使殘餘物在乙醚與水之間分配。用水洗滌有機層數次且隨後用2 N HCl進行萃取。用DCM萃取酸層，用2 N NaOH、水對其實施洗滌，乾燥並實施濃縮，得到5.43克(62%)標題化合物。

中間體 20

{2-[(6-胺基己基)氧基]乙基}甲基(3-硝基苄基)胺

將存於54毫升乙醇中之5.4克(12.28毫莫耳)中間體19及0.72毫升(0.74克；14.8毫莫耳)水合肼之混合物在室溫下攪拌過夜。添加另外0.36毫升水合肼並使系統回流4小時。使整個溶液在冰/水浴中冷卻，同時逐滴添加108毫升二異丙醚。於攪拌10分鐘後，過濾固體。使濾液濃縮至乾燥狀態並使殘餘物在乙醚/2 N NaOH中分配。依次用更多2 N NaOH及水洗滌醚溶液，並用2 N HCl實施萃取。用DCM洗

滌含水層，用濃NaOH鹼化並用乙醚進行萃取，又用水對其實施洗滌，乾燥並實施濃縮，得到2.84克(70%)標題化合物(藉由HPLC/MS之95%純度)。

中間體21

8-(苄氧基)-5-{1-羥基-2-[(6-{2-[甲基(3-硝基苄基)胺基]乙氧基}己基)胺基]乙基}喹啉-2(1H)-酮

將0.16克(0.52毫莫耳)8-(苄氧基)-5-(二羥基乙鹽基)喹啉-2(1H)-酮(歐洲專利第0147719號，實例2(1))溶於1.6毫升DMSO中。添加0.16克(0.52毫莫耳)中間體20並將系統在室溫下攪拌2小時。添加1.6毫升MeOH並使該溶液在冰/水浴中冷卻。添加0.079克(1當量)硼氫化鈉並實施攪拌2小時。於添加過量水後，用乙酸乙酯對系統實施萃取，用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮。用DCM/MeOH/NH₃水溶液40/4/0.2洗脫以層析方式純化殘餘物。如此得到呈油狀物之0.14克(44%)標題化合物。

中間體22

8-(苄氧基)-5-[3-(6-{2-[甲基(3-硝基苄基)胺基]乙氧基}己基)-2-氧代-1,3-噁唑啉-5-基]喹啉-2(1H)-酮

將1.84克(3.02毫莫耳)中間體21溶於3.0毫升氯仿中。添加0.65毫升(0.47克；4.66毫莫耳)三乙胺及0.74克(4.58毫莫耳)羧基雙咪唑。將該溶液在室溫下攪拌72小時。添加水及乙酸乙酯並用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮。用DCM然後乙醚洗脫以層析方式純化殘餘物，得到0.36克(19%)標題化合物。

中間體 23

5-[3-(6-{2-[(3-胺基苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己基)-2-氧代-1,3-噁唑啉-5-基]-8-(苄氧基)喹啉-2(1H)-酮

將 0.33 克 (0.52 毫莫耳) 中間體 22 溶於 11.8 毫升乙醇中並添加 0.47 克 (2.08 毫莫耳) 二氯化錫二水合物。使該系統在氮氣氛中回流 2 小時。蒸發溶劑並使殘餘物在 DCM/6 N NaOH 中分配。用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮，得到 0.29 克 (92%) 純淨標題化合物。

中間體 24

N-(3-[[{2-[(6-{5-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苄基)脲

將 0.29 克 (0.48 毫莫耳) 中間體 23 溶於 2 毫升乙酸中。添加 1 毫升水，並使該系統在冰/水浴中冷卻。在攪拌下，緩慢逐滴添加溶於 2 毫升水中之 0.16 克 (1.95 毫莫耳) 氰酸鉀溶液。在室溫下實施攪拌 2 小時並添加過量水。用乙酸乙酯萃取產物，用碳酸氫鈉溶液、水對其實施洗滌，乾燥並實施濃縮。用 DCM/MeOH/NH₃ 水溶液 40/4/0.2 洗脫以層析方式純化殘餘物。如此得到 0.11 克 (35%) 標題化合物。

中間體 25

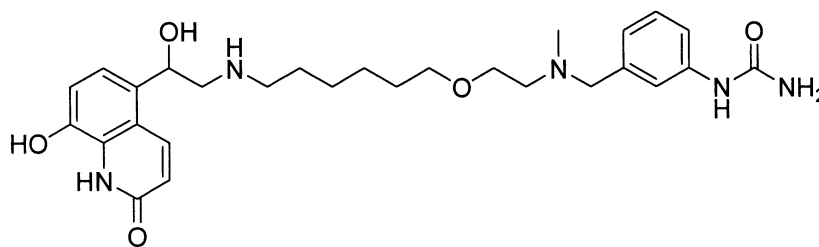
N-(3-[[{2-[(6-{5-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苄基)脲

將 0.11 克 (0.17 毫莫耳) 中間體 24 溶於 THF 中並添加 0.10 克

(0.78毫莫耳)三甲基矽醇化鉀。使該系統在氮氣氛中回流2小時。添加5毫升DMSO以確保組份完全溶解並實施回流2小時。在添加另外0.10克矽醇化物且回流2小時並再重複該作業一次之後，反應完成。添加過量THF及飽和氯化銨溶液。乾燥有機層並實施濃縮，得到0.06克(57%)標題化合物，其純度足以繼續下一步驟。

實例 5

N-(3-[[{2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)脲



將0.51克(0.82毫莫耳)中間體25溶於50毫升MeOH中。添加0.5克10%碳載鈀觸媒並在低壓下於室溫下對該系統實施氫化4小時。在過濾觸媒且濃縮濾液後，用DCM/MeOH/NH₃水溶液80/20/2然後70/30/3洗脫以層析方式純化殘餘物。如此得到0.22克(51%)標題化合物。

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.22-1.30 bs (4H); 1.36-1.48 m (4H); 2.14 s (3H); 2.47-2.56 m (4H); 2.64-2.70 m (2H); 3.33 t (2H); 3.41 s (2H); 3.46 t (2H); 5.00-5.04 m (1H); 5.81 s (2H); 6.48-6.51 m (1H); 6.79-6.82 m (2H); 6.89-6.92 m (1H); 7.05-7.15 m (2H); 7.28-7.30 m (2H); 8.15-8.18 m (1H); 8.52 s (1H)。

中間體 26**甲基-(3-硝基-苄基)-胺基甲酸苄基酯**

將 12.8 克 (77.02 毫莫耳) 中間體 18 溶於 400 毫升 DCM 中。添加 12.8 毫升 (9.21 克 ; 94.5 毫莫耳) 三乙胺。使該溶液在冰/水浴中冷卻並逐滴添加溶於 60 毫升 DCM 中之 13.12 毫升 (15.67 克 ; 91.9 毫莫耳) 氯甲酸苄酯溶液。使攪拌在該溫度下實施 15 分鐘並在室溫下實施 1 小時。用水洗滌該溶液數次，乾燥並實施濃縮以得到 23.1 克呈無色油狀物之標題化合物。

中間體 27**(3-胺基-苄基)-甲基-胺基甲酸苄基酯**

使溶於 500 毫升乙醇中之 23.1 克 (76.9 毫莫耳) 中間體 26 及 69.5 克 (307.5 毫莫耳) 二氯化錫二水合物之混合物回流 2 小時。在真空下蒸發溶劑並使殘餘物再次溶於 250 毫升 DCM 中。用 500+250 毫升 2 N NaOH、水洗滌該溶液，且對其實施乾燥並進行濃縮，得到 20.7 克 (定量產率) 標題化合物。

中間體 28**甲基-(3-脲基-苄基)-胺基甲酸苄基酯**

將 20.5 克 (75.8 毫莫耳) 中間體 27 溶於 150 毫升乙酸中。添加 50 毫升水並使該溶液在冰/水浴中冷卻。緩慢逐滴添加溶於 50 毫升水中之 27.1 克 (334.0 毫莫耳) 氰酸鉀溶液。當完成添加後，在室溫下實施攪拌 30 分鐘。添加過量水並用乙酸乙酯萃取產物。用 4% 碳酸氫鈉溶液及水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮。藉由用乙醚處理使殘餘物結晶。過濾固

體並自少量 DCM/二異丙醚中再結晶。如此得到 15.9 克 (61%) 標題化合物。

中間體 29

(3-甲基胺基甲基-苯基)-脲

將 15.9 克 (50.74 毫莫耳) 中間體 28 溶於 450 毫升甲醇中。添加 0.8 克 10% 碳載鈀觸媒並在 0,276 MPa 下對該系統實施氫化 4 小時。在過濾觸媒後，濃縮濾液並用乙醚處理殘餘物。過濾結晶固體並用少量乙醚實施洗滌。如此得到 8.2 克 (90%) 標題化合物。

中間體 30

N-(3-[(2-[(6-(1,3-二氧代-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)己基)氧基]乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)脲

將溶於 81 毫升 DMF 中之 8.2 克 (45.75 毫莫耳) 中間體 29、15.47 克 (41.8 毫莫耳) 中間體 4 及 4.15 克碳酸氫鈉之混合物在 70°C 下攪拌 72 小時。在真空中去除溶劑並使殘餘物在乙酸乙酯/水中分配。用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮以得到油狀物。將其溶於 150 毫升乙酸乙酯中並添加 150 毫升乙醚。分離有色油並丟棄。使該溶液濃縮以得到 16.0 克 (83%) 呈油狀物之標題化合物，其純度足以繼續下一步驟。

中間體 31

N-(3-[[2-[(6-胺基己基)氧基]乙基](甲基)胺基]甲基}苯基)脲

使溶於 190 毫升乙醇中 16.0 克 (35.35 毫莫耳) 中間體 30 及 2.56 毫升 (2.64 克；52.7 毫莫耳) 單水合肼之混合物回流 2 小

時並在室溫下攪拌過夜。在真空下蒸發溶劑並使殘餘物在 0.2 N NaOH (150 毫升)/乙醚(100 毫升)中分配。用 100 毫升乙醚洗滌含水層並用 DCM 實施萃取。藉由將碳酸鉀飽和溶液添加至含水層中，用 DCM 萃取更多產物。乾燥萃取物並實施濃縮，得到 8.9 克 (78%) 呈油狀物之標題產物。

中間體 32

N-(3-{{(14R)-14-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2,16,16,17,17-五-甲基-5,15-二氧雜-2,12-二氮雜-16-矽雜十八烷-1-基}苯基)脲

將溶於 7.5 毫升 DMSO 中之 3.0 克 (6.14 毫莫耳) 8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-{{[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)喹啉-2(1H)-酮 (美國專利第 20040059116 號)、2.0 克 (6.20 毫莫耳) 中間體 31、1.4 克 (9.33 毫莫耳) 碘化鈉及 1.56 克 (18.5 毫莫耳) 碳酸氫鈉之混合物在 85°C 下攪拌 20 小時。再添加 0.5 克 (1.02 毫莫耳) 溴衍生物並在 85°C 下實施攪拌 18 小時。添加過量水及乙酸乙酯並用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮。用 DCM/MeOH/NH₃ 水溶液 40/2.5/0.2 洗脫以層析方式純化殘餘物以得到 0.80 克 (18%) 標題化合物。

中間體 33

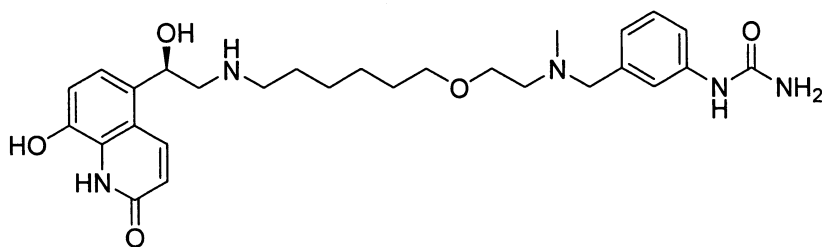
N-(3-{{[(2-{{[6-{{(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)脲

將 0.8 克 (1.09 毫莫耳) 中間體 32 溶於 12 毫升 THF 中且添加 0.50 克 (1.89 毫莫耳) 四丁基氟化銨並使該系統在室溫下攪

拌20小時。於濃縮後，使殘餘物在乙酸乙酯/水中分配，用水洗滌有機層，乾燥並實施濃縮。用DCM/MeOH/NH₃水溶液40/4/0.2洗脫以層析方式純化殘餘物以得到0.45克(66%)標題化合物。

實例6

N-(3-[[[2-[(6-[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)脒。



將0.45克(0.73毫莫耳)中間體33溶於45毫升甲醇中。添加0.45克10%碳載鈀觸媒並在低壓下對該系統實施氫化20小時。於過濾觸媒後，在真空下蒸發溶劑並用DCM/MeOH/NH₃水溶液40/8/1洗脫以層析方式純化殘餘物以得到0.22克(57%)標題化合物。

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.25-1.32 bs (4H); 1.39-1.53 m (4H); 2.14 s (3H); 2.47-2.60 m (4H); 2.71-2.73 m (2H); 3.33 t (2H); 3.42 s (2H); 3.46 t (2H); 5.03-5.08 m (1H); 5.83 s (2H); 6.49-6.52 m (1H); 6.80-6.82 m (1H); 6.90-6.93 m (1H); 7.06-7.16 m (2H); 7.28-7.31 m (2H); 8.16-8.19 m (1H); 8.55 s (1H)。

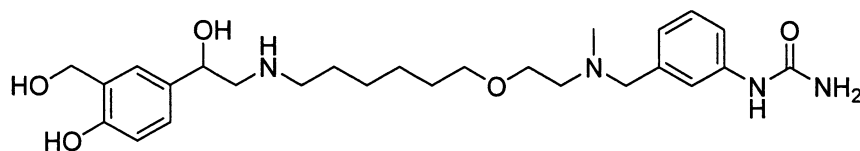
中間體34

N-(3-{{(2-{{(6-{{(2-[4-(苄氧基)-3-(羥甲基)苯基]-2-羥乙基}胺基)己基}氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)脲

將溶於10毫升THF及10毫升甲醇中之0.8克(2.48毫莫耳)中間體31及0.70克(2.59毫莫耳)4-苄氧基-3-羥甲基苯基乙二醛(美國專利4,753,962號；描述54)之溶液在室溫下攪拌1.5小時。於用冰/水浴冷卻後，逐份添加0.2克(5.2毫莫耳)硼氫化鈉並在室溫下實施攪拌1.5小時。添加80毫升DCM並用20毫升水洗滌該溶液。於添加氯化銨後，用更多DCM再次萃取水溶液。使經合併DCM萃取物乾燥並實施濃縮。用DCM/MeOH/NH₃水溶液40/4/0.2洗脫以層析方式純化殘餘物以得到0.30克(21%)標題化合物。

實例7

N-(3-{{(2-{{(6-{{(2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基}氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)脲



將0.3克(0.52毫莫耳)中間體34溶於12毫升MeOH中。添加0.015克10%碳載鈀觸媒並在低壓下於室溫下對該系統實施氫化16小時。於過濾觸媒及濃縮後，用DCM/MeOH/NH₃水溶液40/4/0.2洗脫以層析方式純化殘餘物以得到0.14克(60%)標題化合物。將其溶於5毫升甲醇中並添加溶於甲醇中之0.033克(1當量)富馬酸。在真空中去除溶劑並將殘餘物吸收於乙酸乙酯中，過濾並實施乾燥。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 1.29 bs (4H); 1.46-1.65 bs (4H); 2.16 s (3H); 2.49-2.53 m (2H); 2.86-2.92 m (2H); 2.98-3.03 m (1H); 3.34 t (2H); 3.44 s (2H); 3.48 t (2H); 4.48 s (2H); 4.79-4.82 m (1H); 5.97 bs (2H); 6.50 s (2H); 6.74-6.82 m (2H); 7.03-7.16 m (2H); 7.29-7.35 m (3H); 8.86 s (1H)。

中間體 35

({3-[(6-溴己基)氧基]丙氧基}甲基)苯

將 3-(苄氧基)丙-1-醇(25 毫升, 26.1 克, 0.157 莫耳)、1,6-二溴己烷(85 毫升, 134.8 克, 0.552 莫耳)、四丁基溴化銨(1.0 克, 0.003 莫耳)及 60 毫升 NaOH 水溶液(50 重量%)之混合物在室溫下劇烈攪拌 20 小時。用 200 毫升水稀釋該反應混合物並用己烷(3×100 毫升)實施萃取。合併有機萃取物, 用水及鹽水洗滌, 乾燥(MgSO_4)並實施濃縮。藉由在減壓下蒸餾純化所得殘餘物。得到呈無色油狀物之標題化合物(23.6 克, 45%), 沸點: 150°C - 156°C , 0.3 毫米 Hg)。

中間體 36

2-{6-[3-(苄氧基)丙氧基]己基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

向溶於 220 毫升二甲基甲醯胺中之 100.0 克(0.304 莫耳)中間體 35 溶液中添加 64.7 克(0.349 莫耳)酞醯亞胺鉀及 0.2 克(0.4 毫莫耳)十六烷基三丁基-溴化磷。將該混合物在 75°C 下攪拌 4 小時並在室溫下攪拌過夜。於該反應時間後, 在減壓下去除溶劑。用水稀釋所得殘餘物並用乙醚萃取所得溶液($\times 3$)。合併有機萃取物, 用水($\times 2$)及鹽水進行洗滌, 乾燥(MgSO_4)並在減壓下實施濃縮。得到呈油狀物之標題

化合物。(115.1克，96%)。

中間體 37

2-[6-(3-羥基丙氧基)己基]-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮

向溶於200毫升甲醇及150毫升乙酸乙酯中之42.5克(0.107莫耳)中間體36溶液中添加2.0克Pd/C (10%)。在室溫下於0,262 MPa下對該混合物實施氫化4小時。過濾觸媒並使濾液在減壓下濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(30.5克，93%)。

中間體 38

甲烷磺酸3-{[6-(1,3-二氧代-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)己基]氧基}丙酯

將溶於40毫升二氯甲烷中之2.67毫升(3.95克，0.0345莫耳)甲烷磺醯氯溶液添加至溶於65毫升二氯甲烷中之10.0克(0.0327莫耳)中間體37及5毫升(3.63克，0.0359莫耳)三乙胺溶液中。將該混合物在室溫下攪拌4小時。於該反應時間後，添加500微升(3.59毫莫耳)三乙胺及267微升(3.45毫莫耳)甲烷磺醯氯並將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加過量二氯甲烷且用水、NaHCO₃ (4%溶液) (x2)洗滌所得溶液，乾燥(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮。藉由在矽膠上使用己烷/乙酸乙酯(70:30→40:60)作為洗脫劑管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物。(8.94克，71%)。

中間體 39

2-(6-{3-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]丙氧基}己基)-1H-異吡

噪-1,3(2H)-二酮

將 3.23 克 (8.4 毫莫耳) 中間體 38、2.0 克 (10.5 毫莫耳) 中間體 10 及 1.59 毫升 (1.18 克, 9.1 毫莫耳) N,N-二異丙基乙胺之混合物在 45°C 下劇烈攪拌 18 小時。用 150 毫升乙醚稀釋粗反應物並用水 (2×50 毫升) 實施洗滌。用 2 N HCl (2×50 毫升) 萃取有機相, 合併酸性溶液並用二氯甲烷 (3×50 毫升) 實施萃取。合併該等二氯甲烷溶液, 用 6 N NaOH (以得到游離鹼) 及水 (x2) 洗滌, 乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下去除溶劑。得到呈琥珀油狀物之標題化合物 (3.15 克, 78%) 且無需進一步純化即可用於下一步驟中。

中間體 40**{3-[(6-氨基己基)氧基]丙基}(2,6-二氯苄基)甲基胺**

向溶於 30 毫升乙醇中之 3.15 克 (6.60 毫莫耳) 中間體 39 溶液中添加 0.38 毫升 (7.83 毫莫耳) 單水合肼。將該混合物在室溫下攪拌 28 小時。於該時間後, 添加 63 微升 (1.32 毫莫耳) 單水合肼並使該反應混合物在室溫下攪拌 72 小時。在該製程期間形成白色固體。用 60 毫升異丙醚處理該反應混合物並實施過濾。丟棄固體並使濾液在減壓下濃縮。用乙醚稀釋所得殘餘物並用 2 N NaOH 及水實施洗滌。用 2 N HCl 萃取有機相 (x2)。合併酸性萃取物, 用二氯甲烷洗滌並用固體 K₂CO₃ 實施鹼化。用乙醚萃取鹼性水溶液 (x3)。合併醚萃取物, 用鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下去除溶劑。藉由在用氯仿/甲醇/氫氧化銨 (90:10:0.5→90:10:1→80:20:2) 洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈

無色油狀物之標題化合物(1.05克，45%)。

中間體 41

N-(2,6-二氯苄基)-5-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)-N,2,2,3,3-五甲基-4,14-二氧雜-7-氮雜-3-矽雜十七烷-17-胺

向溶於12毫升二氧雜環己烷中之1.05克(3.02毫莫耳)中間體40及1.21克(3.02毫莫耳)中間體14之溶液中添加0.52克(3.78毫莫耳)固體碳酸鉀。將該混合物在105°C下於氮氣氛下攪拌20小時。使該反應混合物在室溫下冷卻並在減壓下去除溶劑。用水處理所得殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物，用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮。藉由在用氯仿/甲醇(35:1)洗脫之矽膠上管柱層析純化所得褐色油。得到呈琥珀油狀物之標題化合物(715毫克，35%)。

中間體 42

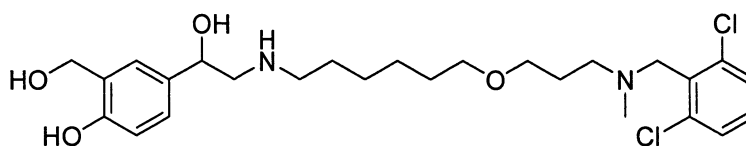
2-[(6-{3-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]丙氧基}己基)胺基]-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)乙醇

向610毫克(0.913毫莫耳)中間體41溶於14毫升無水四氫呋喃之溶液中添加存於SiO₂上之1.159克(1.16-1.74毫莫耳)四丁基氟化銨(容量(F⁻): 1.0-1.5毫莫耳/克)。在室溫下於氮氣氛下將混合物攪拌19小時。過濾該反應混合物並在減壓下對濾液實施濃縮。藉由在用氯仿/甲醇(9:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:0.5)洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈琥珀色油狀物之標題化合物(430毫克，

85%)。

實例 8

4-{2-[(6-{3-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]丙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-2-(羥甲基)苯酚



將 480 毫克 (0.87 毫莫耳) 中間體 42、23.2 毫升冰乙酸及 5.9 毫升水之混合物在 70°C 下攪拌 30 分鐘。使該反應混合物冷卻並在減壓下實施濃縮。用環己烷稀釋所得殘餘物並實施濃縮 (x2)，用氯仿 (不含乙醇) 稀釋殘餘物並再次實施濃縮。藉由在用氯仿/甲醇/氫氧化銨 (90:10:1 → 90:15:1.5) 洗脫之矽膠上管柱層析純化所得油。得到呈油狀物之標題化合物 (345 毫克，77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cl_3CD) δ ppm: 1.28-1.35 (m, 4H), 1.43-1.56 (m, 4H), 1.80-3.0 (br.s., 4H), 1.77-1.85 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.54-2.82 (m, 6H), 3.36 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.58 (dd, $J=8.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H)。

MS: 513 (2 Cl) $[\text{M}+1]^+$

中間體 43

3-(甲基胺基)苯甲鹽胺

向溶於 445 毫升乾燥四氫呋喃中之 16.26 克 (119 毫莫耳) 3-

胺基苯甲醯胺之溶液中添加 11.71 克 (125 毫莫耳) 碳酸鉀。將溶於 30 毫升乾燥四氫呋喃中之 11.83 毫升 (15.77 克, 125 毫莫耳) 硫酸二甲酯溶液逐滴添加至所得懸浮液中, 同時加以攪拌。在室溫下實施攪拌 66 小時。於該時間後, 在減壓下去除溶劑。用水稀釋殘餘物, 用固體碳酸鉀飽和所得溶液並用乙醚萃取數次。合併醚萃取物, 用少體積鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO_4) 並在減壓下實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇 (自 50:1 至 15:1) 混合物作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈黏膠狀物之標題化合物, 在用異丙醚對其實施處理後得到固體 (6.74 克, 38%)。

中間體 44

3-[(3-{[6-(1,3-二氧代-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺

將 3.06 克 (8.0 毫莫耳) 中間體 38、1.50 克 (10.0 毫莫耳) 中間體 43 及 2.8 毫升 (2.08 克, 16.0 毫莫耳) N,N-二異丙基乙胺之混合物在 120°C 下劇烈攪拌 5 小時。使該反應混合物在室溫下冷卻, 用水 (100 毫升) 處理並用乙酸乙酯 (3×50 毫升) 實施萃取。合併醚萃取物, 用 10% 檸檬酸溶液洗滌, 用鹽水洗滌, 乾燥 (MgSO_4) 並實施濃縮。藉由在用氯仿/甲醇 50:1→30:1 洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物 (3.0 克, 86%)。

中間體 45

3-[(3-{[6-(胺基己基)氧基]丙基}(甲基)胺基]苯甲醯胺

向溶於30毫升乙醇中之3.0克(6.86毫莫耳)中間體44溶液中添加0.4毫升(8.25毫莫耳)單水合肼。將該反應混合物在室溫下攪拌22小時。在該製程期間形成白色固體。過濾反應混合物，丟棄固體並使濾液在減壓下濃縮。藉由在用氯仿/甲醇/氫氧化銨90:10:1→80:20:2洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物(1.27克，60%)。

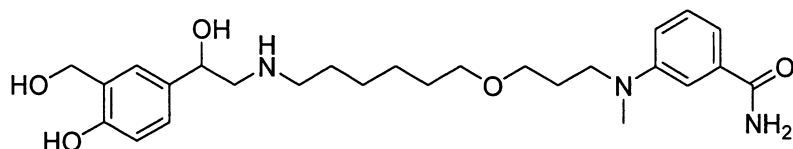
中間體46

3-[(3-{[6-({2-[4-(苄氧基)-3-(羥甲基)苯基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺

向存於4.5毫升乾燥四氫呋喃中之435毫克(1.609毫莫耳)4-苄氧基-3-羥甲基苯基乙二醛(美國專利第4,753,962號；描述54)之懸浮液中添加溶於4.5毫升甲醇中之500毫克(1.626毫莫耳)中間體45溶液。在室溫下將該混合物攪拌1小時。於該時間後，使該反應混合物冷卻至0℃-5℃並以數份添加145毫克(3.833毫莫耳)NaBH₄。將該混合物升溫至室溫並繼續攪拌2小時。過濾粗反應物並使濾液在減壓下濃縮。用水處理所得殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物，用2 N NaOH、水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並在減壓下去除溶劑。得到呈油狀物之標題產物。(770毫克，85%)。

實例9

3-[(3-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺



將 770 毫克 (1.366 毫莫耳) 中間體 46 溶於 77 毫升 MeOH 中並添加 155 毫克 Pd/C (10%)。在室溫下於 0.069 MPa 下對該混合物實施氫化 5 小時。過濾觸媒並使濾液在減壓下濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇/氫氧化銨 90:10:1 → 80:20:0.5 作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈乾燥發泡體狀標題化合物 (395 毫克, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.23-1.35 (m, 4H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 2.47-2.62 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 3.28-3.44 (m, 6H), 4.46 (s, 2H), 4.47-4.52 (m, 1H), 4.84-5.11 (bs, 2H), 6.68 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.83 (bs, 1H), 8.86-9.36 (bs, 1H)。

MS: 474 $[\text{M}+1]^+$

中間體 47

3-[[[(13R)-13-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)-15,15,16,16-四甲基-4,14-二氧雜-11-氮雜-15-矽雜十七烷-1-基](甲基)胺基]苯甲醯胺

向溶於 6.5 毫升二氧雜環己烷中之 499 毫克 (1.623 毫莫耳) 中間體 45 及 652 毫克 (1.624 毫莫耳) [(1R)-2-溴-1-(2,2-二甲

基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)乙氧基](第三-丁基)二甲基矽烷(美國專利第2004167167號,製備43)之溶液中添加0.281克(2.033毫莫耳)固體碳酸鉀。將該混合物在105℃下於氮氣氛下攪拌23.5小時且隨後在室溫下攪拌16小時。在減壓下去除溶劑。用水處理所得殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物,用水及鹽水洗滌,乾燥(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮。藉由在使用氯仿→氯仿/甲醇(150:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1→80:20:2)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(515毫克, 50%)。

中間體48

3-[[3-[(6-[(2R)-2-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)-2-羥乙基]胺基}己基)氧基]丙基}(甲基)胺基]苯甲醯胺

向溶於14.9毫升無水四氫呋喃中之620毫克(0.987毫莫耳)中間體47之溶液中添加存於SiO₂上之1.257克(1.26-1.88毫莫耳)四丁基氟化銨(容量(F⁻):1.0-1.5毫莫耳/克)。將該混合物在室溫下於氮氣氛下攪拌16小時。

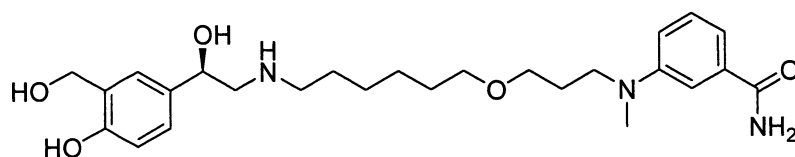
再繼續攪拌26小時,且在該時間期間以數份再添加存於SiO₂上之989毫克(0.989-1.483毫莫耳)四丁基氟化銨,此乃因該反應係藉由HPLC-MS控制。

過濾反應混合物,用四氫呋喃且用氯仿/甲醇/氫氧化銨90:10:1之混合物洗滌固體,合併濾液並在減壓下實施濃縮。藉由在用氯仿/甲醇(15:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨

(90:10:0.1→90:10:1)洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(374毫克，74%)。

實例 10

3-[(3-{[6-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺



將369毫克(0.718毫莫耳)中間體48、7.7毫升冰乙酸及3.3毫升水之混合物在80℃下攪拌30分鐘。使該反應混合物冷卻並在減壓下實施濃縮。用環己烷稀釋所得殘餘物並實施濃縮(x2)，用氯仿稀釋殘餘物並再次實施濃縮(x2)。藉由在用氯仿/甲醇/氫氧化銨90:10:1洗脫之矽膠上管柱層析純化所得油。得到呈油狀物之標題化合物(213毫克，63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.24-1.36 (m, 4H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.46-2.63 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.19-3.50 (m, 6H), 4.46 (s, 2H), 4.52 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.79-5.24 (bs, 2H), 6.69 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.22 (bs, 1 H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.85 (bs, 1H), 8.73-9.56 (bs, 1H)。

MS: 474 $[\text{M}+1]^+$

中間體 49**3-[(甲基胺基)甲基]苺腈**

向可購得溶於四氫呋喃(200毫升，400毫莫耳)中之2 M 甲基胺溶液中逐滴添加溶於112毫升四氫呋喃中之11.2克(57.1毫莫耳)3-(溴甲基)苺腈。將該反應混合物在室溫下攪拌24小時。在減壓下去除溶劑。用乙醚稀釋所得殘餘物並用1 N HCl實施萃取。用固體碳酸鉀鹼化酸性萃取物並用二氯甲烷萃取該鹼性溶液。乾燥有機相(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(7.98克，96%)。

中間體 50**3-[(甲基胺基)甲基]苺甲醯胺**

向溶於80毫升異丙醇中之7.98克(54.6毫莫耳)中間體49溶液中添加7.98克(142.2毫莫耳)粉末狀KOH (85%)。將該混合物在回流溫度下攪拌2小時。在減壓下減少溶劑。將所得殘餘物溶於少量體積水中並用二氯甲烷萃取數次。合併有機萃取物，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。用己烷處理殘餘物並實施濃縮(x3)。用氯仿處理所得殘餘物並實施濃縮(x3)，並最後使用油真空幫浦去除殘餘溶劑。得到在室溫下緩慢固化呈油狀物之標題化合物。(5.14克，57%)。

中間體 51**3-{[(2-{[6-(1,3-二氧代-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苺甲醯胺**

將溶於15毫升無水二甲基甲醯胺中之1.5克(9.13毫莫耳)

中間體 50、3.07 克 (8.30 毫莫耳) 中間體 4 及 0.8 克 (9.55 毫莫耳) 固體碳酸氫鈉之混合物在 70°C 下加熱 48 小時。在減壓下去除溶劑。用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取 (x2)。合併有機萃取物，用水 (x2) 及鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並實施濃縮。藉由在用氯仿/甲醇 15:1→9:1 洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物。(2.81 克，77%)。

中間體 52

3-[[{2-[(6-胺基己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯甲醯胺

向溶於 33 毫升乙醇中之 2.80 克 (6.40 毫莫耳) 中間體 62 溶液中添加 0.47 毫升 (9.60 毫莫耳) 單水合肼。使該混合物回流 3 小時。在該製程期間形成白色固體。過濾該反應混合物並用乙醇且用乙醚洗滌固體。丟棄固體。合併濾液並在減壓下實施濃縮。將所得殘餘物溶於 80 毫升 1 N NaOH 中並用二氯甲烷 (5×50 毫升) 實施萃取。合併有機萃取物，乾燥 (MgSO₄) 並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物 (1.78 克，90%)。

中間體 53

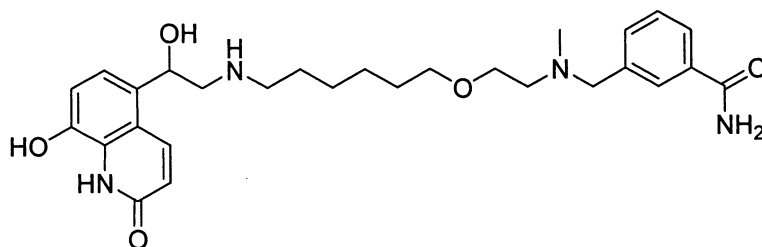
3-[[{2-[[6-({2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}乙基](甲基)胺基]甲基}苯甲醯胺

將溶於 10 毫升二甲亞碸中之 1.06 克 (3.25 毫莫耳) 8-(苄氧基)-5-(二羥基乙醯基)喹啉-2(1H)-酮 (歐洲專利第 0147719 號，實例 2(1)) 及 1.0 克 (3.25 毫莫耳) 中間體 52 之溶液在室溫下攪拌 2 小時。用 10 毫升甲醇稀釋該反應混合物，冷卻至

0-5℃並以數份添加0.37克(9.76毫莫耳)NaBH₄。將該混合物在0-5℃下攪拌15分鐘且隨後在室溫下攪拌19小時。用150毫升四氫呋喃稀釋該反應混合物，添加150毫升飽和NH₄Cl溶液並將該混合物在室溫下攪拌15分鐘。分離有機層並用四氫呋喃萃取含水層(x2)。合併有機萃取物，乾燥(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮。用乙醇稀釋所得殘餘物並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(9:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1→80:20:2)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得油。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(1.23克，63%)。

實例 11

3-[[[2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基](甲基)胺基]甲基]苯甲醯胺



向溶於123毫升MeOH中之1230毫克(2.047毫莫耳)中間體53溶液中添加32毫克Pd/C (10%)。在室溫下對該混合物實施氫化(H₂氣球)22小時。於該時間後，再添加64毫克Pd/C (10%)並在相同條件下繼續氫化22小時。過濾觸媒並在減壓下去除溶劑。藉由在用氯仿/甲醇/氫氧化銨(80:20:2→80:20:3)洗脫之矽膠上管柱層析純化所產生油。得到呈乾燥發泡體狀標題產物(670毫克，64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.20-1.31 (m, 4H), 1.33-1.41 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.45-2.58 (m, 4H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.33 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.97-5.05 (m, 1H), 6.49 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 3H), 7.74 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 8.17 (d, $J=10.2$ Hz, 1H)。

MS: 511 $[\text{M}+1]^+$

中間體 54

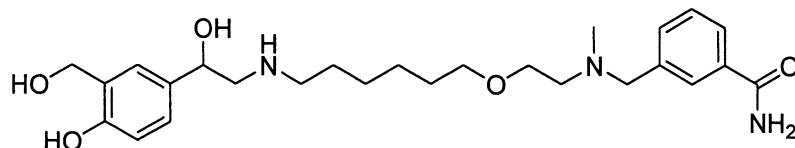
3- $\{[(2-\{[6-\{2-[4-(\text{苄氧基})-3-(\text{羥甲基})\text{苯基}]-2\text{-羥乙基}\}\text{胺基})\text{己基}\}\text{氧基}\}\text{乙基})(\text{甲基})\text{胺基}\}\text{甲基}\}\text{苯甲醯胺}$

向存於四氫呋喃中之614毫克(2.272毫莫耳)4-苄氧基-3-羥甲基苯基乙二醛(美國專利第4,753,962號；描述54)之懸浮液中添加溶於甲醇中之705毫克(2.293毫莫耳)中間體52溶液。將所得溶液在室溫下攪拌1小時。於該時間後，使該反應混合物冷卻至0-5°C並以數份添加205毫克(5.419毫莫耳) NaBH_4 。使該混合物溫熱至室溫並攪拌2小時。在減壓下去除溶劑。用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物並用2 N NaOH 、水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1 $\rightarrow$ 80:20:2)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所產生油。合併適宜部分並實施濃縮。再次藉由在使用氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:0.3 $\rightarrow$ 90:15:1.5)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物

(830毫克，65%)。

實例 12

3-{[(2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯甲醯胺



向溶於78毫升甲醇中之648毫克(1.150毫莫耳)中間體54溶液中添加13毫克Pd/C(10%)並在室溫下對該混合物實施氫化(H₂氣球)23小時。過濾觸媒並在減壓下去除溶劑。藉由在使用氯仿/甲醇(15:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:0.1→80:20:4)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所產生油。合併適宜部分並實施濃縮。再次藉由在用氯仿/甲醇/氫氧化銨(85:15:1)洗脫之矽膠上管柱層析純化所產生油(196毫克)。得到呈油狀物之標題產物(97毫克，25.2%，HPLC：75%)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃+2滴d₆-DMSO) δ ppm：化合物之混合物。

HPLC-MS：75.2%標題化合物，474 [M+1]⁺；23.0%雜質，431 [M+1]⁺

中間體 55

[3-(2,4-二氧代-3,4-二氫嘓啶-1(2H)-基)苄基]甲基胺基甲酸苄基酯

向存於48毫升二氧雜環己烷中之2.40克(7.66毫莫耳)中

間體 28 之懸浮液中以數份添加 0.46 克 (11.50 毫莫耳) NaH (60% 懸浮液於礦物油中)。將該反應混合物在 60°C 下攪拌 1.5 小時 (直至未觀察到 H₂ 形成為止)。於該時間後，使該混合物冷卻至室溫並添加 1.63 毫升 (1.70 克，11.50 毫莫耳) 3,3-二甲氧基丙酸甲酯。將該混合物在回流溫度下於 N₂ 氣氛下攪拌 1.5 小時且隨後冷卻至室溫，添加 76.8 毫升乙酸 (40% 水溶液) 並繼續攪拌 1.5 小時。用水處理粗反應物並用二氯甲烷實施萃取 (x3)。合併有機萃取物，用水、4% NaHCO₃ 溶液、水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇 (75:1 → 25:1) 混合物作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物 (607 毫克，22%)。

中間體 56

1-{3-[(甲基胺基)甲基]苯基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

使溶於 18.6 毫升飽和乙醇/HCl(克)溶液中之 602 毫克 (1.648 毫莫耳) 中間體 55 之溶液在回流溫度下攪拌 30 分鐘。使該反應混合物冷卻至室溫並在減壓下去除溶劑。用乙醇稀釋所得殘餘物並實施濃縮 (x2)。藉由在用氯仿/甲醇/氫氧化銨 (90:10:1) 洗脫之矽膠上管柱層析純化所產生產物。得到呈油狀物之標題化合物。(271 毫克，71%)。

中間體 57

2-(6-{2-[[3-(2,4-二氧代-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

向溶於 3 毫升二甲基甲醯胺中之 453 毫克 (1.226 毫莫耳) 中

間體4及312毫克(1.349毫莫耳)中間體56之溶液中添加118毫克(1.405毫莫耳)碳酸氫鈉。將該反應混合物在70℃下攪拌21小時。於該時間後，使其冷卻至室溫並在減壓下去除溶劑。用水處理所得殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物，用水(x2)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。(595毫克，96%)。

中間體58

1-(3-[[2-[(6-氨基己基)氧基]乙基](甲基)氨基]甲基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

向溶於6毫升乙醇中之0.582克(1.15毫莫耳)中間體57溶液中添加0.07毫升(1.44毫莫耳)單水合肼。將該混合物在室溫下攪拌18小時。在減壓下去除溶劑。用氯仿處理所得殘餘物以得到固體，對其實施過濾，用氯仿洗滌並丟棄。合併濾液並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(15:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:0.1→80:20:3)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所產生產物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(247毫克，57%)。

中間體59

5-乙醯基-8-[(4-甲氧基苄基)氧基]喹啉-2(1H)-酮

經4小時時段在40℃下向溶於360毫升無水二甲基甲醯胺中之14.40克(0.071莫耳)5-乙醯基-8-羥基喹啉-2(1H)-酮(美國專利第2004 0059116號)、6.6克(0.078莫耳)NaHCO₃及催化量碘化鈉之經攪拌混合物中添加溶於47毫升無水二甲基

甲醯胺中之10.7毫升(12.41克, 0.079莫耳) 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯之溶液。將所得混合物在40℃下攪拌過夜。於該反應時間後, 添加3.3克(0.039莫耳)NaHCO₃且隨後在40℃下經4小時時段添加溶於23.5毫升無水二甲基甲醯胺中之5.35毫升(6.21克, 0.040莫耳) 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯溶液。繼續攪拌過夜並保持該溫度。在減壓下去除溶劑。用水處理殘餘物且過濾所得固體並用乙酸乙酯實施洗滌。將該固體溶於二氯甲烷中且用水洗滌所得溶液, 乾燥(Na₂SO₄, MgSO₄)並實施濃縮。得到呈固體之標題化合物, 用乙醚對其實施處理並過濾。(18.5克, 80%)。

中間體 60

{8-[(4-甲氧基苄基)氧基]-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基}(氧代)乙醛

將2.5克(7.73毫莫耳)中間體59、39毫升二氧雜環己烷、1.7毫升水及1.28克(11.60毫莫耳)二氧化硒之混合物在回流溫度下攪拌過夜。然後經由矽藻土®過濾溫熱溶液。丟棄第一次濾液。用熱二氧雜環己烷洗滌固體數次且合併濾液並在減壓下實施濃縮。得到呈固體之標題化合物。(2.01克, 73%)。

中間體 61

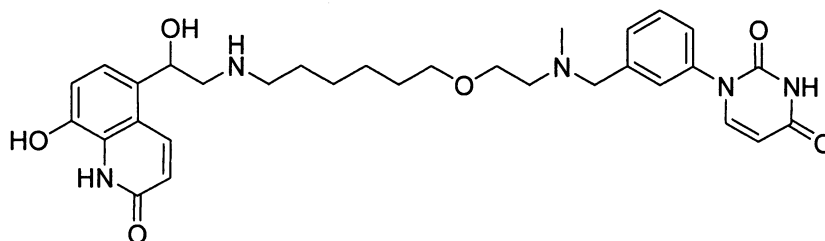
1-(3-{[[2-({6-[(2-羥基-2-{8-[(4-甲氧基苄基)氧基]-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基}乙基)胺基]己基}氧基)乙基](甲基)胺基]甲基}苄基)嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮

使溶於3毫升二甲亞砷中之213毫克(0.569毫莫耳)中間體

60及263毫克(0.740毫莫耳)中間體58之溶液在室溫下於N₂氣氛下攪拌3小時。用3毫升甲醇稀釋該反應混合物，冷卻至0-5℃並以兩份形式添加86.1毫克NaBH₄ (2.276毫莫耳)。將該反應混合物在N₂氣氛下於0-5℃下攪拌15分鐘且於室溫下攪拌16小時。用30毫升四氫呋喃稀釋反應物，添加30毫升飽和NH₄Cl溶液且將該混合物在室溫下攪拌15分鐘。分離有機層並用四氫呋喃萃取含水層(x2)。合併有機萃取物，乾燥(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮。用乙醇稀釋所得殘餘物並實施濃縮(x2)。用氯仿及甲醇稀釋所得殘餘物並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(9:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1→80:20:2)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得油。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈乾燥發泡體狀標題化合物(253毫克，64%)。

實例 13

1-(3-[[[2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基](甲基)胺基]甲基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



向溶於5毫升二氯甲烷中之245毫克(0.351毫莫耳)中間體61溶液中添加0.270毫升(3.634毫莫耳)三氟乙酸。將該混合物在室溫下於N₂下攪拌3.5小時。於該時間後，再添加

0.136 毫升 (1.831 毫莫耳) 三氟乙酸並將該混合物在室溫下攪拌 17 小時。用氯仿稀釋該混合物並在減壓下去除溶劑。用混合物氯仿/甲醇/氫氧化銨 (80:20:2) 稀釋所得殘餘物且實施濃縮 (x2) 並用氯仿稀釋所產生產物並再次實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇 (9:1) → 氯仿/甲醇/氫氧化銨 (90:10:1 → 80:20:2) 作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物 (66 毫克, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.21-1.32 (m, 4H); 1.33-1.41 (m, 2H); 1.41-1.50 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.46-2.58 (m, 4H); 2.61-2.74 (m, 2H); 3.34 (t, $J=6.7$ Hz, 2H); 3.48 (t, $J=5.9$ Hz, 2H); 3.55 (s, 2H); 4.98- 5.05 (m, 1H); 5.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 6.49 (d, $J=9.8$ Hz, 1H); 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.26-7.30 (m, 1H); 7.31-7.36 (m, 2H); 7.39-7.45 (m, 1H); 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 8.16 (d, $J=10.2$ Hz, 1H)。

MS: 578 $[\text{M}+1]^+$

中間體 62

3-巰基苯甲酸甲酯

向冷卻至 0-5°C 溶於 30 毫升甲醇中之 3 克 (0.01946 莫耳) 3-巰基苯甲酸溶液中小心添加 0.53 毫升濃硫酸 (95-98%)。使該反應混合物溫熱至室溫且隨後回流 2.5 小時。於該時間後，使該混合物冷卻至 0-5°C 並再次小心添加 0.13 毫升濃硫酸 (95-98%)。使該反應混合物回流 1.5 小時且隨後在室溫下

攪拌16小時。在減壓下去除溶劑並使殘餘物溶於乙酸乙酯中。用4% NaHCO_3 水溶液(x2)、水及鹽水洗滌所得溶液。分離有機層，乾燥(MgSO_4)並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物。(2.81克，85.9%)。

中間體 63

3-(環戊基硫)苯甲酸甲酯

將溶於95毫升乙腈中之2.35克中間體62(0.0140莫耳)、1.50毫升溴環戊烷(2.08克，0.0140莫耳)及4.55克 Cs_2CO_3 (0.0140莫耳)之溶液在室溫下攪拌3小時。於該反應時間後，藉由在減壓下濃縮去除溶劑。用水處理所得殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物，用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)並實施濃縮。藉由在使用氯仿/己烷(1:1) → 氯仿 → 氯仿/甲醇(50:1至15:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(2.18克，65.9%)。

中間體 64

3-(環戊基磺醯基)苯甲酸甲酯

向使用冰水浴冷卻之溶於54毫升二氯甲烷中之2.16克中間體63 (0.00914莫耳)溶液中以數份添加4.10克3-氯過苯甲酸(0.01829莫耳)。使該反應混合物溫熱至室溫並攪拌64小時。在該製程期間形成白色固體。用二氯甲烷稀釋該反應混合物(該白色固體溶解)並用4% NaHCO_3 水溶液(檢測含水層之鹼性pH)及用水洗滌所得溶液。分離有機層，乾燥(MgSO_4)並實施濃縮。藉由在使用氯仿作為洗脫劑之矽膠

上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物。(2.14克，87.3%)。

中間體 65

3-(環戊基磺醯基)苯甲酸

向溶於95毫升四氫呋喃及95毫升水中之1945毫克(7.249毫莫耳)中間體64溶液中添加346毫克(14.447毫莫耳)氫氧化鋰。將該反應混合物在室溫下劇烈攪拌16小時。藉由在減壓下濃縮去除四氫呋喃。用150毫升水稀釋所得殘餘物並使用HCl 2 N酸化該水溶液(pH=3)。用氯仿(2×100毫升)萃取該酸性水溶液。合併有機萃取物，乾燥(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮以得到呈白色固體之標題化合物(1570毫克，85.2%)。

中間體 66

3-(環戊基磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺

向冷卻至0-5℃之溶於47毫升氯仿(不含乙醇)中之1410毫克(5.545毫莫耳)中間體65溶液中添加三滴無水二甲基甲醯胺及0.75毫升(1128毫克，8.887毫莫耳)草醯氯。將該反應混合物在0-5℃下攪拌15分鐘且在室溫下攪拌2小時，然後在減壓下實施濃縮。將氯仿(不含乙醇)添加至殘餘物中並再次濃縮該溶液(x2)。將所得殘餘物溶於28毫升無水四氫呋喃中並冷卻至-30℃。緩慢添加用20毫升四氫呋喃稀釋之溶於四氫呋喃中之19毫升(38毫莫耳)可購得2 M甲基胺溶液之溶液。放置該反應混合物以溫熱至室溫並繼續攪拌16小時。於該反應時間後，在減壓下濃縮該反應混合物。

將所得殘餘物溶於氯仿中並用水洗滌有機溶液(x2)。分離有機相，乾燥(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮。將氯仿添加至殘餘物中並使該溶液濃縮至乾燥狀態(x2)。得到呈油狀物之標題產物(1467毫克，99%)。

中間體 67

[3-(環戊基磺醯基)苄基]甲基胺

在N₂氣氛下於室溫下向溶於130毫升無水四氫呋喃中之1467毫克(5.487毫莫耳)中間體66溶液中緩慢添加19.2毫升(19.20毫莫耳)硼烷-四氫呋喃錯合物(1 M溶液於四氫呋喃中)。使該反應混合物回流2.5小時。於該反應時間後，使該混合物冷卻至室溫並緩慢添加一新量取(9.6毫升，9.60毫莫耳)的硼烷-四氫呋喃錯合物(1 M溶液於四氫呋喃中)。使該反應混合物回流1.5小時並在室溫下攪拌過夜。於該反應時間後，逐滴添加甲醇(6.7毫升)，並使所得混合物回流30分鐘。藉由在減壓下濃縮去除溶劑。將所得殘餘物溶於175毫升甲醇中，並添加2毫升濃HCl。使該混合物回流30分鐘。於冷卻後，在減壓下去除溶劑。用300毫升水處理所得殘餘物並用乙醚(1×60毫升)實施萃取。分離含水相並用固體K₂CO₃實施鹼化。用氯仿(3×75毫升)萃取該鹼性溶液。合併有機萃取物，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(25:1→4:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並濃縮至乾燥狀態以得到呈油狀物之標題化合物。(1102毫克，79.3%)。

中間體 68

2-(6-{2-[[3-(環戊基磺醯基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

將溶於10毫升無水二甲基甲醯胺中之1102毫克(4.350毫莫耳)中間體67、1459毫克(3.949毫莫耳)中間體4及387毫克(4.607毫莫耳)NaHCO₃之混合物在70℃下於N₂氣氛下攪拌22小時。使該反應混合物冷卻至室溫並在減壓下去除溶劑。用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x3)。合併有機萃取物，用水(x2)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(100:1→4:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題產物。(1438毫克，69.1%)。

中間體 69

6-{2-[[3-(環戊基磺醯基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己烷-1-胺

向溶於19毫升乙醇中之929毫克(1.764毫莫耳)中間體68溶液中以數份添加0.32毫升(0.33克，6.59毫莫耳)單水合肼，藉由HPLC-MS監測反應進展情況。將該反應混合物在回流溫度下攪拌8小時並在室溫下攪拌78小時。在該製程期間形成白色固體。用5毫升乙醇稀釋該反應混合物並實施過濾。用乙醚/乙醇4:1混合物洗滌固體並丟棄。合併濾液並實施濃縮。用60毫升氯仿處理所得殘餘物以得到固體，對其實施過濾，用氯仿洗滌並丟棄。合併濾液並實施

濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(15:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1→80:20:2)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(382毫克, 54.6%)。

中間體 70

8-(苄氧基)-5-((1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-[(6-{2-[[3-(環戊基-磺基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]乙基}喹啉-2(1H)-酮

向溶於1.31毫升無水二甲亞碲中之538毫克(1.10毫莫耳)8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]乙基)喹啉-2(1H)-酮(美國專利第20040059116號)及437毫克(1.10毫莫耳)中間體69之溶液中添加278毫克(3.31毫莫耳) NaHCO₃及247毫克(1.65毫莫耳) NaI。將該混合物在120℃下於N₂氣氛下攪拌2小時。使該反應混合物冷卻, 用水處理, 並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物並用水及鹽水洗滌, 用MgSO₄乾燥並濃縮至乾燥狀態。藉由在使用氯仿/甲醇(75:1→15:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。合併適宜部分並濃縮至乾燥狀態。得到呈油狀物之標題化合物。(399毫克, 45%)。

中間體 71

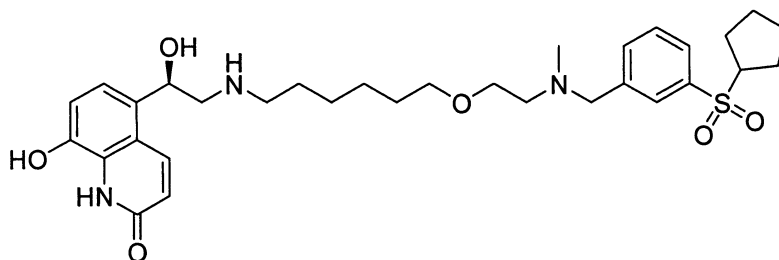
8-(苄氧基)-5-((1R)-2-[(6-{2-[[3-(環戊基磺基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}喹啉-2(1H)-酮

向溶於8.5毫升四氫呋喃中之427毫克(0.531毫莫耳)中間體70溶液中添加存於SiO₂上之671毫克(0.67-1.0毫莫耳)四

丁基氟化銨(容量(F⁻:1.0-1.5毫莫耳/克)。將該混合物在室溫下於N₂氣氛下攪拌22小時。用四氫呋喃稀釋該反應混合物並實施過濾。用四氫呋喃且用氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1)之混合物洗滌固體。合併濾液並在減壓下實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(15:1至4:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物(328毫克, 89.6%)。

實例 14

5-{(1R)-2-[(6-{2-[[3-(環戊基磺基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



向溶於32毫升甲醇中之322毫克(0.467毫莫耳)中間體71溶液中添加15毫克Pd/C(10%)，且在室溫下對該混合物實施氫化(H₂氣室壓力)，藉由HPLC-MS監測反應進展情況。分別在19小時及91小時時再將兩份Pd/C (10%)即7毫克及10毫克添加至該反應混合物中。總反應時間為140小時。過濾觸媒並在減壓下去除溶劑。藉由在使用氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所產生油。得到呈油狀物之標題化合物(112毫克, 40%)。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1.26-1.37 (m, 4H);

1.37-1.71 (m, 8H); 1.75-1.97 (m, 4H); 2.23 (s, 3H); 2.51-2.63 (m, 4H); 2.65-2.80 (m, 2H); 3.35-3.44 (t, $J=6.5$ Hz, 2H); 3.49-3.60 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 3.68 (s, 2H); 3.72-3.87 (m, 1H); 5.01-5.11 (dd, $J=7.4$ Hz, $J=4.4$ Hz, 1H); 6.54 (d, $J=9.9$ Hz, 1H); 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.60-7.74 (m, 2H); 7.77-7.84 (m, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.21 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H)。

MS: 600 $[M+1]^+$

中間體 72

(2-羥乙基)胺基甲酸第三-丁基苄基酯

向冷卻至 8-10°C 之溶於 100 毫升二氧雜環己烷中之 4.7 毫升 (5.0 克, 33.1 毫莫耳) 2-(苄基胺基)乙醇溶液中緩慢添加溶於 12 毫升水中之 1.32 克 (33.1 毫莫耳) NaOH 溶液。使該混合物保持在 5°C 並逐滴添加溶於 50 毫升二氧雜環己烷中之 7.22 克 (33.1 毫莫耳) 二碳酸二-第三-丁基酯溶液。將該反應混合物在 5°C 下攪拌 1 小時並在室溫下攪拌 72 小時。於該反應時間後, 在減壓下去除溶劑。用水處理所得殘餘物並用乙酸乙酯萃取數次。合併有機萃取物, 乾燥 ($MgSO_4$) 並濃縮至乾燥狀態。藉由在使用己烷/乙酸乙酯 (90:10 $\rightarrow$ 50:50) 作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所產生產物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物。(6.51 克, 78.4%)。

中間體 73

{2-[(6-溴己基)氧基]乙基}胺基甲酸第三-丁基苄基酯

將 6.51 克 (25.9 毫莫耳) 中間體 72、11.9 毫升 (18.9 克，77.7 毫莫耳) 1,6-二溴己烷、250 毫克 (0.78 毫莫耳) 四丁基溴化銨及 19.5 毫升 32% (w/v) NaOH 溶液之混合物在室溫下機械攪拌 16 小時。於該反應時間後，用 100 毫升水處理該混合物。分離有機相並用乙醚 (2×125 毫升) 萃取含水相。合併所有有機相，乾燥 (MgSO₄) 並實施濃縮。藉由管柱層析純化所得殘餘物。首先，將己烷用作洗脫劑以分離殘餘 1,6-二溴己烷。使用己烷/乙酸乙酯 (95:5) 繼續管柱層析以洗脫呈油狀物得到之標題化合物。(7.5 克，69.8%)。

中間體 74

(2-{[6-(1,3-二氧代-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)己基]氧基}乙基)氨基甲酸第三-丁基苄基酯

向溶於 33 毫升無水二甲基甲醯胺中之 7.5 克 (18.19 毫莫耳) 中間體 73 溶液中添加 3.88 克 (20.92 毫莫耳) 酞醯亞胺鉀。將該混合物在 75℃ 下攪拌 6 小時。在減壓下去除溶劑。用水 (250 毫升) 處理殘餘物並用乙醚 (3×125 毫升) 進行萃取。合併有機萃取物，用水 (100 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並實施濃縮。藉由在使用己烷/乙酸乙酯 (80:20) 作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題產物 (7.27 克，83.6%)。

中間體 75

{2-[(6-氨基己基)氧基]乙基}苄基氨基甲酸第三-丁基酯

向溶於 91 毫升乙醇中之 7.27 克 (15.14 毫莫耳) 中間體 74 溶液中添加 1.29 毫升 (25.73 毫莫耳) 單水合肼。使該混合物在

100℃下攪拌5小時且在室溫下攪拌過夜。在減壓下去除溶劑。用氯仿處理所得殘餘物並過濾所得固體，用氯仿洗滌並丟棄。合併濾液並實施濃縮。將氯仿添加至殘餘物中並重複處理(x3)。藉由在使用氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物。(4.13克，77.9%)。

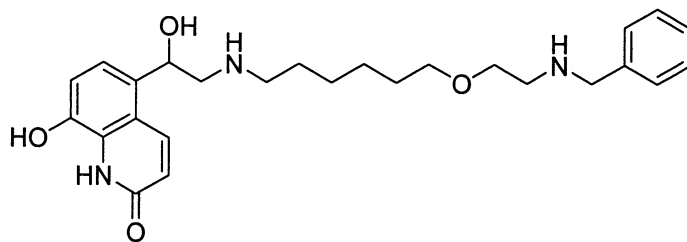
中間體 76

[2-({6-[(2-羥基-2-{8-[(4-甲氧基苄基)氧基]-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基}乙基)胺基]己基}氧基)乙基]胺基甲酸第三-丁基苄基酯

將溶於26.7毫升無水二甲亞碲中之1200毫克(3.42毫莫耳)中間體75及1582毫克(4.45毫莫耳)中間體60溶液在室溫下於N₂氣氛下攪拌5小時。於該反應時間後，添加16毫升甲醇，並使所得混合物冷卻至0-5℃。以數份添加388毫克(10.26毫莫耳)硼氫化鈉。將該反應混合物在0-5℃下攪拌20分鐘並在室溫下攪拌過夜(在N₂下)。用200毫升四氫呋喃稀釋該反應混合物並用200毫升飽和NH₄Cl水溶液洗滌所得溶液。分離水溶液並用四氫呋喃進行萃取(x2)。合併四氫呋喃萃取物並在減壓下實施濃縮。將乙醇添加至殘餘物中並實施濃縮。用氯仿稀釋所得殘餘物並再次實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(75:1→50:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得油。得到呈油狀物之標題化合物。(600毫克，26%)。

實例 15

5-[2-({6-[2-(苄基胺基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



向溶於15毫升乾燥二氯甲烷中之480毫克(0.71毫莫耳)中間體76溶液中添加0.547毫升(7.1毫莫耳)三氟乙酸。將該混合物在室溫下攪拌2小時並再次添加0.547毫升(7.1毫莫耳)三氟乙酸。繼續攪拌1小時。於該反應時間後，在減壓下去除溶劑。用二氯甲烷稀釋殘餘物並實施濃縮(x2)。用混合物氯仿/甲醇/氫氧化銨(80:20:2)稀釋所得殘餘物並實施濃縮(x3)。用二氯甲烷稀釋殘餘物並再次實施濃縮(x2)。藉由在使用氯仿/甲醇(15:1至9:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠(25克)上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇/氫氧化銨(95:5:0.5)→(90:10:1)作為洗脫劑之矽膠(Varian Bond Elut Si, 10克)上管柱層析再次純化所產生產物。得到呈油狀物之標題產物。(88毫克, 27.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1.27-1.38 (m, 4H); 1.39-1.49 (m, 2H); 1.49-1.60 (m, 2H); 2.53-2.65 (m, 2H); 2.65-2.82 (m, 4H); 3.36-3.44 (t, $J=6.5$ Hz, 2H); 3.45-3.53 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 3.76 (s, 2H); 5.04-5.13 (dd, $J=7.6$, $J=4.3$

Hz, 1H); 6.52-6.60 (m, 1H); 6.93-7.01 (m, 1H); 7.09-7.16 (m, 1H); 7.23-7.32 (m, 1H); 7.32-7.41 (m, 4H); 8.20-8.28 (m, 1H)。

MS: 454 [M+1]⁺

中間體 77

3-[(13R)-13-[4-(苄氧基)-3-(甲醯基胺基)苯基]-15,15,16,16-四甲基-4,14-二氧雜-11-氮雜-15-矽雜十七烷-1-基](甲基)胺基]苯甲醯胺

將溶於7.8毫升乾燥二甲亞碲中之2.78克(5.99毫莫耳)[2-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-{[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)苯基]甲醯胺(WO 2004/011416中間體4)、2.03克(6.59毫莫耳)中間體45、2.5克(17.94毫莫耳)K₂CO₃及1.0克(6.60毫莫耳)NaI之混合物在120℃下攪拌1小時。於該時間後，使該反應混合物冷卻，用100毫升水處理並用乙酸乙酯(2×100毫升)進行萃取。合併有機萃取物，用水(100毫升)及鹽水(100毫升)實施洗滌，乾燥(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮之。藉由在用氯仿/甲醇(98:2→95:5)洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。標題化合物產率為2.24克(54%)。

中間體 78

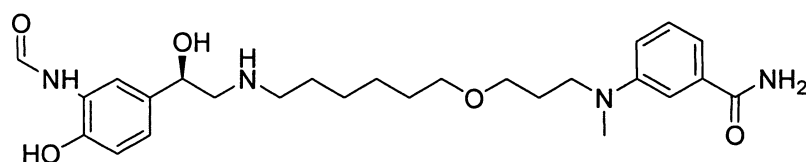
3-[(3-{[6-((2R)-2-[4-(苄氧基)-3-(甲醯基胺基)苯基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺

向溶於29毫升乾燥四氫呋喃中之1.61克(2.32毫莫耳)中間體77溶液中添加1.11克(3.50毫莫耳)四丁基氟化銨三水

合物。將該混合物在室溫下於N₂氣氛下攪拌17小時。於該反應時間後，在減壓下去除溶劑。用乙酸乙酯稀釋所得殘餘物並用NaHCO₃ (4%水溶液)、水及鹽水洗滌所得溶液，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。藉由在用氯仿/甲醇(95:5→90:10)洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。標題化合物產率為989毫克(73.7%)。

實例 16

3-[(3-{[6-({(2R)-2-[3-(甲醯基胺基)-4-羥基苯基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺



向溶於20毫升乙醇中之989毫克(1.71毫莫耳)中間體78溶液中添加98毫克Pd/C(10%)。在室溫下於0,207 Mpa下對該混合物實施氫化17小時。過濾觸媒並使濾液在減壓下濃縮。藉由在使用氯仿→氯仿/甲醇(90:10)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈乾燥發泡體狀標題化合物(562毫克，67.4%)。

¹H-NMR (300 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm: 1.28-1.47 (m, 4H); 1.48-1.67 (m, 4H); 1.74-1.91 (m, 2H); 2.62-2.73 (m, 2H); 2.75-2.87 (m, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.37-3.55 (m, 6H); 4.66-4.73 (m, 1H); 6.80-6.85 (m, 1H); 6.88-6.94 (m, 1H); 6.96-7.03 (m, 1H); 7.06-7.13 (m, 1H); 7.18-7.31 (m, 3H); 8.05 (s,

1H); 8.29 (s, 1H)。

MS: 487 [M+1]⁺

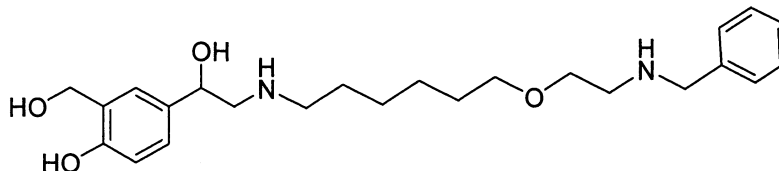
中間體 79

{2-[(6-{[2-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)-2-羥乙基]胺基}己基)氧基]乙基}胺基甲酸第三-丁基苄基酯

向溶於30毫升乙腈中之0.68克(1.64毫莫耳)中間體73及0.43克(1.92毫莫耳)2-胺基-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)乙醇(WO 2006/122788)溶液中添加0.25克(1.81毫莫耳)K₂CO₃。將該混合物在85-90℃下攪拌6.5小時並在室溫下繼續攪拌過夜。在減壓下去除溶劑並用水處理所得殘餘物。用乙酸乙酯萃取水溶液(x3)。合併有機萃取物並用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。藉由在矽膠上使用氯仿→氯仿/甲醇(90:10)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1) (僅在結束時)作為洗脫劑實施梯度洗脫之管柱層析法純化殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(468毫克，51.2%)。

實例 17

4-[2-({6-[2-(苄基胺基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-2-(羥甲基)苯酚



向溶於7毫升乙酸乙酯中之650毫克(1.17毫莫耳)中間體79溶液中添加7毫升2 N HCl水溶液。將該反應混合物在室

溫下劇烈攪拌20小時。於該反應時間後，用水稀釋該混合物並添加固體 K_2CO_3 (至pH=10)，同時加以攪拌。用乙酸乙酯萃取所得混合物(x2)。合併萃取物，乾燥($MgSO_4$)並進行蒸發。藉由在用氯仿/甲醇/氫氧化銨(97:3:0.3)洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。

將所得產物(217毫克)溶於25毫升1 N HCl中，並用乙醚(10毫升)及用乙酸乙酯(10毫升)萃取酸性溶液。使用固體 K_2CO_3 中和該水溶液(pH=7-8)並用少量體積乙醚及用少量體積乙酸乙酯實施萃取。用NaCl飽和所產生水溶液並用乙酸乙酯實施窮盡性萃取。合併乙酸乙酯萃取物，乾燥($MgSO_4$)並濃縮至乾燥狀態，得到65毫克(13.4%)標題產物。

1H -NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm: 1.27-1.46 (m, 4H); 1.46-1.64 (m, 4H); 2.60-2.71 (m, 2H); 2.71-2.85 (m, 4H); 3.40-3.48 (m, 2H); 3.50-3.59 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 4.65 (s, 2H); 4.68-4.75 (m, 1H); 6.72-6.79 (m, 1H); 7.08-7.14 (m, 1H); 7.23-7.38 (m, 6H)。MS: 417 $[M+1]^+$

中間體 80

1-(3-{(14R)-14-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2,16,16,17,17-五-甲基-5,15-二氧雜-2,12-二氮雜-16-矽雜十八烷-1-基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

向溶於5.1毫升無水二甲亞碲中之2086毫克(4.270毫莫耳) 8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-{[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)喹啉-2(1H)-酮(美國專利第20040059116號)及

1605 毫克 (4.285 毫莫耳) 中間體 58 之溶液中添加 401 毫克 (4.773 毫莫耳) NaHCO_3 及 64 毫克 (0.427 毫莫耳) NaI 。將該混合物在 140°C 下於 N_2 氣氛下攪拌 1 小時。用水 (100 毫升) 處理該反應混合物並用乙酸乙酯 (2×75 毫升) 實施萃取。合併有機萃取物並用水 (x2) 及鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥並濃縮至乾燥狀態。藉由在使用氯仿/甲醇 (25:1 至 10:1) 作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。合併適宜部分並濃縮至乾燥狀態。得到呈油狀物之標題化合物。(1448 毫克，43.4%)。

中間體 81

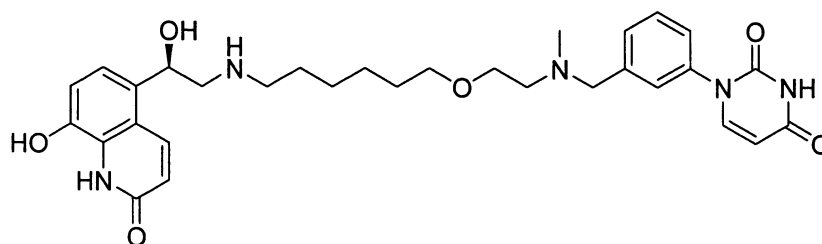
1-(3-{[(2-{[6-({(2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

向溶於 13.1 毫升四氫呋喃中之 1442 毫克 (1.844 毫莫耳) 中間體 80 溶液中添加 873 毫克 (2.767 毫莫耳) 四丁基氟化銨三水合物。將該混合物在 40°C 下於氮氣氛下攪拌 1 小時。在減壓下去除溶劑。用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取 (x2)。合併有機萃取物並用水 (x2) 及鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥並濃縮至乾燥狀態。得到呈乾燥發泡體狀標題化合物 (1095 毫克，88.9%) 且無需進一步純化即可使用於下一步驟中。

實例 18

1-(3-{[2-[(6-{[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)

嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



向溶於110毫升甲醇中之1089毫克(1.631毫莫耳)中間體81溶液中添加54毫克Pd/C (10%)，並在室溫下對該混合物實施氫化(H₂氣室壓力)，藉由HPLC-MS監測反應進展情況。分別在40小時及112小時時將兩份27毫克Pd/C (10%)再添加至該反應混合物中。總反應時間為156小時。過濾觸媒並在減壓下去除溶劑。藉由在使用氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1→85:15:1.5→80:20:2)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所產生油。合併適宜部分並進行蒸發。得到呈乾燥發泡體狀標題化合物(557毫克，59.1%)。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.21-1.32 (m, 4H); 1.36-1.40 (m, 2H); 1.43-1.48 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.46-2.58 (m, 4H); 2.64-2.74 (m, 2H); 3.32-3.36 (t, 2H); 3.46-3.49 (t, 2H); 3.55 (s, 2H); 4.99-5.06 (m, 1H); 5.66 (d, *J*=7.9 Hz, 1H); 6.49 (d, *J*=9.9 Hz, 1H); 6.91 (d, *J*=8.2 Hz, 1H); 7.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); 7.25-7.31 (m, 1H); 7.31-7.37 (m, 2H); 7.38-7.46 (m, 1H); 7.69 (d, *J*=7.7 Hz, 1H); 8.17 (d, *J*=9.9 Hz, 1H)。

MS: 578 [M+1]⁺

中間體82

3-[(第三-丁基胺基)磺醯基]苯甲酸

在 0℃ 下向溶於 80 毫升二氯甲烷中之 5.0 克 (0.0227 莫耳) 3-(氯磺醯基)苯甲酸溶液中添加溶於 20 毫升二氯甲烷中之 8.4 毫升 (0.0799 莫耳) 第三-丁基胺。將該混合物在 0℃ 下攪拌 30 分鐘且在室溫下攪拌 2 小時。在該反應期間形成白色固體。過濾固體並用 10 毫升二氯甲烷進行洗滌。丟棄濾液。將該固體倒入 100 毫升水中並緩慢添加 5 N HCl 水溶液 (同時加以攪拌) 直至溶液呈酸性 pH 為止。將該混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。形成新的固體，對其實施過濾，用水洗滌並在真空爐中於 45℃ 下乾燥 (P_2O_5)。得到 4.21 克 (72.1%) 標題化合物。(產物闡述於 WO 99/24461 中)。

中間體 83

3-[(第三-丁基胺基)磺醯基]-N-甲基苯甲醯胺

在 0-5℃ 下向溶於 135 毫升氯仿 (不含乙醇) 中之 4.2 克 (0.0163 莫耳) 中間體 82 溶液中添加四滴無水二甲基甲醯胺及 2.24 毫升 (0.0265 莫耳) 草醯氯。將該反應混合物在 0-5℃ 下攪拌 15 分鐘且在室溫下攪拌 2 小時。於該反應時間後，在減壓下濃縮該混合物。將氯仿 (不含乙醇) 添加至殘餘物中並再次實施濃縮 (x2)。將所得殘餘物溶於 82 毫升無水四氫呋喃中並冷卻至 -30℃。在該溫度下，緩慢添加溶於四氫呋喃中之 56 毫升 (0.1120 莫耳) 可購得 2 M 甲基胺溶液。放置該反應混合物以溫熱至室溫並攪拌 16 小時。蒸發溶劑。將所得殘餘物溶於氯仿中並用水洗滌溶液 (x2)，乾燥 ($MgSO_4$) 並實施濃縮。將氯仿添加至殘餘物中並再次實施

濃縮(x2)。得到呈固體之標題產物(3.94克，89.3%)。

中間體 84

N-(第三-丁基)-3-[(甲基胺基)甲基]苯磺醯胺

在室溫下向在N₂氣氛下溶於34毫升無水四氫呋喃中之396毫克(1.465毫莫耳)中間體83溶液中緩慢添加5.12毫升(5.12毫莫耳)硼烷-四氫呋喃錯合物(1 M溶液於四氫呋喃中)。使該反應混合物回流16小時。於該反應時間後，使該混合物冷卻至室溫並緩慢添加新量取的5.12毫升(5.12毫莫耳)硼烷-四氫呋喃錯合物(1 M溶液於四氫呋喃中)。使該反應混合物回流5小時並在室溫下繼續攪拌16小時。逐滴添加甲醇(2.38毫升)並使該混合物回流30分鐘。於冷卻至室溫後，蒸發溶劑。將所得殘餘物溶於67毫升甲醇中，緩慢添加0.53毫升濃HCl水溶液並使該混合物回流30分鐘。蒸發溶劑。用88毫升水處理所得殘餘物並用乙醚(26毫升)實施萃取以去除某些雜質。分離酸性含水相並用固體K₂CO₃實施鹼化。用氯仿萃取該鹼性溶液(x3)。合併有機萃取物，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(320毫克，85.3%)。

中間體 85

N-(第三-丁基)-3-[(2-[[6-(1,3-二氧代-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯磺醯胺

向溶於4.5毫升無水二甲基甲醯胺中之675毫克(1.83毫莫耳)中間體4及469毫克(1.83毫莫耳)中間體84之溶液中添加178毫克(2.12毫莫耳)NaHCO₃並將該混合物在70℃下劇烈

攪拌20小時(在 N_2 氣氛下)。添加新量取的 $NaHCO_3$ (178毫克, 2.12毫莫耳), 並將該混合物在 $70^\circ C$ 下再攪拌6小時。使該反應混合物冷卻至室溫, 在減壓下去除溶劑且用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併萃取物, 用水及鹽水洗滌, 乾燥($MgSO_4$)並實施濃縮。

將所得產物溶於180毫升乙醚中並用2 N HCl (3×180 毫升)萃取醚溶液。合併酸性萃取物並用固體 K_2CO_3 實施鹼化($pH > 12$)。用乙酸乙酯萃取該鹼性溶液(x3)。合併有機萃取物, 用鹽水洗滌, 乾燥($MgSO_4$)並濃縮至乾燥狀態。得到呈油狀物之標題產物(716毫克, 73.9%)

中間體 86

3-[[{2-[(6-氨基己基)氧基]乙基}(甲基)氨基]甲基]-N-(第三-丁基)苯-磺醯胺

向溶於7毫升乙醇中之709毫克(1.338毫莫耳)中間體85溶液中添加0.097毫升(1.996毫莫耳)單水合肼。將該反應混合物在室溫下攪拌20小時。藉由HPLC-MS監測反應進展情況並經116小時之時段以數份再添加0.175毫升(3.60毫莫耳)單水合肼。在室溫下總反應時間為136小時。在該製程期間形成白色固體。過濾反應混合物, 用乙醇洗滌固體並丟棄。合併濾液並在減壓下實施濃縮。用氯仿處理殘餘物並過濾所得固體。丟棄固體, 濃縮濾液, 並藉由在使用氯仿/甲醇(15:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1至80:20:2)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物(286毫克, 53.4%)。

中間體 87

3-{(14R)-14-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2,16,16,17,17-五-甲基-5,15-二氧雜-2,12-二氮雜-16-矽雜十八烷-1-基}-N-(第三-丁基)苯磺醯胺

向溶於1毫升無水二甲亞碲中之342毫克(0.701毫莫耳)8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-{[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)喹啉-2(1H)-酮(美國專利第20040059116號)及280毫克(0.701毫莫耳)中間體86之溶液中添加65毫克(0.771毫莫耳)NaHCO₃及11毫克(0.07毫莫耳)NaI。將該混合物在140℃下於N₂氣氛下攪拌1小時。使該反應混合物冷卻至室溫，用水處理並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物且用水(x2)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮至乾燥狀態。藉由在使用氯仿/甲醇(50:1至15:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。合併適宜部分並濃縮至乾燥狀態。得到呈油狀物之標題化合物。(253毫克，44.8%)。

中間體 88

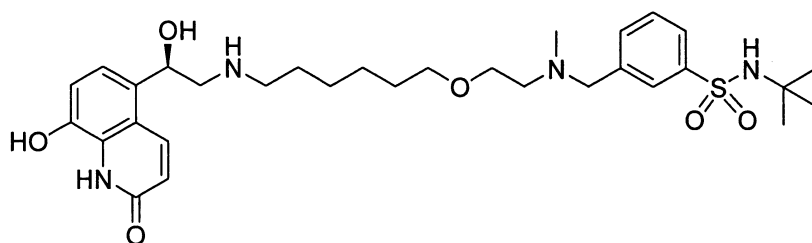
3-{[(2-{[6-((2R)-2-[8-(苄氧基)-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}-N-(第三-丁基)苯磺醯胺

向溶於2.2毫升四氫呋喃中之247毫克(0.306毫莫耳)中間體87溶液中添加145毫克(0.459毫莫耳)四丁基氟化銨三水合物。將該混合物在40℃下於氮氣氛下攪拌1小時。在減壓下去除溶劑。用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取

(x2)。合併有機萃取物且用水(x2)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮至乾燥狀態。藉由在使用氯仿→氯仿/甲醇(50:1至4:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。得到呈油狀物之標題產物(144毫克，67.9%)。

實例 19

N-(第三-丁基)-3-[[[2-[(6-[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基](甲基)胺基]甲基}苯磺醯胺



向溶於14毫升甲醇中之143毫克(0.2064毫莫耳)中間體88溶液中添加7毫克Pd/C (10%)，並在室溫下對該混合物實施氫化(H₂氣室壓力)，藉由HPLC-MS監測反應進展情況。在開始17小時時再添加一份7毫克Pd/C (10%)至該反應混合物中。總反應時間為85小時。過濾觸媒並在減壓下去除溶劑。藉由在使用氯仿→氯仿/甲醇(50:1至4:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1至80:20:2)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所產生油。得到呈乾燥發泡體狀標題化合物(52毫克，41.9%)。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.06 (s, 9H); 1.21-1.31 (m, 4H); 1.33-1.41 (m, 2H); 1.41-1.51 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.45-2.57 (m, 4H); 2.60-2.73 (m, 2H); 3.33 (t, J=6.4

Hz, 2H); 3.48 (t, $J=5.9$ Hz, 2H); 3.58 (s, 2H); 4.97-5.04 (m, 1H); 6.49 (d, $J=9.6$ Hz, 1H); 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.46-7.52 (m, 2H); 7.66-7.73 (m, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.16 (d, $J=10.2$ Hz, 1H)。

MS: 578 $[M+1]^+$

中間體 89

({2-[(5-溴戊基)氧基]乙氧基}甲基)苯

將 2-(苄氧基)乙醇(10.0 克, 0.0657 莫耳)、1,5-二溴戊烷(33.3 毫升, 0.2447 莫耳)、四丁基溴化銨(1.3 克, 0.0040 莫耳)及 50 毫升(0.40 莫耳) 8 N NaOH 水溶液之混合物在室溫下劇烈攪拌 17 小時。使該反應混合物在水與己烷之間分配。分離己烷相並用水、甲醇(少量體積)、水及鹽水洗滌, 乾燥($MgSO_4$)並實施濃縮。藉由在減壓下蒸餾去除過量 1,5-二溴戊烷。得到呈無色油狀物之標題化合物(14.74 克, 74.5%)。

中間體 90

2-{5-[2-(苄氧基)乙氧基]戊基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

向溶於 76 毫升二甲基甲醯胺中之 16.118 克(0.0535 莫耳)中間體 89 溶液中添加 11.894 克(0.0642 莫耳)酞醯亞胺鉀及催化量的三己基十四烷基溴化磷。將該混合物在 75°C 下攪拌 3 小時且在室溫下攪拌過夜。於該反應時間後, 在減壓下去除溶劑。用水稀釋所得殘餘物並用乙醚萃取所得溶液(x3)。合併有機萃取物, 用水(x2)及鹽水洗滌, 乾燥($MgSO_4$)並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物。

(17.70克，90.03%)。

中間體 91

2-[5-(2-羥基乙氧基)戊基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

向溶於90毫升甲醇及70毫升乙酸乙酯中之17.70克(0.0482莫耳)中間體90溶液中添加0.9克Pd/C (10%)。在室溫下於0,262 Mpa下對該混合物實施氫化26小時。過濾觸媒並使濾液在減壓下濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(13.61克，定量產率)。

中間體 92

甲烷磺酸2-{[5-(1,3-二氧代-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)戊基]氧基}乙酯

在0-5℃下將溶於57毫升二氯甲烷中之4毫升(0.0515莫耳)甲烷磺醯氯溶液緩慢添加至溶於100毫升二氯甲烷中之13.61克(0.0491莫耳)中間體91及7.5毫升(0.0540莫耳)三乙胺之溶液中。將該混合物在0-5℃下攪拌15分鐘並在室溫下攪拌4小時。於該反應時間後，用二氯甲烷稀釋並用NaHCO₃(4%水溶液)(x2)及用水洗滌所得溶液，乾燥(MgSO₄)並在減壓下實施濃縮。藉由在使用己烷/乙酸乙酯(1:1至1:2)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物。(12.51克，71.7%)。

中間體 93

2-(5-{2-[甲基(2-苯基乙基)胺基]乙氧基}戊基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

向溶於21毫升乾燥二甲基甲醯胺中之3.0克(0.00844莫耳)

中間體 92 及 1.35 毫升 (0.00928 莫耳) N-甲基-苯乙胺之溶液中添加 0.82 克 (0.00976 莫耳) NaHCO_3 。將該反應混合物在 70°C 下攪拌 17 小時。於該時間後，使該反應混合物冷卻至室溫並在減壓下去除溶劑。用水處理所得殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取 (x2)。合併有機萃取物，用水 (x2) 及鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4) 並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物，藉由在使用氯仿/甲醇 (50:1 至 15:1) 作為洗脫劑之矽膠上管柱層析對其實施純化。得到呈油狀物之標題化合物 (2.22 克，66.7%)。

中間體 94

5-{2-[甲基(2-苯基乙基)胺基]乙氧基}戊烷-1-胺

向溶於 21.3 毫升乙醇中之 2214 毫克 (5.612 毫莫耳) 中間體 93 溶液中添加 0.407 毫升 (8.374 毫莫耳) 單水合肼。將該反應混合物在室溫下攪拌 6 小時且隨後在 60°C 下攪拌 16 小時。使該反應混合物冷卻至室溫並添加 0.204 毫升 (4.187 毫莫耳) 單水合肼。在室溫下繼續攪拌 68 小時。在減壓下去除溶劑。用氯仿處理殘餘物並實施過濾。丟棄固體，使濾液濃縮並將所得油溶於乙醚/二氯甲烷 5:1 之混合物中。用 1 N NaOH (x2)、水及鹽水洗滌所得溶液，然後用 2 N HCl 進行萃取 (x3)。合併酸性萃取物並用固體 K_2CO_3 實施鹼化。用氯仿萃取該鹼性溶液 (x3)。合併有機萃取物，乾燥 (MgSO_4) 並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇 (15:1) $\rightarrow$ 氯仿/甲醇/氫氧化銨 (90:10:1 至 80:20:2) 作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標

題化合物(635毫克, 42.8%)。

中間體 95

8-(苄氧基)-5-((1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-[(5-{2-[甲基(2-苄基-乙基)胺基]乙氧基}戊基)胺基]乙基}喹啉-2(1H)-酮

向溶於3.4毫升無水二甲亞碲中之1164毫克(2.381毫莫耳)8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]乙基)喹啉-2(1H)-酮(美國專利第20040059116號)及629毫克(2.378毫莫耳)中間體105之溶液中添加400毫克(4.75毫莫耳)NaHCO₃及70.6毫克(0.4712毫莫耳)NaI。將該混合物在120℃下於N₂氣氛下攪拌1小時。使該反應混合物冷卻至室溫, 用水處理並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物, 用水(x2)及鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)並濃縮至乾燥狀態。藉由在使用氯仿/甲醇(15:1→10:1→4:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。合併適宜部分並濃縮至乾燥狀態。得到呈油狀物之標題化合物。(646毫克, 40.4%)。

中間體 96

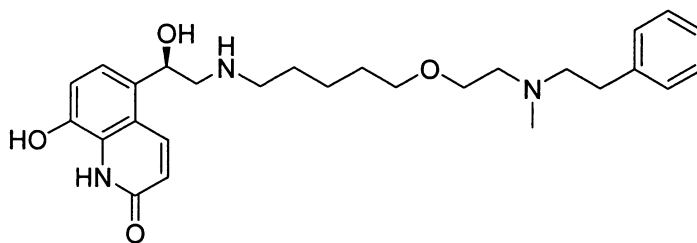
8-(苄氧基)-5-((1R)-1-羥基-2-[(5-{2-[甲基(2-苄基乙基)胺基]乙氧基}戊基)胺基]乙基}喹啉-2(1H)-酮

向溶於6.8毫升四氫呋喃中之640毫克(0.952毫莫耳)中間體95溶液中添加451毫克(1.429毫莫耳)四丁基氟化銨三水合物。將該混合物在40℃下於氮氣氛下攪拌1小時。在減壓下去除溶劑。用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取

(x2)。合併有機萃取物且用水(x2)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)並濃縮至乾燥狀態。藉由在使用氯仿/甲醇(15:1至4:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨90:10:1至80:20:2)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物(468毫克，88.1%)。

實例 20

8-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-[(5-{2-[甲基(2-苯基乙基)胺基]乙氧基}戊基)胺基]乙基}喹啉-2(1H)-酮



向溶於56毫升甲醇中之462毫克(0.828毫莫耳)中間體96溶液中添加46毫克Pd/C (10%)。使該混合物在室溫下氫化(H_2 氣室壓力)，藉由HPLC-MS監測反應進展情況。總反應時間為151小時(31小時為磁力攪拌且120小時為於 H_2 氣室壓力下靜止)。過濾觸媒並藉由在減壓下濃縮去除溶劑。藉由在使用氯仿/甲醇/氫氧化銨(80:20:1至80:20:2)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得油。得到呈乾燥發泡體狀標題化合物(298毫克，77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.19-1.51 (m, 6H); 2.22 (s, 3H); 2.45-2.60 (m, 6H); 2.60-2.73 (m, 4H); 3.31 (t, $J=6.3$ Hz, 2H); 3.4 (t, $J=5.9$ Hz, 2H); 5.00 (dd, $J=7.5, 4.5$ Hz, 1H); 6.48 (d, $J=9.9$ Hz, 1H); 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H);

7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.11-7.29 (m, 5H); 8.16 (d, $J=10.2$ Hz, 1H)。

MS: 468 $[M+1]^+$

中間體 97

3-(環戊基硫)苯甲酸

向溶於100毫升四氫呋喃及100毫升水中之2830毫克(11.97毫莫耳)中間體63溶液中添加590毫克(24.63毫莫耳)LiOH。將該混合物在室溫下攪拌4小時。蒸發溶劑。用50毫升水處理所得殘餘物並用2 N HCl酸化該水溶液(pH=3)。用氯仿萃取該酸性溶液(x2)。合併萃取物，用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮至乾燥狀態以得到標題產物。(2.56克，96.3%)。

中間體 98

3-(環戊基硫)-N-甲基苯甲醯胺

向溶於100毫升氯仿(不含乙醇)中之2.564克(11.53毫莫耳)中間體97溶液中添加三滴無水二甲基甲醯胺。使該溶液冷卻至0-5℃並添加溶於10毫升氯仿(不含乙醇)中之1.56毫升(18.44毫莫耳)草醯氯。將該反應混合物在0-5℃下攪拌15分鐘且在室溫下攪拌2小時。在0-5℃下添加新量取的草醯氯(0.50毫升，5.91毫莫耳)並將該反應混合物在室溫下攪拌72小時。於該反應時間後，在減壓下蒸發溶劑。將氯仿(不含乙醇)添加至殘餘物中並再次實施濃縮(x2)。將所得殘餘物溶於60毫升無水四氫呋喃中並冷卻至-30℃。在該溫度下，緩慢添加經40毫升無水四氫呋喃稀釋之溶於四氫

呋喃中之40毫升(80毫莫耳)可購得2 M甲基胺溶液。放置該反應混合物以溫熱至室溫並攪拌2小時。蒸發溶劑。將所得殘餘物溶於氯仿中並用水(x2)洗滌該溶液，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。將氯仿添加至殘餘物中並再次實施濃縮(x2) 以得到標題產物(2.72克，100%)。

中間體 99

[3-(環戊基硫)苄基]甲基胺

在室溫下向於N₂氣氛下溶於171毫升無水四氫呋喃中之2010毫克(8.540毫莫耳)中間體98溶液中緩慢添加25.7毫升(25.7毫莫耳)硼烷-四氫呋喃錯合物(1 M溶液於四氫呋喃中)。將該反應混合物在室溫下攪拌30分鐘並回流3小時。於該反應時間後，使該混合物冷卻至室溫並攪拌過夜。逐滴添加甲醇(13.7毫升)。使該混合物回流30分鐘。於冷卻至室溫後，蒸發溶劑。將所得殘餘物溶於342毫升甲醇中，緩慢添加2.85毫升濃HCl水溶液，並使該混合物回流30分鐘。蒸發溶劑。用427毫升水處理所得殘餘物並用乙醚(142毫升)實施萃取以去除某些雜質。分離酸性含水相並用固體K₂CO₃實施鹼化。用氯仿萃取該鹼性溶液(x3)。合併有機萃取物，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(1613毫克，85.3%)。

中間體 100

2-(6-{2-[[3-(環戊基硫)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

向溶於21毫升乾燥二甲基甲醯胺中之3.175克(8.596毫莫

耳)中間體4及2.093克(9.455毫莫耳)中間體99之溶液中添加830毫克(9.885毫莫耳)NaHCO₃並將該混合物在70℃下劇烈攪拌17小時(在N₂氣氛下)。使該反應混合物冷卻至室溫，在減壓下去除溶劑且用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物，用水(x2)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。藉由在使用氯仿→氯仿/甲醇(50:1)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得產物。合併適宜部分並實施濃縮。得到呈油狀物之標題化合物(3.594克，84.5%)。

中間體101

2-(6-{2-[[3-(環戊基亞磺醯基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

向溶於31.4毫升MeOH中之3.588克中間體100(純度87%，6.310毫莫耳)之經攪拌溶液中逐滴添加溶於31.4毫升水中之1.352克(6.321毫莫耳)NaIO₄溶液。在該添加期間形成白色固體。將該反應混合物在室溫下攪拌18小時。於該反應時間後，用水稀釋該混合物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物且用水(x2)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(60:1→75:2)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題產物。(1.698克，52.7%)。

中間體102

6-{2-[[3-(環戊基亞磺醯基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己烷-1-胺

向溶於12.5毫升乙醇中之1.692克(3.313毫莫耳)中間體101溶液中添加0.50毫升(10.308毫莫耳)單水合肼。將該混合物在60℃下攪拌4小時。在該製程期間形成白色固體。於該反應時間後，使該混合物冷卻至室溫並添加123毫升氯仿。將該混合物在室溫下攪拌1小時。過濾固體並用乙醚進行洗滌。丟棄固體併合並濾液。將該等濾液溶液緩慢攪拌過夜並過濾所形成之固體。丟棄固體並使濾液濃縮至乾燥狀態以得到標題產物(1065毫克，84.5%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

中間體103

8-(苄氧基)-5-((1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-[(6-{2-[[3-(環戊基-亞磺酰基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]乙基)喹啉-2(1H)-酮

向溶於3.1毫升無水二甲亞碲中之1064毫克(2.178毫莫耳)8-(苄氧基)-5-((1R)-2-溴-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]乙基)喹啉-2(1H)-酮(美國專利第20040059116號)及891毫克(純度93%，2.177毫莫耳)中間體102之溶液中添加366毫克(4.356毫莫耳)NaHCO₃及65毫克(0.433毫莫耳)NaI。將該混合物在120℃下於N₂氣氛下攪拌1小時。使該反應混合物冷卻至室溫，用水處理並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物，用水(x2)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮至乾燥狀態。藉由在使用氯仿/甲醇(15:1)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化殘餘物。合併適宜部分並濃縮至乾燥狀態。得到呈油狀物之標題化合物。(990毫

克，57.7%)。

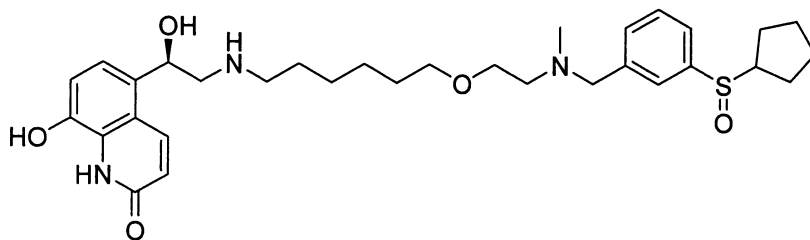
中間體 104

8-(苄氧基)-5-{(1R)-2-[(6-{2-[[3-(環戊基亞磺基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}喹啉-2(1H)-酮

向溶於9毫升四氫呋喃中之984毫克(純度92%，1.148毫莫耳)中間體103溶液中添加541毫克(1.715毫莫耳)四丁基氟化銨三水合物。將該混合物在40℃下於氮氣氛下攪拌1小時。在減壓下去除溶劑。用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機萃取物且用水(x2)及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮至乾燥狀態。藉由在使用氯仿/甲醇(9:1至4:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。得到呈油狀物之標題化合物。(491毫克，63.4%)。

實例 21

5-{(1R)-2-[(6-{2-[[3-(環戊基亞磺基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



在0-5℃下於N₂氣氛下向一345毫克(0.512毫莫耳)中間體104溶於17毫升乾燥二氯甲烷之溶液中添加1毫升(1毫莫耳)三氯化硼(1 M溶液於二氯甲烷中)。將該反應混合物在0-5℃下攪拌5分鐘並在室溫下攪拌30分鐘。藉由HPLC-MS監

測該反應進展情況。在0-5℃下添加新量取的0.5毫升(0.5毫莫耳)三氯化硼(1 M溶液於二氯甲烷中)。將該反應混合物在0-5℃下攪拌5分鐘並在室溫下攪拌30分鐘。藉由HPLC-MS監測該反應進展情況。

使該反應混合物冷卻至0-5℃並緩慢添加17毫升NaHCO₃(4%水溶液)。將該混合物在0-5℃下攪拌5分鐘並在室溫下攪拌5分鐘。分離有機相並用二氯甲烷萃取水相。合併有機萃取物，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。藉由在使用氯仿/甲醇(9:1至4:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:0.5至80:20:2)作為洗脫劑實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析純化殘餘物。得到37毫克富含標題化合物之部分(HPLC-MS: 55%)。

將在等量分析中得到富含標題化合物之數部分合併得到100毫克殘餘物，藉由在矽膠(Varian Bond Elut Si 5克)上使用氯仿→氯仿/甲醇(75:1至15:1)→氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:0.5至80:20:3)實施梯度洗脫之管柱層析法對其實施純化。合併適宜部分並實施濃縮，得到31毫克標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm: 1.31-1.44 (m, 4H), 1.48-1.86 (m, 11H), 1.91-2.08 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.83-3.0 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.53-3.60 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 5.23 (dd, *J*=9.20, 3.71 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=9.89 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.24 Hz, 1H), 7.10-7.23 (m, 1H), 7.19 (d, *J*=8.24 Hz, 1H), 7.46-7.60 (m, 3H), 8.36 (d, *J*=9.89 Hz,

1H)。

HPLC-MS: 78% 標題化合物 (MS: 584 $[M+1]^+$) ; 22% 雜質 (MS: 568 $[M+1]^+$)

中間體 105

N-[(3-[[[(苄氧基)羰基](甲基)胺基]甲基]苯基)胺基]羰基]甘胺酸乙酯

向溶於 100 毫升乾燥二氯甲烷中之 7.52 克 (27.82 毫莫耳) 中間體 27 溶液中逐滴添加 3.65 毫升 (31.95 毫莫耳) 2-異氰酸基乙酸乙酯。將該混合物在室溫下攪拌 1 小時。於該反應時間後，小心添加 6.25 毫升甲醇並將該混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。蒸發溶劑並藉由在使用二氯甲烷/乙醚 (1:1) 作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化殘餘物。合併適宜部分以得到標題化合物 (10.65 克，95.8%)。

中間體 106

N-[(3-[[[(苄氧基)羰基](甲基)胺基]甲基]苯基)胺基]羰基]甘胺酸

向溶於 35 毫升乙醇中之 5.168 克 (12.94 毫莫耳) 中間體 116 溶液中添加 18 毫升 2 N NaOH 水溶液 (36.0 毫莫耳)。將該混合物在室溫下攪拌 4.5 小時。於該反應時間後，蒸發溶劑。用 100 毫升水處理殘餘物並用 2 N HCl 溶液酸化所得溶液。用乙酸乙酯萃取該酸性溶液。合併有機萃取物，用鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$) 並濃縮至乾燥狀態。得到呈黃色乾燥發泡體狀標題產物 (4.63 克，96.2%)。

中間體 107

3-{3-[(甲基胺基)甲基]苯基}咪唑啉-2,4-二酮

將溶於13毫升水及4.15毫升(47.4毫莫耳)35% HCl水溶液(密度1.19克/毫升)中之2.96克(7.98毫莫耳)中間體106之混合物在140°C下攪拌18小時。於該反應時間後，使該混合物冷卻至室溫並用少量體積乙醚進行洗滌。用2 N NaOH中和酸性溶液(pH=7)並用二氯甲烷洗滌該中性溶液。使該水溶液在減壓下濃縮至乾燥狀態。用乙醇處理所得殘餘物並實施過濾。濃縮濾液且將殘餘物溶於乙醇中並再次實施濃縮。將所得殘餘物溶於氯仿(不含乙醇)中並濃縮至乾燥狀態以得到乾燥發泡體。藉由在使用氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化該產物。得到呈白色固體之標題產物(游離鹼，1.17克，66.8%)。

中間體108**2-{[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙醇**

向溶於50毫升乾燥四氫呋喃中之2克(32.22毫莫耳)乙烷-1,2-二醇溶液中以數份添加1.29克(32.25毫莫耳)氫化鈉(60%於礦物油中)。將該混合物在室溫下攪拌1小時。於該時間後，緩慢添加溶於15毫升乾燥四氫呋喃中之第三-丁基氯二甲基矽烷(4.9克，32.51毫莫耳)溶液。將該反應混合物在室溫下攪拌2小時。於該時間後，用120毫升乙醚稀釋該反應混合物並用120毫升NaHCO₃(4%水溶液)進行處理。分離有機相，用NaHCO₃(4%水溶液)、水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮至乾燥狀態。得到呈油狀物之標題產物(5.51, 97%)。

中間體 109**{2-[(6-溴己基)氧基]乙氧基}(第三-丁基)二甲基矽烷**

將 5.51 克 (31.25 毫莫耳) 中間體 108、15 毫升 (97.5 毫莫耳) 1,6-二溴己烷、23.4 毫升 32% (w/v) NaOH 水溶液及 0.2 克 (0.62 毫莫耳) 四丁基溴化銨之混合物在室溫下劇烈攪拌 7 天。於該反應時間後，使反應混合物在己烷與水之間分配。用水洗滌有機相，乾燥 (MgSO_4) 並實施濃縮。藉由在使用增加己烷/氯仿極性之混合物、以己烷 100% (以洗脫過量 1,6-二溴己烷) 開始且以氯仿 100% 結束來實施梯度洗脫之矽膠上管柱層析對殘餘物實施純化。合併適宜部分並實施濃縮以得到呈油狀物之標題產物。(5.33 克，50.3%)。

中間體 110**13,13,14,14-四甲基-1-苯基-2,9,12-三氧雜-13-矽雜十五烷**

將 0.85 克 (7.86 毫莫耳) 苄基醇、5.13 克 (15.12 毫莫耳) 中間體 109、5.9 毫升 32% (w/v) NaOH 水溶液及 76 毫克 (0.24 毫莫耳) 四丁基溴化銨之混合物在室溫下劇烈攪拌 72 小時。於該反應時間後，用水處理混合物並用乙醚實施萃取。使醚相乾燥 (MgSO_4) 並實施濃縮。藉由在使用己烷/乙酸乙酯 (10:0.5) 作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮以得到呈油狀物之標題產物 (0.941 克，32.7%)。

中間體 111**2-{[6-(苄氧基)己基]氧基}乙醇**

向一 0.462 克 (1.26 毫莫耳) 中間體 110 溶於 25 毫升乾燥四

氫呋喃之溶液中添加676毫克(2.14毫莫耳)四丁基氟化銨三水合物。將該混合物在40℃下攪拌1.5小時並在室溫下攪拌72小時。於該反應時間後，蒸發掉溶劑並用水處理殘餘物並用乙酸乙酯實施萃取(x2)。合併有機相，用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。藉由在矽膠上用己烷/乙酸乙酯(6:1 → 4:1)洗脫之管柱層析法純化所得殘餘物。得到呈油狀物之標題產物(0.225克，70.8%)。

中間體112

甲烷磺酸2-{[6-(苄氧基)己基]氧基}乙酯

在0-5℃下向溶於13毫升乾燥二氯甲烷中之1.017克(4.03毫莫耳)中間體111及0.76毫升(5.48毫莫耳)三乙胺溶液中緩慢添加溶於4.5毫升乾燥二氯甲烷中之0.41毫升(5.25毫莫耳)甲烷磺醯氯溶液。將該混合物在0-5℃下攪拌15分鐘且在室溫下攪拌6小時。於該反應時間後，用50毫升二氯甲烷稀釋該混合物。用NaHCO₃ (4%水溶液) (2×50毫升)及水洗滌所得溶液，乾燥(MgSO₄)並濃縮至乾燥狀態。得到呈油狀物之標題產物(1.232克，92.5%)。

中間體113

3-(3-{[(2-{[6-(苄氧基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苄基)咪唑啉-2,4-二酮

向一1.232克(3.73毫莫耳)中間體112溶於7毫升乾燥二甲基甲醯胺之溶液中添加0.902克(4.11毫莫耳)中間體107及0.36克(4.29毫莫耳)NaHCO₃。將該反應混合物在70℃下於N₂氣氛下攪拌18小時。於該反應時間後，藉由在減壓下濃

縮去除溶劑。用水處理殘餘物並用乙酸乙酯萃取所得水溶液(x2)。合併有機萃取物，用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並實施濃縮。藉由在使用二氯甲烷/甲醇(95:5)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮以得到標題產物(1.08克，63.9%)。

中間體 114

3-(3-[[[2-[(6-羥基己基)氧基]乙基](甲基)胺基]甲基]苯基)咪唑啉-2,4-二酮

藉由添加溶於乙醇中之3毫升1.25 M HCl (氣體)溶液酸化溶於27毫升乙醇中之590毫克(1.30毫莫耳)中間體113溶液。於添加60毫克Pd/C (10%)後，在室溫下(H₂氣室壓力)對該混合物實施氫化5小時。於該反應時間後，過濾觸媒並在減壓下使濾液濃縮至乾燥狀態以得到定量產率呈鹽酸鹽形式之標題產物(576毫克)。

中間體 115

甲烷磺酸6-{2-[[3-(2,5-二氧咪唑啉-1-基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己酯

向溶於18毫升乾燥二氯甲烷中之950毫克(2.6毫莫耳)中間體114及0.91毫升(6.5毫莫耳)三乙胺之溶液中逐滴添加0.23毫升(3.0毫莫耳)甲烷磺醯氯。將該反應混合物在室溫下攪拌24小時。於該反應時間後，用二氯甲烷稀釋該混合物並用NaHCO₃(4%水溶液)洗滌所得溶液。使用ISOLUTE®相分離器分離有機相並實施濃縮。藉由在使用二氯甲烷/甲醇(30:1→15:1)作為洗脫劑之矽膠上管柱層析純化所得

殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮以得到標題產物。(355毫克，30.8%)。

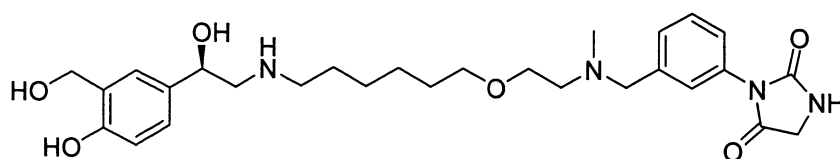
中間體 116

3-(3-{{2-[(6-{{(2R)-2-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)-2-羥乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)咪唑啉-2,4-二酮

向溶於4.5毫升乾燥二甲基甲醯胺中之355毫克(0.80毫莫耳)中間體115溶液中添加242毫克(1.08毫莫耳)(1R)-2-胺基-1-(2,2-二甲基-4H-1,3-苯并二氧己環-6-基)乙醇(WO 02/070490)及259毫克(0.80毫莫耳)四丁基溴化銨。將該混合物在室溫下攪拌72小時。於該反應時間後，藉由在減壓下濃縮去除大部分溶劑。用二氯甲烷稀釋所得殘餘物並用水洗滌所得溶液。使用ISOLUTE®相分離器分離有機相並實施濃縮。藉由在使用二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨(100:6:1)作為洗脫劑之矽膠(使用Varian Bond Elut Si 10克)上管柱層析純化所得殘餘物。合併適宜部分並實施濃縮以得到標題產物。(171毫克，37.4%)。

實例 22

3-(3-{{(2-{{6-((2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)咪唑啉-2,4-二酮



將溶於9.27毫升冰乙酸及2.55莫耳水中之198毫克(0.348毫莫耳)中間體116溶液在70℃下加熱60分鐘。於該反應時間後，蒸發掉溶劑。將環己烷添加至殘餘物中並實施濃縮(x3)。將氯仿(不含乙醇)添加至殘餘物中並再次實施濃縮。藉由在矽膠(Varian Bond Elut Si 10克)上使用氯仿/甲醇/氫氧化銨(90:10:1)作為洗脫劑之管柱層析法純化所得殘餘物。合併適宜部分並濃縮至乾燥狀態以得到標題化合物(游離鹼，88毫克，47.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.22-1.32 (m, 4H); 1.34-1.42 (m, 2H); 1.42-1.52 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.47-2.60 (m, 6H); 3.28-3.44 (m, 2H); 3.45-3.51 (t, 2H); 3.54 (s, 2H); 4.06 (s, 2H); 4.46 (s, 2H); 4.47-4.53 (m, 1H); 4.89-4.98 (br. s., 1H); 6.67-6.69 (d, 1H); 6.95-7.0 (m, 1H); 7.18-7.24 (m, 1H); 7.24-7.32 (m, 3H); 7.37-7.42 (m, 1H)。

MS: 529 $[\text{M}+1]^+$

醫藥組合物

該等醫藥調配物可方便地以單位劑型存在且可藉由製藥行業內所熟知之任何方法製備。所有方法皆包括使該(等)活性成份與載劑結合之步驟。一般而言，藉由使活性成份與液體載劑或微細分散固體載劑或兩者均勻且充分地結合且隨後(若需要)使產物形成所期望調配物來製備該等調配物。

適於口服投與之本發明調配物可以以下形式存在：離散單元，例如膠囊、藥丸或錠劑，各皆包含預定量的活性成

份；粉劑或顆粒；存於含水液體或不含水液體中之溶液或懸浮液；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。該活性成份亦可以大丸劑、糖膏劑或膏糊形式存在。

糖漿調配物通常由存於液體載劑(例如乙醇、花生油、橄欖油、甘油或水)中之化合物或鹽的懸浮液或溶液與矯味劑或著色劑組成。

當組合物呈錠劑形式時，可使用常用於製備固體調配物之任何醫藥載劑。此等載劑之實例包括硬脂酸鎂、滑石粉、明膠、阿拉伯膠、硬脂酸、澱粉、乳糖及蔗糖。

錠劑可藉由壓製或模製製備，視情況含有一種或多種輔助成份。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓製呈自由流動形式(例如粉劑或顆粒)之活性成份來製備，該活性成份視需要與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、潤滑物質、表面活性劑或分散劑混合。

模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末化合物之混合物來製備。可視情況對該等錠劑實施塗覆或刻痕並可對其實施調配以達成其中活性成份之緩慢或控制釋放。

當組合物呈膠囊形式時，任何常用膠囊化作用皆適宜，例如在硬明膠膠囊中使用前述載劑。當組合物呈軟明膠膠囊形式時，可考慮採用常用來製備分散液或懸浮液之任何醫藥載劑，例如含水膠、纖維素、矽酸鹽或油，並將其納入軟明膠膠囊中。藉由吸入局部遞送至肺之乾燥粉末組合物(舉例而言)可存於(例如)明膠之膠囊及藥筒或(例如)經層

壓鋁箔之泡罩中，在吸入器或吹入器中使用。調配物通常包含本發明化合物與適宜粉末基質(載劑物質)(例如乳糖或澱粉)之用於吸入的粉末混合物。較佳使用乳糖。

各膠囊或藥筒通常可包含介於2微克與150微克之間的各种治療活性成份。或者，該(等)活性成份可不含賦形劑而存在。

調配物之包裝可適於單位劑量或多劑量遞送。在多劑量遞送情形下，可對該調配物實施預先計量或在使用中實施計量。因此，將乾燥粉末吸入器劃分為三組：(a)單劑量，(b)多單位劑量及(c)多劑量裝置。

對於第一種類型吸入器而言，由製造商將單劑量藥物稱量至小容器中，該等小容器主要係硬明膠膠囊。須將膠囊自單獨盒或容器中取出並插入該吸入器之接納區中。接著，須打開膠囊或用大頭針或切割刀片實施穿孔以使部分吸氣流穿過該膠囊用於夾帶粉末或者在吸氣期間藉助離心力經由該等穿孔自該膠囊排放粉末。於吸入後，須將空膠囊自該吸入器中取出。對於插入或取出膠囊而言通常需要卸裝該吸入器，此對於某些患者而言可能係一項困難且繁重的作業。

與硬明膠膠囊用於吸入粉末之用途相關的其他缺點係(a)防止自周圍空氣吸收濕氣之保護性較差，(b)在該等膠囊先前暴露於極端相對濕度後之打開或穿孔可造成破裂或凹痕(indenture)之問題，及(c)可能吸入膠囊碎片。此外，據報告，大多數膠囊吸入器不能完全排放(例如Nielsen等人，

1997)。

某些膠囊吸入器具有一彈盒，各個膠囊可自其轉移至接納室中，在接納室中發生穿孔及排空，如 WO 92/03175 中所述。其他膠囊吸入器具具有帶有膠囊室之旋轉彈盒，該等膠囊室可與用於劑量藥物排放之空氣導管呈直線排列(例如，WO91/02558及 GB 2242134)。其包含該類型之多單位劑量吸入器連同泡罩吸入器，其在圓盤上或在條帶上具有有限數目之單位劑量藥物。

泡罩吸入器較膠囊吸入器可提供更佳之藥劑防潮性。對粉末之取用係藉由對封蓋箔片以及泡罩箔片實施穿孔或者藉由撕掉封蓋箔片來實現。當使用泡罩條帶替代圓盤時，可增加劑量數量，但置換空條帶會給患者造成不便。因此，利用已納入之劑量系統(包括用於傳送條帶並打開泡罩袋之技術)之此類裝置通常係可拋棄式的。

多劑量吸入器不包含經預先量測之數量的粉末調配物。其包括相對較大的容器及須由患者操作之劑量量測原理。該容器具有藉由體積置換法自粉末團各個分離出來之多劑量。業內存在多種劑量量測原理，包括可旋轉膜片(例如，歐洲專利第 0069715 號)或圓盤(例如 GB 2041763；歐洲專利第 0424790 號；德國專利第 4239402 號及歐洲專利第 0674533 號)、可旋轉圓筒(例如，歐洲專利第 0166294 號；GB 2165159 及 WO 92/09322)及可旋轉平截頭體(例如 WO 92/00771)，皆具有須由來自容器之粉末填充之空腔。其他多劑量裝置具有量測滑板(例如，美國專利第 5201308 號及

WO 97/00703)或具有局部或周緣凹槽之量測柱塞以將來自容器之某一體積粉末轉移至遞送室或空氣導管中，例如歐洲專利第0505321號、WO 92/04068及WO 92/04928。

可重現性劑量量測係多劑量吸入器裝置的主要問題之一。粉末調配物須呈現良好且穩定的流動特性，因為劑量量測杯或空腔之填充主要受重力的影響。對於再裝載單劑量及多單位劑量吸入器而言，劑量量測準確性及重複性可由製造商保證。另一方面，儘管裝填劑量之操作的數量通常較少，但多劑量吸入器可容納遠遠更高數量之劑量。

由於多劑量裝置中吸氣流通常徑直穿過劑量量測空腔，並由於此吸入氣流不能攪動多劑量吸入器之厚重且堅硬的劑量量測系統，故僅僅自空腔夾帶走粉末團而在排放期間幾乎未發生脫附聚作用。

因而，單獨的崩解構件係必需的。然而，在實施中，其不一定是吸入器設計之部分。由於多劑量裝置中劑量數目較多，因此必須最大程度地減小空氣導管之內壁上及脫附聚構件上之粉末黏附及/或必須能定期清洗該等部件而不會影響該裝置中剩餘劑量。某些多個劑量吸入器具有在使用處方數量之劑量後可進行更換的可棄式藥物容器(例如，WO 97/000703)。對於具有可棄式藥物容器之此等半永久多劑量吸入器而言，對防止藥物積聚之要求甚至更嚴格。

除經由乾燥粉末吸入器施用外，本發明組合物可以氣溶膠形式投藥，此類投藥法係經由推進劑氣體或藉助所謂氣

霧劑進行作業，經由此類投藥法可使藥理活性物質之溶液在高壓下噴出以產生一可吸入顆粒之細霧。該等氣霧劑之優點係可完全免除使用推進劑氣體。此等氣霧劑闡述於(例如)PCT專利申請案第WO 91/14468號及國際專利申請案第WO 97/12687號中，本文涉及其有關內容。

利用適宜的液化推進劑，藉助吸入局部遞送至肺之噴霧組合物可(例如)調配成水溶液或懸浮液形式或自加壓包裝(例如計量劑量吸入器)遞送之氣溶膠形式。適合吸入之氣溶膠組合物可係懸浮液或溶液且通常包含活性成份及適宜推進劑，例如氟代烴或含氫之氯氟代烴或其混合物，尤其氫氟烴類，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷，尤其1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷或其混合物。二氧化碳或其他適宜氣體亦可用作推進劑。

該氣溶膠組合物可不含賦形劑或視情況可包含業內所熟知之另外調配物賦形劑，例如表面活性劑(例如油酸或卵磷脂)及共溶劑(例如乙醇)。加壓調配物通常保存在用閥(例如計量閥)密封之罐(例如鋁罐)中並裝配至提供有吸嘴之作動器中。

藉由吸入投與之藥劑期望具有受控粒徑。用於吸入支氣管系統之最佳粒徑通常為1-10微米，較佳2-5微米。當吸入到達小氣道時，具有大於20微米之尺寸的顆粒通常太大。為達成該等粒徑，可藉由習用方法(例如藉由微粉化)降低如所產生之活性成份的顆粒尺寸。可藉由空氣分級或篩選分離出所期望部分。較佳地，該等顆粒係晶體。

對於微粉化粉末而言，達成高劑量重現性係困難的，此乃因其流動性較差且具有極強的結塊趨勢。為改良乾燥粉末組合物之效能，該等顆粒當在吸入器中時應較大，但當排放至呼吸道中時應較小。因此，通常使用賦形劑，例如乳糖或葡萄糖。該賦形劑之粒徑通常遠遠大於本發明中之吸入藥劑。當該賦形劑係乳糖時，其通常應以經研磨乳糖、較佳結晶 α 乳糖單水合物形式存在。通常將加壓氣溶膠組合物裝入配備有閥(尤其計量閥)之罐中。罐視情況可塗覆有塑料材料，例如氟代烴聚合物，如W096/32150中所述。將罐裝配至適合經口遞送之作動器中。

經鼻遞送之典型組合物包括上述用於吸入之彼等且進一步包括呈存於惰性媒劑(例如水)中之溶液或懸浮液形式且視情況與習用賦形劑(例如緩衝劑、抗微生物劑、張力改良劑及黏性改良劑)組合之可藉由經鼻幫浦投與的未加壓組合物。

典型皮膚及經皮調配物包括習用水性媒劑或非水性媒劑，例如乳霜、軟膏、洗劑或膏糊或呈醫用含藥膏、貼片或膜片形式存在。

較佳地，該組合物以單位劑量形式(例如錠劑、膠囊或經計量氣溶膠劑量)存在，以使患者可投與單劑量。

每一劑量單位較佳包含1微克至100微克、且較佳5微克至50微克本發明 β 2-激動劑。

當然，達成治療效果所需每一活性成份的量應隨具體活性成份、投與路徑、接受治療之受試者及進行治療之具體

病症或疾病而變化。

活性成份每天可投與1至6次，足以呈現所期望活性。較佳地，該等活性成份每天投與1次或2次。

本發明組合物視情況可包括一或多種已知可用於治療呼吸病症的另外活性物質，例如PDE4抑制劑、腎上腺皮質類固醇或糖皮質激素及/或抗膽鹼能劑。

可與 β 2-激動劑結合之適宜PDE4抑制劑之實例係登布茶鹼(denbufylline)、咯利普蘭(rolipram)、西潘茶鹼(cipamfylline)、阿羅茶鹼(arofylline)、非明司特(filaminast)、吡拉米司特(piclamilast)、mesopram、屈他維林(drotaverine)氫氯酸鹽、lirimilast、羅氟司特(roflumilast)、西洛司特(cilomilast)、6-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噻唑-4-基]吡啶-2-甲酸、(R)-(+)-4-[2-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯基乙基]吡啶、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苄基)-5-羥基-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙醯胺、9-(2-氟苄基)-N6-甲基-2-(三氟甲基)腺嘌呤、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基喹啉-5-甲醯胺、N-[9-甲基-4-氧代-1-苯基-3,4,6,7-四氫吡咯並[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮呋-3(R)-基]吡啶-4-甲醯胺、3-[3-(環戊基氧基)-4-甲氧基苄基]-6-(乙基胺基)-8-異丙基-3H-嘌呤氫氯酸鹽、4-[6,7-二乙氧基-2,3-雙(羥甲基)萘-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2(1H)-酮、2-羧甲氧基-4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己烷-1-酮、順[4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己烷-1-醇、ONO-6126 (Eur Respir J

2003、22(Suppl. 45): Abst 2557)及PCT專利申請案第WO03/097613號及第PCT/EP03/14722號中及西班牙專利申請案第P200302613號中所主張之化合物。

可與 β 2-激動劑結合之適宜腎上腺皮質類固醇及糖皮質激素之實例係潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、萘非可特(naflocort)、地夫可特(deflazacort)、乙酸鹵潑尼松(halopredone acetate)、布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、氫化可的松(hydrocortisone)、丙炎松(triamcinolone acetonide)、氟輕鬆(flucinolone acetonide)、乙酸氟輕鬆(flucinonide)、新戊酸氯可托龍(clocortolone pivalate)、乙丙甲潑尼龍(methylprednisolone aceponate)、棕櫚酸地塞米松(dexamethasone palmitoate)、替潑尼旦(tipredane)、乙丙氫可的松(hydrocortisone aceponate)、潑尼卡酯(prednicarbate)、雙丙阿氯米松(alclometasone dipropionate)、鹵米松(halometasone)、磺庚甲潑尼龍(methylprednisolone suleptanate)、呋喃甲酸莫米松(mometasone furoate)、利美索龍(rimexolone)、法呢酸潑尼松龍(prednisolone farnesylate)、環索奈德(ciclesonide)、丙酸地潑羅酮(deprodone propionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、丙酸鹵倍他索(halobetasol propionate)、依碳酸氯替潑諾(loteprednol etabonate)、丁酸丙酸倍他米松(betamethasone butyrate propionate)、氟尼縮松(flunisolide)、

潑尼松(prednisone)、地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate)、曲安西龍(triamcinolone)、17-戊酸倍他米松(betamethasone 17-valerate)、倍他米松(betamethasone)、二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate)、乙酸氫化可的松(hydrocortisone acetate)、氫化可的松琥珀酸鈉(hydrocortisone sodium succinate)、潑尼松龍磷酸鈉(prednisolone sodium phosphate)及丙丁氫化可的松(hydrocortisone probutate)。

可與 $\beta 2$ -激動劑結合之適宜M3拮抗劑(抗膽鹼能劑)之實例係噻托鉍鹽(tiotropium salt)、氧托鉍鹽(oxitropium salt)、氟托鉍鹽(flutropium salt)、異丙托鉍鹽(ipratropium salt)、格隆鉍鹽(glycopyrronium salt)、曲司鉍鹽(trospium salt)、瑞伐托酯(revatropate)、艾帕托酯(espatropate)、3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎗二環[2.2.2]辛烷鹽、1-(2-苯基乙基)-3-(9H-咕嚕-9-基羰基氧基)-1-氮鎗二環[2.2.2]辛烷鹽、2-氧代-1,2,3,4-四氫喹唑啉-3-甲酸內-8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基酯鹽(DAU-5884)、3-(4-苄基六氫吡嗪-1-基)-1-環丁基-1-羥基-1-苯基丙烷-2-酮(NPC-14695)、N-[1-(6-胺基吡啶-2-基甲基)六氫吡啶-4-基]-2(R)-[3,3-二氟-1(R)-環戊基]-2-羥基-2-苯基乙醯胺(J-104135)、2(R)-環戊基-2-羥基-N-[1-[4(S)-甲基己基]六氫吡啶-4-基]-2-苯基乙醯胺(J-106366)、2(R)-環戊基-2-羥基-N-[1-(4-甲基-3-戊烯基)-4-六氫吡啶-基]-2-苯基乙醯胺(J-104129)、1-[4-(2-胺基乙基)六氫吡啶-1-基]-

2(R)-[3,3-二氟環戊-1(R)-基]-2-羥基-2-苯基乙烷-1-酮 (Banyu-280634)、N-[N-[2-[N-[1-(環己基甲基)六氫吡啶-3(R)-基甲基]胺甲鹽基]乙基]胺甲鹽基甲基]-3,3,3-三苯基丙鹽胺 (Banyu CPTP)、2(R)-環戊基-2-羥基-2-苯基乙酸 4-(3-氮雜二環[3.1.0]己-3-基)-2-丁炔基酯 (Ranbaxy 364057)、UCB-101333、Merck's OrM3、7-內-(2-羥基-2,2-二苯基乙鹽氧基)-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎗三環[3.3.1.0(2,4)]壬烷鹽、7-(2,2-二苯基丙鹽氧基)-7,9,9-三甲基-3-氧雜-9-氮鎗三環[3.3.1.0*2,4*]壬烷鹽、7-羥基-7,9,9-三甲基-3-氧雜-9-氮鎗三環[3.3.1.0*2,4*]壬烷、9-甲基-9H-萸-9-甲酸酯鹽，其皆視情況呈其外消旋異構體、其對映異構體、其非對映異構體及其混合物形式，及視情況呈其藥理上相容之酸加成鹽形式。在該等鹽中，氯化物、溴化物、碘化物及甲烷磺酸鹽較佳。

本發明組合可用於治療呼吸疾病(其中預計使用支氣管擴張劑具有有益效果)，例如哮喘病、急性或慢性支氣管炎、肺氣腫或慢性阻塞性肺病(COPD)。

該組合中活性化合物(即本發明 β 2-激動劑及PDE4抑制劑、腎上腺皮質類固醇或糖皮質激素及/或抗膽鹼能劑)可以意欲藉由相同或不同路徑分開、同時、相伴或依次投與之相同醫藥組合物或不同組合物形式投與。

本發明涵蓋所有活性藥劑在同一時間或在極接近的不同時間投與。或者，可在早晨服用一種或兩種活性成份而在當天晚時服用其他成份。或者在另一方案中，一種或兩種

活性成份可每天服用兩次而其他成份每天服用一次，在與每天兩次服藥之一相同的時間服用或者分開服用。較佳應同時服用至少兩種且更佳全部活性成份。較佳地，應呈混合物形式投與至少兩種且更佳全部活性成份。

本發明活性物質組合物較佳以藉助吸入器尤其乾粉吸入器遞送的吸入組合物形式投與，然而亦可能使用非經腸施用或經口施用之其他形式。此處，吸入組合物之施用涵蓋較佳施用形式，尤其在阻塞性肺病之治療中或對於治療哮喘病之治療而言。用於本發明活性化合物之調配物之其他適宜載劑可參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000 中。以下非限制性實例闡述本發明代表性醫藥組合物。

調配物實例 1 (口服懸浮液)

成份	量
$\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑	3 毫克
檸檬酸	0,5 克
氯化鈉	2,0 克
對羥基苯甲酸甲酯	0,1 克
粒狀糖	25 克
山梨醇(70%溶液)	11 克
Veegum K	1,0 克
矯味劑	0,02 克
染劑	0,5 毫克
蒸餾水	適量至 100 毫升

調配物實例 2 (用於口服之硬明膠膠囊)

成份	量
$\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑	1 毫克
乳糖	150 毫克
硬脂酸鎂	3 毫克

調配物實例 3 (用於吸入之明膠藥筒)

成份	量
$\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑(經微粉化)	0,2 毫克
乳糖	25 毫克

調配物實例 4 (使用 DPI 吸入之調配物)

成份	量
$\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑(經微粉化)	15 毫克
乳糖	3000 毫克

調配物實例 5 (用於 MDI 之調配物)

成份	量
$\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑(經微粉化)	10 克
1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷	適量至 200 毫升

生物學分析

本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽皆呈現生物活性並用於醫學治療。化合物結合至 β 腎上腺素受體之能力以及其選擇性、激動劑效能及固有活性可用下文測試 A 至 E 加以證明，或者可用業內已知之其他測試加以證明。

測試 A

人類腎上腺素 $\beta 1$ 及 $\beta 2$ 受體結合分析

結合至人類腎上腺素 $\beta 1$ 及 $\beta 2$ 受體之研究係利用自 Sf9 細胞製備之市售膜(該膜上可過表現該等受體)(Perkin Elmer)

實施。

在經 +0.3% PEI 預處理之 GFC Multiscreen 96 孔板 (Millipore) 中用 0.14 nM ^3H -CGP12177 (Amersham) 及不同濃度的測試化合物 (最終體積為 250 微升) 培育存於分析緩衝劑 (75 mM Tris/HCl 及 12.5 mM MgCl_2 以及 2 mM EDTA pH=7.4) 中之膜懸浮液 (對於 β_1 為 16 微克/孔及對於 β_2 為 5 微克/孔)。在 1 μM 心得安 (propanolol) 存在下對非特異性結合進行量測。在室溫下培育 60 分鐘並同時輕微振盪。藉由過濾終止結合反應並用 2.5 體積之 Tris/HCl 50 mM pH=7.4 實施洗滌。一式兩份使用至少六種不同濃度對每種測試化合物對受體之親和性進行測定。利用 SAS 藉由非線性回歸獲得 IC_{50} 值。

發現所選本發明化合物對 β_2 受體具有小於 25 nM 之 IC_{50} 值而對 β_1 受體具有大於 140 nM 之 IC_{50} 值。

測試 B

人類腎上腺素 β_3 受體結合分析

用自得自美國典型菌種保藏中心 (American Type Culture Collection) 之人類 SK-N-MC 神經腫瘤細胞製備的膜用作 β_3 受體源。培育該等細胞，並根據 P.K. Curran 及 P.H. Fishman, *Cell. Signal*, 1996, 8 (5), 355-364 中所闡述之方法製備該等膜。

如詳細闡釋於所提及出版物中之分析程序可概括如下：SK-N-MC 細胞系可表現 β_1 及 β_3 受體並出於該原因，對於選擇性結合至 β_3 ，用存於 50 mM HEPES、4 mM MgCl_2 及

0.4%牛血清白蛋白，pH=7.5（分析緩衝劑）中之1 nM ^{125}I -CYP ((-)-3-[^{125}I]碘氰心得舒(Iodocyanopindolol)(Amersham))及0.3 μM CGP20712A (β_1 拮抗劑)及不同濃度的測試化合物培育膜。該分析之最終體積為250微升。非特異性結合係藉由100 μM 阿普洛爾(alprenolol)確定。在30°C下將樣品培育90分鐘同時加以振盪。

藉由使用BRANDEL M-24採集裝置穿過在4°C下於分析緩衝劑中預濕之Whatman GF/C膜實施過濾使該等結合反應停止。用各皆4毫升之50 mM Tris/HCl及4 mM MgCl_2 pH 7.4洗滌過濾器3次，並量測保留在該等過濾器中之放射性。

每種測試化合物對受體之親和性皆係藉由一式兩份使用至少八種不同濃度進行測定。藉由使用SAS非線性回歸得到 IC_{50} 值。發現例示本發明化合物對於 β_3 受體具有大於1200 nM之 IC_{50} 值。

測試C

β_2 激動劑在離體豚鼠氣管環上之活性及作用持續時間

測試化合物及產物

將測試化合物溶解於蒸餾水中。其中某些須使用10%聚乙二醇300及數滴HCl 0.1 N方可溶解。異丙腎上腺素半硫酸鹽係由Sigma(代號I 5752)供應並將其溶解於蒸餾水中。然後將原液稀釋於Krebs Henseleit溶液(NaCl 118 mM、KCl 4.7 mM、 CaCl_2 2.52 mM、 MgSO_4 1.66 mM、 NaHCO_3 24.9 mM、 KH_2PO_4 1.18 mM、葡萄糖5.55 mM、丙酮酸鈉2

mM)中以配製各化合物之不同濃度範圍。

實驗程序

根據先前所闡述程序(Cortijo等人, Eur J Pharmacol. 1991, 198, 171-176)評價氣管環中化合物之活性。簡言之,藉由重擊頭部並立即放血(腹織脈)處死成年雄性豚鼠(400-500克)。切除氣管並將其置於Petri平皿中之Krebs溶液中。剝離黏附結締組織並用Krebs溶液輕緩地沖洗管腔。將各氣管剝離成單個環。首先,在平滑肌兩側處用棉線系住軟骨。藉由在與平滑肌帶相對側上切過軟骨而打開該等環。然後,將該環之一端與應變儀連接並在1克靜態張力下將另一端與器官浴液連接並使用等長傳感器量測該等環之張力變化。該浴液包含在37°C下經5%存於氧氣中之CO₂充氣的Krebs溶液。然後將組織放置1小時以便穩定。

實驗開始時,以0.1 μM之濃度投與異丙腎上腺素以測試環舒張性。然後用Krebs溶液洗滌環兩次並放置15-30分鐘以便恢復。對於每種化合物而言,皆投與一系列增大並累積之濃度(0.01 nM至0.1 μM),各投與之間的最長等待時間為30分鐘。於最大濃度(達到完全舒張)後,在1小時期間每15分鐘洗滌1次環製品。在實驗結束時,向各製品投與0.1 μM異丙腎上腺素以產生最大程度之舒張恢復。

激動劑活性之測定

激動劑活性係藉由分析在Krebs溶液中製備的測試化合物的累積增加濃度而測定。量測各響應之量值並表示相對

於由異丙腎上腺素誘導的最大舒張量的百分數。該等測試化合物之效能值係從絕對意義上表示(誘導50%舒張所需之濃度， EC_{50})。發現所選本發明化合物具有小於1.0 nM之 EC_{50} 值。

測試D

有意識豚鼠中組胺誘導之支氣管痙攣

測試化合物及產物

使測試化合物溶於蒸餾水中。其中某些須使用10%聚乙二醇300方可溶解。組胺HCl係由Sigma(代號H 7250)供應並將其溶解於蒸餾水中。

實驗程序

雄性豚鼠(325-450克)係由Harlan (Netherlands)供應，並保存在恒溫 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、濕度40-70%及空氣每小時10次循環之室中。在12小時循環(自上午7時至下午7時)中用人造光對其實施照明。使動物經一至少5天適應期，然後對其投與測試化合物。在實驗前對該等動物實施18小時禁食，允許隨意飲水。

每次操作將五隻動物置於與超聲波噴霧器(Devilbiss Ultraneb 2000, Somerset, PA, USA)連接之甲基丙烯酸酯箱(47×27×27公分)中。在30秒期間藉助氣溶膠以介於0.1與1000微克/毫升之間之濃度投與測試化合物(β_2 -腎上腺素激動劑)。投與測試化合物5或180分鐘後，在30秒內噴灑250微克/毫升組胺以誘導支氣管痙攣。自組胺投與至第一次支氣管痙攣所經時間進行記錄，最長達5分鐘。

活性、作用持續時間之測定及計算

對於每次治療及劑量，支氣管痙攣延遲百分數係使用下式進行計算： $\%延遲支氣管痙攣 = [(t' - t) / (t_{最長} - t)] \times 100$ ，其中 $t_{最長}$ = 最長觀察時間(5分鐘)， t = 對照群組動物中第一次支氣管痙攣所經過的時間，及 t' = 經化合物治療之動物中第一次支氣管痙攣所經過的時間。EC₅₀ 定義為產生支氣管痙攣50%延遲之濃度劑量。計算組胺起作用前5分鐘或180分鐘投與的化合物的EC₅₀並分別稱為5分鐘時EC₅₀及180分鐘時EC₅₀。

測試化合物之作用持續時間係藉由比率EC₅₀ 5分鐘/EC₅₀ 180分鐘測定。據認為呈現低於100之比率EC₅₀ 5分鐘/EC₅₀ 180分鐘的化合物具有長效性。

所選例示本發明化合物之群組顯示，在5分鐘時EC₅₀值低於10微克/毫升且在介於5分鐘時EC₅₀與180分鐘時EC₅₀之間之比率低於100。

測試E

豚鼠中乙醯膽鹼誘導之支氣管狹窄

測試化合物及產物

將測試化合物溶解於蒸餾水中。其中某些須使用最大10%聚乙二醇300方可溶解。乙醯膽鹼HCl係由Sigma (代號A 6625)供應並將其溶解於鹽水溶液中。

實驗程序

雄性豚鼠(450-600克)由Harlan (Netherlands)供應，並保存在恒溫 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、濕度40-70%及空氣每小時10次循環之室

中。在12小時循環(自上午7時至下午7時)中用人造光對其實施照明。使動物經一至少5天之適應期，然後對其投與測試化合物。在實驗前對該等動物實施禁食18小時，容許隨意飲水。

使豚鼠暴露於測試化合物或媒劑之氣溶膠中。該等氣溶膠係使用 Devilbiss 噴霧器(型號 Ultraneb 2000, Somerset, PA, SA)自水性溶液產生。使氣體混合物($\text{CO}_2=5\%$ 、 $\text{O}_2=21\%$ 、 $\text{N}_2=74\%$)以3公升/分鐘流動穿過噴霧器。將此噴霧器與甲基丙烯酸酯箱(17×17×25公分)連接，每次操作向該箱中放置一隻動物。使每只豚鼠在箱中停留共10分鐘。在0及5分鐘時，每次皆於60秒內產生氣溶膠(約噴灑5毫升溶液)。

投與濃度介於0.1與300微克/毫升化合物之間之氣溶膠。使用 Mumed PR 800系統在給藥後1小時或24小時時評價測試化合物之支氣管保護效果。

支氣管保護效果之測定及計算

以1毫升/公斤之體積藉由肌肉內注射氯胺酮(43.75毫克/公斤)、甲苯噻嗪(83.5毫克/公斤)及乙醯丙嗪(1.05毫克/公斤)對豚鼠實施麻醉。將手術部位毛剃除後，在頸部做一2-3公分中線切口。分離頸靜脈並插入聚乙烯導管(Portex有限公司)以容許每隔4分鐘實施一次乙醯膽鹼之靜脈內團注(10及30微克/公斤靜脈注射)。對頸動脈中實施插管並藉由 Bentley Tracer轉換器量測血壓。剝離氣管並插入特氟隆(teflon)管並將其與呼吸速度描記器 Fleisch連接用於量測氣

流。使用 Ugo Basile幫浦以每分鐘呼吸60次之速率及10毫升/公斤之體積給動物通氣。用連接至Celesco轉換器之食管套管(Venocath-14, Venisystems)量測跨肺壓。套管插入術一經完成，Mumed肺部量測電腦程式即可收集肺部值。對於順應性而言，基線值係在0.3-0.9毫升/公分H₂O之範圍內，且對於肺耐藥性(R_L)而言該等基線值係在0.1-0.199公分H₂O/毫升/秒之範圍內。

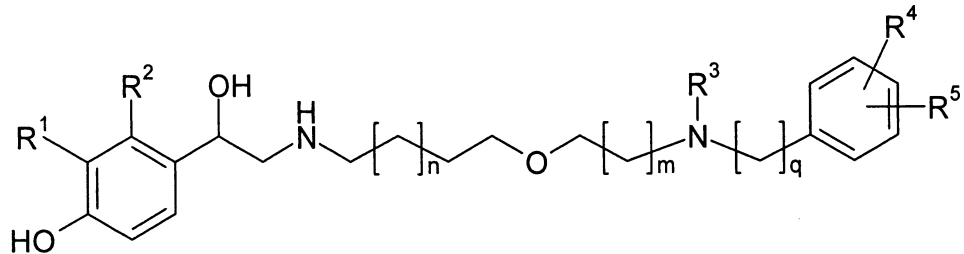
吸入化合物之支氣管保護效果係用引起由以30微克/公斤靜脈注射乙醯膽鹼誘導之支氣管狹窄之50%抑制(EC₅₀)之測試化合物的濃度測定。

作用持續時間之測定

所選例示本發明化合物之群組顯示低於10之介於24小時時EC₅₀與1小時時EC₅₀之間之比率。

五、中文發明摘要：

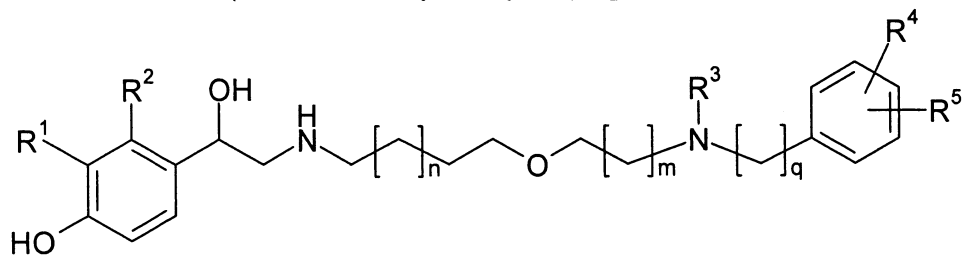
本發明係關於一種下式 4-(2-胺基-1-羥乙基)苯酚衍生物：



其係 $\beta 2$ 腎上腺素受體激動劑且用來治療哺乳動物與 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性有關之疾病或病況(舉例而言，肺病，例如哮喘病或慢性阻塞性肺病、早產、青光眼、神經障礙、心臟病或炎症)。

六、英文發明摘要：

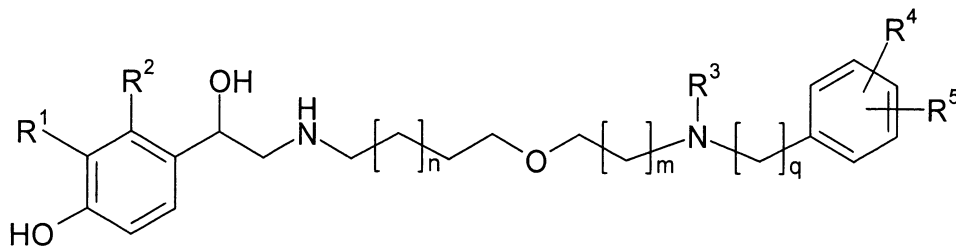
Derivatives of 4-(2-amino-1-hydroxyethyl)phenol of the formula:



which are agonists of the $\beta 2$ adrenergic receptor and useful for treating a disease or condition associated with $\beta 2$ adrenergic receptor activity (e.g. a pulmonary disease, such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, pre-term labor, glaucoma, a neurological disorder, a cardiac disorder, or inflammation) in mammal.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



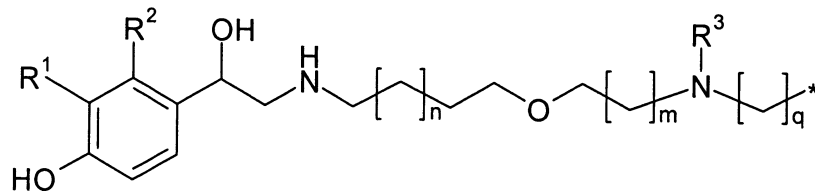
其中：

- R^1 係選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 之基團，且
- R^2 係氫原子；或
- R^1 與 R^2 一起形成基團 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中該氮原子係鍵結至苯環中具有 R^1 之碳原子且該碳原子係鍵結至苯環中具有 R^2 之碳原子
- R^3 係選自氫原子及 C_{1-4} 烷基基團
- R^4 係選自氫及鹵素原子或選自 $-\text{SO}-\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NHR}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{NHR}^7$ 、內醯脲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^8$ 之基團
- R^5 係選自氫原子、鹵素原子及 C_{1-4} 烷基基團
- R^6 係 C_{1-4} 烷基基團或 C_{3-8} 環烷基基團
- R^7 獨立地選自氫原子及 C_{1-4} 烷基基團
- R^8 獨立地選自氫原子及 C_{1-4} 烷基基團
- 或者 R^7 與 R^8 形成基團 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$ ，其中形成該烯鍵結之部分的碳原子係鍵結至氮原子，該氮原子亦鍵結至該苯環中之碳原子且該羰基基團之碳原子係鍵結至氮原子，該氮原子係鍵結至氫原子

- R^9 獨立地選自氫原子及 C_{1-4} 烷基基團
- m 為1或2
- n 為0、1、2、3或4
- q 為0、1或2

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

2. 如請求項1之化合物，其中 $m+n$ 為4、5或6。
3. 如請求項2之化合物，其中 $m+n$ 為4或5。
4. 如請求項3之化合物，其中 m 為1。
5. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 n 為3。
6. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 q 為0或1。
7. 如請求項6之化合物，其中 q 為1。
8. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^1 係基團 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 且 R^2 係氫原子；或者 R^1 與 R^2 一起形成基團 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中該氮原子係鍵結至苯環中具有 R^1 之碳原子且該碳原子係鍵結至苯環中具有 R^2 之碳原子。
9. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^3 係甲基。
10. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^4 係選自鹵素原子或選自 $-\text{SO}-R^6$ 、 $-\text{SO}_2-R^6$ 、 $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NHR}^8$ 、 $-\text{CO}-\text{NHR}^7$ 、內醯脲基及 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^8$ 之基團。
11. 如請求項10之化合物，其中 R^4 係選自 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 及 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 基團。
12. 如前述請求項中任一項之化合物，其中該基團 R^4 相對於其他基團係處於間位



13. 如前述請求項中任一項之化合物，其中R⁵係氫原子。

14. 一種選自由下列組成之群之化合物：

3-[{2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]苯甲醯胺

4-{2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-2-(羥甲基)苯酚

3-[(2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺

5-{2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-8-羥基喹啉-2(1H)-酮

N-(3-{[2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)脲

N-(3-{[2-[(6-{[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)脲

N-(3-{[2-[(6-{[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)脲

N-(3-{[2-[(6-{[2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯基)脲

4-{2-[(6-{3-[(2,6-二氯苄基)(甲基)胺基]丙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-2-(羥甲基)苯酚

3-[(3-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)

己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺

3-[(3-{[6-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺

3-[[{2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯甲醯胺

3-[[{2-[(6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苯甲醯胺

1-(3-[[{2-[(6-{[2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

5-((1R)-2-[(6-{2-[[3-(環戊基磺醯基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-8-羥基喹啉-2(1H)-酮

5-[2-({6-[2-(苄基胺基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮

3-[(3-{[6-({(2R)-2-[3-(甲醯基胺基)-4-羥基苯基]-2-羥乙基}胺基)己基]氧基}丙基)(甲基)胺基]苯甲醯胺

4-[2-({6-[2-(苄基胺基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-2-(羥甲基)苯酚

1-(3-[[{2-[(6-{[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

N-(第三-丁基)-3-[[{2-[(6-{[(2R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-氧代-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基]胺基}己基)氧基]乙基}(甲基)胺基]甲基}苯磺醯胺

8-羥基-5-{(1R)-1-羥基-2-[(5-{2-[甲基(2-苯基乙基)胺基]乙氧基}戊基)胺基]乙基}喹啉-2(1H)-酮

5-{(1R)-2-[(6-{2-[[3-(環戊基亞磺基)苄基](甲基)胺基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥乙基}-8-羥基喹啉-2(1H)-酮

3-(3-{[(2-{[6-((2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苄基]乙基}胺基)己基]氧基}乙基)(甲基)胺基]甲基}苄基)咪唑啉-2,4-二酮

及其醫藥上可接受之鹽及溶劑合物。

15. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量的如請求項1至14中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。
16. 如請求項15之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含治療有效量的一或多種其他治療藥劑。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其中該其他治療藥劑係腎上腺皮質類固醇、抗膽鹼能劑或PDE4抑制劑。
18. 如請求項15至17中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係經調配用於藉由吸入投與。
19. 一種包含如請求項1至14中任一項之化合物及一或多種其他治療藥劑之組合。
20. 如請求項19之組合，其中該其他治療藥劑係腎上腺皮質類固醇、抗膽鹼能劑或PDE4抑制劑。
21. 一種治療哺乳動物與 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性有關之疾病或病理狀況之方法，該方法包括投與該哺乳動物治療有效量的如請求項15至18之醫藥組合物。
22. 如請求項21之方法，其中該疾病或病理狀況係肺病。

23. 如請求項22之方法，其中該肺病係哮喘病或慢性阻塞性肺病。
24. 如請求項21之方法，其中該疾病或病理狀況係選自由下列組成之群：早產、青光眼、神經病症、心臟病及炎症。
25. 如請求項21至24中任一項之方法，該方法進一步包括投與治療有效量的一或多種其他治療藥劑。
26. 如請求項25之方法，其中該其他治療藥劑係腎上腺皮質類固醇、抗膽鹼能劑或PDE4抑制劑。
27. 一種調節 $\beta 2$ 腎上腺素受體活性之方法，該方法包括用調節量的如請求項1至14之任一項中所述化合物刺激 $\beta 2$ 腎上腺素受體。

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：