



(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 201317221 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101132414

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D277/68 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/06

世界智慧財產權組織

PCT/CN2011/079379

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：曹軍 CAO, JUN (CN)；俄柏 伯哈德 ERB, BERNHARD (CH)；菲哈斯特 羅賓 艾拉克 FAIRHURST, ROBIN ALEC (GB)；葛連德瑞 阿諾德 GRANDEURY, ARNAUD (FR)；畠山慎二 HATAKEYAMA, SHINJI (JP)；卡茲克撒克 候伯 麥克戴連娜 KOZICZAK-HOLBRO, MAGDALENA (PL)；賴新忠 LAI, XINZHONG (CN)；路司丹伯格 菲力浦 LUSTENBERGER, PHILIPP (CH)；瑞貝席爾 貝德 RIEBESEHL, BERND (DE)；塔菲李 尼可拉 TUFILLI, NICOLA (IT)；優兒瑞其 湯瑪士 ULLRICH, THOMAS (AT)；吳祥 WU, XIANG (CN)；周建光 ZHOU, JIANGUANG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：7 共 97 頁

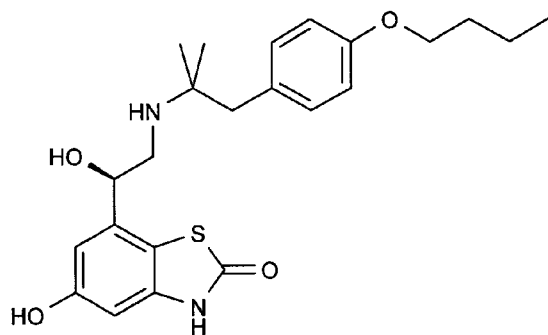
(54)名稱

苯并噻唑酮化合物

BENZOTHAZOLONE COMPOUND

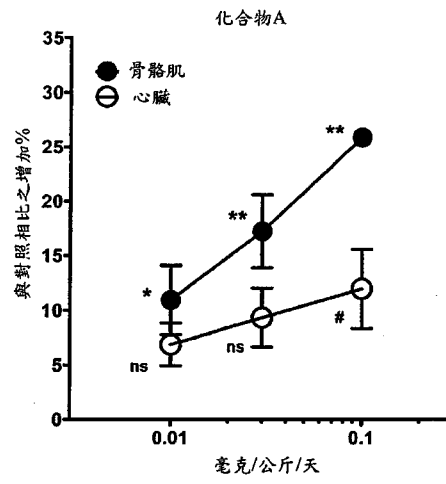
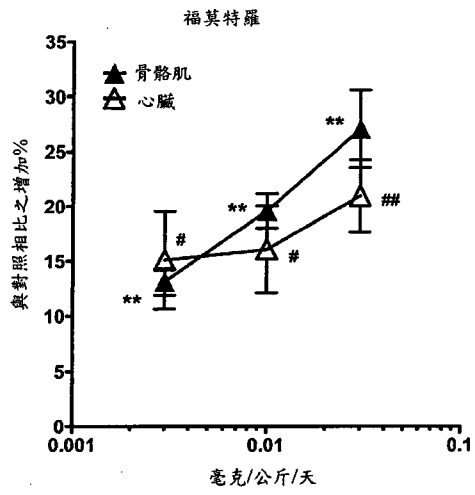
(57)摘要

本發明提供一種式(I)化合物，呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式，



(I)

一種製造本發明化合物之方法，及其治療用途。本發明進一步提供藥理學活性劑之組合及醫藥組合物。





(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 201317221 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101132414

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D277/68 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/06

世界智慧財產權組織

PCT/CN2011/079379

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：曹軍 CAO, JUN (CN)；俄柏 伯哈德 ERB, BERNHARD (CH)；菲哈斯特 羅賓 艾拉克 FAIRHURST, ROBIN ALEC (GB)；葛連德瑞 阿諾德 GRANDEURY, ARNAUD (FR)；畠山慎二 HATAKEYAMA, SHINJI (JP)；卡茲克撒克 候伯 麥克戴連娜 KOZICZAK-HOLBRO, MAGDALENA (PL)；賴新忠 LAI, XINZHONG (CN)；路司丹伯格 菲力浦 LUSTENBERGER, PHILIPP (CH)；瑞貝席爾 貝德 RIEBESEHL, BERND (DE)；塔菲李 尼可拉 TUFILLI, NICOLA (IT)；優兒瑞其 湯瑪士 ULLRICH, THOMAS (AT)；吳祥 WU, XIANG (CN)；周建光 ZHOU, JIANGUANG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：7 共 97 頁

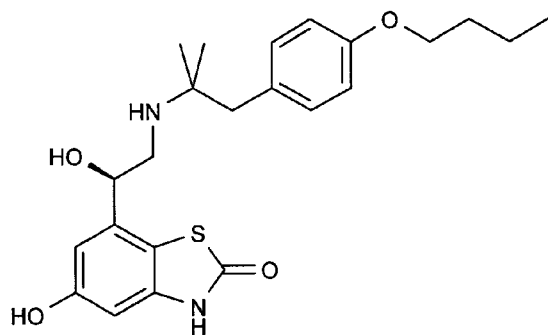
(54)名稱

苯并噻唑酮化合物

BENZOTHAZOLONE COMPOUND

(57)摘要

本發明提供一種式(I)化合物，呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式，



(I)

一種製造本發明化合物之方法，及其治療用途。本發明進一步提供藥理學活性劑之組合及醫藥組合物。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101132414

※ 申請日：101.9.5

※IPC 分類：C07D277/68 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P21/00 (2006.01)

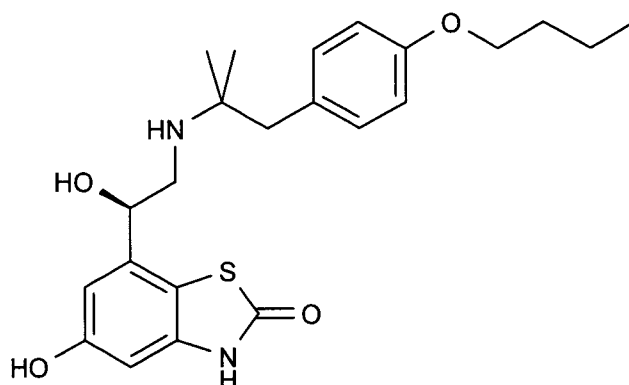
一、發明名稱：(中文/英文)

苯并噻唑酮化合物

BENZOTHAZOLONE COMPOUND

二、中文發明摘要：

本發明提供一種式(I)化合物，呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式，

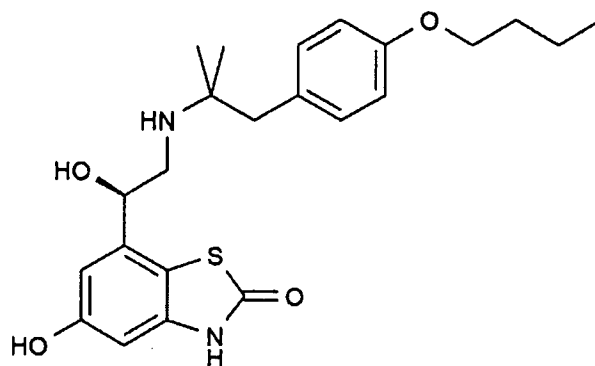


(I)

一種製造本發明化合物之方法，及其治療用途。本發明進一步提供藥理學活性劑之組合及醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



(I)

a method for manufacturing the compound of the invention, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and pharmaceutical compositions.

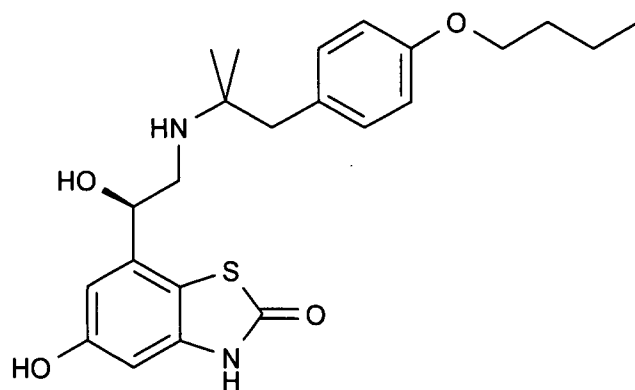
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種苯并噻唑酮化合物，其製備方法，其作為 β -2腎上腺素受體促效劑之醫學用途，及包含其之藥劑、醫藥組合物及組合。

【先前技術】

苯并噻唑酮化合物作為 β -2腎上腺素受體促效劑描述於WO 2004/16601及WO 2006/056471中。WO 2005/110990亦描述苯并縮合雜環作為 β -2促效劑。

雖然 β -2促效劑的支氣管擴張性質早已為人所知，但亦已知其具有導致骨骼肌肥大之能力。

大量研究集中於 β -2促效劑之同化性質在緩解肌肉萎縮及改善肌肉功能方面的治療應用。然而，此類化合物亦會導致不合需要的副作用，包括不利心血管相關事件的風險提高。因此，在肌肉萎縮疾病中使用 β -2促效劑迄今受心臟肥大之限制且對心血管功能有潛在有害影響。

需要提供新穎的 β -2促效劑作為良好藥物候選物。詳言之，新穎的 β -2促效劑應有效結合至 β -2腎上腺素受體，同時展示對其他受體，諸如 β -1腎上腺素受體、 α -1A腎上腺素受體或5HT_{2C}受體之極小親和力，且展示作為促效劑之功能活性。其在代謝上應為穩定的且具有有利藥物動力學性質。其應為無毒的且幾乎不顯示副作用，詳言之，比已知市售 β -2促效劑(諸如福莫特羅(formoterol))更少的心臟副作用。此外，理想藥物候選物將以穩定、非吸濕性且容

易調配之物理形式存在。

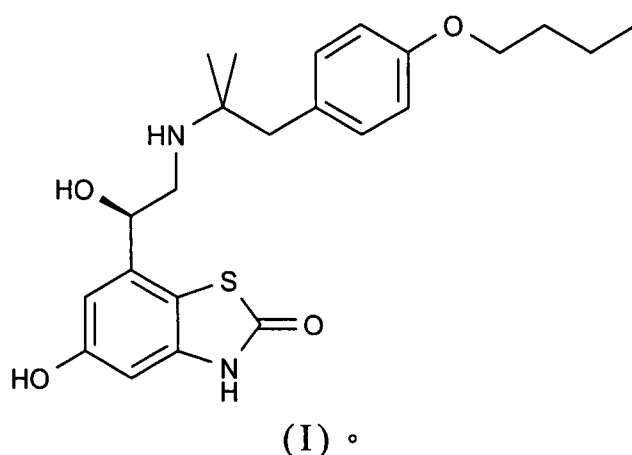
本發明化合物為選擇性 β -2促效劑。詳言之，其展示與諸如福莫特羅之已知 β -2促效劑相比對 β -2腎上腺素受體之親和力提高，大於其對 β -1腎上腺素受體或 α -1A腎上腺素受體之親和力。驚人的是，其亦展示與其外消旋體或其相對映異構體相比，對血清素受體(5HT_{2c})之較低親和力及在5HT_{2c}表現細胞中之較低功能效能，表明其不影響運動活性及食物攝入，否則可能造成體重下降，從而潛在地抵消 β -2促效劑誘導之骨骼肌肥大。5HT_{2c}受體促效劑對能量攝入及體重之副作用由J. Halford及J. Harrold在Handb Exp Pharmacol. 2012; (209) 349-56中描述。

【發明內容】

本發明化合物因此潛在地適用於治療多種病症，尤其適用於治療或預防肌肉萎縮疾病，諸如肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症。

惡病質之治療亦為預期用途。所有惡病質形式均潛在地可用本發明化合物治療，包括例如癌症惡病質。

因此，在本發明之第一態樣中，提供一種呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物，其為



本發明化合物為(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

以下為本發明之實施例：

實施例1：一種根據本發明之第一態樣之化合物。

實施例2：如實施例1之化合物，其為呈自由形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

實施例3：如實施例1之化合物，其為呈乙酸鹽形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

實施例4：如實施例1之化合物，其為呈乙醇酸鹽形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

實施例5：一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如實施例1至4中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

實施例6：如實施例5之醫藥組合物，其中醫藥學上可接受之載劑之一為苯甲醇。

實施例7：一種組合，其包含治療有效量之如實施例1至4中任一項之化合物及一或多種治療學活性助劑。

實施例8：一種治療或預防肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例1至4中任一項之化合物。

實施例9：如實施例8之方法，其中該化合物藉由皮下輸

注投與。

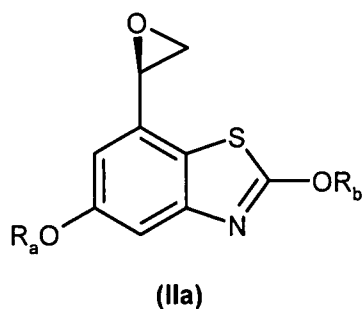
實施例10：如實施例1至4中任一項之化合物，其用作藥劑。

實施例11：如實施例1至4中任一項之化合物，其用於治療或預防肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症。

實施例12：一種如實施例1至4中任一項之化合物的用途，其用於製造供治療或預防肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症用之藥劑。

實施例13：一種用於製造呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物之方法，其包括以下步驟：

- a) 使呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(IIa)化合物與2-(4-丁氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺反應

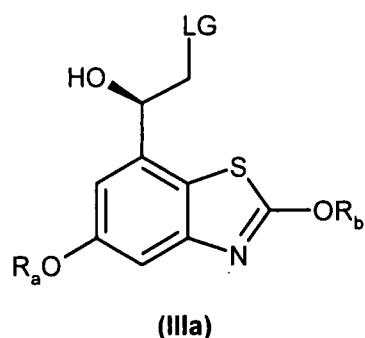


其中 R_a 及 R_b 為保護基；

- b) 裂解視情況存在之保護基；
c) 回收由此獲得的呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物。

實施例14：如實施例13之用於製造呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物之方法，其中化合物(IIa)藉由使呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(IIIa)

化合物與鹼及視情況存在的相轉移催化劑反應而獲得



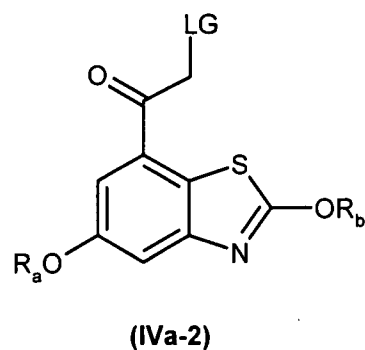
其中 R_a 及 R_b 為保護基且 LG 為脫離基。

實施例 15：如實施例 14 之方法，其中該鹼為碳酸鉀。

實施例 16：如實施例 14 之方法，其中該鹼為氫氧化鈉。

實施例 17：如實施例 14 至 16 中任一項之方法，其中該相轉移催化劑為碘化四丁基銨。

實施例 18：如實施例 14 至 17 之用於製造呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (I) 化合物之方法，其中化合物 (IIIa) 藉由立體選擇性還原呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (IVa-2) 化合物而獲得



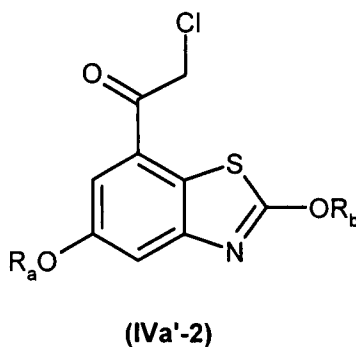
其中 R_a 及 R_b 為保護基且 LG 為脫離基。

實施例 19：如實施例 18 之方法，其中該立體選擇性還原係用 $[N-[(1S,2S)-2-(\text{胺基}-\kappa N)-1,2\text{-二苯基乙基}]-4\text{-甲基苯磺醯胺基}-\kappa N]$ 銨 $[(1,2,3,4,5,6-\eta)-1\text{-甲基}-4-(1\text{-甲基乙基})\text{苯}]-\text{鈦}$

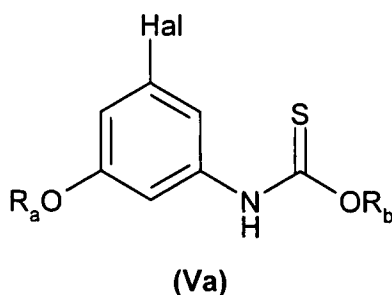
(RuCl(對-甲-異丙苯))[(S,S)-Ts-DPEN])進行。

實施例 20：如實施例 18 或 19 之方法，其中 LG 為氯。

實施例 21：如實施例 20 之方法，其中呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的化合物 (IVa'-2)



藉由使呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (Va) 化合物與 2-氯-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺在強鹼存在下反應而獲得，



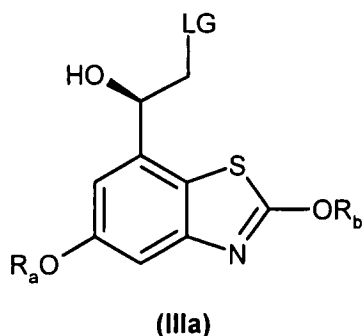
其中 R_a 及 R_b 為保護基且 Hal 為鹵素。

實施例 22：如實施例 21 之方法，其中該強鹼為第三丁基鋰。

實施例 23：一種用於製造呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (I) 化合物之方法，其包括以下步驟：

a) 使呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (IIIa)

化合物與 2-(4-丁氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺反應



其中 R_a 及 R_b 為保護基且 LG 為脫離基；

b) 裂解仍存在之任何保護基；

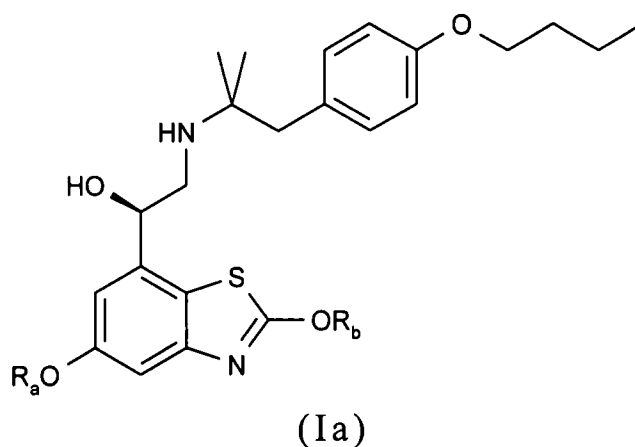
c) 回收由此獲得的呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (I) 化合物。

實施例 24：如實施例 23 之方法，其中 LG 為氯或對甲苯磺醯基。

實施例 25：如實施例 13 至 24 中任一項之方法，其中 R_a 為第三丁基。

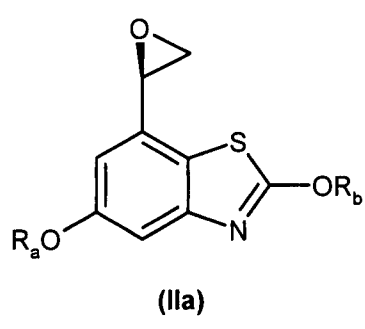
實施例 26：如實施例 13 至 25 中任一項之方法，其中 R_b 為異丙基。

實施例 27：一種呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (Ia) 化合物



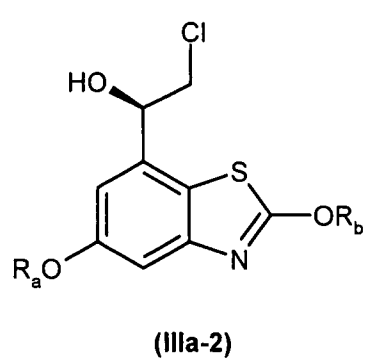
其中 R_a 及 R_b 為保護基。

實施例 28：一種呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (IIa) 化合物



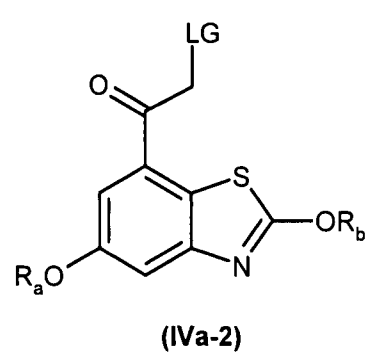
其中 R_a 及 R_b 為保護基。

實施例 29：一種呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (IIIa-2) 化合物



其中 R_a 及 R_b 為保護基。

實施例 30：一種呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (IVa-2) 化合物



其中 R_a 及 R_b 為保護基且 LG 為脫離基。

實施例 31：如實施例 30 之化合物，其中 LG 為氯。

實施例 32：如實施例 27 至 31 中任一項之化合物，其中 R_a 為第三丁基。

實施例 33：如實施例 27 至 32 中任一項之化合物，其中 R_b 為異丙基。

【實施方式】

除非另外規定，否則術語「本發明化合物(compound of the present invention)」、「本發明化合物(compound of the invention)」或「化合物 A」係指式(I)化合物、該化合物之鹽、該化合物或鹽之水合物或溶劑合物、以及互變異構體及同位素標記化合物(包括氘取代)。本發明化合物進一步包含式(I)化合物及其鹽之多晶型物。

如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。

如本文所用，根據 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系統來指定絕對立體化學。當化合物為純對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學可由 *R* 或 *S* 指定。絕對組態未知之解析化合物可視其在鈉 D 線之波長下使平面偏振光旋轉之方向(右旋或左旋)而指定為(+)或(-)。化合物之任何不對稱原子(例如碳或其類似物)可以外消旋或對映異構性增濃形式存在，例如(*R*)-、(*S*)-或(*R,S*)-組態。立體異構體之外消旋 50:50 混合物係指定為(*R,S*)且對映異構性增濃形式指定為(*R*)比(*S*)之對映異構性過量或(*S*)比(*R*)形式之對映異構性過量。對映異構性過量

通常由以下方程式表示： $ee=((m1-m2)/(m1+m2))*100\%$ ，其中 $m1$ 及 $m2$ 表示各別對映異構形式 R 及 S 之質量。

本發明化合物含有一個不對稱中心，其根據絕對立體化學而定義為 (R) 。其相應的對映異構體定義為 (S) ，該對映異構體為活性較低之形式。

在本發明之某些實施例中，不對稱原子具有至少 95、98 或 99% 之 (R) -組態對映異構性過量。

因此，在本發明之一個實施例中，提供 (R) -7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽(例如其乙酸鹽或乙醇酸鹽)，呈至少 95% 對映異構性過量。

在本發明之另一實施例中，提供 (R) -7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽(例如其乙酸鹽或乙醇酸鹽)，呈至少 98% 對映異構性過量。

在本發明之又一實施例中，提供 (R) -7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽(例如其乙酸鹽或乙醇酸鹽)，呈至少 99% 對映異構性過量。

在本發明之一個實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之 (R) -7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽(例如其乙酸鹽或乙醇酸鹽)及一或多種醫藥學上可接受之載劑，其中 (R) -7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-

甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽以至少95%對映異構性過量形式存在。

在本發明之另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽(例如其乙酸鹽或乙醇酸鹽)及一或多種醫藥學上可接受之載劑，其中(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽以至少98%對映異構性過量形式存在。

在本發明之又一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽(例如其乙酸鹽或乙醇酸鹽)及一或多種醫藥學上可接受之載劑，其中(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽以至少99%對映異構性過量形式存在。

本發明化合物含有一個不對稱中心，其根據絕對立體化學而定義為(R)。其相應的對映異構體定義為(S)。

視起始物質之選擇及用於化學合成之程序而定，化合物可以可能的異構體之一或其混合物形式存在，例如呈純光學異構體或呈異構體混合物(諸如外消旋體)形式。可使用

對掌性合成組元或對掌性試劑製備或使用習知技術解析光學活性 (*R*)-及 (*S*)-異構體。意欲包括本發明化合物之所有互變異構形式。

因此，如本文所用，本發明化合物可呈互變異構體或其混合物形式。

任何所得終產物或合成中間體之外消旋體均可藉由已知方法解析為光學對映體，例如藉由分離用光學活性酸或鹼所得之其非對映異構鹽及釋放光學活性酸性或鹼性化合物。詳言之，鹼性部分可因此用於將本發明化合物解析成其光學對映體，例如藉由由光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽的分步結晶。外消旋或對映異構性增濃產物亦可藉由對掌性層析法，例如高壓液相層析法(HPLC)，使用對掌性吸附劑來解析。

如本文所用，術語「鹽(salt)」或「鹽(salts)」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」特定言之包括「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及性質且通常在生物學上或其他方面合乎需要之鹽。本發明之式I化合物能夠用已確定酸藉助於側鏈中鹼性胺基之存在而形成特徵性鹽。其亦能夠用已確定鹼藉助於雜環部分中兩個酸性基團(苯酚；噻唑酮環)之存在而形成特徵性鹽。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可以無機酸及有機酸形成，

例如乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、乙醇酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶甲酸鹽、茶磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥茶酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

在本發明之一個實施例中，提供呈乙酸鹽、苯甲酸鹽、樟腦酸鹽、反丁烯二酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽或羥茶甲酸鹽形式的(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

在本發明之一個特定實施例中，提供呈乙酸鹽形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

在本發明之另一特定實施例中，提供呈乙醇酸鹽形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

可用於產生鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、

硝酸、磷酸及類似酸。

可用於產生鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及其類似酸。

醫藥學上可接受之鹼加成鹽可以無機鹼及有機鹼形成。

可用於產生鹽之無機鹼包括例如銨鹽及來自週期表第I行至第XII行之金屬。在某些實施例中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂及鐵；尤其適合鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

可用於產生鹽之有機鹼包括例如一級胺、二級胺及三級胺；經取代之胺，包括天然產生之經取代之胺；環胺；鹼離子交換樹脂及其類似物。某些有機胺包括異丙胺、苺星(benzathine)、膽酸鹽(cholinate)、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪及緩血酸胺。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自鹼性或酸性部分合成。一般而言，此等鹽可藉由使化合物之自由酸形式與化學計量之量的適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應或藉由使化合物之自由鹼形式與化學計量之量的適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或在有機溶劑中或在二者之混合物中進行。一般而言，在可實行時，需要使用非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。其他適合鹽之清單可見於例如以下文獻中：「Remington's

Pharmaceutical Sciences」，第 20 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」，Stahl及 Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

此外，本發明化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲得，或包括用於其結晶之其他溶劑。本發明化合物可固有地或有意與醫藥學上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物；因此，本發明意欲涵蓋溶劑合物及非溶劑合物形式。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)與一或多個溶劑分子之分子複合物。此等溶劑分子為醫藥技術中常用之溶劑分子，已知其對於接受者無害，例如水、乙醇及其類似物。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。

本發明化合物(包括其鹽、水合物及溶劑合物)可固有地或有意形成多晶型物。

在本發明之一個實施例中，提供呈結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

在本發明之另一實施例中，提供呈結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽。

在本發明之又一實施例中，提供呈結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽。

在本發明之一個實施例中，提供實質上純形式之結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

在本發明之另一實施例中，提供實質上純形式之結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽。

在本發明之又一實施例中，提供實質上純形式之結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽。

如本文所用，「實質上純」當參考結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮或其醫藥學上可接受之鹽使用時意謂具有大於90重量%之純度，包括大於90、91、92、93、94、95、96、97、98及99重量%，且亦包括等於約100重量%之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮，以該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之重量計。

反應雜質及/或加工雜質之存在可藉由此項技術中已知的分析技術確定，諸如層析法、核磁共振光譜法、質譜法或紅外光譜法。

在一個更集中態樣中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有至少一個、兩個或三個具有選自以

下之折射 2θ 角度值之峰：8.5、13.3、13.9、14.4、15.2、17.2、17.5、18.1、21.3及22.5°，更特定言之，其中該等值加或減0.2° 2θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有折射 2θ 角度值為15.2°之峰，更特定言之，其中該值加或減0.2° 2θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有折射 2θ 角度值為18.1°之峰，更特定言之，其中該值加或減0.2° 2θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有折射 2θ 角度值為22.5°之峰，更特定言之，其中該值加或減0.2° 2θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案與圖5中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。詳情參見實例5。

在另一態樣中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-

(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽，當使用 CuK_α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有至少一個、兩個或三個具有選自以下之折射 2θ 角度值之峰：8.8、11.5、16.4、17.6、18.2、19.6、20.1、20.8及21.1°，更特定言之，其中該等值加或減0.2° 2θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽，當使用 CuK_α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有折射 2θ 角度值為8.8°之峰，更特定言之，其中該值加或減0.2° 2θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽，當使用 CuK_α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有折射 2θ 角度值為16.4°之峰，更特定言之，其中該值加或減0.2° 2θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽，當使用 CuK_α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有折射 2θ 角度值為20.8°之峰，更特定言之，其中該值加或減0.2° 2θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽，當使用 CuK_α 輻射量測時，

其X射線粉末繞射圖案與圖6中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。詳情參見實例6。

在又一態樣中，本發明係關於結晶形式之(*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有至少一個、兩個或三個具有選自以下之折射2 θ 角度值之峰：8.7、11.6、16.1、18.0、19.8、20.7及21.1°，更特定言之，其中該等值加或減0.2° 2 θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有折射2 θ 角度值為18.0°之峰，更特定言之，其中該值加或減0.2° 2 θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有折射2 θ 角度值為19.8°之峰，更特定言之，其中該值加或減0.2° 2 θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案具有折射2 θ 角度值為20.7°之峰，更特定言之，其中該值加或減0.2° 2 θ 。

在一個實施例中，本發明係關於結晶形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽，當使用CuK α 輻射量測時，其X射線粉末繞射圖案與圖7中所示之X射線粉末繞射圖案實質上相同。詳情參見實例7。

術語「實質上相同」提及X射線繞射峰位置時意謂典型的峰位置，且考慮強度變化。例如，熟習此項技術者應瞭解峰位置(2 θ)將顯示一定的裝置間變化性，典型地多達0.2°。此外，熟習此項技術者應瞭解相對峰強度應顯示裝置間變化性以及歸因於結晶度、較佳定向、所製備之樣品表面及熟習此項技術者已知之其他因素的變化性，且僅應視為定性量度。

一般技術者亦應瞭解，X射線繞射圖案可在有量測誤差下獲得，量測誤差視所用量測條件而定。特定而言，通常已知X射線繞射圖案中之強度視所用量測條件而定可波動。應進一步理解，相對強度亦可視實驗條件而變化，且因此不應考慮強度之準確等級。另外，習知X射線繞射圖案之繞射角之量測誤差通常為約5%或5%以下，且當與上述繞射角有關時，應考慮該量測誤差程度。因此，應瞭解，本發明之晶體形式不限於提供與本文所揭示之附圖5、6及7中所描繪之X射線繞射圖案完全相同之X射線繞射圖案的晶體形式。提供與附圖5、6及7中所揭示之X射線繞射圖案實質上相同的X射線繞射圖案之任何晶體形式均屬於本發明之範疇內。確定X-射線繞射圖案實質上相同之能

力處於一般技術者之範圍內。

本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶化溶劑可經同位素取代(例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO)的彼等溶劑合物。

本文所示之化學式亦欲表示未經標記形式以及經同位素標記形式之化合物。經同位素標記之本發明化合物具有本文所示之化學式描繪之結構，但一或多個原子經具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括如本文所定義之各種經同位素標記化合物，例如其中存在諸如 3H 及 ^{14}C 之放射性同位素或其中存在諸如 2H 及 ^{13}C 之非放射性同位素的化合物。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(使用 ^{14}C)；反應動力研究(使用例如 2H 或 3H)；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或患者之放射性治療。特別地， ^{18}F 或經標記之化合物可特別合乎PET或SPECT研究之需要。經同位素標記之式(I)化合物一般可由熟習此技術者已知之習知技術或由類似於隨附實例中所述之方法，使用適當經同位素標記之試劑替代先前所用之非標記試劑來製備。

此外，以較重同位素，尤其氘(亦即 2H 或 D)取代可得到某些由較大代謝穩定性產生之治療優勢，例如活體內半衰

期增加或劑量需求減小或治療指數改良。應理解，在此情形下，氙被視為式(I)化合物之取代基。該較重同位素(特別是氙)之濃度可由同位素增濃因子定義。本文所用之術語「同位素增濃因子」意謂特定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若本發明化合物中之取代基表示為氙，則該化合物中各指定氙原子的同位素增濃因子為至少3500(各指定之氙原子有52.5%氙併入)、至少4000(60%氙併入)、至少4500(67.5%氙併入)、至少5000(75%氙併入)、至少5500(82.5%氙併入)、至少6000(90%氙併入)、至少6333.3(95%氙併入)、至少6466.7(97%氙併入)、至少6600(99%氙併入)或至少6633.3(99.5%氙併入)。

本發明化合物能夠與適合共晶體形成劑形成共晶體。此等共晶體可藉由已知共晶體形成程序自式(I)化合物製備。該等程序包括在溶液中將式(I)化合物與共晶體形成劑一起在結晶條件下研磨、加熱、共昇華、共熔融或接觸，及分離由此形成之共晶體。適合的共晶體形成劑包括 WO 2004/078163 中所述之共晶體形成劑。因此，本發明進一步提供包含式(I)化合物之共晶體。

如本文所用，如熟習此項技術者已知，術語「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗料、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料及其類似物及其組合(參看例如 Remington's

Pharmaceutical Sciences，第18版 Mack Printing Company, 1990，第1289-1329頁)。除了在任何習知載劑與活性成分不相容之情況下之外，涵蓋其在治療或醫藥組合物中之用途。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指將引起個體之生物學或醫藥反應之本發明化合物之量，例如降低或抑制酶或蛋白質活性，或緩解症狀，減輕病狀，減緩或延緩疾病進展或預防疾病等。在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物之量，當投與個體時有效地(1)至少部分減輕、抑制、預防及/或緩解與 β -2腎上腺素受體活性相關之病狀或病症或疾病；或(2)提高或促進 β -2腎上腺素受體活性。

在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當投與細胞或組織或非細胞生物物質或培養基時可有效地至少部分提高或促進 β -2腎上腺素受體活性的本發明化合物之量。如上述實施例中關於 β -2腎上腺素受體所說明的術語「治療有效量」之含義亦以相同含義用於任何其他相關蛋白質/肽/酶，諸如IGF-1模擬物或ActRIIB/肌肉抑制素阻斷劑及其類似物。

如本文所用，術語「個體」係指動物。動物通常為哺乳動物。個體亦係指例如靈長類動物(例如人類，男性或女性)、母牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚類、鳥類及其類似物。在某些實施例中，個體為靈長類動物。在其他實施例中，個體為人類。

如本文所用，術語「抑制 (inhibit)」、「抑制 (inhibition)」或「抑制 (inhibiting)」係指減輕或遏止既定病狀、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

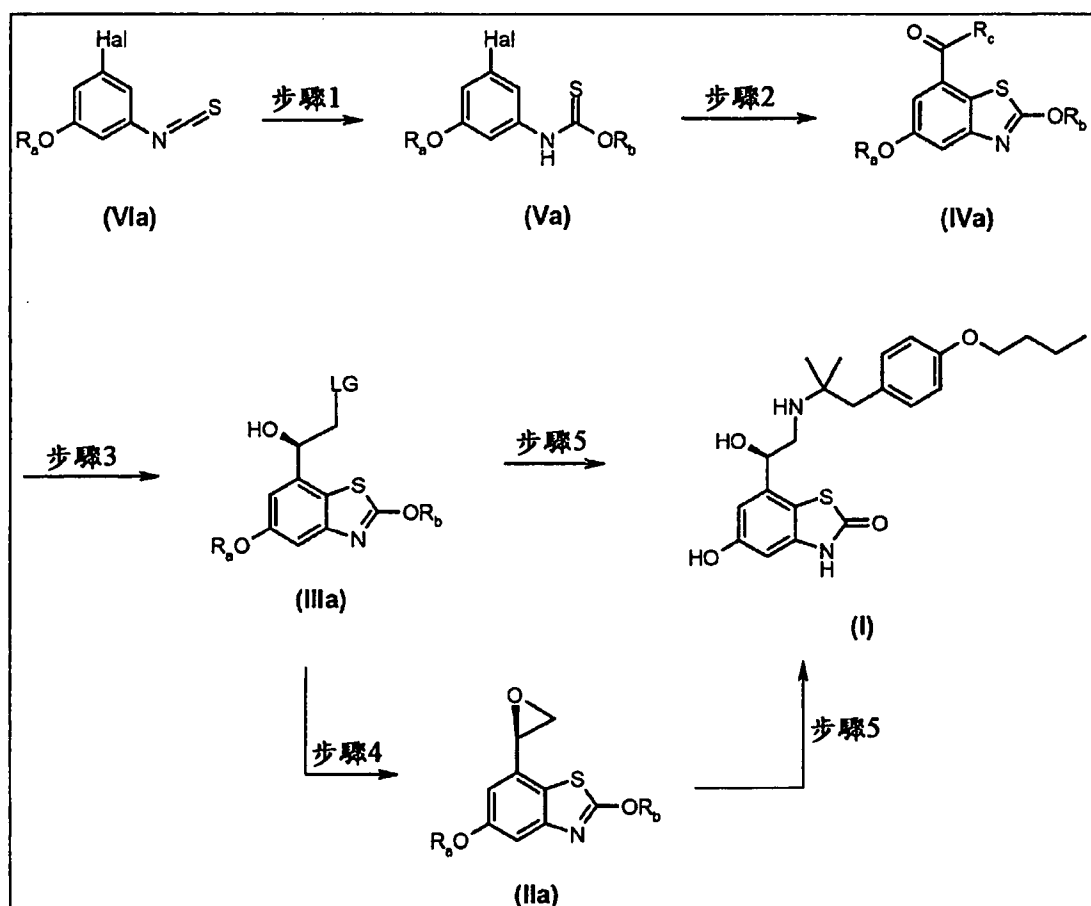
如本文所用，在一個實施例中，術語「治療 (treat)」、「治療 (treating)」或「治療 (treatment)」任何疾病或病症係指緩解疾病或病症 (亦即減緩或阻止或減慢疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療」係指緩解或改善至少一種身體參數，包括患者無法辨識之參數。在又一實施例中，「治療」係指在身體上 (例如穩定可辨別之症狀)、生理上 (例如穩定身體參數) 或兩方面調節疾病或病症。在又一實施例中，「治療」係指預防或延遲疾病或病症的發作或發展或進展。

如本文所用，若個體在生物學、醫學或生活品質上將受益於治療，則該個體「需要」該治療。

除非本文中另作說明或與上下文明顯矛盾，否則如本文所用，本發明之上下文中 (尤其在申請專利範圍之上下文中) 所用之術語「一 (a)」、「一 (an)」、「該 (the)」及類似術語應解釋為包括單數及複數。

除非本文另外指出或上下文明顯矛盾，否則本文所述之所有方法可以任何適合順序進行。使用本文所提供之任何及所有實例或例示性語言 (例如「諸如」) 僅意欲較佳地說明本發明，且不對另外所主張之本發明之範疇造成限制。

式(I)化合物可根據下文提供之流程來製備。



流程 1

方法步驟更詳細地描述於下文中。

步驟 1：使式 (VIa) 化合物 (其中 Hal 表示鹵素且 R_a 為保護基) 與式 R_bOH 化合物 (其中 R_b 為保護基) 在適合鹼 (例如三乙胺) 存在下反應，得到式 (Va) 化合物，其中 Hal 表示鹵素且 R_a 及 R_b 為保護基。

步驟 2：使式 (Va) 化合物與適合強鹼 (例如第三丁基鋰) 在適合溶劑 (例如四氫呋喃 (THF)) 中在適合羰化劑 (例如適合醯胺) 存在下反應，得到式 (IVa) 化合物，其中 R_a 及 R_b 為保護基且 R_c 為氫或任何衍生自羰化劑之部分。

步驟 3：使式 (IVa) 化合物在立體選擇性轉化之前視情況經官能化，得到式 (IIIa) 化合物，其中 R_a 及 R_b 為保護基且

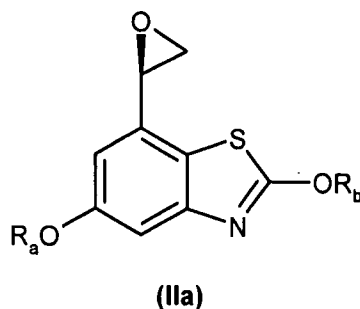
LG為脫離基。

步驟4：用適合鹼(例如碳酸氫鈉)處理式(IIIa)化合物，得到式(IIa)化合物，其中 R_a 及 R_b 為保護基。

步驟5：將式(IIa)或(IIIa)化合物與2-(4-丁氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺在適合溶劑(例如甲苯)中視情況在適合鹼(例如碳酸鉀)存在下反應，接著在適合酸(例如鹽酸)存在下脫除保護基，得到式(I)化合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種用於製備呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物的方法，其包含

- a) 使呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(IIa)化合物與2-(4-丁氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺反應



其中 R_a 及 R_b 為保護基；

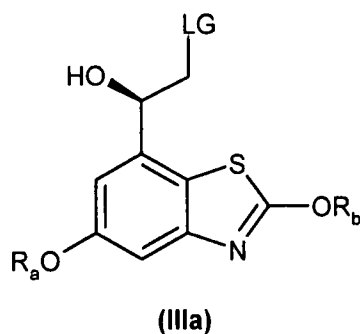
- b) 裂解仍存在之任何保護基；

- c) 回收由此獲得的呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種用於製造呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物的方法，其包括以下步驟：

- a) 使呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(IIIa)

化合物與2-(4-丁氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺反應

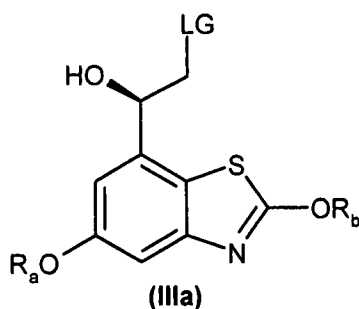


其中 R_a 及 R_b 為保護基且 LG 為脫離基；

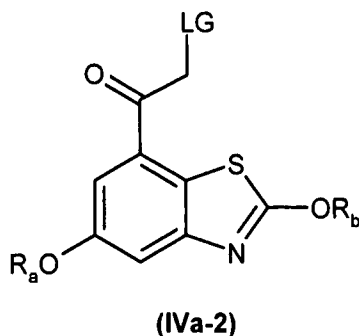
b) 裂解仍存在之任何保護基；

c) 回收由此獲得的呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種用於製備呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(IIIa)化合物的方法，



包含立體選擇性還原呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(IVa-2)化合物



其中 R_a 及 R_b 為保護基且 LG 為脫離基，得到呈自由形式或醫

藥學上可接受之鹽形式的式(IIIa)化合物。

在本發明方法中，典型保護基包括異丙基、第三丁基、第三丁基二甲基矽烷基。

在本發明方法中，典型脫離基包括氯基、對甲苯磺醯基、溴基、甲烷磺醯基、苯磺醯基、碘基。

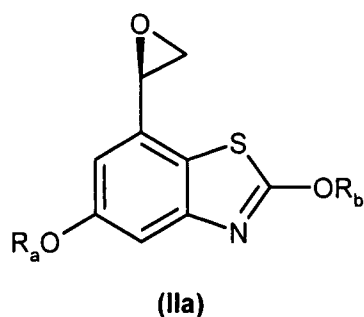
可根據習知方法實現該等反應，例如如實例中所述。反應混合物之處理及因而獲得之化合物之純化可根據已知程序進行。可以已知方式由自由鹼製得酸加成鹽，且反之亦然。式(I)化合物亦可藉由其他習知方法製備，例如如實例中所描述，該等方法為本發明之其他態樣。

所用起始物質為已知的或可根據習知程序以已知化合物為起始物來製備，例如如實例中所描述。

本發明另外包括本發明方法之任何變型，其中將可於其任何階段獲得之中間產物用作起始物質且進行其餘步驟，或其中起始物質係在反應條件下當場形成，或其中反應組分係以其鹽或光學純物質形式使用。

本發明化合物及中間物亦可根據熟習此項技術者通常所知之方法彼此轉化。

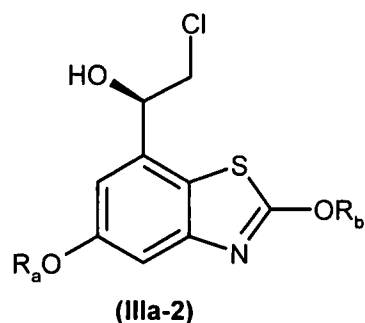
在另一態樣中，本發明係關於呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(IIa)化合物



其中 R_a 及 R_b 為保護基。

R_a 及 R_b 可獨立地選自包括第三丁基、異丙基及第三丁基二甲基矽烷基之群組。

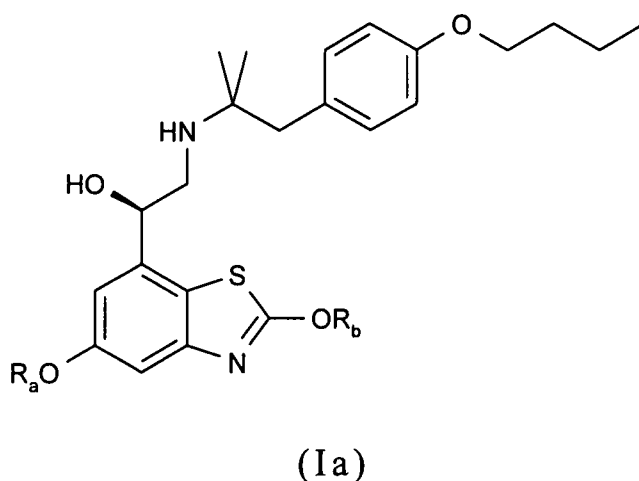
在另一態樣中，本發明係關於呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (IIIa-2) 化合物



其中 R_a 及 R_b 為保護基。

R_a 及 R_b 可獨立地選自包括第三丁基、異丙基及第三丁基二甲基矽烷基之群組。

在另一態樣中，本發明係關於呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (Ia) 化合物



其中 R_a 及 R_b 為保護基。

R_a 及 R_b 可獨立地選自包括第三丁基、異丙基及第三丁基

二甲基矽烷基之群組。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑。詳言之，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之呈自由形式之式(I)化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之呈醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。在另一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之呈乙酸鹽形式之式(I)化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。在又一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之呈乙醇酸鹽形式之式(I)化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

醫藥組合物可經調配用於特定投藥途徑，諸如經口投與、經皮施用、非經腸投與、直腸投與、皮下投與等。此外，本發明之醫藥組合物可以固體形式(包括但不限於膠囊、錠劑、丸劑、顆粒、散劑或栓劑)或液體形式(包括但不限於溶液、懸浮液或乳液)配製。該等醫藥組合物可經習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知情性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑及緩衝劑等。

通常，醫藥組合物為錠劑或明膠膠囊，包含活性成分以及

a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；

b) 潤滑劑，例如矽石、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑而言亦包含

c) 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；若需要，則包含

d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、褐藻酸或其鈉鹽或起泡混合物；及/或

e) 吸附劑、著色劑、調味劑及甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法包覆膜衣或包覆腸溶包衣。

用於口服投藥之適合組合物包括有效量之呈以下形式的本發明化合物：錠劑、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散劑或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑。根據製造醫藥組合物之技術中已知之任何方法來製備意欲口服使用之組合物，且該等組合物可含有一或多種選自由以下組成之群之試劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供醫藥學上美觀且適口之製劑。錠劑可含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑摻雜。舉例而言，此等賦形劑為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化及崩解劑，例如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑無包衣或藉由已知技術包覆包衣以延遲在胃腸道中的崩解及吸收，且藉此提供較長時間之持續作用。舉例而言，可使用時間延遲物質，

諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用於口服使用之調配物可以其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合之硬明膠膠囊形式或以其中活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合之軟明膠膠囊形式存在。

本發明化合物可以於溶液中或於懸浮媒劑中具有藥物之液體劑型經口投與臨床前物種。溶液媒劑可由界面活性劑(例如十六醇聚氧乙烯醚(cremophor)或solutol)、溶劑(例如丙二醇)及緩衝劑(例如檸檬酸緩衝劑)構成。懸浮液調配物可含有界面活性劑(例如Tween 80)、聚合物試劑(例如甲基纖維素(MC))及緩衝劑(例如磷酸酯)。

適用於臨床前研究之溶液調配物之實例列舉如下：

成分(w/w%)	溶液1	溶液2
十六醇聚氧乙烯醚RH40	10	-
Solutol HS15	-	10
檸檬酸緩衝劑50 mM，pH 3	90	90

製備：首先將自由鹼或乙酸鹽形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮)溶解於界面活性劑中且混合直至獲得溶液。接著添加緩衝劑且混合溶液，提供澄清溶液。溶液調配物1及2能夠負載至多10 mg/mL劑量。調配物在室溫下1週之後在化學上及物理上均為穩定的。

適用於臨床前研究之懸浮液調配物之實例列舉如下：

成分(w/w%)	懸浮液1	懸浮液2
0.5% MC於50 mM pH 6.8磷酸鹽緩衝劑中	100	99.5
Tween 80	-	0.5

製備：將(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮)分散於界面活性劑中且混合以使懸浮液均質化。隨後逐滴添加聚合物溶液且混合。獲得具有小顆粒之均質懸浮液。該懸浮液在室溫下1週之後在化學上及物理上均為穩定的。

某些可注射組合物為水性等張溶液或懸浮液，且栓劑宜自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。另外，其亦可含有其他治療上有價值之物質。該等組合物係分別根據習知混合、粒化或塗覆法製備，且含有約0.1-75%或含有約1-50%活性成分。

用於皮下施用之適合組合物包括例如含本發明化合物及2.5%泊洛沙姆(poloxamer) 407之0.9%氯化鈉。用於可注射組合物之適合裝置之實例包括輸注泵，諸如Insulet's OmniPod系統。

本發明化合物亦可藉由多劑量皮下注射使用自動注射器或PEN-注射器投與。適用於該皮下注射之調配物組合物列舉如下。

組分	調配物1	調配物2
化合物A	1.00 mg	1.00 mg
乙酸	0.60 mg	0.60 mg
甘露糖醇	50 mg	50 mg
苯甲醇	8.00 mg	10.00 mg
1 N氫氧化鈉	調節至pH 5.0	調節至pH 5.0
注射用水	補足至1.016 g	補足至1.016 g

發現苯甲醇(與苯酚或間甲酚相比)為尤其適用於皮下注射調配物之防腐劑。

因此，在本發明之一個實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽(例如呈乙酸鹽形式之化合物A)及苯甲醇。

在本發明之另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽(例如呈乙酸鹽形式之化合物A)及介於0.1與10；0.1與5；0.5與2；0.5與1.5；或0.9與1.1%(w/v)之間的苯甲醇。

用於經皮施用之適合組合物包括有效量之本發明化合物及適合載劑。適於經皮遞送之載劑包括可吸收之藥理學上可接受之溶劑以幫助傳遞通過主體皮膚。PG/OA (丙二醇/油醇)之組合為適合溶劑之一個實例。舉例而言，經皮裝置可呈繃帶形式，其包含襯底部件、含有化合物及視情況選用之載劑的貯器、視情況選用的在延長時間內以經控制及預定速率遞送化合物通過主體皮膚之速率控制障壁、及將裝置緊固於皮膚之構件。

用於局部施用(例如至皮膚及眼睛)之適合組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳霜、凝膠或可噴射調配物，例如以便藉由氣溶膠或其類似物遞送。該等局部遞送系統尤其將適於真皮施用。因此，其尤其適用於此項技術中熟知之局部(包括化妝)調配物。該等物質可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所用，局部施用亦可關於吸入或鼻內施用。其可以來自乾粉吸入器之乾粉形式(單獨、作為混合物(例如與乳糖之乾式摻合物)或混合組分粒子(例如與磷脂))，或來自使用或不使用適合推進劑之加壓容器、泵、噴灑器、霧化器或噴霧器的氣溶膠噴霧呈遞形式便利地遞送。

本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成分的無水醫藥組合物及劑型，這是因為水可促進某些化合物之降解。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成分且在低水分或低濕氣條件下製備。可製備無水醫藥組合物且以維持其無水性質之方式儲存。因此，無水組合物使用已知可防止暴露於水之材料封裝，使得其可容納在適合配方之套組中。適合封裝之實例包括(但不限於)密封之箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡殼包裝及條帶包裝。

本發明進一步提供包含一或多種降低作為活性成分之本發明化合物之分解速率的試劑之醫藥組合物及劑型。本文中稱為「穩定劑」之該等試劑包括(但不限於)諸如抗壞血

酸之抗氧化劑、pH值緩衝劑或鹽緩衝劑等。

呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物呈現有價值的藥理學性質，例如 β -2腎上腺素受體調節性質，例如，如在以下部分中提供的活體外及活體內測試中所指示，且因此指示用於療法或用作研究化學品，例如用作工具化合物。

本發明化合物可適用於治療選自以下之適應症：肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症。

因此，作為另一實施例，本發明提供如本文所定義之式(I)化合物作為藥劑。在一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其用作藥劑。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其用於治療或預防肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症。

因此，作為另一實施例，本發明提供式(I)化合物在療法中之用途。在另一實施例中，該療法選自可藉由活化 β -2腎上腺素受體來治療之疾病。在另一實施例中，該疾病係選自肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症。

在另一實施例中，本發明提供一種治療藉由活化 β -2腎上腺素受體來治療之疾病的方法，其包含投與治療上可接受之量的式(I)化合物。在另一實施例中，該疾病係選自肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症。

因此，本發明之另一態樣係關於一種治療或預防肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症之方法，其

包含向有需要之個體投與治療有效量之呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物。

作為另一實施例，本發明提供一種式(I)化合物用於製造藥劑之用途。在另一實施例中，該藥劑係用於治療可藉由活化 β -2腎上腺素受體來治療之疾病或病症。在另一實施例中，該疾病係選自先前提及之清單，適當地選自肌肉萎縮疾病，更適當地選自肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症。

本發明化合物可與一或多種其他治療劑同時、在其之前或之後投與。本發明化合物可藉由相同或不同投藥途徑分開投與或與其他試劑在同一醫藥組合物中一起投與。

在一個實施例中，本發明提供一種產品，其包含式(I)化合物及至少一種其他治療劑作為組合製劑以在療法中同時、分開或依序使用。在一個實施例中，該療法為由 β -2腎上腺素受體激動作用調節之疾病或病狀的治療。以組合製劑形式提供之產品包括組合物，其包含式(I)化合物及其他治療劑共同存在於同一醫藥組合物中，或式(I)化合物及其他治療劑呈各別形式，例如呈套組形式。

在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及其他治療劑。視情況，醫藥組合物可包含如上文所述之醫藥學上可接受之賦形劑。

因此，本發明之另一態樣係關於一種組合，其包含治療有效量之式(I)化合物及一或多種治療學活性助劑。

在一個實施例中，本發明提供一種套組，其包含兩種或

兩種以上各別醫藥組合物，其中至少一種含有式(I)化合物。在一個實施例中，套組包含用於分開保留該等組合物之構件，諸如容器、分隔之小瓶或分隔之箔封包。該套組之實例為通常用於封裝錠劑、膠囊及其類似物之泡殼包裝。

本發明之套組可用於例如經口及非經腸投與不同劑型，以不同給藥間隔投與各別組合物，或相對於彼此滴定各別組合物。為了有助於順應性，本發明套組通常包含投藥指導。

在本發明之組合療法中，本發明化合物及另一治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，本發明化合物及另一治療劑可共同用於組合療法中：(i)在對醫師發行組合產品之前(例如，在套組包含本發明化合物及另一治療劑的情況下)；(ii)在投藥之前不久由醫師親自進行(或在醫師指導下進行)；(iii)由患者本人進行，例如，在本發明化合物及另一治療劑之依序投藥期間。

因此，本發明提供式(I)化合物用於治療由 β -2腎上腺素受體激動作用調節之疾病或病狀的用途，其中該藥劑經製備以供與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑用於治療由 β -2腎上腺素受體激動作用調節之疾病或病狀的用途，其中該藥劑與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供一種式(I)化合物，其用於一種治療由 β -2腎上腺素受體激動作用所調節之疾病或病狀的方法中，其中式(I)化合物經製備以與另一治療劑一起投與。本發明亦

提供另一治療劑，其用於一種治療由 β -2腎上腺素受體激動作用所調節之疾病或病狀的方法中，其中該另一治療劑經製備以與式(I)化合物一起投與。本發明亦提供一種式(I)化合物，其用於一種治療由 β -2腎上腺素受體激動作用所調節之疾病或病狀的方法中，其中該式(I)化合物與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑，其用於一種治療由 β -2腎上腺素受體激動作用所調節之疾病或病狀的方法中，其中該另一治療劑與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)化合物用於治療由 β -2腎上腺素受體所調節之疾病或病狀的用途，其中患者先前(例如24小時內)已經另一治療劑治療。本發明亦提供另一治療劑用於治療由 β -2腎上腺素受體所調節之疾病或病狀的用途，其中患者先前(例如24小時內)已經式(I)化合物治療。

在一個實施例中，另一治療劑係選自睪固酮、雄激素促效劑或SARM(選擇性雄激素受體調節劑)；IGF-1模擬物；肌肉抑制素及其受體ActRIIA/B阻斷劑；TGF β 及活化素阻斷劑(如抗萎縮劑)；Muf1/MAFbx E3連接酶抑制劑；HDAC抑制劑或任何溶瘤劑(例如用於癌症惡病質)；消炎劑，如NSAIDs、TNF或IL-1 β 阻斷劑；代謝調節劑，如PPAR促效劑或IL-15模擬物；心血管劑，如b(1)阻斷劑(例如奈比洛爾(nebivolol))或ARB(例如用於心臟惡病質)；用於外顯子跳躍(exon-skipping)(例如用於營養不良)之反義寡核苷酸(antisense oligos)；食慾增強劑，諸如饑餓激素(ghrelin)、助孕素或MC-4拮抗劑；高蛋白質營養補充劑及

其類似物。

本發明之醫藥組合物或組合可以約 0.05-1000 mg 活性成分之單位劑量，或約 0.05-500 mg 或約 0.05-250 mg 或約 0.05-150 mg 或約 0.05-100 mg 或約 0.05-50 mg 或約 0.05-10 mg 活性成分之單位劑量用於約 50-70 kg 個體。化合物、其醫藥組合物或組合之治療有效劑量取決於個體之物種、體重、年齡及個體狀況、治療之病症或疾病或其嚴重性。一般技術之醫師、臨床醫生或獸醫可輕易地決定預防、治療或抑制病症或疾病進行所需之各活性成分的有效量。

可有利地使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或經分離器官、組織及其標本在活體外及活體內測試中證明上述劑量性質。本發明化合物可以溶液(例如水溶液)形式活體外施用，及活體內例如以懸浮液形式或於水溶液中經腸、非經腸、有利地靜脈內施用。活體外劑量可介於約 10^{-3} 莫耳濃度與 10^{-9} 莫耳濃度之間。活體內治療有效量可視投藥途徑而定介於約 0.01-500 mg/kg 之間，或介於約 0.01-100 mg/kg 之間，或介於約 0.01-1 mg/kg 之間，或介於約 0.01-0.1 mg/kg 之間。

可藉由以下活體外方法評估本發明化合物之活性。其他活體內方法進一步描述於實例中。

測試1：使用 CHO 細胞及骨骼肌細胞的活體外細胞功能分析

cAMP：人類骨骼肌細胞(skMC)獲自 Cambrex(目錄號 CC-2561)且於獲自 Cambrex(目錄號#CC-3161)之骨骼基礎培養基(SKBM)中培養。cAMP 反應使用獲自 Cisbio 或 Cis

Competitive Intelligence(目錄號62AM4PEC)之cAMP動態2主體HTRF-分析套組量測。skMC細胞在37°C、5% CO₂下在384孔培養板中在補充有20% FCS之SKBM細胞培養基中培養1天。次日，用50 µL PBS洗滌細胞兩次且在37°C、7.5% CO₂下在1 µM SB431542(即獲自Sigma(目錄號S4317)之ALK 4/5抑制劑)存在下在無血清之SKBM中分化3天。第4天，移除補充有1 µM SB431542的無血清SKBM，用50 µL PBS洗滌細胞兩次且進一步在37°C、7.5% CO₂下，在無SB431542之不含血清之SKBM中(每孔50 µL)分化1天。大鼠skMC及心肌細胞以標準方式自新生大鼠中分離且如上所述加以處理。經人類β腎上腺素受體(β1或β2)穩定轉染之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞由Novartis Institutes for BioMedical Research製備且如前所述加以培養(J Pharmacol Exp Ther. 2006年5月；317(2):762-70)。

化合物在刺激緩衝液中以2倍所要濃度製成且在96孔培養板(U型)中製備於刺激緩衝液中的1:10連續稀釋液。DMSO對照物針對最高稀釋液之DMSO含量進行校正，例如對於10⁻⁵ M(×2)濃度之第一化合物稀釋液而言為0.1% DMSO(×2)。分析在384孔培養板中以20 µL刺激體積進行且最終分析體積為每孔40 µL。實驗當天，藉由在一疊紙上倒置及輕彈培養板2-3次自384孔細胞培養板中移除培養基。首先在384孔培養板中每孔添加10 µL新鮮培養基。在室溫下培育10分鐘之後，向細胞中每孔添加10 µL工作化合物稀釋液且在室溫下在黑暗中培育30分鐘。在此期間，藉

由在由套組供應之溶解緩衝液中 1:20 稀釋抗 cAMP 穴狀化合物及 cAMP D2 之儲備溶液來製備試劑之工作溶液。化合物培育 30 分鐘之後，向分析板中依序添加 10 μl cAMP-D2 及 10 μL 抗 cAMP 穴狀化合物。在室溫下在黑暗中培育 1 小時之後，用 PheraStar(激發波長：337 nm，發射波長：620 及 665 nm)執行量測。

Ca²⁺：人類腎上腺素激導性 $\alpha 1\text{A}$ CHO-K1 細胞株購自 Perkin Elmer(ValiScreen™ 穩定重組 GPCR 細胞株，目錄號 ES-036-C，批號 M1W-C1，Boston, Massachusetts, USA)。在實驗前一天，在水浴中在 37°C 下解凍 $\alpha 1\text{A}$ 冷凍細胞(每 ml 且每個小瓶 1 千萬個)。在 1,000 rpm 下離心細胞懸浮液 5 分鐘且將細胞集結粒再懸浮於細胞培養基中。將細胞以 8,000 個細胞/孔之密度接種至底部透明之黑色 384 孔培養板中的 50 μL 細胞培養基中。在 37°C、5% CO₂ 下培育培養板約 24 小時。實驗當天，使用細胞洗滌機(TECAN PW3)移除培養基。最後一次洗滌之後，在孔中留有 10 μL 。添加 40 μL 負載緩衝液且在 37°C、5% CO₂ 下負載細胞 60 分鐘。用 TECAN PW3 且用留下的 20 μL 分析緩衝液洗滌培養板且在執行 FLIPR 實驗之前在室溫下培育至少 20 分鐘。隨後以促效劑及/或拮抗劑模式表徵化合物。為了分析驗證，相同方案用於新鮮細胞。在此情況下，使用 3 ml 胰蛋白酶-EDTA 使細胞自 150 cm² 燒瓶中脫離，離心且再懸浮於細胞培養基中。

細胞藉由添加 5 μL 化合物(5 $\times$)使用 FLIPR 頭來刺激。充

當促效劑之化合物誘導細胞內鈣之瞬時增加。在FLIPR系統中記錄下此情況。在注射化合物之前，首先每秒記錄信號基線之量測值，持續2分鐘。藉由在0.6 W雷射功率下，在488 nm下用氬離子雷射激發細胞且用CCD攝影機(打開0.4秒)記錄螢光信號2分鐘來進行鈣量測。藉由添加5 μ L分析緩衝液來測定低對照物(未受刺激細胞)。藉由添加5 μ L已知促效劑在高濃度 EC_{100} (A-61603, 1 μ M)下測定高對照物且參考促效劑化合物亦添加於各培養板中。

本發明化合物在測試分析中呈現 EC_{50} 小於10 nM之功效。比活性展示於實例10中。

本發明化合物之其他比活性描述於實例11至15中。

下列實例意欲說明本發明且不應視為對其進行限制。溫度以攝氏度表示。若未另外提及，則所有蒸發均在減壓下進行，通常在約15 mm Hg與100 mm Hg之間(=20-133毫巴)。終產物、中間物及起始物質之結構藉由標準分析方法證實，例如微量分析及光譜特徵(例如MS、IR、NMR)。所用縮寫為此項技術中習知之縮寫。

所有用以合成本發明化合物之起始物質、架構基塊、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均為市售的或可藉由一般技術者已知之有機合成方法(Houben-Weyl第4版1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)製得。此外，本發明化合物可如以下實例中所示藉由一般技術者已知之有機合成方法產生。

實例

縮寫清單：

1 M	1 莫耳濃度
APCI	常壓化學電離
aq	水性
AR	腎上腺素受體
atm	大氣壓
br	寬峰
cm	公分
d	二重峰
dd	雙二重峰
ddd	兩個雙二重峰
(DHDQ) ₂ PHAL	氫喹啉 1,4-酞嗪二基二醚
DMAC	二甲基乙醯胺
DMSO	二甲亞砜
DSC	差示掃描熱量測定
ee	對映異構性過量
equiv	當量
ES	電噴灑
g	公克
h	小時
HPLC	高效液相層析
HRMS	高解析度質譜分析
m	多重峰
MC	甲基纖維素

mbar	毫巴
MeOH	甲醇
min	分鐘
ml	毫升
MS	質譜分析
MTBE	甲基第三丁醚
nm	奈米
NMR	核磁共振
RT	滯留時間
r.t.	室溫
s	單峰
sat.	飽和
sept	七重峰
t	三重峰
TFA	三氟乙酸
μm	微米
w/v	重量/體積
XRPD	X射線粉末繞射

除非另有說明，否則HPLC/MS光譜在Agilent 1100系列LC/Agilent MS 6210四偶極上記錄。使用Waters Symmetry C8管柱(3.5 μm；2.1×50 mm)(WAT200624)。採用以下梯度方法(%=體積百分比)：A=水+0.1% TFA/B=乙腈+0.1% TFA；0.0-2.0 min 90A:10B-5A:95B；2.0-3.0 min 5A:95B；3.0-3.3 min 5A:95B-90A:10B；流率1.0 ml/min；管柱溫度

50℃。所有化合物均以APCI模式電離。

在 Varian Mercury (400 MHz) 或 Bruker Advance (600 MHz)機器上記錄 ¹H-NMR光譜。

旋光度在Perkin Elmer旋光計341上量測。

實例 2b、2c、2d、2e、2g之LCMS條件：

質譜台：Agilent 6130四偶極LC/MS以及Agilent 1200 HPLC；管柱：Agilent Zorbax SB-C18 (快速解析)，2.1×30 mm，3.5 μm；移動相：B：0.1%甲酸/水；C：0.1%甲酸/MeCN；1.0 min至6.0 min，95% B至5% B，及5% C至95% C；6.0 min至9.0 min，5% B及95% C；後時間：2.0 min；流率：0.8 ml/min；管柱溫度：30℃；UV偵測：210 nm及254 nm；MS掃描正及負：80-1000；電離方法：API-ES。

實例 2f之HRMS條件：

儀器：Waters Acquity UPLC耦接有Synapt Q-TOF MS；管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1×50 mm，1.7 μm；移動相：A：0.1%甲酸/水，B：0.1%甲酸/乙腈；管柱溫度：室溫；UV偵測：自190 nm掃描至400 nm；流率：0.5 mL/min；

梯度條件：

時間[min]	相B [%]	
0	5	
1	5	採集開始
9	95	
11	95	採集結束
11.10	5	
14	5	下次注入

電離方法：ESI+；MS掃描範圍：100-1000 m/z。

中間物 A：2-(4-丁氧基苯基)-1,1-二甲基-乙胺

a) 4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯酚

用磁性攪拌器攪拌 4-(羥基甲基)苯酚 (20 g)、KOtBu (27.1 g) 及 DMAC (200 mL) 之混合物。在 20 分鐘內緩慢添加 2-硝基丙烷 (21.5 g)。加熱混合物至 140°C 並持續 5 小時，之後冷卻至室溫。緩慢添加混合物至冷卻的 HCl 水溶液 (3.0%，600 mL) 中，隨後用 MTBE (300 mL×1，200 mL×1) 萃取。合併有機層，用水 (300 mL×2) 及飽和 NaCl 水溶液 (50 mL×1) 洗滌，接著經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾混合物且在真空中濃縮，得到淡黃色固體 (28.5 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[M-1]⁺=194.2; RT=5.3 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 6.96 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 1.56 (s, 6H)。

b) 1-丁氧基-4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯

用磁性攪拌器攪拌 4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯酚 (20.4 g)、1-溴丁烷 (28.7 g)、DMAC (200 mL)、K₂CO₃ (21.6 g)、碘化四丁基銨 (38.7 g) 之混合物且加熱至 85°C 並持續 17 小時。冷卻混合物至 0-10°C 且添加水 (700 mL)。用 MTBE (300 mL×1，200 mL×1) 萃取混合物。合併之有機相用水 (250 mL×2) 洗滌，隨後在真空中濃縮，得到紅棕色油狀物 (27.8 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.0 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.81

(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.48 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)。

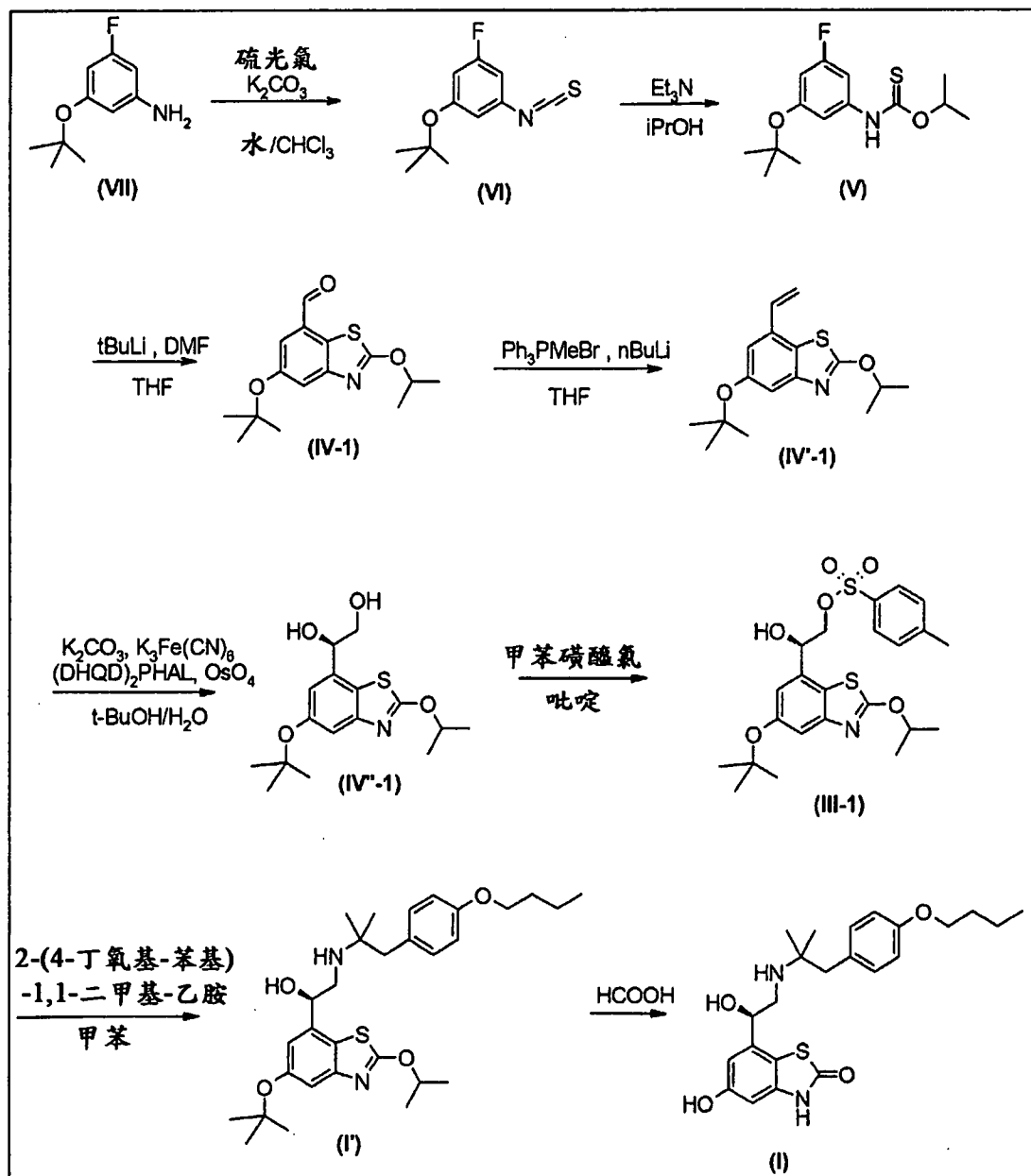
c) 2-(4-丁氧基苯基)-1,1-二甲基-乙胺

在氫化反應器(1 L)中，添加1-丁氧基-4-(2-甲基-2-硝基丙基)苯(27.8 g)於AcOH(270 ml)中之溶液，接著添加濕阮尼鎳(Raney Ni)(7.0 g)。用 H_2 淨化混合物3次，接著加熱至 60°C 且在5.0 atm下保持攪拌16小時。過濾混合物，在真空中濃縮全部濾液。用水(150 ml)/正庚烷(80 ml)稀釋所得殘餘物，用正庚烷(80 ml)再次洗滌水層。用NaOH(約20%)將水層之pH值調節至約11，隨後用MTBE(100 ml $\times$ 1)及EtOAc(150 ml $\times$ 2)萃取。丟棄中間層。合併所有頂層且用飽和 $NaHCO_3$ (100 ml)及飽和NaCl(100 ml)洗滌，之後用無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，濃縮混合物。攪拌所得殘餘物且添加在異丙醇中之HCl溶液(2 M, 40 ml)。加熱漿料至 60°C 且添加正庚烷(120 ml)。冷卻混合物至 20°C ，隨後過濾，用一些正庚烷洗滌濾餅。風乾此白色固體2天，得到10 g純的鹽酸鹽產物。產率：35.2%。

[MH] $^+$ =222.2; RT=5.0 min

^1H -NMR (400 MHz, d-DMSO) ppm 8.13 (s, 3H), 7.12 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 0.92 (t, 3H)。

實例1：(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮



a) 1-第三丁氧基-3-氟-5-異硫氮基苯

在 0°C 下將於 $CHCl_3$ (250 ml) 中之硫光氣 (33.6 g) 及於 H_2O (450 ml) 中之 K_2CO_3 (64.7 g) 分開及同時逐滴添加至 3-第三丁氧基-5-氟-苯基-胺 (42.9 g) 於 $CHCl_3$ (350 ml) 中之溶液中。將反應混合物溫至室溫隔夜。分離有機物且用水 (3×)、鹽水 (1×) 洗滌，經由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析 (二氧化矽，溶離劑二氯甲烷/異己烷 1:3) 獲得標題化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz); 6.70 (m, 3H), 1.40 (s, 9H)。

b) (3-第三丁氧基-5-氟-苯基)-硫代胺基甲酸 *O*-異丙酯

將 1-第三丁氧基-3-氟-5-異硫氰基苯 (24.0 g) 及三乙胺 (10.9 g) 溶解於異丙醇 (150 ml) 中。使反應混合物回流 18 小時且藉由真空移除溶劑。將粗產物溶解於己烷:乙醚 (19:1) 中。在真空中移除乙醚且冷卻溶液至 0°C 並持續 3 小時。過濾溶液得到標題化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz); 8.10 (br s, 1H), 6.65 (br s, 2H), 6.45 (ddd, 1H) 5.60 (九重峰, 1H), 1.35 (d, 6H), 1.30 (s, 9H)。

c) 5-第三丁氧基-2-異丙氧基-苯并噻唑-7-甲醛

將 (3-第三丁氧基-5-氟-苯基)-硫代胺基甲酸 *O*-異丙酯 (2.2 g) 溶解於無水四氫呋喃 (20 ml) 中。反應混合物冷卻至 -78°C 且經 20 分鐘添加第三丁基鋰 (15.2 ml, 1.5 M 溶液)。接著將反應混合物溫至 -10°C 並持續 75 分鐘。反應混合物接著再冷卻至 -78°C ，添加 N,N -二甲基-甲醯胺 (1.5 g) 且將反應混合物緩慢溫至室溫，接著在 -10°C 下攪拌 1 小時。反應混合物用 HCl (含水) (5 ml, 2 M 溶液) 淬滅，在乙酸乙酯/水之間分離有機物且在真空中移除。藉由急驟管柱層析 (二氧化矽，溶離劑乙酸乙酯/異己烷 1:9) 獲得標題化合物。

MS (ES+) m/e 294 (MH^+)。

d) 5-第三丁氧基-2-異丙氧基-7-乙烯基苯并噻唑

在氬氣下將 $\text{Ph}_3\text{PMe.Br}$ (5.0 g) 溶解於無水四氫呋喃 (100

ml)中。在室溫下經10分鐘添加N-丁基鋰(8.8 ml, 1.6 M溶液)且再攪拌反應混合物30分鐘。將5-第三丁氧基-2-異丙氧基-苯并噻唑-7-甲醛(1.25 g)於二氯甲烷(40 ml)中之溶液逐滴添加至反應混合物中且在室溫下攪拌反應混合物4.5小時。在真空中移除溶劑,再溶解於乙酸乙酯中,用水(3×)、鹽水(1×)洗滌,經由MgSO₄乾燥,過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析(二氧化矽,溶離劑乙酸乙酯/異己烷1:9)獲得標題化合物。

MS (ES+) m/e 292 (MH⁺)。

e) (R)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基-苯并噻唑-7-基)-乙烷-1,2-二醇

在氫氣下將K₃Fe(CN)₆ (1.2 g)、K₂CO₃ (0.5 g)、(DHQD)₂PHA1 (19 mg)溶解於第三丁醇/水(15 ml, 1:1混合物)中且攪拌15分鐘。冷卻反應混合物至0°C且添加OsO₄ (3.1 mg),接著添加5-第三丁氧基-2-異丙氧基-7-乙烯基苯并噻唑(0.35 g)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用偏硫酸氫鈉(1 g)淬滅反應混合物且攪拌1.5小時。添加乙酸乙酯,分離有機物,用水(2×)、鹽水(1×)洗滌,經由MgSO₄乾燥,過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析(二氧化矽,溶離劑乙酸乙酯/異己烷2:5)獲得標題化合物。

MS (ES+) m/e 326 (MH⁺)。

f) (R)-2-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-羥基乙基-4-甲基苯磺酸酯

將(R)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基-苯并[d]噻唑-7-基)乙

烷-1,2-二醇(20 g, 59.05 mmol)於吡啶(240 ml)及4 Å分子篩(5 g)中之溶液置於用惰性氮氣氛圍淨化及維持之500-ml 3頸圓底燒瓶中。繼之在0°C下伴隨攪拌逐滴添加甲苯磺酸氯化物(甲苯磺醯氯)(15.3 g, 79.73 mmol)於吡啶(60 ml)中之溶液。將所得溶液於室溫下攪拌4小時。隨後藉由添加1000 ml 1 M氯化氫淬滅反應。用2×300 ml乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用1×500 ml 1 M氯化氫、1×500 ml 10%碳酸氫鈉及300 ml鹽水洗滌有機相。經由無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空中濃縮。將殘餘物施加於具有乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱上。此舉得到26 g (87%)呈黃色油狀之4-甲基苯磺酸(*R*)-2-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-羥基乙酯。

LC/MS R_T =2.47 min; (m/z): 480 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7.57 (d, 2H); 7.36 (d, 2H); 7.17 (d, 1H); 6.79 (d, 1H); 6.32 (d, 1H); 5.37-5.26 (m, 1H); 4.97-4.90 (m, 1H); 4.12-4.00 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 1.45-1.38 (m, 6H); 1.32 (s, 9H)。

g) (*R*)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)乙醇

將(*R*)-2-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-羥基乙基-4-甲基苯磺酸酯(26 g, 51.55 mmol, 1.00當量)於甲苯(320 ml)中之溶液及2-(4-丁氧基苯基)-1,1-二甲基-乙胺(中間物A)(22 g, 99.47 mmol, 1.93當量)置於1000-ml 4頸圓底燒瓶中。在90°C下在油浴中攪拌溶液24小時。在

真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於具有乙酸乙酯/石油醚(1:8)之矽膠管柱上。此舉得到16 g (58%)呈淡黃色油狀之(*R*)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)乙醇。

LC/MS: $R_T=2.24$ min (m/z): 529 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$: (600MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 7.12 (s, 1H); 6.83 (d, 2H); 6.77 (s, 1H); 6.63 (d, 2H); 5.80 (br. s, 1H); 5.38-5.30 (m, 1H); 4.70-4.66 (m, 1H); 3.90 (t, 2H); 2.81-2.61 (m, 2H); 2.50-2.39 (m, 2H); 1.71-1.62 (m, 2H); 1.47-1.41 (m, 2H); 1.41 (d, 6H); 1.22 (s, 9H); 0.91 (q, 3H); 0.88 (s, 3H); 0.83 (s, 3H)。

h) (*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

在周圍溫度下攪拌(*R*)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)乙醇(3.5 g)於甲酸(40 ml)中之溶液68小時。添加50 ml水且蒸發所得混合物至乾燥(旋轉蒸發器, 15 mbar, 40°C), 得到3.8 g粗產物。將此物質在碳酸氫鈉飽和水溶液(50 ml)與乙酸乙酯(50 ml)之間分配以移除甲酸。用乙酸乙酯(每次30 ml)萃取水層3次。經由硫酸鎂乾燥合併的有機萃取物, 過濾且濃縮, 得到3 g粗產物自由鹼。將此物質急驟層析(矽膠; 梯度0-60%甲醇/二氯甲烷)。收集純溶離份且蒸發至乾燥, 得到1.74 g非晶形半固體。

使該物質經受對掌性製備層析[管柱: Chiralpak IC (20

um) 7.65×37.5 cm；溶離劑：正庚烷/二氯甲烷/乙醇/二乙胺 50:30:20 (+0.05二乙胺)；流率=70 ml/min；濃度：2.5 g/50 ml溶離劑；偵測：UV，220 nm]，得到純的對映異構體(100% ee)。

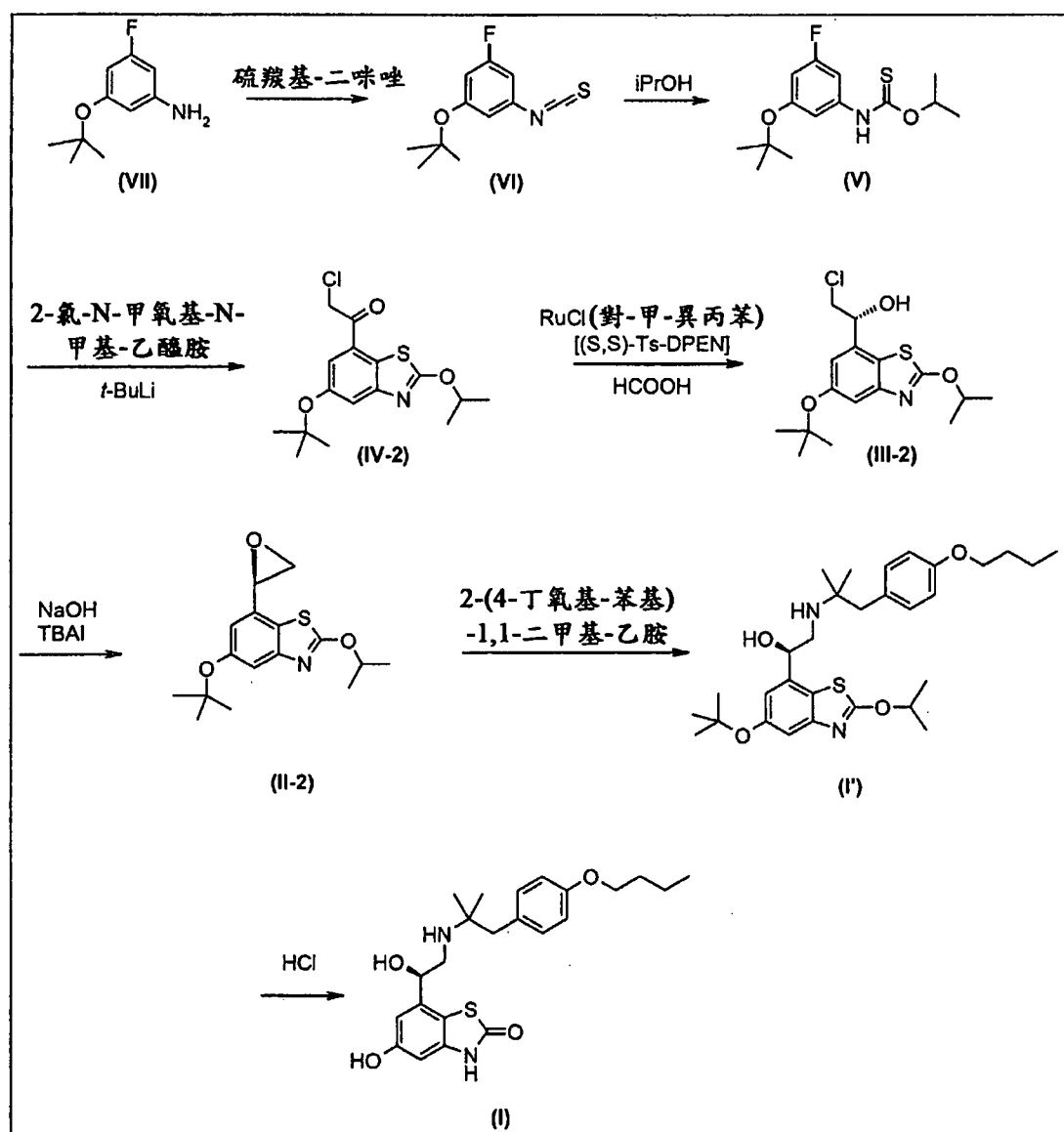
在60℃下將此物質溶解於45 ml乙腈中。經18小時使溶液冷卻至周圍溫度，之後發生沈澱。用5 ml冷(4℃)乙腈稀釋混合物且經由布氏漏斗過濾。用冷乙腈洗滌濾餅兩次。隨後收集濕固體且在真空中(0.2 mbar)在周圍溫度下乾燥隔夜，得到1.42 g呈無色粉末狀之(*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

LC/MS: $R_T=1.81$ min (m/z): 431 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$: (600MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.5 (br. s, 1H); 9.57 (br. s, 1H); 6.99 (d, 2H); 6.76 (d, 2H); 6.52 (s, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.63 (br. s, 1H); 4.53-4.48 (m, 1H); 3.90 (t, 2H); 2.74-2.63 (m, 2H); 2.54-2.45 (m, 2H); 1.71-1.62 (m, 2H); 1.49-1.40 (m, 2H); 0.93 (q, 3H); 0.89 (s, 6H)。

旋光度： $[\alpha]_D^{22}=-43^\circ$ ($c=1.0$ g/100 ml MeOH)。

實例2：*(R)*-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮之替代途徑



a) 1-第三丁氧基-3-氟-5-異硫氰基-苯

將1,1'-硫羰基二咪唑(423 g, 2.37 mol)溶解於二氯甲烷(3200 ml)中。在 N_2 氛圍下攪拌混合物，同時在2小時內緩慢添加3-第三丁氧基-5-氟苯胺(435 g, 2.37 mol)於二氯甲烷(800 ml)中之溶液。隨後在 20°C 下保持攪拌混合物16小時。用水(3000 mL)稀釋混合物。再次用水(3000 ml)洗滌分離的二氯甲烷相，之後用無水 Na_2SO_4 乾燥2小時。過濾混合物且在真空中濃縮濾液以移除溶劑，得到1-第三丁氧基-3-氟-5-異硫氰基-苯(499 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.63-6.68 (m, 3 H), 1.37 (s, 9H)。

b) (3-第三丁氧基-5-氟-苯基)-硫代胺基甲酸 O-異丙酯

向 1-第三丁氧基-3-氟-5-異硫氰基苯 (460 g, 2.04 mol) 於無水異丙醇 (3250 ml) 中之溶液中添加三乙胺 (315 g, 3.06 mol)。在 N_2 氛圍下加熱混合物至回流並持續 16 小時且冷卻溫度至 40-50°C。濃縮之後，用正庚烷 (1000 ml) 稀釋所得深色殘餘物且加熱至 60°C。緩慢冷卻混合物至 25°C，同時添加晶種。觀察到漿料且在 25°C 下攪拌 16 小時，之後在 2 小時內緩慢冷卻至 0-10°C。過濾且用正庚烷 (200 ml) 洗滌之後，於烘箱中在真空中在 40-45°C 下乾燥收集的固體 18 小時，得到 (3-第三丁氧基-5-氟-苯基)-硫代胺基甲酸 O-異丙酯 (453.1 g)。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286.1$; $\text{RT} = 7.2$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.18 (s, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.51 (dt, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.66 (七重峰, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.37 (s, 9H)。

c) 1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基-苯并噻唑-7-基)-2-氯-乙酮

在氮氣氛圍下，在低於 -65°C 之溫度下逐滴添加第三丁基鋰溶液 (481 ml, 737.6 mmol, 1.6 M) 至 (3-第三丁氧基-5-氟-苯基)-硫代胺基甲酸 O-異丙酯 (200 g, 700.83 mmol) 於 2-Me-THF (1600 ml) 中之溶液中。將反應溫度溫至 -35°C，且緩慢添加第二份第三丁基鋰 (388 ml, 737.6 mmol, 1.9 M)，同時將溫度保持在低於 -35°C。隨後在此溫度下攪拌

反應混合物3小時且冷卻至 -70°C 。添加*N*-甲基-*N*-甲氧基氯乙醯胺(96.4 g, 700.83 mmol)於2-MeTHF (300 ml)中之溶液至反應混合物中，同時將溫度保持在低於 -70°C 。隨後將混合物溫至 -30°C 且攪拌45分鐘。藉由逐滴添加30%於異丙醇中之HCl (240 g)，接著添加1500 ml水來淬滅冷反應混合物。用1000 ml水、1500 ml飽和 NaHCO_3 水溶液及1500 ml鹽水連續洗滌有機層。濃縮之後，添加所得淺棕色殘餘物至異丙醇(135 ml)中。將混合物溫至 50°C 且緩慢冷卻至 25°C 。逐滴添加正庚烷(135 ml)至溶液中且攪拌混合物隔夜。過濾漿料且相繼用正庚烷(40 ml)及另一份正庚烷(20 ml)洗滌濾餅。在真空中乾燥濾餅，得到呈灰白色粉末狀之1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基-苯并噻唑-7-基)-2-氯-乙酮(42.8 g, 17.9%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.40 (七重峰, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 1.47 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.40 (s, 9H)。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=342.1$, $\text{RT}=7.29$ min。

d) (*R*)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基-苯并噻唑-7-基)-2-氯-乙醇

使1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基-苯并[d]噻唑-7-基)-2-氯-乙酮(70 g, 204.8 mmol)及 $\text{RuCl}(\text{對-甲-異丙苯})[(\text{S},\text{S})\text{-Ts-DPEN}]$ (1.954 g, 3.07 mmol)於甲醇/DMF (1330 ml/70 ml)中之懸浮液脫氣且用 N_2 再填充3次。緩慢添加甲酸(28.3 g)於 Et_3N (124.3 g)中之脫氣預成型混合物，同時將內部溫度

保持在15與20℃之間。使所得黃色懸浮液溫至30℃。2小時之後，冷卻反應混合物至25℃，隨後添加水(750 ml)至反應混合物中，接著添加一份乙酸(56 ml)。濃縮混合物，接著用TBME(1000 ml)稀釋。分離水相且用TBME(1000 ml)萃取。用水及鹽水依序洗滌合併之有機相，接著用Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮，得到(*R*)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基-苯并噻唑-7-基)-2-氯-乙醇(72 g)。

LCMS (方法A): [M+H]⁺=343.1, RT=5.67 min。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.37 (七重峰, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.46 (d, *J*=6.2 Hz, 6H), 1.36 (s, 9H)。

e) (*R*)-5-第三丁氧基-2-異丙氧基-7-氧呋基-苯并噻唑

向(*R*)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-氯-乙醇(140 g, 407.1 mmol)於TBME (420 ml)中之溶液中逐滴添加NaOH水溶液(2 M, 420 ml)，接著添加一份碘化四丁銨(7.52 g, 20.36 mmol)。在26℃下4小時之後，添加400 ml TBME且分離有機層。用TBME (400 ml)萃取水層。用水(400 ml)及鹽水(400 ml)洗滌合併之有機層，得到(*R*)-5-第三丁氧基-2-異丙氧基-7-氧呋基-苯并噻唑(122 g)。

LCMS: [M+H]⁺=308.0, RT=6.80 min。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.28 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.15

(dd, $J=4.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J=4.3, 5.5$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H)。

f) (*R*)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)乙醇

將(*R*)-5-第三丁氧基-2-異丙氧基-7-氧呋基-苯并噻唑(145 g, 471.7 mmol)及2-(4-丁氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺(114.8 g, 518.9 mmol)溶解於DMSO (850 ml)中。加熱反應混合物至80°C且攪拌27小時。隨後冷卻混合物至25°C且添加至水(1500 ml)與TBME(1500 ml)之攪拌混合物中。分離水層且用TBME(1000 ml)萃取。用水(1500 ml)及鹽水(1000 ml)依序洗滌合併之有機層，用無水Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，藉由管柱層析法(用10% EtOAc/正庚烷至33% EtOAc/正庚烷溶離)純化殘餘物。獲得呈灰白色固體狀之固體產物(*R*)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)乙醇(140 g)。

HRMS: [M+1] 529.2996

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 3H), 5.39 (m, 1H), 4.65 (dd, $J=3.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.96 (dd, $J=3.8, 12$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=8.8, 12$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J=13.6, 17.6$ Hz, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.46 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.45 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

g) (*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

向於異丙醇(30 ml)及水(25 ml)中之(*R*)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)乙醇(7.5 g)中添加 1 M HCl水溶液(43 ml)。接著加熱反應混合物至60°C且攪拌2.5小時。冷卻混合物至50°C，接著緩慢添加 2 M NaOH水溶液(18 ml)以將pH值調節至8.2-8.4。接著冷卻反應混合物至30°C，隨後用TBME(第一次40 ml，第二次25 ml)萃取。合併2個有機層且用水(38 ml，兩次)洗滌，之後用無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，濃縮濾液，接著溶解於MeCN(145 ml)中。用活性碳(0.6 g)處理溶液且加熱至60°C。第二次過濾之後，用MeCN(10 ml，兩次)洗滌濾餅，在60°C下結晶濾液，得到(*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(3.8 g)。e.e.=97.6%。

LCMS (方法A): [M+H]⁺=431.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.5 (br. s, 1H), 6.81 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.33 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.43 (br. s, 1H), 3.69 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.58-2.59 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 2H), 0.78 (s, 6H), 0.70 (t, *J*=7.4Hz, 3H)。

實例3: (*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽

在 50 ml 四頸燒瓶中將 500 mg (1.161 mmol) 自由鹼 (*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮懸浮於 10.0 ml 乙腈及 0.25 ml 水中且在室溫下槳式攪拌。在 50°C 之內部溫度(夾套溫度 75°C)下加熱懸浮液且添加 72 mg 乙酸(1.161 mmol)(形成澄清黃色溶液)。在室溫下經 30 分鐘將溶液冷卻下來且添加 0.15 ml 水。

隨後用 (*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽接種溶液且在室溫下攪拌隔夜(16 小時)。隨後在室溫下經由玻璃過濾器過濾懸浮液且用 1 ml 乙腈洗滌 3 次。將 510 mg 濕濾餅於乾燥烘箱中在室溫下乾燥隔夜(16 h)至乾燥。產率：508 mg 白色粉末(89.1%)

製備 (*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽晶種

將 57.0 mg (0.132 mmol) 自由鹼 (*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮及 8.03 mg (0.132 mmol) 乙酸溶解於 1.0 ml 乙腈及 0.05 ml 水中。在室溫下用磁性攪拌器攪拌溶液。進行沈澱隔夜。隨後在室溫下經由玻璃過濾器過濾溶液且用 0.5 ml 乙腈洗滌 3 次。在室溫下在乾燥烘箱中乾燥濕濾餅隔夜(16 h)至乾燥。產率：57 mg 白色粉末

實例 3a：形成 (*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽之替

代程序

將(R)-1-(5-第三丁氧基-2-異丙氧基苯并[d]噻唑-7-基)-2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)乙醇(1當量)懸浮於異丙醇中。在50至60℃下，在約30-60分鐘內添加1 M鹽酸水溶液(3當量)。完全反應(在60℃下約2.5小時)之後，冷卻溶液至20℃且在此溫度下逐漸添加2 M氫氧化鈉(3當量)。在完成添加之後，將乳化自由鹼(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮萃取至乙酸乙酯中且用水洗滌有機層。用活性碳處理有機層且使用微晶纖維素作為過濾器輔助進行過濾。用乙酸乙酯洗滌濾餅。藉由在減壓下在55℃之夾套溫度下蒸餾將含有自由鹼(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮之濾液小心地濃縮至限定殘餘體積。隨後添加乙酸異丙酯且藉由在減壓下在55℃之夾套溫度下蒸餾至限定殘餘體積進行部分移除。在50-55℃下添加更多乙酸異丙酯及乙酸於乙酸異丙酯中之溶液至溫熱的蒸餾殘餘物中。在添加乙酸期間，用(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽接種該批次以引發早期在50-55℃下乙酸鹽之受控制結晶。逐漸冷卻至0℃之後，過濾產物懸浮液且用冷乙酸異丙酯洗滌兩次。在減壓下在50至90℃下乾燥濾餅直至恆重，以約80%之典型產率得到結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸

鹽。

實例 4：(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽

在 50 mL 4頸燒瓶中將 500 mg (1.161 mmol)自由鹼(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮懸浮於 10.0 mL 乙腈及 0.25 mL 水中且在室溫下槳式攪拌。在 60°C 之內部溫度(夾套溫度 85°C)下加熱懸浮液且添加 90 mg 2-羥基乙酸(1.161 mmol)至溶液中。隨後在 60°C 之內部溫度下添加 0.25 mL 水。在 30°C 之內部溫度下用(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽接種溶液且在室溫下攪拌隔夜(16 h)。再添加 10 毫升乙腈且在室溫下經週末攪拌。在室溫下經由玻璃過濾器過濾懸浮液且用 1.0 mL 乙腈/水 9:1 v/v 洗滌一次且用 1.0 mL 乙腈洗滌兩次。將 320 mg 濕濾餅於乾燥烘箱中在室溫下乾燥隔夜(16 h)至乾燥。

製備 (R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽晶種

將 63.0 mg (0.146 mmol)自由鹼(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮及 11.24 mg (0.146 mmol)乙醇酸溶解於 1.0 mL 乙腈及 0.05 mL 水中。在室溫下用磁性攪拌器攪拌溶液進行沈澱隔夜。在室溫下經由玻璃過濾器過濾懸浮液且用 0.5 mL 乙腈洗滌 3 次。將濕濾餅於乾燥烘箱中在室溫下乾燥隔夜

(16 h)至乾燥。產率：52 mg 白色粉末

實例 5、6 及 7：結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮及其乙酸鹽與乙醇酸鹽形式之XRPD及DSC分析

自由鹼結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮及其乙酸鹽與乙醇酸鹽形式之XRPD分析在以下實驗條件下進行：

XRPD方法	
儀器	Bruker D8 Advance (反射)
輻射	CuKα (40 kV，30 mA)
步進	0.017 grd
掃描類型	連續掃描
掃描時間	107.1 s
掃描範圍	2°-40° (2θ值)

DSC分析在在以下實驗條件下進行：

DSC方法	
儀器：	Perkin Elmer Diamond
溫度範圍	30°- 300C
樣品質量	2-3 mg
樣品盤	閉孔鋁
氮氣流	20-50 K/min

實例 5：結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮之XRPD分析

在XRPD分析之前如下文所述使自由鹼(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并

[d]噻唑-2(3H)-酮再結晶。

在 100 mL 4 頸燒瓶中將 4.0 g(2.232 mmol)(*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮懸浮於 24.0 ml 乙酸乙酯中且在室溫下槳式攪拌。在 70℃ 之內部溫度(夾套溫度 90℃)下溶解懸浮液以提供澄清黃色溶液。在室溫下經 30 分鐘將溶液冷卻下來且在 35℃ 之內部溫度下用自由鹼(*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮接種溶液(結晶極緩慢地進行)且在室溫下攪拌隔夜(16 小時)。隨後在室溫下經由玻璃過濾器(快速過濾，持續時間：<1 分鐘)過濾溶液且用 2.0 ml 乙酸乙酯洗滌 3 次(澄清黃色母液)。將 5.82 g 濕濾餅於乾燥烘箱中在室溫下乾燥隔夜 16 h 且在 40℃ 下 16 h。產率：3.63 g 白色粉末(90.75%)

藉由 XRPD 分析結晶(*R*)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮且特徵峰展示於下表中(亦參見圖 5)。其中，在 8.5、13.3、13.9、14.4、15.2、17.2、17.5、18.1、21.3 及 22.5° 2-θ 處之峰最具特徵性。

角度(2-θ°)	強度%	角度(2-θ°)	強度%
8.5	32.6	21.7	54
11.4	14.5	22.5	53.9
12.7	19.7	23.3	48.4
13.3	38.6	23.6	32.6
13.9	19.5	24.4	26.7

14.4	42.5	25.6	38.9
15.2	46.7	26.1	57.5
17.2	70.2	26.6	46.8
17.5	85.5	27.9	25.1
18.1	100	28.5	30.5
21.3	36.8	28.9	27

藉由 DSC 分析結晶自由鹼 (R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮且發現在約 115℃ 下開始熔融。

實例 6：結晶 (R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽之 XRPD 分析

藉由 XRPD 分析結晶 (R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽且特徵峰展示於下表中(亦參見圖 6)。其中，在 8.8、11.5、16.4、17.6、18.2、19.6、20.1、20.8 及 21.1° 2-θ 處之峰最具特徵性。

角度(2-θ°)	強度%	角度(2-θ°)	強度%
8.8	64.2	19.1	11
10.0	7.2	19.6	33.8
11.5	52	20.1	55.4
14.2	7	20.8	100
14.6	5.8	21.1	44
15.7	10.4	23.3	35.4
16.4	57.7	26.2	15.2
17.6	20.8	26.6	40.1
18.2	56.8	27.1	32.8

藉由DSC分析結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙酸鹽且發現在約170℃下具有寬吸熱。

實例7：結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽之XRPD分析

藉由XRPD分析結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽且特徵峰展示於下表中(亦參見圖7)。其中，在8.7、11.6、16.1、18.0、19.8、20.7及21.1° 2-θ處之峰最具特徵性。

角度(2-θ°)	強度%	角度(2-θ°)	強度%
8.7	51.3	22.6	17.7
11.6	39.5	23.1	28.1
16.1	53.7	23.3	36.3
17.4	29.3	23.7	18.8
18.0	82.7	26.2	64
19.2	46.1	26.8	34.9
19.8	71.5	27.9	15.6
20.7	100	28.3	14.5
21.1	65		

藉由DSC分析結晶(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮乙醇酸鹽且發現在約188℃下開始熔融。

實例8：製備適用於皮下投與呈乙酸鹽形式之化合物A的醫藥調配物之方法

對於1.00公升藥物產品溶液，將約900 g注射用水置於適用於醫藥混配之潔淨容器中。添加50 g甘露糖醇、0.60 g乙酸及10 g苯甲醇且溶解於注射用水中。隨後添加1.00 g化合物A且使其溶解。用1 N氫氧化鈉溶液調節pH值至目標值，例如5.0。隨後添加注射用水至重量為1.016 kg之目標產品溶液中。經由0.22 μ m PVDF膜無菌過濾藥物產品溶液至經洗滌的去熱原質小瓶中，用無菌橡膠塞密閉且軋蓋。藉由高壓蒸氣滅菌最終對小瓶滅菌。

實例8a：製備適用於皮下投與呈乙酸鹽形式之化合物A的醫藥調配物之替代方法

對於1.00公升藥物產品溶液，將約900 g注射用水置於適用於醫藥混配之潔淨容器中。添加50 g甘露糖醇及10 g苯甲醇且溶解於注射用水中。隨後添加1.14 g化合物A之乙酸鹽且使其溶解。用乙酸溶液調節pH值至目標值，例如5.0。隨後添加注射用水至重量為1.016 kg之目標產品溶液中。經由0.22 μ m PVDF膜無菌過濾藥物產品溶液至經洗滌的去熱原質小瓶中，用無菌橡膠塞密閉且軋蓋。藉由高壓蒸氣滅菌最終對小瓶滅菌。

實例9：化合物A之自由鹼、乙酸鹽及乙醇酸鹽形式之比較溶解度

分析化合物A之自由鹼形式及乙酸鹽及乙醇酸鹽形式之相對溶解度且結果展示於下表中。藉由添加HCl或NaOH來滴定溶液以供pH值調節。相對於化合物A之自由鹼形式改良的乙酸鹽及乙醇酸鹽形式之水溶解度使得化合物A之乙

酸鹽及乙醇酸鹽更適於皮下注射或輸注。

化合物A自由鹼在 H ₂ O中之溶解度		化合物A乙酸鹽在 H ₂ O中之溶解度		化合物A乙醇酸鹽在 H ₂ O中之溶解度	
pH值	濃度 (mg/mL)	pH值	濃度 (mg/mL)	pH值	濃度 (mg/mL)
6.2	0.27	5.9	1.33	5.1	13.1
7.0	0.05	6.0	1.11	5.3	6.39
7.3	<0.01	6.1	1.10	5.4	4.47
7.8	<0.01	6.2	0.55		

實例 10：本發明化合物(化合物 A)、其對映異構體(化合物 B)、其外消旋體(化合物 A/B)及福莫特羅之活體外細胞型態

本發明化合物(化合物 A)在如上文所述之測試 1 中展示以下 EC₅₀ 值。

化合物	CHO 細胞 [#] EC ₅₀ (E _{max} %)			原生細胞；cAMP 反應 EC ₅₀ (E _{max} %)		
	β2 AR	β1 AR	α1A AR	人類 skMC	大鼠 skMC	大鼠 心肌 細胞
福莫特羅	0.7 nM (99% ^{**})	85 nM (86% ^{**})	190 nM	0.2 nM	0.9 nM	2.9 nM
化合物 A (R)	5.6 nM (88% ^{**})	560 nM (32% ^{**})	> 10 μM	0.7 nM (96% [*])	3.4 nM (98% [*])	5.7 nM (71% ^{**})
化合物 B (S)	950 nM (83% ^{**})	> 10 μM	> 30 μM	280 nM (100% [*])	n.d.	n.d.
化合物 A/B	11 nM (87% ^{**})	684 nM (38% ^{**})	n.d.	0.63 nM (100% [*])	n.d.	n.d.
化合物 A (R) 乙酸鹽	2.5 nM (91% ^{**})	n.d.	n.d.	1.7 nM (93% ^{**})	n.d.	n.d.

skMC：分化的骨骼肌小管；*：與福莫特羅相比；**：與

異丙腎上腺素相比；#： $\beta 1$ 及 $\beta 2$ 之cAMP， $\alpha 1A$ 之 Ca^{2+} ；
n.d.：未測定

本發明化合物(化合物A)為有效的選擇性 $\beta 2$ AR促效劑，其對 $\beta 1$ AR具有極低內在功效且對 $\alpha 1A$ AR不具有活性。其對映異構體化合物B對 $\beta 2$ AR的作用極弱， EC_{50} 為950 nM。

實例11：福莫特羅及化合物A在活體內對骨骼肌及心臟重量之影響

體重為350-400 g之雄性Wistar Han IGS(國際遺傳標準(International Genetic Standard))大鼠(Crl:WI(Han))購自Charles River實驗室。使大鼠適應設施歷時7天。將動物以每組3隻動物圈養於25°C下，明-暗週期為12:12小時。以含有18.2%蛋白質及3.0%脂肪且能量含量為15.8 MJ/kg之標準實驗室飲食(NAFAG 3890, Kliba, Basel, Switzerland)為其餵食。提供可任意取用之食物及水。用Alzet型號2ML4將福莫特羅或化合物A溶解於下文指示之媒劑中，達成0.003至0.03 mg/kg/天之福莫特羅劑量範圍及0.01至0.1 mg/kg/天之化合物A劑量範圍，持續28天。用溶液填充泵且在37°C下在PBS中保留數小時直至手術植入。在手術前至少30分鐘用Temgesic以0.02 mg/kg之劑量及1 ml/kg之體積皮下治療大鼠，接著將填充有上文所指示溶液之泵皮下植入以濃度為3%之異氟烷麻醉的大鼠之背部。在手術之後24小時及48小時向大鼠皮下投與Temgesic。每週量測體重兩次。在手術後10天在麻醉下移除夾具。治療後4週，

用 CO₂對大鼠施以安樂死，且解剖並稱重脛骨前部、腓腸肌及比目魚肌、心臟及腦。腦重量用於校正器官重量。結果表示為平均值+/-SEM。使用 Dunnett氏多重比較檢驗按照單向方差分析進行統計分析以比較治療組與媒劑對照組。當機率值<0.05時，差異被視為顯著的：*：統計分析藉由 GraphPad Prism版本 5.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)執行。針對第0天之體重(初始體重)來校正肌肉重量且以腦重量來校正心臟重量。

研究 1：福莫特羅

組	治療	劑量(mg/kg)	途徑	方案
1	媒劑*	0	皮下	Alzet袖珍泵 2ML4，持續4週
2	福莫特羅	0.003		
3	福莫特羅	0.01		
4	福莫特羅	0.03		

*媒劑：20% 1:2十六醇聚氧乙烯醚:乙醇於生理食鹽水(0.9% NaCl)中

研究 2：化合物 A

組	治療	劑量(mg/kg)	途徑	方案
1	媒劑*	0	皮下	Alzet袖珍泵 2ML4，持續4週
2	化合物A	0.01		
3	化合物A	0.03		
4	化合物A	0.1		

*媒劑：20% 1:2十六醇聚氧乙烯醚:乙醇於生理食鹽水(0.9% NaCl)中

圖 1 展示福莫特羅以相同程度誘導骨骼肌肥大及心臟質

量增加，而化合物A誘導骨骼肌肥大同時對心臟質量有極小影響，表明化合物A對於骨骼肌相較於心肌呈現選擇性影響。化合物A以0.01 mg/kg/天之劑量顯著誘導骨骼肌肥大達11%，穩態血漿濃度為約0.2 nM，而關於心臟組織病理學甚至在0.1 mg/kg/天下亦無發現，穩態濃度為約2 nM。

實例12：福莫特羅及化合物A對分離器官之功能(左心房收縮、竇房結搏動率及整個心室的自動性)的影響

方法

左心房收縮：在Ricerca Biosciences, LLC(目錄號407500腎上腺素激導性 $\beta 1$)上，使用來自體重為600 $\pm$ 80 g之Dunkin Hartley天竺鼠(Arch. Int. Pharmacodyn. 1971:191:133-141.)之左心房執行左心房收縮分析。

竇房結搏動率：藉由使用氯胺酮/甲苯噻嗪之混合物靜脈內深度麻醉之後放血來殺死新西蘭白色雌性兔。快速移出心臟且置於Tyrode溶液中。以95% O₂、5% CO₂為此溶液連續充氣，且先前溫至約36 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C。自心臟其餘部分分離右心房。將標本安置於組織浸泡浴中且保持在37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C下持續至少一小時穩定化。用充滿3 M KCl且連接至高輸入阻抗-中和放大器(VF-180微電極放大器，Bio-Logic)之標準玻璃微電極在細胞內記錄動作電位(AP)。將AP呈現在數位示波器(HM-407示波器，HAMEG)上，藉助於高解析度數據採集系統(Notocord軟體hem 4.2, Notocord SA, Croissy, France)來分析。穩定化1小時之後，以漸增濃度

添加化合物至Tyrode溶液中，每次濃縮維持30分鐘。在兩次濃縮之間無洗淨過程。電生理量測藉由在實驗方案期間在30分鐘灌注期結束時分析動作電位來進行。SA自發性頻率藉由計數每10秒之搏動次數來評估，以每分鐘搏動次數(bpm)來表示結果。數據表示為平均值±SEM。

自動性：在分離的Langendorff灌注兔心臟中研究自動性，由 Hondeghem Pharmaceuticals Consulting N.V., B-8400 Oostende, Belgium進行。對來自重約2.5公斤且約3月齡之白化病雌性兔之心臟進行測試。使用根據Langendorff技術灌注之分離的兔心臟在完全自動化模型中量測化合物作用。自發搏動心臟以漸增濃度之測試項目逆向灌注。將一個電極小心地置於左心房上以記錄竇房結自動性之週期長度。

圖2a及2b展示當比較福莫特羅與本發明化合物(化合物A)時獲得的結果。

化合物A與福莫特羅相比展示，在至多10 μM下對左心房收縮無影響，且對節律點活動性有較少直接影響。

	福莫特羅	化合物A
左心房收縮EC ₅₀ (n=2)	17 nM	> 10 μM
竇房結搏動率，最大增加(n=6)	+45%	+6.2%
自動性，最大增加(n=3)	+46%	+17%

圖2a及2b中之值表示為平均值±SEM；竇房結(n=6)，分離的心臟(n=3)

實例 13：福莫特羅及化合物A在活體內對心率之影響

Wistar Han (W-H) IGS(國際遺傳標準)大鼠(Crl:WI(Han))購自 Charles River實驗室。股動脈及靜脈導管長期植入且經由彈簧栓-旋轉系統由腹中取出，且該等大鼠圈養於專門的籠中。將動脈導管連接至壓力轉換器以經由數位數據採集系統連續量測脈衝壓力、平均動脈壓及衍生自血壓信號之心率。藉由經由皮膚鈕扣貼植入之皮下導管投與化合物。值表示為平均值 $\pm$ SEM(n=3)。

化合物A展示與福莫特羅相比當以最多0.3 mg/kg皮下快速注射投與時心率增加較少，如圖3a、3b及3c中所示。

實例14：福莫特羅及化合物A在活體內對心率之影響

將24隻體重為約4至8 kg之雌性恆河猴隨機分至n=6的4個組中。在單次皮下投與化合物之後最多4小時將動物限制於椅子上，接著使其返回其圍欄中。使用Surgivet V3304裝置量測心率。值表示為平均值 $\pm$ SEM(n=6)。

化合物A展示與福莫特羅相比當以最多0.03 mg/kg皮下快速注射投與時心率增加較少，如圖4a及4b中所示。

實例15：化合物A、其對映異構體(化合物B)及其外消旋體(化合物A/B)對血清素5-HT_{2C}受體之影響

將人類重組hr5-HT_{2C} CHO細胞膜(Biosignal Packard, USA)及³H-美舒麥角(Mesulergine)(NEN Life Science Products, USA, 1 nM)用於量測化合物與人類5-HT_{2C}受體之結合親和力。在1 μ M美舒麥角存在下評估非特異性結合。將各自50 μ L之膜、配位體及化合物以250 μ L之總體積在96孔培養板中在22°C下在含有50 mM Tris、0.1%抗壞血

酸、10 μ M巴吉林(Pargyline)(pH 7.7)之緩衝液中培育60分鐘。過濾該等培養板，在冰冷的50 mM Tris中洗滌3次，乾燥且在Topcount中量測。

用PBS-EDTA分離在不含抗生素之培養基中生長至中間對數期的共表現粒線體原光蛋白、重組血清素5-HT_{2Cne}及混雜G蛋白G _{α 16}之CHO-K1細胞，離心且使該等細胞以 1×10^6 個細胞/毫升之濃度再懸浮於分析緩衝液(DMEM/HAM's F12，含有HEPES，不含酚紅+無蛋白酶0.1% BSA)中。細胞在室溫下與腔腸素h一起培育至少4小時。參考促效劑為 α -甲基-5-HT。為了進行促效劑測試，將50 μ L細胞懸浮液與50 μ L測試或參考促效劑於96孔培養板中混合。使用Hamamatsu功能藥物篩選系統6000 (FDSS 6000)光度計記錄所得光發射。測試化合物之促效劑活性表示為參考促效劑在其EC₁₀₀濃度下之活性百分比。

血清素5-HT _{2C}	結合	CHO EC ₅₀ (E _{max} %)
5-HT	n.d.	0.24 nM
化合物A(R)	11 μ M	280 nM (83%)
化合物B(S)	0.8 μ M	19.7 nM (99%)
化合物A/B	1.7 μ M	25 nM (113%)

當與 β 2 AR促效劑活性(5.6 nM)相比時，化合物A對5-HT_{2C}之活性低50倍，而其對映異構體化合物B對 β 2 AR之作用極弱，其中EC₅₀為950 nM，但對5-HT_{2C}有效得多，其中EC₅₀為19.7 nM，展示對目標之反向選擇性。

化合物A當與外消旋體或(S)對映異構體相比時亦對5-

HT_{2C}具有低超過10倍之活性，表明此化合物之副作用概況為有利的。

【圖式簡單說明】

圖1展示在注射福莫特羅對比化合物A(本發明化合物)之大鼠中的骨骼肌質量及心臟質量之增加-(值表示為平均值 $\pm$ SEM)(n=5-6)；由初始體重校正骨骼肌(腓腸肌-比目魚肌-脛骨肌)池；由腦重量校正心臟重量。

圖2a展示當使用福莫特羅對比化合物A(本發明化合物)時在分離的兔竇房結中搏動率之增加。

圖2b展示當使用福莫特羅對比化合物A(本發明化合物)時在分離的兔心臟中節律點活動性之增加。

圖3a及3b展示在分別皮下快速注射化合物A(本發明化合物)或福莫特羅時大鼠心率之變化。

圖3c比較在投與福莫特羅對比化合物A(本發明化合物)時的大鼠平均心率之變化。

圖4a及4b展示在分別皮下快速注射化合物A(本發明化合物)或福莫特羅之後恆河猴心率之變化。

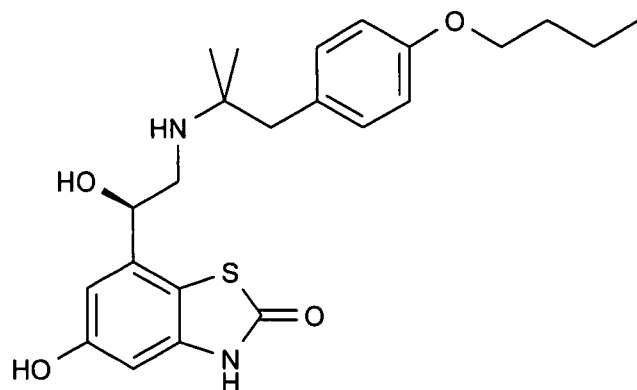
圖5展示結晶自由鹼化合物A(本發明化合物)之X射線粉末繞射圖案。

圖6展示化合物A(本發明化合物)之結晶乙酸鹽之X射線粉末繞射圖案。

圖7展示化合物A(本發明化合物)之結晶乙醇酸鹽之X射線粉末繞射圖案。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式，其為



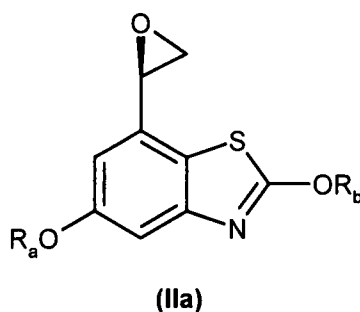
(I)。

2. 如請求項1之化合物，其為呈自由形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。
3. 如請求項1之化合物，其為呈乙酸鹽形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。
4. 如請求項1之化合物，其為呈乙醇酸鹽形式之(R)-7-(2-(1-(4-丁氧基苯基)-2-甲基丙-2-基胺基)-1-羥基乙基)-5-羥基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。
5. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至4中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。
6. 如請求項5之醫藥組合物，其中該等醫藥學上可接受之載劑之一為苯甲醇。
7. 一種組合，其包含治療有效量之如請求項1至4中任一項

之化合物及一或多種治療活性助劑(co-agents)。

8. 一種如請求項1至4中任一項之化合物之用途，其用於製造供治療或預防肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症之藥劑。
9. 如請求項8之用途，其中該藥劑藉由皮下輸注投與。
10. 如請求項1至4中任一項之化合物，其用作藥劑。
11. 如請求項1至4中任一項之化合物，其用於治療或預防肌肉萎縮症、不用性相關萎縮、惡病質或肌肉減少症。
12. 一種用於製造呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物的方法，其包括以下步驟：

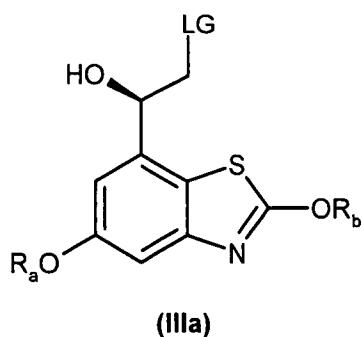
- a. 使呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(IIa)化合物與2-(4-丁氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺反應



其中 R_a 及 R_b 為保護基；

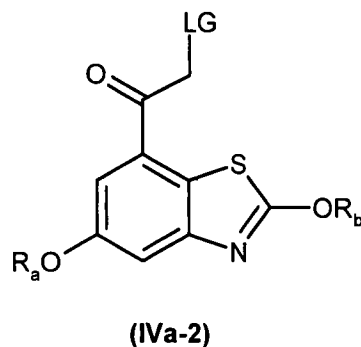
- b. 裂解仍存在之任何保護基；
 - c. 回收所獲得的呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物。
13. 如請求項12之用於製造呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)化合物的方法，其中化合物(IIa)係由呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(IIIa)化合物與鹼

及視情況相轉移催化劑反應而獲得



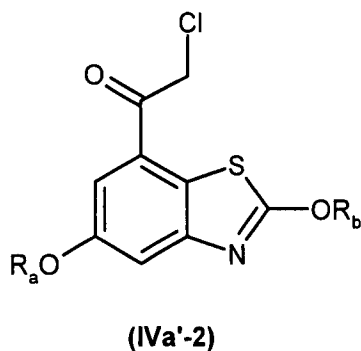
其中 R_a 及 R_b 為保護基且 LG 為脫離基。

14. 如請求項 13 之用於製造呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式 (I) 化合物的方法，其中化合物 (IIIa) 係由立體選擇性還原呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式 (IVa-2) 化合物而獲得

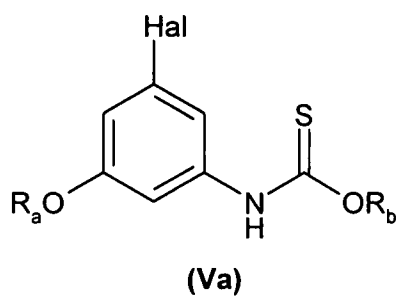


其中 R_a 及 R_b 為保護基且 LG 為脫離基。

15. 如請求項 14 之方法，其中該 LG 為氯。
16. 如請求項 15 之方法，其中呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的化合物 (IVa'-2)



係由呈自由形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(Va)化合物與2-氯-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺在強鹼存在下反應而獲得



其中 R_a 及 R_b 為保護基且 Hal 為鹵素。

八、圖式：

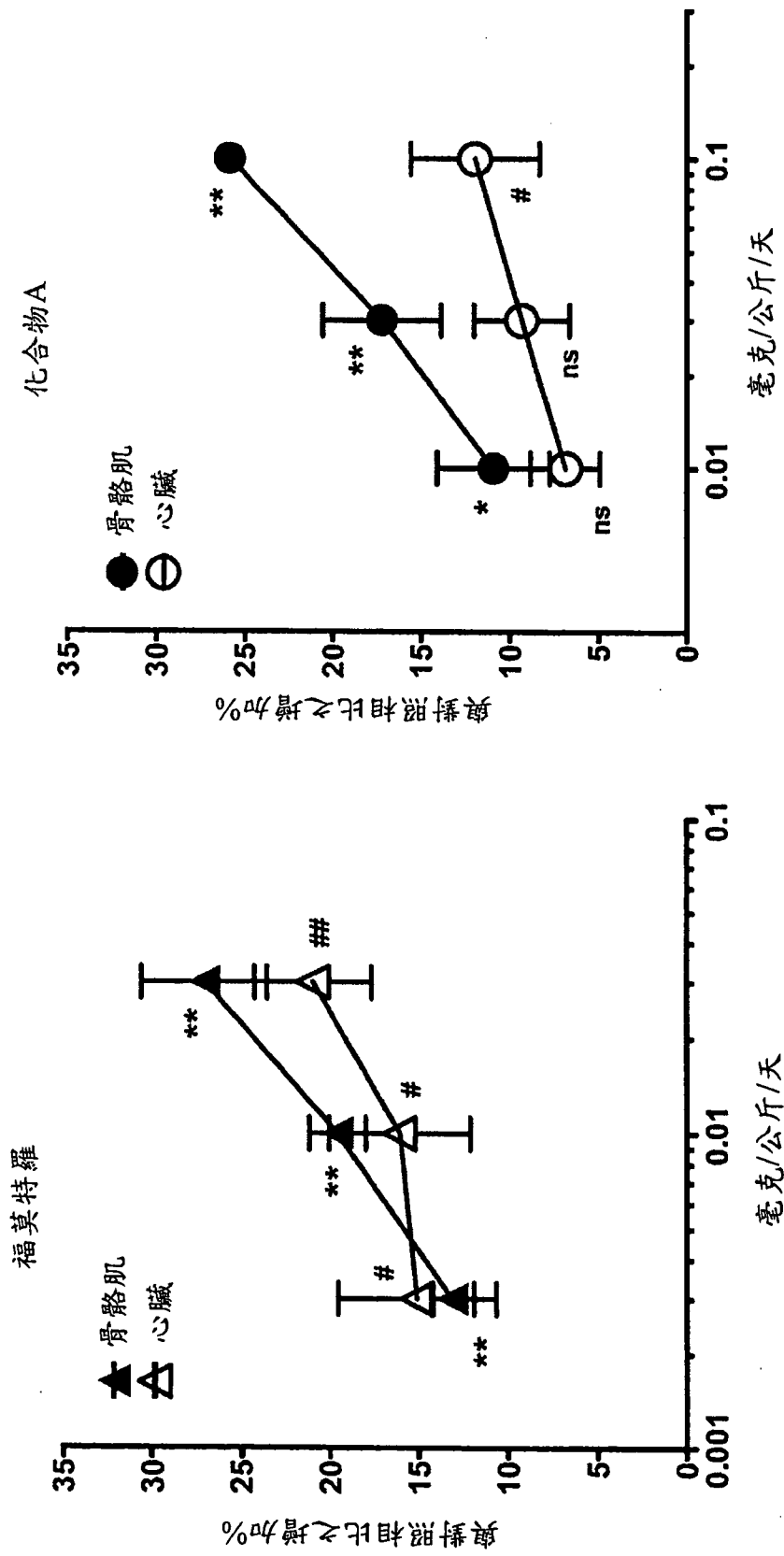


圖1

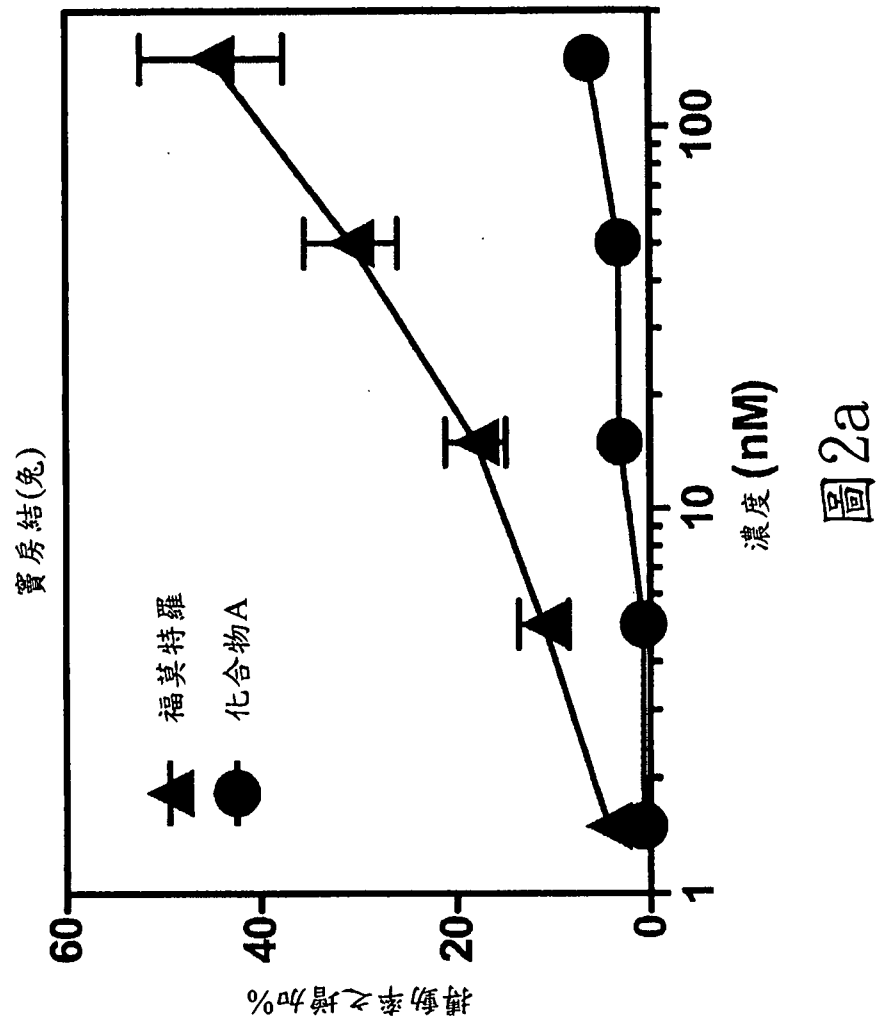


圖2a

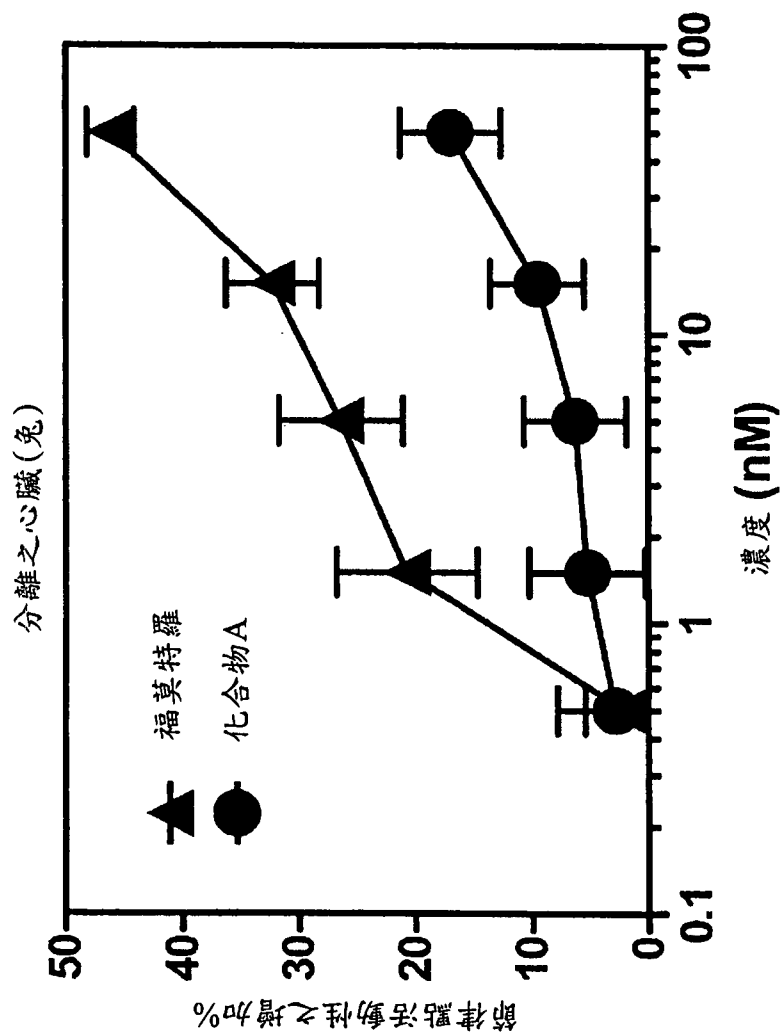


圖2b

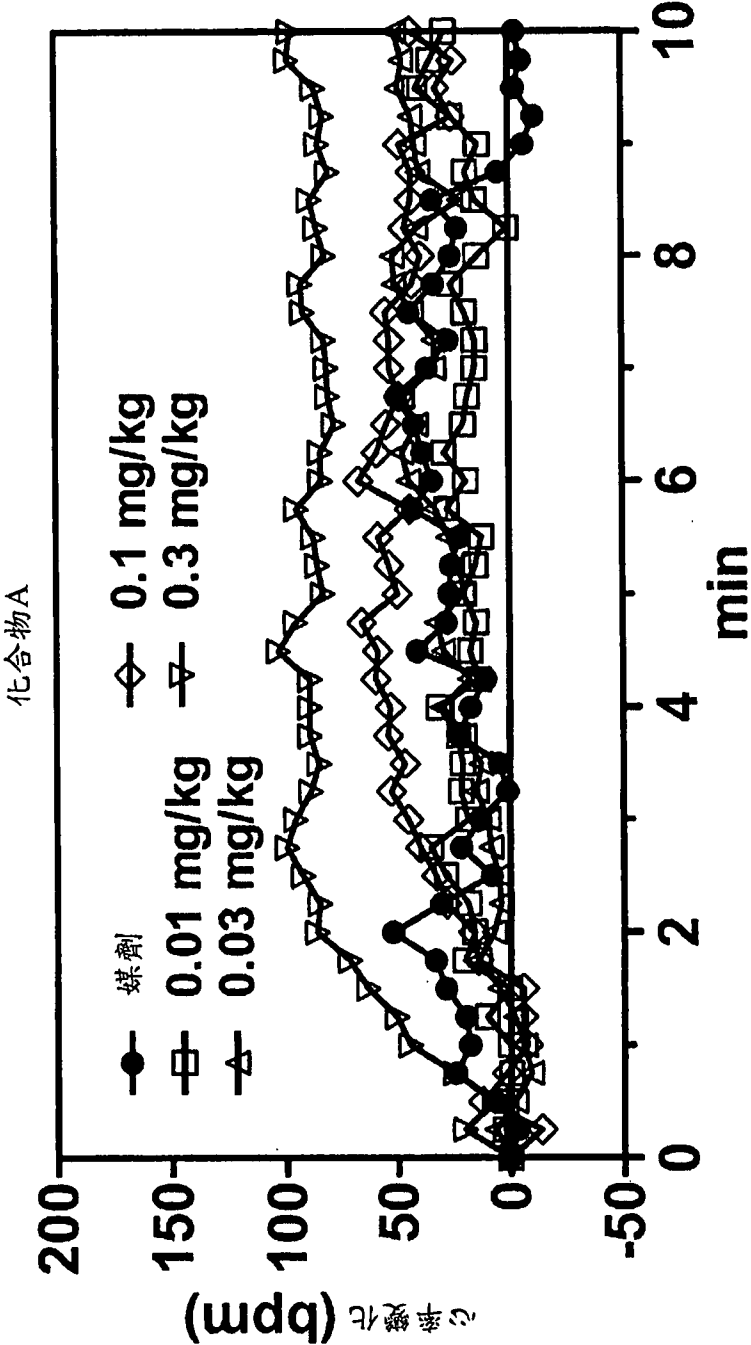


圖3a

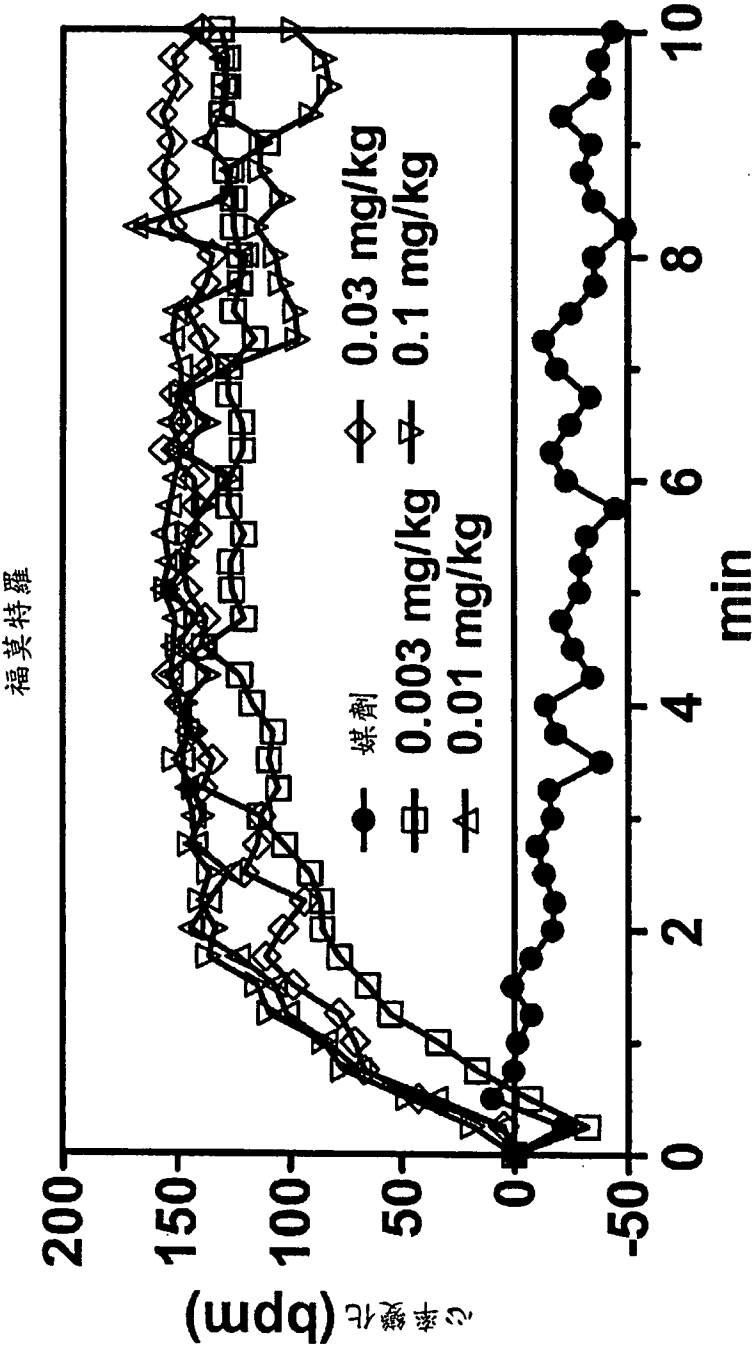


圖 3b

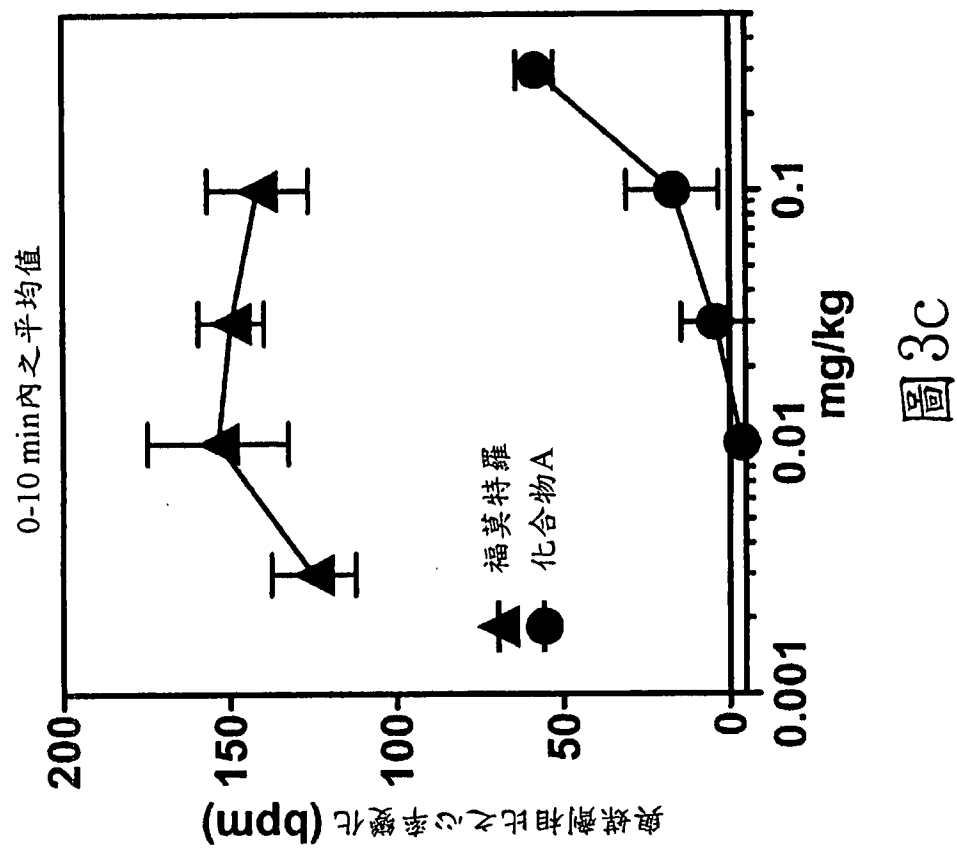


圖3C

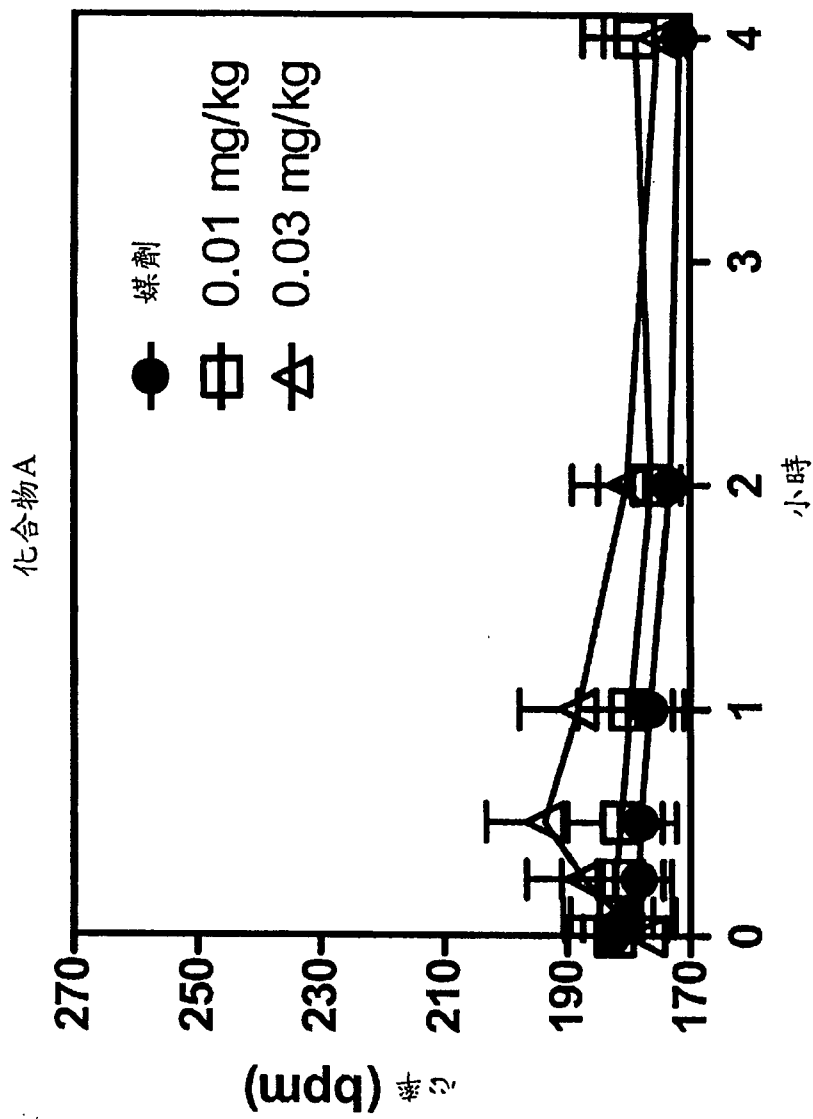


圖4a

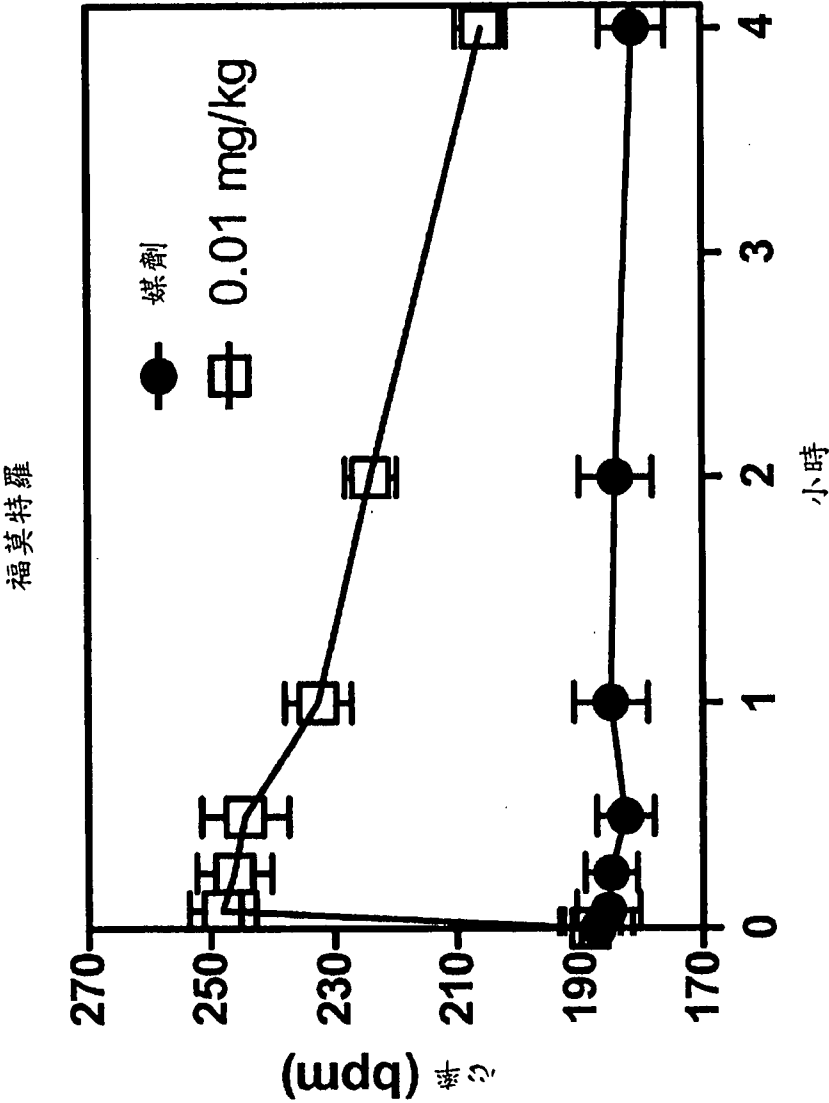


圖 4b

結晶自由鹼化合物 A 之 X 射線粉末繞射圖案

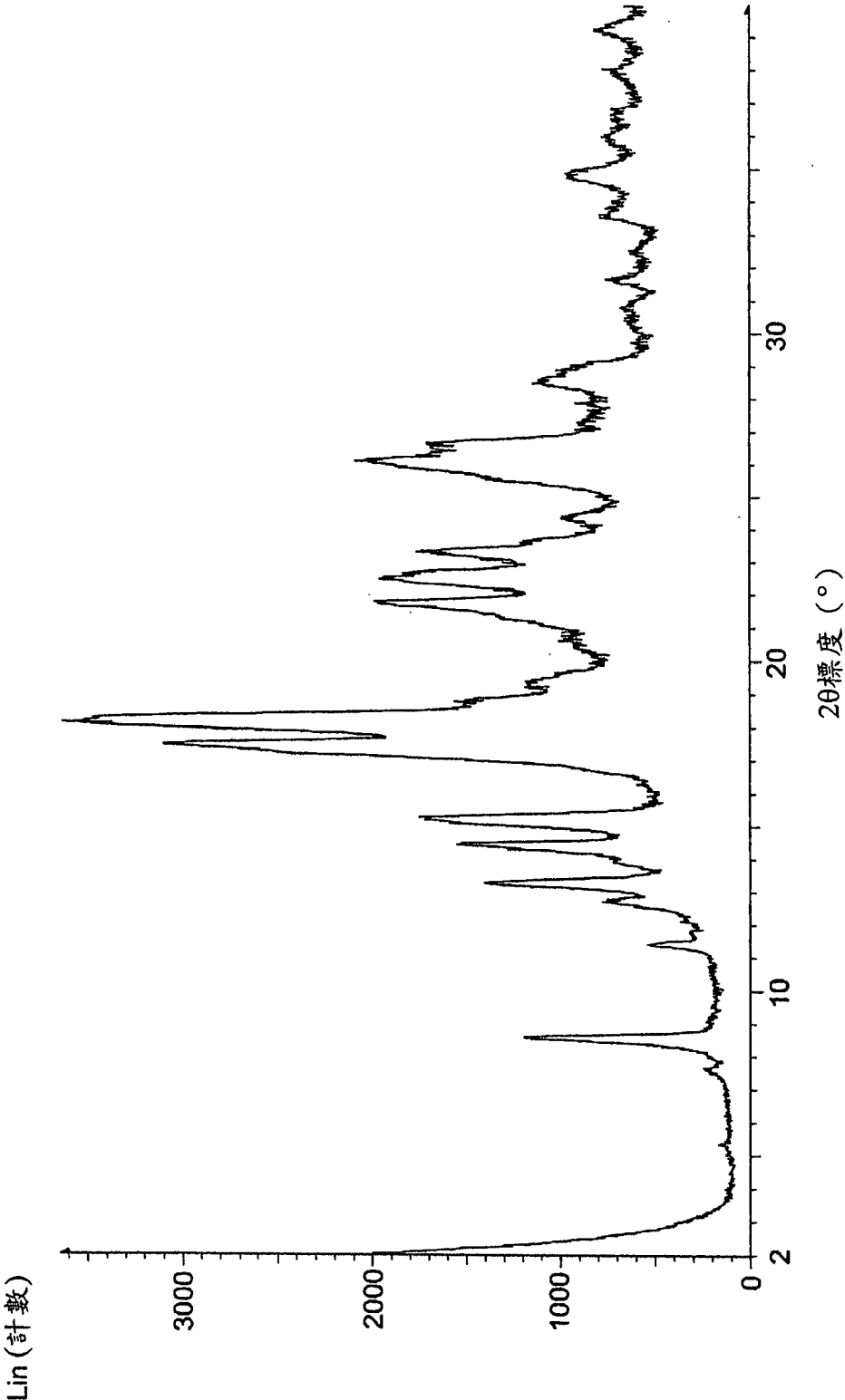


圖5

化合物 A 之結晶乙酸鹽之 X 射線粉末繞射圖案

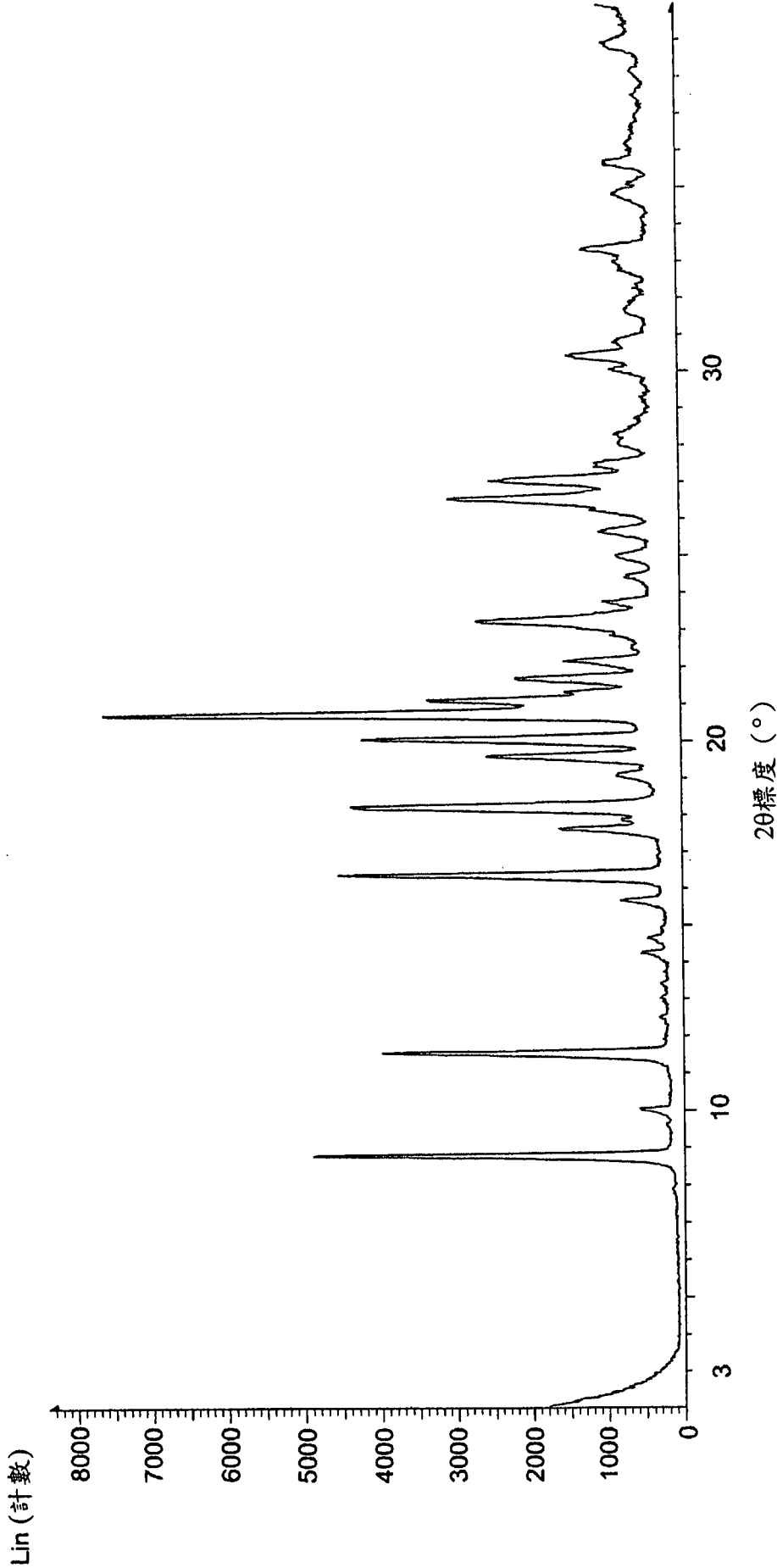


圖6

化合物 A 之結晶乙醇酸鹽之 X 射線粉末繞射圖案

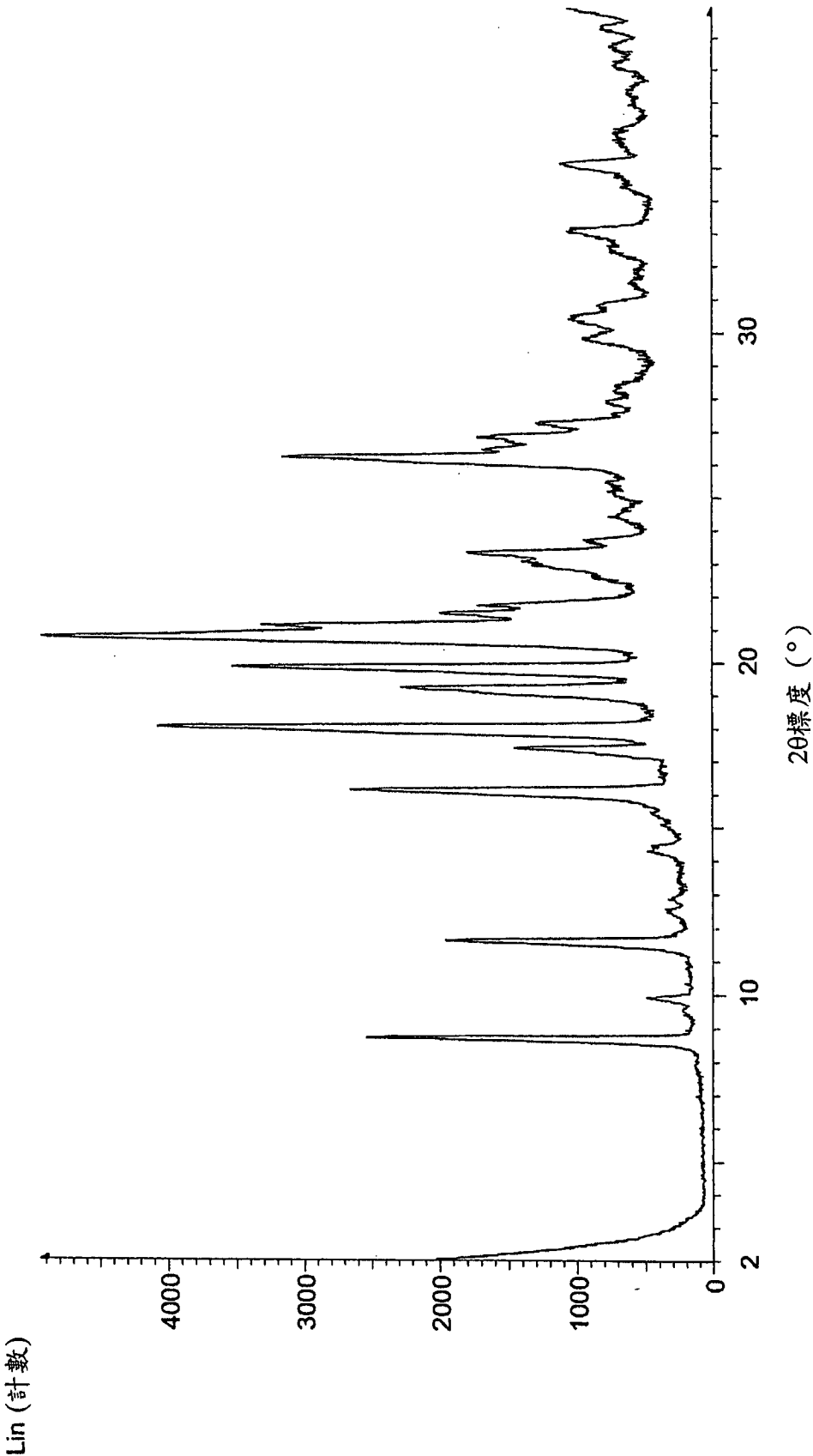


圖7