



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101815700 A

(43) 申请公布日 2010.08.25

(21) 申请号 200880110363.3

(22) 申请日 2008.11.10

(30) 优先权数据

P200703157 2007.11.28 ES

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.04.02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/009469 2008.11.10

(87) PCT申请的公布数据

W02009/068177 EN 2009.06.04

(71) 申请人 奥米罗有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 维克多·朱利欧玛塔沙

卡罗斯·普伊格杜兰

马利亚·普雷特奎诺尼斯

利亚·索雷飞

欧里尔·伊埃拉索德比拉

(74) 专利代理机构 上海翰鸿律师事务所 31246

代理人 李佳铭

(51) Int. Cl.

C07C 217/60(2006.01)

C07C 223/02(2006.01)

C07D 215/24(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 15/06(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 27/06(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61K 31/4704(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

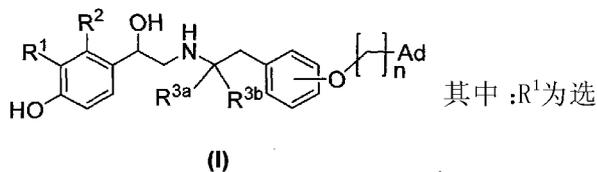
权利要求书 3 页 说明书 37 页 附图 1 页

(54) 发明名称

作为  $\beta 2$  肾上腺素受体的促效剂的 4-(2-氨基-1-羟基乙基)苯酚衍生物

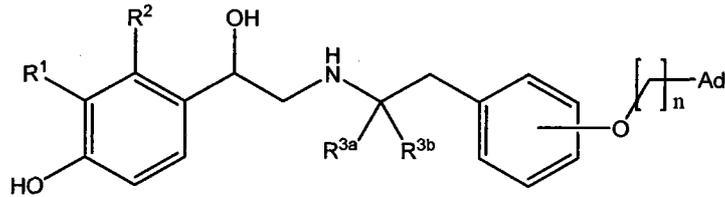
(57) 摘要

本发明提供一种分子式 (I) 化合物:



自 -CH<sub>2</sub>OH、-NH(CO)H 的基团;且 R<sup>2</sup>为氢原子;或 R<sup>1</sup> 连同 R<sup>2</sup> 一起形成基团 -NH-C(O)-CH=CH-, 其中所述氮原子与苯环上连接 R<sup>1</sup> 的碳原子结合且所述碳原子与苯环上连接 R<sup>2</sup> 的碳原子结合;R<sup>3a</sup> 及 R<sup>3b</sup> 独立地选自自由氢原子及 C<sub>1-4</sub> 烷基组成的族群;n 表示 1 至 3 的整数;Ad 表示 1- 金刚烷基或 2- 金刚烷基;或其医药学上可接受的盐或溶剂合物或立体异构体。

1. 一种分子式 (I) 化合物：



分子式 (I)

其中：

$R^1$  为选自  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{H}$  的基团；且

$R^2$  为氢原子；或

$R^1$  连同  $R^2$  一起形成基团  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中所述氮原子与苯环上连接  $R^1$  的碳原子结合且所述碳原子与苯环上连接  $R^2$  的碳原子结合；

$R^{3a}$  及  $R^{3b}$  独立地选自由氢原子及  $\text{C}_{1-4}$  烷基组成的族群；

$n$  表示 1 至 3 的整数；

Ad 表示 1- 金刚烷基或 2- 金刚烷基；

或其医药学上可接受的盐或溶剂合物或立体异构体。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中  $R^1$  表示  $-\text{NH}(\text{CO})\text{H}$  基团且  $R^2$  为氢原子；或  $R^1$  连同  $R^2$  一起形成基团  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中所述氮原子与苯环上连接  $R^1$  的碳原子结合且所述碳原子与苯环上连接  $R^2$  的碳原子结合。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中  $R^1$  连同  $R^2$  一起形成基团  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中所述氮原子与苯环上连接  $R^1$  的碳原子结合且所述碳原子与苯环上连接  $R^2$  的碳原子结合。

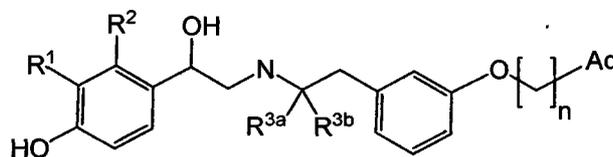
4. 根据前述任一项权利要求所述的化合物，其中  $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  独立地选自由氢原子及甲基组成的族群。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中  $R^{3a}$  表示氢原子且  $R^{3b}$  选自由氢原子及甲基组成的族群。

6. 根据前述任一项权利要求所述的化合物，其中  $n$  具有 1 或 2 的值。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中  $n$  具有 2 的值。

8. 根据前述任一项权利要求所述的化合物，其具有分子式 (IA)：



(IA)

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $n$  及 Ad 如前述任一项权利要求所定义。

9. 根据前述任一项权利要求所述的化合物，其具有分子式 (IA)：



5-[(1R)-2-({2-[3-(2-金刚烷基乙氧基)苯基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

4-[(1R)-2-(((1R)-2-({3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基)-1-羟基乙基)-2-(羟基甲基)苯酚

5-[(1R)-2-[(2-({3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1,1-二甲基乙基)氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

以及其医药学上接受的盐及溶剂合物。

11. 一种医药组合物,其包括治疗有效量的根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物及医药学上可接受的载剂。

12. 根据权利要求 11 所述的医药组合物,其中所述组合物更包括治疗有效量的一或多种其它治疗剂。

13. 根据权利要求 12 所述的医药组合物,其中所述其它治疗剂为皮质类固醇、抗胆碱剂或 PDE4 抑制剂。

14. 根据权利要求 11 至 13 中任一项所述的医药组合物,其中所述组合物经调配用于借由吸入给药。

15. 一种组合,其包括根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物及一或多种其它治疗剂。

16. 根据权利要求 15 所述的组合,其中所述其它治疗剂为皮质类固醇、抗胆碱剂或 PDE4 抑制剂。

17. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物,其用于治疗人体或动物体。

18. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物,其用于治疗与  $\beta 2$  肾上腺素受体活性相关的病理学病状或疾病。

19. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中所述病理学病状或疾病选自肺病。

20. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中所述病理学病状或疾病为哮喘或慢性阻塞性肺病。

21. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中所述病理学病状或疾病选自早产、青光眼、神经病症、心脏病症及炎症组成的族群。

22. 一种根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物的用途,其用于制造供治疗根据权利要求 18 至 21 所述的病理学病状或疾病用的药物。

23. 一种治疗患有根据权利要求 18 至 21 所述的病理学病状或疾病的个体的方法,其包括向所述个体给予有效量的根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,所述方法更包括给予治疗有效量的一或多种其它治疗剂。

25. 根据权利要求 24 项所述的方法,其中所述其它治疗剂为皮质类固醇、抗胆碱剂或 PDE4 抑制剂。

26. 一种调节  $\beta 2$  肾上腺素受体活性的方法,所述方法包括用调节量的根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物刺激  $\beta 2$  肾上腺素受体。

## 作为 $\beta 2$ 肾上腺素受体的促效剂的 4-(2-氨基-1-羟基乙基) 苯酚衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明是针对新颖的  $\beta 2$  肾上腺素受体促效剂 ( $\beta 2$  adrenergic receptor agonist)。本发明也针对包括所述化合物的医药组合物, 使用所述化合物治疗与  $\beta 2$  肾上腺素受体活性相关的疾病的方法, 以及适用于制备所述化合物的方法及中间物。

### 背景技术

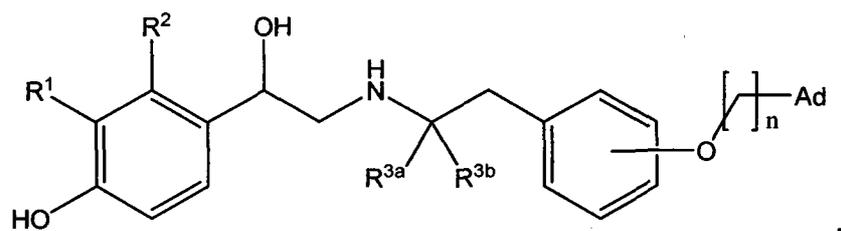
[0002]  $\beta 2$  肾上腺素受体促效剂被认为是治疗肺病如哮喘 (asthma) 及慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease) (包含慢性支气管炎 (chronic bronchitis) 及肺气肿 (emphysema)) 的有效药物。 $\beta 2$  肾上腺素受体促效剂也适用于治疗早产 (pre-term labor)、青光眼 (glaucoma) 且潜在性地适用于治疗神经病症 (neurological disorder) 及心脏病症 (cardiac disorder)。

[0003] 虽然某些  $\beta 2$  肾上腺素受体促效剂已获得成功, 但当前药剂具有不太合乎需要的效力、选择性、起始时间和 / 或作用持续时间。因此, 对其他具有改良性质的  $\beta 2$  肾上腺素受体促效剂存在需要。较佳药剂在其它性质当中可能具有改良的效力、选择性、起始时间、改良的安全边限 (safety margin)、改良的治疗窗 (therapeutic window) 和 / 或作用持续时间。

### 发明内容

[0004] 本发明提供具有  $\beta 2$  肾上腺素受体促效剂活性的新颖化合物。因此, 提供一种本发明的化合物, 其具有分子式 (I) :

[0005]



分子式 (I)

[0006] 其中 :

[0007] •  $R^1$  选自由  $-CH_2OH$  及  $-NH(CO)H$  基团组成的族群 ; 且

[0008]  $R^2$  表示氢原子 ; 或

[0009] •  $R^1$  连同  $R^2$  一起形成基团  $-NH-C(O)-CH=CH-$ , 其中氮原子与苯环上连接  $R^1$  的碳原子结合且碳原子与苯环上连接  $R^2$  的碳原子结合 ;

[0010] •  $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  独立地选自由氢原子及  $C_{1-4}$  烷基组成的族群 ;

[0011] •  $n$  表示 1 至 3 的整数 ;

[0012] • Ad 表示 1- 金刚烷基或 2- 金刚烷基；

[0013] 或其医药学上可接受的盐或溶剂合物或立体异构体。

[0014] 本发明也提供一种包括本发明的化合物及医药学上可接受的载剂的医药组合物。本发明更提供包括本发明的化合物及一或多种其它治疗剂的组合以及包括所述组合的医药组合物。

[0015] 本发明也提供一种治疗哺乳动物的与  $\beta 2$  肾上腺素受体活性相关的疾病或病状（例如，肺病，诸如哮喘或慢性阻塞性肺病；早产；青光眼；神经病症；心脏病症；或炎症（inflammation））的方法，其包括向哺乳动物给予治疗有效量的本发明的化合物。本发明更提供一种治疗方法，其包括给予治疗有效量的本发明的化合物与一或多种其它治疗剂的组合。

[0016] 在独立且不同的方面中，本发明也提供适用于制备本发明的化合物的本文所述的合成方法及中间物。

[0017] 本发明也提供一种供医学疗法中使用的如本文所述的本发明的化合物，以及本发明的化合物在制造供治疗哺乳动物的与  $\beta 2$  肾上腺素受体活性相关的疾病或病状（例如，肺病，诸如哮喘或慢性阻塞性肺病；早产；青光眼；神经病症；心脏病症；或炎症）用的调配物或药物中的用途。

## 具体实施方式

[0018] 当描述本发明的化合物、组合物以及方法时，除非另有说明，否则下列术语具有下列含义。

[0019] 术语“治疗有效量”是指当向需要治疗的患者给予时，足以实现治疗的量。

[0020] 如本文所使用的术语“治疗”是指治疗人类患者的疾病或医学病状，包含：

[0021] (a) 预防疾病或医学病状发生，即，预防性治疗患者；

[0022] (b) 改善疾病或医学病状，即，引起患者疾病或医学病状的消退；

[0023] (c) 抑止疾病或医学病状，即，减缓患者疾病或医学病状的发展；或

[0024] (d) 减轻患者疾病或医学病状的症状。

[0025] 短语“与  $\beta 2$  肾上腺素受体活性相关的疾病或病状”包含现在证实或将来发现与  $\beta 2$  肾上腺素受体活性相关的所有疾病状态和 / 或病状。所述疾病状态包含（但不限于）肺病，诸如哮喘及慢性阻塞性肺病（包含慢性支气管炎及肺气肿），以及神经病症及心脏病症。也已知  $\beta 2$  肾上腺素受体活性与早产（参见国际专利申请公开案第 W0 98/09632 号）、青光眼以及一些类型的炎症（参见国际专利申请公开案第 W0 99/30703 号及专利申请公开案第 EP 1 078 629 号）相关。

[0026] 如本文中所使用，术语  $C_{1-4}$  烷基涵盖具有 1 至 4 个碳原子的视情况经取代的直链或支链基团。实施例包含甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基。

[0027] 所述视情况经取代的烷基通常未经取代或经 1、2 或 3 个可相同或不同的取代基取代。所述取代基较佳选自卤素原子（较佳氟原子）、羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。烷基上的取代基通常本身未经取代。较佳的视情况经取代的烷基未经取代或经 1、2 或 3 个氟原子取代。

[0028] 术语“医药学上可接受的盐”是指由对于向诸如哺乳动物的患者给予而言可接受

的碱或酸制备的盐。所述盐可衍生自医药学上可接受的无机碱或有机碱及衍生自医药学上可接受的无机酸或有机酸。

[0029] 衍生自医药学上可接受的酸的盐包含乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙烷磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡糖酸盐、麸胺酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲烷磺酸盐、黏酸盐、硝酸盐、泛酸盐、磷酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、羟萘甲酸 (xinafoic) (1-羟基-2-萘甲酸 (1-hydroxy-2-naphthoic acid)) 盐、萘二磺酸 (napadisilic) (1,5-萘二磺酸 (1,5-naphthalenedisulfonic acid)) 盐以及其类似物。衍生自反丁烯二酸、氢溴酸、盐酸、乙酸、硫酸、甲烷磺酸、羟萘甲酸以及酒石酸的盐尤其较佳。

[0030] 衍生自医药学上可接受的无机碱的盐包含铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐以及其类似物。铵盐、钙盐、镁盐、钾盐以及钠盐尤其较佳。

[0031] 衍生自医药学上可接受的有机碱的盐包含下列各碱的盐：一级、二级以及三级胺，包含经取代的胺、环胺、天然存在的胺以及其类似物，诸如精胺酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N, N' -二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡糖胺 (glucamine)、葡糖胺 (glucosamine)、组胺酸、海卓胺 (hydrabamine)、异丙胺、离胺酸、甲基还原葡糖胺 (methylglucamine)、吗啉、哌嗪、哌啶、多元胺树脂、普鲁卡因 (procaine)、嘌呤、可可豆碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺 (tromethamine) 以及其类似物。

[0032] 术语“溶剂合物”是指由一或多个溶质分子（即，本发明的化合物或其医药学上可接受的盐）与一或多个溶剂分子形成的复合物或聚集体。所述溶剂合物通常为溶质与溶剂的摩尔比实质上固定的结晶固体。代表性溶剂包含例如水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸以及其类似物。当溶剂为水时，所形成的溶剂合物为水合物。

[0033] 应了解术语“或其医药学上可接受的盐或溶剂合物或立体异构体”意欲包含盐、溶剂合物以及立体异构体的所有排列，诸如分子式 (I) 化合物的立体异构体的医药学上可接受的盐的溶剂合物。

[0034] 术语“氨基保护基”是指适用于阻止氨基氮处的不当反应的保护基。代表性氨基保护基包含（但不限于）甲酰基；酰基，例如烷酰基，诸如乙酰基；烷氧基羰基，诸如叔丁氧基羰基 (butoxycarbonyl, Boc)；芳基甲氧基羰基，诸如苯甲氧基羰基 (benzyloxycarbonyl, Cbz) 及 9-芴基甲氧基羰基 (9-fluorenylmethoxycarbonyl, Fmoc)；芳基甲基，诸如苯甲基 (benzyl, Bn)、三苯甲基 (trityl, Tr) 以及 1,1-二-(4'-甲氧基苯基) 甲基；硅烷基，诸如三甲基硅烷基 (trimethylsilyl, TMS) 及叔丁基叔丁基二甲基硅烷基 (tert-butyl dimethylsilyl, TBS)；以及其类似物。

[0035] 术语“羟基保护基”是指适用于阻止羟基处的不当反应的保护基。代表性羟基保护基包含（但不限于）烷基，诸如甲基、乙基以及叔丁基；酰基，例如烷酰基，诸如乙酰基；芳基甲基，诸如苯甲基 (benzyl, Bn)、对甲氧基苯甲基 (p-methoxybenzyl, PMB)、9-芴基甲基 (9-fluorenylmethyl, Fm) 以及二苯基甲基 (二苯甲基 (benzhydryl), DPM)；硅烷基，诸如三甲基硅烷基 (trimethylsilyl, TMS) 及叔丁基二甲基硅烷基 (tert-butyl dimethylsilyl, TBS)；以及其类似物。

[0036] 本发明的化合物含有至少一个手性中心。因此,本发明包含外消旋混合物、对映异构体以及富含一或多种立体异构体的混合物。如所述且所主张的本发明范畴涵盖化合物的外消旋形式以及个别对映异构体、非对映异构体以及富含立体异构体的混合物。

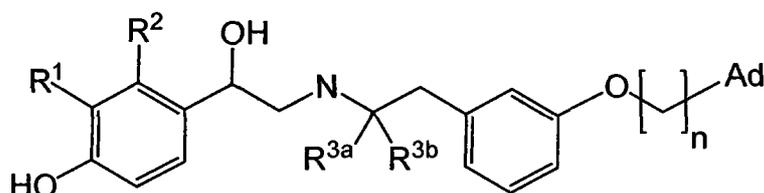
[0037] 在本发明的一实施例中, $R^1$  表示  $-NH(CO)H$  基团,且  $R^2$  表示氢原子;或  $R^1$  连同  $R^2$  一起形成基团  $-NH-C(O)-CH=CH-$ ,其中氮原子与苯环上连接  $R^1$  的碳原子结合且碳原子与苯环上连接  $R^2$  的碳原子结合。 $R^1$  连同  $R^2$  更佳一起形成基团  $-NH-C(O)-CH=CH-$ ,其中氮原子与苯环上连接  $R^1$  的碳原子结合且碳原子与苯环上连接  $R^2$  的碳原子结合。

[0038] 在本发明的另一实施例中, $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  独立地选自由氢原子及甲基组成的族群。更佳的是, $R^{3a}$  表示氢原子且  $R^{3b}$  选自由氢原子及甲基组成的族群。

[0039] 在分子式 (I) 化合物的另一实施例中, $n$  具有 1 或 2 的值, $n$  更佳具有 2 的值。

[0040] 在另一实施例中,本发明提供分子式 (IA) 化合物:

[0041]



(IA)

[0042] 在又一实施例中,本发明提供分子式 (IA) 化合物,其中  $R^1$  连同  $R^2$  一起形成基团  $-NH-C(O)-CH=CH-$ ,其中氮原子与苯环上连接  $R^1$  的碳原子结合且碳原子与苯环上连接  $R^2$  的碳原子结合, $R^{3a}$  及  $R^{3b}$  独立地选自由氢原子及甲基组成的族群,且  $n$  具有 2 的值。

[0043] 本发明的特定个别化合物包含:

[0044] 5-{(1R)-2-[(1R,S)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0045] 5-{(1R)-2-[(2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0046] 5-{(1R)-2-[(2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0047] (5-{(1R)-2-[(2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-2-羟基苯基)甲酰胺

[0048] 4-{2-[(2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-2-(羟基甲基)苯酚

[0049] 5-{(1R)-2-[(2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0050] 5-[(1R)-2-[(2-{4-(1-金刚烷基甲氧基)苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0051] 5-[(1R)-2-[(2-{3-(1-金刚烷基甲氧基)苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0052] 5-{(1R)-2-[(2-{4-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}

基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0053] 5-{(1R)-2-[(2-{3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0054] (5-{(1R)-2-[(2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-2-羟基苯基)甲酰胺

[0055] (5-{(1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-1-羟基乙基}-2-羟基苯基)甲酰胺

[0056] 5-{(1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0057] 5-{(1R)-2-[(2-{4-[2-(2-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0058] 5-[(1R)-2-({2-[3-(2-金刚烷基乙氧基)苯基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0059] 4-{(1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-1-羟基乙基}-2-(羟基甲基)苯酚

[0060] 5-{(1R)-2-[(2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1,1-二甲基乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0061] 以及其医药学上可接受的盐及溶剂合物。

[0062] 尤其关注下列化合物：

[0063] 5-{(1R)-2-[(1R,S)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0064] 5-{(1R)-2-[(2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0065] 5-[(1R)-2-({2-[3-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0066] 5-{(1R)-2-[(2-{3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0067] 5-{(1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0068] 5-[(1R)-2-({2-[3-(2-金刚烷基乙氧基)苯基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮。

[0069] 本发明也包括医药组合物，其包括治疗有效量的如上文所定义的化合物及医药学上可接受的载剂。

[0070] 在本发明的一实施例中，医药组合物更包括治疗有效量的一或多种其它治疗剂。

[0071] 本发明的又一实施例为医药组合物经调配以借由吸入给药。

[0072] 如上文所定义的本发明的化合物也可与一或多种其它治疗剂、尤其一或多种选自皮质类固醇(corticosteroid)、抗胆碱剂(anticholinergic agent)以及PDE4抑制剂组成的族群的药物组合。

[0073] 在本发明的一较佳实施例中，组合包括如上文所定义分子式(I)化合物及选自

由下列各物组成的族群的药物：丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-17 $\alpha$ -[-(2-呋喃基羰基)氧基]-11 $\beta$ -羟基-16 $\alpha$ -甲基-3-侧氧基-雄甾-1,4-二烯-17 $\beta$ -硫代碳酸 S-氟甲酯及 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟-11 $\beta$ -羟基-16 $\alpha$ -甲基-3-侧氧基-17 $\alpha$ -丙酰氧基-雄甾-1,4-二烯-17 $\beta$ -硫代碳酸 S-(2-侧氧基-四氢-呋喃-3S-基)酯、糠酸莫米松 (mometasone furoate)、3(R)-(2-羟基-2,2-二噁吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓双环 [2.2.2] 辛烷溴化物以及 (3R)-1-乙氧苯基-3-(9H-二苯并呋喃-9-羰氧基)-1-氮鎓双环 [2.2.2] 辛烷溴化物。

[0074] 本发明也针对一种治疗哺乳动物的与  $\beta$ 2 肾上腺素受体活性相关的疾病或病状的方法,所述方法包括向哺乳动物给予治疗有效量的包括本发明的  $\beta$ 2 肾上腺素受体促效剂的医药组合物。尤其关于用于治疗为肺病、较佳哮喘或慢性阻塞性肺病的疾病或病状的方法。

[0075] 本发明的范畴内的治疗疾病的方法也可用于治疗选自早产、青光眼、神经病症、心脏病症以及炎症组成的族群的疾病或病状。

[0076] 一般合成程序

[0077] 可使用本文所述的方法及程序或使用类似方法及程序制备本发明的化合物。应了解,当给定典型或较佳加工条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)时,除非另有说明,否则也可使用其它加工条件。最佳反应条件可随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但所述条件可由本领域技术人员借由常规优化程序确定。

[0078] 另外,如本领域技术人员将了解,为阻止某些官能基经历不当反应可能必需惯用的保护基。特定官能基的合适保护基的选择以及保护及去保护的合适条件在此项技术中为人所熟知。举例而言,T. W. Greene 及 G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley, New York, 1999 以及其中所引用的参考文献中描述多种保护基以及其引入及移除。

[0079] 提供制备本发明的化合物的方法以作为本发明的进一步实施例且由以下程序对其进行说明。

[0080] 用于制备分子式 (I) 化合物的最方便途径之一被描绘于图 1 中。

[0081] 分子式 (II) 氨基起始化合物可购得或本身在文献中为已知的(参见,例如 *Bioorg. Med. Chem.* 8(2000), 1762 ; *J. Med. Chem.*, 2002, 45(24), 5276 及 US 2005/0043337 制备 84)。

[0082] 借助于例如叔丁氧基羰基 (BOC) 衍生物对分子式 (II) 中间物进行 N-保护以得到分子式 (III) 中间物。所述反应通常借由在 0 $^{\circ}$ C 至室温的温度范围内在诸如二氯甲烷、THF 或二恶烷的溶剂中在中性条件下或在借由添加氢氧化钠、碳酸钾或碳酸氢钠获得的碱性条件下用二碳酸二叔丁酯处理分子式 (II) 中间物来进行。

[0083] 在诸如 THF、DMF 或 DMSO 的溶剂中在室温与溶剂沸点之间的温度范围内在添加诸如碳酸铯、碳酸钾或氢氧化钠的碱的情况下用分子式 (IV) 金刚烷基衍生物(其中 X<sup>1</sup> 表示合适离去基,诸如甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根或溴离子)烷基化经保护的分子式 (III) 衍生物。

[0084] 通常如文献(参见 US 3678137, WO 2002/092606)中所述由相应醇制备分子式 (IV) 中间物。

[0085] 根据保护基  $P^1$  的性质进行分子式 (V) 中间物的 N- 去保护以得到分子式 (VI) 相应胺。若  $P^1$  为叔丁氧基羰基 (BOC), 则在室温与  $40^\circ\text{C}$  的间所包括的温度范围内用酸性介质 (诸如于二氯甲烷中的三氟乙酸或于二恶烷中的氯化氢) 处理分子式 (V) 衍生物。

[0086] 可借由用分子式 (VII) 中间物 (其中  $X^2$  表示合适离去基, 诸如溴;  $P^2$  为氧保护基, 诸如三烷基硅烷基; 且  $P^3$  也为诸如苯甲基的保护基或 (连同  $R^1$  一起) 为丙酮基) 烷基化分子式 (VI) 胺衍生物来获得分子式 (VIII) 中间物。所述反应在  $80^\circ\text{C}$  与  $150^\circ\text{C}$  的间范围内的温度下在诸如碳酸氢钠或叔胺基的除酸剂存在下在诸如 DMF、DMSO 或 N- 甲基吡咯啉酮的溶剂中进行, 其中视情况添加碘化钠。

[0087] 可根据文献 (参见, 例如 US2004059116, 实施例 9C; WO2004/011416, 实施例 2; 以及 WO2004/016578, 实施例 1ii) 制备分子式 (VII) 中间物。

[0088] 在硅烷基保护基 ( $P^2$ ) 的情况下, 在诸如 THF 的溶剂中在室温至溶剂沸点范围内的温度下在氟离子 (诸如四丁基氟化铵或三乙胺三氢氟酸盐) 存在下进行分子式 (VIII) 中间物的氧去保护从而产生分子式 (IX) 中间物。

[0089] 在一替代方法中, 可借由在还原剂存在下使分子式 (VI) 中间物与分子式 (X) 乙二醛衍生物 (其中  $P^3$  如以上所定义) 反应来直接获得分子式 (IX) 中间物。所述反应在  $0^\circ\text{C}$  至室温范围内的温度下在诸如 DMSO 与甲醇的混合物的溶剂中进行。还原剂可为氢化物 (诸如硼氢化钠或氰基硼氢化钠)。

[0090] 如文献 (参见, 例如 EP 147719, 实施例 2; US 4, 753, 962, 说明 54; 以及 GB 1247370, 实施例 1) 所述制备分子式 (X) 中间物。

[0091] 在 O- 苯甲基保护 ( $P^3$ ) 的情况下, 可借由在诸如甲醇、THF 或两者的混合物的溶剂中使用钯炭作为催化剂使分子式 (IX) 中间物氢化来进行分子式 (IX) 中间物的去保护从而得到目标化合物 (I)。

[0092] 在如图 2 中所描绘的替代方法中, 可借由烷基化具有官能性前驱体 (诸如羧酸或酯) 的分子式 (XI) 苯酚衍生物来制备中间物分子式 (VI) 胺衍生物。

[0093] 使用与关于烷基化分子式 (III) 中间物所述相同的条件, 用分子式 (IV) 烷基化剂 (其中  $X^1$  如先前所定义) 处理分子式 (XI) 中间物以产生分子式 (XII) 中间物。通常在室温至回流温度范围内的温度下用于醇性介质中的氢氧化钠或氢氧化锂水解酯官能基之后, 可经由库尔提斯降解 (Curtius degradation) 使所得羧酸转化为分子式 (VI) 相应胺衍生物。所述反应可尤其借由在惰性溶剂如甲苯或二甲苯中将例如借由用叠氮化钠处理混合酸酐获得的酰叠氮化物 (acylazide) 加热至回流而实现。

#### [0094] 实施例

[0095] 概述: 试剂、起始物质以及溶剂均购自商业供货商且按原样使用。浓缩是指在真空下使用 Büchi 旋转蒸发器蒸发。必要时, 经硅胶急骤层析 (40–63 微米) 以所指示的溶剂系统纯化反应产物。在 Varian Gemini 300 光谱仪及 Varian Inova 400 光谱仪上记录光谱数据。在 Büchi 535 设备上记录熔点。在配备有 Gilson 活塞泵 321、Gilson 864 真空除气器、Gilson 液体处理器 215、Gilson 189 注射模块、Gilson Valvemate 7000、1/1000 分样器、Gilson 307 补给泵、Gilson 170 二极管数组侦测器以及 Thermoquest FinniganaQa 侦测器的 Gilson 仪器上进行 HPLC-MS。使用 SunFire C18 反相柱 (100 埃, 5 微米,  $19 \times 100$  毫米, 购自 WATERS) 进行半制备纯化。

[0096] 中间物 1 :3-[(1E)-2-硝基丙-1-烯-1-基]苯酚

[0097] 向 3-羟基苯甲醛 (20 克, 0.16 摩尔) 于乙酸 (40 毫升) 中的溶液中添加硝基乙烷 (32 毫升, 0.45 摩尔) 及乙酸铵 (8 克, 0.1 摩尔)。在 80°C 下搅拌所得混合物 6 小时。将反应混合物倾入 400 毫升水的溶液中, 且借由过滤收集沉淀以获得呈固体的标题化合物 (23.68 克, 81%)。MS(M<sup>+</sup>):180。

[0098] 中间物 2 :1-(苯甲氧基)-3-[(1E)-2-硝基丙-1-烯-1-基]苯

[0099] 向中间物 1 (23.68 克, 0.13 摩尔) 于二甲基甲酰胺 (175 毫升) 中的溶液中缓慢添加氢氧化钠 (60%, 5.29 克, 0.13 摩尔)。在室温下搅拌混合物 1 小时。随后向混合物中添加苄基溴 (15.72 毫升, 0.13 摩尔) 并在室温下搅拌 24 小时。在减压下移除溶剂。获得标题化合物 (26.46 克, 74%) 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):270。

[0100] 中间物 3 : (1R, S)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]丙-2-胺

[0101] 在 0°C 下将中间物 2 (26.46 克, 0.1 摩尔) 于四氢呋喃 (1 公升) 中的溶液缓慢添加至氯化铝锂 (12 克, 0.32 摩尔) 于四氢呋喃 (180 毫升) 中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物 24 小时。随后在 0°C 下向溶液中添加水 (12 毫升)、4N 氢氧化钠 (12 毫升), 且最后再添加水 (36 毫升)。搅拌混合物数分钟, 且经由 Celite® 垫过滤所得盐, 同时用乙酸乙酯 (100 毫升) 洗涤。自水相分离滤液的有机层, 用 1N 氢氧化钠碱化并用乙醚、乙酸乙酯以及二氯甲烷萃取。在减压下移除溶剂以获得呈白色固体的标题化合物 (14.07 克, 60%)。MS(M<sup>+</sup>):242。

[0102] 中间物 4 : {(1R, S)-2-[3-(苯甲氧基)苯基]-1-甲基乙基}-氨基甲酸叔丁酯

[0103] 将中间物 3 (14.07 克, 60 毫摩尔) 于四氢呋喃 (200 毫升) 与甲醇 (10 毫升) 的混合物中的溶液缓慢添加至二碳酸二叔丁酯 (boc anhydride) (13.36 克, 60 毫摩尔) 于四氢呋喃 (50 毫升) 中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物隔夜。在减压下移除溶剂。将粗产物溶解于二氯甲烷中, 且用水洗涤有机层数次。在减压下移除溶剂以获得油状物 (19.91 克; 98%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):342。

[0104] 中间物 5 : [(1R, S)-2-(3-羟基苯基)-1-甲基乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0105] 向中间物 4 (19.91 克, 60 毫摩尔) 于甲醇 (350 毫升) 中的溶液中添加钯炭 (10%, 1 克)。在 40psi 下氢化混合物隔夜。经由 Celite® 过滤催化剂且在减压下移除溶剂。获得呈油状物的标题化合物 (14.6 克; 99.1%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):252。

[0106] 中间物 6 : 4-甲基苯磺酸 2-(1-金刚烷基)乙酯

[0107] 在 0°C 下向 1-金刚烷乙醇 (3.06 克, 16.9 毫摩尔) 及三乙胺 (2.8 毫升, 20.1 毫摩尔) 于二氯甲烷 (30 毫升) 中的溶液中添加 4-甲基苯-1-磺酰氯 (3.88 克, 20.3 毫摩尔) 于二氯甲烷 (40 毫升) 中的悬浮液。在室温下搅拌反应混合物隔夜。随后, 向反应混合物中添加冰及 50% 氨于水中的溶液。用戊烷萃取混合物, 且用水及盐水洗涤有机层。在减压下移除溶剂且获得呈油状物的标题化合物 (5.4 克, 90%)。MS(M<sup>+</sup>):335。

[0108] 中间物 7 : (2-{3-[(1R, S)-2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0109] 向中间物 5 (3.5 克, 11.7 毫摩尔) 于二甲基甲酰胺 (50 毫升) 中的溶液中添加中间物 6 (5.8 克, 17.5 毫摩尔) 于二甲基甲酰胺 (50 毫升) 中的溶液及碳酸铯 (5.7 克, 17.5

毫摩尔)。在氩气下在 50°C 下搅拌所得反应混合物隔夜。将反应混合物倾入水中并用乙醚萃取。用水洗涤有机层。在减压下移除溶剂且经由用己烷 / 乙酸乙酯 (10 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化所获得的粗油状物以得到呈无色油状物的标题化合物 (4.17 克, 45%)。MS(M+) : 414。

[0110] 中间物 8 : (1R, S)-1-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}丙-2-胺

[0111] 向中间物 7 (5.6 克, 6.7 毫摩尔) 于二恶烷 (15 毫升) 中的溶液中添加氯化氢 (4 摩尔 / 公升于二恶烷中, 15 毫升)。在室温下搅拌反应混合物隔夜。在减压下移除溶剂且获得呈白色固体的标题化合物 (1.9 克, 81%) 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) : 349。

[0112] 中间物 9 : 5-((1R)-2-[(1R, S)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-8-(苯甲氧基)-喹啉-2(1H)-酮

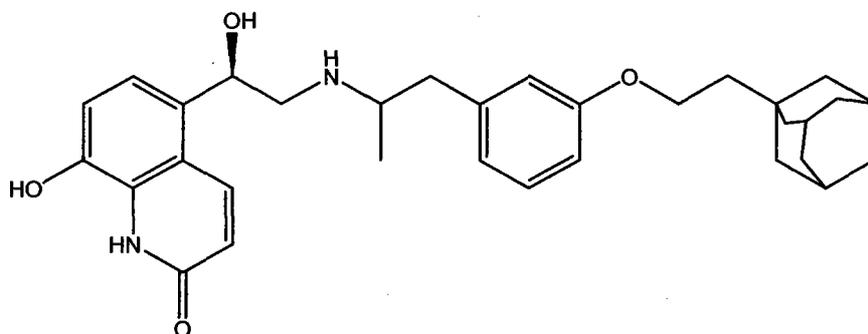
[0113] 向中间物 8 (1.54 克, 4.9 毫摩尔) 及 (R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮 (1.6 克, 3.2 毫摩尔) 于 N-甲基吡咯啉酮 (6 毫升) 中的溶液中添加碘化钠 (0.74 克, 4.9 毫摩尔) 及碳酸氢钠 (0.83 克, 9.8 毫摩尔)。在 110°C 下加热反应混合物 6 小时并倾入水中。用乙酸乙酯萃取有机层并用水及氯化铵洗涤。在减压下移除溶剂, 且经由用己烷 / 乙酸乙酯 (3 : 1 至 1 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物。获得呈固体的标题化合物 (0.81 克, 34%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) : 722。

[0114] 中间物 10 : 5-((1R)-2-(((1R, S)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基)-1-羟基乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0115] 向中间物 9 (0.81 克, 1.12 毫摩尔) 于四氢呋喃 (9 毫升) 中的溶液中添加四丁基氟化铵 (1 摩尔 / 公升于四氢呋喃中, 2 毫升)。在室温下搅拌反应混合物隔夜。在减压下移除溶剂且在二氯甲烷与水间分溶粗产物。用水洗涤有机层数次, 且在减压下移除溶剂。获得呈泡沫状的标题化合物 (0.68 克, 99%) 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) : 607。

[0116] 实施例 1 : 5-((1R)-2-(((1R, S)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基)-1-羟基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0117]



[0118] 向中间物 10 (0.68 克, 1.12 毫摩尔) 于甲醇 (30 毫升) 与数滴四氢呋喃的混合物中的溶液中添加钯炭 (10%, 0.07 克)。在气球压力下在室温下氢化混合物隔夜。经由 Celite® 过滤催化剂且在减压下移除溶剂。用乙醚处理粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.48 克, 85%)。

[0119]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 二甲亚砜 -D<sub>6</sub>) : 1.52-1.74 (bs, 17H) ; 1.96 (bs, 3H) ; 2.53-2.55 (m, 2H) ; 2.81-2.91 (m, 2H) ; 3.98-4.04 (m, 1H) ; 5.11 (bs, 1H) ; 6.56 (d, J = 9.8Hz, 1H) ; 6.72-6.8 (m, 4H) ; 6.96 (d, J = 8.1Hz, 1H) ; 7.11 (d, J = 8.1Hz, 1H) ; 7.2 (q, J = 7.14Hz, 1H) ; 8.2 (d, J = 9Hz, 1H)。

[0120] MS(M<sup>+</sup>) : 517。

[0121] 中间物 11 : 4-[(1E)-2-硝基丙-1-烯-1-基]苯酚

[0122] 根据中间物 1 中所述的相同程序 (反应时间 : 20 小时) 由 4-羟基苯甲醛 (15 克, 0.12 摩尔)、硝基乙烷 (24 毫升, 0.33 摩尔) 以及乙酸铵 (5.9 克, 0.08 摩尔) 获得。借由过滤收集所获得的沉淀以得到呈固体的标题化合物 (15.4 克, 70%)。MS(M<sup>+</sup>) : 180。

[0123] 中间物 12 : 1-(苯甲氧基)-4-[(1E)-2-硝基丙-1-烯-1-基]苯

[0124] 使用中间物 2 中所述的相同程序由中间物 11 (15.37 克, 90 毫摩尔)、氯化钠 (60%, 3.4 克) 以及苄基溴 (10.2 克, 90 毫摩尔) 获得。获得呈固体的标题化合物 (21.3 克, 92%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>) : 270。

[0125] 中间物 13 : (1R, S)-1-[4-(苯甲氧基)苯基]丙-2-胺

[0126] 根据中间物 3 中所述的相同程序由中间物 12 (21.3 克, 0.08 毫摩尔) 及氯化铝锂 (9 克, 0.24 摩尔) 获得。获得呈固体的标题化合物 (19.1 克, 61%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>) : 242。

[0127] 中间物 14 : 4-((2R, S)-2-氨基丙基)苯酚

[0128] 根据中间物 5 中所述的相同程序由中间物 13 (11.6 克, 48 毫摩尔) 及钨炭 (10%, 0.4 克) 获得。用乙醚结晶所获得的残余物以获得呈固体的标题化合物 (4.9 克, 67%)。MS(M<sup>+</sup>) : 152。

[0129] 中间物 15 : [(1R, S)-2-(4-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0130] 向中间物 14 (4.9 克, 32.4 毫摩尔) 于二恶烷 (10 毫升) 中的溶液中添加碳酸钾 (9 克, 64.8 毫摩尔) 及二碳酸二叔丁酯 (7.8 克, 35.6 毫摩尔) 于二恶烷 (10 毫升) 中的溶液。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。在减压下移除溶剂且在乙酸乙酯与水间分溶粗产物。用碳酸氢钠溶液、氯化铵以及盐水洗涤有机层。在减压下移除溶剂以获得呈油状物的标题化合物 (8.1 克, 95%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>) : 252。

[0131] 中间物 16 : (2-{4-[(1R, S)-2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0132] 向中间物 15 (1 克, 4.3 毫摩尔) 于四氢呋喃 (6 毫升) 中及 1-金刚烷乙醇 (0.77 克, 4.2 毫摩尔) 于四氢呋喃 (6 毫升) 中的溶液中添加偶氮二甲酸二乙酯 (2.9 毫升, 6.4 毫摩尔) 及三苯基膦 (1.6 克, 6.4 毫摩尔) 于四氢呋喃 (4 毫升) 中的溶液。在 80°C 下搅拌反应混合物 48 小时。在减压下移除溶剂且在二氯甲烷与水间分溶。用水、碳酸氢钠 (4%) 以及盐水洗涤有机层。在减压下移除溶剂, 且经由用己烷 / 乙酸乙酯 (30 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物。获得呈固体的标题化合物 (0.39 克, 22%)。MS(M<sup>+</sup>) : 414。

[0133] 中间物 17 : (1R, S)-1-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}丙-2-胺

[0134] 将中间物 16 (0.3 克, 0.75 毫摩尔) 于 1.25 摩尔 / 公升于甲醇中的氯化氢中的溶液在室温下搅拌 4 小时。在减压下移除溶剂且获得呈白色固体的标题化合物 (0.23 克, 97%) 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>) : 314。

[0135] 中间物 18 :5-((1R)-2-(((1R,S)-2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基)-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-8-(苯甲氧基)-喹啉-2(1H)-酮

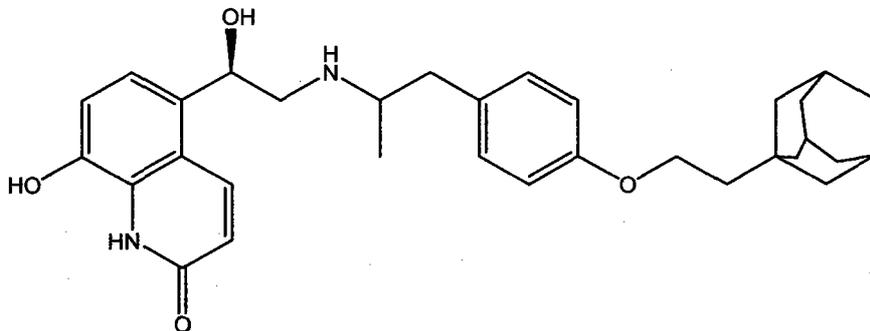
[0136] 向中间物 17(0.3 克,0.93 毫摩尔)及(R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮(0.44 克,0.9 毫摩尔)于二甲亚砜(4.5 毫升)中的溶液中添加碘化钠(0.2 克,1.3 毫摩尔)及碳酸氢钠(0.2 克,2.7 毫摩尔)。在氩气下在 85°C 下加热反应混合物 6 小时并倾入水中。用乙酸乙酯萃取有机层并用水及氯化铵洗涤。在减压下移除溶剂,且经由用己烷/乙酸乙酯(3:1 至 1:1)洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物。获得呈白色泡沫状的标题化合物(0.3 克,35%)。MS(M+):722。

[0137] 中间物 19 :5-((1R)-2-(((1R,S)-2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基)-1-羟基乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0138] 向中间物 18(0.21 克,0.3 毫摩尔)于四氢呋喃(20 毫升)中的溶液中添加三水合四丁基氟化铵(0.155 克,0.59 毫摩尔)。在室温下搅拌反应混合物 6 小时,且在减压下移除溶剂。在二氯甲烷与水间分溶粗产物,且用水洗涤有机层数次。在减压下移除溶剂以获得呈黄色油状物的标题化合物(0.17 克,95%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+):607。

[0139] 实施例 2 :5-((1R)-2-((2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)-氨基)-1-羟基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0140]



[0141] 根据实施例 1 中所述的相同程序(反应时间:48 小时)由中间物 19(0.15 克,0.25 毫摩尔)及钯炭(10%,0.03 克)获得。经由用二氯甲烷/甲醇/氨水(40:4:0.2)洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物且获得呈黄色固体的标题化合物(0.056 克,44%)。

[0142]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 二甲亚砜- $d_6$ ):0.88(d,  $J = 5.22\text{Hz}$ , 3H); 1.55-1.57(m, 8H); 1.60-1.64(m, 5H); 1.90-1.93(m, 3H); 2.39-2.77(bs, 7H); 3.35(bs, 3H); 3.90-3.96(m, 2H); 4.96(s, 1H); 6.5(d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H); 6.75-7.05(m, 6H); 8.15(d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H)。

[0143] MS(M+):517。

[0144] 中间物 20 :[2-(4-羟基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0145] 向 4-(2-氨基乙基)苯酚(2 克,14.5 毫摩尔)于二恶烷(12 毫升)与水(30 毫升)的混合物中的溶液中添加碳酸钾(2 克,14.8 毫摩尔)。在 0°C 下向混合物中缓慢添加二碳酸二叔丁酯(3.2 克,14.6 毫摩尔)于二恶烷(15 毫升)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物 1.5 小时。在乙酸乙酯与水间分溶粗产物,且用水及碳酸氢钠(4%)洗涤有机层。在减压下移除溶剂且获得呈油状物的标题化合物(3.4 克,99%),且其不经进一步纯化即

用于下一步骤中。MS(M+) :238。

[0146] 中间物 21 : (2- {4- [2- (1- 金刚烷基) 乙氧基] 苯基} 乙基) - 氨基甲酸叔丁酯

[0147] 根据中间物 7 中所述的相同程序 (反应时间 :24 小时) 由中间物 20 (0.12 克, 0.51 毫摩尔)、中间物 6 (0.2 克, 0.51 毫摩尔) 以及碳酸铯 (0.165 克, 0.51 毫摩尔) 获得。经由用己烷 / 乙酸乙酯 (10 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈无色油状物的标题化合物 (0.167 克, 80%)。MS(M+) :400。

[0148] 中间物 22 : (2- {4- [2- (1- 金刚烷基) 乙氧基] 苯基} 乙基) 胺

[0149] 根据中间物 17 中所述的相同程序由于 1.25 摩尔 / 公升于甲醇中的氯化氢中的中间物 21 (0.167 克, 1.42 毫摩尔) 获得。移除溶剂以得到呈白色固体盐的标题化合物 (0.127 克, 98%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) :300。

[0150] 中间物 23 : 5- ((1R)-2- [(2- {4- [2- (1- 金刚烷基) 乙氧基] 苯基} 乙基) 氨基] -1- {叔丁基 (二甲基) 硅烷基} 氧基) 乙基) -8- (苯甲氧基) 喹啉 -2(1H)- 酮

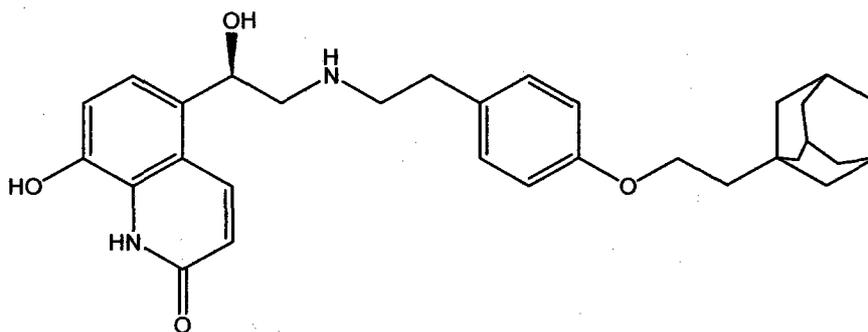
[0151] 根据中间物 18 中所述的相同程序由中间物 22 (0.26 克, 0.87 毫摩尔)、(R)-8- (苯甲氧基) -5- (2- 溴 -1- (叔丁基二甲基硅烷基氧基) 乙基) 喹啉 -2(1H)- 酮 (0.4 克, 0.82 毫摩尔)、碘化钠 (0.18 克, 1.2 毫摩尔) 以及碳酸氢钠 (0.2 克, 2.4 毫摩尔) 获得。借由过滤收集所获得的沉淀且经由用己烷 / 乙酸乙酯 (3 : 1 至 5 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化以得到呈固体的标题化合物 (0.157 克, 27%)。MS(M+) :708。

[0152] 中间物 24 : 5- ((1R)-2- [(2- {4- [2- (1- 金刚烷基) 乙氧基] 苯基} 乙基) 氨基] -1- 羟基乙基) -8- (苯甲氧基) 喹啉 -2(1H)- 酮

[0153] 根据中间物 19 中所述的相同程序由中间物 23 (0.15 克, 0.22 毫摩尔) 及三水合四丁基氟化铵 (0.092 克, 0.35 毫摩尔) 获得。获得呈白色固体的标题化合物 (0.1 克, 78%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) :593。

[0154] 实施例 3 : 5- ((1R)-2- [(2- {4- [2- (1- 金刚烷基) 乙氧基] 苯基} 乙基) 氨基] -1- 羟基乙基) -8- 羟基喹啉 -2(1H)- 酮

[0155]



[0156] 根据实施例 1 中所述的相同程序 (反应时间 :隔夜) 由中间物 24 (0.1 克, 0.17 毫摩尔) 及钯炭 (10%, 0.02 克) 获得。用乙醚湿磨所获得的粗产物以得到呈白色固体的标题化合物 (0.081 克, 95%)。

[0157]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 二甲亚砜 -D<sub>6</sub>) : 1.48-1.7 (m, 14H) ; 1.93 (bs, 3H) ; 2.88-3.18 (m, 7H) ; 3.98 (t, J = 7.1Hz, 2H) ; 5.41 (s, 1H) ; 6.19 (bs, 1H) ; 6.58 (d, J = 10.1Hz, 1H) ; 6.89 (d, J = 8.2Hz, 1H) ; 7.0 (d, J = 7.9Hz, 1H) ; 7.11-7.17 (m, 3H) ; 8.2 (d, J = 10.1Hz, 1H) ; 10.53 (bs, 1H)。

[0158] MS(M+) :503。

[0159] 中间物 25 : [5-((1R)-2-[(2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-2-(苯甲氧基)苯基]-甲酰胺

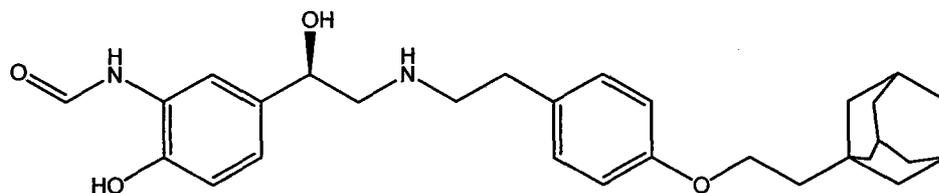
[0160] 向中间物 22 (0.4 克, 1.34 毫摩尔) 及 (R)-N-(2-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)苯基)甲酰胺 (0.62 克, 0.82 毫摩尔) 于二甲亚砜 (3 毫升) 中的溶液中添加碘化钠 (0.59 克, 3.99 毫摩尔) 及碳酸氢钠 (0.67 克, 8.03 毫摩尔)。在氩气下在 130°C 下加热反应混合物 1 小时。将混合物倾入水中并用乙醚萃取。用水及盐水洗涤有机层, 且在减压下移除溶剂。获得呈黄色泡沫状的标题化合物 (0.84 克, 73%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) :684。

[0161] 中间物 26 : [5-((1R)-2-[(2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-羟基乙基)-2-(苯甲氧基)苯基]甲酰胺

[0162] 向中间物 25 (1.23 克, 1.44 毫摩尔) 于四氢呋喃 (20 毫升) 中的溶液中添加于硅胶上的四丁基氟化铵 (1-1.5 毫摩尔/克, 2 克)。首先在室温下搅拌反应混合物隔夜, 且随后在 45°C 下搅拌 3 小时。过滤二氧化硅, 且在减压下移除溶剂。将粗产物溶解于乙酸乙酯中, 且用水洗涤有机层数次。在减压下移除溶剂, 且经由用氯仿/甲醇 (75 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物 (0.36 克, 61%)。MS(M+) :569。

[0163] 实施例 4 : (5-((1R)-2-[(2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-羟基乙基)-2-羟基苯基)甲酰胺

[0164]



[0165] 向中间物 26 (0.32 克, 0.56 毫摩尔) 于甲醇 (5 毫升) 与四氢呋喃 (5 毫升) 的混合物中的溶液中添加钯炭 (10%, 0.03 克)。在 40psi 下氢化反应混合物 3 天。经由 Celite® 过滤催化剂且在减压下移除溶剂。经由用氯仿/甲醇 (6 : 1) 洗提的层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物 (0.102 克, 37%)。

[0166] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, 二甲亚砜 -D<sub>6</sub>) : 1.48-1.7 (m, 16H) ; 1.92 (bs, 3H) ; 2.60-2.64 (m, 4H) ; 2.75 (bs, 2H) ; 3.97 (t, J = 7.14Hz, 2H) ; 4.5 (s, 1H) ; 6.80-6.83 (m, 4H) ; 7.08 (d, J = 8.2Hz, 2H) ; 8.03 (s, 1H) ; 8.26 (s, 1H) ; 9.56 (s, 1H)。

[0167] MS(M+) :479。

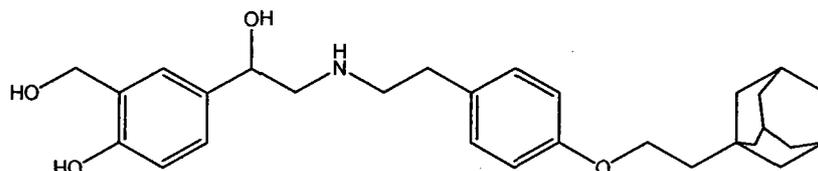
[0168] 中间物 27 : 2-(((2R, S)-2-[(2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-[4-(苯甲氧基)-3-(羟基甲基)苯基]乙醇

[0169] 将中间物 22 (0.32 克, 1.1 毫摩尔) 及 1-(4-(苯甲氧基)-3-(羟基甲基)苯基)-2,2-二羟基乙酮 (0.32 克, 1.13 毫摩尔) 于四氢呋喃 (5 毫升) 与甲醇 (5 毫升) 的混合物中的溶液在室温下搅拌 4 小时。在 0°C 下冷却反应混合物, 且添加硼氢化钠 (0.12 克, 3.2 毫摩尔)。在室温下搅拌所得混合物隔夜。在乙酸乙酯与水间分溶粗产物, 且用水及碳酸氢钠 (4%) 洗涤有机层。在减压下移除溶剂, 且经由用氯仿/甲醇 (75 : 1 至 25 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化所获得的粗产物以得到呈油状物的标题化合物 (0.158 克, 25%)。MS(M+) :

556。

[0170] 实施例 5 :4-{2-[(2-{4-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-2-(羟基甲基)苯酚

[0171]



[0172] 向中间物 27(0.158 克,0.26 毫摩尔)于甲醇(16 毫升)中的溶液中添加钯炭(10%,0.03 克)。在气球压力下氢化反应混合物 24 小时。经由 Celite<sup>®</sup>过滤催化剂且在减压下移除溶剂。获得呈反丁烯二酸盐的标题化合物(0.077 克,62%)。

[0173] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz,二甲亚砜-d<sub>6</sub>):1.48-1.7(m,14H);1.93(bs,3H);2.80-2.99(m,6H);3.98(t,J=6.59Hz,2H);4.47(s,2H);4.72(d,J=7.9Hz,1H);6.49(s,1H);6.73(d,J=8.24Hz,1H);6.85(d,J=8.24Hz,1H);7.03(d,J=7.96Hz,1H);7.12(d,J=7.96Hz,1H);7.3(s,1H,反丁烯二酸)。MS(M<sup>+</sup>):466。

[0174] 中间物 28 :3-(2-氨基乙基)苯酚

[0175] 将 2-(3-甲氧基苯基)乙胺(10 克,66.1 毫摩尔)于氢溴酸(bromhydric acid)水溶液(48%,67mL)中的溶液在 140℃下搅拌 4 小时。在减压下移除溶剂,且用二氯甲烷与己烷(1:1)的混合物洗涤粗产物。获得呈灰色油状物的标题化合物,且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):138。

[0176] 中间物 29 :[2-(3-羟基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0177] 根据中间物 20 中所述的相同程序由中间物 28(11 克,80.2 毫摩尔)、碳酸钾(23.1 克)以及二碳酸二叔丁酯(11.2 克,51.3 毫摩尔)获得。获得呈固体的标题化合物(10.8 克),且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):238。

[0178] 中间物 30 :2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)-氨基甲酸叔丁酯

[0179] 向中间物 29(10 克,2.37 摩尔)于二甲基甲酰胺(75 毫升)中的溶液中缓慢添加氢氧化钠(60%,1.18 克)。在室温下搅拌混合物 30 分钟。将中间物 44(5.9 克,22.8 毫摩尔)于二甲基甲酰胺(25 毫升)中的溶液添加至先前混合物中。在 60℃下搅拌反应隔夜。在减压下移除溶剂且在乙酸乙酯与水间分溶粗产物。在减压下移除溶剂以得到呈固体的标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):400。

[0180] 中间物 31 :2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)胺

[0181] 向中间物 30(7 克,17.5 毫摩尔)于二恶烷(70 毫升)中的溶液中添加氯化氢(1.25 摩尔/公升于二恶烷中,25 毫升)。在室温下搅拌反应混合物隔夜。过滤沉淀并用二恶烷及乙醚洗涤。经由用二氯甲烷/甲醇/氨水(40:4:0.2)洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物且获得呈油状物的标题化合物(2.6 克,50%)。(M<sup>+</sup>):300。

[0182] 中间物 32 :5-((1R)-2-[(2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0183] 向中间物 31(0.51 克,1.7 毫摩尔)于二甲亚砜(1.5 毫升)中及(R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮(1.06 克,2.17 毫

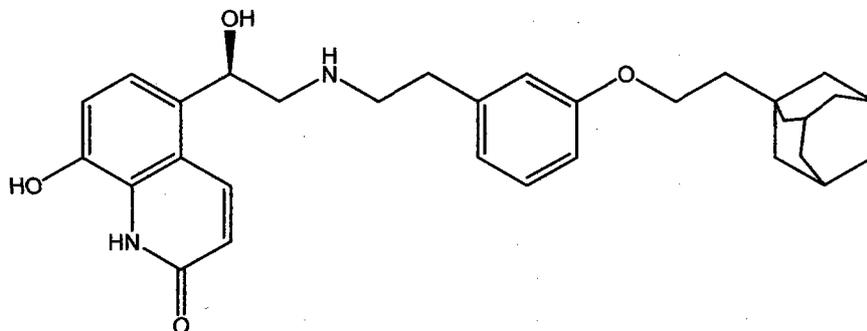
摩尔)于二甲亚砜(2毫升)中的溶液中添加碳酸氢钠(0.53克,6.37毫摩尔)及碘化钠(0.970克,6.47毫摩尔)。在120℃下搅拌反应混合物2小时。将反应倾入水中并过滤。经由用二氯甲烷洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物(0.84克,63%)。MS(M<sup>+</sup>):708。

[0184] 中间物 33 :5-{(1R)-2-[(2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-羟基乙基}-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0185] 向中间物 32(0.48克,0.68毫摩尔)于四氢呋喃(12毫升)中的溶液中添加三水合四丁基氟化铵(0.284克,1.09毫摩尔)。在45℃下搅拌反应混合物3.5小时。在减压下移除溶剂且在乙酸乙酯与水间分溶粗产物。用水洗涤有机层数次,且在减压下移除溶剂以得到呈黄色固体的标题化合物(0.375克,88%)。MS(M<sup>+</sup>):593。

[0186] 实施例 6 :5-{(1R)-2-[(2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0187]



[0188] 根据实施例 1 中所述的相同程序(反应时间:20小时)由中间物 33(0.365克,0.62毫摩尔)及钯炭(10%,0.075克)获得。经由用二氯甲烷/甲醇/氨水(40:2.5:0.1)洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物且获得呈固体的标题化合物(0.113克,65%)。

[0189] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz,二甲亚砜-d<sub>6</sub>):1.57-1.73(m,14H);1.96(bs,3H);2.84(bs,6H);2.94(t,J=6.5Hz,2H);4.00(t,J=7.14Hz,2H);5.11(bs,1H);6.50(d,J=9.69Hz,1H);6.75(m,3H);6.83(d,J=8.0Hz,1H);7.07(d,J=7.96Hz,1H);7.19(d,J=7.45Hz,1H);8.06(d,J=8.69Hz,1H)。

[0190] MS(M<sup>+</sup>):503。

[0191] 中间物 34 :三氟甲烷磺酸 1-金刚烷基甲酯

[0192] 在-50℃下向1-金刚烷甲醇(5克,30.07毫摩尔)于二氯甲烷(23毫升)及乙基二异丙基胺(5.76毫升,33.07毫摩尔)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸酐(5.55毫升,33.05毫摩尔)于二氯甲烷(5毫升)中的溶液。在室温下搅拌所得反应混合物隔夜。在减压下移除溶剂,且经由用己烷/乙酸乙酯(20:5)洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物。获得呈无色油状物的标题化合物(5.5克,61%)。

[0193] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):4.09(s,2H);2.05(bs,3H);1.59-1.78(m,12H)。

[0194] 中间物 35 :{2-[4-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}-氨基甲酸叔丁酯

[0195] 向中间物 34(4.2克,14.07毫摩尔)于无水二甲基甲酰胺(12毫升)中的溶液及中间物 20(0.98克,4.14毫摩尔)于无水二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液中添加碳酸铯

(1.8 克, 5.62 毫摩尔)。在 65°C 下搅拌反应混合物 72 小时。将粗产物倾入水中并用乙醚萃取。用 2N 氢氧化钠溶液、水以及盐水洗涤有机层。在减压下移除溶剂且获得呈油状物的标题化合物 (1.3 克, 67%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>): 386。

[0196] 中间物 36 : {2-[4-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}胺

[0197] 根据中间物 17 中所述的相同程序由于 1.25 摩尔 / 公升于甲醇中的氯化氢中的中间物 35 (1.3 克, 3.37 毫摩尔) 获得。借由过滤分离所获得的沉淀以得到呈黄色固体的标题化合物 (0.84 克, 87%)。MS(M<sup>+</sup>): 286。

[0198] 中间物 37 : 5-((1R)-2-({2-[4-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

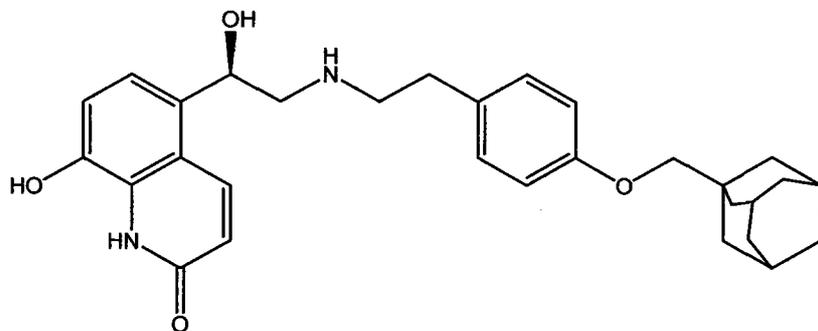
[0199] 根据中间物 32 中所述的相同程序 (反应时间 : 3 小时) 由中间物 36 (0.162 克, 0.57 毫摩尔)、(R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮 (0.205 克, 0.42 毫摩尔)、碳酸氢钠 (0.216 克, 2.57 毫摩尔) 以及碘化钠 (0.184 克, 1.23 毫摩尔) 获得。经由用己烷 / 乙酸乙酯 (3 : 1 至 1 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物, 且获得呈固体的标题化合物 (0.104 克, 32%)。MS(M<sup>+</sup>): 694。

[0200] 中间物 38 : 5-[(1R)-2-({2-[4-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0201] 根据中间物 33 中所述的相同程序由于四氢呋喃 (3 毫升) 中的中间物 37 (0.243 毫克, 0.35 毫摩尔) 及三水合四丁基氟化铵 (0.16 克, 0.61 毫摩尔) 获得。用己烷处理得到呈黄色固体的所要化合物 (0.17 克, 80%)。MS(M<sup>+</sup>): 579。

[0202] 实施例 7 : 5-[(1R)-2-({2-[4-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0203]



[0204] 根据实施例 1 中所述的相同程序 (反应时间 : 2 天) 由中间物 38 (0.17 克, 0.32 毫摩尔) 及钯炭 (10%, 0.034 克) 获得。用乙醚湿磨所获得的粗产物并过滤以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.102 克, 69%)。

[0205] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, 二甲亚砜 -D<sub>6</sub>) : 1.66-1.79 (m, 12H) ; 2.02 (bs, 3H) ; 2.99 (bs, 2H) ; 3.19 (bs, 2H) ; 3.54 (bs, 2H) ; 5.4 (bs, 1H) ; 6.61 (d, J = 9.89Hz, 1H) ; 6.93 (d, J = 8.51Hz, 2H) ; 7.05 (d, J = 8.24Hz, 1H) ; 7.19-7.21 (m, 3H) ; 8.29 (d, J = 9.89Hz, 1H) ; 10.57 (d, J = 10.4Hz, 1H)。

[0206] MS(M<sup>+</sup>): 489。

[0207] 中间物 39 : 3-(1-金刚烷基甲氧基)苯甲醛

[0208] 分数份向 3-羟基苯甲醛 (0.54 克, 4.42 毫摩尔) 于二甲亚砜 (5 毫升) 中的溶液

中添加氢氧化钠 (60%, 0.186 克)。搅拌混合物 10 分钟且随后向其中添加中间物 34 (1.32 克, 4.42 毫摩尔) 于二甲亚砜 (2 毫升) 中的溶液。在 70°C 下搅拌反应混合物 48 小时, 且将混合物倾入水中并用乙醚萃取。用 2N 氢氧化钠溶液、水以及盐水洗涤有机层。在减压下移除溶剂, 且经由用己烷 / 乙酸乙酯 (10 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈油状物的标题化合物 (0.493 克, 41%)。

[0209] 中间物 40 : 1-金刚烷基甲基 3-[(E)-2-硝基乙烯基]苯基醚

[0210] 根据中间物 1 中所述的相同程序 (反应时间 : 36 小时) 由中间物 39 (0.49 克, 1.81 毫摩尔)、乙酸铵 (0.1 克, 1.3 毫摩尔) 以及硝基甲烷 (0.213 克, 3.48 毫摩尔) 获得。获得标题化合物 (0.54 克, 58%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) : 314。

[0211] 中间物 41 : {2-[3-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}胺

[0212] 根据中间物 3 中所述的相同程序 (反应时间 : 3 小时) 由中间物 40 (0.165 克, 0.53 毫摩尔) 及氢化铝锂 (0.066 克, 1.74 毫摩尔) 获得。经由用氯仿洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈白色固体的标题化合物 (0.174 克, 50%)。MS(M+) : 286。

[0213] 中间物 42 : 5-((1R)-2-({2-[3-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

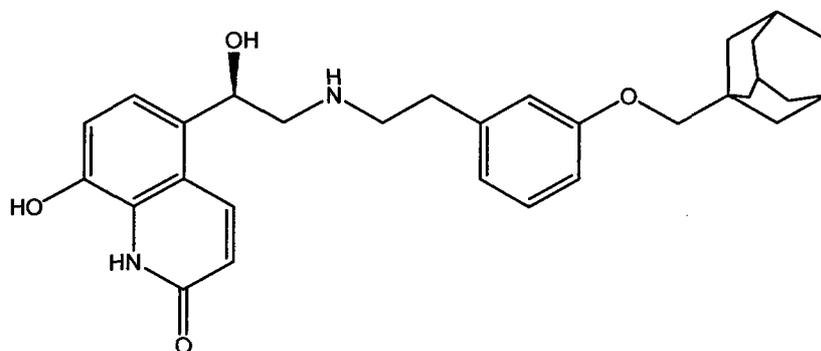
[0214] 向中间物 41 (0.117 克, 0.41 毫摩尔) 于二甲亚砜 (0.8 毫升) 中的溶液及 (R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮 (0.2 克, 0.41 毫摩尔) 于二甲亚砜 (0.8 毫升) 中的溶液中添加碳酸氢钠 (0.103 克, 1.23 毫摩尔) 及碘化钠 (0.092 克, 0.61 毫摩尔)。在 150°C 下搅拌所得反应混合物 1 小时。将混合物倾入水中, 且借由过滤收集沉淀并用乙醚及乙酸乙酯洗涤。获得呈棕色固体的标题化合物 (0.231 克, 57%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) : 694。

[0215] 中间物 43 : 5-[(1R)-2-({2-[3-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0216] 根据中间物 33 中所述的相同程序由中间物 42 (0.231 克, 0.33 毫摩尔) 于四氢呋喃 (10 毫升) 中的溶液及三水合四丁基氟化铵 (0.177 克, 0.56 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 / 氨水 (40 : 2.5 : 0.1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物 (0.075 克, 39%)。MS(M+) : 579。

[0217] 实施例 8 : 5-[(1R)-2-({2-[3-(1-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0218]



[0219] 向中间物 43 (0.075 克, 0.13 毫摩尔) 于甲醇 (3 毫升) 与四氢呋喃 (1 毫升) 的混合物中的溶液中添加数滴 1.25 摩尔 / 公升于甲醇中的氯化氢及钯炭 (10%, 0.015 克)。

在气球压力下氢化反应混合物隔夜。经由 Celite® 过滤催化剂且在减压下移除溶剂。用乙醚处理粗产物并借由过滤收集以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.055 克, 82%)。

[0220]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 二甲亚砜 -D6) : 1.62-1.75 (m, 12H) ; 1.98 (bs, 3H) ; 2.93-3.20 (m, 4H) ; 3.51 (s, 2H) ; 5.42 (bs, 1H) ; 6.57 (d,  $J = 9.89\text{Hz}$ , 1H) ; 6.80-6.82 (m, 3H) ; 7.00 (d,  $J = 8.24\text{Hz}$ , 1H) ; 7.16 (d,  $J = 8.24\text{Hz}$ , 1H) ; 7.22 (t,  $J = 7.96\text{Hz}$ , 1H) ; 8.23 (d,  $J = 9.89\text{Hz}$ , 1H) ; 10.5 (s, 1H)。

[0221] MS(M+) : 489。

[0222] 中间物 44 : 甲烷磺酸 2-(1-金刚烷基) 乙酯

[0223] 将 1-金刚烷基乙醇 (3 克, 16.64 毫摩尔) 于二氯甲烷 (50 毫升) 及三乙胺 (2.8 毫升, 19.95 毫摩尔) 中的溶液搅拌 10 分钟。随后添加甲烷磺酰氯 (1.55 毫升, 20.03 毫摩尔), 且在室温下搅拌所得反应混合物 72 小时。在二氯甲烷与碳酸氢钠溶液 (4%) 间分溶粗产物。用水及盐水洗涤有机层, 且在减压下移除溶剂以得到呈黄色油状物的标题化合物 (4.1 克, 96%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0224] 中间物 45 : 3-(1-金刚烷基) 丙腈

[0225] 向中间物 44 (4.1 克, 16.01 毫摩尔) 于二甲亚砜 (18 毫升) 中的溶液中缓慢添加氰化钠 (0.98 克, 20 毫摩尔)。在  $100^\circ\text{C}$  下搅拌反应混合物 1.5 小时并在室温下搅拌隔夜。在乙醚与水间分溶粗产物, 且用水洗涤有机层。在减压下移除溶剂且获得呈无色固体的标题化合物 (2.9 克, 98%) 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0226] 中间物 46 : 3-(1-金刚烷基) 丙酸

[0227] 在氮气下向中间物 45 (2.9 克, 15.76 毫摩尔) 于乙醇 (20 毫升) 中的溶液中添加氢氧化钾 (6.2 克, 110.5 毫摩尔)。使反应混合物回流 3 小时并在室温下搅拌隔夜。在减压下移除溶剂且在水与乙醚间分溶粗产物。用乙醚洗涤水层两次, 且随后用 2N 盐酸酸化。借由过滤收集沉淀以获得呈黄色固体的标题化合物 (2.9 克, 88%)。

[0228] 中间物 47 : 3-(1-金刚烷基) 丙酸甲酯

[0229] 在  $0^\circ\text{C}$  下在 15 分钟内向中间物 46 (2.9 克, 13.98 毫摩尔) 于甲醇 (22.6 毫升) 中的溶液中逐滴添加硫酸 (0.4 毫升, 6.94 毫摩尔)。使所得反应混合物回流 2 小时。在减压下移除溶剂且在乙酸乙酯与水间分溶粗产物。用碳酸氢钠溶液 (4%)、水以及盐水洗涤有机层。在减压下移除溶剂且获得呈红色油状物的标题化合物 (2.9 克, 95%) 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0230] 中间物 48 : 3-(1-金刚烷基) 丙-1-醇

[0231] 在氩气下在  $0^\circ\text{C}$  下将中间物 47 (3.89 克, 17.49 毫摩尔) 于无水四氢呋喃 (5 毫升) 中的溶液缓慢添加至氢化铝锂 (0.74 克, 19.5 毫摩尔) 于四氢呋喃 (22 毫升) 中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物 5 小时。随后在  $0^\circ\text{C}$  下向溶液中添加水 (20 毫升)、4N 氢氧化钠 (20 毫升), 且最后再次添加水 (40 毫升)。搅拌混合物数分钟, 且经由 Celite® 垫过滤所得盐。在减压下移除溶剂, 且获得呈无色固体的标题化合物 (3.3 克, 97%) 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0232] 中间物 49 : 甲烷磺酸 3-(1-金刚烷基) 丙酯

[0233] 根据关于中间物 44 所述的相同程序由于二氯甲烷 (40 毫升)、三乙胺 (4 毫升, 27.9 毫摩尔) 及甲烷磺酰氯 (2.18 毫升, 28.1 毫摩尔) 中的中间物 48 (2.28 克, 11.73 毫摩

尔) 获得。在二氯甲烷与水间分溶所获得的粗产物, 且用碳酸氢钠溶液 (4%)、水以及盐水洗涤有机层。在减压下移除溶剂, 且获得呈无色油状物的标题化合物 (2.4 克, 99%) 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0234] 中间物 50 : (2-{4-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)-氨基甲酸叔丁酯

[0235] 根据中间物 7 中所述的相同程序, 由中间物 20 (0.62 克, 2.60 毫摩尔)、中间物 49 (0.92 克, 3.39 毫摩尔) 以及碳酸铯 (1.1 克, 3.38 毫摩尔) 获得。在减压下移除溶剂以得到标题化合物 (1.21 克, 79%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0236] 中间物 51 : 2-{4-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙胺

[0237] 根据中间物 17 中所述的相同程序由于 1.25 摩尔 / 公升于甲醇中的氯化氢中的中间物 50 (1.2 克, 2.94 毫摩尔) 获得。在减压下移除溶剂且获得呈盐的标题化合物 (0.62 克, 67%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) : 314。

[0238] 中间物 52 : 5-((1R)-2-[(2-{4-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

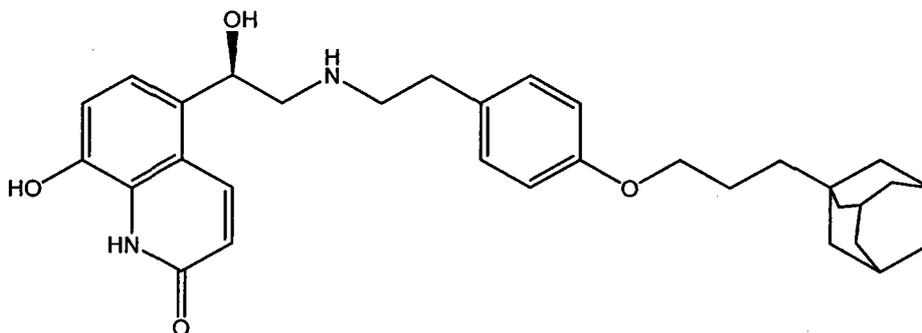
[0239] 根据中间物 32 中所述的相同程序 (反应时间 : 1.5 小时) 由中间物 51 (0.62 克, 1.97 毫摩尔)、(R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮 (0.96 克, 1.97 毫摩尔)、碘化钠 (0.06 克, 0.4 毫摩尔) 以及碳酸氢钠 (0.33 克, 3.94 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 (90 : 1 至 90 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物, 且获得呈固体的标题化合物 (0.6 克, 35%)。MS(M+) : 722。

[0240] 中间物 53 : 5-((1R)-2-[(2-{4-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-羟基乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0241] 根据中间物 19 中所述的相同程序由中间物 52 (0.6 克, 0.84 毫摩尔) 及三水合四丁基氟化铵 (0.45 克, 1.44 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 (90 : 6) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物 (0.4 克, 78%)。MS(M+) : 607。

[0242] 实施例 9 : 5-((1R)-2-[(2-{3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0243]



[0244] 根据实施例 1 中所述的相同程序 (反应时间 : 2 天) 由中间物 53 (0.33 毫克, 0.55 毫摩尔) 及钯炭 (10%, 0.04 克) 获得。用乙醚及二氯甲烷湿磨所获得的粗产物以得到呈黄色固体的标题化合物 (0.21 克, 74%)。

[0245]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 二甲亚砜- $d_6$ ) : 1.10-1.17 (m, 2H) ; 1.46 (bs, 6H) ; 1.64 (bs, 8H) ; 1.92 (bs, 3H) ; 2.9-3.18 (m, 4H) ; 3.89 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H) ; 5.4 (bs, 1H) ; 6.18 (bs, 1H) ; 6.57 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H) ; 6.87 (d,  $J = 8.24\text{Hz}$ , 2H) ; 7.00 (d,  $J = 8.24\text{Hz}$ , 1H) ; 7.15 (dd,  $J =$

8.24, 5.77Hz, 3H); 8.22 (d, J = 9.89Hz, 1H); 10.5 (bs, 1H)。

[0246] MS(M<sup>+</sup>): 407。

[0247] 中间物 54: {2-[3-(苯甲氧基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[0248] 在 5°C 下向 2-(3-(苯甲氧基)苯基)乙胺 (2.87 克, 12.63 毫摩尔) 于二恶烷 (110 毫升) 中的溶液中添加氢氧化钠 (0.5 克, 12.65 毫摩尔) 于水 (5 毫升) 中的溶液。随后逐滴添加二碳酸二叔丁酯 (2.76 克, 12.65 毫摩尔) 于二恶烷 (20 毫升) 中的溶液。在 5°C 下搅拌反应混合物 1 小时并在室温下搅拌隔夜。在减压下移除溶剂且在乙酸乙酯与水间分溶粗产物。用水洗涤有机层, 且经由用己烷 / 乙酸乙酯 (15 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物 (1.43 克, 34%)。MS(M<sup>+</sup>): 328。

[0249] 中间物 55: {2-(3-羟基苯基)乙基}氨基甲酸叔丁酯

[0250] 向中间物 54 (1.4 克, 4.37 毫摩尔) 于甲醇 (50 毫升) 中的溶液中添加钨炭 (10%, 0.143 克)。在气球压力下在室温下氢化反应混合物隔夜。经由 Celite® 过滤催化剂且在减压下移除溶剂以得到呈固体的标题化合物, 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>): 238。

[0251] 中间物 56: (2-{3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)-氨基甲酸叔丁酯

[0252] 根据中间物 7 中所述的相同程序 (反应时间: 隔夜) 由中间物 55 (0.94 克, 3.97 毫摩尔)、中间物 49 (1.4 克, 5.18 毫摩尔) 以及碳酸铯 (1.6 克, 5.16 毫摩尔) 获得。在减压下移除溶剂以得到呈固体的标题化合物 (1.8 克, 98%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>): 414。

[0253] 中间物 57: 2-{3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙胺

[0254] 根据中间物 17 中所述的相同程序由于 1.25 摩尔 / 公升于甲醇中的氯化氢中的中间物 56 (1.8 克, 4.38 毫摩尔) 获得。在减压下移除溶剂且获得呈盐的标题化合物 (1 克, 68%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>): 314。

[0255] 中间物 58: 5-((1R)-2-[(2-{3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

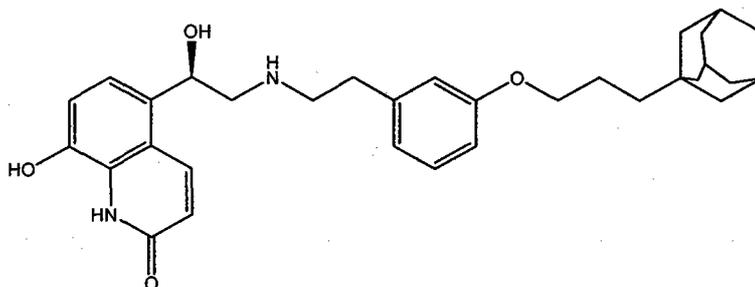
[0256] 根据中间物 32 中所述的相同程序 (反应时间: 1 小时) 由中间物 57 (0.64 克, 2.04 毫摩尔)、(R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮 (0.99 克, 2.04 毫摩尔)、碳酸氢钠 (0.34 克, 4.07 毫摩尔) 以及碘化钠 (0.06 克, 0.41 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 (90 : 1 至 90 : 2) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物, 且获得呈白色固体的标题化合物 (0.48 克, 33%)。MS(M<sup>+</sup>): 722。

[0257] 中间物 59: 5-((1R)-2-[(2-{3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)-氨基]-1-羟基乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0258] 根据中间物 19 中所述的相同程序由于四氢呋喃 (10 毫升) 中的中间物 58 (0.48 克, 0.67 毫摩尔) 及三水合四丁基氟化铵 (0.36 克, 1.13 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 (90 : 4) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物, 且获得呈固体的标题化合物 (0.25 克, 62%)。MS(M<sup>+</sup>): 607。

[0259] 实施例 10: 5-((1R)-2-[(2-{4-[3-(1-金刚烷基)丙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0260]



[0261] 根据实施例 1 中所述的相同程序 (反应时间 :3 天) 由中间物 59 (0.25 克, 0.42 毫摩尔) 及钯炭 (10%, 0.025 克) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 (30 : 1 至 10 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物 (0.031 克, 20%)。

[0262]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 二甲亚砜 -D<sub>6</sub>) : 1.16-1.24 (m, 2H) ; 1.47 (bs, 6H) ; 1.64 (bs, 8H) ; 2.51 (bs, 3H) ; 2.85-3.1 (m, 6H) ; 3.90 (t, J = 6.32Hz, 2H) ; 5.31 (bs, 1H) ; 6.56 (d, J = 9.89Hz, 1H) ; 6.79 (bs, 3H) ; 6.98 (d, J = 8.24Hz, 1H) ; 7.13 (d, J = 8.24, 1H) ; 7.21 (t, J = 8.52Hz, 1H) ; 8.2 (d, J = 9.88Hz, 1H)。

[0263] MS(M<sup>+</sup>) : 407。

[0264] 中间物 60 : [5-((1R)-2-[2-(3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基)乙基)-氨基]-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-2-(苯甲氧基)苯基]甲酰胺

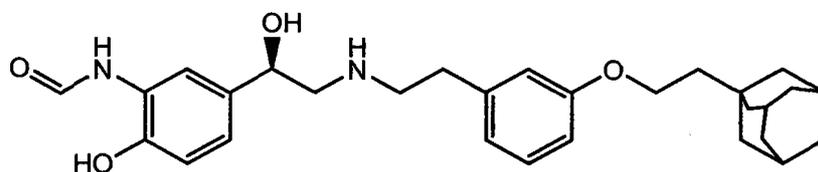
[0265] 根据中间物 25 中所述的相同程序 (反应时间 :40 分钟) 由中间物 31 (0.9 克, 3.01 毫摩尔)、(R)-N-(2-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)苯基)甲酰胺 (1.4 克, 3.01 毫摩尔)、碘化钠 (0.5 克, 3 毫摩尔) 以及碳酸氢钠 (0.8 克, 9.05 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷 / 二氯甲烷 : 甲醇 (1 : 3) 洗提的硅胶管柱层析纯化所获得的粗产物, 且获得呈泡沫状的标题化合物 (1.03 克, 50%)。

[0266] 中间物 61 : [5-((1R)-2-[2-(3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基)乙基)-氨基]-1-羟基乙基)-2-(苯甲氧基)苯基]甲酰胺

[0267] 根据中间物 33 中所述的相同程序由中间物 60 (1 克, 1.46 毫摩尔) 及三水合四丁基氟化铵 (0.69 克, 2.64 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷 / 二氯甲烷 : 甲醇 (99 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化所获得的粗产物以得到呈油状物的标题化合物 (0.8 克, 96%)。

[0268] 实施例 11 : (5-((1R)-2-[2-(3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基)乙基)-氨基]-1-羟基乙基)-2-羟基苯基)甲酰胺

[0269]



[0270] 根据实施例 1 中所述的相同程序 (反应时间 :3 小时) 由中间物 61 (0.8 克, 1.41 毫摩尔) 及钯炭 (10%, 0.15 克) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 (98 : 2 至 9 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物, 且获得呈固体的标题化合物 (0.32 克, 47%)。

[0271]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.51-1.64 (m, 14H) ; 1.92 (bs, 3H) ; 2.64-2.80 (m, 6H) ; 3.97 (bs, 2H) ; 4.5 (bs, 1H) ; 6.74-6.85 (m, 5H) ; 7.15 (bs, 1H) ; 8.02 (s, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 9.54 (s, 1H)。

[0272] MS(M<sup>+</sup>):479。

[0273] 中间物 62 :3-(2R, S)-2-氨基丙基) 苯酚

[0274] 根据中间物 5 中所述的相同程序由中间物 3(15.2 克, 62.9 毫摩尔) 及钨炭(10%, 1.4 克) 获得。使所获得的粗产物结晶以得到呈固体的标题化合物(9.5 克, 99%)。MS(M<sup>+</sup>):152。

[0275] 中间物 63 :3-[(2R)-2-氨基丙基] 苯酚

[0276] 根据药物化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry)(5276)2002, 第 45 卷, 第 24 期中所述的相同程序由中间物 62(9.5 克, 62.9 毫摩尔) 及 D-酒石酸(9.4 克, 62.6 毫摩尔) 获得。获得呈固体的标题化合物(2.1 克, 44%)。[α]<sub>D</sub> = -13.7° [c = 1.17, MeOH]。

[0277] 中间物 64 :[(1R)-2-(3-羟基苯基)-1-甲基乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0278] 根据中间物 20 中所述的相同程序由中间物 63(2.1 克, 13.9 毫摩尔)、二碳酸二叔丁酯(3.08 克, 13.7 毫摩尔) 以及碳酸钾(3.2 克, 23.1 毫摩尔) 获得。获得呈固体的标题化合物(3.5 克, 99.9%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):252。

[0279] 中间物 65 :((1R)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0280] 根据中间物 30 中所述的相同程序由中间物 64(3.5 克, 13.8 毫摩尔)、中间物 44(3.5 克, 13.5 毫摩尔) 以及氢化钠(60%, 0.5 克) 获得。获得呈固体的标题化合物(5.8 克, 99.9%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):414。

[0281] 中间物 66 :((1R)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)-胺

[0282] 根据中间物 8 中所述的相同程序由中间物 65(5.8 克, 14 毫摩尔) 及氯化氢(4 摩尔/公升于二恶烷中, 20 毫升) 获得。经由用二氯甲烷/甲醇/氨水(40 : 4 : 0.2) 洗提的硅胶管柱层析纯化所获得的粗产物, 且获得标题化合物(2.5 克, 58%)。MS(M<sup>+</sup>):314。

[0283] 中间物 67 :[5-((1R)-2-(((1R)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基)-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-2-(苯甲氧基)-苯基]甲酰胺

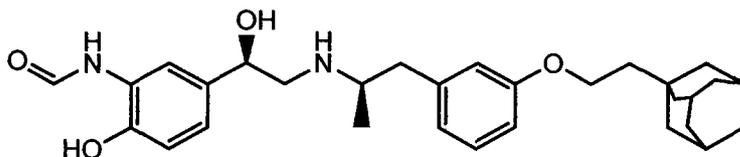
[0284] 根据中间物 25 中所述的相同程序(反应时间:50 分钟)由中间物 66(0.3 克, 0.96 毫摩尔)、(R)-N-(2-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)苯基)甲酰胺(0.45 克, 0.97 毫摩尔)、碘化钠(0.4 克, 2.94 毫摩尔) 以及碳酸氢钠(0.2 克, 2.86 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷/甲醇(1 : 99 至 2 : 99) 洗提的硅胶管柱层析纯化所获得的粗产物以得到呈油状物的标题化合物(0.3 克, 45%)。MS(M<sup>+</sup>):698。

[0285] 中间物 68 :[5-{(1R)-2-(((1R)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基)-1-羟基乙基}-2-(苯甲氧基)苯基]甲酰胺

[0286] 根据中间物 33 中所述的相同程序由中间物 67(0.3 克, 0.43 毫摩尔) 及三水合四丁基氟化铵(0.24 克, 0.92 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷/甲醇(98 : 2 至 95 : 5) 洗提的硅胶管柱层析纯化所获得的粗产物以得到呈油状物的标题化合物(0.24 克, 95%)。MS(M<sup>+</sup>):583。

[0287] 实施例 12 :[5-{(1R)-2-(((1R)-2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基)-1-羟基乙基}-2-羟基苯基]甲酰胺

[0288]



[0289] 根据实施例 1 中所述的相同程序 (反应时间 :2 小时) 由中间物 68 (0.24 克, 0.41 毫摩尔) 及钯炭 (10%, 0.04 克) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 (98 : 2 至 90 : 10) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物 (0.07 克, 38%)。

[0290]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.93 (d,  $J = 6.05\text{Hz}$  ; 3H) ; 1.49-1.7 (m, 14H) ; 1.92 (bs, 3H) ; 2.39-2.75 (m, 4H) ; 2.89 (bs, 1H) ; 3.9 (t,  $J = 7.14\text{Hz}$  ; 2H) ; 4.47 (bs, 1H) ; 6.68-6.88 (m, 6H) ; 7.14-7.16 (m, 1H) ; 8.03 (s, 1H) ; 8.26 (s, 1H) ; 9.55 (s, 1H)。

[0291] MS(M+) : 493。

[0292] 中间物 69 : 5-((1R)-2-((1R)-2-(3-(2-(1-金刚烷基)乙氧基)苯基)-1-甲基-乙基)氨基)-1-羟基乙基)-8-(苯甲氧基)-喹啉-2(1H)-酮

[0293] 根据中间物 32 中所述的相同程序 (反应时间 :1 小时) 由中间物 66 (2.25 克, 7.18 毫摩尔)、(R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮 (3.5 克, 7.16 毫摩尔)、碳酸氢钠 (1.8 克, 21.55 毫摩尔) 以及碘化钠 (3.2 克, 21.48 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷 / 二氯甲烷 : 甲醇 (1% 至 3%) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物。获得呈油状物的标题化合物 (2 克, 39%)。

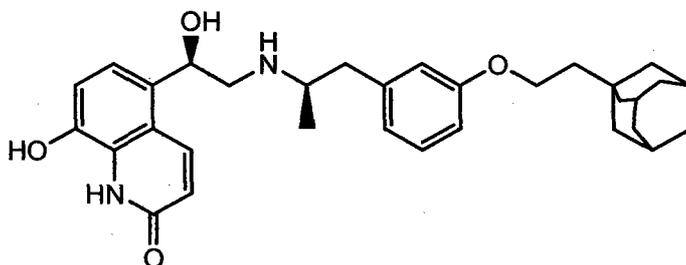
[0294] MS(M+) : 722。

[0295] 中间物 70 : 5-((1R)-2-((1R)-2-(3-(2-(1-金刚烷基)乙氧基)苯基)-1-甲基-乙基)氨基)-1-羟基乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0296] 根据中间物 33 中所述的相同程序 (反应时间 :2 小时) 由中间物 69 (2 克, 2.77 毫摩尔) 及三水合四丁基氟化铵 (1.16 克, 4.44 毫摩尔) 获得。获得呈泡沫状的标题化合物 (1.58 克, 94%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M+) : 607。

[0297] 实施例 13 : 5-((1R)-2-((1R)-2-(3-(2-(1-金刚烷基)乙氧基)苯基)-1-甲基-乙基)氨基)-1-羟基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0298]



[0299] 根据实施例 1 中所述的相同程序 (反应时间 :2 小时) 由中间物 70 (1.58 克, 2.6 毫摩尔) 及钯炭 (10%, 0.28 克) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 (98 : 2 至 9 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化所获得的粗产物以得到呈固体的标题化合物 (0.83 克, 62%)。

[0300]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.92 (d,  $J = 5.77\text{Hz}$ , 3H) ; 1.47-1.69 (m, 14H) ; 1.92 (bs, 3H) ; 2.37-2.47 (m, 1H) ; 2.63-2.88 (m, 4H) ; 3.96 (t,  $J = 7.14\text{Hz}$ , 2H) ; 4.96 (bs, 1H) ; 6.49 (d,  $J = 9.89\text{Hz}$ , 1H) ; 6.65 (d,  $J = 7.42\text{Hz}$ , 1H) ; 6.71 (d,  $J = 7.14\text{Hz}$ , 1H) ; 6.89 (d,  $J =$

8.24Hz, 1H); 7.03(d, J = 8.15Hz, 1H); 7.11(t, J = 7.25Hz, 1H); 8.15(d, J = 9.9Hz, 1H)。

[0301] MS(M<sup>+</sup>): 517。

[0302] 中间物 71: 三环 [3.3.1.1<sup>3,7</sup>] 亚癸-2-基乙酸甲酯

[0303] 向 2-金刚烷酮 (2-adamantanone) (5 克, 33.28 毫摩尔) 于 32 毫升甲醇中的溶液中添加 2-(二乙氧基磷酸基乙酸) 甲酯 (9 毫升, 49.68 毫摩尔)。在 0°C 下冷却反应混合物且向其中缓慢添加甲醇钠 (30 重量% 的溶液)。在室温下搅拌混合物隔夜。在减压下移除溶剂且用乙酸乙酯及水处理粗产物。干燥有机层且在减压下移除溶剂。经由用己烷 / 乙酸乙酯 (90 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物 (6.41 克, 90%)。

[0304] 中间物 72: 2-金刚烷基乙酸甲酯

[0305] 向中间物 71 (6.4 克, 31.07 毫摩尔) 于甲醇 (100 毫升) 中的溶液中添加甲酸铵 (7.8 克, 124.33 毫摩尔), 随后在氩气下添加钯炭 (0.6 克, 10%)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时。经由 Celite® 过滤催化剂且在减压下移除溶剂。用水及乙酸乙酯处理粗产物, 且萃取有机层, 且在减压下移除溶剂。获得呈无色油状物的标题化合物 (6.2 克, 95%)。

[0306] 中间物 73: 2-(2-金刚烷基) 乙醇

[0307] 向氢化铝锂 (1.58 克, 41.63 毫摩尔) 于无水四氢呋喃中的溶液中缓慢添加中间物 72 (6.2 克, 29.76 毫摩尔) 于四氢呋喃 (55 毫升) 中的溶液。在室温下搅拌反应混合物隔夜。随后在 0°C 下向溶液中添加水 (12 毫升)、4N 氢氧化钠 (12 毫升), 且最后再次添加水 (36 毫升)。搅拌混合物数分钟, 且经由 Celite® 垫过滤所得盐, 同时用乙酸乙酯 (100 毫升) 洗涤。用水及二氯甲烷处理粗产物, 且在减压下移除有机层的溶剂以得到呈油状物的标题化合物 (4.83 克, 90%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0308] 中间物 74: 甲烷磺酸 2-(2-金刚烷基) 乙酯

[0309] 根据中间物 44 中所述的相同程序 (反应时间: 隔夜) 由中间物 73 (2.4 克, 13.31 毫摩尔)、三乙胺 (2.2 毫升, 15.86 毫摩尔) 及甲烷磺酰氯 (1.24 毫升, 16.02 毫摩尔) 获得。获得呈油状物的标题化合物 (3.3 克, 95%) 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0310] 中间物 75: (2-{4-[2-(2-金刚烷基) 乙氧基] 苯基} 乙基)-氨基甲酸叔丁酯

[0311] 根据中间物 7 中所述的相同程序由中间物 20 (0.45 克, 1.92 毫摩尔)、中间物 74 (0.64 克, 2.48 毫摩尔) 以及碳酸铯 (0.82 克, 2.53 毫摩尔) 获得。获得标题化合物 (0.77 克, 99%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>): 400。

[0312] 中间物 76: (2-{4-[2-(2-金刚烷基) 乙氧基] 苯基} 乙基) 胺

[0313] 根据中间物 17 中所述的相同程序由中间物 75 (0.788 克, 1.97 毫摩尔) 及 1.25 摩尔 / 公升于乙醇 (26 毫升) 中的氯化氢获得。获得呈黄色固体的标题化合物 (0.5 克, 84%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>): 300。

[0314] 中间物 77: 5-((1R)-2-[(2-{4-[2-(2-金刚烷基) 乙氧基] 苯基} 乙基) 氨基]-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0315] 根据中间物 32 中所述的相同程序由中间物 76 (0.5 克, 1.67 毫摩尔)、(R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮 (0.81 克, 1.67 毫摩尔)、碳酸氢钠 (0.27 克, 3.33 毫摩尔) 以及碘化钠 (0.05 克, 0.33 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷 / 甲醇 (90 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题

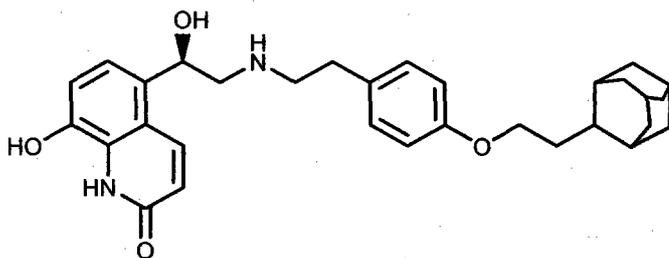
化合物 (0.6 克, 51%)。MS(M<sup>+</sup>):708。

[0316] 中间物 78 :5-{(1R)-2-[(2-{4-[2-(2-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0317] 根据中间物 19 中所述的相同程序由中间物 77 (0.6 克, 0.85 毫摩尔) 及三水合四丁基氟化铵 (0.46 克, 1.45 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷/甲醇 (90 : 4) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈白色泡沫状的标题化合物 (0.33 克, 66%)。MS(M<sup>+</sup>):593。

[0318] 实施例 14 :5-{(1R)-2-[(2-{4-[2-(2-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0319]



[0320] 根据实施例 1 中所述的相同程序由中间物 78 (0.33 克, 0.57 毫摩尔) 及钯炭 (34 毫克, 0.32 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷/甲醇 (20 : 1 至 10 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以获得呈白色固体的标题化合物 (0.15 克, 52%)。

[0321] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO) :1.49 (d, J = 12.09Hz, 2H) ;1.69-1.72 (m, 6H) ;1.79-1.9 (m, 10H) ;2.67-2.72 (m, 2H) ;2.79-2.86 (m, 4H) ;3.92-3.96 (m, 2H) ;5.12 (bs, 1H) ;6.52 (d, J = 9.89Hz, 1H) ;6.83 (d, J = 8.24Hz, 2H) ;6.93 (d, J = 7.96Hz, 1H) ;7.08-7.1 (m, 3H) ;8.18 (d, J = 9.89Hz, 1H)。

[0322] MS(M<sup>+</sup>):503。

[0323] 中间物 79 : (2-{3-[2-(2-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)-氨基甲酸叔丁酯

[0324] 根据中间物 7 中所述的相同程序由中间物 29 (0.706 克, 2.98 毫摩尔)、中间物 74 (0.99 克, 3.83 毫摩尔) 以及碳酸铯 (1.2 克, 3.87 毫摩尔) 获得。获得呈固体的标题化合物 (1.1 克, 99%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):400。

[0325] 中间物 80 : (2-{3-[2-(2-金刚烷基)乙氧基]苯基}乙基)胺

[0326] 根据中间物 17 中所述的相同程序 (反应时间:隔夜) 由中间物 79 (1.25 克, 3.13 毫摩尔) 及 1.25 摩尔/公升于甲醇 (40 毫升) 中的氯化氢获得。获得呈黄色油状物的标题化合物 (0.71 克, 76%), 且其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(M<sup>+</sup>):300。

[0327] 中间物 81 :5-((1R)-2-((2-[3-(2-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基)氨基)-1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0328] 根据中间物 32 中所述的相同程序由中间物 80 (0.711 克, 2.37 毫摩尔)、(R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮 (1.1 克, 2.37 毫摩尔)、碳酸氢钠 (0.4 克, 4.76 毫摩尔) 以及碘化钠 (70 毫克, 0.47 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷/甲醇 (90 : 1 至 90 : 2) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以获得呈固体的标题化合物 (0.712 克, 42%)。MS(M<sup>+</sup>):708。

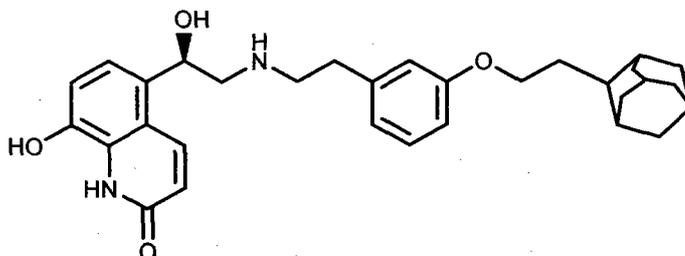
[0329] 中间物 82 :5-[(1R)-2-((2-[3-(2-金刚烷基甲氧基)苯基]乙基)氨基)-1-羟

基乙基]-8-(苯甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0330] 根据中间物 19 中所述的相同程序由中间物 81 (0.71 克, 1.01 毫摩尔) 及三水合四丁基氟化铵 (0.54 克, 1.71 毫摩尔) 获得。经由用二氯甲烷/甲醇 (90 : 4) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈固体的标题化合物 (0.48 克, 81%)。

[0331] 实施例 15 :5-[(1R)-2-({2-[3-(2-金刚烷基乙氧基)苯基]乙基}氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0332]



[0333] 根据实施例 1 中所述的相同程序 (反应时间 :72 小时) 由中间物 82 (0.48 克, 0.82 毫摩尔) 及钯炭 (50 毫克, 10%) 获得。经由用二氯甲烷/甲醇 (20 : 1 至 10 : 1) 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到呈浅黄色固体的标题化合物 (0.19 克, 46%)。

[0334]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO) :1.49 (d,  $J = 11.54\text{Hz}$ , 2H) ;1.69-1.90 (m, 16H) ;2.63-2.79 (m, 6H) ;3.93-3.97 (m, 2H) ;5.01 (bs, 1H) ;6.49 (d,  $J = 9.89\text{Hz}$ , 1H) ;6.71-6.76 (m, 3H) ;6.90 (d,  $J = 8.24\text{Hz}$ , 1H) ;7.05 (d,  $J = 8.24\text{Hz}$ , 1H) ;7.14 (t,  $J = 7.97\text{Hz}$ , 1H) ;8.16 (d,  $J = 9.89\text{Hz}$ , 1H)。

[0335] MS(M<sup>+</sup>) :503。

[0336] 中间物 83 : (R)-N-((R)-2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2-(2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-6-基)乙基)-1-(3-(1-金刚烷基)-乙氧基苯基)丙-2-胺

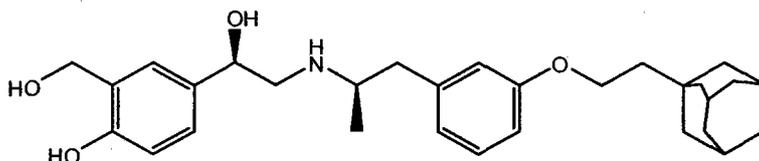
[0337] 将 695 毫克 (2.21 毫摩尔) 中间物 66、710 毫克 (1.76 毫摩尔) (R)-2-溴-1-(2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-6-基)乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (US 2004854829, 实施例 69e) 及 186 毫克 (2.21 毫摩尔) 碳酸氢钠于 8 毫升 N-甲基-2-吡咯啉酮中的混合物在 120°C 下搅拌 10 小时。添加过量水, 且用乙酸乙酯萃取混合物 2 次。用水洗涤有机层, 干燥并浓缩。在用二氯甲烷、随后二氯甲烷/甲醇 100 : 1 洗提的二氧化硅上层析残余物 (1.4 克) 以得到 922 毫克 (68%) 黄色油状物。

[0338] 中间物 84 : N-(2-(羟基)-2-(2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-6-基)乙基)-1-(3-(1-金刚烷基)-乙氧基苯基)丙-2-胺

[0339] 将于 30 毫升无水 THF 中的 928 毫克 (1.26 毫摩尔) 中间物 83 及 794 毫克 (2.52 毫摩尔) 三水合四丁基氟化铵在室温下搅拌隔夜。浓缩溶液, 且在乙酸乙酯/水中分溶残余物。用水洗涤有机层, 干燥并浓缩。在使用二氯甲烷/甲醇 90 : 3 作为洗提剂的硅胶上层析残余物以得到 590 毫克 (产率 990%) 呈微黄色油状物的所要化合物。

[0340] 实施例 16 :4-[(1R)-2-(((1R)-2-({3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基})-1-甲基乙基)氨基)-1-羟基乙基]-2-(羟基甲基)苯酚

[0341]



[0342] 将于 5 毫升乙酸及 2.5 毫升水中的 510 毫克 (0.99 毫摩尔) 中间物 84 在 80°C 下搅拌 1 小时。浓缩溶液 (随后添加环己烷以移除痕量乙酸)。在用二氯甲烷 / 甲醇 / 氨水 90 : 5 : 0.5 洗提的硅胶上层析残余物以得到 341 毫克 (产率 69%) 呈无色泡沫状的标题化合物。

[0343]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 二甲亚砜- $\text{d}_6$ ) : 1.07-1.10 (m, 3H) 1.56-1.70 (m, 15H) ; 1.97 (bs, 4H) ; 2.61-2.94 (m, 6H) ; 4.00 (t,  $J = 6.59\text{Hz}$ , 2H) ; 4.43-4.55 (m, 1H) ; 4.80 (s, 2H) ; 6.66-6.82 (m, 5H) ; 6.95 (bs, 1H) ; 7.11 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H) ; 7.15-7.21 (m, 2H) ; 7.26 (s, 2H)。

[0344] MS(M+) : 480。

[0345] 中间物 85 : 2,2-二甲基-3-(3-(1-金刚烷基)乙氧基苯基)丙酸甲酯

[0346] 将 4.05 克 (19.45 毫摩尔) 3-(3-羟基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (关于制备请参见 W003/082205 第 148 页) 溶解于 40 毫升 DMF 中。分数份添加 0.82 克氢化钠 (60% 悬浮液)。在室温下搅拌 30 分钟的时间后, 缓慢添加 5.02 克 (19.43 毫摩尔) 中间物 44 于 10 毫升 DMF 中的溶液。在 60°C 下搅拌溶液 16 小时。在减压下移除溶剂且在乙酸乙酯与水间分溶残余物。用水洗涤有机层, 干燥并浓缩以得到 7.3 克油状物, 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0347] 中间物 86 : 2,2-二甲基-3-(3-(1-金刚烷基)乙氧基苯基)丙酸

[0348] 将 6.68 克 (18.02 毫摩尔) 中间物 85 溶解于 300 毫升甲醇中。添加 30 毫升水及 50 毫升 2N NaOH 溶液, 且在 100°C (浴温) 下搅拌系统 4 小时。蒸发甲醇, 添加过量水及 2N HCl 至中性, 且用乙酸乙酯萃取化合物。用水洗涤有机层, 干燥并浓缩。残余物 (5.0 克) 直接用于下一步骤中。

[0349] 中间物 87 : 1,1-二甲基-2-(3-(1-金刚烷基)乙氧基苯基)乙基胺

[0350] 将 2.17 克 (6.09 毫摩尔) 中间物 86 溶解于 200 毫升丙酮中。添加 1.95 毫升 (13.99 毫摩尔) 三乙胺, 且将溶液冷却至 0°C。将 0.89 毫升 (6.84 毫摩尔) 氯甲酸异丁酯于 15 毫升丙酮中的溶液滴入系统中。在 0°C 下历经 30 分钟后, 缓慢添加 0.99 克 (15.23 毫摩尔) 叠氮化钠于 10 毫升水中的溶液, 且再在 0°C 下搅拌 30 分钟的时间。添加过量水, 用乙醚萃取系统, 用水洗涤乙醚相, 干燥并在室温下浓缩。将残余物溶解于 15 毫升甲苯中, 且将所述溶液缓慢添加至 150 毫升回流甲苯中。再回流 1 小时且浓缩溶液。将残余物溶解于 15 毫升二恶烷中, 添加 35 毫升 5N HCl, 且在 100°C 下搅拌系统 30 分钟。用 2N NaOH 中和溶液并用乙醚萃取。用水洗涤乙醚层, 干燥并浓缩。在用乙酸乙酯 / 甲醇 10 : 1、随后 6 : 1 洗提的硅胶上层析残余物以得到 1.46 克 (72%) 微黄色油状物。

[0351] 中间物 88 : 8-(苯甲氧基)-5-(1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2-(2-甲基-1-(3-(2-(1-金刚烷基)乙氧基)苯基)丙-2-基氨基)乙基)喹啉-2(1H)-酮

[0352] 向中间物 87 (0.981 克, 3.0 毫摩尔) 及 (R)-8-(苯甲氧基)-5-(2-溴-1-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮 (1.463 克, 2.99 毫摩尔) 于 N-甲基吡咯啉酮 (5 毫升) 中的溶液中添加碘化钠 (0.471 克, 3.14 毫摩尔) 及碳酸氢钠 (0.352 克, 4.19 毫

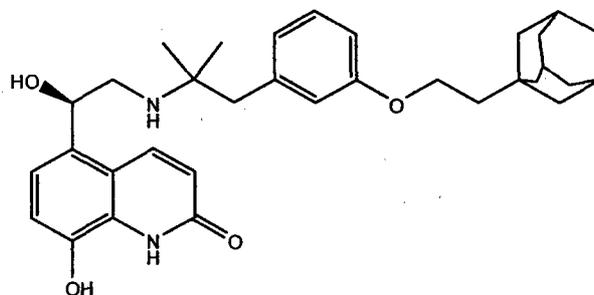
摩尔)。在 120°C 下加热反应混合物 4 小时并倾入过量水中。用乙醚萃取有机层并用水洗涤。在减压下移除溶剂,且经由用二氯甲烷/甲醇(90:1 至 90:2)洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到 0.748 克(产率 34%)标题化合物。

[0353] 中间物 89 :8-(苯甲氧基)-5-(1-(羟基)-2-(2-甲基-1-(3-(2-(1-金刚烷基)乙氧基)苯基)丙-2-基氨基)乙基)喹啉-2(1H)-酮

[0354] 向中间物 88(0.748 克,1.02 毫摩尔)于四氢呋喃(15 毫升)中的溶液中添加 0.546 克(1.73 毫摩尔)四丁基氟化铵。在室温下搅拌反应混合物隔夜。在减压下移除溶剂且在乙酸乙酯与水间分溶粗产物。用水洗涤有机层数次,且在减压下移除溶剂。经由用二氯甲烷/甲醇 90:4 洗提的硅胶管柱层析纯化粗产物以得到 0.505 克(产率 80%)标题化合物。

[0355] 实施例 17 :5-{(1R)-2-[(2-{3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]苯基}-1,1-二甲基乙基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基喹啉-2(1H)-酮

[0356]



[0357] 向中间物 89(0.505 克,0.81 毫摩尔)于 15 毫升甲醇中的溶液中添加钯炭(10%, 0.05 克)。在气球压力下在室温下氢化混合物隔夜。过滤催化剂且在减压下移除溶剂。用乙醚处理粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.43 克,99%)。

[0358]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 二甲亚砜- $\text{d}_6$ ): 1.16(s, 6H); 1.48-1.69(m, 15H); 1.92(bs, 2H); 2.50(s, 1H); 2.87-2.99(m, 4H); 3.98-4.02(m, 2H); 5.40(bs, 1H); 6.56(d,  $J = 9.8\text{Hz}$ , 1H); 6.73-6.84(m, 3H); 7.00(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H); 7.18-7.23(m, 2H); 8.24(d,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H)。

[0359] MS(M<sup>+</sup>): 531。

[0360] 测试 A

[0361] 人类肾上腺素  $\beta_1$  及  $\beta_2$  受体结合检定

[0362] 使用由人类肾上腺素  $\beta_1$  及  $\beta_2$  受体在其中过量表现的 Sf9 细胞制备的商业膜(Perkin Elmer)进行与人类肾上腺素  $\beta_1$  及  $\beta_2$  受体的结合的研究。

[0363] 将于检定缓冲液(含有 12.5 毫摩尔/公升  $\text{MgCl}_2$  及 2 毫摩尔/公升 EDTA 的 75 毫摩尔/公升 Tris/HCl, pH = 7.4)中的膜悬浮液( $\beta_1$  为 16 微克/孔且  $\beta_2$  为 5 微克/孔)与 0.14nM 3H-CGP 12177(Amersham)及不同浓度的测试化合物以 250 微升的最终体积在经 +0.3% PEI 预处理的 GFC Multiscreen 96 孔盘(Millipore)中一起培育。在 1 微摩尔/公升的普萘洛尔(propranolol)存在下量测非特异结合。在室温下且在轻微震荡下培育 60 分钟。借由过滤且用 2.5 体积的 50 毫摩尔/公升的 Tris/HCl(pH = 7.4)洗涤来终止结合反应。借由使用至少 6 种不同浓度测定各测试化合物与受体的亲和性,以双份操作。使用 SAS 由非线性回归(non-linear regression)获得  $\text{IC}_{50}$  值。

[0364] 发现本发明的化合物对  $\beta_2$  受体具有小于 5nM 的  $IC_{50}$  值且对  $\beta_1$  受体具有大于 60nM 的  $IC_{50}$  值,其中  $\beta_1/\beta_2$  比率为 12 至 1500。

[0365] 测试 B

[0366] 测定对分离天竺鼠 (guinea-pig) 气管环 (静止张力 (resting tone)) 的促效剂活性及作用偏移

[0367] 测试化合物及产品

[0368] 将测试化合物溶解于蒸馏水中。部分测试化合物需要使用 10% 聚乙二醇 300 及数滴 0.1N HCl 来溶解。将异丙肾上腺素半硫酸盐 (isoprenaline hemisulfate) (Sigma I 5752) 溶解于蒸馏水中。随后,在 Krebs Henseleit 溶液 (118 毫摩尔 / 公升 NaCl、4.7 毫摩尔 / 公升 KCl、2.52 毫摩尔 / 公升  $CaCl_2$ 、1.66 毫摩尔 / 公升  $MgSO_4$ 、24.9 毫摩尔 / 公升  $NaHCO_3$ 、1.18 毫摩尔 / 公升  $KH_2PO_4$ 、5.55 毫摩尔 / 公升葡萄糖、2 毫摩尔 / 公升丙酮酸钠) 中稀释储备溶液以制备各化合物的不同浓度范围。

[0369] 实验程序

[0370] 根据先前所述的程序 (Cortijo 等人, Eur J Pharmacol. 1991, 198, 171-176) 评定化合物在气管环中的活性。简言地,借由击打头部同时即刻放血 (腹主动脉) 处死成年雄性天竺鼠 (400-500 克)。切除气管且将其置放于皮氏培养皿 (Petri dish) 中的 Krebs 溶液中。割除附着的结缔组织且用 Krebs 溶液轻轻冲洗内腔。将各气管解剖成单环。首先,将棉线连接于平滑肌两侧的软骨上。借由在与平滑肌带相对的一侧切开软骨使环打开。随后,在 1 克的静止张力 (resting tension) 下将环的一端连接于应变计 (strain gauge) 且另一端连接于器官浴 (organ-bath), 且使用等长传感器 (isometric transducer) 量测环的张力变化。器官浴含有在 37°C 下用于氧气中的 5%  $CO_2$  充气的 Krebs 溶液。随后,将组织搁置 1 小时以稳定。

[0371] 在实验开始时,给予浓度为 0.1 微摩尔 / 公升的异丙肾上腺素以测试环松弛。随后,用 Krebs 溶液洗涤环两次且搁置以恢复 15-30 分钟。对各化合物而言,给予递增且累积的浓度范围 (0.01nM 至 0.1 微摩尔 / 公升),其中各给药之间的最大等待时间为 30 分钟。最大浓度 (实现完全松弛) 后,在 1 小时内每 15 分钟洗涤环制剂。实验结束时,向各制剂给予 0.1 微摩尔 / 公升的异丙肾上腺素以产生最大反向松弛。

[0372] 测定促效剂活性及作用偏移

[0373] 借由检定在 Krebs 溶液中制备的累积递增浓度的测试化合物来测定促效剂活性。量测各反应的量值且以相对于异丙肾上腺素所诱导的最大松弛的百分率表示。测试化合物的效能值以绝对项 (诱导 50% 松弛所需的浓度,  $EC_{50}$ ) 表示。

[0374] 作用偏移 50% 的时间被定义为自给予测试化合物结束时至达成 50% 恢复的时间。恢复时间以给予测试化合物后 1 小时所达到的恢复百分率 (松弛损失) 表示。本发明的化合物展示小于 5nM 的  $EC_{50}$  值,其中在 60 分钟时恢复小于 3%。

[0375] 测试 C

[0376] 天竺鼠体内乙酰胆碱诱导的支气管收缩

[0377] 测试化合物及产品

[0378] 将测试化合物溶解于蒸馏水中。部分测试化合物需要使用大量的 10% 聚乙二醇 300 来溶解。乙酰胆碱盐酸盐是由 Sigma (代码 A 6625) 供应且溶解于盐水溶液中。

**[0379] 实验程序**

**[0380]** 雄性天竺鼠 (450-600 克) 由 Harlan (Netherlands) 供应且维持在  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  的恒温、40-70% 的湿度以及每小时 10 次室内空气循环下。在 12 小时周期 (早上 7 点至晚上 7 点) 中用人造光对其进行照明。在给予动物测试化合物前留出最少 5 天的驯化时间。在实验的前 18 小时, 使动物禁食, 水可随意摄取。

**[0381]** 将天竺鼠暴露于测试化合物或媒剂的气雾剂中。所述气雾剂是使用 Devilbiss 雾化器 (Model Ultraneb 2000, Somerset, PA, SA) 由水溶液产生。使气体混合物 ( $\text{CO}_2 = 5\%$ ,  $\text{O}_2 = 21\%$ ,  $\text{N}_2 = 74\%$ ) 以 3 公升 / 分钟流经雾化器。将所述雾化器与每段时间置放一只动物的甲基丙烯酸酯盒 ( $17 \times 17 \times 25$  公分) 连接。每只天竺鼠在盒中停留总计 10 分钟。气雾剂在 0 分钟及 5 分钟时产生, 每次在 60 秒内 (雾化约 5 毫升溶液)。

**[0382]** 给予气雾剂浓度介于 0.1 微克 / 毫升与 300 微克 / 毫升之间的化合物。在用 Mumed PR 800 系统给药后 1 小时或 24 小时评估测试化合物的支气管保护效应。

**[0383] 支气管保护效应的测定及计算**

**[0384]** 借由以 1 毫升 / 公斤的体积肌肉内注射开他敏 (ketamine) (43.75 毫克 / 公斤)、甲苯噻嗪 (xylazine) (83.5 毫克 / 公斤) 以及乙酰丙嗪 (acepromazine) (1.05 毫克 / 公斤) 使天竺鼠麻醉。剃削手术部位后, 造成 2-3 公分的颈部中线切口。分离颈静脉且插入聚乙烯导管 (Portex Ltd.) 以允许在 4 分钟间隔下静脉内团注乙酰胆碱 (静脉内, 10 及 30 微克 / 公斤)。于颈动脉中插入导管且由 Bentley Tracer 传感器量测血压。剖开气管且插入铁氟龙管 (teflon tube) 且连接于呼吸速度描记器 (pneumotachograph) Fleisch 以量测气流。使用 Ugo Basile 泵以 10 毫升 / 公斤的体积在 60 次呼吸 / 分钟的速率下使动物换气。用连接于 Celesco 传感器的食道套管 (Venocath-14, Venisystems) 量测跨肺压 (transpulmonary pressure)。一旦套管插入完成, Mumed 肺量测计算机程序就使得能够收集肺值。关于顺应性, 基准值在 0.3-0.9 毫升 / 公分  $\text{H}_2\text{O}$  的范围内, 且关于肺耐药性 (lung resistance, RL), 基准值在每秒 0.1-0.199 公分  $\text{H}_2\text{O}$  / 毫升的范围内。

**[0385]** 以引起由静脉内 30 微克 / 公斤的乙酰胆碱诱导的支气管收缩得到 50% 抑制的测试化合物浓度 ( $\text{EC}_{50}$ ) 确定所吸入的化合物的支气管保护效应。

**[0386] 测定作用持续时间**

**[0387]** 所选择的本发明的化合物展示长作用持续时间。本发明的化合物展示 24 小时处的  $\text{ED}_{50}/4$  小时处的  $\text{ED}_{50}$  的比率小于 6。

**[0388] 医药组合物**

**[0389]** 医药调配物可方便地以单位剂型呈现且可由药剂学技术中惯用的任何方法制备。所有方法均包含使活性成分与载剂缔合的步骤。通常借由使活性成分与液体载剂或细粉状固体载剂或两者均匀且精细地缔合且随后 (必要时) 使产物成形为所要调配物来制备调配物。

**[0390]** 适于经口给药的本发明的调配物可以如下形式呈现: 离散单元, 诸如胶囊、扁囊剂或锭剂, 其各自含有预定量的活性成分; 散剂或颗粒剂; 于水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液; 或水包油型液体乳液或油包水型液体乳液。活性成分也可以大丸剂、糖剂或糊剂形式呈现。

**[0391]** 糖浆调配物通常将由化合物或盐于液体载剂 (例如乙醇、花生油、橄榄油、甘油或

水)以及调味剂或着色剂中的悬浮液或溶液组成。

[0392] 当组合物呈锭剂形式时,可使用制备固体调配物通常所用的任何医药载剂。所述载剂的实施例包含硬脂酸镁、滑石、明胶、阿拉伯胶(acacia)、硬脂酸、淀粉、乳糖以及蔗糖。

[0393] 可借由视情况与一或多种配合成分压缩或模制来制造锭剂。可借由在合适机器中将视情况与黏合剂、润滑剂(lubricant)、惰性稀释剂、润滑剂(lubricating agent)、表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式(诸如散剂或颗粒剂)的活性成分压缩来制备压缩锭剂。

[0394] 可借由在合适机器中使湿润粉末状化合物与惰性液体稀释剂的混合物模制来制造模制锭剂。可视情况将锭剂包衣或刻痕且可调配锭剂以提供其中的活性成分的缓慢释放或控制释放。

[0395] 当组合物呈胶囊形式时,任何常规封装均为合适的,例如于硬质明胶胶囊中使用上述载剂。当组合物呈软质明胶胶囊形式时,可考虑通常用于制备分散液或悬浮液的任何医药载剂,例如水性树胶、纤维素、硅酸盐或油类,且可将其并入软质明胶胶囊中。

[0396] 用于借由吸入局部传递至肺的干粉组合物可例如于用于吸入器或吹入器中的明胶胶囊及药匣或层压铝箔泡罩中呈现。调配物通常含有本发明的化合物与诸如乳糖或淀粉的合适粉末基质(载剂物质)的吸入用粉末混合物。较佳使用乳糖。

[0397] 各胶囊或药匣通常可含有2微克与150微克之间的各治疗活性成分。或者,可呈现无赋形剂的活性成分。

[0398] 调配物的封装可适用于单位剂量或多剂量传递。在多剂量传递的情况下,调配物可经预计量或在使用中计量。因此,干粉吸入器分为3类:(a)单一剂量装置,(b)多单位剂量装置以及(c)多剂量装置。

[0399] 关于第一类型的吸入器,单一剂量已由制造商称重于通常为硬质明胶胶囊的小容器中。须将胶囊自独立盒子或容器中取出且插入吸入器的插孔区域中。接着,须用大头针或刀片将胶囊打开或穿孔以使部分吸入气流穿过胶囊以夹带粉末或借助于吸入期间的离心力使粉末自胶囊穿过所述穿孔排出。吸入后,须再次自吸入器移除空胶囊。通常,为插入及移除胶囊必需拆开吸入器,此对一些患者而言可能为困难且繁重的操作。

[0400] 与针对吸入粉末使用硬质明胶胶囊相关的其它缺点为(a)不能有效防止自周围空气中吸收水分,(b)在胶囊事先已暴露于极端的相对湿度下的后打开或穿孔所伴随的问题,引起破碎或凹痕,以及(c)可能吸入胶囊碎片。此外,关于大量胶囊吸入器,已报导不完全排出(例如Nielsen等人,1997)。

[0401] 如W0 92/03175所述,一些胶囊吸入器具有暗匣,个别胶囊可自所述暗匣转移至于其中进行穿孔及排空的接收腔室中。其它胶囊吸入器具有含有胶囊腔室的旋转暗匣,可使所述胶囊腔室与空气管道成一直线以用于剂量排放(例如,W0 91/02558及GB2242134)。其包括多单位剂量吸入器以及泡罩吸入器类型,其在盘状物或条带上的供应中具有有有限数量目的单位剂量。

[0402] 泡罩吸入器提供较胶囊吸入器更佳的药剂防潮性。对粉末的获取是借由对覆盖物以及泡罩箔片穿孔获得或借由剥离覆盖箔片获得。当使用泡罩条带代替盘状物时,虽然可增加剂量数目,但对患者而言更换空条带不方便。因此,所述装置的并入剂量系统(包含用于运输条带及打开泡罩袋的技术)通常为抛弃式的。

[0403] 多剂量吸入器并不含有预量测量的粉末调配物。其由相对较大的容器及须由患者操作的剂量量测组件 (dose measuring principle) 组成。容器具有由体积排量 (volumetric displacement) 自大部分粉末个别分离的多剂量。存在多种剂量量测组件, 包含可旋转膜 (例如 EP0069715) 或盘状物 (例如 GB 2041763 ; EP0424790 ; DE 4239402 ; 以及 EP 0674533)、可旋转圆筒 (例如 EP 0166294 ; GB 2165159 ; 以及 WO 92/09322) 及可旋转锥台 (例如 WO 92/00771), 其均具有须由容器中的粉末填满的腔穴。其它多剂量装置具有量测载物片 (例如 US 5201308 及 W097/00703) 或含有局部或圆周凹穴以将一定体积的粉末自容器转移至传递腔室或空气管道中的量测柱塞 (例如 EP 0505321、W092/04068 以及 WO 92/04928)。

[0404] 可重现剂量量测是多剂量吸入器装置的一个主要问题。

[0405] 粉末调配物须展示良好且稳定的流动性质, 因为剂量量测杯或腔穴的填充大多是在重力影响下。

[0406] 关于再装填式单剂量及多单位剂量吸入器, 剂量量测精度及重现性可由制造商保证。另一方面, 多剂量吸入器可含有高得多的剂量数, 而填装剂量的装卸次数通常较低。

[0407] 因为多剂量装置中的吸入气流通常直线穿过剂量量测腔穴, 且因为多剂量吸入器的粗大且刚性的剂量量测系统不能由所述吸入气流搅动, 所以排放期间仅自腔穴夹带粉末物质且几乎不获得解聚作用。

[0408] 因此, 必需独立的崩解构件。然而, 实务上, 其并不总是吸入器设计的部分。由于多剂量装置中的高剂量数, 因此须使空气管道及解聚构件的内壁上的粉末附着最小化和 / 或可能须定时清洁所述部分, 而不影响装置中的残余剂量。一些多剂量吸入器具有在已服用规定数目的剂量后可更换的抛弃式药物容器 (例如 WO 97/000703)。关于所述具有抛弃式药物容器的半永久型多剂量吸入器, 防止药物积聚的要求甚至更为严格。

[0409] 除经由干粉吸入器施用外, 本发明的组合物也可以气雾剂形式给予, 气雾剂经由推进剂气体或借助于所谓的喷雾器进行操作, 经由喷雾器药理学活性物质的溶液可在高压下喷雾以致产生可吸入粒子的雾。所述喷雾器的优点在于可完全省去使用推进剂气体。

[0410] 所述喷雾器描述于例如 PCT 专利申请案第 WO 91/14468 号及国际专利申请案第 WO 97/12687 号中, 本文参考其内容。

[0411] 借由吸入局部传递至肺的喷雾剂组合物可例如调配为水性溶液或悬浮液形式或气雾剂形式, 所述气雾剂形式是借助于合适液化推进剂自诸如定剂量吸入器的加压封装传递。适于吸入的气雾剂组合物可为悬浮液或溶液且通常含有活性成分及合适推进剂, 诸如氟碳化合物或含氢的氯氟碳化合物或其混合物, 尤其是氢氟烷, 例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷, 尤其是 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。也可使用二氧化碳或其它合适气体作为推进剂。

[0412] 气雾剂组合物可不含赋形剂或可视情况含有此项技术中惯用的其它调配赋形剂, 诸如界面活性剂 (例如油酸或卵磷脂) 及辅溶剂 (例如乙醇)。加压调配物通常将保留在靠近阀门 (例如计量阀) 且安装于具有吹口的致动器中的罐 (例如铝罐) 中。

[0413] 用于借由吸入给予的药剂理想地具有受控粒度。用于吸入支气管系统中的最佳粒度通常为 1-10 微米, 较佳为 2-5 微米。当吸入到达小气管时, 尺寸为 20 微米以上的粒子通常太大。为实现所述粒度, 可由例如微米尺寸化 (micronisation) 的惯用的方式使所制造

的活性成分的粒子的尺寸减小。可由空气分级 (airclassification) 或筛分分离出所要部分。粒子较佳为结晶。

[0414] 因为微米尺寸化粉末的不良流动性及极端凝聚倾向, 所以实现其高剂量重现性存在困难。为改良干粉组合物的效率, 虽然当在吸入器中时粒子应较大, 但当排放至呼吸道中时应较小。因此, 通常使用诸如乳糖或葡萄糖的赋形剂。赋形剂的粒度通常应比本发明的吸入药剂大得多。当赋形剂为乳糖时, 其通常应以经研磨的乳糖、较佳结晶  $\alpha$  乳糖单水合物的形式存在。

[0415] 加压气雾剂组合物通常应填充于配备有阀门、尤其计量阀的罐中。罐可视情况涂布有塑料材料, 例如如 W096/32150 中所述的氟碳聚合物。罐应安装于用以颊内传递的致动器中。

[0416] 用于经鼻传递的典型组合物包含以上所提及的用于吸入的组合物且更包含呈于诸如水的惰性媒剂中的溶液或悬浮液形式的可经鼻用泵给予的非加压组合物, 所述非加压组合物视情况与诸如缓冲剂、抗微生物剂、张力调节剂以及黏度调节剂的惯用的赋形剂组合。

[0417] 典型皮肤用及经皮调配物包括例如乳膏、软膏、洗剂或糊剂的惯用的水性或非水性媒剂或呈药用硬膏剂、贴片或膜形式。

[0418] 组合物较佳为单位剂型, 例如锭剂、胶囊或计量气雾剂剂量, 如此患者可给予单剂量。

[0419] 各剂量单位含有 1 微克至 100 微克且较佳 5 微克至 50 微克本发明的  $\beta$  2 促效剂是适当的。

[0420] 实现治疗效应所需的各活性剂的量当然将随特定活性、给药途径、所治疗的个体以及所治疗的特定病症或疾病而变化。

[0421] 可 1 天给予 1 至 6 次活性成分, 以足以展示所要活性。较佳地, 1 天给予 1 次或 2 次活性成分。

[0422] 本发明的组合物视情况可包括一或多种已知适用于治疗呼吸病症的其它活性物质, 诸如 PDE4 抑制剂、皮质类固醇或糖皮质激素和 / 或抗胆碱药。

[0423] 可与  $\beta$  2 促效剂组合的合适 PDE4 抑制剂的实施例为登布茶碱 (denbufylline)、咯利普兰 (rolipram)、西潘茶碱 (cipamfylline)、阿罗茶碱 (arofylline)、非明司特 (filaminast)、吡拉米司特 (piclamilast)、麦索普兰 (mesopram)、盐酸屈他维林 (drotaverinehydrochloride)、立米司特 (lirimilast)、罗氟司特 (roflumilast)、西洛司特 (cilomilast)、奥格司特 (oglemilast)、阿普司特 (apremilast)、6-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噻唑-4-基]吡啶-2-甲酸(替托司特 (tetomilast))、(R)-(+)-4-[2-(3-环戊基氧基-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-氟苯甲基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-2-侧氧基乙酰胺 (GSK-842470)、9-(2-氟苯甲基)-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-甲酰胺、N-[9-甲基-4-侧氧基-1-苯基-3,4,6,7-四氢吡咯并 [3,2,1-jk] [1,4] 苯并二氮呼-3(R)-基]吡啶-4-甲酰胺、3-[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯甲基]-6-(乙基氨基)-8-异丙基-3H-嘌呤盐酸盐、4-[6,7-二乙氧基-2,3-双(羟基甲基)萘-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2(1H)-酮、2-甲氧羰基-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯

基)环己-1-酮、顺[4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己-1-醇、ONO-6126(Eur Respir J 2003,22(增刊45):摘要2557)以及PCT专利申请案第W003/097613号、W02004/058729、W0 2005/049581、W0 2005/123693及W02005/123692中所主张的化合物。

[0424] 可与 $\beta$ 2促效剂组合的合适皮质类固醇及糖皮质激素的实施例为泼尼龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、昔派地塞米松(Dexamethasonecipecilate)、萘非可特(naflocort)、地夫可特(deflazacort)、乙酸卤泼尼松(halopredone acetate)、布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、氢化可的松(hydrocortisone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、醋酸氟轻松(flucinolone acetonide)、氟轻松(flucinonide)、特戊酸氯可托龙(clocortolone pivalate)、醋丙甲泼尼龙(methylprednisolone aceponate)、棕榈酸地塞米松(dexamethasonepalmitoate)、替泼尼旦(tipredane)、醋丙氢化可的松(hydrocortisone aceponate)、泼尼卡酯(prednicarbate)、双丙阿氯米松(alclometasone dipropionate)、丙酸布替可特(Butixocortpropionate)、RPR-106541、卤米松(halometasone)、磺庚甲泼尼龙(methylprednisolone suleptanate)、糠酸莫米他松(mometasonefuroate)、利美索龙(rimexolone)、法呢酸泼尼龙(prednisolonefarnesylate)、环索奈德(ciclesonide)、丙酸地泼罗酮(deprodonepropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、糠酸氟替卡松(fluticasone furoate)、丙酸卤倍他索(halobetasolpropionate)、氯替泼诺(loteprednol etabonate)、倍他米松丁酸丙酸酯(betamethasone butyrate propionate)、氟尼缩松(flunisolide)、泼尼松(prednisone)、地塞米松磷酸钠(dexamethasone sodiumphosphate)、曲安西龙(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)、乙酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、氢化可的松琥珀酸钠(hydrocortisonesodium succinate)、泼尼龙磷酸钠(prednisolone sodiumphosphate)以及丙丁氢化可的松(hydrocortisone probutate)。

[0425] 可与 $\beta$ 2促效剂组合的合适M3拮抗剂(抗胆碱药)的实施例为噻托铵盐(tiotropium salt)、氧托铵盐(oxitropium salt)、氟托铵盐(flutropium salt)、异丙托铵盐(ipratropium salt)、格隆铵盐(glycopyrronium salt)、曲司铵盐(trospium salt)、瑞伐托盐(revatropate)、艾帕托盐(espatropate)、3-[2-羟基-2,2-双(2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓双环[2.2.2]辛烷盐、1-(2-苯基乙基)-3-(9H-二苯并呋喃-9-基羰基氧基)-1-氮鎓双环[2.2.2]辛烷盐、2-侧氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-甲酸内接-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯盐(DAU-5884)、3-(4-苯甲基哌啶-1-基)-1-环丁基-1-羟基-1-苯基丙-2-酮(NPC-14695)、N-[1-(6-氨基吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]-2(R)-[3,3-二氟-1(R)-环戊基]-2-羟基-2-苯基乙酰胺(J-104135)、2(R)-环戊基-2-羟基-N-[1-[4(S)-甲基己基]哌啶-4-基]-2-苯基乙酰胺(J-106366)、2(R)-环戊基-2-羟基-N-[1-(4-甲基-3-戊烯基)-4-哌啶基]-2-苯基乙酰胺(J-104129)、1-[4-(2-氨基乙基)哌啶-1-基]-2(R)-[3,3-二氟环戊-1(R)-基]-2-羟基-2-苯基乙-1-酮(Banyu-280634)、N-[N-[2-[N-[1-(环己基甲基)哌啶-3(R)-基甲基]

氨基甲酰基]乙基]氨基甲酰基甲基]-3,3,3-三苯基丙酰胺(Banyu CPTP)、2(R)-环戊基-2-羟基-2-苯基乙酸4-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-丁炔酯(Ranbaxy 364057)、UCB-101333、Merck's OrM3、7-内接-(2-羟基-2,2-二苯基乙酰氧基)-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮杂三环[3.3.1.0(2,4)]壬烷盐、7-(2,2-二苯基丙酰氧基)-7,9,9-三甲基-3-氧杂-9-氮杂三环[3.3.1.0\*2,4\*]壬烷盐、7-羟基-7,9,9-三甲基-3-氧杂-9-氮杂三环[3.3.1.0\*2,4\*]壬烷 9-甲基-9H-茚-9-甲酸酯盐,所有实施例视情况呈其外消旋体、其对映异构体、其非对映异构体及其混合物形式且视情况呈其药理学兼容的酸加成盐形式。盐较佳为氯化物、溴化物、碘化物以及甲烷磺酸盐。

[0426] 本发明的尤其较佳的医药组合物包括分子式(I)化合物及治疗有效量的一或多种选自以下各物组成的族群的其它治疗剂:糠酸莫米松、环索奈德、布地缩松、丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、噻托铵盐、格隆铵盐、3-[2-羟基-2,2-双(2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷盐、1-(2-苯基乙基)-3-(9H-二苯并哌喃-9-基羰基氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷盐、咯利普兰、罗氟司特、西洛司特以及PCT专利申请案第W003/097613号、第W02004/058729号、第W0 2005/049581号、第W0 2005/123693号以及第W0 2005/123692号中所主张的化合物。

[0427] 因此,在本发明的一方面中,所述组合物包括分子式(I)化合物及皮质类固醇。尤其较佳的皮质类固醇为彼等选自糠酸莫米松、环索奈德、布地缩松、糠酸氟替卡松以及丙酸氟替卡松组成的族群的皮质类固醇。

[0428] 在本发明的另一方面中,所述组合物包括分子式(I)化合物及抗胆碱剂。尤其较佳的抗胆碱剂为彼等选自以下各物组成的族群的抗胆碱剂:噻托铵盐、格隆铵盐、3-[2-羟基-2,2-双(2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷盐以及1-(2-苯基乙基)-3-(9H-二苯并哌喃-9-基羰基氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷盐。所述组合物可更包括选自糠酸莫米松、环索奈德、布地缩松、糠酸氟替卡松以及丙酸氟替卡松组成的族群的皮质类固醇。

[0429] 在本发明的另一方面中,所述组合物包括分子式(I)化合物及PDE4抑制剂。尤其较佳的PDE4抑制剂为彼等选自以下各物组成的族群的PDE4抑制剂:咯利普兰、罗氟司特、西洛司特以及PCT专利申请案第W003/097613号、第W02004/058729号、第W02005/049581号、第W0 2005/123693号以及第W02005/123692号中所主张的化合物。所述组合物可更包括选自糠酸莫米松、环索奈德、布地缩松、糠酸氟替卡松以及丙酸氟替卡松组成的族群的皮质类固醇。除本发明的化合物及PDE4抑制剂外,所述组合物也可更包括选自以下各物组成的族群的抗胆碱剂:噻托铵盐、格隆铵盐、3-[2-羟基-2,2-双(2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷盐以及1-(2-苯基乙基)-3-(9H-二苯并哌喃-9-基羰基氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷盐。

[0430] 在本发明的一较佳实施例中,所述组合物包括分子式(I)化合物及治疗有效量的3-[2-羟基-2,2-双(2-噻吩基)乙酰氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷盐。所述组合物视情况更包括皮质类固醇和/或PDE4抑制剂。

[0431] 在本发明的另一较佳实施例中,所述组合物包括分子式(I)化合物及治疗有效量的糠酸莫米松。所述组合物视情况更包括抗胆碱盐和/或PDE4抑制剂。

[0432] 在本发明的另一实施例中,所述组合物包括分子式(I)化合物、皮质类固醇、抗胆

碱剂以及 PDE4 抑制剂。

[0433] 本发明的组合可用于治疗呼吸疾病,其中预期使用支气管扩张剂具有有利效应,所述疾病例如为哮喘、急性或慢性支气管炎、肺气肿或慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0434] 组合中的活性化合物,即,本发明的  $\beta 2$  促效剂及 PDE4 抑制剂、皮质类固醇或糖皮质激素和 / 或抗胆碱药可于同一医药组合物中一起给予或于意欲独立、同时、伴随或相继给予的不同组合物中经相同或不同途径给予。

[0435] 预期所有活性剂应同时或以极靠近的时间给予。或者,一或两种活性剂可在上午服用且其它活性剂当日稍后服用。或在另一方案中,一或两种活性剂可每日服用两次,且其它活性剂每日服用一次,可与进行每天两次的给药同时服用或独立服用。较佳至少两种且更佳所有活性剂应同时一起服用。较佳至少两种且更佳所有活性剂应以混合物形式给予。

[0436] 本发明的活性物质组合物较佳以借助于吸入器、尤其干粉吸入器传递的用于吸入的组合物形式给予,然而,任何其它形式或非经肠或经口施用形式均有可能。此处,施用吸入组合物体现较佳施用形式,尤其是在阻塞性肺病疗法或哮喘治疗中。

[0437] 本发明的活性化合物的调配物的其它合适载剂可见于 Remington :The Science and Practice of Pharmacy,第 20 版,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa., 2000。下列非限定性实施例说明本发明的代表性医药组合物。

[0438] 调配物实施例 1 (口服悬浮液)

[0439]

成分	量
活性化合物	3 毫克
柠檬酸	0.5 克
氯化钠	2.0 克
对羟基苯甲酸甲酯	0.1 克
砂糖	25 克
山梨糖醇 (70%溶液)	11 克
Veegum K	1.0 克
调味剂	0.02 克
染料	0.5 毫克
蒸馏水	补足至 100 毫升

[0440] 调配物实施例 2 (用于经口给药的硬质明胶胶囊)

[0441]

成分	量
活性化合物	1 毫克
乳糖	150 毫克
硬脂酸镁	3 毫克

[0442] 调配物实施例 3 (用于吸入的明胶药匣)

[0443]

成分	量
活性化合物 (微米尺寸化)	0.2 毫克
乳糖	25 毫克

[0444] 调配物实施例 4 (用于经干粉吸入器 (DPI) 吸入的调配物)

[0445]

成分	量
活性化合物 (微米尺寸化)	15 毫克
乳糖	3000 毫克

[0446] 调配物实施例 5 (用于定剂量吸入器 (MDI) 的调配物)

[0447]

成分	量
活性化合物 (微米尺寸化)	10 克
1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷	补足至 200 毫升

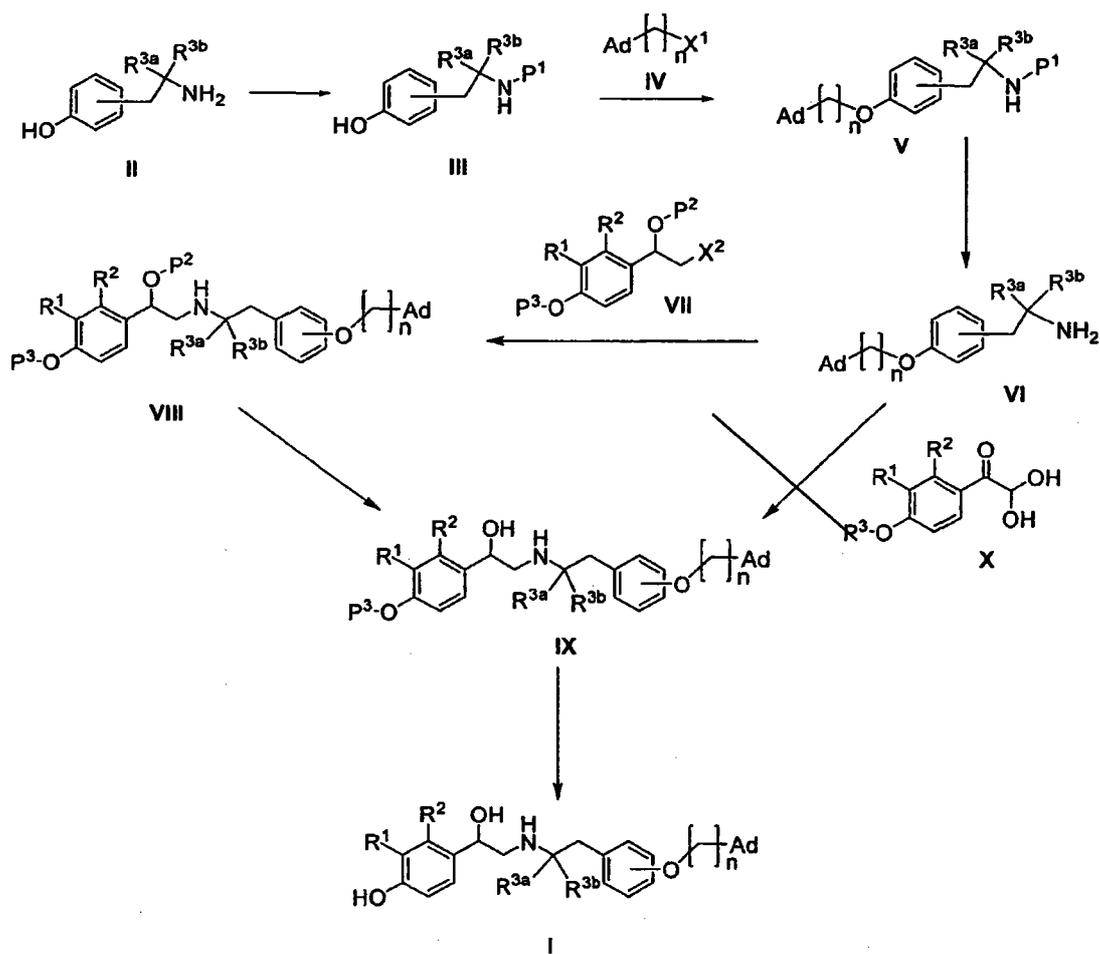


图 1

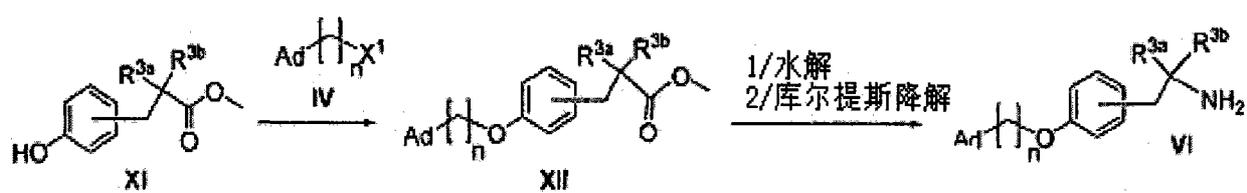


图 2