

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： 96137048

※ 申請日期： 96.10.3

※IPC 分類：

C07D 309/10 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

C07C 311/08 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

磺醯胺衍生物

SULFONAMIDE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞有限公司 / PFIZER LIMITED

代表人：(中文/英文)

德洛英 史帝芬 / DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom

國籍：(中文/英文)

英國 / ENGLAND

三、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 瓊恩斯 蓮恩 H. / JONES, LYN HOWARD

2. 露恩 葛拉罕 / LUNN, GRAHAM

3. 普萊斯 大衛 A. / PRICE, DAVID ANTHONY

國籍：(中文/英文)

1. 英國 / ENGLAND

2. 英國 / ENGLAND

3. 英國 / ENGLAND

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：。

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、 2006/10/04、 60/828,099

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

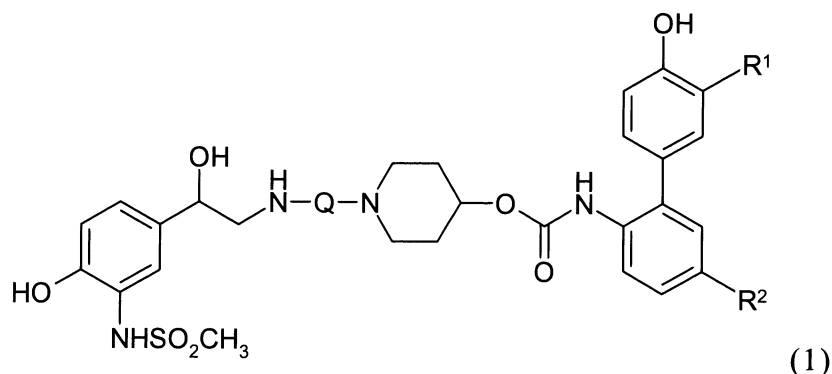
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(1)化合物：



- 5 其中R¹、R²及Q具有下述定義，及此等衍生物之製法、其製備用之中間物、含有此等衍生物之組成物及此等衍生物之用途。

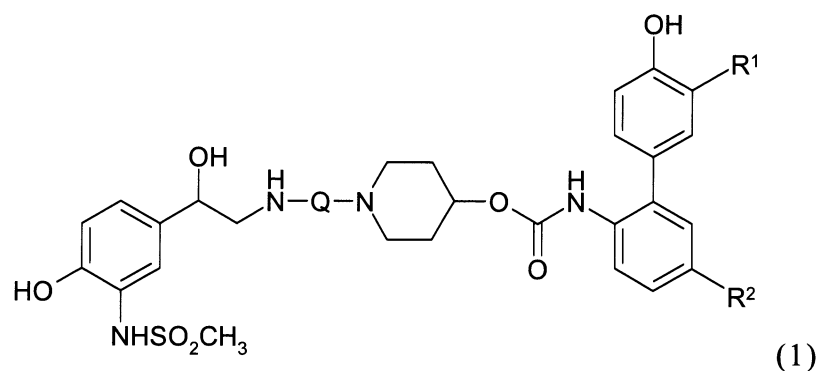
【先前技術】

β₂腎上腺素激性激動劑及膽鹼激性蕁毒鹼拮抗劑為阻
 10 塞性呼吸道疾病諸如COPD及氣喘治療上已經明確確立的治療劑。目前使用之吸入性β₂激動劑包括短效藥劑諸如沙布它莫(salbutamol) (q.i.d.)，及妥布它林(terbutaline) (t.i.d.)及長效藥劑諸如沙美特洛(salmeterol)、及弗莫特洛(formoterol) (b.i.d.)，透過刺激呼吸道平滑肌上之腎上腺素
 15 激性受體來產生支氣管擴張作用。臨床上使用之吸入性蕁毒鹼拮抗劑包括短效性伊普拉托平(ipratropium)溴化物(q.i.d.)、歐西托平(oxitropium)溴化物(q.i.d.)及長效性提歐托平(tiotropium) (q.d.)。蕁毒鹼拮抗劑主要係藉拮抗乙醯膽鹼對存在於呼吸道平滑肌上之蕁毒鹼受體之作用，經由抑
 20 制呼吸道之膽鹼激性張力來產生支氣管擴張。多種公開研

究驗證吸入性 β_2 激動劑與吸入性蕁毒鹼拮抗劑(無論短效或長效)組合投予患有阻塞性肺疾病人，比較接受單一類藥劑病人，導致肺功能、症狀及生活品質測量值優異改善。今日研究限於使用單一藥理作用劑之組合研究，但於單一分子內部有兩種藥理組合乃符合所需，原因在於如此將提高支氣管擴張效果，具有對單一藥劑類似之治療指數，或具有類似之功效但具有優異之治療指數。此外，將兩種藥理組合於單一分子，允許與抗炎劑組合，如此獲得來自於單一吸入劑的三重治療。如此，需要有可用作為 β_2 激動劑及M3拮抗劑，例如就強度、選擇性、藥力學、安全性、系統性曝露或作用持續時間有適當藥理輪廓資料之新穎化合物。特別，需要有適合藉吸入途徑投藥之化合物。於本內文中，本發明係關於可作為 β_2 激動劑及蕁毒鹼拮抗劑之新穎化合物。

15 【發明內容】

本發明係關於通式(1)化合物：

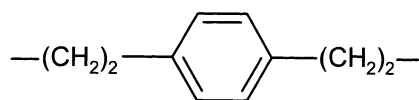


其中

R^1 為鹵原子，

20 R^2 為H或鹵原子，及

Q係選自於 $-(CH_2)_9-$ 或



或若屬適當，其藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

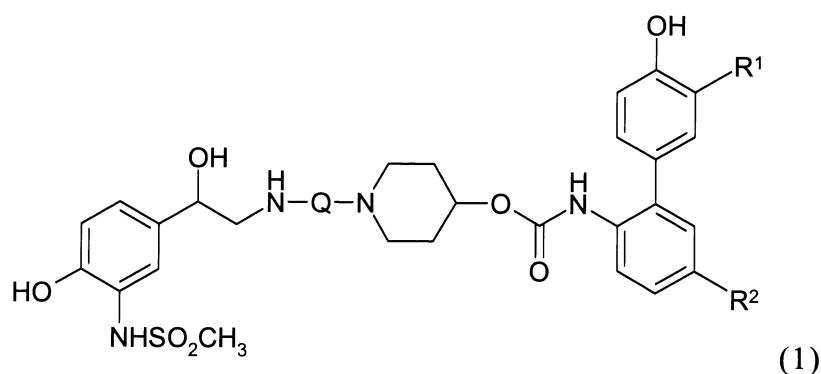
【實施方式】

- 5 於上示通式(1)中，鹵原子表示選自於氟、氯、溴及碘所組成之組群之鹵原子，特別為氟或氯。

式(1)化合物為 β_2 腎上腺素激性受體激動劑及蕁毒鹼受體拮抗劑，其經由顯示絕佳強度，特別當透過吸入途徑投藥時顯示絕佳強度，特別可用於治療涉及此等受體之疾病

10 及/或病情。

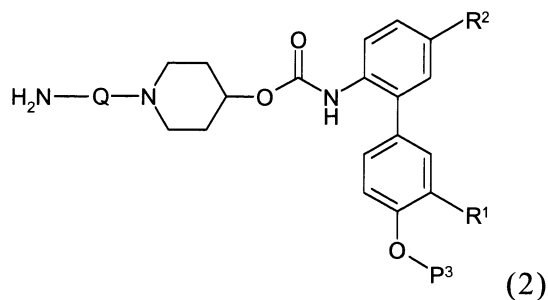
式(1)化合物



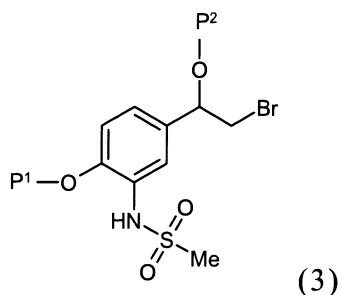
可經由使用習知程序諸如藉如下舉例說明之方法製備，其中 R^1 、 R^2 及Q除非另行載明，否則係如前文對式(1)

15 化合物之定義。

式(1)胺衍生物之製備，係經由式(2)胺：



其中 R^1 、 R^2 及 Q 係定義如前，與式(3)溴化物反應而製備：

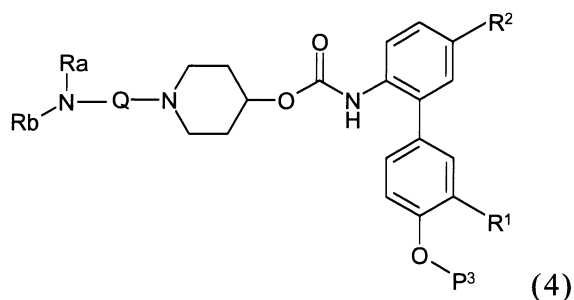


其中 P^1 及 P^2 為適當羥基保護基。較佳 P^1 為苄基及 P^2 為TBDMS。 P^3 為任選的適當羥基保護基。較佳， P^3 為苄基。

5 於典型程序中，式(2)胺與式(3)溴化物反應，任選地於溶劑或溶劑混合物(例如二甲亞砜、甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺、丙腈、乙腈)存在下，視需要可於適當鹼(例如三乙基胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀、碳酸氫鉀)存在下，於 80°C 至 120°C 之溫度反應12至48小時。然後使用裂解氧化保護基之標準方法去除保護基，該等方法諸如參考教科書T. W. Greene，有機合成保護基，威利科技出版公司，1981年。

式(3)溴化物可根據WO 2005/080324之方法製備。

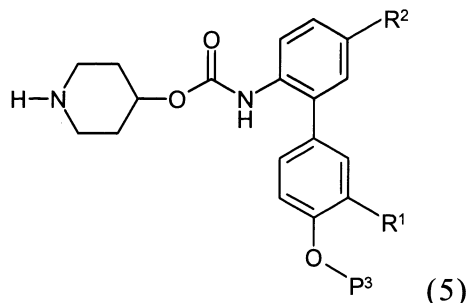
式(2)胺可由相對應經保護之式(4)胺製備：



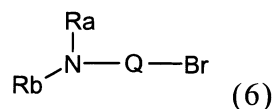
15 其中 R_a 及 R_b 表示任何適當取代基，因此 N 與 R_a 間之鍵結以及 N 與 R_b 間之鍵結容易使用裂解氮保護基之標準方法，諸如參考教科書T. W. Greene，有機合成保護基，威利科技出版公司，1981年所述標準方法容易地裂解來獲得式(2)自由

態胺。例如Ra及Rb可選自胺基甲酸丙烯酯、胺基甲酸苄酯、胺基甲酸第三丁酯，或可共同接合來形成鄰苯二甲醯亞胺。

式(4)胺可由相對應之式(5)胺：



5 與式(6)溴化物製備：



於典型程序中，式(5)胺與式(6)溴化物反應，任選地於溶劑或溶劑混合物(例如二甲亞砒、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、丙腈、乙腈)存在下，視需要可於適當鹼(例如三乙基胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀、碳酸氫鉀)存在下，於80°C至120°C之溫度反應12至48小時。

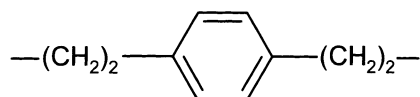
式(6)溴化物可由相對應之式(7)二溴化物及相對應之胺親和基團RaRbNH製備，其中Ra及Rb表示任何適當取代基，讓N與Ra及N與Rb間之鍵結容易裂解。

15 $\text{Br}-\text{Q}-\text{Br}$ (7)

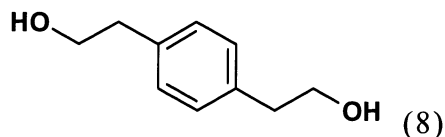
於典型程序中，溴化物(7)與鄰苯二甲醯亞胺之鈉鹽或亞胺基二碳酸二-第三丁酯於溶劑諸如二甲亞砒、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、四氫呋喃，於0°C至150°C之溫度反應6-48小時。

20 式(7)二溴化物，此處Q為 $-(\text{CH}_2)_9-$ 為市面上可購得。

式(7)二溴化物，此處Q為

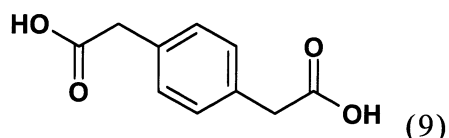


可由相對應之式(8)二醇製備：



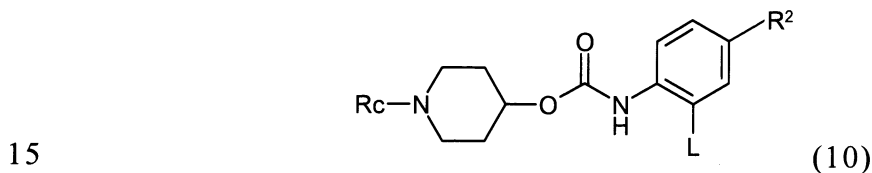
- 5 於典型程序中，二醇(8)使用適當溴化劑諸如 PBr_3 或 HBr ，視需要可於溶劑(例如氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃)存在下，於 0°C 至 150°C 之溫度處理6-48小時。

二醇(8)可由市售二酸(9)製備：



- 10 於典型程序中，二酸(9)於適當還原劑諸如氫化鋰鋁或硼烷，於溶劑(例如氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃、乙醚)存在下，於 -78°C 至 150°C 溫度處理1-48小時。

胺(5)可由式(10)溴化物及市售芳基胺二羥基硼酸製備。

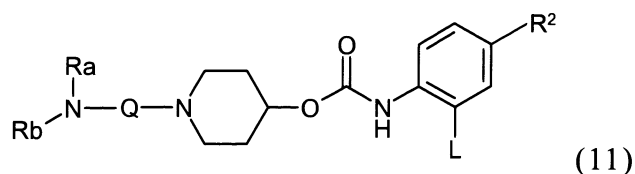


R_c 經選擇讓 R_c 溶液被裂解獲得式(5)胺。 L 為離去基，較佳為溴或碘。

於典型程序中，式(10)芳基鹵與芳基二羥基硼酸，於適當鈀催化劑(式 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$ 乙酸鈀/三-鄰甲苯基膦)

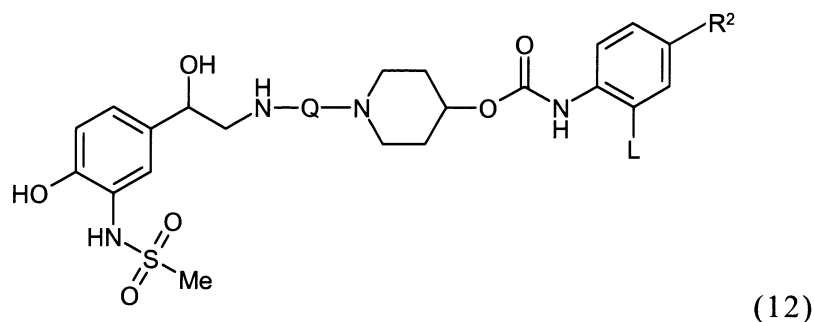
存在下，於溶劑(例如甲苯、苯、己烷、二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺)，於鹼(例如碳酸氫鈉、碳酸鈣、三乙基胺)存在下反應。較佳反應係於80°C至110°C之溫度進行4至16小時。然後Rc使用裂解氮保護基之標準方法裂解，該等方法諸如參考教科書T. W. Greene，有機合成保護基，威利科技出版公司，1981年。

另外，式(4)胺可由相對應經保護之式(11)胺及市售二羥基硼酸製備。



於典型程序中，式(11)芳基鹵與芳基二羥基硼酸，於適當鈀催化劑(式Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃)乙酸鈀/三-鄰甲苯基膦)存在下，於溶劑(例如甲苯、苯、己烷、二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺)，於鹼(例如碳酸氫鈉、碳酸鈣、三乙基胺)存在下反應。較佳反應係於80°C至110°C之溫度進行4至16小時。

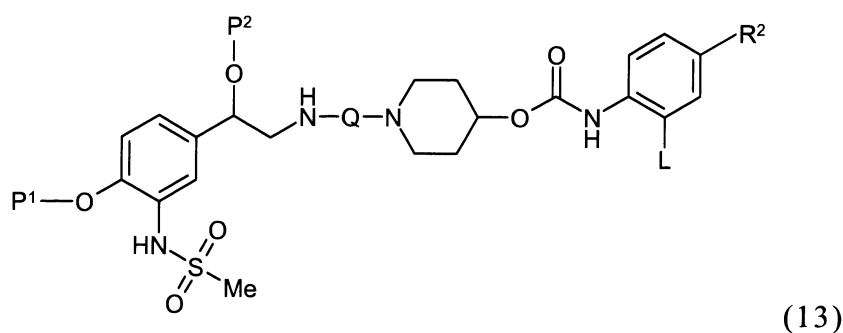
另外，式(1)化合物可由相對應之式(12)溴化物及市售二羥基硼酸製備。



於典型程序中，式(12)芳基鹵與芳基二羥基硼酸，於適當鈀催化劑(式Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃)乙酸鈀/三-鄰甲苯基膦)存在下，於溶劑(例如甲苯、苯、己烷、二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺)，於鹼(例如碳酸氫鈉、碳酸鈣)存在下反應。

- 5 較佳反應係於80°C至110°C之溫度進行4至16小時。羥基及鹼性中心視需要可使用標準方法保護，諸如參考教科書T. W. Greene，有機合成保護基，威利科技出版公司，1981年。

式(12)溴化物可由相對應經保護之式(13)化合物製備：

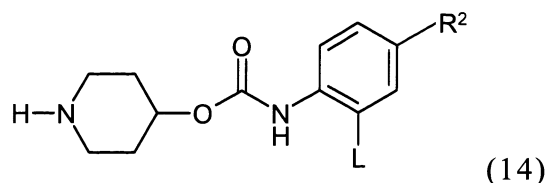


- 10 其中P¹及P²為適當羥基保護基。較佳P¹為苄基及P²為TBDMS。

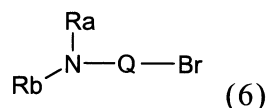
保護基容易使用裂解羥基保護基之標準方法裂解，來獲得式(12)溴化物，諸如參考教科書T. W. Greene，有機合成保護基，威利科技出版公司，1981年。

- 15 式(13)溴化物可由式(3)溴化物及式(11)脫去保護之胺(此處Ra及Rb=H)製備。於典型程序中，式(11)胺與式(3)溴化物，視需要可於溶劑或混合溶劑(例如二甲亞砜、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、丙腈、乙腈)存在下，視需要可於適當鹼(例如三乙基胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀、碳酸氫鉀)
- 20 存在下，於80°C至120°C之溫度反應12至48小時。

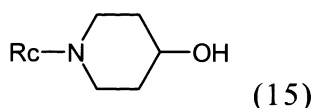
式(11)胺可由相對應之式(14)胺：



與式(6)溴化物製備：



- 5 於典型程序中，式(14)胺與式(6)溴化物，視需要可於溶劑或混合溶劑(例如二甲亞砒、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、丙腈、乙腈)存在下，視需要可於適當鹼(例如三乙基胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀、碳酸氫鉀)存在下，於80°C至120°C之溫度反應12至48小時。
- 10 式(14)胺可由相對應經保護之式(15)胺及相對應之異氰酸酯製備。



- 異氰酸酯可為市售或呈中間物而由相對應之胺或羧酸製備。於典型程序中，胺(15)以異氰酸酯視需要可於溶劑或
- 15 混合溶劑(例如二甲亞砒、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、四氫呋喃)存在下，視需要可於適當鹼(例如三乙基胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀、碳酸氫鉀)存在下，於0°C至80°C之溫度處理1至48小時。Rc係經選擇，讓Rc容易使用標準氮保護基裂解方法裂解而獲得式(5)自由態胺，諸如參考教科書
- 20 T. W. Greene，有機合成保護基，威利科技出版公司，1981

年。

對前文說明式(1)化合物製法之若干步驟，需要保護不欲反應之可能具有反應性官能基，以及隨後裂解該等保護基。於此種情況下，可使用任一種相容保護基。特別，可使用保護及脫保護方法，諸如T.W. GREENE(有機合成保護基，威利科技出版公司，1981年)所述或P. J. Kocienski (保護基，Georg Thieme Verlag，1994)所述。

全部用於前述方法之反應及新穎起始物料之製備為習知，適當反應劑及其效能或製備之適當反應條件以及分離期望產物之程序為熟諳技藝人士參照參考文獻程序及本文實例及製備例將顯然自明。

此外，式(1)化合物及其製備中間物可根據多種眾所周知之方法例如結晶或層析術純化。

以含有下列取代基或取代基組合之式(1)化合物亞群為佳：

-R¹為F或Cl，及/或

-R²為H、F或Cl，較佳為H或F，及/或

-Q為-(CH₂)₉-。

根據本發明之特佳化合物為：

(3'-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯，

(3'-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌

啉-4-基酯，

(3'-氯-5-氯-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-{[(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啉-4-基酯，

5 或若屬適當，其藥學上可接受之鹽，及/或其溶劑合物。

式(1)化合物之藥學上可接受之鹽包括其酸加成鹽及鹼鹽。

適當酸加成鹽係由可形成無毒鹽之酸所形成。其實例包括乙酸鹽、天冬酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/
10 碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海本酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁
15 烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶酸鹽、1,5-茶二磺酸鹽、2-茶酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴母酸鹽(pamoate)、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、糖精酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

20 適當鹼鹽係由可形成無毒鹽之鹼所形成。其實例包括鋁鹽、精胺酸鹽、本查辛(benzathine)鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙基胺鹽，二醇胺鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、甲葡胺鹽、歐拉明(olamine)鹽、鉀鹽、鈉鹽、胺基丁三醇鹽及鋅鹽。

也可形成酸與鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

有關適當鹽類之綜論請參考「藥學鹽類手冊：性質、選擇及使用」，作者 Stahl 及 Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 德國, 2002)。

5 式(1)化合物之藥學上可接受之鹽可經由三種方法中之一者或多者製備：

(i) 式(1)化合物與期望之酸或鹼反應；

(ii) 經由從式(1)化合物之適當前驅物移除酸不穩保護基或鹼不穩保護基；或經由使用期望之酸或鹼將適當環狀
10 前驅物例如內酯或內醯胺進行開環反應；或

(iii) 經由與適當酸或鹼反應或利用適當離子交換管柱將式(1)化合物之一種鹽轉成另一種鹽。

全部三種反應典型皆係於溶液進行。所得鹽可沉澱出且可藉過濾收集，或可藉蒸發去除溶劑而回收。於所得鹽
15 之游離程度可由完全游離改變成幾乎未游離。

本發明化合物可以未經溶劑合形式或溶劑合形式存在。「溶劑合物」一詞於此處用來描述包含本發明化合物及化學計算量之一種或多種藥上學可接受之溶劑分子例如乙醇之分子錯合物。「水合物」一詞只有用於該溶劑為水時。

20 本發明之範圍內含括錯合物諸如籠合物、藥物-宿主包含體錯合物，其中與前述溶劑合物相反，藥物及宿主係以化學計算量或非化學計算量存在。也含括含有兩種或多種有機成分及/或無機成分且可為化學計算量或非化學計算量之藥物錯合物。所得錯合物可為游離、部分游離、或非

離游離。有關此種錯合物之綜論經參考J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288作者Haleblian (1975年8月)。

後文述及式(1)化合物皆包括述及其鹽類、溶劑合物及錯合物及鹽類之溶劑合物及鹽類之錯合物。

5 本發明化合物包括如前文定義之式(1)化合物包括其全部多形體及結晶型、其前藥及其異構物(包括光學異構物、幾何異構物及互變異構物), 定義如前及經同位素標記之式(1)化合物。

如所指示, 所謂之式(1)化合物之「前藥」亦屬本發明
10 之範圍。如此, 若干式(1)化合物本身可能具有極少或不具有藥理活性, 而當該等化合物投予體內或投予身體上時例如藉水解裂解可被轉成具有期望活性之式(1)化合物。此等衍生物稱作為「前藥」。有關前藥使用之進一步資訊請參考「作為新穎遞送系統之前藥」, 第14期, ACS研討會系列(T. Higuchi及W. Stella)及「藥物設計之生物可逆載劑」, 波加曼出版社(Pergamon Press), 1987年(編者E. B Roche, 美國藥學會)。

根據本發明之前藥之製法例如可經由以熟諳技藝人士已知稱作為「前部分」之某些部分, 置換存在於式(1)化合物中之適當官能基製造, 例如說明於「前藥設計」, 作者H. Bundgaard (Elsevier, 1985)。

根據本發明之前藥之若干實例包括:

(i) 當式(1)化合物含有醇官能基(-OH)、其醚時, 例如一種化合物其中式(1)化合物之醇官能基之氫係以(C₁-C₆)烷

醯氧基甲基置換；以及

- (ii) 當式(1)化合物含有第一胺基官能基或第二胺基官能基(-NH₂或-NHR，此處R≠H)、其醯胺時，例如一種化合物其中視情況而定，式(1)化合物之胺基官能基之一個氫或
- 5 兩個氫可由(C₁-C₁₀)烷醯基置換。

根據前述實例及其它前藥類型之實例中之置換基團之額外實例可參考前文引用之參考文獻。

此外，若干式(1)化合物本身可用作為其它式(1)化合物之前藥。

- 10 也含括於本發明化合物者為式(1)化合物之代謝產物，換言之當藥物投藥時於活體內所形成之化合物。根據本發明之若干代謝產物之實例包括

(i) 此處式(1)化合物含有第二胺基、其第一衍生物(-NHR¹→NH₂)，及

- 15 (ii) 此處式(1)化合物含有苯基部分、其酚衍生物(-Ph→-PhOH)。

本發明範圍含括式(1)化合物之全部立體異構物、幾何異構物及互變異構形式，包括具有多於一型異構形式之化合物，及其一者或多者之混合物。也包括酸加成鹽或鹼鹽，

20 其中該抗衡離子為旋光性例如d-乳酸鹽或l-離胺酸，或抗衡離子為外消旋形式例如dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸。

順/反異構物可藉熟諳技藝人士眾所周知之習知技術分離，例如層析術及分段結晶。

製備/分離個別對映異構物之習知技術包括例如使用

本發明包括全部藥學上可接受之同位素標記之式(1)化合物，其中一個或多個原子係由有相等原子數之原子置換，但該原子之原子量或質量數係與自然界中占大部分之原子量或質量數不同。

5 適合含括於本發明化合物之同位素之實例包括氫之同位素諸如²H及³H；碳之同位素諸如¹¹C、¹³C及¹⁴C；氯之同位素諸如³⁶Cl；氟之同位素諸如¹⁸F；碘之同位素諸如¹²³I及¹²⁵I；氮之同位素諸如¹³N及¹⁵N；氧之同位素諸如¹⁵O、¹⁷O及¹⁸O；磷之同位素諸如³²P；及硫之同位素諸如³⁵S。

10 若干同位素標記之式(1)化合物例如結合放射性同位素之式(1)化合物可用於藥物及/或酶基質組織分布研究。放射性同位素氘亦即³H及碳-14亦即¹⁴C由於容易摻混且檢測手段易得，故為特別有用。

以較重之同位素諸如氘亦即²H取代可獲得由於代謝安定性較高之治療優點，諸如於活體內半生期延長或劑量需求減低，因此於某些情況下為較佳。

使用正子發射同位素諸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N取代可用於檢查酶基質受體占據之正子發射斷層掃描術(PET)研究。

20 同位素標記之式(1)化合物通常係藉熟諳技藝人士已知之習知技術製備，或使用適當同位素標記試劑置換未經標記之先前使用之試劑，經由附屬實例及製備例所述之類似方法製備。

根據本發明之藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶溶劑可經同位素取代之溶劑合物，例如D₂O、d₆-丙酮、

d_6 -DMSO。

式(1)化合物、其藥學上可接受之鹽及/或衍生形式為有價值之藥學活性化合物，其適合用於多病症之治療及預防，該等疾病或病症中 β_2 受體之激動以及蕁毒鹼受體之拮抗可獲益，特別為過敏性呼吸道疾病及非過敏性呼吸道疾病。

意圖供藥物使用之本發明化合物可呈結晶產物或非晶形產物投予。該等化合物可藉諸如沉澱、結晶、凍乾、噴乾、或蒸乾等方法例如呈固體塞劑、散劑或薄膜劑形式獲得。微波乾燥或射頻乾燥可用於此項目的。可單獨投藥或可於一種或多種其它本發明化合物或與一種或多種其它藥物(或呈其任一種組合)投予。大致上係呈結合一種或多種藥學上可接受之賦形劑之配方投予。「賦形劑」一詞用於此處係描述本發明化合物以外之成分。賦形劑之選擇有相當大程度係依據多項因素決定，該等因素諸如特定投藥模式、賦形劑對溶解度及安定性之影響、及劑型之性質。

適合用於遞送本發明化合物之藥學組成物及其製備方法為熟諳技藝人士顯然易知。此等組成物及其製法例如可參考「雷明頓製藥科學」；第19版(默克出版公司，1995年)。

本發明化合物可經口投藥。經口投予涉及吞嚥，化合物進入胃腸道；或經口投藥可為頰用投藥或舌下投藥，藉此化合物係由口腔直接進入血流。

適合經口投藥之配方包括固體配方諸如錠劑、含顆粒之膠囊劑、液劑、或散劑、菱形錠(包括液體填充菱形錠)、

咀嚼錠、多微粒劑及奈米微粒劑、膠漿劑、固體溶液劑、微脂粒、薄膜劑、卵形錠、噴霧劑；及液體配方。

液體配方包括懸浮液劑、溶液劑、糖漿劑及酏劑。此等配方可用作為軟膠囊或硬膠囊中的填充劑，配方典型包含載劑例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適當油、及一種或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體配方也可經由固體重新調製而製備，例如得自藥包。

本發明化合物可用於速溶、速崩散劑型，諸如述於治療專利案之專家意見，11(6)，981-986，作者Liang及Chen (2001年)。

用於錠劑劑型，依據劑量而定，藥物可占總劑型之1重量% (wt%)至80 wt%，典型占劑型之5 wt%至60 wt%。除了藥物之外，錠劑通常含有崩散劑。崩散劑之實例包括乙醇酸澱粉鈉、羧基甲基纖維素鈉、羧基甲基纖維素鈣、交聯甲基纖維素鈉、交聯普維隆(crospovidone)、聚乙烯基吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低碳烷基取代之羥基丙基纖維素、澱粉、預膠化澱粉及褐藻酸鈉。大致上，崩散劑係占劑型之1 wt%至25 wt%，且較佳5 wt%至20 wt%。

黏結劑通常係用來對錠劑配方提供內聚性質。適當黏結劑包括微晶纖維素、明膠、糖類、聚乙二醇、天然樹脂及合成樹膠、聚乙烯基吡咯啉酮、預膠化澱粉、羥基丙基纖維素及羥基丙基甲基纖維素。錠劑也含有稀釋劑諸如乳糖(一水合物、噴乾一水合物、無水物等)、甘露糖醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及二鹼

基磷酸鈣二水合物。

- 錠劑視需要也可包含界面活性劑，諸如月桂基硫酸鈉及玻利索貝(polysorbate)80及滑動劑諸如二氧化矽及滑石。當存在時，界面活性劑可占錠劑由0.2 wt%至5 wt%，
- 5 而滑動劑係占錠劑由0.2 wt%至1 wt%。

錠劑通常也含有潤滑劑諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基反丁烯二酸鈉及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑通常係占錠劑之0.25 wt%至10 wt%，且較佳由0.5 wt%至3 wt%。

- 10 其它可能的成分包括抗氧化劑、著色劑、矯味劑、保藏劑及口味遮蓋劑。

錠劑實例含有至多約80%藥物，由約10 wt%至約90 wt%黏結劑，由約0 wt%至約85 wt%稀釋劑，由約2 wt%至約10 wt%崩散劑，及由約0.25 wt%至約10 wt%潤滑劑。

- 15 錠劑摻合物可直接壓縮或藉輥輪壓縮來製成錠劑。錠劑摻合物或摻合物部分另外可經濕造粒、乾造粒、或熔體造粒、熔體凝聚、或擠塑隨後才打錠。最終配方包含一層或多層，且可經包衣或未經包衣；甚至可經包囊。

- 20 錠劑配方討論於藥物劑型：錠劑，第1期，作者H. Lieberman及L. Lachman (Marcel Dekker，紐約，1980)。

供人及動物使用之消費性口服薄膜典型為柔軟可彎之水溶性或水可溶脹性薄膜劑型，該劑型快速溶解或為黏膜黏著性，典型包含式(1)化合物、成膜聚合物、黏結劑、溶劑、濕潤劑、增塑劑、安定劑或乳化劑、黏度改性劑及溶

劑。配方之某些成分可執行多於一項功能。

式(1)化合物可為水溶性或水不溶性。水溶性化合物典型包含1 wt%至80 wt%，更典型由20 wt%至50 wt%溶質。較非可溶性化合物包含較大比例之組成物，典型高達88
5 wt%溶質。另外，式(1)化合物可呈多微粒珠粒形式。

成膜聚合物可選自於天然多醣類、蛋白質類、或合成水膠體類，成膜聚合物典型之存在量係占0.01至99 wt%，更典型30至80 wt%之範圍。

其它可能之成分包括抗氧化劑、著色劑、矯味劑及口
10 味促進劑、保藏劑、唾液刺激劑、清涼劑、助溶劑(包括油類)、柔軟劑、體積膨脹劑、消泡劑、界面活性劑及口味遮蓋劑。

根據本發明之薄膜典型係經由將塗覆於可撕離之背襯撐體或襯紙上之水性薄膜蒸乾而製備。此種蒸乾可於乾燥
15 爐或乾燥隧道內進行，典型為塗覆機乾燥器的組合或藉凍乾或藉抽真空進行。

口服投藥之固體配方可調配供即刻釋放及/或改性釋放。改性釋放配方包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、靶定釋放以及程式規劃釋放。

20 供本發明目的使用之適當改性釋放配方係討論於美國專利案6,106,864。其它適當釋放技術，諸如高能分散及滲透粒子及包衣粒子技術細節可參考線上製藥技術，25(2)，1-14，作者Verma等人(2001年)。使用咀嚼樹膠來達成控制釋放說明於WO 00/35298。

本發明化合物也可直接投予血流、投予肌肉、或投予內臟器官。適當腸道外投藥手段包括靜脈、動脈內、腹內、鞘內、室內、尿道內、胸內、顱內、肌肉及皮下投藥。適當腸道外投藥裝置包括針頭(包括微針頭)注射器、無針注射器及輸注技術。

腸道外配方典型為水性溶液劑，其可含有賦形劑諸如鹽類、碳水化合物及緩衝劑(較佳至pH 3至pH 9)；但用於某些用途，腸道外配方更適合調配為無菌非水性溶液劑，或可調配為乾燥形式來結合適當載媒劑諸如無菌無熱原水使用。

於無菌條件下例如藉凍乾製備腸道外配方方便使用熟諳技藝人士眾所周知之標準製藥技術達成。

腸道外溶液劑製備所使用之式(1)化合物之溶解度可經由使用適當配方技術增高，諸如摻混溶解度提升劑來升高溶解度。

腸道外投藥配方可調配供即刻釋放及/或改性釋放。改性釋放配方包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、靶定釋放及程式規劃釋放。如此本發明化合物可調配成固體、半固體、或觸變性液體來呈植入長效劑型投藥，提供活性化合物之改性釋放。此等配方之實例包括塗藥支架及聚(dl-乳酸-共聚乙醇酸)(PGLA)微球。

本發明化合物可局部投予皮膚或黏膜，換言之皮膚投藥或經皮投藥。典型用於此項目的之配方包括膠漿劑、水膠漿劑、洗劑、溶液劑、乳膏劑、軟膏劑、撒布粉劑、敷

料、泡沫劑、薄膜劑、皮膚貼片、糊料、植入錠、泡綿、纖維、繃帶及微乳液劑。也可使用微脂粒。典型載劑包括醇、水、礦油、液體石蠟、白軟石蠟、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可摻混滲透提升劑例如參考，J Pharm Sci，88
5 (10)，955-958作者Finnin及Morgan (1999年10月)。

其它局部投藥手段包括藉電穿孔、離子電泳、聲子泳、超音波泳及微針注射或無針注射(例如拋得捷特(Powderject)、拜歐捷特(Bioject)等)來遞送。

局部投藥配方可調配成即刻釋放及/或改性釋放。改性
10 釋放配方包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、靶定釋放及程式規劃釋放。

本發明化合物也可經鼻內投予或藉吸入投予，典型係由乾粉吸入器而呈乾粉形式投予(或單獨、或呈混合物，例如呈於乳糖之乾摻合物，或呈混合成分粒子，例如與磷脂
15 諸如磷脂基膽鹼混合)；或由壓縮容器、幫浦、噴霧器、霧化器(atomizer) (較佳為使用電水力學來產生細霧之霧化器)或霧化器(nebuliser)使用或未使用適當推進劑諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷而呈氣溶膠噴霧投予。供鼻內使用，散劑可包含生物黏著劑例如甲殼聚糖或環糊精。

20 加壓容器、幫浦、噴霧器、霧化器(atomizer)或霧化器(nebuliser)含有本發明化合物之溶液或懸浮液，例如包含乙醇、水性乙醇、或活性成分之分散、增溶或延長釋放之適當替代劑、噴霧劑作為溶劑及任選的界面活性劑諸如三油酸山梨聚糖、油酸、或寡乳酸。

於用於乾粉配方或懸浮液配方前，藥物產物經微粉化成為適合藉吸入遞送之尺寸(典型小於5微米)。此項目的可藉適當研磨方法達成，諸如螺旋噴射研磨、流體床噴射研磨、超臨界流體加工來形成奈米粒子、高壓均化、或噴乾。

- 5 用於吸入器或吹入器之膠囊(例如由明膠或羥基丙基甲基纖維素製成)、泡胞及卡匣可經調配來含有本發明化合物之粉末混合物、適當粉末基劑諸如乳糖或澱粉、及效能改性劑諸如L-白胺酸、甘露糖醇或硬脂酸鎂。乳糖可為無水或呈一水合物形式，較佳為後者。其它適當賦形劑包括葡
- 10 萄聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

- 用於使用電液力學來製造細霧之霧化器中之適當溶液配方於每次作動時可含有1微克至20毫克本發明化合物，每次作動量由1微升至100微升。典型配方包含式(1)化合物、
- 15 丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可使用其它溶劑來替代丙二醇，其它溶劑包括甘油及聚乙二醇。

可添加適當口味諸如薄荷腦及左旋薄荷腦、或甜味劑如糖精或糖精鈉至意圖供吸入投藥/鼻內投藥之本發明配方。

- 20 吸入投藥/鼻內投藥配方例如可使用PGLA而調配供即刻釋放及/或改性釋放。改性釋放配方包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、靶定釋放及程式規劃釋放。

於乾粉吸入劑及氣溶膠劑之情況下，單位劑量係利用閥門輸送經過計量之數量來測定。根據本發明之單位典型

係配置成可投予經過計量之數量或每一「噴」含有0.001毫克至10毫克式(1)化合物。總每日劑量典型係於0.001毫克至40毫克之範圍，可以單劑投予，或更常見平分為多劑於一日中投予。

5 式(1)化合物特別適合藉吸入投予。

本發明化合物可呈栓劑、子宮托劑、或浣腸劑劑型而經直腸或經陰道投予。可可脂為傳統栓劑基劑，但若屬適合也可使用其多種替代品。

10 直腸/陰道投藥配方可調配供即刻釋放及/或改性釋放。改性釋放配方包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、靶定釋放及程式規劃釋放。

本發明化合物典型係呈於等張性pH經過調整之無菌食鹽水中之微粉化懸浮液或溶液滴劑形式直接投予眼或耳。其它適合經眼投藥或經耳投藥之配方包括軟膏劑、生物可
15 分解植體(例如吸收性凝膠泡綿、膠原蛋白)及非生物可分解植體(例如聚矽氧)、糊料、透鏡、及顆粒系統或小囊系統，諸如奈米微粒或微脂粒。聚合物諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物例如羥基丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、或甲基纖維素、或非同質多醣聚合物例
20 如奇蘭膠(gelan gum)可與保藏劑諸如氯化苄烷鎊共同摻混。此等配方也可藉離子泳遞送。

經眼/經耳投藥配方可調配成即刻釋放及/或改性釋放。改性釋放配方包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、靶定釋放及程式規劃釋放。

本發明化合物可與可溶性巨分子實體諸如環糊精及其適當衍生物或含聚乙二醇聚合物組合，俾改良其溶解度、溶解速率、口味遮蓋能力、生物利用率及/或安定性供用於前述各種投藥模式。

5 例如發現藥物-環糊精錯合物通常可用於大部分劑型及投藥途徑。可使用包含體錯合物及非包含體錯合物。至於直接與藥物錯合之替代之道，可使用環糊精作為輔助添加劑，亦即作為載劑、稀釋劑或增溶劑。最常用於此等目的者為 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精，其實例可參考國際
10 專利申請案WO 91/11172、WO 94/02518及WO 98/55148。

只要期望投予活性化合物之組合來治療特定疾病或病情，屬於本發明範圍內，兩種或多種藥學組成物，其中至少一種組成物含有根據本發明之化合物，可方便以適合共同投予組成物之套件組形式組合。

15 如此，本發明之套件組包含兩種或多種分開藥學組成物，其中至少一種藥學組成物含有根據本發明之式(1)化合物，以及分開盛裝該等組成物之裝置，諸如容器、分割瓶、或分割鋁箔包。此種套件組之實例為一般熟知用來包裝錠劑、膠囊劑等之泡胞罩胞包裝。

20 本發明之套件組特別適合投予不同劑型，例如供腸道外投藥，用來於不同的劑量間隔投予分開組成物，或用來相對於彼此滴定分開組成物。為了輔助遵從醫囑，套件組典型包含投藥指示，可設置有所謂之記憶輔助。

供投予人類病人，依據投藥模式而定，本發明化合物

之總每日劑量典型係於0.001毫克至5000毫克之範圍。例如靜脈投藥每日劑量只需0.001毫克至40毫克。總每日劑量可以單劑或平分多劑投予，依據醫師的裁決也可落入此處列舉之典型範圍以外。

- 5 此等劑量係依據平均體重約65千克至70千克之個體投予。醫師方便對體重落至此範圍以外之個體諸如嬰兒及老人決定使用劑量。

為了避免疑惑，此處述及「處理」一詞包括述及治療性處理、緩和性處理及預防性處理。

- 10 根據本發明之另一個實施例，式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽、衍生形式或其組成物可與一種或多種有待共同投予病人來獲得特定期望治療性結果諸如治療病理生理上相關疾病之一種或多種額外治療劑組合使用，該等病理或生理相關疾病包括但非限於(i)支氣管縮窄，(ii)發炎，(iii)
15 過敏，(iv)組織破壞，(v)諸如呼吸困難、咳嗽等徵象與症狀。第二種及更多種額外治療劑也可為式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽、衍生形式或組成物，或一種或多種 β_2 激動劑、蕁毒鹼拮抗劑或技藝界已知可用作為 β_2 激動劑或用作為蕁毒鹼拮抗劑之化合物。更典型地，第二種或更多種額外治
20 療劑可選自於不同治療劑類別。

如此處使用，當述及式(1)化合物與一種或多種其它治療劑「共同投藥」、「共同投予」及「組合」時，意圖表示且確實係指下列情況且包括下列情況：

- 式(1)化合物與治療劑之此種組合同時投予有需要治療

之病人，此時此等成分係共同調配成為單一劑型，其係實質上同時釋放該等成分予該病人，

- 式(1)化合物與治療劑之此種組合同時投予有需要治療之病人，此時該等成分係分開調配成分開劑型，分開劑型係實質上同時由病人攝取，該等成分係實質上同時投予病人，
- 式(1)化合物與治療劑之此種組合循序投予有需要治療之病人，此時此等成分係彼此分開調配成分開劑型，該等劑型係由該病人於接續時間投予，各次投藥間有顯著時間間隔，此時該等成分係於實質上不同時間釋放予該病人；以及
- 式(1)化合物與治療劑之此種組合循序投予有需要治療之病人，此時該等成分係共同調配成單一劑型，當劑型係於相同時間及/或不同時間由病人同時投藥、接續投藥、及/或重疊投藥時，該等劑型係以控制方式釋放至該等成分，

此處各部分可藉相同途徑或藉不同途徑投予。

可與式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽、衍生形式或其組成物組合使用之其它治療劑之適當實例包括但非限於：

(a) 5-脂氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂氧合酶活化蛋白質(FLAP)拮抗劑，

(b) 白三烯拮抗劑(LTRA)包括LTB₄、LTC₄、LTD₄、及LTE₄之拮抗劑，

- (c) 組織胺受體拮抗劑包括H1拮抗劑及H3拮抗劑，
- (d) 供解除充血使用 α_1 -及 α_2 -腎上腺素受體激動劑血管縮窄劑擬交感神經作用劑，
- (e) PDE抑制劑，例如PDE3、PDE4及PDE5抑制劑，
- 5 (f) 茶鹼，
- (g) 克洛莫糖酸鈉(sodium cromoglycate)，
- (h) COX抑制劑，包括非選擇性及選擇性COX-1或COX-2抑制劑(NSAID)，
- (i) 前列腺素受體拮抗劑及前列腺素合成酶抑制劑，
- 10 (j) 口服型及吸入型糖皮質激素類，
- (k) 抗內生性發炎實體之單株抗體，
- (l) 抗腫瘤壞死因子(anti-TNF- α)藥劑，
- (m) 黏著分子抑制劑，包括VLA-4拮抗劑，
- (n) 激肽(kinin)-B₁-受體拮抗劑及B₂-受體拮抗劑，
- 15 (o) 免疫抑制劑，
- (p) 基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑，
- (q) 速激肽(Tachykinin) NK₁、NK₂及NK₃受體拮抗劑，
- (r) 彈力蛋白酶抑制劑，
- (s) 腺苷A_{2a}受體激動劑，
- 20 (t) 尿酸酶抑制劑，
- (u) 作用於多巴胺受體之化合物，諸如D₂激動劑，
- (v) NF κ B路徑調節劑例如IKK抑制劑，
- (w) 細胞激素發訊路徑調節劑，諸如p38 MAP激酶，syk激酶或JAK激酶抑制劑，

- (x) 可歸類為黏液分解劑或止咳劑之藥劑，
- (y) 促進對吸入性皮質激素之反應之藥劑，
- (z) 可有效對抗群聚於呼吸道之微生物之抗生素及抗
病毒劑，
- 5 (aa) 前列腺素拮抗劑諸如DP1、DP2或CRTH2拮抗劑，
(bb) HDAC抑制劑，
(cc) PI3激酶抑制劑，
(dd) p38抑制劑，及
(ee) CXCR2拮抗劑。
- 10 根據本發明，以式(1)化合物與下列藥劑之組合為佳：
- H3拮抗劑，
 - PDE4抑制劑，
 - 糖皮質激素類，
 - 腺苷A2a受體激動劑，
- 15 - 細胞激素發訊路徑調節劑，諸如p38 MAP激酶或syk
激酶，或
- 白三烯拮抗劑(LTRA)包括LTB₄、LTC₄、LTD₄及LTE₄
拮抗劑。

根據本發明，式(1)化合物與：

- 20 - 糖皮質激素類，特別為較低系統性副作用之吸入性
糖皮質激素包括普尼松(prednisone)、普尼索隆
(prednisolone)、富路尼索利(flunisolide)、柴西諾隆
(triamcinolone)丙酮化物、貝洛美沙松(beclomethasone)二丙
酸鹽、布迪索尼(budesonide)、富路提卡松(fluticasone)丙二

酸鹽、西雷索尼(ciclesonide)及莫美他松(mometasone)糠酸鹽，

之組合為又更佳。

須了解此處述及處理皆包括治療性處理、緩和性處理
5 及預防性處理。

式(1)化合物可與 β_2 受體及膽鹼激素蕈毒鹼受體交互作用，因此具有寬廣範圍之治療用途，容後詳述，原因在於 β_2 受體及蕈毒鹼受體於全部哺乳動物之生理上扮演重要角色。

10 因此，本發明之又一態樣係有關式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽、衍生形式或其組成物用於治療其中涉及 β_2 受體及/或蕈毒鹼受體之疾病、病症及病情。更特別，本發明亦係關於式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽、衍生形式或其組成物用於選自於下列所組成之組群之疾病、病症及
15 病情之治療：

- 任何類型、病因、或發病機轉之氣喘，特別為屬於選自於下列所組成之組群之氣喘：異位性氣喘、非異位性氣喘、過敏性氣喘、異位性支氣管性IgE媒介之氣喘、支氣管氣喘、必需性氣喘、真性氣喘、經由病理
20 生理障礙所引發的內因性氣喘、經由環境因子所引發之外因性氣喘、未知起因或並不明顯起因之必需性氣喘、非異位性氣喘、支氣管氣喘、肺氣腫性氣喘、運動誘發氣喘、過敏原誘發氣喘、冷空氣誘發氣喘、職業性氣喘、經由細菌、真菌、原蟲或病毒感染所引發

- 的感染性氣喘、非過敏性氣喘、初發氣喘、喘鳴嬰兒症候群、及細支氣管炎，
- 慢性或急性支氣管縮窄、慢性支氣管炎、小型呼吸道縮窄及肺氣腫，
- 5
- 任何類型、病因或發病機轉之阻塞性呼吸道疾病或發炎型呼吸道疾病，特別為選自於下列所組成之組群之阻塞性或發炎性呼吸道疾病：慢性嗜伊紅血球增多性肺炎、慢性阻塞性肺疾(COPD)、COPD包括慢性支氣管炎之COPD、與COPD相關聯或非關聯之肺氣腫或呼吸困難、以不可逆性進行性呼吸道阻塞為特徵之COPD、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、由於其它藥物治療所導致呼吸道高度反應性惡化、及與肺高壓相關聯之呼吸道疾病，
- 10
- 任何類型、病因、或發病機轉之支氣管炎，特別為選自於下列所組成之組群之支氣管炎：急性支氣管炎、急性喉氣管支氣管炎、花生型支氣管炎、卡他型支氣管炎、真性支氣管炎、乾性支氣管炎、感染性氣喘之支氣管炎、生產性支氣管炎、葡萄球菌性支氣管炎或鏈球菌性支氣管炎、及囊性支氣管炎，
- 15
- 急性肺損傷，
- 20
- 任何類型、病因、或發病機轉之支氣管擴張症，特別為選自於下列所組成之組群之支氣管擴張症：圓柱形支氣管擴張症、囊性支氣管擴張症、梭形支氣管擴張症、細支氣管擴張症、囊腫性支氣管擴張症、乾性支

氣管擴張症、及濾泡性支氣管擴張症。

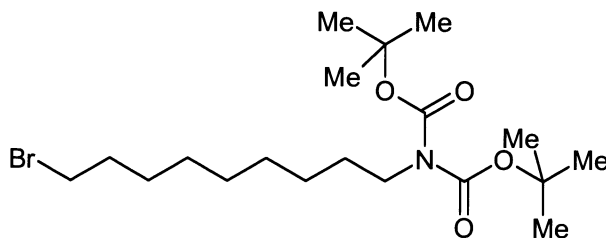
本發明之又一態樣亦係關於式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽、衍生形式或組成物用於製造具有β2激動劑活性及蕁毒鹼拮抗劑活性之藥物。特別，本發明係有關式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽、衍生形式或組成物用於製造涉及β2受體及蕁毒鹼受體之疾病及/或病情，特別為前文列舉之疾病及/或病情之治療用藥。

結果，本發明提供一種使用有效量之式(1)化合物或其藥學上可接受之鹽、衍生形式或組成物治療哺乳類包括人類之特別感興趣之方法。精確言之，本發明提供一種於哺乳動物包括人類治療涉及β2受體及蕁毒鹼受體之疾病及/或病情，特別為前文列舉之疾病及/或病情之特別令人感興趣之治療方法，包含對該哺乳動物投予有效量之式(1)化合物、其藥學上可接受之鹽及/或衍生形式。

下列實例舉例說明式(1)化合物之製備：

製備例1

(9-溴-壬基)-二胺基甲酸第三丁酯



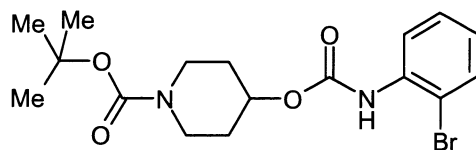
氫化鈉(1.31克，60%於油之分散液，30.0毫莫耳)於0°C於氮下一次添加至亞胺基二胺基甲酸二第三丁酯(6.50克，30.0毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)之經攪拌之溶

液。反應於0°C攪拌5分鐘，然後於室溫攪拌30分鐘。反應冷卻至0°C，逐滴加入1,9-二溴壬烷(8.60克，30.0毫莫耳)。讓反應溫熱至室溫及攪拌3日。小心添加乙醚(50毫升)及水(20毫升)，分離有機層，水層以乙醚(50毫升)洗滌，組合有機層經脫水(硫酸鎂)，於減壓下去除溶劑獲得澄清油。油於矽氧凝膠上藉管柱層析術純化，以乙醚：己烷(10/90體積比)洗提，獲得標題化合物，呈無色油，5.80克。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.30 (10H, m), 1.50 (20H, m), 1.83 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.58 (2H, t) ppm。

10 製備例2

4-({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

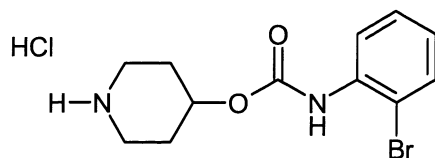


1-第三丁氧羰基-4-羥基哌啶(1.00克，5.00毫莫耳)溶解於二氯甲烷(10毫升)，添加三乙基胺(0.70毫升，5.00毫莫耳)，反應於室溫攪拌30分鐘。以5分鐘時間逐滴添加異氰酸2-溴苯酯(1.00克，5.00毫莫耳)於二氯甲烷(5毫升)之溶液，反應於室溫放置12小時。於減壓下去除溶劑，獲得油性固體，油性固體於戊烷(20毫升)調成料漿10分鐘，固體經過濾出，獲得標題化合物，呈白色固體，1.35克。

20 LRMS (APCI): m/z 299 $[\text{M-boc}+\text{H}]^+$ 。

製備例3

(2-溴苯基)胺基甲酸哌啶-4-基酯鹽酸鹽

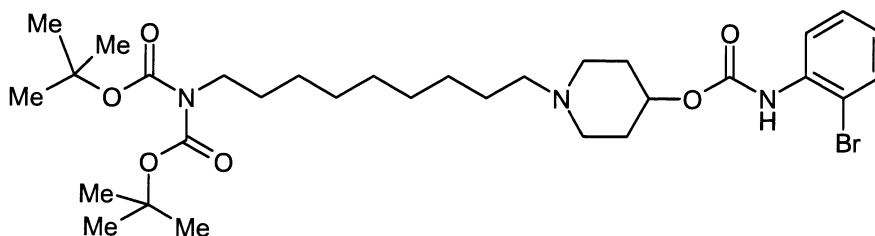


4-({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯
(製備例2, 35.0克, 88.0毫莫耳)溶解於鹽酸(175毫升, 4M
於二噁吡喃溶液)反應於室溫攪拌30分鐘。於減壓下去除溶
5 劑, 所得固體於乙醚(100毫升)調成料漿30分鐘。藉過濾分
離固體, 獲得標題化合物, 呈白色固體, 27.3克。

LRMS (APCI): m/z 299 $[M+H]^+$ 。

製備例4

{9-[4-({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)哌啶-1-基]壬基}鹽亞
10 胺基二碳酸二第三丁酯



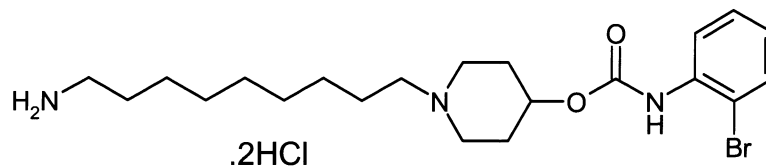
(2-溴苯基)胺基甲酸哌啶-4-基酯鹽酸鹽(製備例3, 4.85
克, 14.5毫莫耳)懸浮於乙腈(40毫升), 於其中於室溫添加
三乙基胺(4.00毫升, 28.9毫莫耳)。逐滴加入(9-溴-壬基)-
15 二胺基甲酸第三丁酯(製備例1, 6.10克, 14.4毫莫耳)於乙腈
(20毫升)之溶液, 反應於50°C加熱12小時。反應冷卻至室
溫, 於減壓下去除溶劑, 殘餘物溶解於二氯甲烷(300毫升)。
有機層以飽和水性碳酸氫鈉(2×200毫升)及水(150毫升)洗
滌, 脫水(硫酸鎂)及於減壓下去除溶劑獲得油。油於矽氧凝

膠上藉管柱層析術純化，以戊烷：乙酸乙酯(50/50體積比)洗提，獲得標題化合物，6.50克。

LRMS (APCI) : m/z 642 $[M+H]^+$ 。

製備例5

5 (2-溴苯基)胺基甲酸1-(9-胺基壬基)哌啶-4-基酯二鹽酸鹽

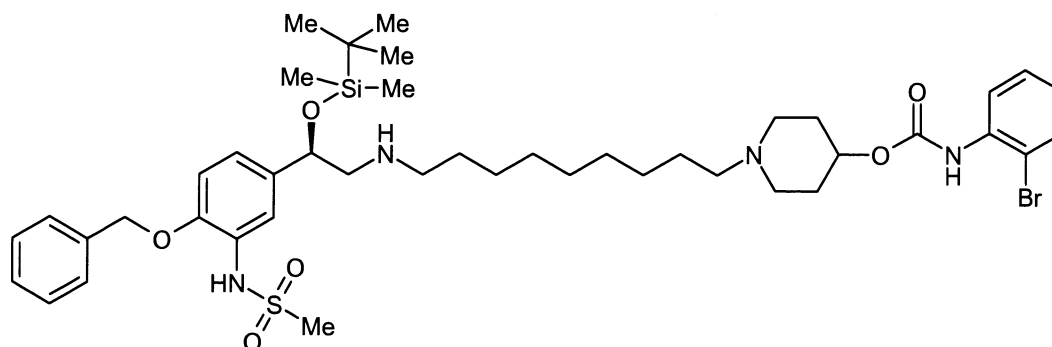


{9-[4-({[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)哌啶-1-基]壬基}醯亞胺基二碳酸二第三丁酯(製備例4，20.0克，31毫莫耳)溶解於二噁吡(200毫升)，於室溫一次添加鹽酸(160毫升4M於二噁吡之溶液)。白色固體沉澱出，加水(50毫升)來溶解固體。反應於室溫攪拌24小時，於減壓下去除溶劑，獲得標題化合物，呈灰白色固體，18.3克。

LRMS (APCI) : m/z 441 $[M+H]^+$ 。

製備例6

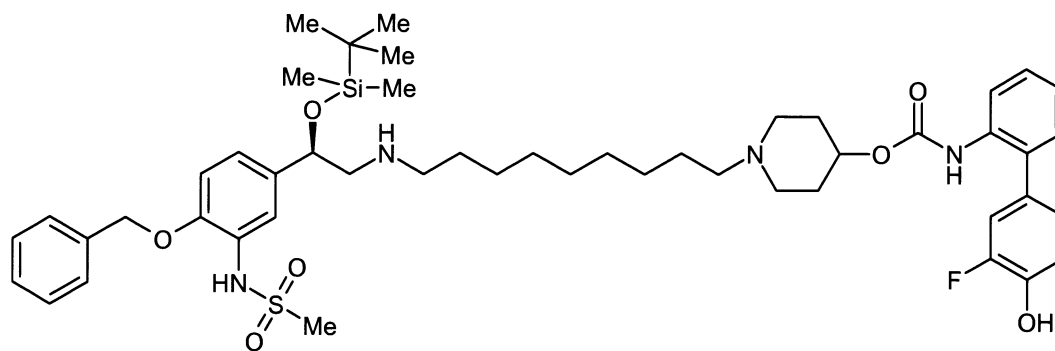
15 (2-溴苯基)胺基甲酸1-(9-{{(2R)-2-{{4-(苄氧基)-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-2-{{第三丁基(二甲基)矽烷基}氧基}乙基}胺基}壬基)哌啶-4-基酯



(2-溴苯基)胺基甲酸1-(9-胺基壬基)哌啶-4-基酯二鹽酸鹽(製備例5, 16.0克, 31.2毫莫耳)及N-{2-(苄氧基)-5-[(1R)-2-溴-1-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基]苯基}甲磺醯胺(WO2005/080324, 16.1克, 31.2毫莫耳)及碳酸氫鈉(13.1克, 156毫莫耳)於90°C於乙腈(200毫升)加熱72小時。反應冷卻至室溫, 倒至水(20毫升)及乙酸乙酯(50毫升)上, 有機層經分離, 水層以乙酸乙酯(2×40毫升)萃取。組合有機層經脫水(硫酸鈉)及於減壓下去除溶劑, 獲得褐色油。油於矽氧凝膠上藉管柱層析術純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 氬(98/2/1 10 體積比)洗提, 獲得標題化合物, 呈無色膠狀物, 16.5克。LRMS(ES): m/z 877,875 [M+H]⁺。

製備例7

(3'-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-{4-(苄氧基)-3-[(甲磺醯基)胺基]苯基}-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯



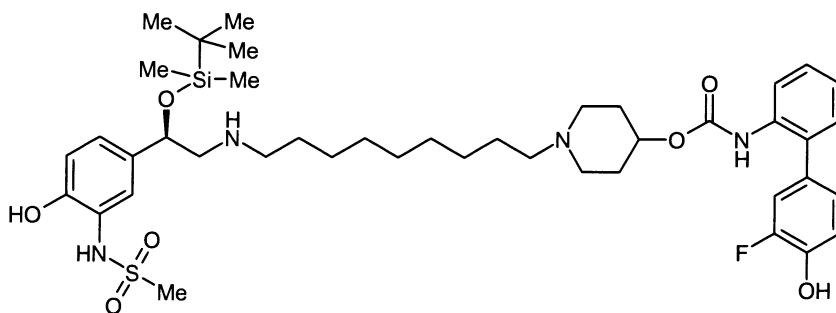
(2-溴苯基)胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-{4-(苄氧基)-3-[(甲磺醯基)胺基]苯基}-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯(製備例6, 450毫克, 0.52毫莫耳), 4-羥基-3-氟苯基二羥基硼酸(136毫克, 0.87毫莫耳),

碳酸鈉(164毫克, 1.54毫莫耳), 乙酸鈮(7毫克, 0.03毫莫耳) 及三(鄰-甲苯基)膦(18毫克, 0.06毫莫耳)於80°C於氮下於二甲氧基乙烷(8毫升)加熱12小時。反應冷卻至室溫, 以飽和水性碳酸氫鈉(2×30毫升)、食鹽水(30毫升)洗滌, 脫水(硫酸鎂)及於減壓下去除溶劑。殘餘物於矽氧凝膠上藉管柱層析術純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 氮(95/5/0.5體積比)洗提, 獲得標題化合物, 呈褐色固體, 289毫克。

LRMS (ES): m/z 906 $[M+H]^+$ 。

製備例8

10 (3'-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]-2-[[4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基]乙基]胺基]壬基)哌啶-4-基酯



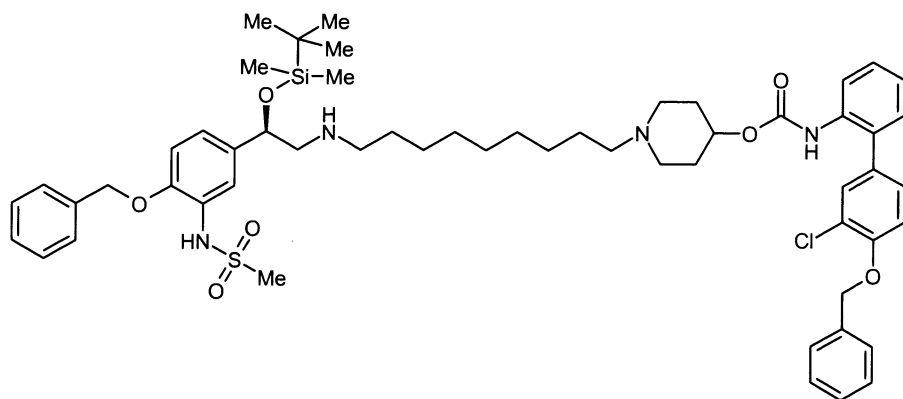
(3'-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-[[4-(苄
15 氧基)-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基]-2-[[第三丁基(二甲基)矽
烷基]氧基]乙基]胺基]壬基)哌啶-4-基酯(製備例7, 289毫
克, 0.32毫莫耳)溶解於甲醇(10毫升), 一次添加甲酸銨(403
毫克, 6.38毫莫耳)及氫氧化鈮(45毫克)。反應回流加熱1小
時, 冷卻至室溫, 進一步添加甲酸銨(100毫克)及氫氧化鈮
20 (10毫克)。反應回流加熱1小時, 冷卻至室溫, 經亞伯西

(Arbocel)過濾去除催化劑。濾液以乙酸乙酯(15毫升)稀釋，以飽和水性碳酸氫鈉(15毫升)、食鹽水(15毫升)洗滌，及脫水(硫酸鎂)。於減壓下去除溶劑，獲得標題化合物，呈褐色油，264毫克。

5 LRMS (ES) : m/z 816 $[M+H]^+$ 。

製備例9

[4'-(苄氧基)-3'-氯聯苯-2-基]胺基甲酸1-(9-{[(2R)-2-{4-(苄氧基)-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯



10

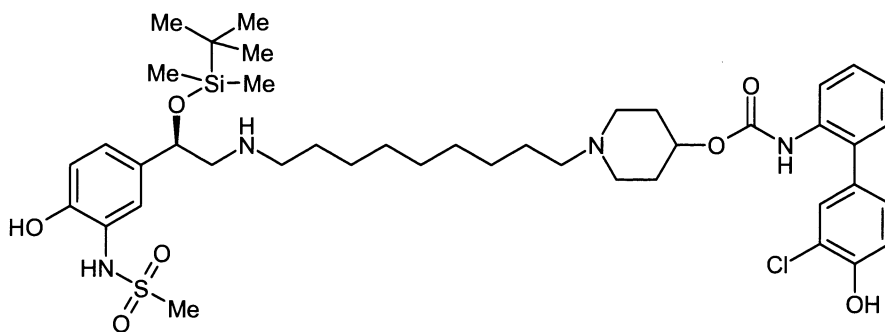
(2-溴苯基)胺基甲酸1-(9-{[(2R)-2-{4-(苄氧基)-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯(製備例6，1000毫克，1.14毫莫耳)，4-(苄氧基)-3-氯苯基二羥基硼酸(450毫克，1.72毫莫耳)，碳酸鈉(485毫克，4.58毫莫耳)，乙酸鈣(20毫克，0.07毫莫耳)及三(鄰-甲苯基)膦(42毫克，0.14毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)於100°C於微波條件下加熱10分鐘。反應冷卻至室溫，經西來特過濾，添加乙酸乙酯(25毫升)。有機層以水(50毫升)洗滌，脫水(硫酸鎂)及於減壓下去除溶

劑。殘餘物於矽氧凝膠上藉管柱層析術純化，以二氯甲烷：
 甲醇：氬(95/5/0.5體積比)洗提，獲得標題化合物，呈黃色
 油，1.06克。

LRMS (ES) : m/z 1012 $[M+H]^+$ 。

5 製備例10

(3'-氯-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯

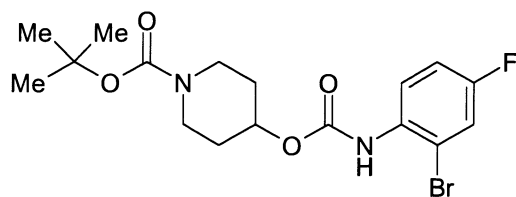


- 10 [4'-(苄氧基)-3'-氯聯苯-2-基]胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-{4-(苄氧基)-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯(製備例9, 1.50克, 1.48毫莫耳)溶解於第三丁基甲基醚(50毫升), 一次加入10%鈀/碳(25毫克)。反應於室溫於10 psi氫化2小
 15 時, 及於15 psi氫化1.5小時。通過亞伯西過濾去除催化劑, 於減壓下去除溶劑, 獲得標題化合物, 呈淡黃色固體, 1.08克。

LRMS (ES) : m/z 832 $[M+H]^+$ 。

製備例11

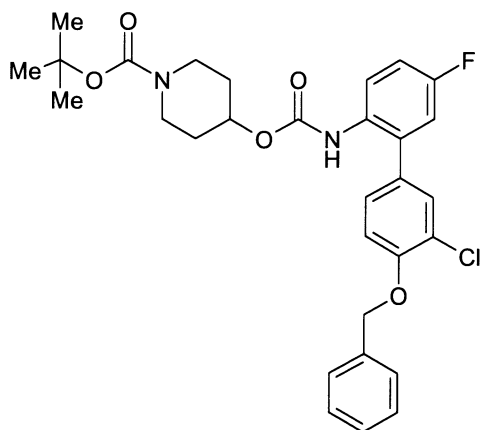
- 20 4-([[2-溴-4-氯苯基]胺基]羰基}氧基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



二苯基磷醯疊氮(1.26克，4.57毫莫耳)添加至2-溴-4-氟-
 -苯甲酸(1克，4.57毫莫耳)及三乙基胺(0.953毫升，6.85毫莫
 耳)於甲苯(80毫升)之溶液，反應加熱至60°C 10分鐘。以20
 5 分鐘時間逐滴添加4-羥基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.919克，
 4.57毫莫耳)於甲苯(20毫升)之溶液。反應混合物於60°C 於
 氮下加熱8小時。真空去除反應溶劑。殘餘物溶解於乙酸乙
 酯(50毫升)，以水(30毫升)洗滌。有機層經分離，然後水層
 以乙酸乙酯(50毫升)洗滌。組合有機層經脫水(硫酸鈉)及於
 10 減壓下濃縮，獲得黃色油。油於矽氧凝膠上藉管柱層析術純
 化，以乙酸乙酯：庚烷(10/90體積比)洗提，獲得乙酸乙酯：
 庚烷(30/70體積比)，獲得標題化合物，呈無色油，1.35克。
 LRMS (ESI)：m/z 317/319 [(M-BOC)H⁺

製備例12

15 4-[(4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基}羰基)氧基]哌
 啶-1-羧酸第三丁酯

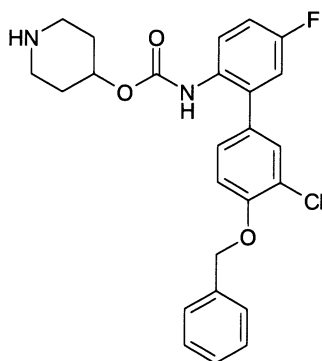


4-({[(2-溴-4-氟苯基)胺基]羰基}氧基)哌啶-1-羧酸第三
 丁酯(1.25克, 2.99毫莫耳)(製備例11), (4-苄氧基-3-氯苯基)
 二羥基硼酸(1克, 4.19毫莫耳), 鈹(0), 肆(三苯基磷)(0.346
 5 克, 0.3毫莫耳), 碳酸鈉(0.889克, 8.39毫莫耳), 二甲基甲
 醯胺(15毫升)及水(4毫升)經組合及加熱至105°C 5小時。添
 加乙醚(150毫升)至反應混合物, 以水(30毫升)洗滌。有機
 層經分離及水層以乙醚(2×150毫升)洗滌。有機層經組合,
 脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮, 獲得綠色油。油於矽氧凝膠
 10 上藉管柱層析術純化, 以乙酸乙酯: 庚烷(10/90體積比)至
 乙酸乙酯: 庚烷(30/70體積比)洗提, 獲得標題化合物, 呈
 嗶嘰色泡沫體, 0.9克。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 1.42 (9H, s), 1.44 (9H, s),
 3.54 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.72 (1H, m), 5.23
 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.31 (1H,
 15 m), 7.38 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.48 (2H, m) ppm。

製備例13

[4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基甲酸哌啶-4-基酯



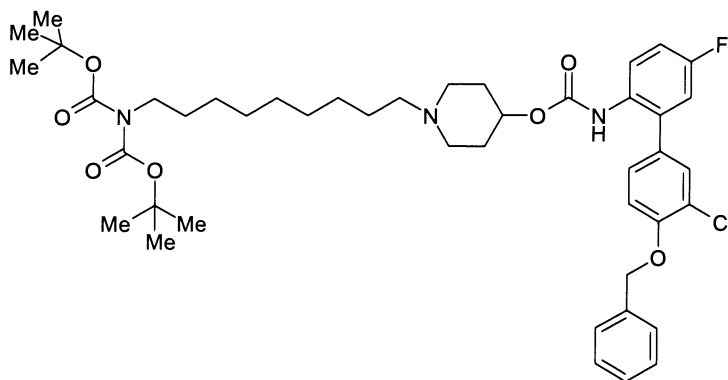
4-([4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基)羰基)氧
 20 基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.9克, 1.621毫莫耳)(製備例12)

及0.4M氯化氫於1,4-二噁吡(10毫升)之溶液經組合及於周圍溫度於氮下攪拌2小時。於減壓下去除溶劑。小心添加飽和碳酸氫鈉溶液(20毫升)。產物萃取入乙酸乙酯(2×30毫升)，脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮，獲得標題化合物呈黃色油，0.801克。

LRMS (ESI) : m/z 455 $[M+H]^+$

製備例14

(9-{4-[(4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基}羰基)氧基]哌啶-1-基}壬基)醯亞胺基二碳酸二第三丁酯



10

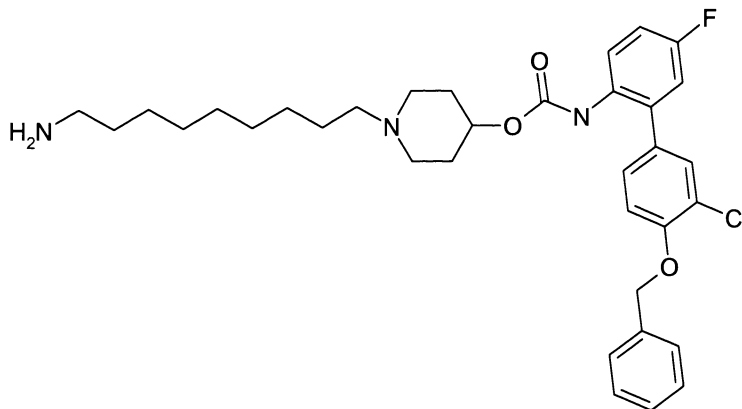
[4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基甲酸哌啶-4-基酯(0.801克，1.761毫莫耳)(製備例13)，(9-溴-壬基)-二胺基甲酸第三丁酯(0.744克，1.761毫莫耳)(製備例1)及碳酸氫鈉(0.444克，5.28毫莫耳)懸浮於乙腈(25毫升)。反應混合物於氮下加熱至75°C 9小時。反應混合物於減壓下濃縮，然後溶解於乙酸乙酯(30毫升)及以水(20毫升)洗滌。乙酸乙酯層經脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮獲得黃色油。此油於矽氧凝膠上藉管柱層析術純化，以二氯甲烷：甲醇：880氫(98/2/0.2至96/4/0.4體積比)洗提，獲得標題化合物，呈白色泡沫體，0.706克。

20

LRMS (APCI) : m/z 796 $[M+H]^+$, 818 $[M+Na]^+$ 。

製備例15

[4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基甲酸1-(9-胺基壬基)哌啶-4-基酯



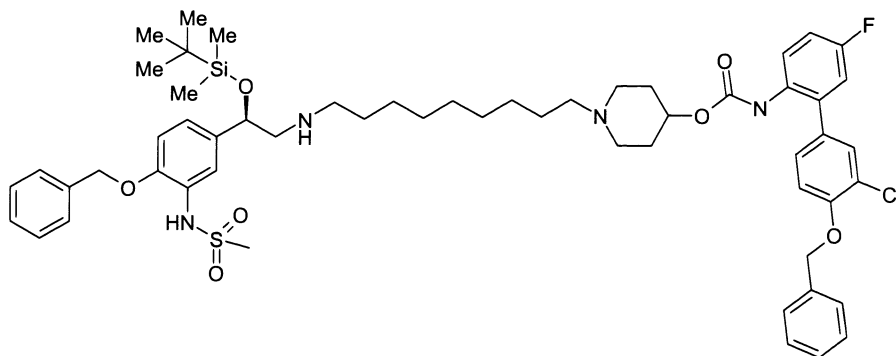
5

(9-{4-[[[4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基}羰基]氧基]哌啶-1-基}壬基)醯亞胺基二碳酸二第三丁酯(0.706克, 0.8865毫莫耳) (製備例14)及4.0M氯化氫於1,4-二噁吡之溶液(10毫升)經組合, 及於室溫於氮下攪拌1.5小時。於
10 減壓下去除溶劑。小心添加飽和碳酸氫鈉溶液(20毫升)。產物萃取入乙酸乙酯(2×30毫升), 脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮, 獲得標題化合物, 呈嗶嘰色固體, 0.520克。

LRMS (ESI) : m/z 596 $[M+H]^+$

製備例16

15 [4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-{4-(苄氧基)-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基]胺基}壬基]哌啶-4-基酯

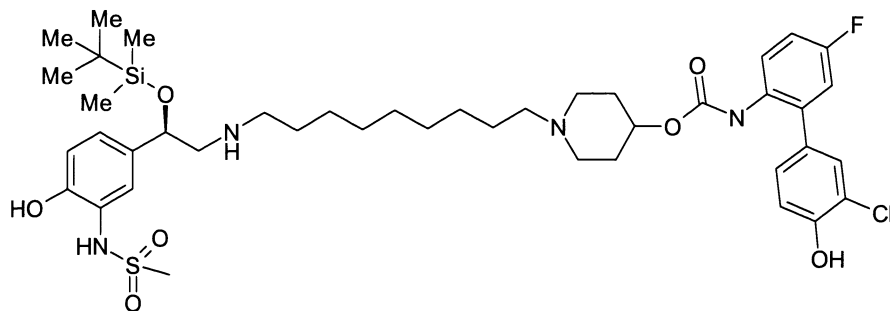


[4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基甲酸 1-(9-胺基
 壬基)哌啶-4-基酯(0.52克, 0.872毫莫耳)(製備例15),
 N-{2-(苄氧基)-5-[(1R)-2-溴-1-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]
 5 氧基}乙基]苯基}甲磺醯胺(WO2005/080324, 0.449克, 0.872
 毫莫耳), 碳酸氫鈉(0.22克, 2.62毫莫耳)及乙腈(7.0毫升)
 經組合, 及於85°C加熱48小時。於減壓下去除溶劑, 留下
 黃色油, 油溶解於乙酸乙酯(30毫升)及以水(30毫升)洗滌。
 有機層經分離, 水層以乙酸乙酯(30毫升)洗滌。有機層經組
 10 合, 脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮, 獲得黃色油。此油於矽
 氧凝膠上藉管柱層析術純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 880氬
 (98/2/0.2至96/4/0.4體積比)洗提, 獲得標題化合物呈黃色
 油, 0.4克。

LRMS (ESI): m/z 1030 $[M+H]^+$

15 製備例17

(3'-氯-5-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸 1-(9-[[[(2R)-2-[[第
 三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2-[[4-羥基-3-[(甲基磺醯基)
 胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯

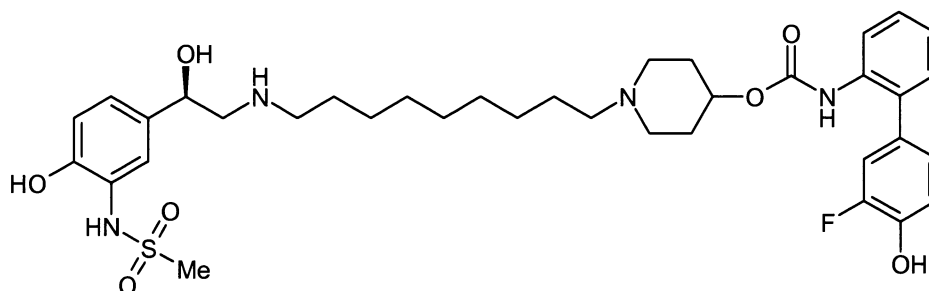


[4'-(苄氧基)-3'-氯-5-氟聯苯-2-基]胺基甲酸1-(9-
 5 {[(2R)-2-{4-(苄氧基)-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}-2-{[第三
 丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯
 10 獲得標題化合物，0.222克。

LRMS (ESI) : m/z 849 $[M+H]^+$

實例1

(3'-氯-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-{[(2R)-2-羥基-2-{4-
 15 羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-
 基酯



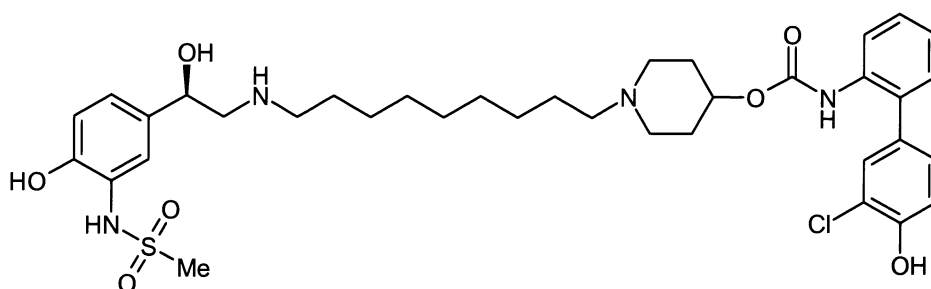
(3'-氯-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-{[(2R)-2-{[第

三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯(製備例8, 264毫克, 0.32毫莫耳)溶解於四氫呋喃(5毫升), 一次添加三乙基胺三氫氟酸鹽(261毫克, 1.62毫莫耳)。反應於室溫攪拌12
 5 小時, 又添加四氫呋喃(6毫升)及880氫(6毫升)。反應攪拌20分鐘, 於減壓下去除溶劑, 添加甲醇(10毫升), 於減壓下去除溶劑。殘餘物於矽氧凝膠上藉管柱層析術純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 880氫(98/2/0.2至87/13/1.3體積比)洗提, 獲得標題化合物, 呈褐色固體, 106毫克。

10 LRMS (ES): m/z 701 $[M+H]^+$ 。

實例2

(3'-氯-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯



15

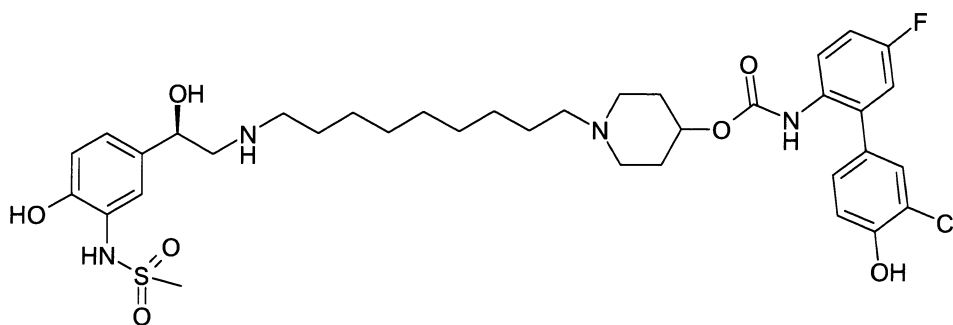
(3'-氯-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯(製備例10, 1.08克, 1.30毫莫耳)溶解於甲醇(30毫升)及一次添加三乙基胺三氫氟酸鹽(230毫克, 1.43毫莫耳)。反應於室溫攪拌12小
 20 時, 又加入三乙基胺三氫氟酸鹽(230毫克, 1.43毫莫耳),

反應於室溫攪拌12小時。於減壓下去除溶劑，殘餘物於矽氧凝膠上藉管柱層析術純化，以二氯甲烷：甲醇：880氬(95/5/0.5體積比)洗提，獲得標題化合物，呈白色泡沫體，200毫克。

5 LRMS (ES) : m/z 717,719 $[M+H]^+$ 。

實例3

(3'-氯-5-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-{(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯



10

(3'-氯-5-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-{(2R)-2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯(0.222克，0.261毫莫耳)(製備例17)溶解於四氫呋喃(4毫升)。添加三乙基胺參氫氟酸鹽(0.213毫升，1.31毫莫耳)，反應混合物於室溫攪拌4小時。加入880氬(0.1毫升)，然後反應混合物以二氯甲烷(30毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。有機層經分離，水層以二氯甲烷(30毫升)洗滌。有機層經組合，脫水(硫酸鈉)及於減壓下濃縮，獲得啡嘰色固體。此固體於矽氧凝膠上藉管柱層析術純化，以二氯甲烷：甲醇：880氬(95/5/0.5

15

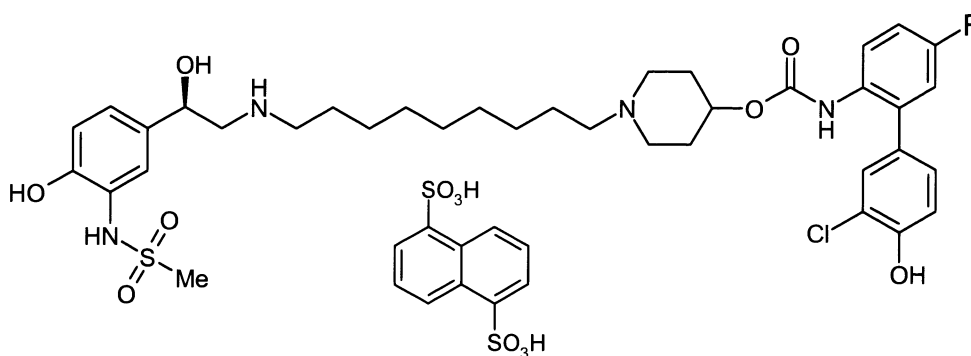
20

至80/20/2體積比)洗提,獲得標題化合物,呈白色固體,0.095克。

LRMS (ESI) : 735 [M+H]⁺

實例4

- 5 (3'-氯-5-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-{{(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基}胺基}壬基)哌啶-4-基酯萘1,5-二磺酸鹽

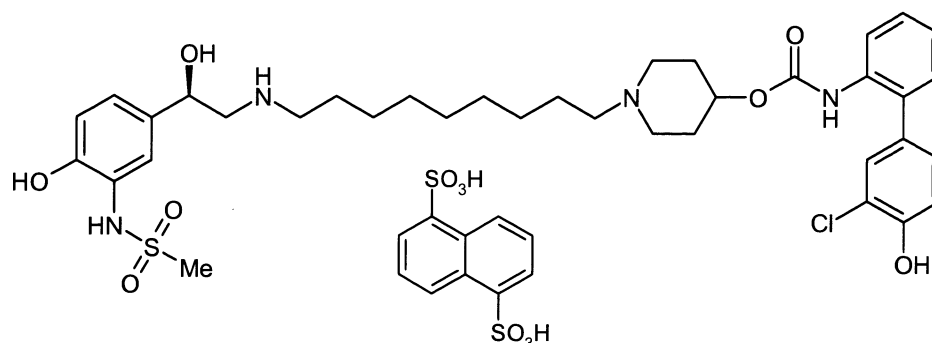


- (3'-氯-5-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-{{(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基}胺基}壬基)哌啶-4-基酯(0.027克, 0.0367毫莫耳)(實例3)溶解於甲醇(10毫升)。添加1,5-萘二磺酸四水合物(0.0132克, 0.0367毫莫耳)於甲醇(1毫升)之溶液, 溶液於周圍溫度儲存65小時。由混合物中過濾出標題產物(白色結晶固體), 於減壓下脫水, 0.004克。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 2.94 (3H, s-NHSO₂Me之診斷峰), 9.01 (2H, d-萘質子之診斷峰)ppm。

實例5

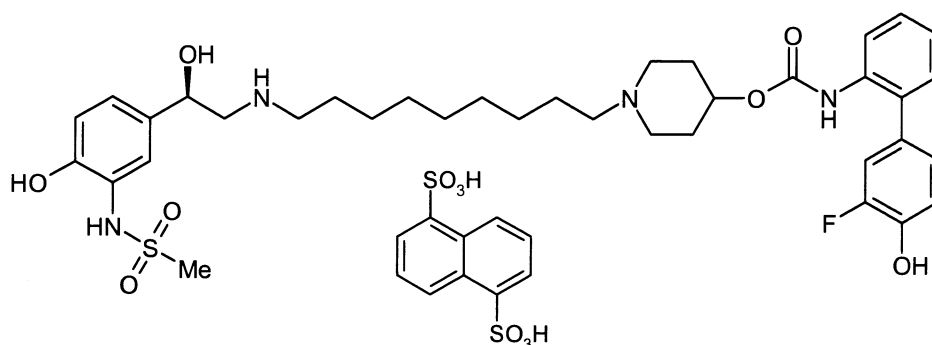
- 20 (3'-氯-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-{{(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基}胺基}壬基)哌啶-4-

基酯萘1,5-二磺酸鹽

- (3'-氯-4'-羥基聯苯-2-基)氨基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)氨基]苯基}乙基]氨基}壬基]哌啶-4-基酯(120毫克, 0.17毫莫耳)(實例2)溶解於甲醇(4毫升)。添加1,5-萘二磺酸四水合物(60毫克, 0.17毫莫耳)於甲醇(2毫升)之溶液, 溶液於周圍溫度儲存至形成白色沉澱(5小時)。混合物經過濾, 以冷甲醇洗滌, 於減壓下脫水, 獲得標題化合物(68毫克), 呈白色結晶固體。
- 10 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 2.93 (3H, s-NHSO₂Me之診斷峰), 9.01 (2H, d-萘質子之診斷峰)ppm。

實例6

(3'-氟-4'-羥基聯苯-2-基)氨基甲酸1-(9-[[[(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)氨基]苯基}乙基]氨基}壬基]哌啶-4-

15 基酯萘1,5-二磺酸鹽

(3'-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-{[(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯(160毫克, 0.23毫莫耳)(實例1)溶解於甲醇(20毫升)。添加1,5-萘二磺酸四水合物(66毫克, 0.23毫莫耳)於甲

5 醇(5毫升)之溶液, 溶液放置96小時, 隨後於旋轉蒸發器上移除約半量甲醇。混合物加熱至70°C 5分鐘, 達成完全溶解, 然後讓其緩慢達到室溫隔夜。形成的沉澱經過濾出, 於減壓下乾燥, 獲得標題化合物(40毫克), 呈淡褐色結晶固體。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.95 (3H, s-NHSO₂Me之診斷峰), 8.88 (2H, d-萘質子之診斷峰)ppm。

使用全細胞 β -內醯胺酶通報子檢定分析於可表現hM₃受體之CHO細胞進行拮抗劑活性之功能評估

細胞培養

15 可重組表現人蕁毒鹼M₃受體之CHO(中國倉鼠卵巢)細胞轉移感染NFAT $_{\beta}$ -Lac-Zeo質體。細胞於DMEM生長, DMEM中含有古他美克斯(Glutamax)-1, 補充25mM HEPES(生命技術32430-027), 含有10% FCS(胎牛血清; 西格瑪(Sigma) F-7524)、1nM焦丙酮酸鈉(西格瑪S-8636)、

20 NEAA(非必需胺基酸; 印維多金(Invitrogen) 11140-035)及200微克/毫升日歐辛(Zeocin)(印維多金R250-01)。

hM₃ β -Lac檢定分析方案

當細胞達到80-90%融合度時, 使用不含酵素之細胞溶解溶液(生命技術13151-014)與細胞於37°C於含5%二氧化

碳之大氣下共同培養5分鐘，收穫細胞接受檢定分析。脫離之細胞收集於溫熱生長培養基內，於2000rpm離心10分鐘，於PBS(磷酸鹽緩衝食鹽水；生命技術14190-094)洗滌，恰於前文說明再度離心。細胞以 2×10^5 細胞/毫升再度懸浮於生長培養基(組成係如前文說明)。20微升細胞懸浮液添加至384孔黑色透明底板(格瑞諾拜歐彎(Greiner Bio One) 781091-PFI)之各孔。所使用之檢定分析緩衝液為補充0.05%普隆尼克(Pluronic) F-127(西格瑪9003-11-6)及2.5% DMSO之PBS。蕁毒鹼M₃受體發訊係使用80nM胺基甲醯基膽鹼(亞利希(Aldrich) N240-9)與細胞於37°C /5%二氧化碳共同培養4小時刺激，於培養期結束時使用堤肯(Tecan) (史佩查弗洛(SpectraFluor+)孔板讀取器監視)(λ -激光405奈米，發光450奈米及503奈米)。試驗化合物於4小時培養期起點添加至檢定分析，化合物活性係以濃度相依性抑制胺基甲醯基膽鹼誘生訊息之變化進行測量。將抑制曲線作圖，使用4-參數曲線匹配來產生IC₅₀值，使用陳-普路索夫(Cheng-Prusoff)校正轉成Ki值，及對檢定分析之胺基甲醯基膽鹼轉成K_D值。使用全細胞螢光素酶通報子檢定分析於表現hB₂受體之CHO細胞進行激動劑強度及功效之功能評估

20 細胞培養

重組表現人腎上腺素激性B₂受體之CHO(中國倉鼠卵巢)細胞且轉移感染有螢光素酶通報子基因，CHO細胞係維持於生長培養基上，培養基組成為F12：DMEM(西格瑪D6421)含有10%胎牛血清(FBS：西格瑪F03921)，10微克/

毫升普羅黴素(puromycin) (西格瑪N277698), 0.5毫克/毫升吉內提辛(Geneticin)G418(西格瑪G7034)及2mM L-麩胺(西格瑪G7513)。細胞於37°C於含5%二氧化碳之氣氛維持於無菌條件下。

5 hB2螢光素酶檢定分析方案

細胞達到80-90%融合度時，細胞收穫供檢定分析，使用不含酶之細胞溶解溶液(生命科學13151-014)與細胞於37°C於含5%二氧化碳之氣氛共同培養5分鐘。脫離之細胞收集於溫熱生長培養基(組成如前述)，再度懸浮於檢定分析培養基[F12: DMEM(西格瑪D6421)含有1%胎牛血清(FBS: 西格瑪F03921), 10微克/毫升普羅黴素(西格瑪N277698), 0.5毫克/毫升吉內提辛G418(西格瑪G7034)及2mM L-麩胺(西格瑪G7513)]獲得存活細胞濃度 1×10^6 細胞/毫升。10微升此懸浮液添加至經過組織培養處理之低量384孔板(格瑞諾788073)之各孔，孔板於含5%二氧化碳之氣氛下於37°C培養2小時。試驗化合物之濃度範圍係於含0.05%普隆尼克F-127(西格瑪P2443)及2.5% DMSO之磷酸鹽緩衝食鹽水中準備。添加2微升各試驗濃度至適當384孔孔板，送回培育器又經4小時時間。培養時間結束時，添加4微升史特迪-格洛(Steady-Glo)試劑(史特迪-格洛螢光素酶檢定分析系統(普羅美加(Promega) E2520))添加至各孔，即刻於利德西克(Leadseeker)孔板讀取器(亞莫山生科公司(Amersham Bioscience))使用660奈米濾光片讀取孔板。濃度效應曲線經過作圖，使用室內資料分析程式，使用4參數彎曲匹配來產

生EC₅₀值。每次檢定分析以艾索普納林(Isoprenaline)作為參考標準。

實例1及實例2係根據前文揭示之檢定分析試驗，獲得下列結果：

實例	EC ₅₀ -β2 (nM)	IC ₅₀ -M3 (nM)
1	1.01 (n=2)	2.93 (n=2)
2	0.133 (n=3)	0.725 (n=6)
3	0.252 (n=5)	1.07 (n=3)

5 **【圖式簡單說明】**

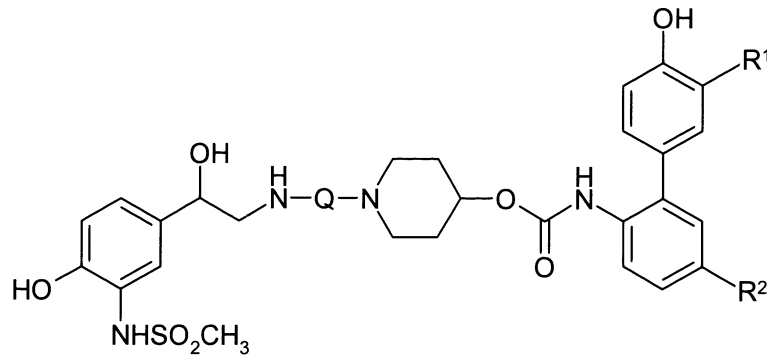
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

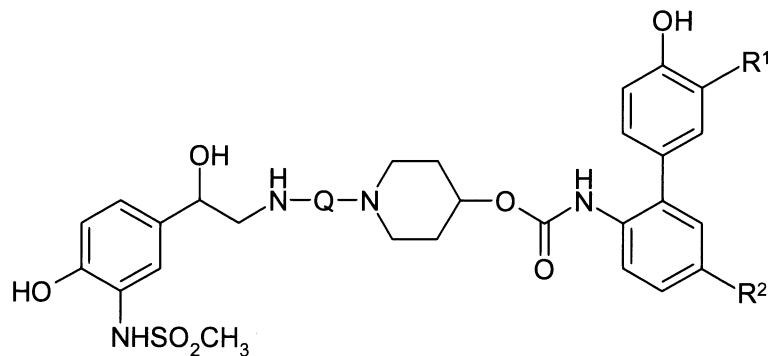
本發明係關於式(1)化合物



及此等衍生物之製法、其製備用之中間物、含有此等衍生物之組成物及此等衍生物之用途。根據本發明之化合物可用於多種疾病、病症及病情，特別為感染、過敏及呼吸疾病、病症及病情。

六、英文發明摘要：

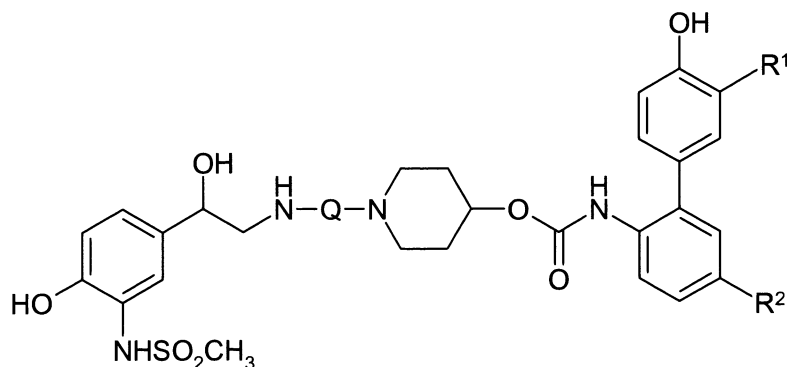
The invention relates to compounds of formula (1)



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

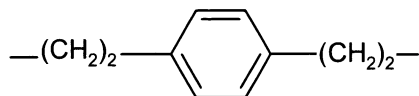
十、申請專利範圍：

1. 一種通式(1)化合物：



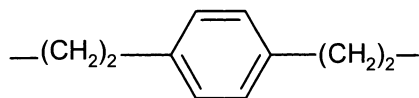
其中

- 5 R^1 為鹵原子，
 R^2 為H或鹵原子，及
 Q係選自於 $-(CH_2)_9-$ 或



或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

- 10 2. 如申請專利範圍第1項之化合物、或其藥學上可接受之
 鹽或溶劑合物，其中 R^1 為F。
 3. 如申請專利範圍第1項之化合物、或其藥學上可接受之
 鹽或溶劑合物，其中 R^1 為Cl。
 4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物、或其藥學
 15 上可接受之鹽或溶劑合物，其中Q為 $-(CH_2)_9-$ 。
 5. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物、或其藥學
 上可接受之鹽或溶劑合物，其中Q為



6. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物、或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R²為H。
7. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物、或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R²為F。
- 5 8. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物之R立體異構物、或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自於下列化合物所組成之組群
- 10 (3'-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-([(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯，
- (3'-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-([(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯，
- 15 (3'-氟-5-氟-4'-羥基聯苯-2-基)胺基甲酸1-(9-([(2R)-2-羥基-2-{4-羥基-3-[(甲基磺醯基)胺基]苯基}乙基]胺基}壬基)哌啶-4-基酯，
- 或若屬適當，其藥學上可接受之鹽，及/或其溶劑合物。
- 20 10. 一種藥學組成物，包含至少有效量之如申請專利範圍第1至9項中任一項所述之式(1)化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
11. 如申請專利範圍第10項之藥學組成物，進一步包含一種或多種藥學上可接受之賦形劑及/或添加劑。

12. 如申請專利範圍第1至9項中任一項所述之式(1)化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用作為藥物。
13. 如申請專利範圍第1至9項中任一項所述之式(1)化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療其中涉及 $\beta 2$ 受體及M3受體之疾病、病症及病情。
14. 如申請專利範圍第1至9項中任一項所述之式(1)化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療選自於下列所組成之組群之疾病、病症及病情：
- 任何類型、病因、或發病機轉之氣喘，特別為屬於選自於下列所組成之組群之氣喘：異位性氣喘、非異位性氣喘、過敏性氣喘、異位性支氣管性IgE媒介之氣喘、支氣管氣喘、必需性氣喘、真性氣喘、經由病理生理障礙所引發的內因性氣喘、經由環境因子所引發之外因性氣喘、未知起因或並不明顯起因之必需性氣喘、非異位性氣喘、支氣管氣喘、肺氣腫性氣喘、運動誘發氣喘、過敏原誘發氣喘、冷空氣誘發氣喘、職業性氣喘、經由細菌、真菌、原蟲或病毒感染所引發的感染性氣喘、非過敏性氣喘、初發氣喘、喘鳴嬰兒症候群及細支氣管炎，
 - 慢性或急性支氣管縮窄、慢性支氣管炎、小型呼吸道縮窄及肺氣腫，
 - 任何類型、病因或發病機轉之阻塞性呼吸道疾病或發炎型呼吸道疾病，特別為選自於下列所組成之組群之

阻塞性或發炎性呼吸道疾病：慢性嗜伊紅血球增多性肺炎、慢性阻塞性肺疾(COPD)、COPD包括慢性支氣管炎之COPD、與COPD相關聯或非關聯之肺氣腫或呼吸困難、以不可逆性進行性呼吸道阻塞為特徵之COPD、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、由於其它藥物治療所導致呼吸道高度反應性惡化、及與肺高壓相關聯之呼吸道疾病，

- 5
 - 10
 - 15
 - 20
- 任何類型、病因、或發病機轉之支氣管炎，特別為選自於下列所組成之組群之支氣管炎：急性支氣管炎、急性喉氣管支氣管炎、花生型支氣管炎、卡他型支氣管炎、真性支氣管炎、乾性支氣管炎、感染性氣喘之支氣管炎、生產性支氣管炎、葡萄球菌性支氣管炎或鏈球菌性支氣管炎及囊性支氣管炎，
 - 急性肺損傷，
 - 任何類型、病因、或發病機轉之支氣管擴張症，特別為選自於下列所組成之組群之支氣管擴張症：圓柱形支氣管擴張症、囊性支氣管擴張症、梭形支氣管擴張症、細支氣管擴張症、囊腫性支氣管擴張症、乾性支氣管擴張症及濾泡性支氣管擴張症。

15. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項所述之式(1)化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於製造選自於如申請專利範圍第14項所述之組群之疾病、病症及病情治療用藥之用途。

16. 一種治療哺乳動物包括人類之方法，包括以有效量之如

申請專利範圍第1至9項中任一項所述之式(1)化合物
或，其藥學上可接受之鹽或溶劑合物處理該哺乳動物。

17. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項所述之式(1)化
合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物與其它治療劑
之組合物，該等治療劑係選自於：

(a) 5-脂氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂氧合酶活化蛋
白質(FLAP)拮抗劑，

(b) 白三烯拮抗劑(LTRA)包括LTB₄、LTC₄、LTD₄、
及LTE₄之拮抗劑，

(c) 組織胺受體拮抗劑包括H1拮抗劑及H3拮抗劑，

(d) 供解除充血使用 α_1 -及 α_2 -腎上腺素受體激動劑
血管縮窄劑擬交感神經作用劑，

(e) PDE抑制劑，例如PDE3、PDE4及PDE5抑制劑，

(f) 茶鹼，

(g) 克洛莫糖酸鈉(sodium cromoglycate)，

(h) COX抑制劑，包括非選擇性及選擇性COX-1或
COX-2抑制劑(NSAID)，

(i) 前列腺素受體拮抗劑及前列腺素合成酶抑制
劑，

(j) 口服型及吸入型糖皮質激素類，

(k) 抗內生性發炎實體之單株抗體，

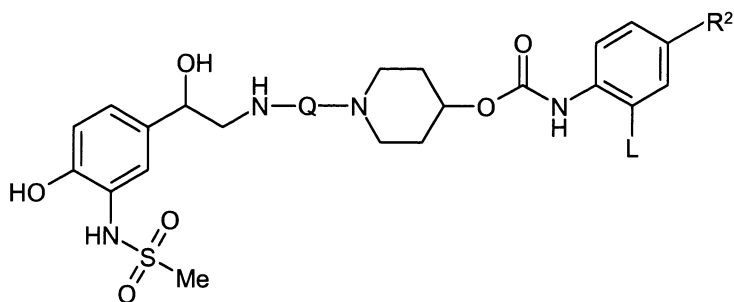
(l) 抗腫瘤壞死因子(anti-TNF- α)藥劑，

(m) 黏著分子抑制劑，包括VLA-4拮抗劑，

(n) 激肽(kinin)-B₁-受體拮抗劑及B₂-受體拮抗劑，

- (o) 免疫抑制劑，
- (p) 基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑，
- (q) 速激肽(Tachykinin) NK₁、NK₂及NK₃受體拮抗劑，
- 5 (r) 彈力蛋白酶抑制劑，
- (s) 腺苷A_{2a}受體激動劑，
- (t) 尿酸酶抑制劑，
- (u) 作用於多巴胺受體之化合物，諸如D₂激動劑，
- (v) NFκβ路徑調節劑例如IKK抑制劑，
- 10 (w) 細胞激素發訊路徑調節劑，諸如p38 MAP激酶，syk激酶或JAK激酶抑制劑，
- (x) 可歸類為黏液分解劑或止咳劑之藥劑，
- (y) 促進對吸入性皮質激素之反應之藥劑，
- (z) 可有效對抗群聚於呼吸道之微生物之抗生素
- 15 及抗病毒劑，
- (aa) 前列腺素拮抗劑諸如DP₁、DP₂或CRTH₂拮抗劑，
- (bb) HDAC抑制劑，
- (cc) PI3激酶抑制劑，
- 20 (dd) p38抑制劑，及
- (ee) CXCR₂拮抗劑。

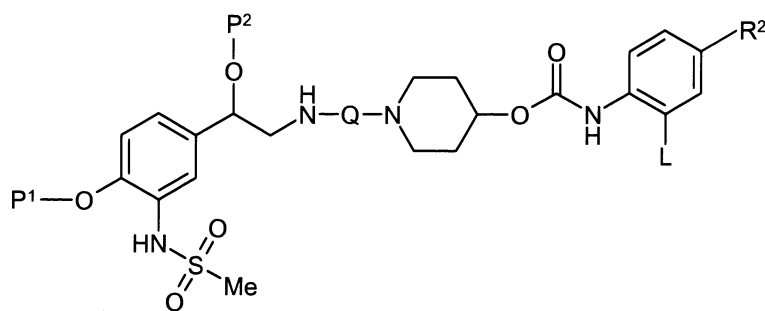
18. 一種式(12)化合物



(12)

其中L為離去基，以及其中Q及R²係如申請專利範圍第1項之定義。

19. 一種式(13)化合物



(13)

其中Q及R²係如申請專利範圍第1項之定義，L為離去基，及P¹及P²為適當羥基保護基。

20. 如申請專利範圍第18或19項之化合物，其中L為Br。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(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：