



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201546057 A

(43) 公開日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 16 日

(21) 申請案號：104129981

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 23 日

(51) Int. Cl. : C07D471/02 (2006.01)

A61K31/4704 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30) 優先權：2009/04/23 美國

61/172,039

(71) 申請人：施萬呼吸有限責任公司 (美國) THERAVANCE RESPIRATORY COMPANY, LLC  
(US)  
美國

(72) 發明人：休斯 亞當 HUGHES, ADAM (GB)；拜恩 丹尼爾 BYUN, DANIEL (US)；陳燕 CHEN, YAN (CN)；佛羅瑞 梅莉沙 FLEURY, MELISSA (CA)；傑柯森 約翰 R JACOBSEN, JOHN R. (US)；史坦格蘭德 艾瑞克 L STANGELAND, ERIC L. (US)；威爾森 理查 D WILSON, RICHARD D. (GB)；顏恩 羅絲 YEN, ROSE (CA)

(74) 代理人：陳長文

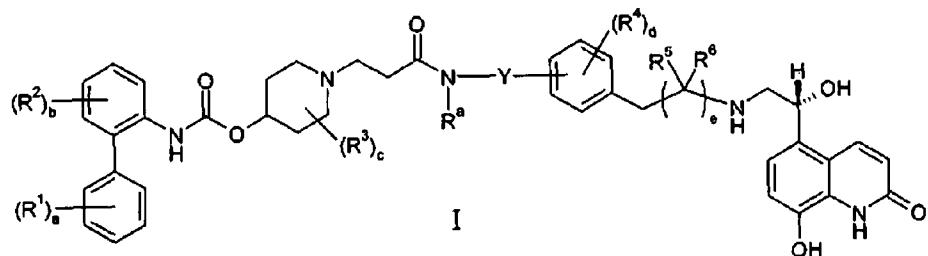
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 139 頁

(54) 名稱

具蕈毒鹼受體拮抗劑及  $\beta_2$  腎上腺素受體激動劑活性之二醯胺化合物DIAMIDE COMPOUNDS HAVING MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST AND  $\beta$  ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST ACTIVITY

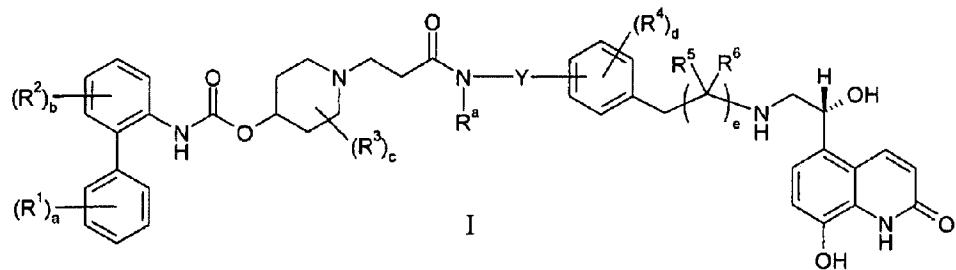
(57) 摘要

本發明係關於一種式 I 化合物：

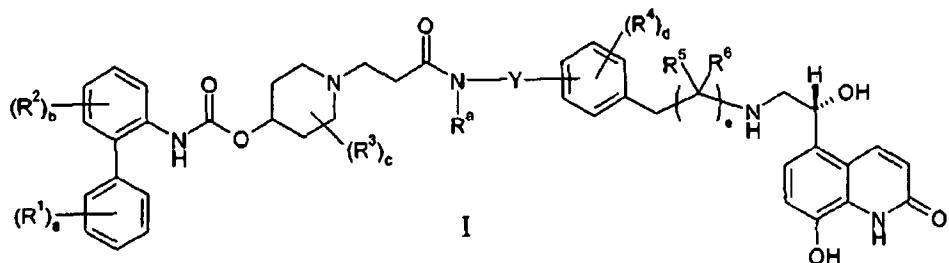


或其醫藥學上可接受之鹽。該等化合物具有蕈毒鹼受體拮抗劑與  $\beta_2$  腎上腺素受體激動劑活性。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物，用於製備該等化合物之方法及中間物，及使用該等化合物作為支氣管擴張劑來治療肺部病症之方法。

This invention relates to a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Such compounds possess both muscarinic receptor antagonist and  $\beta_2$  adrenergic receptor agonist activities. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds, processes and intermediates for preparing such compounds, and methods of using such compounds as bronchodilating agents to treat pulmonary disorders.



201546057

## 發明摘要

※ 申請案號：104129981 (由 99112926 分割)

※ 申請日：99.4.23      ※IPC 分類：C07D 401/02 (2006.01)

A61K 31/4904 (2006.01)

A61K 31/4909 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

## 【發明名稱】

具蕈毒鹼受體拮抗劑及 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑活性之二醯胺化合物

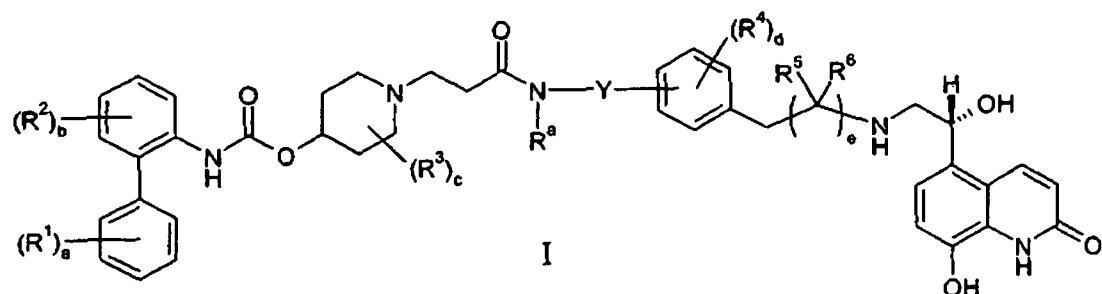
DIAMIDE COMPOUNDS HAVING MUSCARINIC RECEPTOR

ANTAGONIST AND  $\beta_2$  ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST

## ACTIVITY

## 【中文】

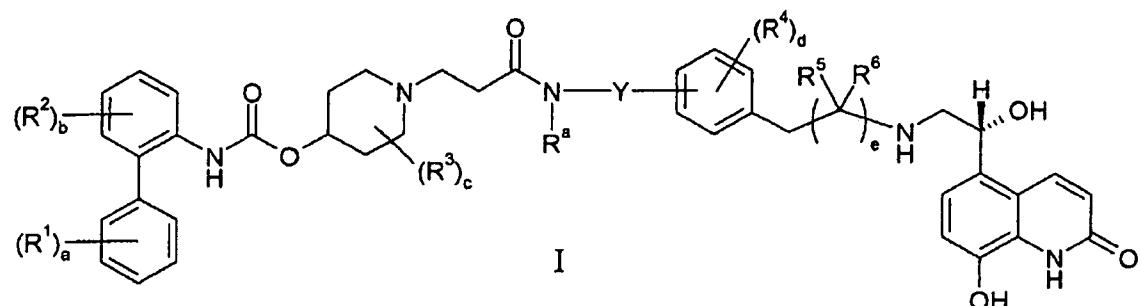
本發明係關於一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。該等化合物具有蕈毒鹼受體拮抗劑與 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑活性。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物，用於製備該等化合物之方法及中間物，及使用該等化合物作為支氣管擴張劑來治療肺部病症之方法。

## 【英文】

This invention relates to a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Such compounds possess both muscarinic receptor antagonist and  $\beta_2$  adrenergic receptor agonist activities. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds, processes and intermediates for preparing such compounds, and methods of using such compounds as bronchodilating agents to treat pulmonary disorders.

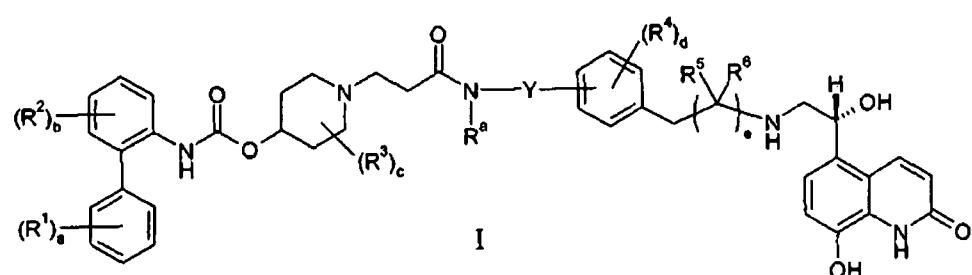
## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

具蕈毒鹼受體拮抗劑及 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑活性之二醯胺化合物  
DIAMIDE COMPOUNDS HAVING MUSCARINIC RECEPTOR  
ANTAGONIST AND  $\beta_2$  ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST  
ACTIVITY

## 【技術領域】

本發明係關於具蕈毒鹼受體拮抗劑及 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑活性之新穎二醯胺化合物。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物，用於製備該等化合物之方法及中間物，及使用該等化合物作為支氣管擴張劑來治療肺部病症之方法。

## 【先前技術】

通常用支氣管擴張藥來治療諸如慢性阻塞性肺病(COPD)及哮喘之肺部病症。參見例如Ziedalski等人，*Advances in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Expert Opin. Pharmacother.*, (2003) 4(7), 1063-1082；Tashkin等人，*The Role of Long-Acting Bronchodilators in the Management of Stable COPD, Chest*, 2004: 125; 249-259；及Donohue, *Therapeutic Responses in Asthma and COPD: Bronchodilators, Chest*, 2004: 126; 125-137。該等支氣管擴張藥通常使用手持式吸入器裝置藉由吸入投與。

常用支氣管擴張劑通常具有蕈毒鹼受體拮抗劑活性(亦即抗膽鹼劑)或 $\beta_2$ 腎上腺素受體(腎上腺素受體)激動劑活性。近來，已報導在同一分子中具蕈毒鹼受體拮抗劑與 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑(MABA)活性之化合物。舉例而言，2006年11月28日頒予之美國專利第7,141,671號

揭示具蕈毒鹼受體拮抗劑與 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑活性之聯苯化合物。

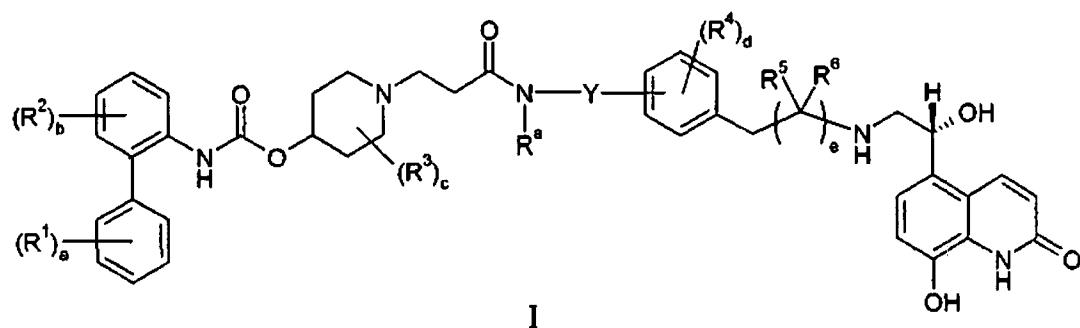
預期雙重作用之MABA化合物尤其適用於治療肺部病症，因為該等化合物可經調配成單一治療劑並以單一治療劑形式投與，而且一旦投與，其即經由兩種不同且可能協同之作用模式提供支氣管擴張作用。另外，MABA化合物具有與諸如吸入式皮質類固醇(ICS)之消炎劑組合之潛力，以在單一吸入器中僅使用兩種治療劑(MABA+ICS)而提供三重治療。

因此，對新穎MABA化合物存在需要。特定言之，對極有效作為蕈毒鹼受體拮抗劑與 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑之新穎MABA化合物存在需要。另外，具有較長作用持續時間之MABA化合物(亦即在藉由吸入投與後提供至少約24小時之顯著支氣管擴張作用之化合物)可尤其適用於治療需要每日一次投與支氣管擴張劑之某些肺部病症。

### 【發明內容】

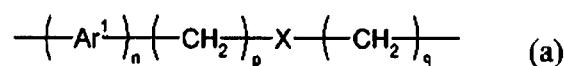
本發明係關於具蕈毒鹼受體拮抗劑與 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑活性之新穎二醯胺化合物。該等化合物在藉由吸入投與哺乳動物時造成支氣管擴張作用。在一些情況下，已發現本發明化合物具有較長作用持續時間，亦即在投藥後產生至少約24小時之支氣管擴張作用。因此，預期本發明化合物適用於且有利於作為支氣管擴張劑來治療肺部病症。

在一態樣中，本發明係關於一種式I化合物：



其中

Y為式(a)之基團：



且Y相對於 $-\text{CH}_2-(\text{CR}^5\text{R}^6)_e-$ 基團連接於伸苯基環之3位或4位；

X係選自 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 及 $-\text{NHC}(\text{O})-$ ；

$\text{Ar}^1$ 係選自伸苯-1,3-基及伸苯-1,4-基，其中該伸苯基未經取代或經1至3個獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 及鹵基之取代基取代；

各 $\text{R}^1$ 係獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、羥基及鹵基；

各 $\text{R}^2$ 係獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 及鹵基；

各 $\text{R}^3$ 係獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基；或兩個 $\text{R}^3$ 基團聯接形成 $\text{C}_{1-3}$ 伸烷基、 $\text{C}_{2-3}$ 伸烯基或環氧乙烷-2,3-二基；

各 $\text{R}^4$ 係獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 及鹵基；

$\text{R}^5$ 係選自氫、甲基及乙基；

$\text{R}^6$ 係選自氫、甲基及乙基；

$\text{R}^a$ 係選自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；

$a$ 為0、1、2或3；

$b$ 為0、1、2或3；

$c$ 為0、1、2、3或4；

$d$ 為0、1、2或3；

$e$ 為0或1；

$n$ 為0或1；

$p$ 為0、1、2、3、4、5或6；限制條件為當 $n$ 為0時， $p$ 為1、2、3、4、5或6；

$q$ 為0、1、2、3、4、5或6；

或其醫藥學上可接受之鹽。

如下文所用，除非另外說明，否則短語「式I化合物」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽；亦即，此短語意謂呈游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式的式I化合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含(a)式I化合物；(b)醫藥學上可接受之載劑。本發明之此態樣包括例如適於藉由吸入投與之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種組合物，其包含(a)式I化合物，及(b)類固醇消炎劑(例如皮質類固醇)。除非另外說明，否則如本文所用之術語「類固醇消炎劑」包括該等藥劑之醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。本發明亦係關於一種醫藥組合物，其包含(a)式I化合物；(b)類固醇消炎劑；及(c)醫藥學上可接受之載劑。本發明之此等態樣包括例如適於藉由吸入投與之組合物。在一特定實施例中，類固醇消炎劑為皮質類固醇(例如糖皮質類固醇)，諸如丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)或其溶劑合物；或糠酸氟替卡松(fluticasone furoate)或其溶劑合物。

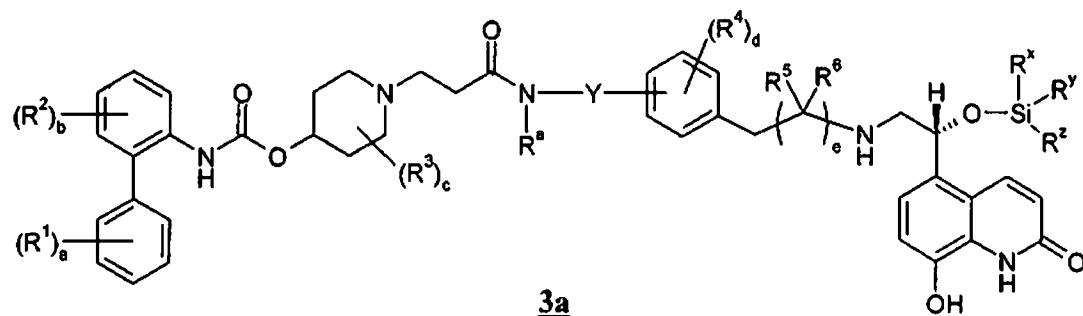
在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者之肺部病症之方法，其包含向該患者投與式I化合物。本發明之此態樣包括例如治療慢性阻塞性肺病或哮喘。本發明亦包括同時或依序投與類固醇消炎劑與式I化合物來治療肺部病症之方法。

在另一態樣中，本發明係關於一種在哺乳動物中造成支氣管擴張作用之方法，其包含向該哺乳動物投與造成支氣管擴張作用之量的式I化合物。此態樣包括例如在人類中造成支氣管擴張作用。

在另一態樣中，本發明係關於一種在包含蕈毒鹼受體及 $\beta_2$ 腎上腺素受體之生物系統或樣品中拮抗蕈毒鹼受體及激動 $\beta_2$ 腎上腺素受體之方法，該方法包含用式I化合物處理該生物系統或樣品。此態樣包括

活體內與活體外方法。

本發明亦係關於適用於製備式I化合物之方法及新穎中間物。在一個此實施例中，本發明係關於一種式3a化合物：



或其鹽，其中R<sup>x</sup>及R<sup>y</sup>係獨立地選自C<sub>1-4</sub>烷基、苯基及-C<sub>1-4</sub>烷基-(苯基)；且R<sup>z</sup>係選自C<sub>1-4</sub>烷基、苯基、-C<sub>1-4</sub>烷基-(苯基)及-O-(C<sub>1-4</sub>烷基)。

在另一個方法態樣中，本發明係關於一種製備式I化合物之方法，該方法包含脫除式3a化合物之保護基以提供式I化合物。

本文中描述本發明之其他態樣及實施例。

### 【實施方式】

在一個組合物態樣中，本發明係關於式I化合物。該等化合物含有一或多個對掌性中心，且因此該等化合物(及其中間物)可以外消旋混合物、純立體異構體(亦即對映異構體或非對映異構體)、立體異構體增濃混合物及其類似物形式存在。除非另外說明，否則本文中展示或命名之在對掌性中心不具有確定立體化學之對掌性化合物意欲包括在未確定立體中心之任何或所有可能的立體異構體變化形式。除非另外說明，否則特定立體異構體之描述或命名意謂所述立體中心具有指定立體化學，同時應理解為亦可存在少量其他立體異構體，限制條件為所述或所命名化合物之效用不因存在另一立體異構體而消除。

式I化合物亦含有若干個鹼性基團(例如胺基)，且因此該等化合物

可以游離鹼或各種鹽形式存在，諸如單質子化鹽形式或二質子化鹽形式或其混合物。除非另外說明，否則所有該等形式均包括在本發明之範疇內。

本發明亦包括經同位素標記之式I化合物，亦即，原子經具有相同原子序數但原子質量不同於自然界中佔優勢之原子質量之原子置換或增濃的式I化合物。可併入式I化合物中之同位素的實例包括(但不限於) $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 及 $^{18}\text{F}$ 。尤其關注氚或碳-14增濃之式I化合物，該等化合物可例如用於組織分佈研究。亦尤其關注尤其在代謝位點氚增濃之式I化合物，該等化合物預期具有更大代謝穩定性。亦尤其關注以正電子發射同位素(諸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ )增濃之式I化合物，該等化合物可例如用於正電子發射斷層攝影法(Positron Emission Tomography，PET)研究中。

另外，除非另有規定，否則適當時本發明化合物之所有順-反或E/Z異構體(幾何異構體)、互變異構形式及拓撲異構形式均包括於本發明之範疇內。

本文所述之化合物通常使用市售MDL® ISIS/Draw軟體(Symyx, Santa Clara, California)之AutoNom特徵來命名。

### 代表性實施例

以下取代基及值意欲提供本發明之各種態樣及實施例的代表性實例。此等代表性值意欲進一步限定及說明該等態樣及實施例且並不意欲排除其他實施例或限制本發明之範疇。就此而言，除非明確說明，否則特定值或取代基較佳之陳述並不意欲以任何方式自本發明排除其他值或取代基。

在一實施例中， $n$ 為0，且 $\text{Ar}^1$ 不存在。在另一實施例中， $n$ 為1，且 $\text{Ar}^1$ 存在。

當存在時，在一實施例中， $\text{Ar}^1$ 為未經取代之伸苯-1,3-基。在另一實施例中， $\text{Ar}^1$ 為經1至3個獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷基、-O-(C<sub>1-3</sub>烷基)及鹵基之取代基取代的伸苯-1,3-基。在另一實施例中， $\text{Ar}^1$ 為經1或2個獨立地選自甲基、乙基、甲氧基、氟或氯之取代基取代的伸苯-1,3-基。 $\text{Ar}^1$ 之代表性實例包括(但不限於)伸苯-1,3-基、2-甲基伸苯-1,3-基、4-甲基伸苯-1,3-基、5-甲基伸苯-1,3-基、6-甲基伸苯-1,3-基、2-甲氧基伸苯-1,3-基、4-甲氧基伸苯-1,3-基、5-甲氧基伸苯-1,3-基、6-甲氧基伸苯-1,3-基、2-氟伸苯-1,3-基、4-氟伸苯-1,3-基、5-氟伸苯-1,3-基、6-氟伸苯-1,3-基、2-氯伸苯-1,3-基、4-氯伸苯-1,3-基、5-氯伸苯-1,3-基、6-氯伸苯-1,3-基、2,4-二甲基伸苯-1,3-基、2,5-二甲基伸苯-1,3-基、2,6-二甲基伸苯-1,3-基、4,6-二甲基伸苯-1,3-基、2-氯-5-甲氧基伸苯-1,3-基及5-氯-2-甲氧基伸苯-1,3-基。在一特定實施例中， $\text{Ar}^1$ 為伸苯-1,3-基或6-甲基伸苯-1,3-基。

在另一實施例中， $\text{Ar}^1$ 為未經取代之伸苯-1,4-基。在另一實施例中， $\text{Ar}^1$ 為經1至3個獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷基、-O-(C<sub>1-3</sub>烷基)及鹵基之取代基取代的伸苯-1,4-基。在另一實施例中， $\text{Ar}^1$ 為經1或2個獨立地選自甲基、乙基、甲氧基、氟或氯之取代基取代的伸苯-1,4-基。 $\text{Ar}^1$ 之代表性實例包括(但不限於)伸苯-1,4-基、2-甲基伸苯-1,4-基、3-甲基伸苯-1,4-基、5-甲基伸苯-1,4-基、6-甲基伸苯-1,4-基、2-甲氧基伸苯-1,4-基、3-甲氧基伸苯-1,4-基、5-甲氧基伸苯-1,4-基、6-甲氧基伸苯-1,4-基、2-氟伸苯-1,4-基、3-氟伸苯-1,4-基、5-氟伸苯-1,4-基、6-氟伸苯-1,4-基、2-氯伸苯-1,4-基、3-氯伸苯-1,4-基、5-氯伸苯-1,4-基、6-氯伸苯-1,4-基、2,3-二甲基伸苯-1,4-基、2,5-二甲基伸苯-1,4-基、2,6-二甲基伸苯-1,4-基、3,5-二甲基伸苯-1,4-基、2-氯-5-甲氧基伸苯-1,4-基及5-氯-2-甲氧基伸苯-1,4-基。

在一特定實施例中， $\text{Ar}^1$ 為伸苯-1,3-基、伸苯-1,4-基或6-甲基伸

苯-1,3-基。

在各別實施例中， $p$ 為0、1、2、3、4、5或6；限制條件為當 $n$ 為0時， $p$ 不可為0。另外，在一實施例中，當 $n$ 為0且X為-NHC(O)-時，則 $p$ 通常不為1。代表性-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基團包括-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-及-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-。在一特定實施例中， $p$ 為0、1、2、3或4。

在各別實施例中， $q$ 為0、1、2、3、4、5或6。代表性-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-基團包括-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-及-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-。在一特定實施例中， $q$ 為0、1或2。

在一實施例中，X為-C(O)NH-。在另一實施例中，X為-NHC(O)-。

在一特定實施例中，Y形成式-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-之基團，其中X、 $p$ 及 $q$ 係如本文中所定義。代表性實例包括：

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-；及  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-。

在另一特定實施例中，Y形成式-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X-之基團，其中X及 $p$ 係如本文中所定義。代表性實例包括：

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NH-；及  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHC(O)-。

在另一特定實施例中，Y形成式-Ar<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-之基團，其中Ar<sup>1</sup>、X、 $p$ 及 $q$ 係如本文中所定義。代表性實例包括：

-(伸苯-1,3-基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-；  
-(伸苯-1,3-基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-；  
-(伸苯-1,4-基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-；及  
-(伸苯-1,4-基)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-；

其中該伸苯-1,3-基或伸苯-1,4-基未經取代或如本文中所定義經取代。

在另一特定實施例中，Y形成式- $\text{Ar}^1\text{-}(\text{CH}_2)_p\text{-X-}$ 之基團，其中 $\text{Ar}^1$ 、X及p係如本文中所定義。代表性實例包括：

- (伸苯-1,3-基)- $(\text{CH}_2)_p\text{-C(O)NH-}$ ；
- (伸苯-1,3-基)- $(\text{CH}_2)_p\text{-NHC(O)-}$ ；
- (伸苯-1,4-基)- $(\text{CH}_2)_p\text{-C(O)NH-}$ ；及
- (伸苯-1,4-基)- $(\text{CH}_2)_p\text{-NHC(O)-}$ ；

其中該伸苯-1,3-基或伸苯-1,4-基未經取代或如本文中所定義經取代。

在另一特定實施例中，Y形成式- $\text{Ar}^1\text{-X-}(\text{CH}_2)_q\text{-}$ 之基團，其中 $\text{Ar}^1$ 、X及q係如本文中所定義。代表性實例包括：

- (伸苯-1,3-基)- $\text{C(O)NH-}(\text{CH}_2)_q\text{-}$ ；
- (伸苯-1,3-基)- $\text{NHC(O)-}(\text{CH}_2)_q\text{-}$ ；
- (伸苯-1,4-基)- $\text{C(O)NH-}(\text{CH}_2)_q\text{-}$ ；及
- (伸苯-1,4-基)- $\text{NHC(O)-}(\text{CH}_2)_q\text{-}$ ；

其中該伸苯-1,3-基或伸苯-1,4-基未經取代或如本文中所定義經取代。

在另一特定實施例中，Y形成式- $\text{Ar}^1\text{-X-}$ 之基團，其中 $\text{Ar}^1$ 及X係如本文中所定義。代表性實例包括：

- (伸苯-1,3-基)- $\text{C(O)NH-}$ ；
- (伸苯-1,3-基)- $\text{NHC(O)-}$ ；
- (伸苯-1,4-基)- $\text{C(O)NH-}$ ；及
- (伸苯-1,4-基)- $\text{NHC(O)-}$ ；

其中該伸苯-1,3-基或伸苯-1,4-基未經取代或如本文中所定義經取代。

在一實施例中，Y相對於- $\text{CH}_2\text{-}(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{-}$ 基團連接於伸苯基環之3位。在另一實施例中，Y相對於- $\text{CH}_2\text{-}(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{-}$ 基團連接於伸苯基環之

4位。

在一實施例中， $a$ 為0，且R<sup>1</sup>不存在。在其他各別實施例中， $a$ 為1、2或3，亦即，一個、兩個或三個R<sup>1</sup>基團存在於R<sup>1</sup>所連接苯環之任何可用位置。舉例而言，當 $a$ 為1時，R<sup>1</sup>可處於R<sup>1</sup>所連接苯環之2位、3位、4位、5位或6位；當 $a$ 為2時，R<sup>1</sup>基團可處於R<sup>1</sup>所連接苯環之2,3位、2,4位、2,5位、2,6位、3,4位或3,5位；且當 $a$ 為3時，R<sup>1</sup>基團可處於R<sup>1</sup>所連接苯環之2,3,4位、2,3,5位、2,3,6位、2,4,5位、2,4,6位或3,4,5位。

當存在時，在一實施例中，各R<sup>1</sup>係獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷基、-O-(C<sub>1-3</sub>烷基)、羥基及鹵基。在另一實施例中，各R<sup>1</sup>係獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷基、-O-(C<sub>1-3</sub>烷基)及鹵基。在另一實施例中，各R<sup>1</sup>係獨立地選自甲基、乙基、甲氧基、氟、氯及溴。

在一實施例中， $b$ 為0，且R<sup>2</sup>不存在。在其他各別實施例中， $b$ 為1、2或3，亦即，一個、兩個或三個R<sup>2</sup>基團存在於R<sup>2</sup>所連接伸苯基環之任何可用位置。舉例而言，當 $b$ 為1時，R<sup>2</sup>基團可處於R<sup>2</sup>所連接伸苯-1,2-基環之3位、4位、5位或6位；當 $b$ 為2時，R<sup>2</sup>基團可處於R<sup>2</sup>所連接伸苯-1,2-基環之3,4位、3,5位、3,6位、4,5位、4,6位或5,6位；且當 $b$ 為3時，R<sup>2</sup>基團可處於R<sup>2</sup>所連接伸苯-1,2-基環之3,4,5位、3,4,6位或4,5,6位。

當存在時，在一實施例中，各R<sup>2</sup>係獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷基、-O-(C<sub>1-3</sub>烷基)及鹵基。在另一實施例中，各R<sup>2</sup>係獨立地選自鹵基。在另一實施例中，各R<sup>2</sup>係獨立地選自甲基、乙基、甲氧基、氟、氯及溴。

在一實施例中， $c$ 為0，且R<sup>3</sup>不存在。在其他各別實施例中， $c$ 為1、2、3或4，亦即，一個、兩個、三個或四個R<sup>3</sup>基團存在於R<sup>3</sup>所連接哌啶-1,4-基環之任何可用位置。

當存在時，在一實施例中，各R<sup>3</sup>係獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷基。在另一

實施例中，各  $R^3$  為甲基。代表性  $R^3$  基團包括甲基、乙基、正丙基及異丙基。

在另一實施例中，兩個  $R^3$  基團聯接形成  $C_{1-3}$  伸烷基或  $C_{2-3}$  伸烯基或環氧化乙烷-2,3-二基。代表性基團包括  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$  及  $-CH_2CH=CH-$ 。舉例而言，兩個處於哌啶環上2位及6位之  $R^3$  基團可聯接形成伸乙基橋(亦即，哌啶環與該等  $R^3$  基團形成8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷環)；或兩個處於哌啶環上1位及4位之  $R^3$  基團可聯接形成伸乙基橋(亦即，哌啶環與該等  $R^3$  基團形成1-氮雜雙環[2.2.2]辛烷環)；或兩個處於哌啶環上2位及6位之  $R^3$  基團可聯接形成伸乙烯基橋(亦即，哌啶環與該等  $R^3$  基團形成8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯環)。在此實施例中，亦可存在如本文中所定義之其他  $R^3$  基團。

在另一實施例中，兩個  $R^3$  基團聯接形成環氧化乙烷-2,3-二基。舉例而言，兩個處於哌啶環上2位及6位之  $R^3$  基團可聯接形成3-氧雜三環[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]壬烷環。在此實施例中，亦可存在如本文中所定義之其他  $R^3$  基團。

在一實施例中， $d$  為 0，且  $R^4$  不存在。

在其他各別實施例中， $d$  為 1、2 或 3，亦即，一個、兩個或三個  $R^4$  基團可連接於  $R^4$  所連接伸苯基環之任何可用位置。舉例而言，當  $d$  為 1 且 Y 連接於伸苯基環之 3 位時， $R^4$  基團可處於  $R^4$  所連接伸苯-1,3-基環之 2 位、4 位、5 位或 6 位。當  $d$  為 1 且 Y 連接於伸苯基環之 4 位時， $R^4$  基團可處於例如  $R^4$  所連接伸苯-1,4-基環之 2 位、3 位、5 位或 6 位。

當  $d$  為 2 且 Y 連接於伸苯基環之 3 位時， $R^4$  基團可處於例如  $R^4$  所連接伸苯-1,3-基環之 2,4 位、2,5 位、2,6 位、4,5 位、4,6 位或 5,6 位。當  $d$  為 2 且 Y 連接於伸苯基環之 4 位時， $R^4$  基團可處於例如  $R^4$  所連接伸苯-1,4-基環之 2,3 位、2,5 位、2,6 位、3,5 位、3,6 位或 5,6 位。

當  $d$  為 3 且 Y 連接於伸苯基環之 3 位時， $R^4$  基團可處於例如  $R^4$  所連接伸苯基環之 2,4,5 位、2,4,6 位、2,5,6 位或 4,5,6 位。當  $d$  為 3 且 Y 連接於伸苯基環之 4 位時， $R^4$  基團可處於例如  $R^4$  所連接伸苯基環之 2,3,5 位、2,3,6 位、2,5,6 位或 3,5,6 位。

當存在時，在一實施例中，各  $R^4$  係獨立地選自  $C_{1-3}$  烷基、-O-( $C_{1-3}$  烷基)及鹵基。在另一實施例中，各  $R^4$  係獨立地選自甲基、乙基、甲氧基、氟、氯及溴。在一特定實施例中， $R^4$  係選自甲基、甲氧基、氯及氟。在另一特定實施例中， $d$  為 2，且各  $R^4$  為甲基。在另一特定實施例中， $d$  為 2，且一  $R^4$  為甲氧基，而另一  $R^4$  為氯。

在一實施例中， $e$  為 0，且  $-CR^5R^6-$  不存在。在另一實施例中， $e$  為 1。

當存在時，在一實施例中， $R^5$  為氫。在另一實施例中， $R^5$  為甲基。在另一實施例中， $R^5$  為乙基。

當存在時，在一實施例中， $R^6$  為氫。在另一實施例中， $R^6$  為甲基。在另一實施例中， $R^6$  為乙基。在一特定實施例中， $R^6$  為氫，且  $R^5$  為氫或甲基。在另一特定實施例中， $R^5$  與  $R^6$  皆為甲基。

當  $R^5 \neq R^6$  時， $R^5$  及  $R^6$  所連接之碳具對掌性。在一實施例中，此立體中心具有(R)構型。在另一實施例中，此立體中心具有(S)構型。在特定實施例中，基團  $-CH_2-(CR^5R^6)_e-$  係選自  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C^*H(CH_3)-$ ，其中  $C^*$  具有(R)構型、(S)構型或為外消旋。

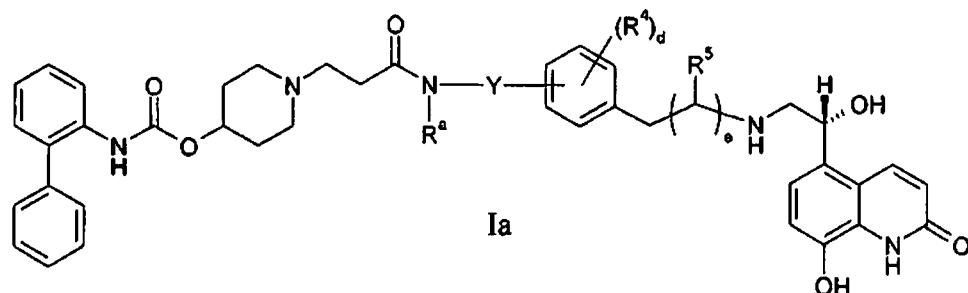
在一實施例中， $R^a$  係選自  $C_{1-6}$  烷基。在另一實施例中， $R^a$  為  $C_{1-4}$  烷基。在另一實施例中， $R^a$  為  $C_{1-3}$  烷基。代表性  $R^a$  基團包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基及正己基。在一特定實施例中， $R^a$  為甲基。

在一實施例中，式 I 化合物為游離鹼。在另一實施例中，式 I 化合物為單鹽形式。在另一實施例中，式 I 化合物為二鹽形式。

## 代表性子類分組

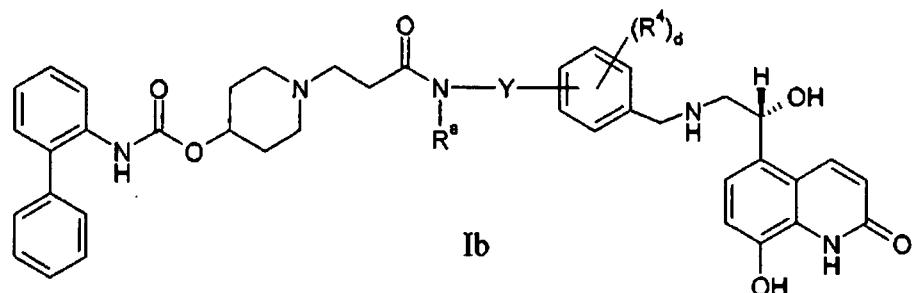
除非另外說明，否則以下子類式及分組意欲提供本發明之各種態樣及實施例的代表性實例，且因此其不欲排除其他實施例或限制實施例或本發明之範疇。

本發明之一特定實施例係關於一種式Ia化合物：



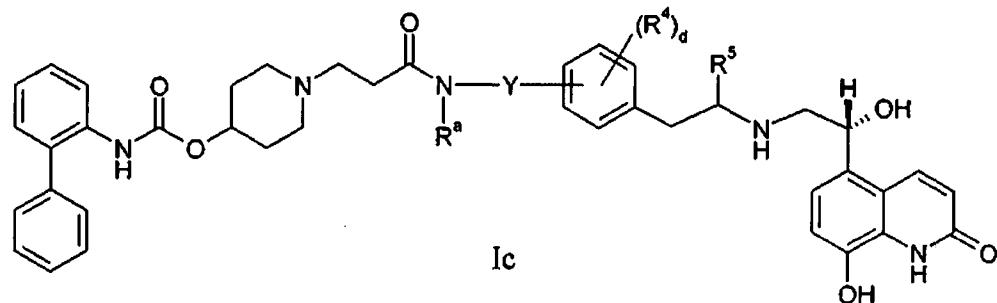
亦即，一種式I化合物，其中 $a$ 、 $b$ 及 $c$ 為0(亦即， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 不存在)， $R^6$ 為氫，且 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^a$ 、 $Y$ 、 $d$ 及 $e$ 係如本文中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。

另一特定實施例係關於一種式Ib化合物：



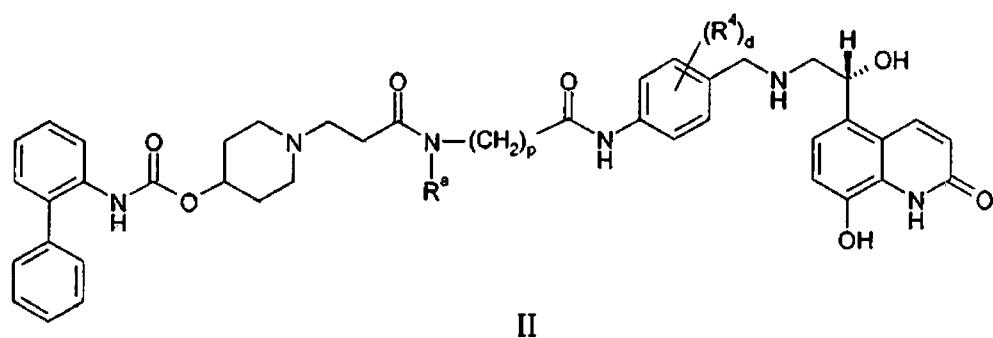
亦即，一種式I化合物，其中 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 及 $e$ 為0(亦即， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $CR^5R^6$ 不存在)，且 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $Y$ 及 $d$ 係如本文中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。

另一特定實施例係關於一種式Ic化合物：



亦即，一種式I化合物，其中 $a$ 、 $b$ 及 $c$ 為0(亦即， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 不存在)， $R^6$ 為氫， $e$ 為1，且 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^a$ 、 $Y$ 及 $d$ 係如本文中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。

另一特定實施例係關於一種式II化合物：

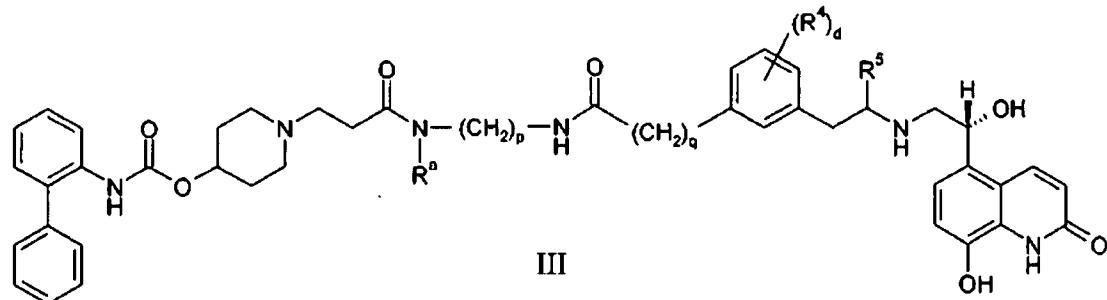


亦即，一種式I化合物，其中 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 及 $e$ 為0(亦即， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $CR^5R^6$ 不存在)， $Y$ 形成式 $-(CH_2)_p-C(O)NH-$ 之基團，且 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $d$ 及 $p$ 係如本文中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。

在式II化合物之一特定實施例中， $R^a$ 為甲基； $p$ 為3或4；且 $d$ 為0、1或2；且各 $R^4$ 係獨立地選自甲基、甲氧基、氯及氟。

在式II化合物之另一特定實施例中， $R^a$ 為甲基； $p$ 為4；且 $d$ 為0、1或2；且各 $R^4$ 係獨立地選自甲基、甲氧基、氯及氟。如表III中所示，在大鼠艾因托芬分析法(Einthoven assay)中測試之此實施例之所有化合物( $100 \mu\text{g}$ )在24小時時均展現支氣管保護作用。

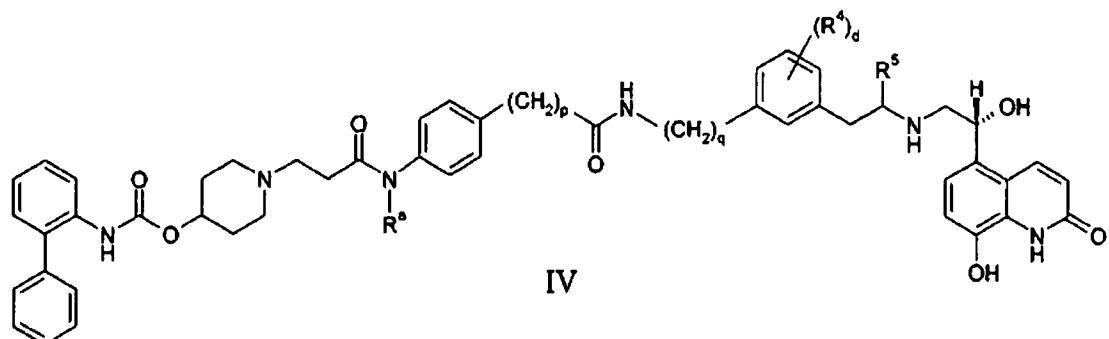
另一特定實施例係關於一種式III化合物：



亦即，一種式I化合物，其中 $a$ 、 $b$ 及 $c$ 為0(亦即， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 不存在)， $R^6$ 為氫， $e$ 為1，Y形成式 $-(CH_2)_p-NHC(O)-(CH_2)_q-$ 之基團，且 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^a$ 、 $d$ 、 $p$ 及 $q$ 係如本文中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。

在式III化合物之一特定實施例中， $R^a$ 為甲基； $p$ 為3或4； $q$ 為1； $R^5$ 為甲基；且 $d$ 為0。

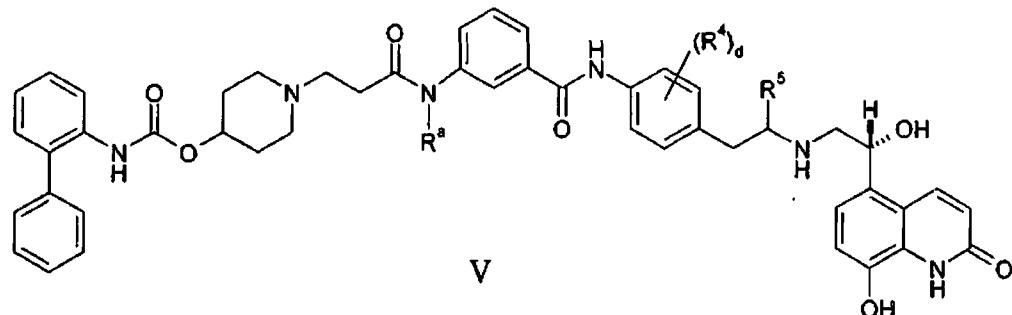
在另一實施例中，本發明係關於一種式IV化合物：



亦即，一種式I化合物，其中 $a$ 、 $b$ 及 $c$ 為0(亦即， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 不存在)， $R^6$ 為氫， $e$ 為1，Y形成式 $-Ar^1-(CH_2)_p-C(O)NH-(CH_2)_q-$ 之基團， $Ar^1$ 為伸苯-1,4-基，且 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^a$ 、 $d$ 、 $p$ 及 $q$ 係如本文中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。

在式IV化合物之一特定實施例中， $R^a$ 為甲基； $p$ 為1； $q$ 為1或2； $R^5$ 為氫或甲基； $d$ 為0或1；且 $R^4$ 係選自甲基、甲氧基及氟。

在另一實施例中，本發明係關於一種式V化合物：



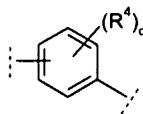
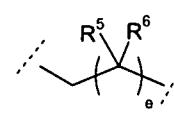
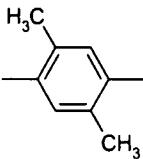
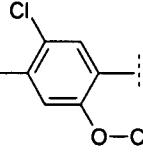
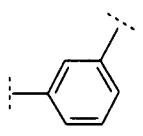
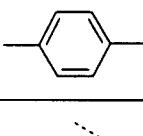
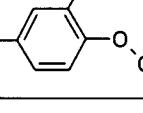
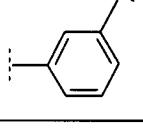
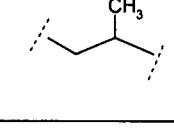
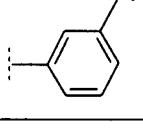
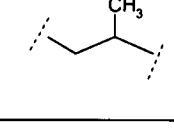
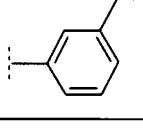
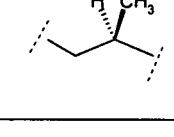
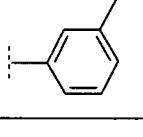
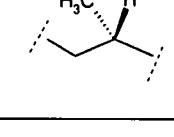
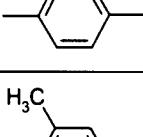
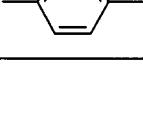
亦即，一種式I化合物，其中 $a$ 、 $b$ 及 $c$ 為0(亦即， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 不存在)， $R^6$ 為氫， $e$ 為1，Y形成式- $Ar^1-C(O)NH-$ 之基團， $Ar^1$ 為伸苯-1,3-基，且 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^a$ 及 $d$ 係如本文中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。

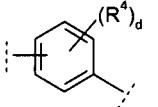
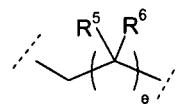
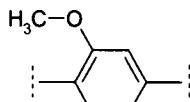
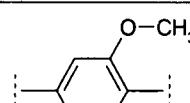
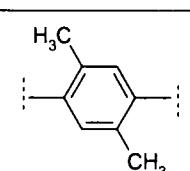
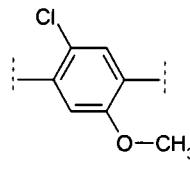
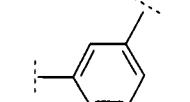
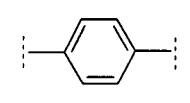
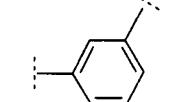
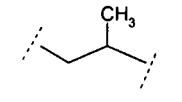
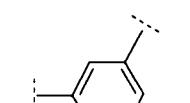
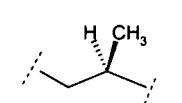
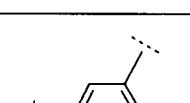
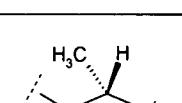
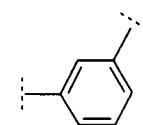
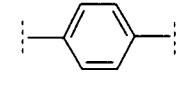
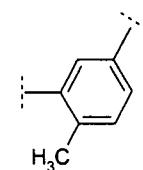
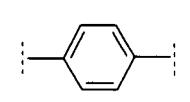
在式V化合物之一特定實施例中， $R^a$ 為甲基； $R^5$ 為氫或甲基； $d$ 為0、1或2；且各 $R^4$ 係獨立地選自甲基、甲氧基、氯及氟。

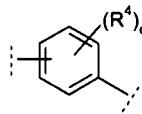
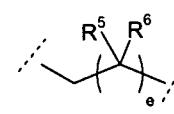
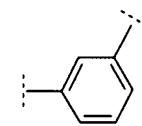
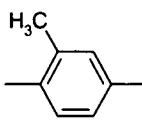
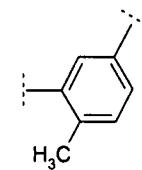
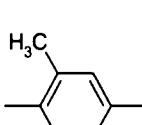
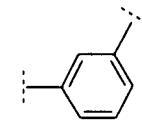
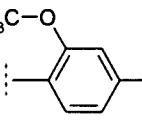
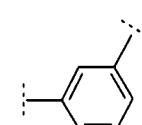
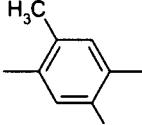
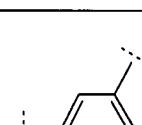
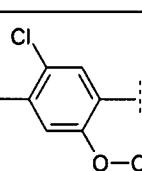
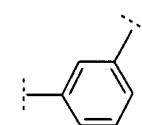
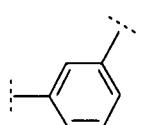
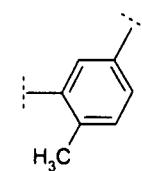
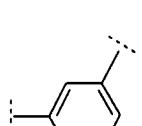
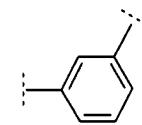
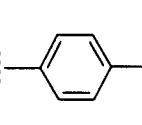
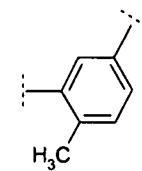
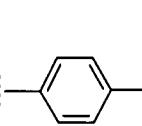
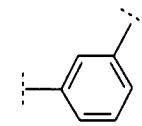
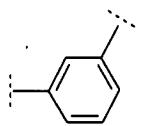
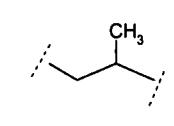
式I化合物之特定實施例為 $a$ 、 $b$ 及 $c$ 為0(亦即， $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 不存在)， $R^a$ 為甲基；且 $(Ar^1)_n$ 、 $(CH_2)_p$ 、X、 $(CH_2)_q$ 、 $(R^4)_d$ (及其所連接之伸苯基環)及 $-CH_2(CR^5R^6)_e-$ 係如表I中所定義之化合物：

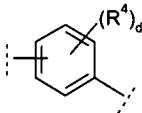
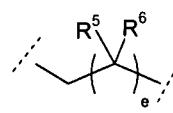
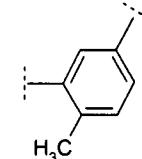
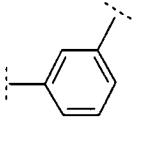
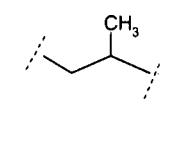
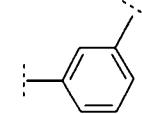
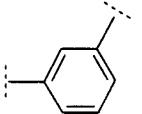
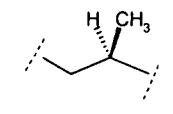
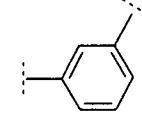
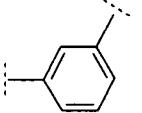
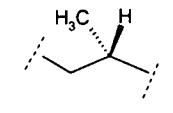
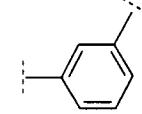
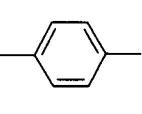
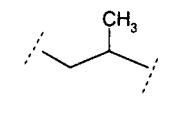
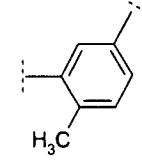
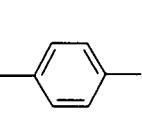
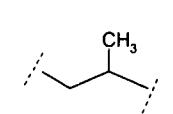
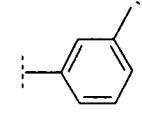
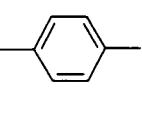
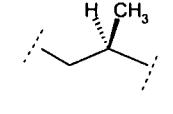
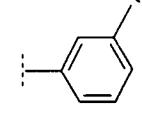
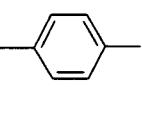
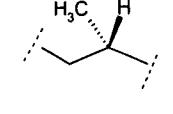
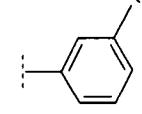
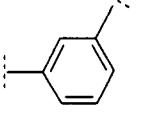
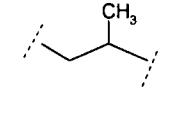
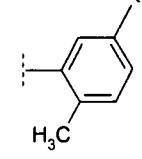
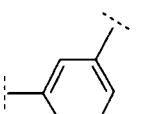
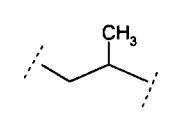
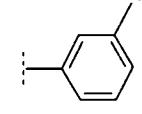
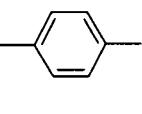
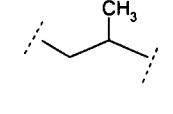
表I

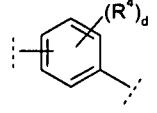
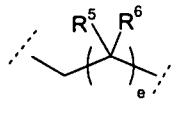
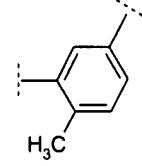
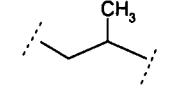
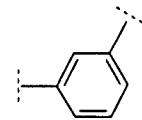
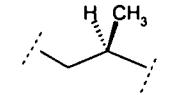
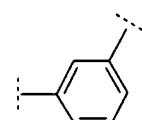
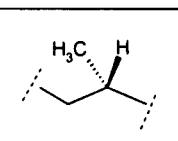
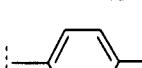
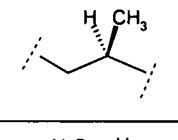
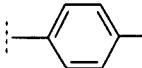
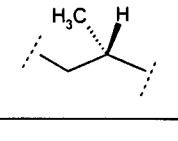
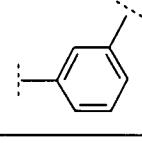
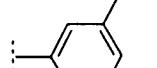
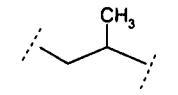
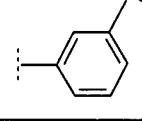
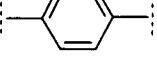
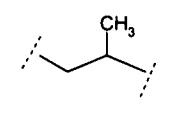
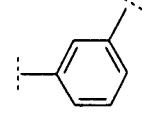
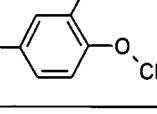
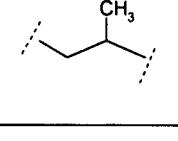
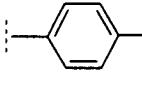
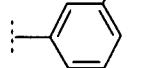
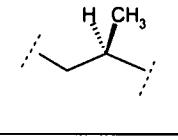
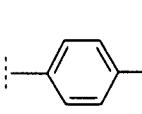
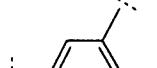
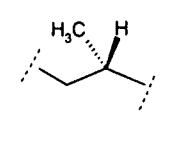
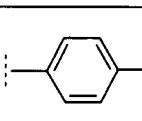
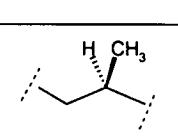
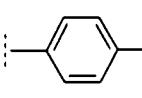
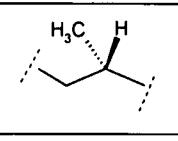
ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-1	---	$(CH_2)_3$	$C(O)NH$	---		$CH_2$
I-2	---	$(CH_2)_3$	$C(O)NH$	---		$CH_2$
I-3	---	$(CH_2)_3$	$C(O)NH$	---		$CH_2$
I-4	---	$(CH_2)_3$	$C(O)NH$	---		$CH_2$

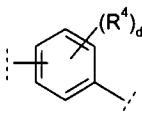
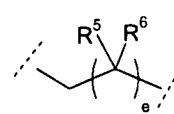
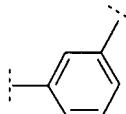
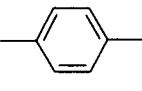
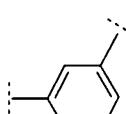
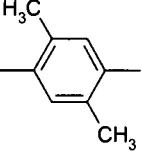
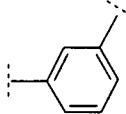
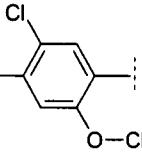
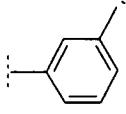
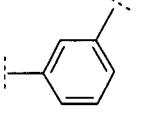
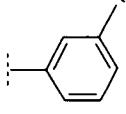
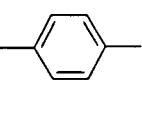
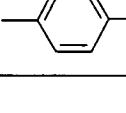
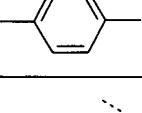
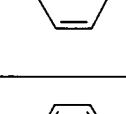
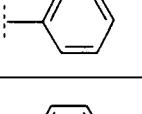
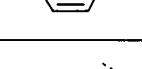
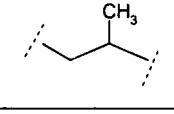
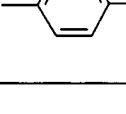
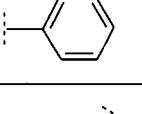
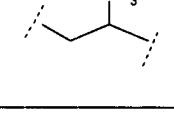
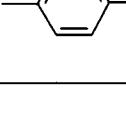
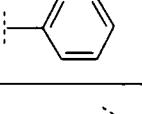
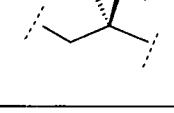
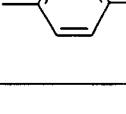
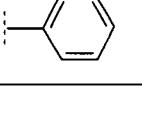
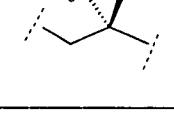
ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-5	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-6	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-7	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-8	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-9	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-10	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		
I-11	---	$(CH_2)_3$	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-12	---	$(CH_2)_3$	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-13	---	$(CH_2)_3$	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-14	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-15	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>

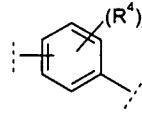
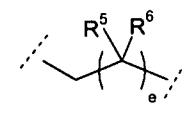
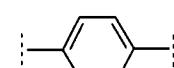
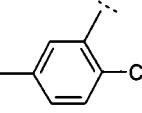
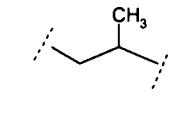
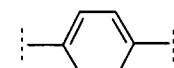
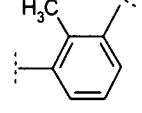
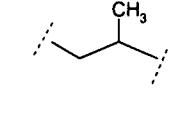
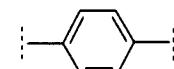
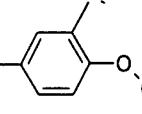
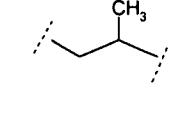
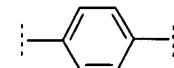
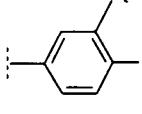
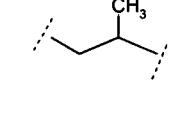
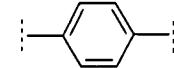
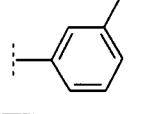
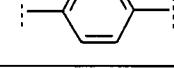
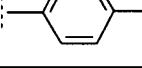
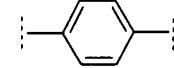
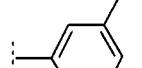
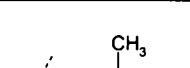
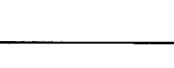
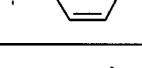
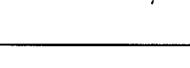
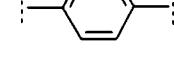
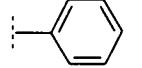
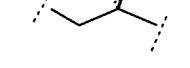
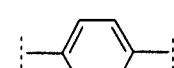
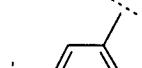
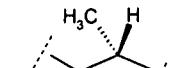
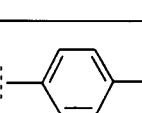
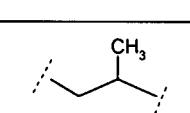
ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-16	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-17	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-18	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-19	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-20	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-21	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-22	---	$(CH_2)_4$	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-23	---	$(CH_2)_4$	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-24	---	$(CH_2)_4$	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-25		---	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-26		---	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>

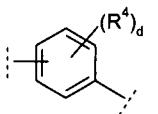
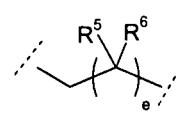
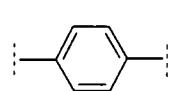
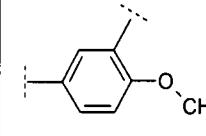
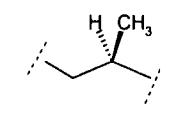
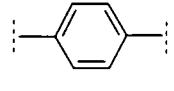
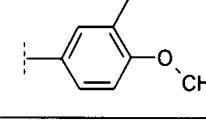
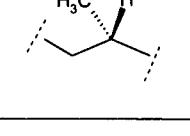
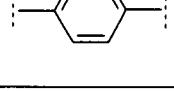
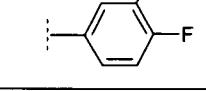
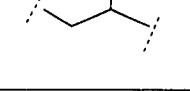
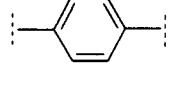
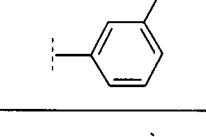
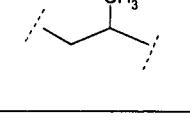
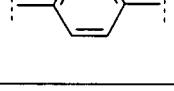
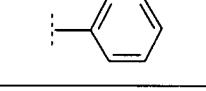
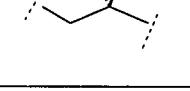
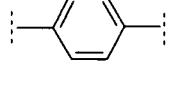
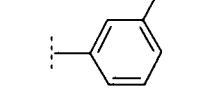
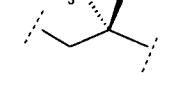
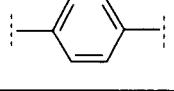
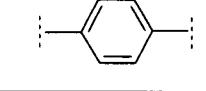
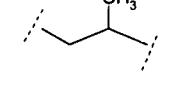
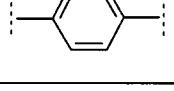
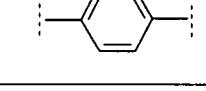
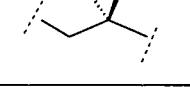
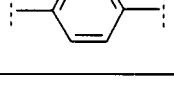
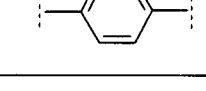
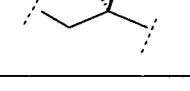
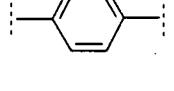
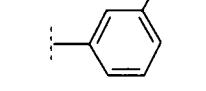
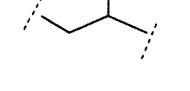
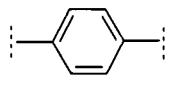
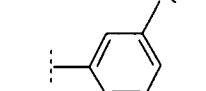
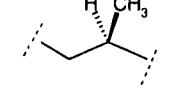
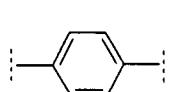
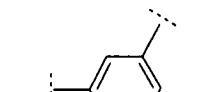
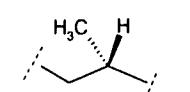
ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-27		---	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-28		---	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-29		---	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-30		---	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-31		---	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-32		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-33		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-34		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-35		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-36		---	C(O)NH	---		

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-37		---	C(O)NH	---		
I-38		---	C(O)NH	---		
I-39		---	C(O)NH	---		
I-40		---	C(O)NH	---		
I-41		---	C(O)NH	---		
I-42		---	C(O)NH	---		
I-43		---	C(O)NH	---		
I-44		---	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-45		---	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-46		---	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-47		---	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-48		---	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-49		---	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-50		---	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-51		---	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-52		---	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-53		---	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-54		---	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-55		---	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-56		---	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-57		---	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-58		---	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-59		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-60		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-61		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	---		CH <sub>2</sub>
I-62		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-63		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-64		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		$(CH_2)_2$
I-65		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		$(CH_2)_2$
I-66		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-67		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-68		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-69		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-70		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-71		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-72		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-73		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	CH <sub>2</sub>		
I-74		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub>
I-75		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub>
I-76		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		$(CH_2)_2$
I-77		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-78		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-79		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-80		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-81		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		

ID	$(Ar^I)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-82		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-83		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-84		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		
I-85		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-86		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-87		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-88		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-89		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-90		CH <sub>2</sub>	C(O)NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-91		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-92		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-93		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-94		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-95		CH <sub>2</sub>	NHC(O)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
I-96		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NHC(O)	CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub>

表I中所列之化合物可呈游離鹼形式或可呈醫藥學上可接受之鹽形式。尤其關注在藉由吸入投與後24小時顯示支氣管保護作用(例如在大鼠艾因托芬分析法中所測定)之表I化合物。

### 定義

除非另外說明，否則當描述本發明(包括其各種態樣及實施例)時，以下術語具有以下含義。

除非使用內容另外明確指出，否則單數術語「一」及「該」包括相應複數術語。

術語「烷基」意謂可為直鏈或分支鏈之單價飽和烴基。除非另外定義，否則該等烷基通常含有1至10個碳原子。代表性烷基包括例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基及其類似基團。

當對特定術語指定具體數目之碳原子時，該碳原子數展示於該術語前。舉例而言，術語「C<sub>1..3</sub>烷基」意謂具有1至3個碳原子之烷基，其中該等碳原子呈任何化學上可接受之構型，包括直鏈或分支鏈構

型。

術語「伸烷基」意謂可為直鏈或分支鏈之二價飽和烴基。除非另外定義，否則該等伸烷基通常含有1至10個碳原子。代表性伸烷基包括例如亞甲基、乙烷-1,2-二基(「伸乙基」)、丙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基、戊烷-1,5-二基及其類似基團。

術語「胺基保護基」意謂適於防止胺基發生不當反應之保護基。代表性胺基保護基團包括(但不限於)第三丁氧基矽基(BOC)、三苯甲基(Tr)、苄氧基矽基(Cbz)、9-茀基甲氧基矽基(Fmoc)、苄基、甲醯基、三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBS)及其類似基團。

術語「羧基保護基」意謂適於防止羧基(亦即，-COOH)發生不當反應之保護基。代表性羧基保護基包括(但不限於)酯，諸如甲酯、乙酯、第三丁酯、苄基(Bn)酯、對甲氧基苄基(PMB)酯、9-茀基甲基(Fm)酯、三甲基矽烷基(TMS)酯、第三丁基二甲基矽烷基(TBS，TBDMS)酯、二苯基甲基(二苯甲基，DPM)酯，及其類似物。

術語「鹵基」意謂氟、氯、溴及碘。

術語「羥基保護基」意謂適於防止羥基發生不當反應之保護基。代表性羥基保護基包括(但不限於)矽烷基，包括三( $C_{1-6}$ 烷基)矽烷基，諸如三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、第三丁基二甲基矽烷基(TBS)及其類似基團；酯(醯基)，包括 $C_{1-6}$ 烷醯基，諸如甲醯基、乙醯基及其類似基團；芳基甲基，諸如苄基(Bn)、對甲氧基苄基(PMB)、9-茀基甲基(Fm)、二苯基甲基(二苯甲基，DPM)及其類似基團。另外，兩個羥基亦可經保護為亞烷基，諸如藉由例如與諸如丙酮之酮反應形成之丙-2-亞基。

術語「離去基」意謂在諸如親核取代反應之取代反應中可由另一官能基或原子置換之官能基或原子。舉例而言，代表性離去基包括

(但不限於)氯基、溴基及碘基；礦酸酯基，諸如甲礦酸酯基、甲苯礦酸酯基、溴苯礦酸酯基、硝基苯礦酸酯基及其類似基團；及醯氧基，諸如乙醯氧基、三氟乙醯氧基及其類似基團。

除非另外說明，否則術語「微米尺寸化」或「呈微米尺寸化形式」意謂至少約90%粒子之直徑小於約10 μm的粒子。

術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂可接受用於投與患者或哺乳動物(諸如人類)之鹽(例如，對於指定給藥方案具有可接受之哺乳動物安全性之鹽)。代表性醫藥學上可接受之鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯礦酸鹽、苯甲酸鹽、樟腦礦酸鹽、檸檬酸鹽、乙烷礦酸鹽、乙二礦酸鹽、反丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麴胺酸鹽、馬尿酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥乙基礦酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、順丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲烷礦酸鹽、黏液酸鹽、萘礦酸鹽、萘-1,5-二礦酸鹽、萘-2,6-二礦酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、對甲苯礦酸鹽及羥萘甲酸鹽，及其類似物。

術語「其經保護衍生物」意謂指定化合物之衍生物，其中該化合物之一或多個官能基經保護基或阻隔基保護或阻隔以免發生不當反應。可保護之官能基包括例如羧基、氨基、羥基、硫醇基、羰基及其類似基團。適用於該等官能基之保護基為一般技術者所熟知，如由T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, 第3版，Wiley, New York, 1999及其中引用之參考文獻中的教示內容所顯示。

術語「其鹽」意謂當酸之氫由陽離子(諸如金屬陽離子或有機陽離子及其類似物)置換時所形成的化合物。舉例而言，陽離子可為式I化合物之質子化形式，亦即其中一或多個氨基已經酸質子化。通常，鹽為醫藥學上可接受之鹽，但此對於不欲投與患者之中間化合物之鹽

並非必需。

術語「溶劑合物」意謂由一或多個溶質分子(亦即式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽)與一或多個溶劑分子形成之錯合物或聚集體。該等溶劑合物通常為溶質與溶劑具有實質上固定之莫耳比的結晶固體。代表性溶劑包括例如水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸及其類似物。當溶劑為水時，所形成之溶劑合物為水合物。

術語「治療有效量」意謂當投與需要治療之患者時足以實現治療之量。

如本文所用之術語「治療」意謂對於諸如哺乳動物(例如人類)之患者之疾病或醫學病狀(諸如COPD或哮喘)的治療，其包括以下任一者或其組合：

- (a) 預防疾病或醫學病狀發生，亦即對於患者之預防性治療；
- (b) 改善疾病或醫學病狀，亦即消除患者之疾病或醫學病狀或引起患者疾病或醫學病狀之消退；
- (c) 抑制疾病或醫學病狀，亦即減緩或阻止患者之疾病或醫學病狀的發展；或
- (d) 減輕患者之疾病或醫學病狀的症狀。

本文中所使用之所有其他術語意欲具有其如一般熟習其所屬領域技術者所瞭解之一般含義。

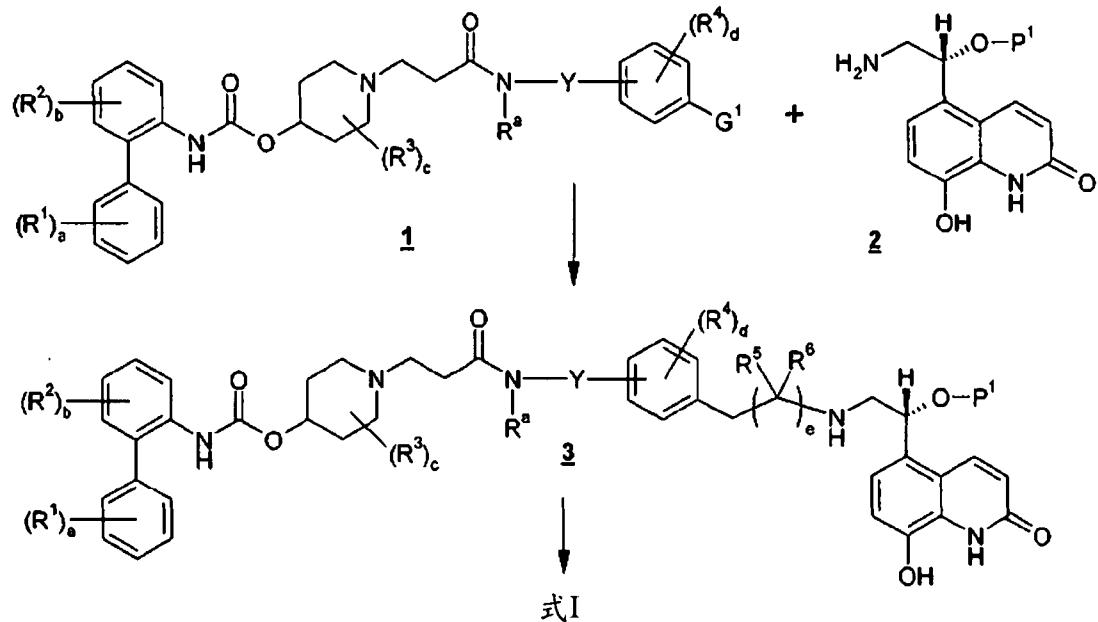
### 一般合成程序

本發明化合物及其中間物可根據以下一般方法及程序使用市售或常規製備之起始物質及試劑來製備。除非另外說明，否則以下流程中所用之取代基及代號(例如， $R^1$ 、 $R^2$ 、Y、a、b等)具有與本文其他地方所定義相同之含義。另外，除非另外說明，否則具有酸性或鹼性原子或官能基之化合物可以鹽形式使用或可以鹽形式產生(在一些情況下，在特定反應中使用鹽將需要在進行反應之前使用常規程序將該鹽

轉化成非鹽形式(例如游離鹼))。

流程1說明製備式I化合物(其中R<sup>6</sup>為氫)之典型程序：

流程1



其中

G<sup>1</sup>為-CHO或-CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>5</sup>；且

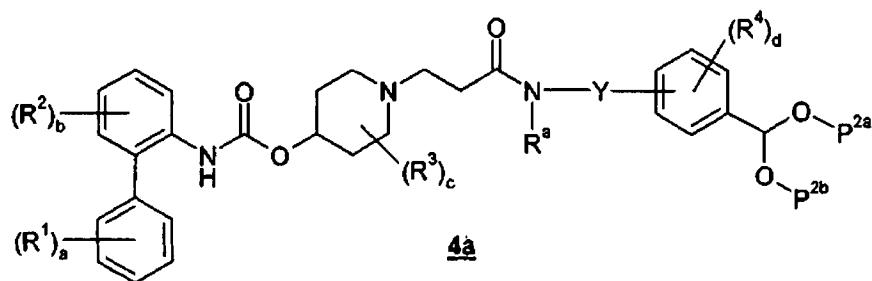
P<sup>1</sup>為羥基保護基，諸如第三丁基二甲基矽烷基。

在此程序中，使化合物1與約0.95至約1.5莫耳當量之化合物2在還原劑存在下反應，得到化合物3。任何合適還原劑可用於此反應中，包括(作為說明)金屬氫化物試劑，諸如硼氫化鈉、三乙醯基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉及其類似物；或氫及金屬催化劑，諸如鉑/碳，及其類似物。此反應通常在約-20°C至約30°C範圍內之溫度(例如，約0°C至約5°C)下進行約1小時至約6小時，或直至反應實質上完成。通常，此反應係在諸如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷及其類似物之稀釋劑中進行。視情況，稀釋劑可含有質子性溶劑，諸如甲醇及其類似物。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。或者，必要時，含有化合物3之反應混合物可不經進

一步分離或純化而直接用於下一合成步驟中。

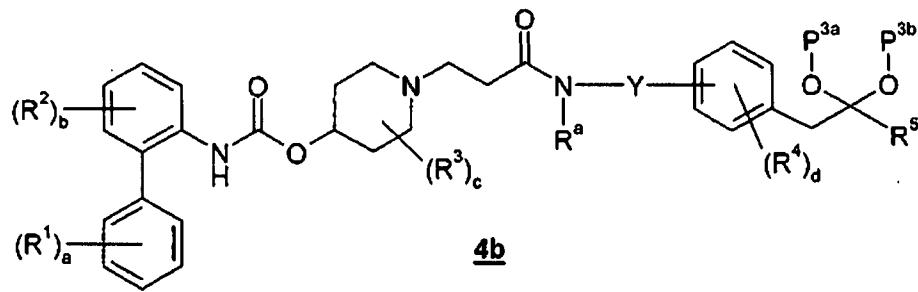
隨後脫除化合物**3**之保護基，得到式**I**化合物。用於脫除化合物**3**之保護基之特定條件將視所用保護基而定。舉例而言，當P<sup>1</sup>為諸如第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基、二第三丁基甲基矽烷基、第三丁氧基二苯基矽烷基及其類似基團之矽烷基保護基時(亦即，如本文中所定義之式**3a**化合物)，通常藉由使化合物**3**與氟離子源接觸來進行此保護基脫除反應。在一特定實施例中，氟離子源為三氫氟化三乙胺。其他合適氟離子源包括氟化四丁基銨、含有18-冠-6之氟化鉀、氟化氫、氫氟化吡啶及其類似物。此反應通常在約0°C至約50°C範圍內之溫度(例如，約10°C至約25°C)下進行約24小時至約72小時，或直至反應實質上完成。通常，此反應係在諸如DCM、二氯乙烷及其類似物之稀釋劑中進行。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。

通常藉由脫除相應縮醛或縮酮中間物之保護基來製備式**1**化合物。舉例而言，當G<sup>1</sup>為-CHO時，通常藉由脫除式**4a**中間物之保護基來製備式**1**化合物：



其中P<sup>2a</sup>及P<sup>2b</sup>係獨立地選自C<sub>1-6</sub>烷基，或P<sup>2a</sup>與P<sup>2b</sup>聯接形成C<sub>2-6</sub>伸烷基，通常為C<sub>2-4</sub>伸烷基。

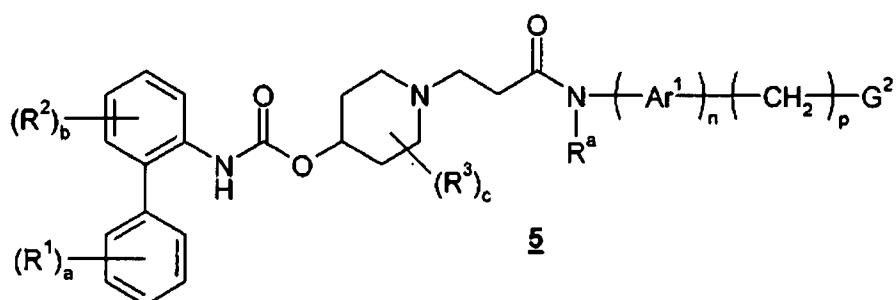
類似地，當G<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>5</sup>時，通常藉由脫除式**4b**中間物之保護基來製備式**1**化合物：



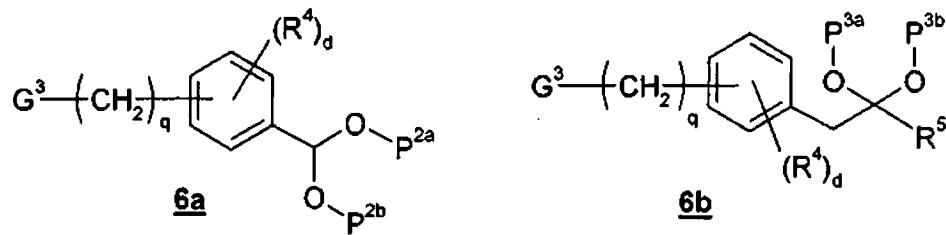
其中  $P^{3a}$  及  $P^{3b}$  係獨立地選自  $C_{1-6}$  烷基，或  $P^{3a}$  與  $P^{3b}$  聯接形成  $C_{2-6}$  伸烷基，通常為  $C_{2-4}$  伸烷基。

通常藉由使 **4a** 或 **4b** 與酸水溶液反應以使縮醛或縮酮基團水解且得到相應醛或酮化合物**1**來進行化合物**4a** 或 **4b**之保護基脫除。任何合適酸可用於此反應中，包括例如鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及其類似物。水解反應通常在約  $0^\circ C$  至約  $30^\circ C$  範圍內之溫度(例如，約  $20^\circ C$  至約  $25^\circ C$ )下進行約 1 小時至約 6 小時，或直至反應實質上完全。通常，此反應係在諸如甲醇、乙醇、異丙醇、二氯甲烷/乙醇、乙腈及其類似物之稀釋劑中進行。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。或者，含有化合物**1**之反應混合物可直接用於下一合成步驟中。

式**4a**或**4b**之化合物通常係藉由使式**5**化合物：



與式**6a**或**6b**之化合物偶合來製備：



其中

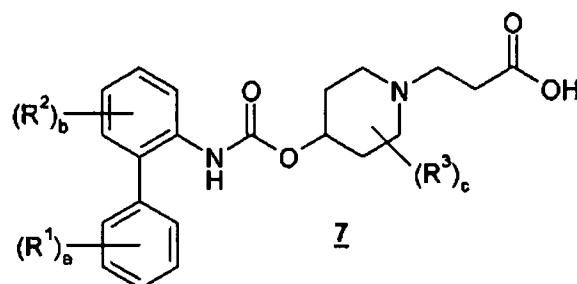
$G^2$ 為-NH<sub>2</sub>且 $G^3$ 為-COOH；或 $G^2$ 為-COOH且 $G^3$ 為-NH<sub>2</sub>。

化合物**5**與化合物**6a**或**6b**之間形成化合物**4a**或**4b**之偶合反應通常藉由使用羧酸-胺偶合試劑進行。任何合適的羧酸-胺偶合試劑可用於此反應中，包括(作為說明)六氟磷酸苯并三唑-1-基-氨基-參(二甲基胺基)鎳(BOP)；*N,N'*-羰基二咪唑(CDI)；二環己基碳化二亞胺(DCC)；3-(二乙氧基磷醯基氨基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(DEPBT)；1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC HCl)；六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲鎘(HATU)；六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲鎘(HBTU)；六氟磷酸2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺鎗鹽(HCTU)；1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)；*N*-羥基苯并三唑(HOBt)；六氟磷酸苯并三唑-1-基-氨基-參吡咯啶基鎳(PyBOP)；六氟磷酸溴-參吡咯啶基鎳(PyBrOP)；四氟硼酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎘(TATU)；四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲鎘(TBTU)；四氟硼酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(3,4-二氫-4-側氨基-1,2,3-苯并三嗪-3-基)鈎(TDBTU)；四氟硼酸*O*-(*N*-丁二醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基鈎(TSTU)；及其組合，諸如EDC與HOBt。

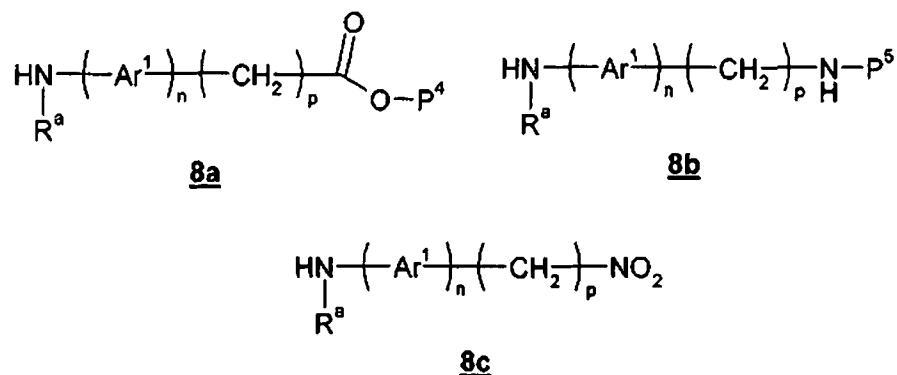
偶合反應通常藉由使約0.95至約1.5莫耳當量之胺化合物(**5**，當 $G^2$ 為-NH<sub>2</sub>時；或**6a**或**6b**，當 $G^3$ 為-NH<sub>2</sub>時)與羧酸(**5**，當 $G^2$ 為-COOH時；或**6a**或**6b**，當 $G^3$ 為-COOH時)在偶合試劑存在下反應來進行。通常使用相對於羧酸約1.0至約1.5莫耳當量範圍內之量的偶合試劑。一般而言，此反應係在諸如二異丙基乙胺(DIEA)、*N*-甲基嗎啉(NMM)、三

甲基吡啶、2,3,5,6-四甲基吡啶(TEMP)、2,6-二-第三丁基-4-二甲基胺基吡啶(DBDMAP)及其類似物之受阻胺存在下在諸如二氯甲烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、*N*-甲基吡咯啶酮或其混合物之稀釋劑中進行。該反應通常在約-20°C至約50°C範圍內之溫度(例如，約20°C至約25°C)下進行約1小時至約30小時，或直至反應實質上完全。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。

式5化合物通常藉由使式7化合物：



與式8a、8b或8c之化合物偶合來製備：



其中P<sup>4</sup>為羧基保護基(諸如C<sub>1-6</sub>烷基，包括甲基、乙基、正丙基及其類似基團；或苄基)；且P<sup>5</sup>為胺基保護基(諸如BOC、Fmoc、Cbz及其類似物)。當使用式8c化合物時，隨後使用諸如鋅、錫或鐵金屬及酸(諸如乙酸、鹽酸及其類似物)或催化氫化之標準試劑及程序將硝基還原成胺基。在此實施例中，*p*通常為0。

式**8a**、**8b**及**8c**之化合物可購得，在此項技術中已知或可使用此項技術中已知之程序的常規變化形式來製備。

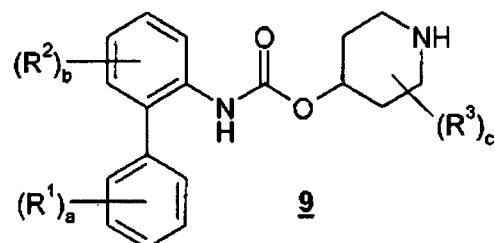
代表性式**8a**化合物包括例如4-(甲基胺基)丁酸甲酯、5-(甲基胺基)戊酸甲酯、3-(甲基胺基)苯甲酸甲酯、4-(甲基胺基)苯甲酸甲酯、3-(甲基胺基)-4-甲基苯甲酸甲酯、[3-(甲基胺基)苯基]乙酸甲酯，及其類似物。

代表性式**8b**化合物包括例如(3-甲基胺基丙基)胺基甲酸第三丁酯、(3-甲基胺基丙基)胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯、(4-甲基胺基丁基)胺基甲酸第三丁酯、(4-甲基胺基丁基)胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯、(3-甲基胺基苯基)胺基甲酸第三丁酯、(3-甲基胺基苯基)胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯、(4-甲基胺基苯基)胺基甲酸第三丁酯、(4-甲基胺基苯基)胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯、(3-甲基胺基苄基)胺基甲酸第三丁酯、(3-甲基胺基苄基)胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯、(4-甲基胺基苄基)胺基甲酸第三丁酯、(4-甲基胺基苄基)胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯，及其類似物。

代表性式**8c**化合物包括例如N-甲基-3-硝基苯胺、N-甲基-4-硝基苯胺、N-乙基-3-硝基苯胺、N-乙基-4-硝基苯胺，及其類似物。

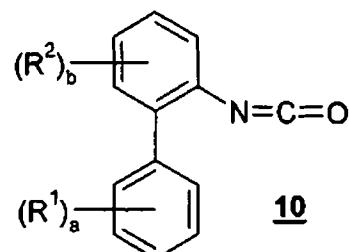
化合物**7**與化合物**8a**或**8b**之間形成化合物**5**之羧酸-胺偶合反應通常藉由使用本文中關於羧酸與胺(例如，化合物**5**與化合物**6a**或**6b**)之偶合所述之試劑及反應條件來進行。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。

式**7**化合物通常藉由使式**9**化合物：

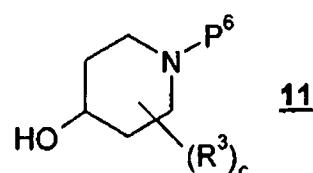


與約0.95至約1.5莫耳當量之丙烯酸反應來製備。此反應通常在諸如二氯甲烷之稀釋劑中在約20°C至約70°C範圍內之溫度(例如，約50°C)下進行約6至約30小時，或直至反應實質上完全。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。

式**9**化合物為此項技術中所已知或可使用此項技術中已知之程序的常規變化形式來製備。舉例而言，用於製備該等化合物之程序可見於美國專利申請公開案第U.S. 2004/0167167 A1號及R. Naito等人，*Chem. Pharm. Bull.*, **46**(8) 1286-1294 (1998)中。作為說明，式**9**化合物通常藉由使式**10**化合物：



與式**11**之醇反應來製備：



其中P<sup>6</sup>為胺基保護基，諸如苄基、BOC、Fmoc、Cbz及其類似基團。

代表性式**10**化合物包括例如異氰酸2-(苯基)苯酯、異氰酸2-(苯基)-5-甲基苯酯、異氰酸2-(3-氯苯基)-4,6-二氟苯酯、異氰酸2-(苯基)-6-氟苯酯、異氰酸2-(苯基)-5-溴苯酯、異氰酸2-(4-溴苯基)-5-溴苯酯、異氰酸2-(苯基)-4-甲氧基苯酯、異氰酸2-(4-甲氧基苯基)苯酯、異氰酸2-(苯基)-5-甲氧基苯酯，及其類似物。

代表性式**11**化合物包括例如4-羥基-1-苄基哌啶、4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯、4-羥基哌啶-1-甲酸9H-茀-9-基甲酯、4-羥基-4-甲基-1-苄基哌啶、2-苄基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-醇、2-苄基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-醇、8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-3-醇、3-苄基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-醇、8-苄基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇、3-苄基-3-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-醇、9-苄基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-醇、8-苄基降托品鹼、8-苄基降假託品鹼，及其類似物。

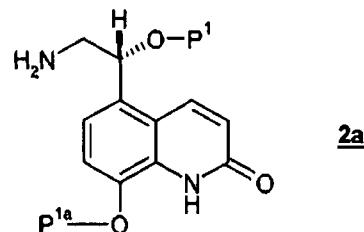
此反應通常藉由使**10**與約0.95至約1.2莫耳當量之**11**在約20°C至約100°C範圍內之溫度(例如，約60°C至約80°C)下反應約6至約24小時或直至反應實質上完全來進行。必要時，此反應可於諸如二氯甲烷、甲苯及其類似物之稀釋劑中進行。或者，此反應可在不存在稀釋劑之情況下進行。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。或者，反應混合物不經產物分離即直接用於下一合成步驟中。

隨後使用習知程序移除胺基保護基P<sup>6</sup>，得到化合物**9**。舉例而言，當P<sup>6</sup>為苄基時，通常在諸如鈀催化劑之催化劑存在下使用氫或甲酸銨來進行保護基脫除反應。代表性催化劑包括(作為說明)鈀/碳、氫氧化鈀/碳及其類似物。此反應通常在約20°C至約50°C範圍內之溫度(例如，約40°C)下進行約6至約24小時，或直至反應實質上完全。通常，此反應在諸如甲醇、乙醇、異丙醇及其類似物之稀釋劑中進行。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離化合物**9**。

式**2**化合物在此項技術中已知或可使用已知程序自市售起始物質及試劑來製備。舉例而言，P<sup>1</sup>為第三丁基二甲基矽烷基之式**2**化合物的製備描述於2006年2月16日公開之美國專利申請公開案第2006/0035931號中。可用於P<sup>1</sup>之其他保護基包括例如二甲基異丙基矽

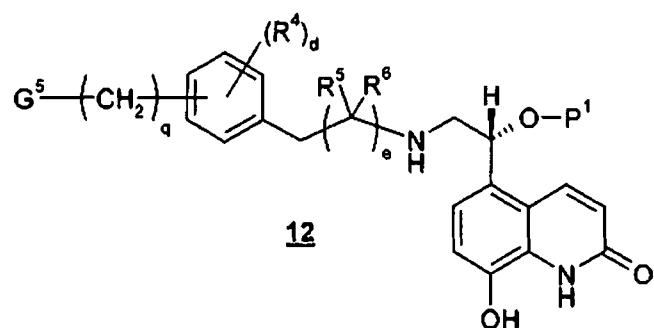
烷基、二乙基異丙基矽烷基、二甲基己基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基及其類似基團。

另外，必要時，**2**之羥基亦可經保護，亦即，可使用式**2a**化合物：



其中  $P^{1a}$  為羥基保護基，諸如苄基或4-甲氧基苄基。舉例而言， $P^1$  為第三丁基二甲基矽烷基且羥基經保護為4-甲氧基苄基之式**2a**化合物的製備描述於WO 2008/096129中。當使用**2a**時，諸如**3**、**12**及其類似物之中間物通常將含有  $P^{1a}$  基團。隨後使用習知程序及試劑移除  $P^{1a}$ 。舉例而言，當  $P^{1a}$  為苄基時，通常在諸如鉑催化劑之催化劑存在下使用氫或甲酸銨來進行保護基脫除反應。當  $P^{1a}$  為4-甲氧基苄基時，可在酸性水解條件(諸如30% TFA之DCM溶液)下移除此基團。

或者，藉由使式**5**化合物與式**12**化合物偶合來製備式**I**化合物：

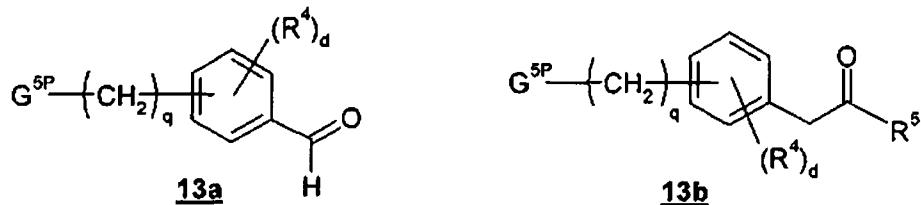


其中  $G^5$  為  $-COOH$ (當  $G^2$  為  $-NH_2$  時)；或  $G^5$  為  $-NH_2$ (當  $G^2$  為  $-COOH$  時)。

化合物**5**與化合物**12**之間的羧酸-胺偶合反應通常藉由使用本文中關於羧酸與胺(例如，化合物**5**與化合物**6a**或**6b**)之偶合所述的試劑及

反應條件來進行。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。隨後使用標準試劑及條件對所得產物進行保護基脫除(例如，移除P<sup>1</sup>)，得到式I化合物。

式12化合物係藉由使式2化合物與式13a或13b之化合物：



在還原劑存在下反應來製備；其中G<sup>5P</sup>係選自：

-COOP<sup>7</sup>，其中P<sup>7</sup>為羧基保護基(諸如C<sub>1-6</sub>烷基，包括甲基、乙基、正丙基及其類似基團；或苄基)；及

-NHP<sup>8</sup>，其中P<sup>8</sup>為胺基保護基(諸如BOC、Fmoc、Cbz及其類似基團)。或者，G<sup>5P</sup>為硝基，或G<sup>5P</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-為NC-(CH<sub>2</sub>)<sub>q-1</sub>-，其中隨後使用標準試劑及程序將該硝基或氰基還原成胺基。

化合物2與化合物13a或13b之反應通常藉由使用本文中關於胺與醛或酮(例如，化合物1與化合物2)之還原烷化所述的試劑及反應條件來進行。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。

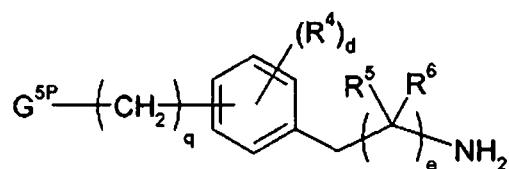
式13a及13b之化合物可購得，在此項技術中已知或可使用此項技術中已知之程序的常規變化形式來製備。

代表性式13a化合物包括例如3-甲醯基苯甲酸甲酯、4-甲醯基苯甲酸甲酯、(3-甲醯基苯基)乙酸甲酯、(4-甲醯基苯基)乙酸甲酯、3-(3-甲醯基苯基)丙酸甲酯、3-(4-甲醯基苯基)丙酸甲酯、(3-甲醯基苯基)胺基甲酸第三丁酯、(4-甲醯基苯基)胺基甲酸第三丁酯、(3-甲醯基苄基)胺基甲酸第三丁酯、(4-甲醯基苄基)胺基甲酸第三丁酯、[2-(3-甲醯基苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯、[2-(4-甲醯基苯基)乙基]胺基

甲酸第三丁酯，及其類似物。

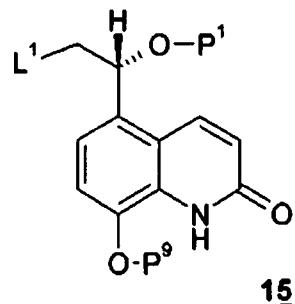
代表性式**13b**化合物包括例如3-(2-側氧基乙基)苯甲酸甲酯、4-(2-側氧基乙基)苯甲酸甲酯、[3-(2-側氧基乙基)苯基]乙酸甲酯、[4-(2-側氧基乙基)苯基]乙酸甲酯、3-[3-(2-側氧基乙基)苯基]丙酸甲酯、3-[4-(2-側氧基乙基)苯基]丙酸甲酯、2-(3-第三丁氧基羰基胺基苯基)乙醛、2-(4-第三丁氧基羰基胺基苯基)-乙醛、2-[3-(第三丁氧基羰基胺基甲基)苯基]乙醛、2-[4-(第三丁氧基羰基胺基甲基)苯基]乙醛、2-{3-[2-(第三丁氧基羰基胺基)-乙基]苯基}乙醛、2-{4-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基]苯基}-乙醛，及其類似物。

式**12**之中間化合物亦可藉由使式**14**化合物：



**14**

與式**15**化合物反應來製備：



**15**

其中L<sup>1</sup>為諸如氯、溴、碘、甲苯磺醯基、硝基苯磺醯基及其類似基團之離去基；且P<sup>9</sup>為諸如苄基及其類似基團之羥基保護基。隨後部分脫除所得產物之保護基(藉由移除P<sup>7</sup>或P<sup>8</sup>，及P<sup>9</sup>)，得到式**12**化合物。

化合物**14**與化合物**15**之反應通常藉由使化合物**14**與約0.95至約1.1

莫耳當量之化合物**15**在過量鹼存在下反應來進行。代表性鹼包括例如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸氫鉀、碳酸鉀、三烷基胺(諸如三乙胺、二異丙基乙胺等)及其類似物。此反應通常在約20°C至約120°C範圍內之溫度(例如，約100°C)下進行約2至約24小時，或直至反應實質上完全。通常，此反應係於諸如N-甲基-吡咯啶酮、乙腈及其類似物之稀釋劑中進行。必要時，可藉由對反應混合物進行微波輻射(例如，300瓦)來促進此反應。亦可以純形式進行反應，亦即，不存在稀釋劑。另外，必要時，可使用過量胺**14**來替代另一種鹼。反應完成後，通常使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物。

隨後部分脫除所得產物之保護基(亦即，移除P<sup>7</sup>或P<sup>8</sup>；且必要時，移除P<sup>9</sup>)，得到式**12**化合物。用於移除保護基之特定條件將視所用特定基團而定。舉例而言，當P<sup>7</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基時，通常藉由在諸如甲醇與水之混合物及其類似物之稀釋劑中用諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀及其類似物之鹼使酯部分水解來移除該等基團。此反應通常在環境溫度下進行約30分鐘至約24小時，或直至反應實質上完全。當P<sup>8</sup>為第三丁氧基羰基時，通常在環境溫度下在酸性水解條件(諸如20%三氟乙酸之DCM溶液)下移除此基團。當P<sup>9</sup>為苄基時，藉由氫解容易地移除此基團。通常，藉由在諸如鈀催化劑之催化劑存在下使化合物與氫接觸來進行此反應。代表性催化劑包括氫氧化鈀/碳、鈀/碳，及其類似物。一般而言，在諸如乙酸、甲酸及其類似物之酸存在下進行此去苄基化反應。此反應通常係在約10°C至約50°C範圍內之溫度(例如約25°C)下進行約6至約24小時，或直至反應實質上完全。通常，此反應係於諸如甲醇、乙醇及其類似物之稀釋劑中進行。反應完成後，可使用諸如萃取、再結晶、層析及其類似程序之習知程序分離產物，或將產物直接用於下一反應中。

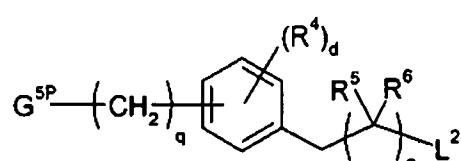
式**14**化合物在此項技術中已知或可使用已知程序自市售起始物質

及試劑來製備。舉例而言，式**14**化合物可藉由使**13a**或**13b**與苄胺在還原烷化條件下反應且隨後藉由氫解移除苄基以得到式**14**化合物來製備。可使用之代表性苄胺包括苄胺、(S)-1-苯基乙胺、(R)-1-苯基乙胺，及其類似物。特定言之，對掌性苄胺適用於製備R<sup>5</sup>存在(亦即，e=1)且R<sup>5</sup>所連接之碳原子具有特定立體化學(亦即，R或S)的式**14**中間物。

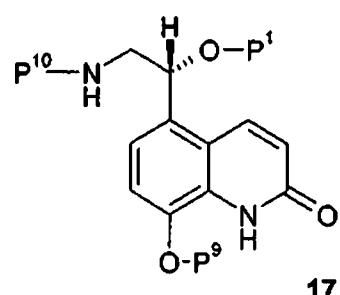
另外，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>獨立地為甲基或乙基(亦即，不為氫)之式**14**化合物在此項技術中已知或可使用常規程序來製備，如2005年8月4日公開之美國專利申請公開案2005/0171147 A1；2005年12月15日公開之美國專利申請公開案2005/0277632 A1；2005年10月6日公開之WO 2005/092861 A1；及其類似文獻中之教示內容所例示。

式**15**化合物亦在此項技術中已知或可使用已知程序自市售起始物質及試劑來製備。舉例而言，式**15**化合物(其中L<sup>1</sup>為溴；P<sup>1</sup>為第三丁基二甲基矽烷基，且P<sup>9</sup>為苄基)之製備描述於2006年2月16日公開之美國專利申請公開案第2006/0035931號中。

或者，式**12**化合物係藉由使式**16**化合物：

16

與式**17**化合物反應來製備：

17

其中 $L^2$ 為諸如氯、溴、碘、甲苯礦醯基、硝基苯礦醯基及其類似基團之離去基；且 $P^{10}$ 為諸如苄基及其類似基團之胺基保護基。在此實施例中， $R^5$ 及 $R^6$ 若存在，則其通常為氫。此反應係在與關於**14**與**15**之反應所述類似的條件下進行。式**16**及**17**之化合物在此項技術中已知或可使用已知程序自市售起始物質及試劑來製備。舉例而言，式**17**化合物(其中 $P^1$ 為第三丁基二甲基矽烷基， $P^9$ 為苄基，且 $P^{10}$ 為苄基)之製備描述於2006年2月16日公開之美國專利申請公開案第2006/0035931號中。

必要時，藉由使游離鹼形式之式I化合物與醫藥學上可接受之酸接觸來製備式I化合物的醫藥學上可接受之鹽。

關於製備本發明之代表性化合物或其中間物之具體反應條件及其他程序的其他細節描述於本文中闡述之實例中。

### 醫藥組合物、組合及調配物

式I化合物可與載劑或賦形劑一起調配以形成醫藥組合物或調配物。該等醫藥組合物通常將含有治療有效量之式I化合物。然而，在一些情況下，醫藥組合物可含有大於治療有效量，例如，濃縮鬆散組合物；或小於治療有效量，例如，經設計以供多次投與來達成治療有效量之個別單位劑量。

醫藥組合物通常將含有約0.01重量%至約95重量%之式I化合物，包括例如約0.01重量%至約30重量%；或約0.01重量%至約10重量%；或約0.01重量%至約1重量%。

通常使用習知載劑或賦形劑來製備該等醫藥組合物。特定載劑或賦形劑或載劑或賦形劑之組合的選擇將視各種因素而定，諸如組合物之投藥模式或所治療之醫學病狀或疾病狀況。許多用於製備醫藥組合物之合適載劑及賦形劑可購得。舉例而言，該等材料可購自Sigma(St. Louis, MO)。用於製備適於特定投藥模式之醫藥組合物的程序及材料

描述於醫藥技術中，包括例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000)；及H.C. Ansel等人，*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第7版，Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)。

可充當醫藥學上可接受之載劑之材料的代表性實例包括(但不限於)以下：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原質之水；(17)等張鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；(21)壓縮推進劑氣體，諸如氯氟碳化物及氫氟碳化物；及(22)其他用於醫藥組合物中之無毒可相容物質。

通常藉由將式I化合物與醫藥學上可接受之載劑及任何視情況選用之成分充分且密切地混合或摻合來製備醫藥組合物。需要時或必要時，隨後可使用習知程序及設備將所得經均勻摻合之混合物成形或裝載於錠劑、膠囊、丸劑、小罐、藥筒、分配器及其類似物中。

在一實施例中，醫藥組合物適於吸入投與。用於吸入投與之醫藥組合物通常將為氣霧劑或散劑形式。該等組合物一般使用熟知之傳遞裝置來投與，諸如噴霧器吸入器、定劑量吸入器(MDI)、乾粉吸入器(DPI)或類似傳遞裝置。

在一特定實施例中，使用噴霧器吸入器藉由吸入投與包含治療劑

之醫藥組合物。該等噴霧器裝置通常產生高速氣流，其使得包含治療劑之醫藥組合物以載運至患者呼吸道中之薄霧形式噴霧。因此，當調配以供在噴霧器吸入器中使用時，通常將治療劑溶解於合適載劑中以形成溶液。或者，治療劑可經微米尺寸化且與合適載劑組合以形成微米尺寸化粒子之懸浮液。適於藉由吸入投與治療劑之噴霧器裝置描述於此項技術中或該等裝置可購得。舉例而言，代表性噴霧器裝置或產品包括Respimat軟霧吸入器(Boehringer Ingelheim)；AERx肺部傳遞系統(Aradigm Corp.)；PARI LC Plus可再用噴霧器(Pari GmbH)；及其類似物。

供在噴霧器吸入器中使用之代表性醫藥組合物包含包括約0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至約10  $\text{mg}/\text{mL}$ 之式I化合物的等張水溶液。在一實施例中，溶液具有約4至約6之pH值。

在另一特定實施例中，使用乾粉吸入器藉由吸入投與包含治療劑之醫藥組合物。該等乾粉吸入器通常投與自由流動粉末形式之治療劑，該自由流動粉末在吸氣期間分散於患者之氣流中。為獲得自由流動之粉末，通常將治療劑與諸如乳糖、澱粉、甘露糖醇、右旋糖、聚乳酸(PLA)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)或其組合之合適賦形劑一起調配。通常，治療劑經微米尺寸化且與合適載劑組合以形成適於吸入之摻合物。因此，在一實施例中，式I化合物呈微米尺寸化形式。

供在乾粉吸入器中使用之代表性醫藥組合物包含乾式研磨乳糖及式I化合物之微米尺寸化粒子。

該乾粉調配物可例如藉由組合乳糖與治療劑且隨後乾式摻合該等組分來製備。或者，必要時，可在無賦形劑下調配治療劑。隨後通常將醫藥組合物裝載於乾粉分配器中或裝載於吸入藥筒或膠囊中以供乾粉傳遞裝置使用。

適於藉由吸入投與治療劑之乾粉吸入器傳遞裝置描述於此項技術

中或該等裝置可購得。舉例而言，代表性乾粉吸入器傳遞裝置或產品包括 Aeolizer(Novartis)；Airmax (IVAX)；ClickHaler(Innovata Biomed)；Diskhaler(GlaxoSmithKline)；Diskus/Accuhaler (GlaxoSmithKline)；Easyhaler(Orion Pharma)；Eclipse(Aventis)；FlowCaps(Hovione)；Handihaler(Boehringer Ingelheim)；Pulvinal (Chiesi)；Rotahaler(GlaxoSmithKline)；SkyeHaler/Certihaler (SkyePharma)；Twisthaler(Schering-Plough)；Turbuhaler (AstraZeneca)；Ultrahaler(Aventis)；及其類似物。

在另一特定實施例中，使用定劑量吸入器藉由吸入投與包含治療劑之醫藥組合物。該等定劑量吸入器通常使用壓縮推進劑氣體排出經量測量之治療劑。因此，使用定劑量吸入器投與之醫藥組合物通常包含治療劑於液化推進劑中之溶液或懸浮液。可採用任何合適之液化推進劑，包括氫氟烷烴(HFA)，諸如1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134a)及1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷(HFA 227)；及氯氟碳化物，諸如 $\text{CCl}_3\text{F}$ 。在一特定實施例中，推進劑為氫氟烷烴。在一些實施例中，氫氟烷烴調配物含有共溶劑，諸如乙醇或戊烷；及/或界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸、卵磷脂及甘油。

供在定劑量吸入器中使用之代表性醫藥組合物包含約0.01重量%至約5重量%之式I化合物；約0重量%至約20重量%乙醇；及約0重量%至約5重量%界面活性劑；其餘為HFA推進劑。

該等組合物通常藉由將冷卻或加壓之氫氟烷烴添加至含有治療劑、乙醇(若存在)及界面活性劑(若存在)之合適容器中來製備。為製備懸浮液，將治療劑微米尺寸化且隨後與推進劑組合。隨後將調配物裝載入氣霧劑小罐中，該氣霧劑小罐通常形成定劑量吸入器裝置之一部分。

適於藉由吸入投與治療劑之定劑量吸入器裝置描述於此項技術中

或該等裝置可購得。舉例而言，代表性定劑量吸入器裝置或產品包括 AeroBid 吸入器系統(Forest Pharmaceuticals)；Atrovent 吸入氣霧劑(Boehringer Ingelheim)；Flovent(GlaxoSmithKline)；Maxair 吸入器(3M)；Proventil 吸入器(Schering)；Serevent 吸入氣霧劑(GlaxoSmithKline)；及其類似物。

在另一實施例中，醫藥組合物適於經口投與。用於經口投與之醫藥組合物可呈膠囊、錠劑、丸劑、口含錠、扁膠劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑形式；或呈於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或呈水包油或油包水液體乳液形式；或呈酏劑或糖漿形式；及其類似劑型；每一者含有預定量之該等實施例之化合物作為活性成分。

當意欲以固體劑型(亦即呈膠囊、錠劑、丸劑及其類似劑型)經口投與時，醫藥組合物通常將包含式I化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣)。視情況或作為替代，該等固體劑型亦可包含：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽，及/或碳酸鈉；(5)溶解延遲劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7)濕潤劑，諸如十六烷醇及/或單硬脂酸甘油酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及/或膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及/或其混合物；(10)著色劑；及(11)緩衝劑。

脫模劑、濕潤劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於醫藥組合物中。醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱氨酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化

劑，諸如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。用於錠劑、膠囊、丸劑及其類似劑型之塗佈劑包括彼等用於腸溶包衣之塗佈劑，諸如乙酸鄰苯二甲酸纖維素(CAP)、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、乙酸偏苯三酸纖維素(CAT)、羧甲基乙基纖維素(CMEC)、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)及其類似物。

必要時，亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素；或其他聚合物基質、脂質體及/或微球體，調配醫藥組合物以提供活性成分之緩慢或控制釋放。

另外，醫藥組合物可視情況含有遮光劑且可經調配以使得活性成分主要於胃腸道之特定部分中釋放或以延遲方式釋放。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分或含有活性成分之醫藥組合物亦可呈微囊封形式。

用於經口投與之合適液體劑型包括(作為說明)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。該等液體劑型通常包含活性成分及惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其為棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯，及其混合物。除活性成分以外，懸浮液亦可含有懸浮劑，諸如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍膠，及其混合物。

當意欲用於經口投與時，醫藥組合物可包裝成單位劑型形式。術

語「單位劑型」意謂適合於對患者給藥之物理不連續單元，亦即每一單元含有經計算以單獨或組合一或多個額外單元產生所需治療作用之預定量的活性劑。舉例而言，該單位劑型可為膠囊、錠劑、丸劑及其類似劑型。

式I化合物亦可使用已知之經皮傳遞系統及賦形劑經皮投與。舉例而言，可將該等實施例之化合物與諸如丙二醇、聚乙二醇單月桂酸酯、氨基環烷-2-酮及其類似物之滲透增強劑混合，且併入貼片或類似傳遞系統中。必要時，在該等經皮組合物中可使用包括膠凝劑、乳化劑及緩衝劑之其他賦形劑。

另外，式I化合物可非經腸(亦即靜脈內、皮下或肌肉內)投與。對於非經腸投與，通常將式I化合物溶解於非經腸投與可接受之載劑中，諸如無菌水、鹽水、植物油及其類似物。作為說明，靜脈內組合物通常包含式I化合物之無菌水溶液，其中該溶液具有約4至約7範圍內之pH值。

必要時，式I化合物可與一或多種其他治療劑組合投與。在本發明之此態樣中，式I化合物係與另一治療劑物理混合以形成含有兩種藥劑之組合物；或各藥劑存在於同時或依序投與患者之分離且不同之組合物中。

舉例而言，可使用習知程序及設備將式I化合物與第二治療劑組合以形成包含式I化合物及第二治療劑之組合物。另外，治療劑可與醫藥學上可接受之載劑組合以形成包含式I化合物、第二治療劑及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。在此實施例中，組合物之組分通常經混合或摻合以產生物理混合物。隨後使用任何本文描述之途徑投與治療有效量之物理混合物。

或者，治療劑在投與患者之前可保持分離及不同。在此實施例中，治療劑在投與之前未經物理混合在一起，而是以各別組合物形式

同時或依序投與。舉例而言，可使用對各治療劑採用各別隔室(例如發泡包裝)之吸入傳遞裝置將式I化合物與另一治療劑同時或依序藉由吸入投與。或者，可使用各別傳遞裝置投與組合，亦即，對於每一治療劑使用一個傳遞裝置。另外，可藉由不同投藥途徑傳遞治療劑，亦即，一種治療劑藉由吸入投與而另一治療劑經口投與。

任何可與式I化合物相容之治療劑可與該等化合物組合使用。在一特定實施例中，第二治療劑為可有效藉由吸入投與之治療劑。作為說明，可與該等實施例之化合物一起使用之治療劑的代表性類型包括(但不限於)消炎劑，諸如類固醇消炎劑(包括皮質類固醇及糖皮質類固醇)、非類固醇消炎劑(NSAID)，及PDE<sub>4</sub>抑制劑；支氣管擴張藥，諸如PDE<sub>3</sub>抑制劑、腺昔2b調節劑及β<sub>2</sub>腎上腺素受體激動劑；抗感染劑，諸如革蘭氏陽性(Gram-positive)抗生素、革蘭氏陰性(Gram-negative)抗生素，及抗病毒劑；抗組織胺；蛋白酶抑制劑；傳入阻斷劑，諸如D<sub>2</sub>激動劑及神經激肽調節劑；及蕈毒鹼受體拮抗劑(抗膽鹼劑)。該等治療劑之眾多實例為此項技術中所熟知。與該等實施例之化合物組合投與之其他治療劑的合適劑量通常在每天約0.05 μg至每天約500 mg範圍內。

在一特定實施例中，式I化合物係與類固醇消炎劑組合投與。可與該等實施例之化合物組合使用之類固醇消炎劑的代表性實例包括(但不限於)二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)；布地奈德(budesonide)；丙酸布替可特(butixocort propionate)；20R-16α,17α-[亞丁基雙(氨基)]-6α,9α-二氟-11β-羥基-17β-(甲基硫基)雄甾-4-烯-3-酮(RPR-106541)；環索奈德(ciclesonide)；地塞米松(dexamethasone)；6α,9α-二氟-17α-[(2-呋喃基羰基)氨基]-11β-羥基-16α-甲基-3-側氧基雄甾-1,4-二烯-17β-硫代碳酸S-氟甲酯；6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-17α-[(4-甲基-1,3-噁唑-5-羰基)氨基]-3-側氧基雄甾-1,4-二烯-17β-硫代

碳酸 *S*-氟甲酯； $6\alpha,9\alpha$ -二氟- $11\beta$ -羥基- $16\alpha$ -甲基-3-側氧基- $17\alpha$ -丙醯基  
氧基雄甾-1,4-二烯- $17\beta$ -硫代碳酸(*S*)-(2-側氧基四氫呋喃-3*S*-基)酯；氟尼縮松(flunisolide)；糠酸氟替卡松(fluticasone furoate)；丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)；甲潑尼龍(methyl prednisolone)；糠酸莫美他松(mometasone furoate)；潑尼松龍(prednisolone)；潑尼松(prednisone)；羅氟奈德(rofleponide)；ST-126；曲安奈德(triamcinolone acetonide)；及其類似物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。該等類固醇消炎劑可購得或可使用習知程序及試劑來製備。舉例而言，類固醇消炎劑之製備及使用描述於2003年3月25日頒予之美國專利第6,537,983號；2004年6月15日頒予之美國專利第6,750,210 B2號；2004年7月6日頒予之美國專利第6,759,398 B2號；2005年2月22日頒予之美國專利第6,858,596 B2號；2006年9月5日頒予之U.S. 7,101,866 B2；及其中引用之參考文獻中。

當使用時，類固醇消炎劑通常以當與該等實施例之化合物共同投與時產生治療有益作用之量投與。通常，類固醇消炎劑將以足以提供每劑約0.05 μg至約500 μg之量投與。

以下實例說明代表性醫藥組合物：

#### A. 乾粉組合物

將微米尺寸化之式I化合物(100 mg)與經研磨乳糖(25 g)(例如，不多於約85%之粒子具有約60 μm至約90 μm之MMD且不少於15%之粒子具有小於15 μm之MMD的乳糖)摻合在一起。隨後將此摻合混合物以足以提供每劑約10 μg至約500 μg式I化合物之量裝載於可剝離發泡包裝之個別泡中。使用乾粉吸入器投與該等泡之內含物。

#### B. 乾粉組合物

將微米尺寸化之式I化合物(1 g)與經研磨乳糖(200 g)摻合在一起以形成化合物與經研磨乳糖之重量比為1:200的鬆散組合物。將經摻

合組合物包裝入能夠傳遞每劑約10  $\mu\text{g}$ 至約500  $\mu\text{g}$ 式I化合物的乾粉吸入裝置中。

### C. 乾粉組合物

將微米尺寸化之式I化合物(100 mg)及微米尺寸化之類固醇消炎劑(500 mg)與經研磨乳糖(30 g)摻合在一起。隨後將此摻合混合物足以提供每劑約10  $\mu\text{g}$ 至約500  $\mu\text{g}$ 式I化合物之量裝載於可剝離發泡包裝之個別泡中。使用乾粉吸入器投與該等泡之內含物。

### D. 定劑量吸入器組合物

將微米尺寸化之式I化合物(10 g)分散於藉由將卵磷脂(0.2 g)溶解於去礦質水(200 mL)中而製備的溶液中。將所得懸浮液噴霧乾燥且隨後微米尺寸化以形成包含平均直徑小於約1.5  $\mu\text{m}$ 之粒子的微米尺寸化組合物。隨後將微米尺寸化組合物以當藉由定劑量吸入器投與時足以提供每劑約10  $\mu\text{g}$ 至約500  $\mu\text{g}$ 式I化合物之量裝載於含有經加壓1,1,1,2-四氟乙烷之定劑量吸入器藥筒中。

### E. 噴霧器組合物

將式I化合物(25 mg)溶解於檸檬酸鹽緩衝(pH 5)之等張鹽水(125 mL)中。攪拌混合物且進行音波處理，直至化合物溶解。檢查溶液之pH值且必要時藉由緩慢添加1 N氫氧化鈉水溶液調節至pH 5。使用提供每劑約10  $\mu\text{g}$ 至約500  $\mu\text{g}$ 式I化合物之噴霧器裝置投與溶液。

### F. 硬明膠膠囊

將式I化合物(50 g)、經噴霧乾燥之乳糖(440 g)及硬脂酸鎂(10 g)充分摻合。將所得組合物裝載於經口投與之硬明膠膠囊(每膠囊500 mg組合物)中。

### G. 可注射組合物

將式I化合物(0.2 g)與0.4 M乙酸鈉緩衝溶液(2.0 mL)摻合在一起。必要時使用0.5 N鹽酸水溶液或0.5 N氫氧化鈉水溶液將所得溶液

之pH值調節至pH 4，且隨後添加足夠注射用水以提供20 mL之總體積。隨後經由無菌過濾器(0.22微米)過濾混合物以提供適於藉由注射投與之無菌溶液。

## 效用

式I化合物具有蕈毒鹼受體拮抗劑與 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑活性，且因此預期該等化合物適用作用於治療由蕈毒鹼受體及/或 $\beta_2$ 腎上腺素受體介導之醫學病狀(亦即可藉由用蕈毒鹼受體拮抗劑或 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑治療而改善或緩和之醫學病狀)的治療劑。該等醫學病狀為熟習此項技術者所熟知，如由以下文獻教示內容所例示：Eglen 等人，*Muscarinic Receptor Subtypes: Pharmacology and Therapeutic Potential, DN&P* 10(8), 462-469 (1997)；Emilien等人，*Current Therapeutic Uses and Potential of beta-Adrenoceptor Agonists and Antagonists, European J. Clinical Pharm.,* 53(6), 389-404 (1998)；及其中引用之參考文獻。該等醫學病狀包括例如與可逆性氣管阻塞相關之肺部病症或疾病，諸如慢性阻塞性肺病(例如，慢性及喘鳴支氣管炎及肺氣腫)、哮喘、肺部纖維化、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性呼吸道阻塞、支氣管機能亢進、過敏性鼻炎、肺塵埃沈著症(諸如鋁末沈著病、炭末沈著病、石綿沈著病、石硝沈著病、駝鳥毛塵肺病(ptilosis)、鐵質沈著病、矽粉沈著病、菸末沈著病及棉屑沈著病)，及其他可自治療劑誘導之支氣管擴張獲益的未知病因肺部病症。另外，已知可用蕈毒鹼受體拮抗劑或 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑至少部分地治療之其他病狀包括早產、抑鬱症、充血性心臟衰竭、皮膚疾病(例如，發炎性、過敏性、牛皮癬性及增生性皮膚疾病)、需要降低消化酸性之病狀(例如，消化性潰瘍及胃潰瘍)及肌肉萎縮疾病。

因此，本發明之一實施例係關於一種治療肺部病症之方法，該方法包含向需要治療之患者投與治療有效量之式I化合物。當用於治療

肺部病症時，式I化合物通常將以每天多個劑量、每天單一劑量或每週單一劑量藉由吸入投與。一般而言，預期用於治療肺部病症之劑量在每天約10  $\mu\text{g}$ 至每天約1500  $\mu\text{g}$ 範圍內；諸如每天約25  $\mu\text{g}$ 至每天約1000  $\mu\text{g}$ ；包括每天約50  $\mu\text{g}$ 至每天約500  $\mu\text{g}$ 。

在一個方法態樣中，本發明係關於一種治療慢性阻塞性肺病或哮喘之方法，該方法包含向患者投與治療有效量之式I化合物。一般而言，預期用於治療COPD或哮喘之劑量在每天約10  $\mu\text{g}$ 至每天約1500  $\mu\text{g}$ 範圍內。特定言之，此方法包括減輕COPD或哮喘之症狀。一般技術者應瞭解術語「COPD」包括多種呼吸道病狀，包括慢性阻塞性支氣管炎及肺氣腫，如由以下文獻之教示內容所例示：*Barnes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N. Engl. J. Med., 2000: 343:269-78*，及其中引用之參考文獻。

當藉由吸入投與時，式I化合物通常具有造成支氣管擴張之作用。因此，在另一方法態樣中，本發明係關於一種在哺乳動物中造成支氣管擴張之方法，該方法包含向該哺乳動物投與造成支氣管擴張之量的式I化合物。一般而言，造成支氣管擴張之劑量將在每天約10  $\mu\text{g}$ 至每天約1500  $\mu\text{g}$ 範圍內。

當用作治療劑時，式I化合物視情況與另一治療劑或藥劑組合投與。特定言之，藉由投與式I化合物與類固醇消炎劑，預期僅使用兩種治療劑即實現三重療法，亦即，蕈毒鹼受體拮抗劑活性、 $\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑活性及消炎活性。因為含有兩種治療劑之醫藥組合物(及組合)相較於含有三種治療劑之組合物通常更易於調配及/或投與，所以該等雙組分組合物提供優於含有三種治療劑之組合物的顯著優點。因此，在特定實施例中，本發明之醫藥組合物、組合及方法進一步包含類固醇消炎劑。

因為式I化合物具有蕈毒鹼受體拮抗劑活性與 $\beta_2$ 腎上腺素激動劑

活性，所以該等化合物亦可用作調查或研究具有蕈毒鹼受體或 $\beta_2$ 腎上腺素受體之生物系統或樣品的研究工具。另外，該等化合物可用於篩檢分析法中，以發現例如具有蕈毒鹼受體拮抗劑活性與 $\beta_2$ 腎上腺素激動劑活性的新穎化合物。所用生物系統或樣品可包含蕈毒鹼受體或 $\beta_2$ 腎上腺素受體或兩者。任何具有蕈毒鹼受體及/或 $\beta_2$ 腎上腺素受體的合適生物系統或樣品均可用於可在活體外或活體內進行之該等研究中。適合於該等研究之代表性生物系統或樣品包括(但不限於)細胞、細胞萃取物、漿膜、組織樣品、哺乳動物(諸如小鼠、大鼠、天竺鼠、兔、犬、豬等)及其類似物。

當用作研究工具時，通常使包含蕈毒鹼受體及/或 $\beta_2$ 腎上腺素受體之生物系統或樣品與拮抗蕈毒鹼受體或激動 $\beta_2$ 腎上腺素受體量之式I化合物接觸。隨後使用習知程序及設備測定或量測化合物對生物系統或樣品產生的影響，諸如藉由量測放射性配位體結合分析法中之結合或功能分析法中之配位體介導之變化，或藉由測定哺乳動物中在支氣管保護分析法中由化合物提供的支氣管保護之量。代表性功能分析法包括配位體介導之細胞內環單磷酸腺苷(cAMP)之變化；配位體介導之酶腺苷醯基環化酶(其合成cAMP)活性之變化；配位體介導之經由受體催化之 $[^{35}\text{S}]GTPS$ 替換GDP將5'-O-(硫代)三磷酸鳥苷( $[^{35}\text{S}]GTPS$ )併入經分離膜中的變化；配位體介導之游離細胞內鈣離子之變化(例如用來自Molecular Devices, Inc.之螢光聯結成像板讀取器或FLIPR<sup>®</sup>來量測)；及其類似分析法。預期式I化合物在本文中列出之功能分析法中或在類似性質之分析法中拮抗或降低蕈毒鹼受體之活化或激動或引起 $\beta_2$ 腎上腺素受體之活化。式I化合物通常將以約0.1奈莫耳濃度至約100奈莫耳濃度範圍內之濃度用於此等研究中。

另外，式I化合物可用作評估其他化合物之研究工具。在此態樣中，使用式I化合物作為分析法中之標準以允許比較利用測試化合物

與利用式I化合物獲得之結果。舉例而言，將蕈毒鹼受體及/或 $\beta_2$ 腎上腺素受體對於一測試化合物或一組測試化合物之結合資料(如例如由活體外放射性配位體置換分析法所測定)與蕈毒鹼受體及/或 $\beta_2$ 腎上腺素受體對於式I化合物之結合資料進行比較，以鑑別具有所需結合之測試化合物，亦即具有大約等於或優於式I化合物之結合的測試化合物(若存在)。或者，例如，可測定測試化合物及式I化合物在哺乳動物中在支氣管保護分析法中之支氣管保護作用，且比較此資料以鑑別提供大約相等或更優支氣管保護作用或作用持續時間的測試化合物。作為各別實施例，此態樣包括(i)產生比較資料(使用適當分析法)與(ii)分析測試資料以鑑別相關測試化合物。

可使用一般技術者已知之各種活體外及活體內分析法來證明式I化合物之性質及效用。舉例而言，代表性分析法更詳細地描述於以下實例中。

### 實例

除非特定說明，否則提供以下實例來說明本發明之各種代表性實施例及態樣且不欲以任何方式限制本發明之範疇。

除非另外說明，否則以下實例中所用之所有試劑、起始物質及溶劑均購自商業供應商(諸如Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI)且不經進一步純化即使用。

除非另外說明，否則用400 MHz Varian AS400光譜儀記錄<sup>1</sup>H NMR光譜。以相對於作為內標之四甲基矽烷(TMS)的 $\delta$ 值(ppm)報導化學位移。以赫茲(Hz)為單位給出耦合常數( $J$ 值)且使用以下縮寫報導多重性： $s$ =單峰， $d$ =雙重峰， $t$ =三重峰， $q$ =四重峰， $m$ =多重峰， $br$ =寬峰， $nd$ =未測定。

### 液相層析質譜(LC-MS)條件

使用Agilent 1100液相層析系統—G1312A二元泵(Agilent

Technologies)、ZORBAX快速解析3.5 μm Rx、Bonus-RP管柱(3.5 μm 粒度；2.1 mm×50 mm)(Agilent Technologies)及API 150EX單四極LC/MS質譜儀(Perkin-Elmer Sciex Instruments)獲得LC-MS資料。所用溶劑系統為：

溶劑A： 98%水及2%乙腈(v/v)+1 mL/L TFA  
 溶劑B： 90%乙腈及10%水(v/v)+1 mL/L TFA  
 流動速率： 500 μL/min  
 梯度：  
     (方法10-90)： 3分鐘內10% B至90% B  
     (方法2-90)： 3分鐘內2% B至90% B  
     (方法10-70)： 3分鐘內10% B至70% B。

### HPLC條件

使用HP 1100系列HPLC系統(Agilent Technologies)及ZORBAX快速解析3.5 μm Rx、Bonus-RP管柱(3.5 μm 粒度；2.1 mm×50 mm)(Agilent Technologies)或Ascentis Express C18 HPLC管柱(2.7 μm 粒度，3.0 mm×3 cm)進行HPLC。所用溶劑系統為：

溶劑A： 98%水及2%乙腈(v/v)+1 mL/L TFA  
 溶劑B： 90%乙腈及10%水(v/v)+1 mL/L TFA  
 流動速率： 500 μL/min  
 梯度：  
     (方法10-50)： 6分鐘內10% B至50% B  
     (方法10-70)： 6分鐘內10% B至70% B  
     (方法2-90)： 6分鐘內2% B至90% B。

### 實例1

#### 製備3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙酸

將經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸哌啶-4-基酯(50.0 g，168.7 mmol)(參見例如2006年2月16日公開之美國專利公開案第2006/0035931 A1號)及丙烯酸(15.1 mL，219.3 mmol)於DCM(500 mL)

中之溶液在50°C下加熱隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於MeOH(600 mL)中。在75°C下加熱所得溶液2小時且隨後使其在室溫下靜置約48小時。藉由過濾收集所得固體，用MeOH洗滌且乾燥，得到標題化合物(61.5 g, 99%產率)。

## 實例2

### 製備4-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}甲基-胺基)丁酸甲酯

向經攪拌的4-甲基胺基丁酸甲酯鹽酸鹽(546 mg, 3.26 mmol)及3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙酸(1.20 g, 3.26 mmol)於DCM(15 mL)中之混合物中添加六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氨基苯并三唑-1-基)錸(1.36 g, 3.58 mmol)，接著添加N,N-二異丙基乙胺(1.42 mL, 8.15 mmol)。LC-MS(方法2-90)展示存在產物(滯留時間3.11分鐘； $m/z$  482.4 [M+H]<sup>+</sup>)。添加水及DCM且分離各層。用水(2×)及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到淺黃色油狀標題化合物(2.0 g, 100%產率)。

## 實例3

### 製備4-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}甲基胺基)丁酸

向經攪拌的4-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]-丙醯基}甲基胺基)丁酸甲酯(1.00 g, 2.08 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中逐滴添加氫氧化鈉水溶液(1.0 M, 10.4 mL, 10.4 mmol)，且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。LC-MS(方法10-90)展示存在產物(滯留時間3.34分鐘； $m/z$  468.2 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物之pH值用鹽酸水溶液(6 M)調節至pH 5且在減壓下濃縮混合物。將氯化銨水溶液添加至殘餘物中且用EtOAc洗滌此混合物。水層之pH值用磷酸鹽緩衝溶液調節至pH 4，且隨後用乙酸異丙酯/氯仿之1:3混合物(4×)萃取水層。合併之有機層經

硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到無色油狀標題化合物，其未經進一步純化即使用。

#### 實例4

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-(1,3-二氧戊環-2-基)-苯基胺甲醯基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯**

向4-({3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]-丙醯基}甲基胺基)丁酸(75 mg, 0.16 mmol)及4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺(26 mg, 0.16 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鋸(73.2 mg, 0.192 mmol)，接著添加N,N-二異丙基乙胺(55.9  $\mu$ L, 0.321 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物約48小時。LC-MS(方法2-90)展示存在產物(滯留時間3.87分鐘； $m/z$  615.4 [M+H] $^+$ )。添加水及DCM且分離各層。用水(2×)及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到黃色油狀標題化合物，其未經進一步純化即使用。在後續實驗中，亦分離出呈可過濾固體形式之此化合物。

#### 實例5

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-甲醯基苯基胺甲醯基)-丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯**

向經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基胺甲醯基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(98 mg, 0.16 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加鹽酸水溶液(3 M, 1.07 mL)。在室溫下攪拌所得深橙色溶液。添加水且用DCM(2×)萃取所得混合物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。

#### 實例6

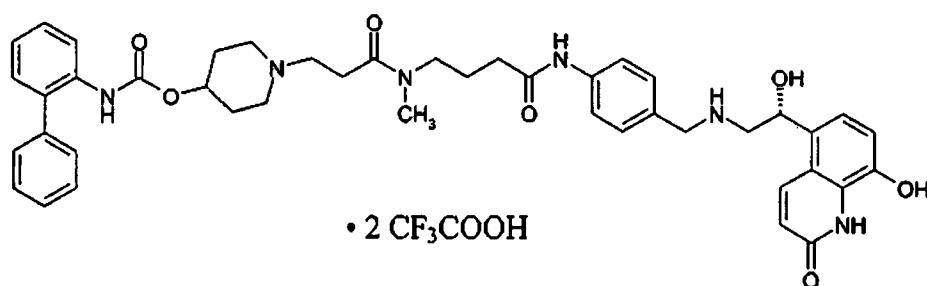
**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{{(R)}-2-(第三丁基二甲基-矽**

烷基氨基)-2-(8-羥基-2-側氨基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-苯基胺甲醯基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯

向經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-甲醯基-苯基胺甲醯基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(91 mg, 0.16 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加5-[(R)-2-氨基-1-(第三丁基二甲基矽烷基氨基)乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮乙酸鹽(101 mg, 0.256 mmol)(參見例如2006年2月16日公開之美國專利公開案第2006/0035931 A1號)，接著添加MeOH(1 mL)。在室溫下攪拌所得黃色溶液10分鐘且隨後添加三乙醯基硼氫化鈉(89 mg, 0.40 mmol)，且將此混合物攪拌隔夜。LC-MS(方法2-90)展示存在產物(滯留時間3.25分鐘； $m/z$  889.8 [M+H]<sup>+</sup>)。添加水及DCM且分離各層。用水(2×)及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。

### 實例7

製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氨基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-苯基胺甲醯基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽(化合物I-1)



向聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氨基)乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮}乙基)哌啶-4-基]甲基}-苯基胺甲醯基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(約0.16 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加三氫氟化三乙胺(260 μL, 1.60 mmol)。在室溫下

攪拌反應混合物隔夜。LC-MS(方法2-90)展示存在產物(滯留時間3.00分鐘； $m/z$  775.4 [M+H]<sup>+</sup>)。在減壓下濃縮反應混合物且藉由HPLC純化殘餘物，得到標題化合物(27.8 mg，39%產率，94%純度)。

### 實例8

#### 製備[3-(三苯甲基胺基)苯基]乙酸

在氮氣下在0°C下經5分鐘之時期向經攪拌的(3-胺基苯基)乙酸(30.20 g，199.8 mmol)於吡啶(200 mL)中之溶液中逐滴添加三苯甲基溴(77.5 g，240 mmol)於DCM(120 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物14小時且隨後在減壓下濃縮。向殘餘物中添加DCM(約800 mL)及水(約800 mL)且分離各層。用水(3×約500 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到帶棕色之灰白色固體(100.1 g)。將固體懸浮於EtOH(500 mL)中且在60°C下加熱此混合物1小時且隨後冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，用EtOH洗滌且在高真空下乾燥，得到白色固體狀標題化合物(67.2 g，85%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25 (m); 7.13 (m); 6.70 (s); 6.63 (t); 6.55 (d); 6.27 (d); 6.09 (m); 3.29 (br s); 3.16 (s)。

### 實例9

#### 製備2-[3-(三苯甲基胺基)苯基]乙醇

在氮氣下在0°C下經45分鐘之時期向經攪拌的[3-(三苯甲基胺基)苯基]乙酸(30.00 g，76.24 mmol)於THF(126 mL)中之懸浮液中逐滴添加硼烷二甲基硫錯合物於THF中之溶液(2 M，76.2 mL，152 mmol)，同時維持溫度≤1.8°C。在室溫下攪拌所得淺黃色均質溶液18小時。緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(約300 mL)(在初始添加後強烈起泡)且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用EtOAc(2×約330 mL)萃取混合物，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到白色固體狀標題化合物(25.6 g，86%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (m); 6.9 (t); 6.4 (m); 6.3 (m); 6.1 (s); 5.0 (s); 3.5 (m); 2.5 (t)。

### 實例10

#### 製備4-硝基苯磺酸2-[3-(三苯甲基胺基)苯基]乙酯

在氮氣下在0°C下經5分鐘之時期向經攪拌的2-[3-(三苯甲基胺基)苯基]乙醇(5.00 g, 13.2 mmol)及三伸乙二胺(2.22 g, 19.8 mmol)於DCM(52.7 mL)中之溶液中逐份添加對硝基苯磺醯氯(3.50 g, 15.8 mmol)。在0°C下攪拌所得混合物40分鐘且隨後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(約50 mL)。在室溫下攪拌混合物10分鐘且隨後分離各層。用DCM(2×約50 mL)萃取水層，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到橙黃色泡沫固體狀標題化合物(7.44 g, 100%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (m); 7.70 (m); 7.30 (m); 6.70 (m); 6.30 (m); 6.10 (m); 5.30 (s); 5.00 (s); 4.00 (t); 3.20 (m); 2.60 (m)。

### 實例11

#### 製備5-[(R)-2-{[2-(3-胺基苯基)乙基]苄基胺基}-1-(第三丁基-二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-苄基氧基-1H-喹啉-2-酮

將經攪拌的4-硝基苯磺酸2-[3-(三苯甲基胺基)苯基]乙酯(7.44 g, 13.2 mmol)；5-[(R)-2-苄基胺基-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-苄基氧基-1H-喹啉-2-酮(5.42 g, 10.5 mmol)(參見例如2006年2月16日公開之美國專利公開案第2006/0035931 A1號)及碳酸氫鈉(3.32 g, 39.5 mmol)於乙腈(26.4 mL)中之混合物在75°C在氮氣下加熱18小時。混合物冷卻至室溫且pH值用鹽酸水溶液(1 N, 約40 mL)調節至pH<2。在室溫下攪拌混合物1小時且混合物之pH值隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液(約30 mL)調節至pH 7-8。添加水(約50 mL)及EtOAc(約50 mL)且分離各層(添加少量稀氯化鈉水溶液以改良分離)。用

$\text{EtOAc}$ ( $2\times30$  mL)萃取水層，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(30-60%  $\text{EtOAc}$ 之己烷溶液)純化殘餘物，得到淺黃色泡沫固體狀標題化合物( $5.7$  g，68%產率)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10 (s); 7.90 (br s); 7.40 (m); 7.20 (m); 7.10 (m); 7.00 (t); 6.90 (s); 6.50 (m); 6.30 (s); 5.20 (s); 4.80 (m); 3.60 (m); 2.80 (m); 2.60 (m); 0.80 (s); -0.2 (s)。

### 實例12

#### 製備4-(第三丁氧基羰基甲基胺基)丁酸

在室溫下向經攪拌的4-(甲基胺基)丁酸鹽酸鹽( $1.00$  g， $6.51$  mmol)及三乙胺( $2.72$  mL， $19.5$  mmol)於DCM( $60$  mL)中之混合物中添加二碳酸二第三丁酯( $1.56$  g， $7.16$  mmol)。將所得混合物攪拌約72小時。LC-MS展示存在產物(滯留時間4.11分鐘； $m/z$  216.2 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ )。添加DCM及水且水層之pH值用鹽酸水溶液( $1$  M)調節至pH 4.5-6。分離各層且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到淺黃色稠油狀標題化合物( $1.5$  g，100%產率)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.28 (br s); 2.85 (s); 2.35 (t); 1.84 (t); 1.46 (s)。

### 實例13

#### 製備{3-[3-{2-[(R)-2-(8-苄基氧基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]胺基}乙基]苯基胺甲醯基]-丙基}甲基胺基甲酸第三丁酯

在室溫下向經攪拌的4-(第三丁氧基羰基甲基胺基)丁酸( $72.0$  mg， $0.331$  mmol)； $5$ -[(*R*)-2-{[2-(3-胺基苯基)乙基]苄基胺基}-1-(第三丁基-二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-苄基氧基-1H-喹啉-2-酮( $210$  mg， $0.331$  mmol)；2,6-二甲基吡啶( $46.5$   $\mu\text{L}$ ， $0.398$  mmol)；及*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽( $69.8$  mg， $0.364$  mmol)於DMF(3

mL)中之溶液中添加1-羥基-7-氮雜苯并三唑於DMF中之溶液(0.5 M, 0.729 mL, 0.364 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。LC-MS(方法2-90)展示存在產物(滯留時間4.56分鐘;  $m/z$  833.6 [ $M+H]^+$ )。添加水且用10%氯化鋰水溶液及DCM稀釋此混合物。分離各層，且用10%氯化鋰水溶液(2×)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在高真空下進一步濃縮殘餘物，得到標題化合物(含有少量DMF)，其未經進一步純化即用於下一反應。

#### 實例14

**製備N-[3-(2-{苄基-[(R)-2-(8-苄基氧基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]胺基}乙基]苯基]-4-甲基胺基丁醯胺**

在室溫下向經攪拌的{3-[3-(2-{苄基-[(R)-2-(8-苄基氧基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]胺基}乙基]-苯基胺甲醯基]丙基}甲基胺基甲酸第三丁酯(276 mg, 0.331 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL, 20 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。LC-MS(方法2-90)展示存在產物(滯留時間2.69分鐘;  $m/z$  733.4 [ $M+H]^+$ )。在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於DCM中。用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×)洗滌此溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到黃棕色油狀標題化合物(249 mg, 100%產率)，其未經進一步純化即用於下一反應。

#### 實例15

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(3-[3-(2-{苄基-[(R)-2-(8-苄基氧基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]胺基}乙基]苯基胺甲醯基]丙基}甲基胺甲醯基]乙基]哌啶-4-基酯**

在室溫下向經攪拌的3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]-丙酸(127 mg, 0.344 mmol)及N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺

鹽酸鹽(69.0 mg, 0.360 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加1-羥基-7-氮雜苯并三唑於DMF中之溶液(0.5 M, 0.720 mL, 0.360 mmol)。添加N-[3-(2-{*(R*)-2-(8-苄基氧基-2-側氨基-1,2-二氫噁唑-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]胺基}乙基]苯基]-4-甲基胺基丁醯胺(240 mg, 0.327 mmol)及2,6-二甲基吡啶(114  $\mu$ L, 0.982 mmol)且將所得混合物攪拌隔夜。LC-MS(方法2-90)展示存在產物(滯留時間4.13分鐘； $m/z$  1083.7 [ $M^+$ ])。添加水且用DCM稀釋此混合物。分離各層，且用10%氯化鋰水溶液(2×)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(含有1% TEA之0-20% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到黃色油狀標題化合物(258 mg, 72%產率)。

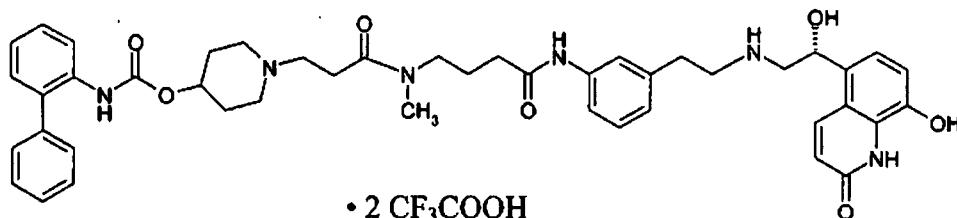
### 實例16

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-{[3-(2-{*(R*)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氨基-1,2-二氫噁唑-5-基)乙基胺基]-乙基}苯基胺甲醯基]丙基]甲基胺甲醯基}乙基]哌啶-4-基酯**

在室溫下向經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-{[3-(2-{*(R*)-2-(8-苄基氧基-2-側氨基-1,2-二氫噁唑-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-胺基}乙基]苯基胺甲醯基]丙基]甲基胺甲醯基}乙基]哌啶-4-基酯(258 mg, 0.238 mmol)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加乙酸於水中之溶液(17.4 M, 41.4  $\mu$ L, 0.720 mmol)。用氮氣(3次真空循環，隨後為乾燥氮氣)淨化所得溶液，且隨後添加氫氧化鈀(47 mg, 0.34 mmol)。再次相繼用氮氣及氫氣(5×)淨化此混合物，且隨後在室溫下在氫氣下(具有浸沒之針的氣球)攪拌6小時。LC-MS(方法2-90)展示存在產物(滯留時間3.71分鐘； $m/z$  903.6 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>)。經由膜過濾器過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應。

### 實例17

製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側  
氧基-1,2-二氫噁啉-5-基)乙基胺基]乙基}苯基胺甲醯基)-丙基]甲基胺  
甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽(化合物I-7)



在室溫下向經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-(第  
三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫噁啉-5-基)乙  
基胺基]-乙基}苯基胺甲醯基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯  
(202 mg, 0.224 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液中添加三氫氟化三乙胺  
(364 μL, 2.24 mmol)且將所得混合物攪拌隔夜。LC-MS(方法2-90)展  
示存在產物(滯留時間2.77分鐘； $m/z$  789.6 [M+H]<sup>+</sup>)。在減壓下濃縮反  
應混合物且藉由HPLC純化殘餘物，得到標題化合物(101.6 mg, 47%  
產率，100%純度)。

### 實例18

#### 製備(3-溴苯基)乙酸甲酯

將經攪拌的(3-溴苯基)乙酸(10.0 g, 0.0465 mol)及濃硫酸(4.5 mL)  
於MeOH(230 mL)中之溶液在40°C下加熱16小時。在減壓下濃縮反應  
混合物且將殘餘物與水(50 mL)及DCM(100 mL)混合。分離各層且在  
減壓下濃縮有機層。藉由矽膠急驟層析(0-10% EtOAc/己烷)純化殘餘  
物，得到無色油狀標題化合物(19.8 g, 91%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間3.36分鐘； $m/z$  300.4 [M+H]<sup>+</sup>;  
229.6 [M<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.48(s, 1H); 7.44(d, 1H); 7.26-7.25(m,  
2H); 3.71(s, 3H); 3.66(s, 2H)。

**實例19****製備[3-(2-側氧基丙基)苯基]乙酸甲酯**

將經攪拌的(3-溴苯基)乙酸甲酯(19.7 g, 86.0 mmol)、甲醇三丁基錫(37.1 mL, 129 mmol)、乙酸異丙烯酯(14.2 mL, 129 mmol)、乙酸鈀(961 mg, 4.28 mmol)及三-鄰甲苯基膦(2.63 g, 8.64 mmol)於甲苯(70 mL)中之混合物在100°C下加熱6小時。添加氯化鉀水溶液(4 M, 120 mL)及EtOAc(200 mL)且將所得混合物攪拌隔夜。隨後經由矽藻土(Celite)過濾混合物且分離各層。用水洗滌有機層且隨後在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-8% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到標題化合物(11.8 g, 66%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間4.24分鐘； $m/z$  207.3 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例20****製備{3-[*(S*)-2-((*S*)-1-苯基乙基胺基)丙基}苯基乙酸甲酯鹽酸鹽**

將[3-(2-側氧基丙基)苯基]乙酸甲酯(2.31 g, 11.2 mmol)、(*S*)-1-苯基乙胺(3.4 mL, 27.0 mmol)、三乙醯基硼氫化鈉(14 g, 68.0 mmol)及硫酸鎂(3.2 g, 27.0 mmol)於DCM(69 mL)中之混合物攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至0°C且添加飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)直至停止起泡。分離各層且用DCM(70 mL)萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-10% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物。添加鹽酸水溶液(6 N, 2 mL)至產物中以形成鹽酸鹽。添加MeOH(50 mL)且在減壓下濃縮所得混合物。重複此程序且隨後添加最少量MeOH(5 mL)以完全溶解固體。添加二異丙基醚(9 mL)且將所得混合物在室溫下靜置2小時。藉由過濾收集所得沈澱物且用乙醚洗滌，得到白色固體狀標題化合物(2.85 g; 81%產率；S,S為10:1)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間2.28分鐘； $m/z$  312.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.71-7.69 (m, 4H); 7.45 (t, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.20-7.17 (m, 3H); 4.80-4.76(m, 1H); 3.85(s, 3H); 3.81(s, 2H); 3.42-3.40(m, 1H); 2.80(t, 2H); 1.86(d, 3H); 1.37(d, 3H)。

### 實例21

#### 製備[3-((S)-2-胺基丙基)苯基]乙酸甲酯

將經攪拌的{3-[(S)-2-((S)-1-苯基乙基胺基)丙基]-苯基}乙酸甲酯鹽酸鹽(1.12 g, 3.60 mmol)、甲酸銨(1.16 g, 257 mmol)及氫氧化鈀(0.30 g, 2.1 mmol)於EtOH(40 mL)中之溶液在75°C下加熱1小時。經由矽藻土過濾反應混合物且用EtOAc(2×50 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液且將殘餘物溶解於DCM(50 mL)及20%氨水溶液(50 mL)中。分離各層且用DCM萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到無色油狀標題化合物(437 mg, 58%產率)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間1.18分鐘；*m/z* 208.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.43 (t, 1H); 7.29-7.25 (m, 3H); 3.85(s, 3H); 3.81(s, 2H); 3.31-3.23(m, 1H); 2.85-2.75 (m, 2H); 1.26(d, 3H)。

### 實例22

#### 製備(3-{(S)-2-[(R)-2-(8-芐基氧基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基胺基]丙基}-苯基)乙酸甲酯

將[3-((S)-2-胺基丙基)苯基]乙酸甲酯(632 mg, 3.05 mmol)及三乙胺(1.27 mL, 9.15 mmol)於*N*-甲基吡咯啶酮(3.4 mL, 35 mmol)中之溶液添加至8-芐基氧基-5-[(R)-2-溴-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮(1.5 g, 3.0 mmol)中(參見例如2006年2月16日公開之美國專利公開案第2006/0035931 A1號)。所得混合物在100°C下微波加熱(300瓦)1.5小時。隨後用EtOAc(20 mL)稀釋混合物，且反覆用鹽水(100 mL)洗滌此溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-10% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到黃色油狀標

題化合物(400 mg，20%產率)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間2.79分鐘； $m/z$  615.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例23

製備(3-{(S)-2-[(R)-2-(8-苄基氧基-2-側氧基-1,2-二氫噁啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基胺基]丙基}苯基)乙酸

向(3-{(S)-2-[(R)-2-(8-苄基氧基-2-側氧基-1,2-二氫噁啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基胺基]丙基}苯基)乙酸甲酯(810 mg，1.3 mmol)於THF/MeOH/水(4 mL)之3:2:1混合物中之溶液中添加氫氧化鋰(158 mg，6.59 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌3小時且隨後用濃鹽酸水溶液酸化至pH 6。在減壓下濃縮此混合物，得到黃色固體(307 mg，39%產率)，其未經進一步純化即用於下一反應。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間3.10分鐘； $m/z$  601.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例24

製備(3-{(S)-2-[(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫噁啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙酸

用乾燥氮氣淨化(3-{(S)-2-[(R)-2-(8-苄基氧基-2-側氧基-1,2-二氫噁啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基胺基]丙基}苯基)乙酸(約1.3 mmol)於EtOH(8 mL)中之溶液，且隨後添加鉑/碳(10%，約50%水，Degussa型，300 mg)。用氮氣淨化此混合物且隨後在氮氣氛圍(氣球)下攪拌1小時。隨後經由矽藻土過濾混合物且用MeOH(20 mL)及EtOAc(20 mL)洗滌過濾床。在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到黃色固體狀標題化合物(300 mg，40%產率)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間2.67分鐘； $m/z$  511.6 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例25

製備[3-(9H-茀-9-基甲氧基羧基胺基)丙基]甲基胺基甲酸第三丁酯

在0°C下向經攪拌的N-(3-胺基丙基)-N-甲基胺基甲酸第三丁酯(2.00 g, 10.6 mmol)及碳酸鈉(2.81 g, 26.6 mmol)於水(7 mL)中之溶液中添加氯甲酸9-茀基甲酯(2.75 g, 10.6 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液。所得混合物在室溫下攪拌2小時且隨後傾入水(10 mL)中。用乙醚(2×50 mL)萃取此混合物，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到透明油狀物。藉由矽膠急驟層析(0-70% EtOAc之己烷溶液)純化該油狀物，得到透明油狀標題化合物(4.24 g, 77%產率)(產物含有少量雜質，但未經進一步純化即使用)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間4.05分鐘； $m/z$  411.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.96(d, 2H); 7.81(d, 2H), 7.56(t, 2H); 7.48(t, 2H); 4.55 (d, 2H); 4.37(t, 1H); 3.41(t, 2H); 3.27(t, 2H); 3.01(s, 3H); 1.89-1.85(m, 2H); 1.61(s, 9H)。

### 實例26

#### 製備(3-甲基胺基丙基)胺基甲酸9H-茀-9-基甲酯鹽酸鹽

向經攪拌的[3-(9H-茀-9-基甲氧基羰基胺基)丙基]-甲基胺基甲酸第三丁酯(4.24 g, 10.3 mmol)於EtOAc(8 mL)中之溶液中緩慢添加濃鹽酸(2 mL, 60 mmol)且將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物，得到白色固體狀標題化合物(3.21 g, 78%產率)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間2.32分鐘； $m/z$  311.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82(d, 2H); 7.66 (d, 2H), 7.42(t, 2H); 7.34(t, 2H); 4.45(d, 2H); 4.12(t, 1H); 3.23(t, 2H); 2.99(t, 2H); 2.71(s, 3H); 1.88-1.83(m, 2H)。

### 實例27

#### 製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(9H-茀-9-基甲氧基羰基胺基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯

向經攪拌的3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]-丙酸(2.8

g, 7.6 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(2.6 mL, 15 mmol)於DMF(31 mL)中之混合物中添加碘化2-氯-1-甲基吡啶(3.9 g, 15 mmol)。一旦固體溶解，即添加(3-甲基胺基丙基)胺基甲酸9H-苝-9-基甲酯鹽酸鹽(2.63 g, 7.58 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物，直至根據HPLC及LCMS測定基本上完成。隨後在減壓下濃縮混合物以移除大部分DMF且將殘餘物溶解於DCM(30 mL)中。用水(3×20 mL)及鹽水(3×20 mL)洗滌此混合物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到白色固體狀標題化合物(5.0 g, 97%產率)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間3.24分鐘； $m/z$  661.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例28

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[3-(胺基丙基)-甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯**

向聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(9H-苝-9-基甲氧基羰基-胺基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(2.2 g, 3.3 mmol)中添加哌啶(0.31 g, 3.3 mmol)於DCM(3.2 mL)中之10%溶液且將所得混合物在室溫下震盪1小時。在減壓下濃縮混合物且將殘餘物溶解於DCM(100 mL)中。用水(2×20 mL)洗滌此混合物且隨後用氯化銨(1 N, 2×20 mL)萃取。分離各層且將DCM添加至水層中。藉由添加氫氧化鉀水溶液(1 N)使水層呈鹼性且分離各層。用氫氧化鉀水溶液(1 N, 2×20 mL)及鹽水(1×20 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到透明油狀標題化合物(1.0 g, 66%產率)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間1.85分鐘； $m/z$  439.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例29

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙**

基}苯基)乙醯基胺基]丙基}甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯

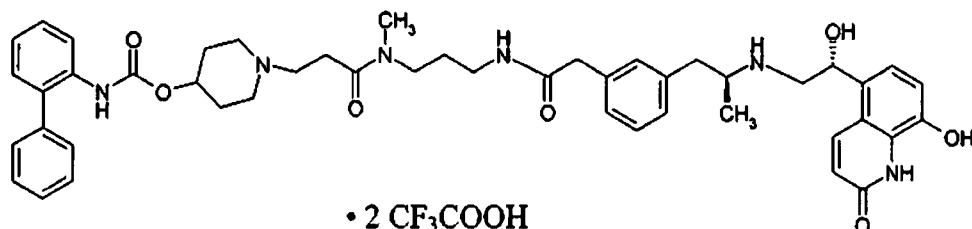
將(3-{(S)-2-[(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側  
氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙酸(135 mg, 0.264  
mmol); 三氟甲磺酸2-氯吡啶/王氏樹脂(Wang resin)(聚合物支撐之向  
山試劑(polymer-supported Mukaiyama reagent))(1.19 mmol/g負載量;  
635 mg, 0.775 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(132 μL, 0.755 mmol)於  
DMF(4.78 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加聯苯-2-基胺基  
甲酸1-{2-[(3-胺基丙基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯(122 mg,  
0.278 mmol)且將此混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且用  
DCM(4 mL)、MeOH(4 mL)及THF(4 mL)洗滌樹脂。在減壓下濃縮濾  
液且將殘餘物溶解於DCM中。用水(2×10 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液  
(2×10 mL)及鹽水(1×10 mL)洗滌此溶液; 且隨後經硫酸鈉乾燥, 過濾  
且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH之DCM溶液)純化  
殘餘物, 得到白色固體狀標題化合物(59 mg, 24%產率)。

LC-MS(方法2-90): 滯留時間4.35分鐘;  $m/z$  931.7 [M+H]<sup>+</sup>。

或者, 可使用EDC與HOBT之組合作為偶合試劑來進行此反應。

### 實例30

製備聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(3-[2-((S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥  
基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙醯基胺基]-丙  
基}甲基胺甲醯基]乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽(化合物I-13)



將聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(3-[2-((S)-2-[(R)-2-(第三丁基-二甲

基矽烷基氨基)-2-(8-羥基-2-側氨基-1,2-二氫噁唑-5-基)乙基胺基]丙基}-苯基)乙醯基胺基]丙基}甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯(59 mg, 0.063 mmol)及三氫氟化三乙胺(10.3  $\mu$ L, 0.0634 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液在80°C下微波加熱(300瓦)20分鐘。隨後在減壓下濃縮反應混合物且藉由HPLC(方法10-50)純化殘餘物，得到標題化合物(35.2 mg, 52%產率)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間2.16分鐘； $m/z$  817.6 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例31

#### 製備5-甲基胺基戊酸甲酯鹽酸鹽

將經攪拌的1-甲基-2-哌啶酮(4.40 mL, 40.0 mmol)於氫氧化鈉水溶液(4 M, 11.0 mL, 44.0 mmol)中之溶液在100°C下加熱15小時。將反應混合物冷卻至室溫且隨後用濃鹽酸酸化至pH 2。隨後在減壓下濃縮混合物，得到帶粉紅色之白色固體狀粗5-甲基胺基戊酸。向該粗5-甲基胺基戊酸中添加MeOH(40.0 mL, 987 mmol)及濃鹽酸(0.33 mL, 4.0 mmol)。將所得混濁溶液在60°C下加熱39小時，此時LC-MS展示仍有起始物質剩餘。再添加濃鹽酸(0.33 mL, 4.0 mmol)且將所得混合物在60°C下加熱33小時且隨後在65°C下再加熱24小時。LC-MS展示仍有起始物質剩餘。在減壓下濃縮反應混合物且將氯化氫之MeOH溶液(1.25 M)添加至殘餘物中。將所得混合物在60°C下加熱72小時，此時根據LC-MS觀測到未剩餘起始物質。在減壓下部分濃縮反應混合物且藉由過濾移除所形成之固體物質，用MeOH洗滌。隨後在減壓下濃縮濾液，得到淺黃色固體狀5-甲基胺基戊酸甲酯鹽酸鹽(7.57 g, 100%產率)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間1.10分鐘； $m/z$  146.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.86 (s), 3.66 (s), 3.30 (t), 3.00 (t), 2.69 (s), 2.41 (t), 1.71 (m)。

### 實例32

#### 製備 5-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}甲基胺基)戊酸甲酯

將 5-甲基胺基戊酸甲酯鹽酸鹽(7.27 g, 40.0 mmol)、3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙酸(13.3 g, 36.0 mmol)及 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(5.14 g, 37.8 mmol)於 DCM(160 mL)及 2,6-二甲基吡啶(12.5 mL, 108 mmol)中之混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加 *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(10.4 g, 54.0 mmol)且將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(約 100 mL)且分離各層。用 DCM(50 mL)萃取水層且合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(30-100% EtOAc 之己烷溶液；隨後 2-10% MeOH 之 DCM 溶液)純化殘餘物，得到淺黃色稠油狀/白色固體狀標題化合物(12.38 g, 69% 產率)。

LC-MS(方法 2-90)：滯留時間 2.43 分鐘； $m/z$  496.6 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.20 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.66 (d, 3H), 3.37 (t, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.70 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.60 (m, 5H)。

### 實例33

#### 製備 5-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}甲基胺基)戊酸

向 5-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}-甲基胺基)戊酸甲酯(10.21 g, 20.60 mmol)、第三丁醇(20 mL)及水(20 mL)之混合物中添加 LiOH:水之 1:1 混合物(1.97 g, 41.2 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌 4 小時且隨後混合物之 pH 值使用鹽酸水溶液(1 N)調節至約 pH 2。用 DCM(2×約 80 mL)萃取水層，且合併有機層，經硫酸鈉乾

燥，過濾且在減壓下濃縮，得到灰白色泡沫固體狀標題化合物(12.23 g，定量)(含有殘餘第三丁醇)。

LC-MS(方法2-90)：滯留時間2.32分鐘； $m/z$  482.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例34

#### 製備2-(4-硝基苯基)-1,3-二氧戊環

將經攪拌的對硝基苯甲醛(101.5 g，672 mmol)、乙二醇(112 mL)及對甲苯磺酸(12.8 g，67.2 mmol)於甲苯(800 mL)中之溶液在配備有迪恩-斯達克收集器(Dean-Stark trap)之燒瓶中在120°C下加熱4小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。向殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(800 mL)且將此混合物在室溫下攪拌15分鐘。藉由過濾分離所得固體且在真空下乾燥，得到黃色固體狀標題化合物(121.8 g，92%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ=8.12 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H)。

### 實例35

#### 製備4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯胺

在乾燥氮氣下向二氧化鉑(227 mg，1.00 mmol)及碳酸氫鈉(420 mg，5.00 mmol)之混合物中添加2-(4-硝基苯基)-1,3-二氧戊環(976 mg，5.00 mmol)於EtOH(30.0 mL)中之溶液。用氫氣在反應混合物中鼓泡15分鐘且隨後在氫氣氛圍(氣球)下攪拌2小時。隨後經由矽藻土墊用MeOH洗滌過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物(0.80 g，96%產率)。

### 實例36

#### 製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-(1,3-二氧戊環-2-基)-苯基胺甲醯基]丁基}甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯

向經攪拌的5-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基)氧基]乙基)-丙醯基}

甲基胺基)戊酸(2.33 g, 4.84 mmol)、4-(1,3-二氫戊環-2-基)苯胺(800 mg, 5 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.26 mL, 7.26 mmol)於DCM(48.4 mL)中之溶液中添加1-羥基-7-氯雜苯并三唑(692 mg, 5.08 mmol)及N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.39 g, 7.26 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌反應混合物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到黃色固體狀標題化合物(3.04 g, 100%產率)。

LC-MS(方法10-70)：滯留時間2.67分鐘； $m/z$  629.6 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例37

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-甲醯基苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯**

將經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-(1,3-二氫戊環-2-基)苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(3.04 g, 4.84 mmol)於鹽酸水溶液(1 M, 10 mL)及乙腈(10 mL)中之混合物在50°C下加熱2小時。在減壓下濃縮反應混合物且將飽和碳酸氫鈉水溶液及DCM添加至殘餘物中。分離各層，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物(2.83 g, 100%產率)。

LC-MS(方法10-70)：滯留時間2.67分鐘； $m/z$  585.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例38

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(第三丁基二甲基-矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氨基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯**

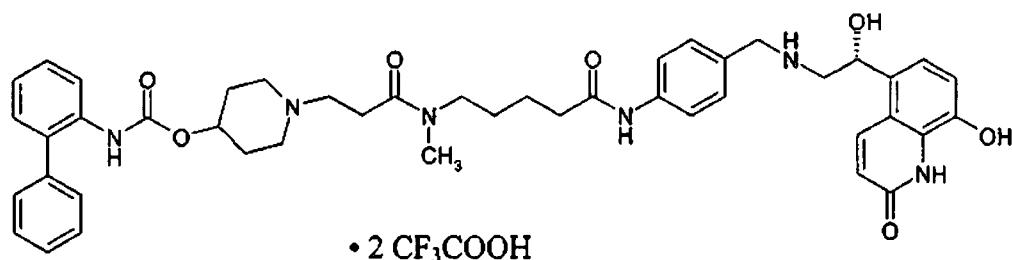
向經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-甲醯基-苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(2.83 g, 4.84 mmol)及5-[(R)-2-氨基-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮乙酸鹽(1.91 g, 4.84 mmol)於MeOH:DCM之1:1混合物(40.0 mL, 312

mmol)中之溶液中添加三乙醯基硼氫化鈉(3.08 g, 14.5 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2小時且隨後分離各層。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到黃色固體。藉由矽膠急驟層析(0-30% MeOH之DCM溶液+0.5% NH<sub>4</sub>OH)純化固體，得到黃色固體狀標題化合物(3.60 g, 82%產率)。

LC-MS(方法10-70)：滯留時間2.72分鐘；*m/z* 903.8 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例39

製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}苯基胺甲醯基)-丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽(化合物I-14)



向經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]-甲基}苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(3.60 g, 3.98 mmol)於DCM:DMF之9:1混合物(32.9 mL)中之溶液中添加三氟氫化三乙胺(1.95 mL, 12.0 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後在減壓下濃縮。藉由HPLC(方法10-70)純化殘餘物，得到白色固體狀標題化合物(1.90 g, 46%產率)。

LC-MS(方法10-70)：滯留時間2.12分鐘；*m/z* 789.6 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例40

製備二苄基-(4-碘-2,5-二甲基苯基)胺

2,5-二甲基-4-碘苯胺(6.44 g, 26.1 mmol)、苄基溴(11.50 g,

67.24 mmol)及碳酸鉀(8.20 g, 59.3 mmol)於EtOH(100 mL)中之混合物在50°C下攪拌12小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物(紫色固體)與DCM混合且使用真空過濾此混合物。藉由矽膠急驟層析(0-5% MeOH之DCM溶液)純化濾液，得到油狀標題化合物(9.35 g, 83%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間3.99分鐘； $m/z$  428.4 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例41

##### 製備4-二苄基胺基-2,5-二甲基苯甲醛

在氮氣下在-15°C下經由注射器經30分鐘時期向經攪拌的二苄基-(4-碘-2,5-二甲基苯基)胺(9.35 g, 21.9 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰之己烷溶液(1.6 M, 20.5 mL, 32.8 mmol)。所得混合物在-15°C下攪拌15分鐘且隨後經10分鐘時期逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(1.86 mL, 24.1 mmol)。2小時後，添加鹽酸水溶液(1 M, 46.6 mL)及鹽水(30 mL)且將所得混合物攪拌15分鐘。分離各層，且用鹽水萃取有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-50% DCM之己烷溶液)純化殘餘物，得到透明油狀標題化合物(3.60 g, 49%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間3.76分鐘； $m/z$  330.4 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例42

##### 製備二苄基-[4-(1,3-二氫戊環-2-基)-2,5-二甲基苯基]胺

在氮氣下向經攪拌的4-二苄基胺基-2,5-二甲基苯甲醛(3.60 g, 10.9 mmol)於甲苯(35.0 mL)中之溶液中添加1,2-乙二醇(1.83 mL, 32.8 mmol)及對甲苯磺酸(451 mg, 2.62 mmol)。反應混合物在80°C下加熱隔夜。TLC(3:1己烷:EtOAc)展示產物與起始物質之約50:50混合物。添加硫酸鎂(1.32 g, 10.9 mmol)且繼續攪拌6小時。隨後過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到油狀標題化合物(3.19 g, 78%產率)。

**實例43****製備(4-胺基-2,5-二甲基苯基)甲醇**

用氮氣吹拂經攪拌的二苄基-[4-(1,3-二氫戊環-2-基)-2,5-二甲基苯基]胺(2.00 g, 5.35 mmol)於EtOH(14.0 mL)及EtOAc(7.00 mL)中之溶液3分鐘且隨後添加碳酸氫鈉(0.200 g, 2.38 mmol)及鉀/活性碳(10重量%, 約50%水; 0.800 g, 0.360 mmol)。用氮氣吹拂反應混合物3分鐘且隨後在氮氣氛圍(氣球)下攪拌3小時。隨後經由矽藻土墊過濾混合物且用MeOH(10 mL)洗滌該墊。在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物，其未經任何進一步純化即使用。

**實例44****製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-羥基甲基-2,5-二甲基苯基胺甲醯基)丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯**

將5-({3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基)乙基]丙醯基}-甲基胺基)戊酸(1.19 g, 2.46 mmol); (4-胺基-2,5-二甲基苯基)-甲醇(372 mg, 2.46 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(858 μL, 4.93 mmol)於DCM(18.5 mL)中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(708 mg, 3.69 mmol)且將所得混合物在室溫下攪拌3小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)且用DCM(2×2 mL)萃取此混合物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-10% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到黃色油狀標題化合物(460 mg, 31%產率)。

LC-MS(方法10-90): 滯留時間2.53分鐘;  $m/z$  599.4 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例45****製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-甲醯基-2,5-二甲基-苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯**

在0°C下向經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-羥基甲基-2,5-

二甲基苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(0.460 g, 0.748 mmol)及二甲亞礦(0.531 mL, 7.48 mmol)於DCM(2.58 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.65 mL, 3.7 mmol)。添加三氧化硫-吡啶錯合物(0.357 g, 2.24 mmol)且將所得混合物在0°C下攪拌1小時。添加水(3 mL)且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥且過濾，得到標題化合物之DCM溶液，其立即用於下一反應中。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.44分鐘； $m/z$  613.4 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例46

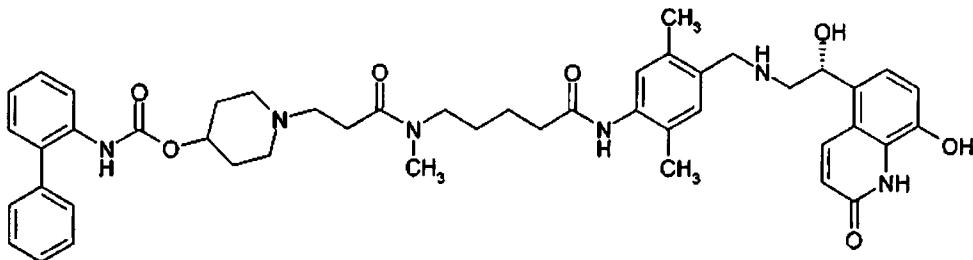
**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(第三丁基二甲基-矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}-2,5-二甲基苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯**

向來自先前反應之經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-甲醯基-2,5-二甲基苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(約0.748 mmol)於DCM中之溶液中添加5-[(R)-2-胺基-1-(第三丁基-二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮乙酸鹽(0.295 g, 0.748 mmol)之1:1 MeOH:DCM(3.0 mL)溶液。所得混合物在室溫下攪拌30分鐘且隨後添加三乙醯基硼氫化鈉(0.476 g, 2.24 mmol)且在室溫下繼續攪拌4小時。添加NaOH水溶液(1 M, 3 mL)及DCM(3 mL)且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-15% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到黃色固體狀標題化合物(420 mg, 60%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.39分鐘； $m/z$  931.6 [M<sup>+</sup>]。

#### 實例47

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-2,5-二甲基苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽(化合物I-18)**



• 2 CF<sub>3</sub>COOH

聯苯-2-基胺基甲酸 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(第三丁基-二甲基矽烷基  
氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-2,5-二  
甲基苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(0.420 g,  
0.451 mmol)及三氫氟化三乙胺(0.220 mL, 1.35 mmol)於 DCM(2.00  
mL)中之溶液在80°C下微波加熱(300瓦)10分鐘。在減壓下濃縮反應混  
合物且將殘餘物與1:1 AcOH:水混合且過濾。藉由HPLC(方法2-90)純  
化濾液，得到白色固體狀標題化合物(124 mg, 26%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間1.75分鐘； $m/z$  817.8 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (m), 7.56 (m), 7.40 (m), 7.06 (m), 6.68 (d), 5.46  
(m), 4.35 (s), 3.51 (m), 3.30 (m), 3.16 (m), 2.94 (m), 2.42 (m), 2.27 (m),  
1.97 (m), 1.72 (m)。

#### 實例48

##### 製備3-甲基胺基苯甲酸甲酯

甲酸(106 mL)及乙酸酐(53.0 mL)之溶液在室溫下攪拌1小時。添  
加3-胺基苯甲酸甲酯(8.50 g, 56.2 mmol)且將所得混合物攪拌隔夜。  
隨後在減壓下濃縮反應混合物，得到固體。固體溶解於THF(50.0 mL)  
中且將此溶液冷卻至0°C。緩慢添加二甲基硫化硼烷(10.7 mL, 112  
mmol)且將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應混合物冷卻至  
0°C且緩慢添加MeOH(10 mL)。攪拌此混合物3小時且隨後在減壓下濃  
縮，得到標題化合物，其未經任何進一步純化即使用。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間1.25分鐘； $m/z$  166.4 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例49****製備3-(丙烯醯基甲基胺基)苯甲酸甲酯**

在0°C下向經攪拌的3-甲基胺基苯甲酸甲酯(3.11 g, 18.8 mmol)及碳酸氫鈉(3.16 g, 37.6 mmol)於DCM(20.0 mL)中之混合物中添加2-丙烯醯氯(2.29 mL, 28.2 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物(4.12 g, 100%產率)，其未經進一步純化即用於下一反應。

**實例50****製備3-({3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}甲基胺基)苯甲酸甲酯**

經攪拌的3-(丙烯醯基甲基胺基)苯甲酸甲酯(估計約56 mmol)及聯苯-2-基胺基甲酸哌啶-4-基酯(16.6 g, 56.0 mmol)於EtOH(20.0 mL)中之溶液在90°C下加熱隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且藉由矽膠急驟層析(0-10% MeOH之DCM溶液)純化所得殘餘物，得到灰白色固體狀標題化合物(13.0 g, 45%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.30分鐘； $m/z$  516.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例51****製備3-({3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}甲基胺基)苯甲酸**

3-({3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}甲基胺基)苯甲酸甲酯(6.80 g, 13.2 mmol)及氫氧化鋰(1.58 g, 65.9 mmol)於乙腈:水之1:1混合物(25.0 mL)中的溶液在室溫下攪拌隔夜。反應混合物之pH值用鹽酸水溶液(1 M)調節至pH 5且用DCM(20 mL)萃取此混合物。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-10% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到灰白色粉末狀標題化合

物(5.80 g，87%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.15分鐘； $m/z$  502.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例52

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[3-氯羰基苯基]甲基-胺甲醯基}乙基}哌啶-4-基酯**

3-({3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}-甲基胺基)苯甲酸(1.00 g，2.00 mmol)及亞硫醯氯(1.50 mL，20.6 mmol)之混合物在室溫下攪拌1小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物，得到標題化合物，其未經進一步純化即立即用於下一反應。

### 實例53

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-(1,3-二氳戊環-2-基)-苯基胺甲醯基]苯基]甲基胺甲醯基}乙基}哌啶-4-基酯**

在室溫下向經攪拌的4-(1,3-二氳戊環-2-基)苯胺(0.0826 g，0.500 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(348 μL，2.00 mmol)於DCM(2.0 mL)中之溶液中添加聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[3-氯羰基苯基]甲基胺甲醯基}乙基}哌啶-4-基酯(0.260 g，0.500 mmol)於DCM(1.0 mL)中之溶液。所得混合物在室溫下攪拌1小時。LC-MS(方法10-90)展示存在產物(滯留時間3.41分鐘； $m/z$  649.4 [M+H]<sup>+</sup>)。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-5% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到棕色油狀標題化合物(345 mg，含有一些溶劑殘餘物，約100%產率)。

### 實例54

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-甲醯基苯基胺甲醯基)-苯基]甲基胺甲醯基}乙基}哌啶-4-基酯**

在室溫下向經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-(1,3-二氳戊環-2-基)苯基胺甲醯基]苯基]甲基胺甲醯基}乙基}哌啶-4-基酯(345

mg，含有一些溶劑殘餘物，約0.500 mmol)於乙腈(2.00 mL)中之溶液中添加鹽酸水溶液(1 N，2.00 mL)。反應混合物在室溫下攪拌3小時。LC-MS(方法10-90)展示存在產物(滯留時間3.45分鐘； $m/z$  605.0 [ $M+H]^+$ )。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應。

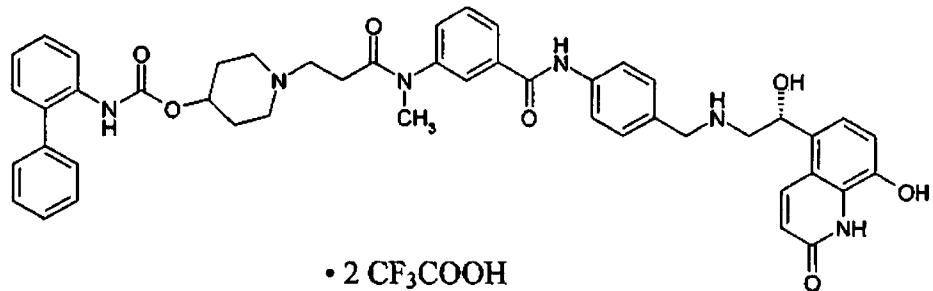
### 實例55

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{|(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氨基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]-甲基}苯基胺甲醯基]苯基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯**

聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-甲醯基苯基胺甲醯基)-苯基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(151 mg，0.250 mmol)及5-[(*R*)-2-氨基-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-羥基-1*H*-喹啉-2-酮乙酸鹽(98.6 mg，0.250 mmol)於1:1 MeOH:DCM(2.0 mL)中之溶液在室溫下攪拌3小時。添加三乙醯基硼氫化鈉(159 mg，0.750 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。LC-MS(方法10-90)展示存在產物(滯留時間3.32分鐘； $m/z$  923.6 [ $M+H]^+$ )。添加飽和碳酸氫鈉水溶液且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應。

### 實例56

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[(4-{|(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氨基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-3-甲氧基苯基]-甲基胺甲醯基}乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸(化合物I-25)**



聯苯-2-基氨基甲酸 1-{2-[{(4-[(R)-2-(第三丁基二甲基-矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氨基-1,2-二氫噁唑-5-基)乙基]基}甲基]-3-甲氨基苯基}甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯(231 mg, 0.250 mmol)及三氫氟化三乙胺(204 μL, 1.25 mmol)於DCM(2.00 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。LC-MS(方法 10-90)展示存在產物(滯留時間 2.73 分鐘；*m/z* 809.6 [M+H]<sup>+</sup>)。在減壓下濃縮反應混合物且藉由HPLC(方法 10-50)純化殘餘物，得到白色固體狀標題化合物(47.3 mg, 23.4%產率，99%純度)。

### 實例 57

#### 製備 4-硝基苯磺酸 2-(4-硝基苯基)乙酯

在0°C下經5分鐘時期向經攪拌的4-硝基苯乙醇(3.34 g, 20.0 mmol)及三伸乙二胺(3.36 g, 30.0 mmol)於DCM(62.7 mL)中之溶液中逐份添加4-硝基苯磺醯氯(4.97 g, 22.43 mmol)。反應混合物隨後在室溫下攪拌2小時。添加水(50 mL)且將所得混合物攪拌10分鐘。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到黃色固體狀粗標題化合物(5.8 g, 82%產率)。

HPLC(方法 2-90)：滯留時間 4.23 分鐘(214 nm)。

### 實例 58

#### 製備 5-[(R)-2-{苄基-[2-(4-硝基苯基)乙基]胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-苄基氧基-1H-噁唑-2-酮

經攪拌的4-硝基苯磺酸 2-(4-硝基苯基)乙酯(3.78 g, 10.7 mmol)；

5-[(*R*)-2-苄基胺基-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-苄基氧基-1H-喹啉-2-酮(4.620 g, 8.975 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(3.59 mL, 20.6 mmol)於乙腈(39.2 mL)中之溶液在65°C下加熱隔夜。反應混合物冷卻至室溫後，添加EtOAc(20 mL)且用鹽水(20 mL)洗滌此混合物。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-30% EtOAc之己烷溶液)純化殘餘物，得到黃色油狀標題化合物(3.0 g, 50%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.94分鐘； $m/z$  664.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例59

**製備5-[(*R*)-2-{[2-(4-胺基苯基)乙基]苄基胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-苄基氧基-1H-喹啉-2-酮**

5-[(*R*)-2-{苄基-[2-(4-硝基苯基)乙基]胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-苄基氧基-1H-喹啉-2-酮(3.00 g, 4.52 mmol)；鐵(2.52 g, 45.2 mmol)及四水合氯化鐵(II)(0.18 g, 0.90 mmol)於EtOH(27.3 mL)及AcOH(9.09 mL)中之混合物在80°C下攪拌隔夜。經由矽藻土墊用EtOAc(20 mL)洗滌過濾反應混合物。用鹽水(10 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物，其未經任何進一步純化即使用。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.43分鐘； $m/z$  634.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例60

**製備聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({3-[4-(2-{[R]-2-(8-苄基氧基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]胺基}乙基)苯基胺甲醯基]苯基}甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯**

5-[(*R*)-2-{[2-(4-胺基苯基)乙基]苄基胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-苄基氧基-1H-喹啉-2-酮(1.27 g, 2.00 mmol)；3-({3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}甲基胺基)苯甲酸

(1.00 g, 2.00 mmol); 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(0.286 g, 2.10 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.697 mL, 4.00 mmol)於DCM(5.00 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.575 g, 3.00 mmol)且將所得混合物攪拌3小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)且用DCM(2×5 mL)萃取此混合物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-10% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到黃色固體狀標題化合物(1.74 g, 77%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.73分鐘； $m/z$  1117.8 [M<sup>+</sup>]。

### 實例61

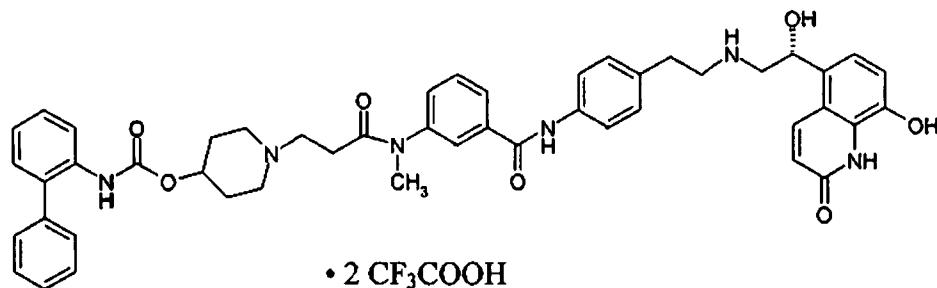
製備聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-{[3-(4-{2-[(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]-乙基}苯基胺甲醯基]苯基]甲基胺甲醯基}乙基]哌啶-4-基酯

用氮氣吹拂聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-{[3-[4-(2-{苄基-[(R)-2-(8-苄基氧基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-胺基}乙基]苯基胺甲醯基]苯基}甲基胺甲醯基}乙基]哌啶-4-基酯(1.74 g, 1.56 mmol)於EtOH(12.2 mL)及AcOH(0.122 mL)中之溶液3分鐘。添加鉀/碳(10%，約50%水，0.18 g)且用氮氣吹拂反應混合物4分鐘。在氮氣氛圍(氣球)下攪拌混合物隔夜且隨後過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0-15% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到帶棕色之濃稠液體狀標題化合物(1.11 g, 76%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.46分鐘； $m/z$  937.6 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例62

製備聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-{[3-(4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]-乙基}苯基胺甲醯基]苯基]甲基胺甲醯基}乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽(化合物I-34)



聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷基  
氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫噁啉-5-基)乙基胺基]-乙基}苯基胺  
甲醯基)苯基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯(估計約1.56 mmol)及三  
氫氟化三乙胺(299 μL，1.84 mmol)於DCM(3.06 mL)中之溶液在80°C  
下微波加熱(300瓦)10分鐘。在減壓下濃縮反應混合物且藉由HPLC(方  
法10-50)純化殘餘物，得到白色固體狀標題化合物(280 mg，17%)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間1.98分鐘；*m/z* 823.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例63

#### 製備[3-(2-側氧基丙基)苯基]乙腈

經攪拌的3-溴苯基乙腈(10.0 g，51.0 mmol)、甲醇三丁基錫(17.6 mL，61.2 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(500 mg，0.5 mmol)、乙酸異丙烯酯(6.74 mL，61.2 mmol)及2-二環己基膦基-2'-(*N,N*-二甲基胺基)聯苯(800 mg，2 mmol)於甲苯(100 mL，脫氣)中之溶液在氮氣下在100°C下加熱6小時。反應混合物冷卻至室溫且添加EtOAc(30 mL)。隨後添加氟化鉀(10 g，200 mmol)於水(52 mL)中之溶液且將所得混合物攪拌隔夜。添加鹽水且經由矽藻土墊過濾混合物。分離各層，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾(棉塞)且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-30% EtOAc之己烷溶液)純化殘餘物，得到棕色油狀標題化合物(6.1 g，69%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.32(t, 1H); 7.24(d, 1H); 7.19(s, 1H); 7.16(d, 1H); 3.85(s, 2H); 3.77(s, 2H); 2.14(s, 3H)。

## 實例64

### 製備{3-[(R)-2-((R)-1-苯基乙基胺基)丙基]苯基}乙腈鹽酸鹽

向經攪拌的[3-(2-側氨基丙基)苯基]乙腈(2.00 g, 11.5 mmol)及(R)-1-苯基乙胺(1.52 mL, 11.9 mmol)於DCM(50.0 mL)中之溶液中添加三乙醯基硼氫化鈉(7.59 g, 35.8 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加氫氧化鈉水溶液(1 M, 10 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-5% MeOH之DCM溶液)部分純化殘餘物。所得物質溶解於MeOH中且添加乙醯氯(0.5 mL)。在減壓下濃縮此混合物且將殘餘物溶解於MeOH(15 mL)中。緩慢添加二異丙基醚(30 mL)以在溶液頂部形成第二層。在室溫下靜置後，標題化合物(2.0 g, 55%產率)沈澱且藉由過濾收集。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.53-7.51(m, 5H); 7.32 (t, 1H); 7.24(t, 1H); 7.10(s, 1H); 7.05 (d, 1H); 4.64-4.59(m, 1H); 3.21-3.16(m, 2H); 1.70(d, 3H); 1.17(d, 3H)。

## 實例65

### 製備{(R)-2-[3-(2-胺基乙基)苯基]-1-甲基乙基}-((R)-1-苯基乙基)胺

在0°C下向經攪拌的{3-[(R)-2-((R)-1-苯基乙基胺基)丙基]苯基}-乙腈鹽酸鹽(2.00 g, 6.35 mmol)及六水合氯化鈷(II)(4.27 g, 18.0 mmol)於MeOH(40.0 mL)中之溶液中逐份添加四氫硼酸鈉(2.72 g, 71.8 mmol)(反應放熱)。反應混合物在室溫下攪拌1小時且隨後添加濃鹽酸水溶液，且繼續攪拌直至已形成之固體破碎。隨後藉由添加氫氧化鈉水溶液(1 M)使混合物呈鹼性。過濾此混合物且用DCM(50 mL)萃取濾液。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間0.938分鐘； $m/z$  283.6 [M+H]<sup>+</sup>。

或者，可使用氫化鋰鋁及六水合氯化鈷(II)於THF中進行此還原。

### 實例66

製備(2-{3-[(R)-2-((R)-1-苯基乙基胺基)丙基]苯基}乙基)胺基甲酸第三丁酯

{(R)-2-[3-(2-胺基乙基)苯基]-1-甲基乙基}-((R)-1-苯基乙基)胺(約6.35 mmol)、二碳酸二第三丁酯(1.41 g, 6.46 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.50 mL, 8.62 mmol)於DCM(20.0 mL)中之溶液在室溫下攪拌約72小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)且用DCM(2×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-5% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到無色油狀標題化合物(1.24 g, 51%產率，2個步驟)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.42分鐘； $m/z$  383.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例67

製備{2-[3-((R)-2-胺基丙基)苯基]乙基}胺基甲酸第三丁酯

經攪拌的(2-{3-[(R)-2-((R)-1-苯基乙基胺基)丙基]苯基}乙基)-胺基甲酸第三丁酯(1.54 g, 4.02 mmol)、氫氧化鉀/碳(10重量%，約50%水，2.24 g, 0.805 mmol)及甲酸銨(1.27 g, 20.1 mmol)於EtOH(50.0 mL)中之溶液逐漸加熱至50°C且隨後在50°C下攪拌1.5小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間1.91分鐘； $m/z$  279.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例68

製備[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-(8-苄基氨基-2-側氨基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氨基)乙基氨基]丙基}苯基]乙基]胺基甲

## 酸第三丁酯

經攪拌的8-苄基氨基-5-[(*R*)-2-溴-1-(第三丁基二甲基-矽烷基氨基)乙基]-1H-噁啉-2-酮(3.14 g, 6.43 mmol); {2-[3-((*R*)-2-氨基丙基)-苯基]乙基}氨基甲酸第三丁酯(1.79 g, 6.43 mmol)及三乙胺(1.08 mL, 7.72 mmol)於DMF(21.0 mL)中之溶液在80°C下微波加熱(300瓦)15小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)且用DCM(2×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-5% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到灰白色固體狀標題化合物(2.8 g, 63%產率)。

LC-MS(方法10-90): 滯留時間2.97分鐘;  $m/z$  686.4 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實例69

**製備5-[(*R*)-2-{(*R*)-2-[3-(2-氨基乙基)苯基]-1-甲基乙基氨基}-1-(第三丁基二甲基矽烷基氨基)乙基]-8-苄基氨基-1H-噁啉-2-酮**

[2-(3-{(*R*)-2-[(*R*)-2-(8-苄基氨基-2-側氨基-1,2-二氫噁啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氨基)乙基氨基]丙基}苯基]乙基]氨基甲酸第三丁酯(2.8 g)於20%三氟乙酸之DCM溶液中的溶液在室溫下攪拌3小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液以中和TFA且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS(方法10-90): 滯留時間1.91分鐘;  $m/z$  586.4 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實例70

**製備(4-甲醯基氨基苯基)乙酸甲酯**

乙酸酐(14.3 mL, 151 mmol)及甲酸(22.8 mL, 605 mmol)之溶液在室溫下攪拌1小時。添加(4-氨基苯基)乙酸甲酯(5.00 g, 30.3 mmol)且將所得混合物攪拌隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)且用DCM(2×10 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾

且在減壓下濃縮，得到黃色油狀標題化合物(4.31 g)，其未經進一步純化即用於下一反應。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間1.57分鐘； $m/z$  194.4 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例71

#### 製備(4-甲基胺基苯基)乙酸甲酯

在0°C下向經攪拌的(4-甲醯基胺基苯基)乙酸甲酯(4.31 g)於THF(20.0 mL)中之溶液中緩慢添加二甲基硫化硼烷(8.61 mL, 90.8 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後冷卻至0°C。小心地添加MeOH(15 mL)且將所得混合物攪拌3小時。隨後在減壓下濃縮混合物，得到透明油狀標題化合物(4.0 g, 73%產率，2個步驟)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間0.67分鐘； $m/z$  180.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例72

#### 製備[4-(丙烯醯基甲基胺基)苯基]乙酸甲酯

在0°C下向(4-甲基胺基苯基)乙酸甲酯(4.00 g, 22.3 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(7.78 mL, 44.6 mmol)於DCM(20.0 mL)中之溶液中緩慢添加2-丙烯醯氯(2.18 mL, 26.8 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2小時且隨後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20.0 mL)。用DCM(10 mL)萃取此混合物，且有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.20分鐘； $m/z$  234.0 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例73

#### 製備[4-{3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基}-甲基胺基]苯基]乙酸甲酯

經攪拌的[4-(丙烯醯基甲基胺基)苯基]乙酸甲酯(約22.3 mmol)及聯苯-2-基胺甲酸哌啶-4-基酯(6.61 g, 22.3 mmol)於EtOH(15.0 mL)中之溶液在回流下加熱隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且藉由矽膠層

析(0-5% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到棕色黏性固體狀標題化合物(8.41 g，71%產率，2個步驟)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.36分鐘； $m/z$  530.6 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例74

製備[4-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基)-甲基胺基]苯基]乙酸

經攪拌的[4-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]-丙醯基)甲基胺基]苯基]乙酸甲酯(8.00 g，15.1 mmol)及氫氧化鋰(1.81 g，75.5 mmol)於乙腈(20.0 mL)及水(20.0 mL)中之溶液在60°C下加熱3小時。反應混合物之pH值用鹽酸水溶液(1 M)調節至pH 5且用DCM萃取混合物。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(0-20% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到灰白色固體狀標題化合物(6.7 g，86%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.17分鐘； $m/z$  516.4 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例75

製備聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-(8-苄基氧基-2-側氨基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]甲基}苯基)-甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯

5-[(R)-2-{(R)-2-[3-(2-胺基乙基)苯基]-1-甲基乙基胺基}-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基]-8-苄基氧基-1H-喹啉-2-酮(0.586 g，1.00 mmol)；[4-(3-[4-(聯苯-2-基胺甲醯基氧基)哌啶-1-基]丙醯基)甲基胺基]苯基]乙酸(0.516 g，1.00 mmol)；三氟甲磺酸2-氯吡啶/王氏樹脂(聚合物支撐之向山試劑)(1.19 mmol/g負載量；1.68 g，2.00 mmol)；及N,N-二異丙基乙胺(522 μL，3.00 mmol)於DCM(5.00 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由矽

膠層析(0-5% MeOH之DCM溶液)純化殘餘物，得到灰白色油狀標題化合物(412 mg，38%產率)。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.65分鐘； $m/z$  1083.8 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例76

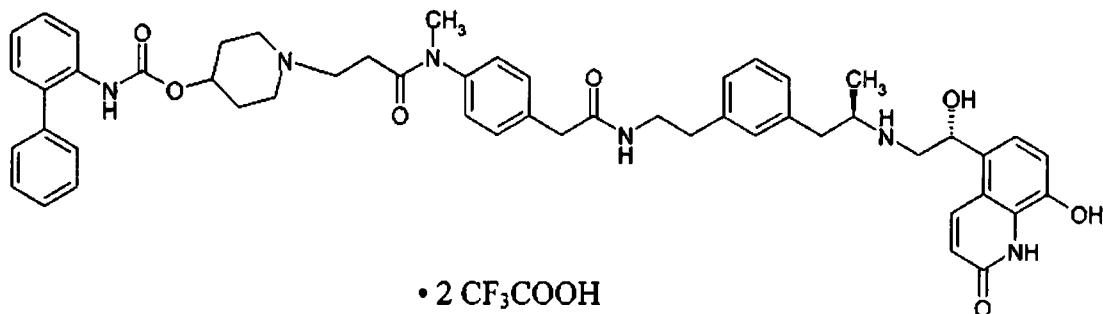
製備聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-[(3-[(R)-2-[(R)-2-(第三丁基-二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]-丙基}苯基]乙基胺甲醯基]甲基}-苯基]甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯

乾燥氮氣鼓泡通入經攪拌的聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-[(3-[(R)-2-[(R)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-乙基胺基]丙基}苯基]乙基胺甲醯基]-甲基}-苯基]甲基胺甲醯基]乙基}-哌啶-4-基酯(0.704 g，0.650 mmol)於EtOH(5.00 mL)中之溶液中持續3分鐘且隨後添加鉀/碳(10重量%，約50%水；0.289 g，0.130 mmol)。氮氣鼓泡通入反應混合物中持續3分鐘且隨後在氮氣氛圍(氣球)下攪拌混合物1小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於下一反應。

LC-MS(方法10-90)：滯留時間2.49分鐘； $m/z$  994.0 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例77

製備聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-[(3-[(R)-2-[(R)-2-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基]乙基胺甲醯基]-甲基}-苯基]甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽(化合物I-86)

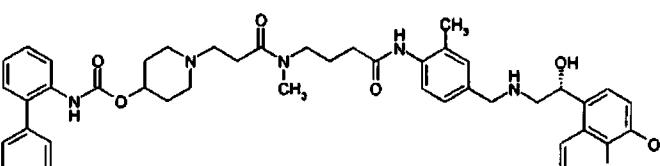


聯苯-2-基氨基甲酸1-{2-[4- {[2-(3- {[(R)-2-[(R)-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(8-羥基-2-側氨基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基氨基]-丙基}苯基)乙基氨基甲醯基]甲基}苯基)甲基氨基甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯(約0.65 mmol)及三氫氟化三乙胺(184  $\mu$ L，1.13 mmol)於DCM(3.00 mL)之中之溶液在80°C下微波加熱(300瓦)10分鐘。在減壓下濃縮反應混合物且藉由HPLC(方法10-50)純化殘餘物，得到白色固體狀標題化合物(24.7 mg，4%產率，2個步驟)。

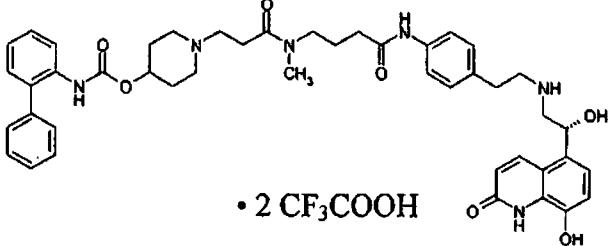
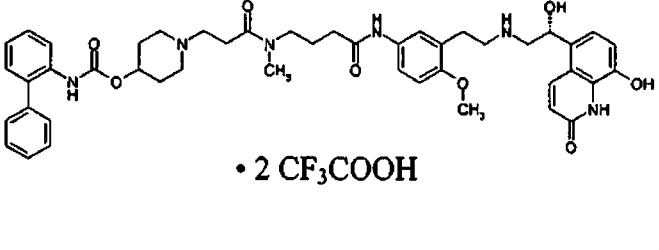
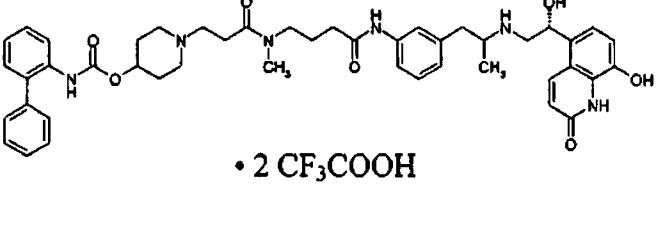
LC-MS(方法10-90)：滯留時間1.78分鐘； $m/z$  879.8  $[M+H]^+$ 。

藉由改變先前實例中使用之起始物質或藉由使用類似程序，製備表II中所示之化合物：

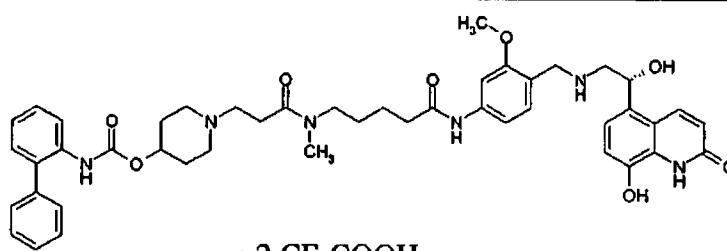
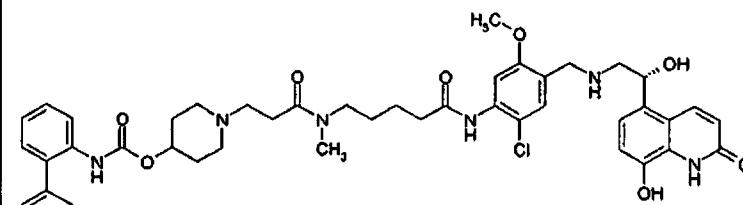
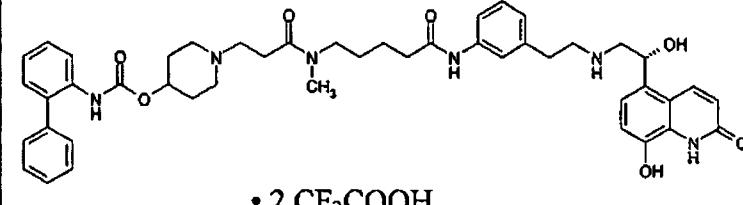
表 II

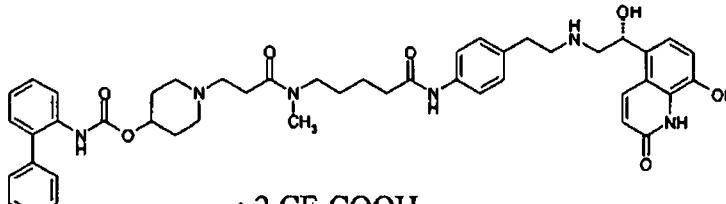
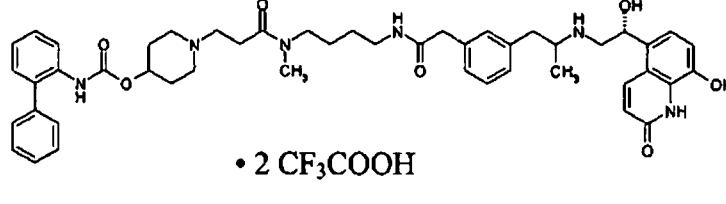
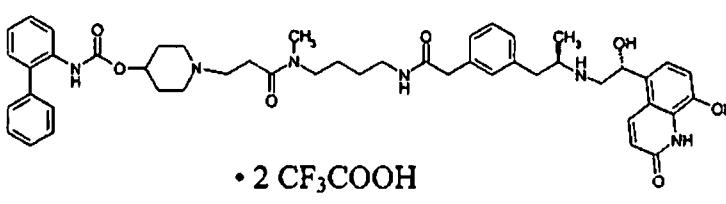
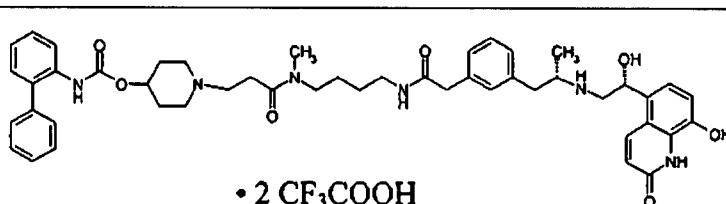
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
78	I-2	 <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-2-甲基苯基胺甲醯基)-丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯 二-三氟乙酸鹽</p>	39 mg 滯留時間2.94分鐘； <i>m/z</i> 789.6

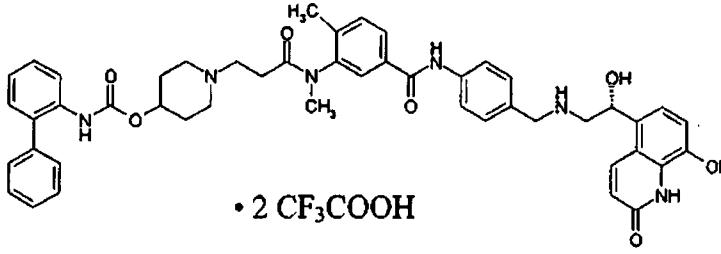
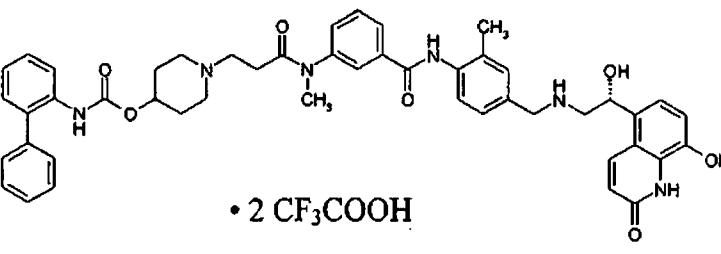
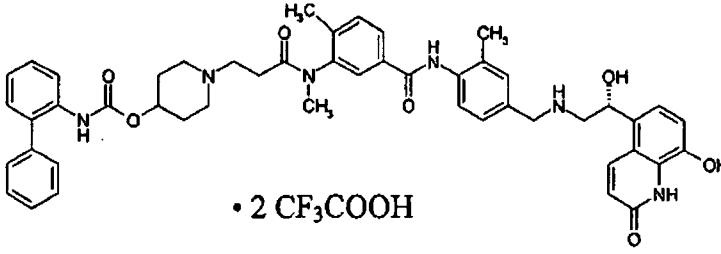
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
79	I-3	<p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-2-甲氧基苯基胺甲醯基)-丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	14 mg 滯留時間2.90分鐘； <i>m/z</i> 805.8
80	I-4	<p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-3-甲氧基苯基胺甲醯基)-丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	9 mg 滯留時間3.18分鐘； <i>m/z</i> 805.6
81	I-5	<p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-2,5-二甲基苯基胺甲醯基)-丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	50 mg 滯留時間2.20分鐘； <i>m/z</i> 803.6
82	I-6	<p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-4-氯苯基)乙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	20 mg 滯留時間2.15分鐘； <i>m/z</i> 839.6

實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(2-氯-4-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]乙基}-5-甲氧基苯基胺甲醯基)-丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
83	I-8	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	144 mg 滯留時間2.77分鐘； <i>m/z</i> 789.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{2-[{(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]乙基}-苯基胺甲醯基)丙基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
84	I-9	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	29 mg 滯留時間2.81分鐘； <i>m/z</i> 819.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(3-{2-[{(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]乙基}-4-甲氧基苯基胺甲醯基)-丙基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
85	I-10	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	38 mg 滯留時間2.93分鐘； <i>m/z</i> 803.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(3-{2-[{(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}-苯基胺甲醯基)丙基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	

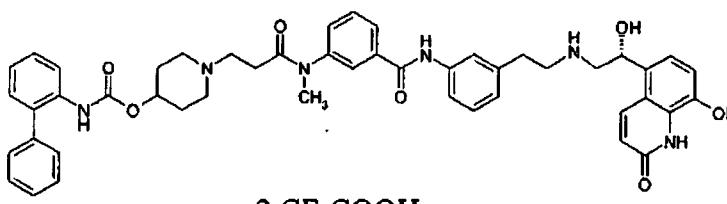
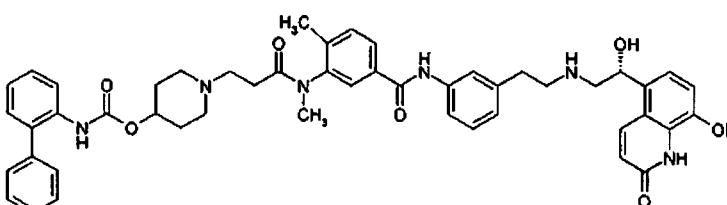
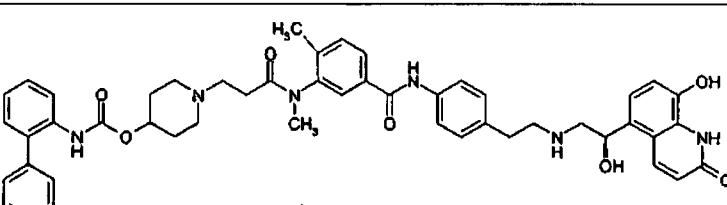
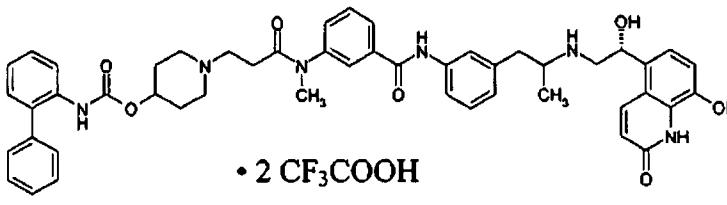


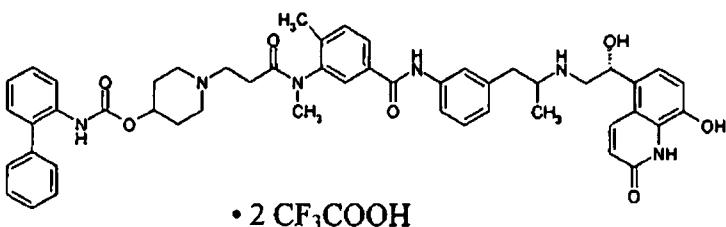
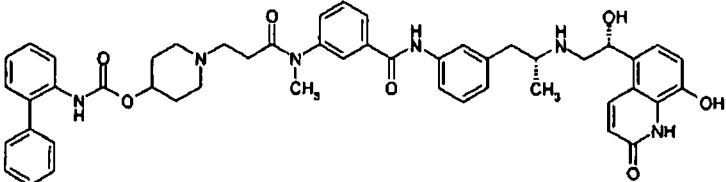
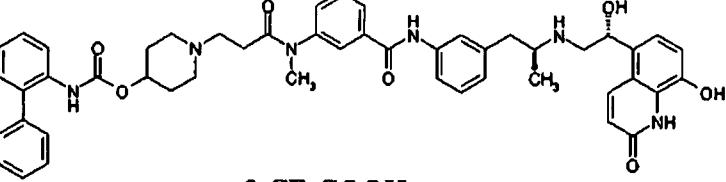
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}-2-甲氧基苯基胺甲醯基)-丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
90	I-17	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	85 mg 滯留時間2.18分鐘； <i>m/z</i> 819.8
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}-3-甲氧基苯基胺甲醯基)-丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
91	I-19	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	30 mg 滯留時間3.52分鐘； <i>m/z</i> 853.4
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(2-氯-4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-5-甲氧基苯基胺甲醯基)-丁基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
92	I-20	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	53 mg 滯留時間2.84分鐘； <i>m/z</i> 803.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基胺甲醯基)-丁基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	

實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
93	I-21	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[4-(4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫哩啉-5-基)乙基胺基]乙基}苯基 胺甲醯基)丁基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二- 三氟乙酸鹽</p>	46 mg  滯留時間2.82分鐘； m/z 803.6
94	I-22	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({4-[2-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫哩啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基) 乙醯基胺基]丁基}-甲基胺甲醯基}乙基]哌啶-4-基 酯二-三氟乙酸鹽</p>	25 mg  滯留時間2.95分鐘； m/z 831.8
95	I-23	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({4-[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫哩啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基) 乙醯基胺基]丁基}甲基-胺甲醯基}乙基]哌啶-4-基 酯二-三氟乙酸鹽</p>	10 mg  滯留時間2.26分鐘； m/z 831.6
96	I-24	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	4 mg  滯留時間4.34分鐘； m/z 831.4

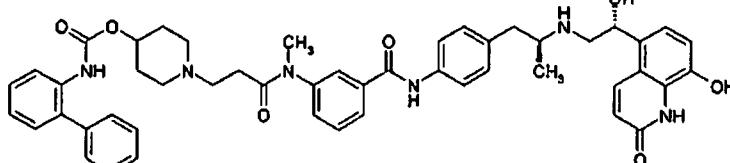
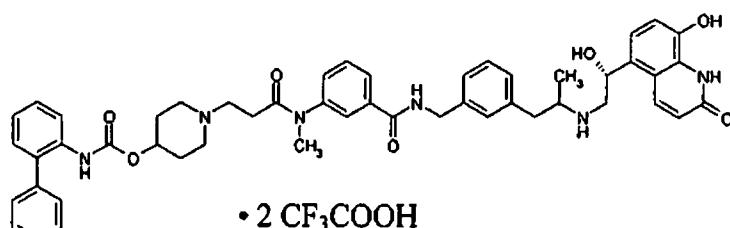
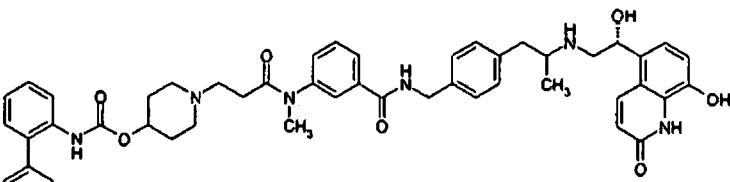
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({4-[2-(3-[(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基)乙醯基胺基]丁基}甲基-胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
97	I-26	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	21 mg 滯留時間2.78分鐘； m/z na
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[5-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}苯基胺甲醯基)-2-甲基苯基]-甲基胺甲醯基}乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
98	I-27	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	92 mg 滯留時間2.66分鐘； m/z 823.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}-2-甲基苯基胺甲醯基]苯基]-甲基胺甲醯基}乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
99	I-28	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	37 mg 滯留時間3.07分鐘； m/z 837.5
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[5-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}-2-甲基苯基胺甲醯基)-2-甲基苯基]-甲基胺甲醯基}乙基]哌啶-	

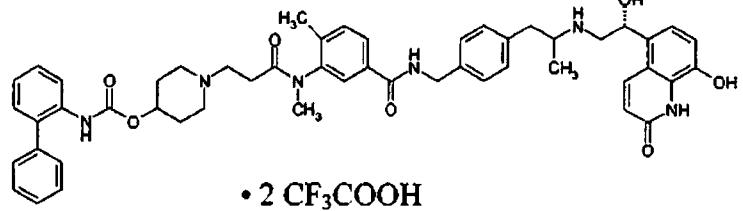
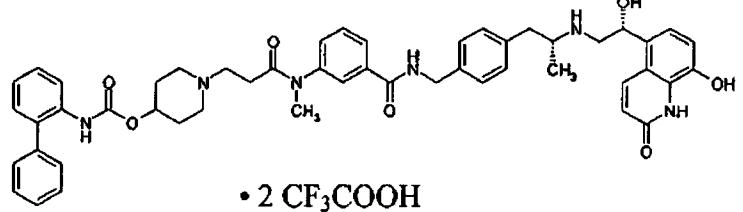
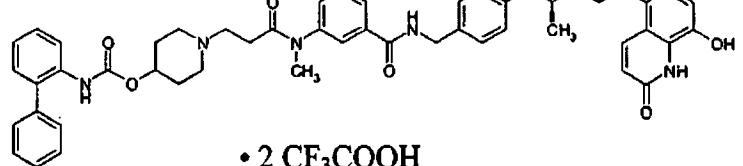
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		4-基酯二-三氟乙酸鹽	
100	I-29	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	28 mg 滯留時間2.76分鐘； m/z 839.4
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}-2-甲氧基苯基胺甲醯基)-苯基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
101	I-30	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	29 mg 滯留時間3.51分鐘； m/z 837.5
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}-2,5-二甲基苯基胺甲醯基)-苯基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
102	I-31	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	45 mg 滯留時間3.42分鐘； m/z 873.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(2-氯-4-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-5-甲氧基苯基胺甲醯基)-苯基]甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	

實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
103	I-32	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基胺甲醯基)苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	31 mg 滯留時間2.92分鐘； <i>m/z</i> 823.5
104	I-33	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[5-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基胺甲醯基)-2-甲基苯基]-甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	48 mg 滯留時間3.21分鐘； <i>m/z</i> 837.5
105	I-34	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[5-(4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基胺甲醯基)-2-甲基苯基]-甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	56 mg 滯留時間3.15分鐘； <i>m/z</i> 837.4
106	I-36	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	20 mg 滯留時間3.16分鐘； <i>m/z</i> 837.4

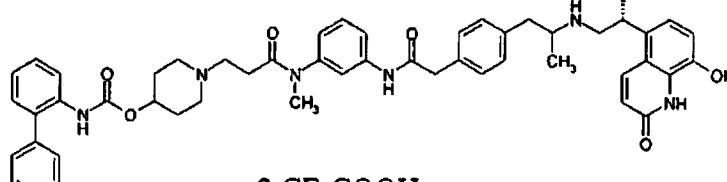
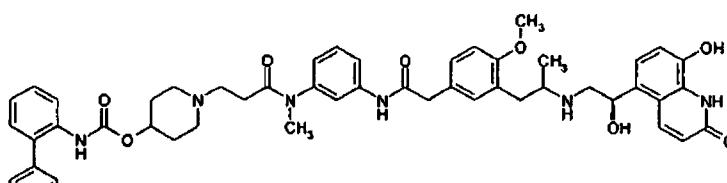
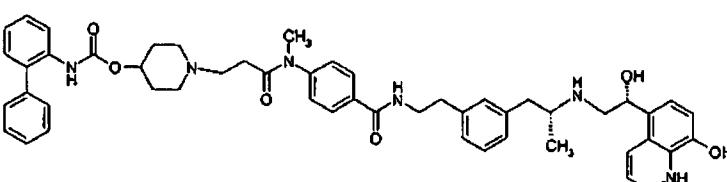
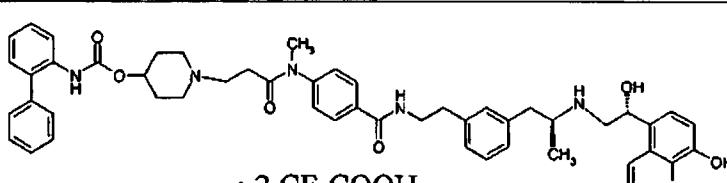
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基)苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
107	I-37	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	13 mg 滯留時間3.10分鐘； m/z 851.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[5-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基)-2-甲基苯基]-甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
108	I-38	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	5 mg 滯留時間4.15分鐘； m/z 837.5
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(3-{(R)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基)苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
109	I-39	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	28 mg 滯留時間2.12分鐘； m/z 837.8
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(3-{(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基)苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-	

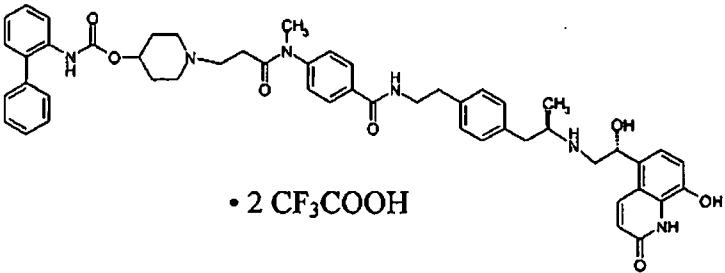
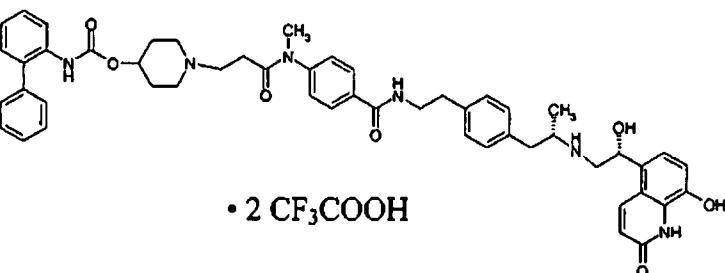
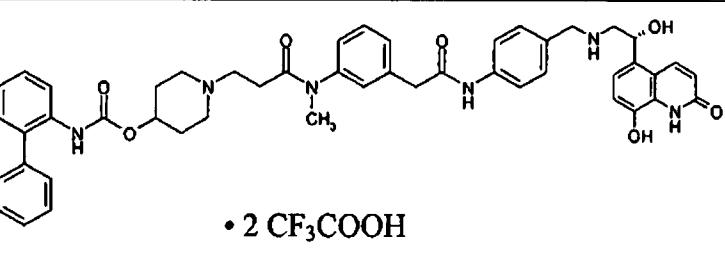
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		-三氟乙酸鹽	
110	I-40	<p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基)苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	7 mg  滯留時間3.06分鐘； <i>m/z</i> 837.5
111	I-41	<p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[5-(4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基)-2-甲基苯基]-甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯</p>	13 mg  滯留時間3.26分鐘； <i>m/z</i> 851.3
112	I-42	<p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{(R)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基)苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	5 mg  滯留時間3.64分鐘； <i>m/z</i> 837.6

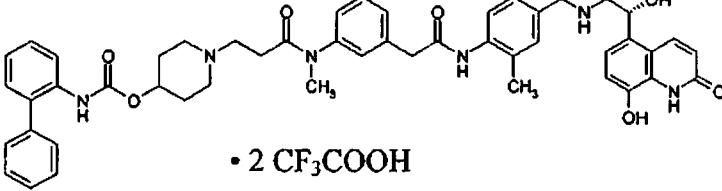
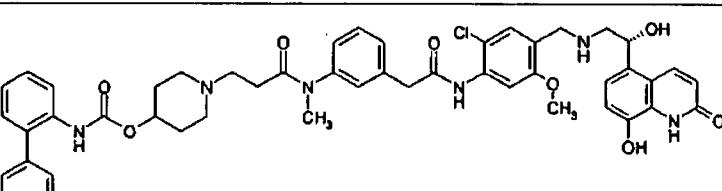
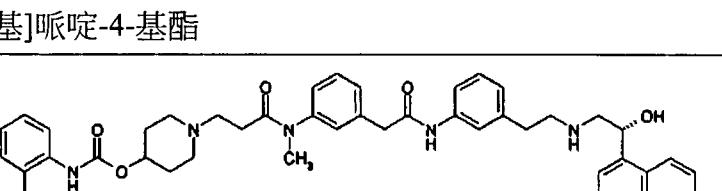
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
113	I-43	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{[(S)-2-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基]苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	39 mg 滯留時間3.51分鐘； <i>m/z</i> 837.5
114	I-44	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(3-{[(R)-2-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基]苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	11 mg 滯留時間3.20分鐘； <i>m/z</i> 851.5
115	I-45	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[5-(3-{[(R)-2-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基胺甲醯基]-2-甲基苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	10 mg 滯留時間3.20分鐘； <i>m/z</i> 865.5
116	I-46	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	6 mg 滯留時間3.11分鐘； <i>m/z</i> 851.6

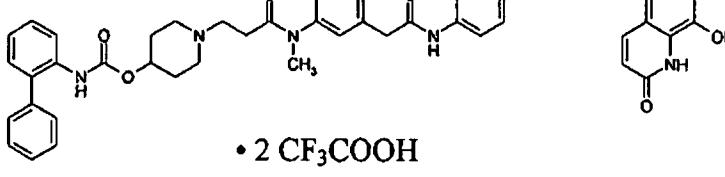
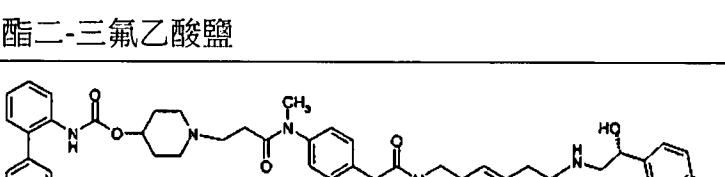
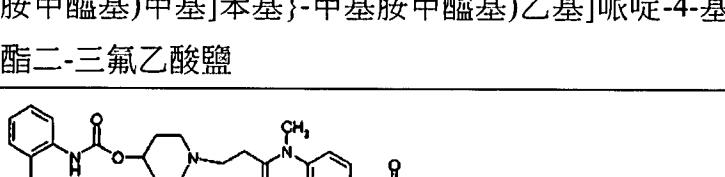
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{2-[ <i>(R</i> )-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苄基胺甲醯基)苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
117	I-47	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	19 mg 滯留時間3.30分鐘； <i>m/z</i> 865.7
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[5-(4-{2-[ <i>(R</i> )-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苄基胺甲醯基)-2-甲基苯基]-甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
118	I-48	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	41 mg 滯留時間3.47分鐘； <i>m/z</i> 851.5
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{( <i>S</i> )-2-[ <i>(R</i> )-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苄基胺甲醯基)苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
119	I-49	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	108 mg 滯留時間3.58分鐘； <i>m/z</i> 851.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{[3-(4-{( <i>S</i> )-2-[ <i>(R</i> )-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苄基胺甲醯基)苯基]甲基-胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯二-	



實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
123	I-53	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-( {3-[2-(4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基)乙醯基胺基]苯基}甲基-胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	11 mg 滯留時間3.17分鐘； <i>m/z</i> 851.4
124	I-54	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-( {3-[2-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}-4-甲氧基苯基)乙醯基胺基]-苯基}甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	15 mg 滯留時間3.32分鐘； <i>m/z</i> 881.6
125	I-55	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-( {4-[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	15 mg 滯留時間2.33分鐘； <i>m/z</i> 865.6
126	I-56	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	5 mg 滯留時間4.5分鐘； <i>m/z</i> 865.6

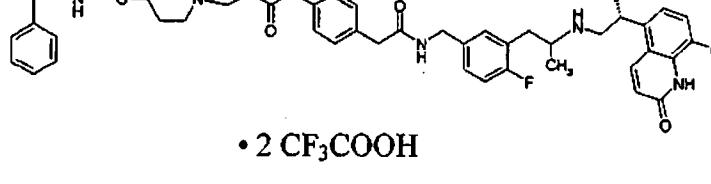
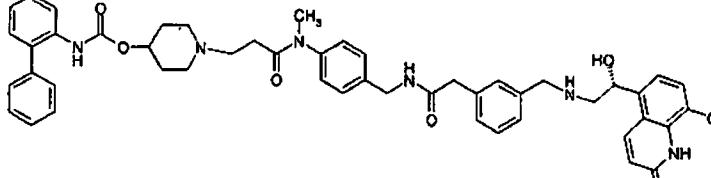
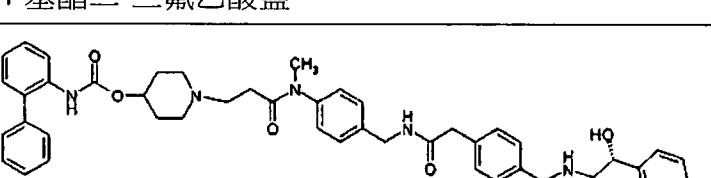
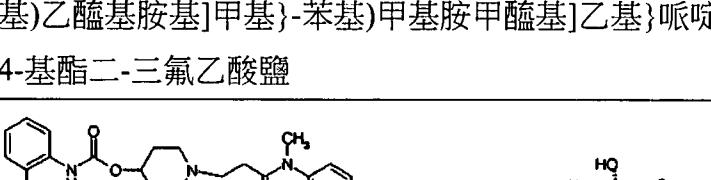
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]苯基)-甲基胺甲醯基]乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
127	I-57	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	7 mg 滯留時間4.38分鐘； m/z 865.4
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-[2-(4-{(R)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]苯基)-甲基胺甲醯基]乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
128	I-58	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	4 mg 滯留時間4.56分鐘； m/z 865.5
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-[2-(4-{(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]苯基)-甲基胺甲醯基]乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
129	I-59	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	65 mg 滯留時間2.02分鐘； m/z 823.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(3-[(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]苯基)-甲基胺甲醯基]乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	

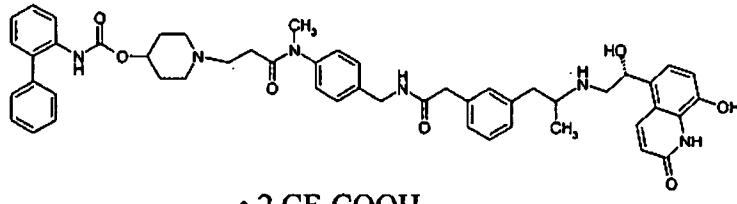
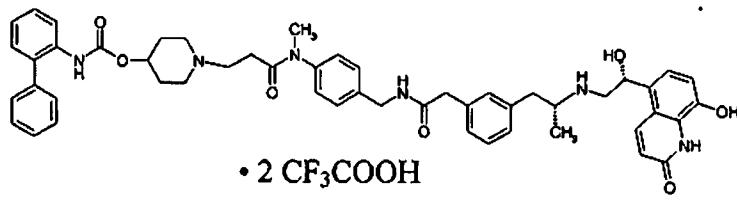
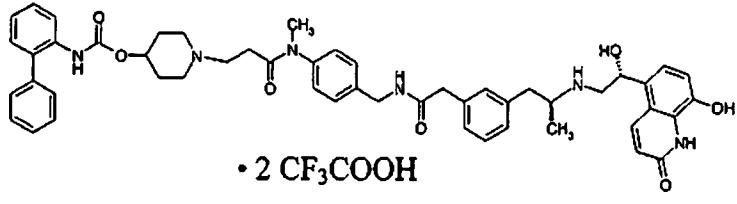
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}苯基胺 甲醯基)甲基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯 二-三氟乙酸鹽	
130	I-60	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	28 mg 滯留時間2.05分鐘； <i>m/z</i> 851.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(3-[{(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]甲基}-2,5-二甲基苯基胺甲醯基)-甲基]苯基}甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
131	I-61	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	41 mg 滯留時間2.32分鐘； <i>m/z</i> 887.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(3-[{(2-氯-4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-5-甲氧基苯基胺甲醯基)-甲基]苯基}甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯	
132	I-62	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	42 mg 滯留時間2.05分鐘； <i>m/z</i> 837.4
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(3-[{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基胺甲醯基)甲基]-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	

實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
133	I-63	 <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({3-[4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基 胺甲醯基)甲基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基 酯二-三氟乙酸鹽</p>	34 mg  滯留時間2.02分鐘： <i>m/z</i> 837.4
134	I-64	 <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({4-[4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基 胺甲醯基)甲基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基 酯二-三氟乙酸鹽</p>	na  滯留時間2.29分鐘： <i>m/z</i> 851.6
135	I-65	 <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({4-[3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基 胺甲醯基)甲基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基 酯二-三氟乙酸鹽</p>	5 mg  滯留時間2.33分鐘： <i>m/z</i> 851.6
136	I-66	 <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({3-[2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基 胺甲醯基)甲基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基 酯二-三氟乙酸鹽</p>	na  滯留時間3.57分鐘： <i>m/z</i> 865.7

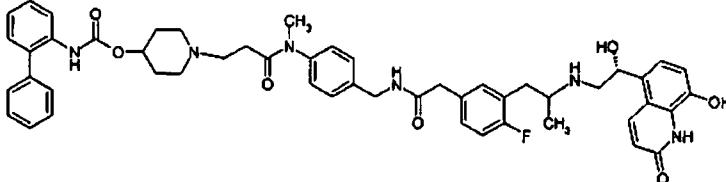
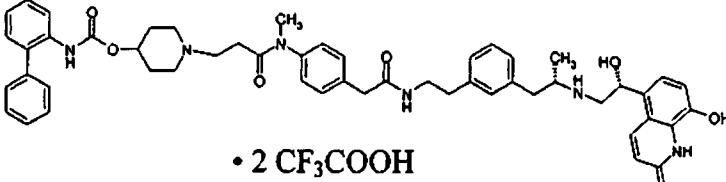
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苄基胺甲醯基)甲基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
137	I-67	<p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	15 mg 滯留時間3.70分鐘； <i>m/z</i> 865.4
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苄基胺甲醯基)甲基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
138	I-68	<p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	7 mg 滯留時間4.41分鐘； <i>m/z</i> 865.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-{2-[(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苄基胺甲醯基)甲基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
139	I-69	<p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	7 mg 滯留時間4.50分鐘； <i>m/z</i> 865.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-{2-[(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苄基胺甲醯基)甲基]苯基}-甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-	

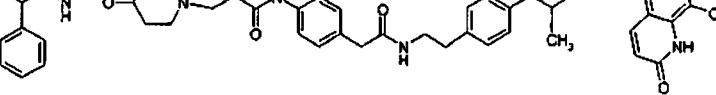
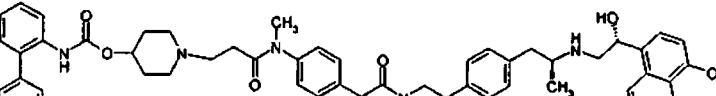
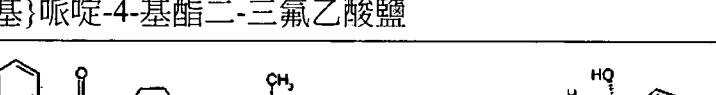
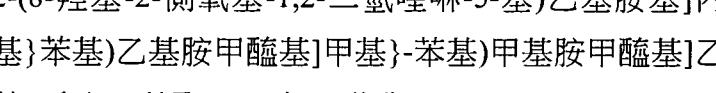
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		4-基酯二-三氟乙酸鹽	
140	I-70	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	2 mg 滯留時間4.14分鐘； <i>m/z</i> 879.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-[(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}-4-甲基苄基胺甲醯基)甲基]-苯基}甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
141	I-71	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	5 mg 滯留時間2.37分鐘； <i>m/z</i> 879.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-[(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}-2-甲基苄基胺甲醯基)甲基]-苯基}甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
142	I-72	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	2 mg 滯留時間4.24分鐘； <i>m/z</i> 895.7
		聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-(4-[(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}-4-甲基苄基胺甲醯基)-甲基]-苯基}甲基胺甲醯基)乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	

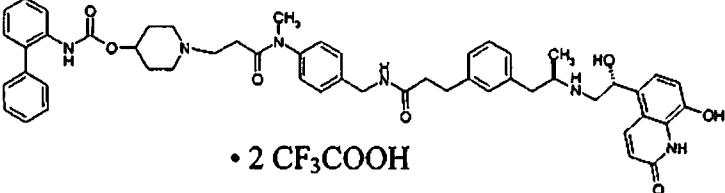
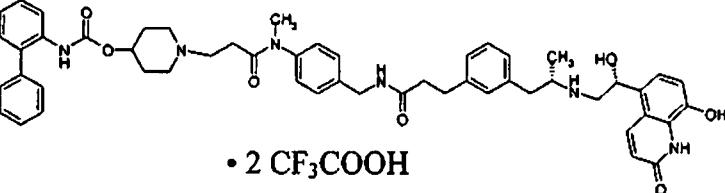
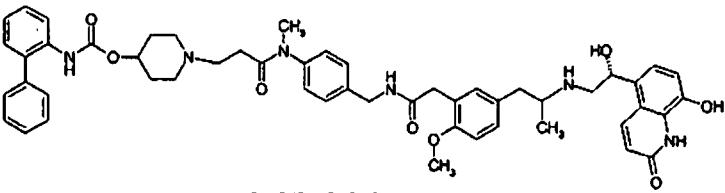
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
143	I-73	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({4-[(4-氟-3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}-苄基胺甲醯基)甲基]苯基}甲基胺甲醯基)-乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	3 mg 滯留時間4.14分鐘； m/z 883.6
144	I-74	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[(4-{[2-(3-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}苯基)乙醯基胺基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	15 mg 滯留時間3.23分鐘； m/z 837.5
145	I-75	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[(4-{[2-(4-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}苯基)乙醯基胺基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	10 mg 滯留時間3.63分鐘； m/z 837.5
146	I-76	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({4-[(4-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}-苄基胺甲醯基)甲基]苯基}甲基胺甲醯基)-乙基]哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	0.6 mg 滯留時間3.56分鐘； m/z 851.4

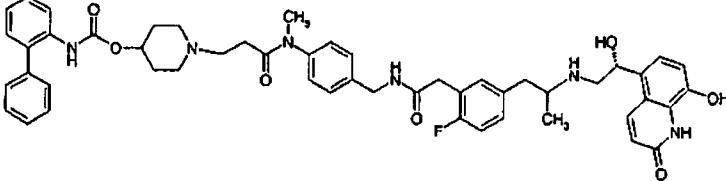
實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4- {[2-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]乙基}苯基)乙醯基胺基]甲基}苯基}-甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
147	I-77	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	15 mg 滯留時間4.31分鐘； m/z 865.3
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4- {[2-(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基)乙醯基胺基]甲基}-苯基}甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
148	I-78	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	5 mg 滯留時間3.73分鐘； m/z 865.5
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4- {[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙醯基胺基]甲基}-苯基}甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
149	I-79	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	10 mg 滯留時間3.50分鐘； m/z 865.5
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4- {[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙醯基胺基]甲基}-苯基}甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	

實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
150	I-80	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	10 mg
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[4-{[2-{2-[R]-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫噁唑-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基]乙醯基胺基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
151	I-81	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	10 mg 滯留時間3.78分鐘； <i>m/z</i> 895.5
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[4-{[2-(3-{2-[R]-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫噁唑-5-基)-乙基胺基]丙基}-4-甲氧基苯基]乙醯基胺基]-甲基}苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
152	I-82	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	10 mg 滯留時間3.78分鐘； <i>m/z</i> 895.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫噁唑-5-基)乙基胺基]丙基}-4-甲氧基苯基]乙醯基胺基]-甲基}苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
153	I-83	<p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	5 mg 滯留時間3.02分鐘；

實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-[(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}-4-甲氧基苯基)乙醯基胺基]-甲基}苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	$m/z$ 895.6
154	I-84	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	15 mg 滯留時間3.50分鐘； $m/z$ 883.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-(4-氟-3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙醯基胺基]-甲基}苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
155	I-85	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	7 mg 滯留時間3.05分鐘； $m/z$ 879.8
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-[(3-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
156	I-86	 <p>• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	5 mg 滯留時間4.45分鐘； $m/z$ 879.6
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-[(3-{(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}-苯基)乙基胺甲醯基]-甲基}苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	

實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
157	I-88	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-{[(R)-2-羥基-2-側氫-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	7 mg 滯留時間3.03分鐘； <i>m/z</i> 879.6
158	I-89	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-{[(S)-2-羥基-2-側氫-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	8 mg 滯留時間4.53分鐘； <i>m/z</i> 879.5
159	I-90	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(2-{[(R)-2-羥基-2-側氫-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	10 mg 滯留時間2.36分鐘； <i>m/z</i> 879.6
160	I-91	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-[(3-{[(R)-2-羥基-2-側氫-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	20 mg 滯留時間3.61分鐘； <i>m/z</i> 879.6

實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
		(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-乙基胺基]丙基}苯基)丙醯基胺基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
161	I-92	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	7 mg 滯留時間4.52分鐘； <i>m/z</i> 879.7
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-{[3-{(R)-2-[{(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)丙醯基胺基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
162	I-93	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	4 mg 滯留時間4.24分鐘； <i>m/z</i> 879.7
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-{[3-{(S)-2-[{(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)丙醯基胺基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	
163	I-94	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p>	15 mg 滯留時間3.39分鐘； <i>m/z</i> 895.5
		聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4-{[2-(5-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}-2-甲氧基苯基)乙醯基胺基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽	

實例 編號	ID 編號	化合物	量/ LC-MS <sup>1</sup>
164	I-95	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4- {[2-(2-氟-5-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫-噁啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)-乙醯基胺基]-甲基}苯基)甲基胺甲醯基]乙基}-哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	12 mg 滯留時間4.10分鐘； <i>m/z</i> 883.5
165	I-96	 <p style="text-align: center;">• 2 CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>聯苯-2-基胺基甲酸1-{2-[{4- {[3-(3-{[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫噁啉-5-基)乙基胺基]甲基}苯基)丙醯基胺基]甲基}-苯基)甲基胺甲醯基]乙基}-哌啶-4-基酯二-三氟乙酸鹽</p>	3 mg 滯留時間4.34分鐘； <i>m/z</i> 851.4

<sup>1</sup> 分離之量(粗或純)(毫克)；Rt=滯留時間(分鐘)；LC-MS：*m/z* 觀測值，通常為 [M+H]<sup>+</sup>；na=未獲得。

### 生物分析法及製劑

#### 實例A

來自表現人類 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 及 M<sub>4</sub> 葴毒鹼受體之細胞的細胞培養物及膜製劑

使分別穩定表現經選殖人類 hM<sub>1</sub>、hM<sub>2</sub>、hM<sub>3</sub> 及 hM<sub>4</sub> 葴毒鹼受體亞型的 CHO 細胞株在補充有 10% FBS 及 250 µg/mL 遺傳黴素 (Geneticin) 之 Hams F-12 培養基中生長至接近匯合。使細胞於 5% CO<sub>2</sub>、37°C 恒溫箱中生長且用 2 mM EDTA 之 dPBS 溶液分散。藉由在 650×g 下離心 5 分鐘

來收集細胞，且將細胞小球冷凍儲存於-80°C下或立即製備膜以供使用。

關於膜製備，將細胞小球再懸浮於溶解緩衝液中且以Polytron PT-2100組織破裂器(Kinematica AG；20秒×2次突發)均質化。在4°C下將粗膜在40,000×g下離心15分鐘。隨後用再懸浮緩衝液再懸浮膜小球且用Polytron組織破裂器再次均質化。

藉由Lowry等人，1951, *Journal of Biochemistry*, 193, 265中所述之方法測定膜懸浮液之蛋白質濃度。所有膜以等分試樣冷凍儲存於-80°C下或立即使用。

所製備hM<sub>5</sub>受體膜之等分試樣係購自PerkinElmer, Inc.(Wellesley, MA)且儲存於-80°C下直至使用。

### 實例B

#### 關於蕈毒鹼受體之放射性配位體結合分析法

在96孔微量滴定板中以100 μL之總分析體積進行關於經選殖蕈毒鹼受體之放射性配位體結合分析法。將穩定表現hM<sub>1</sub>、hM<sub>2</sub>、hM<sub>3</sub>、hM<sub>4</sub>或hM<sub>5</sub>蕈毒鹼亞型之CHO細胞膜於分析緩衝液中稀釋至以下特定目標蛋白質濃度(微克/孔)：10 μg(hM<sub>1</sub>)、10-15 μg(hM<sub>2</sub>)、10-20 μg(hM<sub>3</sub>)、10-20 μg(hM<sub>4</sub>)及10-12 μg(hM<sub>5</sub>)，以得到類似信號(cpm)。在分析板添加之前，使用Polytron組織破裂器(10秒)將膜簡短均質化。

使用濃度在0.001 nM至20 nM範圍內之L-[N-甲基-<sup>3</sup>H]蕈毒鹼甲基氯([<sup>3</sup>H]-NMS)(TRK666，84.0 Ci/mmol，Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, England)進行用於測定放射性配位體之K<sub>D</sub>值的飽和結合研究。

用1 nM之[<sup>3</sup>H]-NMS及11種不同的測試化合物濃度進行測定測試化合物之K<sub>D</sub>值的置換分析法。最初將測試化合物於稀釋緩衝液中溶解至濃度為400 μM且隨後以稀釋緩衝液連續5倍稀釋至最終濃度在10

pM至100 μM範圍內。添加順序及添加至分析板中之體積如下：25 μL放射性配位體、25 μL經稀釋測試化合物及50 μL膜。分析板在37°C下培育6小時。藉由經以1% BSA預處理之GF/B玻璃纖維過濾板(PerkinElmer, Inc.)快速過濾來終止結合反應。用洗滌緩衝液(10 mM HEPES)沖洗過濾板三次以移除未結合放射性。隨後將板風乾且將50 μL Microscint-20液體閃爍液(PerkinElmer, Inc.)添加至各孔中。隨後以PerkinElmer Topcount液體閃爍計數器(PerkinElmer, Inc.)對板進行計數。

藉由使用單位點競爭模型(one-site competition model)用GraphPad Prism套裝軟體(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)進行非線性回歸分析來分析結合資料。使用Cheng-Prusoff等式(Cheng Y; Prusoff WH. (1973) *Biochemical Pharmacology*, 22(23):3099-108)根據放射性配位體之觀測 $IC_{50}$ 值及 $K_D$ 值計算測試化合物的 $K_i$ 值。將 $K_i$ 值轉換成 $pK_i$ 值以確定幾何平均值及95%信賴區間。隨後再將該等概括統計量轉換成 $K_i$ 值以進行資料報導。

在此分析法中，較低 $K_i$ 值意謂測試化合物對受體具有較高結合親和力。本發明化合物之hM<sub>3</sub>受體結合( $K_i$ )資料展示於表III中。

### 實例C

來自表現人類β<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>或β<sub>3</sub>腎上腺素受體之細胞的細胞培養物及膜製劑

使穩定表現經選殖人類β<sub>1</sub>及β<sub>2</sub>腎上腺素受體之人類胚腎(HEK-293)細胞株或穩定表現經選殖人類β<sub>3</sub>腎上腺素受體之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株在含有10% FBS之DMEM或Hams F-12培養基中在500 μg/mL遺傳黴素存在下生長至接近匯合。用2 mM EDTA之PBS溶液分散細胞單層。藉由在1,000 rpm下離心使細胞粒化，且將細胞小球冷凍儲存於-80°C下或立即製備膜以供使用。

為製備表現 $\beta_1$ 及 $\beta_2$ 受體之膜，將細胞小球再懸浮於溶解緩衝液(10 mM HEPES/HCl，10 mM EDTA，pH 7.4，在4°C下)中且使用緊密配合之杜恩斯玻璃均質器(Dounce glass homogenizer)(30衝程)於冰上均質化。

對於蛋白酶敏感性更強之表現 $\beta_3$ 受體之膜，於每50 mL緩衝液(Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)補充有一錠「含有2 mM EDTA之完全蛋白酶抑制劑混合錠劑(Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablet)」之溶解緩衝液(10 mM Tris/HCl，pH 7.4)中將細胞小球均質化。在20,000×g下離心均漿，且藉由如本文所述之再懸浮及離心用溶解緩衝液將所得小球洗滌一次。隨後將最終小球再懸浮於冰冷的結合分析緩衝液(75 mM Tris/HCl(pH 7.4)、12.5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA)中。

藉由Lowry等人，1951, *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265；及Bradford, *Analytical Biochemistry*, 1976, 72, 248-54中所述之方法測定膜懸浮液之蛋白質濃度。所有膜以等分試樣冷凍儲存於-80°C下或立即使用。

#### 實例D

##### 用於測定腎上腺素受體激動劑效能之分析法

使用閃爍板腺昔醯基環化酶活化分析系統(Flashplate Adenylyl Cyclase Activation Assay System)用 [<sup>125</sup>I]-cAMP(NEN SMP004，PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)根據製造商說明以放射性免疫分析格式進行cAMP分析法。對於此分析法，使穩定表現經選殖人類 $\beta_1$ 或 $\beta_2$ 受體之HEK-293細胞株在補充有10% FBS及遺傳黴素(500 µg/mL)之DMEM中生長至接近匯合；或使穩定表現經選殖人類 $\beta_3$ 腎上腺素受體之CHO-K1細胞株在補充有10% FBS及遺傳黴素(250 µg/mL)之Hams F-12培養基中生長至接近匯合。用PBS沖洗細胞且在含有2

mM EDTA或胰蛋白酶-EDTA溶液(0.05%胰蛋白酶/0.53 mM EDTA)之dPBS(杜貝卡氏磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline)，無CaCl<sub>2</sub>及MgCl<sub>2</sub>)中脫離。以Coulter細胞計數器對細胞計數後，藉由在1,000 rpm下離心將細胞粒化且於經預溫至室溫之含有IBMX的刺激緩衝液(PerkinElmer套組)中再懸浮至濃度為 $1.6 \times 10^6$ 至 $2.8 \times 10^6$ 個細胞/毫升。在此分析法中每孔使用約40,000至80,000個細胞。將測試化合物(10 mM，於DMSO中)在Beckman Biomek-2000中稀釋於含有0.1% BSA之PBS中且以100 μM至1 pM範圍內之11種不同濃度測試。將反應在37°C下培育10分鐘且藉由添加100 μL含有[<sup>125</sup>I]-cAMP(NEN SMP004，PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)之冷偵測緩衝液終止反應。基於對樣品及cAMP標準物所觀測之計數如製造商之使用者手冊中所述計算所產生的cAMP量(皮莫耳/孔)。

藉由利用S型等式用GraphPad Prism套裝軟體(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)進行非線性回歸分析來分析資料。使用Cheng-Prusoff等式(Cheng Y及Prusoff WH., *Biochemical Pharmacology*, 1973, 22, 23, 3099-108)來計算EC<sub>50</sub>值。

在此分析法中，較低EC<sub>50</sub>值意謂測試化合物對所測試受體具有較高功能活性。本發明化合物之hβ<sub>2</sub>功效(EC<sub>50</sub>)資料展示於表III中。

## 實例E

### 艾因托芬分析法

此分析法量測測試化合物在大鼠中針對乙醯甲膽鹼(methacholine, MCh)誘發之支氣管收縮提供支氣管保護的能力。

對於所有研究使用體重介於200 g與350 g之間的雄性Sprague-Dawley大鼠(Harlan, Indianapolis, IN)。

使用5 mL給藥溶液在餅形吸入腔室(R+S Molds, San Carlos, CA)中經10分鐘時期藉由吸入(IH)給與測試化合物或媒劑(無菌去離子

水)。使大鼠暴露於氣霧劑中，該氣霧劑係自在22 psi壓力下由Bioblend(5% CO<sub>2</sub>/95%大氣)驅動之22F51型LC Star噴霧器裝置(PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA)產生。除非另外說明，否則向大鼠投與100 μg測試化合物。

在預定時間點，利用腹膜內(IP)注射120 mg/kg依那汀(inactin)(硫代丁比妥(thiobutabarbital))將大鼠麻醉。若動物對身體刺激(例如夾腳趾)有反應，則投與補充劑量(40 mg/kg，IP)。將手術部位剃毛且在頸部腹面作出1-2 cm之中線切口。分離出頸靜脈且插入經鹽水填充之聚乙烯導管(PE-50)以允許靜脈內輸注MCh。自由切開氣管且插入14G針(#NE-014，Small Parts, Miami Lakes, FL)。安置好氣管插管後，使用設定為每100 g體重1 mL之搏動量(但不超過2.5 mL體積)及每分鐘90次搏動之速率的呼吸器(683型，Harvard Apparatus, Inc., MA)使各大鼠通氣。沿呼吸器呼氣管道安置T形連接器以允許使用連接至Biopac(TSD 137C)預放大器之Biopac傳感器量測通氣壓力(VP)之變化。使用加熱墊將體溫維持在37°C。

使用Acknowledge資料收集軟體(Santa Barbara, CA)記錄VP變化。收集基線值持續至少2.5分鐘。隨後利用非累積性靜脈內(IV)輸注40 μg/kg及80 μg/kg MCh對大鼠激發。自注射泵(sp210iw，World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL)以2 mL/kg/min之速率靜脈內輸注MCh持續2.5分鐘，其中兩次MCh劑量之間間隔2分鐘。以相對於對照動物之MCh反應抑制%來表示經治療動物中通氣壓力之變化(cm H<sub>2</sub>O)。

在此分析法中可使用諸如組織胺及乙醯膽鹼之其他支氣管收縮劑來替代MCh。另外，可使用天竺鼠替代大鼠。

在此分析法中，較高MCh反應抑制%表明測試化合物提供較大支氣管保護作用。在24小時大於或等於30%之抑制作用指示作用持續時

間長。本發明化合物之支氣管保護資料展示於表III中。

表III

ID 編 號	$hM_3$ $K_i$ (nM) <sup>1</sup>	$h\beta_2$ $EC_{50}$ (nM) <sup>2</sup>	24小時 之支氣 管保護 <sub>3</sub>	ID 編 號	$hM_3$ $K_i$ (nM) <sup>1</sup>	$h\beta_2$ $EC_{50}$ (nM) <sup>2</sup>	24小時 之支氣 管保護 <sub>3</sub>
I-1	0.1	3	nd	I-2	0.1	1	否
I-3	0.1	1	是	I-4	0.1	2	是
I-5	0.1	1	是	I-6	0.1	1	是
I-7	0.1	1	是	I-8	0.1	1	是
I-9	0.1	6	nd	I-10	0.1	1	是
I-11	0.1	1	是	I-12	0.1	1	否
I-13	0.1	1	是	I-14	0.1	1	是
I-15	0.1	1	是	I-16	0.1	1	是
I-17	0.1	1	是	I-18	0.1	1	是
I-19	0.1	1	是	I-20	0.1	1	是
I-21	0.1	1	是	I-22	0.1	1	是
I-23	0.1	1	是	I-24	0.1	1	是
I-25	0.1	1	是	I-26	0.2	1	是
I-27	0.1	1	否	I-28	0.2	1	否
I-29	0.1	1	否	I-30	0.2	1	否
I-31	0.2	1	是	I-32	0.1	1	否

ID 編 號	$hM_3$ $K_i$ (nM) <sup>1</sup>	$h\beta_2$ $EC_{50}$ (nM) <sup>2</sup>	24小時 之支氣 管保護 3	ID 編 號	$hM_3$ $K_i$ (nM) <sup>1</sup>	$h\beta_2$ $EC_{50}$ (nM) <sup>2</sup>	24小時 之支氣 管保護 3
I-33	0.2	1	否	I-34	0.1	1	是
I-35	0.2	1	是	I-36	0.2	1	是
I-37	0.2	1	否	I-38	0.2	1	否
I-39	0.2	1	否	I-40	0.1	1	是
I-41	0.3	1	否	I-42	0.2	1	否
I-43	0.1	1	是	I-44	0.1	1	否
I-45	0.2	1	否	I-46	0.1	1	是
I-47	0.2	3	nd	I-48	0.3	1	是
I-49	0.1	1	是	I-50	0.4	nd	nd
I-51	0.2	1	nd	I-52	0.2	1	否
I-53	0.1	1	否	I-54	0.2	2	nd
I-55	0.2	1	是	I-56	0.2	1	否
I-57	0.1	1	nd	I-58	0.2	1	nd
I-59	0.1	3	nd	I-60	0.1	3	nd
I-61	0.1	1	是	I-62	0.1	1	是
I-63	0.1	1	nd	I-64	0.3	1	否
I-65	0.1	1	是	I-66	0.2	1	否
I-67	0.1	1	是	I-68	0.1	1	是

ID 編 號	$hM_3$ $K_i$ (nM) <sup>1</sup>	$h\beta_2$ $EC_{50}$ (nM) <sup>2</sup>	24小時 之支氣 管保護 <sup>3</sup>	ID 編 號	$hM_3$ $K_i$ (nM) <sup>1</sup>	$h\beta_2$ $EC_{50}$ (nM) <sup>2</sup>	24小時 之支氣 管保護 <sup>3</sup>
I-69	0.1	1	是	I-70	0.3	1	nd
I-71	0.1	1	nd	I-72	0.4	4	nd
I-73	0.2	1	nd	I-74	0.3	2	nd
I-75	0.2	2	nd	I-76	0.3	1	nd
I-77	0.1	1	是	I-78	0.3	1	是
I-79	0.1	1	否	I-80	0.2	1	否
I-81	0.1	1	是	I-82	0.1	1	是
I-83	0.2	2	是	I-84	0.1	1	nd
I-85	0.2	2	是	I-86	0.2	1	是
I-87	0.1	1	是	I-88	0.1	1	是
I-89	0.1	1	是	I-90	0.1	1	nd
I-91	0.2	1	是	I-92	0.2	1	是
I-93	0.8	11	nd	I-94	0.1	1	是
I-95	0.2	1	是	I-96	0.1	3	nd

nd=未測定。

<sup>1</sup>  $hM_3$ 蕈毒鹼受體結合( $K_i$ )(資料捨入至最接近0.1 nM)。

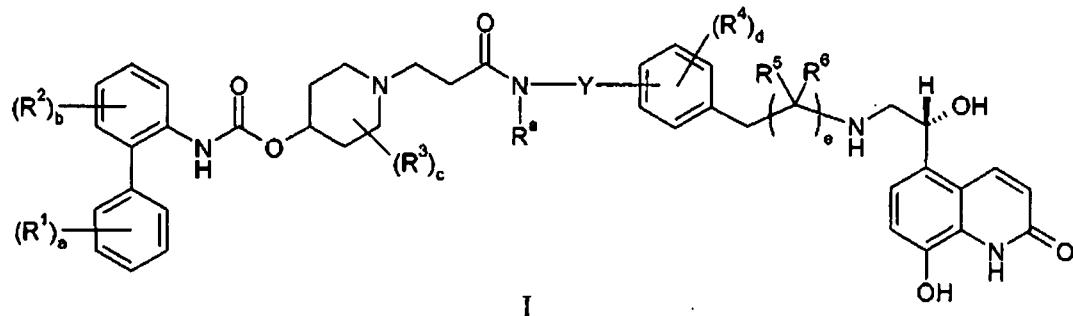
<sup>2</sup>  $h\beta_2$ 腎上腺素受體激動劑效能( $EC_{50}$ )(資料捨入至最接近1 nM)。

<sup>3</sup> 在24小時時存在之支氣管保護作用，例如在大鼠艾因托芬分析法(100 µg)中24小時時之MCh反應抑制≥ 30%。

表III中之資料表明所有測試化合物均具有在0.1 nM至0.8 nM範圍內之hM<sub>3</sub>受體結合(K<sub>i</sub>)值。此外，所有測試化合物均具有在1 nM至11 nM範圍內之hβ<sub>2</sub>功效(EC<sub>50</sub>)值。另外，在大鼠艾因托芬分析法中測試之大多數化合物(使用100 μg測試化合物)在投與後24小時提供顯著支氣管保護作用(對MCh誘發之支氣管收縮的抑制≥30%)。

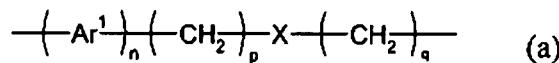
# 申請專利範圍

## 1. 一種式I化合物，



其中

Y為式(a)之基團：



且Y相對於 $-\text{CH}_2\text{---}(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$ -基團連接於伸苯基環之3位或4位；

X係選自 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -及 $-\text{NHC}(\text{O})-$ ；

$\text{Ar}^1$ 係選自伸苯-1,3-基及伸苯-1,4-基，其中該伸苯基未經取代或經1至3個獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 及鹵基之取代基取代；

各 $\text{R}^1$ 係獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、羥基及鹵基；

各 $\text{R}^2$ 係獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 及鹵基；

各 $\text{R}^3$ 係獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基；或兩個 $\text{R}^3$ 基團聯接形成 $\text{C}_{1-3}$ 伸烷基、 $\text{C}_{2-3}$ 伸烯基或環氧乙烷-2,3-二基；

各 $\text{R}^4$ 係獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 及鹵基；

$\text{R}^5$ 係選自氫、甲基及乙基；

$\text{R}^6$ 係選自氫、甲基及乙基；

$\text{R}^a$ 係選自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；

*a*為0、1、2或3；

*b*為0、1、2或3；

*c*為0、1、2、3或4；

*d*為0、1、2或3；

*e*為0或1；

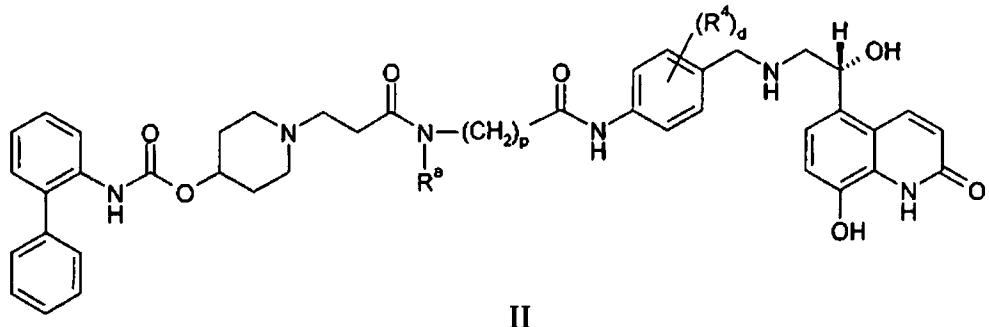
*n*為0或1；

*p*為0、1、2、3、4、5或6；限制條件為當*n*為0時，*p*為1、2、3、4、5或6；

*q*為0、1、2、3、4、5或6；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中Y為-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X-。
3. 如請求項1之化合物，其中Y為-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-。
4. 如請求項1之化合物，其中Y為-Ar<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-。
5. 如請求項1之化合物，其中Y為-Ar<sup>1</sup>-X-。
6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>5</sup>為氫或甲基；且R<sup>6</sup>為氫。
7. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>a</sup>為甲基。
8. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中各R<sup>4</sup>係獨立地選自甲基、甲氧基、氯及氟。
9. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中*a*、*b*及*c*為0。
10. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式II：



或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之化合物，其中

各R<sup>4</sup>係獨立地選自甲基、甲氧基、氯及氟；

R<sup>a</sup>為甲基；

d為0、1或2；且

p為3或4。

12. 如請求項10之化合物，其中

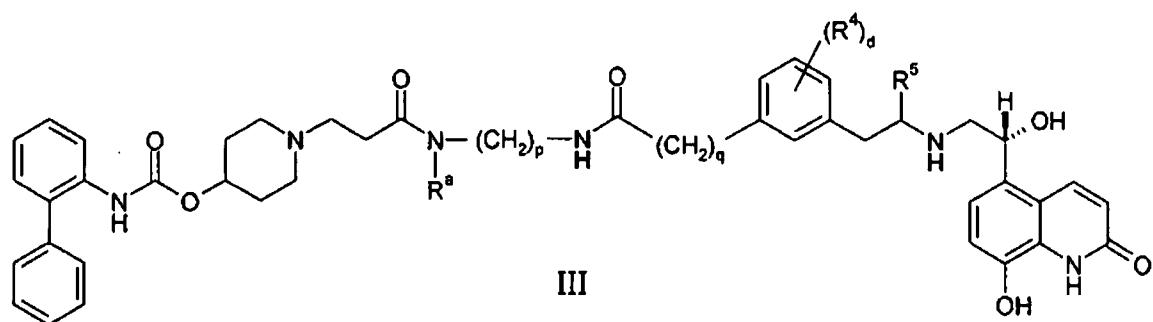
各R<sup>4</sup>係獨立地選自甲基、甲氧基、氯及氟；

R<sup>a</sup>為甲基；

d為0、1或2；且

p為4。

13. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式III：



或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項13之化合物，其中

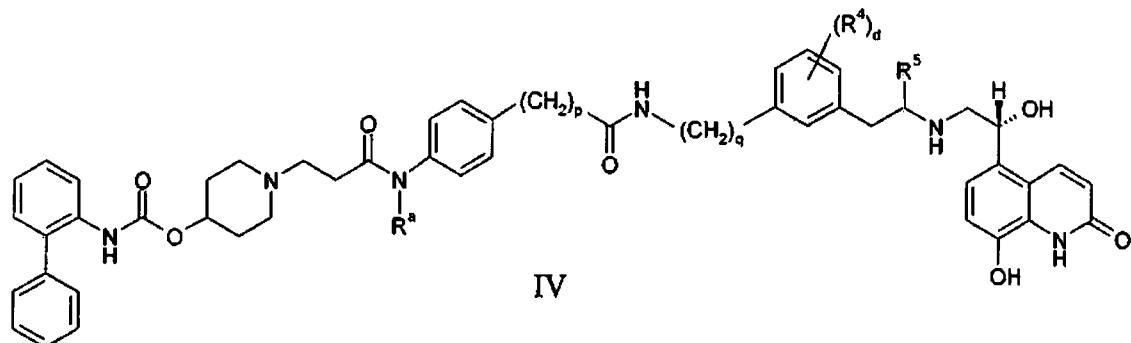
R<sup>5</sup>為甲基；

$R^a$ 為甲基；

$p$ 為3或4；且

$q$ 為1。

15. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式IV：



或其醫藥學上可接受之鹽。

16. 如請求項15之化合物，其中

$R^4$ 係選自甲基、甲氧基及氟；

$R^5$ 為氫或甲基；

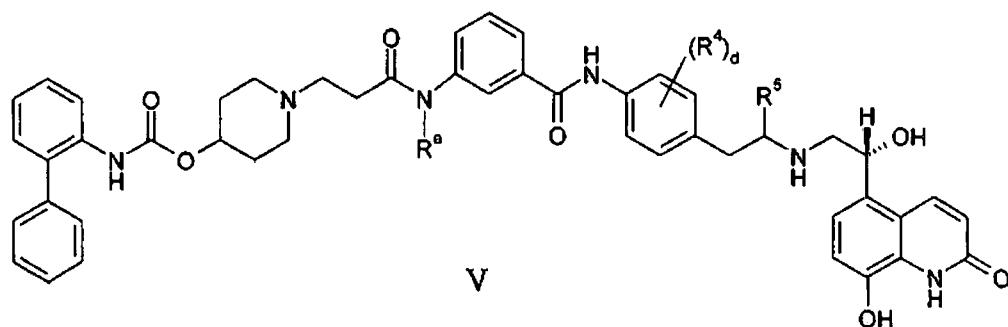
$R^a$ 為甲基；

$d$ 為0或1；

$p$ 為1；且

$q$ 為1或2。

17. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式V：



或其醫藥學上可接受之鹽。

18. 如請求項17之化合物，其中

各 R<sup>4</sup>係獨立地選自甲基、甲氧基、氯及氟；

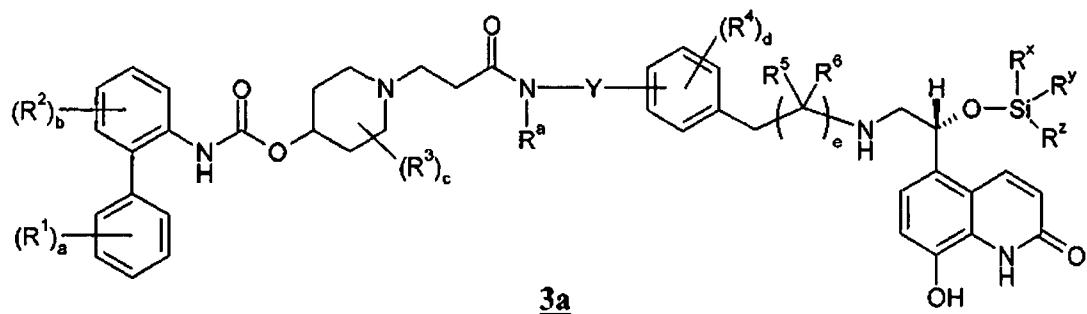
R<sup>5</sup>為氫或甲基；

R<sup>a</sup>為甲基；且

d為0、1或2。

19. 如請求項1之化合物，其中該化合物為聯苯-2-基胺基甲酸1-[2-({3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙醯基胺基]-丙基}甲基胺甲醯基)-乙基]哌啶-4-基酯或其醫藥學上可接受之鹽。
20. 如請求項1之化合物，其中該化合物為聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{{4-([R]-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]甲基}-2,5-二甲基苯基胺甲醯基)丁基]甲基胺甲醯基}乙基)-哌啶-4-基酯或其醫藥學上可接受之鹽。
21. 如請求項1之化合物，其中該化合物為聯苯-2-基胺基甲酸1-(2-{{3-(4-{2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]乙基}苯基胺甲醯基}苯基}甲基胺甲醯基}乙基)哌啶-4-基酯或其醫藥學上可接受之鹽。
22. 如請求項1之化合物，其中該化合物為聯苯-2-基胺基甲酸1-{{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基胺基]丙基}苯基)乙基胺甲醯基]甲基}苯基)-甲基胺甲醯基]乙基}哌啶-4-基酯或其醫藥學上可接受之鹽。
23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑。
24. 如請求項23之醫藥組合物，其中該組合物包含另一治療劑。
25. 如請求項24之醫藥組合物，其中該治療劑為類固醇消炎劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

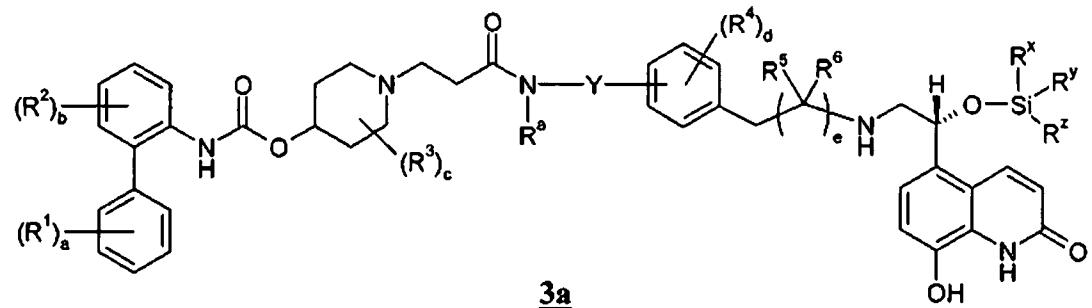
26. 如請求項24之醫藥組合物，其中該類固醇消炎劑為皮質類固醇或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
27. 如請求項1至22中任一項之化合物，其係用於療法中。
28. 如請求項1至22中任一項之化合物，其係用於治療肺部病症。
29. 一種如請求項1至22中任一項之化合物的用途，其係用於製造藥物。
30. 一種如請求項1至22中任一項之化合物的用途，其係用於製造治療肺部病症之藥物。
31. 如請求項28或30之用途，其中該肺部病症為慢性阻塞性肺病或哮喘。
32. 一種用於製備如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的中間化合物，該中間化合物具有式3a：



其中

$R^x$ 及 $R^y$ 係獨立地選自C<sub>1-4</sub>烷基、苯基及-C<sub>1-4</sub>烷基-(苯基)；  
 $R^z$ 係選自C<sub>1-4</sub>烷基、苯基、-C<sub>1-4</sub>烷基-(苯基)及-O-(C<sub>1-4</sub>烷基)；  
或其鹽。

33. 如請求項32之化合物，其中 $R^x$ 及 $R^y$ 為甲基；且 $R^z$ 為第三丁基。
34. 一種製備如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含脫除式3a化合物或其鹽之保護基：



其中  $\text{R}^x$  及  $\text{R}^y$  係獨立地選自  $\text{C}_{1-4}$  烷基、苯基及  $-\text{C}_{1-4}$  烷基-(苯基)；  
且  $\text{R}^z$  係選自  $\text{C}_{1-4}$  烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-4}$  烷基-(苯基)及  $-\text{O}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)。