

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：97/04738

※ 申請日期：97.2.5

※IPC 分類：C07D;A61K;A61P

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎組合

NEW COMBINATION

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

2. 英商亞金達發現有限公司

ARGENTA DISCOVERY LTD

代表人：(中文/英文)

1. 凱文 比爾

BILL, KEVIN

2. H 芬區

FINCH, H.

C 可納克斯

KNOX, C.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

2. 英國艾塞克斯郡哈洛市弗雷克斯米道區綠幼苗中心 8/9 號

8/9 SPIRE GREEN CENTRE, FLEX MEADOW, HARLOW, ESSEX,
CM19 5TR, UNITED KINGDOM

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞典 SWEDEN
2. 英國 U.K.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 約翰 狄克森
DIXON, JOHN
2. 哈利 芬奇
FINCH, HARRY
3. 凱瑟琳 威利
WILEY, KATHERINE

國 籍：(中文/英文)

- 1-3.均 英國 U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2007 年 02 月 07 日；0702385.6
- 2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥活性物質之組合，用於治療呼吸道疾病，尤其是慢性阻塞肺病(COPD)與氣喘。

【先前技術】

肺臟之基本功能需要一種脆性結構，具有對環境之龐大曝露，包括污染物、微生物、過敏原及致癌物。由於生活方式選擇與基因組成之交互作用所形成之宿主因子，會影響對此曝露之回應。對肺臟之傷害或感染可導致廣範圍之呼吸道系統疾病(或呼吸道疾病)。多種此等疾病係具有很大大公共衛生重要性。呼吸道疾病包括急性肺臟損傷、急性呼吸困難徵候簇(ARDS)、職業性肺病、肺癌、結核病、纖維變性、肺塵埃沉著病、肺炎、氣腫、慢性阻塞肺病(COPD)及氣喘。

其中最常見之呼吸道疾病為氣喘。氣喘係一般性地被定義為氣道之炎性病徵，具有由於間歇性氣流阻塞而發生之臨床徵候。其臨床上特徵為哮鳴、呼吸困難及咳嗽之陣發。其為一種顯示在普及率與嚴重性上逐漸增加之慢性病廢病症。據估計在已開發國家之人口中，15%兒童與5%成人患有氣喘。因此，療法應以控制病徵為目的，以致使正常生命為可能，且同時提供治療其從屬發炎之基礎。

COPD為一術語，其係指可干擾正常呼吸之大組群肺病。現行臨床指引係將COPD定義為以不完全可逆之氣流限制為特徵之疾病狀態。氣流限制經常既為進行性，又與肺臟

對有害粒子與氣體之異常炎性回應有關聯。此種粒子與氣體之最重要助長來源，至少在西方世界中為煙草煙霧。COPD病患具有多種病徵，包括咳嗽、呼吸短促及痰之過度產生；此種病徵係由於許多細胞隔室之機能障礙而發生，包括嗜中性白血球、巨噬細胞及上皮細胞。被COPD所涵蓋之兩種最重要症狀為慢性枝氣管炎與氣腫。

慢性枝氣管炎為枝氣管之長期間發炎，其會造成增加之黏液產生及其他變化。病患之病徵為咳嗽與咳痰。慢性枝氣管炎可導致更頻繁且嚴重之呼吸道感染、枝氣管之變窄與堵塞、呼吸困難及病廢。

氣腫為一種會影響最小枝氣管之肺泡及/或末端之慢性肺病。肺臟會失去其彈性，因此肺臟之此等區域會變得腫大。此等腫大區域會捕獲不新鮮空氣，且不會有效地以新鮮空氣交換之。這會造成呼吸困難，且可能會造成不足夠氧被輸送至血液。在患有氣腫之病患中之主要病徵為呼吸短促。

用於治療呼吸道疾病之治療劑包括 β_2 -腎上腺素受體催動劑。此等藥劑(亦稱為 β_2 (β_2)-催動劑)可用以減輕呼吸道疾病之病徵，其方式是鬆弛枝氣管平滑肌，降低氣道阻塞，降低肺臟高氣脹，及降低呼吸短促。目前於評估中作為每日一次 β_2 催動劑之化合物係被描述於Expert Opin. Investig. Drugs 14 (7), 775-783 (2005)中。

用於治療呼吸道疾病之另一種治療劑為蠅蕈鹼拮抗劑。蠅蕈鹼受體為G-蛋白質偶合受體(GPCR)族群，具有五種族

群成員 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 及 M_5 。在此五種蠅蕈鹼亞型中，已知三種 (M_1 、 M_2 及 M_3) 會施加生理作用於人類肺臟組織上。副交感神經為人類氣道中反射枝氣管縮小之主要途徑，且會藉由釋出乙醯膽鹼至蠅蕈鹼受體上而媒介氣道緊張度。氣道緊張度會在患有呼吸道病症譬如氣喘與慢性阻塞肺病 (COPD) 之病患中增加，且因此蠅蕈鹼受體拮抗劑已被發展出，供使用於治療氣道疾病。蠅蕈鹼受體拮抗劑，在臨床實務上經常稱為抗膽鹼能藥，已獲得廣泛接受，作為關於患有 COPD 個體之第一線治療，且其用途已被廣泛地回顧於文獻中 (例如 Lee 等人，藥理學上之現行見解 2001, 1, 223-229)。

雖然以 β_2 -腎上腺素受體催動劑或蠅蕈鹼拮抗劑治療可產生重要利益，但此等藥劑之功效經常算不上是令人滿意。再者，鑒於呼吸道疾病譬如氣喘與 COPD 之複雜性，任一種介體不太可能可單獨令人滿意地治療疾病。因此，對於抵抗呼吸道疾病譬如 COPD 與氣喘之新穎療法有迫切醫療需求，特別是具有改善疾病可能性之療法。

【發明內容】

本發明係提供一種醫藥產物，其係合併包含作為蠅蕈鹼拮抗劑之第一種活性成份，選自：

[2-((S)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨鹽，及

[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨鹽；

與作為 β_2 -腎上腺素受體催動劑之第二種活性成份。

若根據本發明之蠅蕈鹼拮抗劑係與 β_2 -腎上腺素受體催動劑合併使用，則有利治療作用可於呼吸道疾病之治療中發現。當兩種活性物質係同時(無論是以單一醫藥製劑或經由個別製劑)，或相繼地，或經由個別醫藥製劑個別地投予時，可發現有利作用。

本發明之醫藥產物可為例如一種醫藥組合物，其包含第一種與第二種活性成份，呈互混物。或者，醫藥產物可為例如一種套件，其包含第一種活性成份之製劑與第二種活性成份之製劑，及視情況包含關於對有需要之病患同時、相繼或個別地投予該製劑之說明書。

在本發明組合中之第一種活性成份為蠅蕈鹼拮抗劑，選自：

[2-((S)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯

氧基-丙基)-銨鹽，

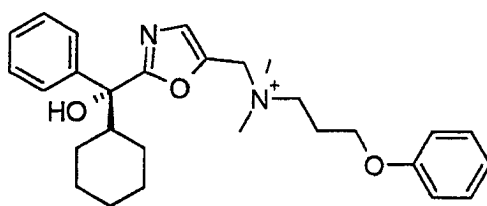
[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙氧基-乙基)-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-二甲基-銨鹽；及

[2-(4-氯-苯氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨鹽。

本發明之蠅蕈鹼拮抗劑係為 WO2007/017669 (PCT/GB2006/002956) 中所述新穎化合物種類之經選擇成員，其係顯示對 M3 受體之高功效。蠅蕈鹼拮抗劑之名稱係為由 MDL 資訊系統公司所提供，被插入關於 IsisDraw 2.5 版中之 Autonom 2000 所產生之 IUPAC 名稱，以實例中所描繪之結構與根據 Cahn-Ingold-Prelog 系統所指定之立體化學為基礎。例如，名稱 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨係產生自以下結構：



本發明之蠅蕈鹼受體拮抗劑為銨鹽。此鹽陰離子可為單或多價(例如二價)酸之任何藥學上可接受之陰離子。在本發明之一項具體實施例中，鹽陰離子係選自氯根、溴根、碘根、硫酸根、苯磺酸根、甲苯磺酸根(toluenesulfonate)(甲苯

磺酸根(tosylate))、萘二磺酸根(萘-1,5-二磺酸根)、乙烷二磺酸根(乙烷-1,2-二磺酸根)、羥乙磺酸根(2-羥乙基磺酸根)、磷酸根、醋酸根、檸檬酸根、乳酸根、酒石酸根、油酸根、甲烷磺酸根(mesylate)(甲烷磺酸根(methanesulfonate))、順丁烯二酸根((Z)-3-羧基-丙烯酸根)、反丁烯二酸根、琥珀酸根(3-羧基-丙酸根)、蘋果酸根((S)-3-羧基-2-羥基-丙酸根)、愛克辛那弗酸根及對-乙醯胺基苯甲酸根。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑係選自
 溴化[2-((S)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基
 -(3-苯氧基-丙基)-銨，

溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基
 -(3-苯氧基-丙基)-銨，

甲苯磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二
 甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨，

順丁烯二酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-
 二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨，

琥珀酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲
 基-(3-苯氧基-丙基)-銨，

蘋果酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲
 基-(3-苯氧基-丙基)-銨，

萘二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二
 甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨，

溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基
 -(2-苯乙基氧基-乙基)-銨，

茶二磺酸 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨，

甲烷磺酸 [2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨，

溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨，

茶二磺酸 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨，

溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]=[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨，

茶二磺酸 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨，

溴化 [2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨，

茶二磺酸 [2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨，及

甲烷磺酸 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑係呈溴化物或茶二磺酸鹽之形式。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑係呈茶二磺酸鹽之形式。當蠅蕈鹼拮抗劑為茶二磺酸鹽時，陽離子/陰離子比例可以改變，且可為例如 1:1 或 2:1，或在 1:1 與 2:1 間之數值。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼拮抗劑係呈茶二磺酸鹽之形式，其中茶二磺酸鹽陽離子/陰離子比例為2:1，意即半茶二磺酸鹽。根據此項具體實施例之蠅蕈鹼拮抗劑之實例包括

半茶-1,5-二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨，

半茶-1,5-二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨，

半茶-1,5-二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨，

半茶-1,5-二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨，及

半茶-1,5-二磺酸[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑係呈溴化物鹽之形式。

在本發明組合中之第二種活性成份為 β_2 -腎上腺素受體催動劑。本發明之 β_2 -腎上腺素受體催動劑可為能夠刺激 β_2 -受體且充作枝氣管擴張藥之任何化合物或物質。就本專利說明書而論，除非另有述及，否則對 β_2 -腎上腺素受體催動劑之任何指稱係包括可製自該 β_2 -腎上腺素受體催動劑及其任何對掌異構物與混合物之活性鹽、溶劑合物或衍生物。 β_2 -腎上腺素受體催動劑之可能鹽或衍生物之實例為酸加成鹽，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、醋

酸、反丁烯二酸、琥珀酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、1-羥基-2-萘甲酸、順丁烯二酸及藥學上可接受酯類(例如 C_1 - C_6 烷基酯類)之鹽。 β_2 -催動劑亦可呈溶劑合物之形式，例如水合物。

可使用於根據此項具體實施例醫藥產物中之 β_2 -腎上腺素受體催動劑之實例，係包括間丙特瑞醇(metaproterenol)、異丙基腎上腺素、異丙腎上腺素、舒喘寧(albuterol)、羥甲第三丁腎上腺素(salbutamol) (例如作成硫酸鹽)、弗莫特醇(formoterol) (例如作成反丁烯二酸鹽)、沙美特醇(salmeterol) (例如作成愛克辛那弗酸鹽)、間羥第三丁腎上腺素(terbutaline)、間羥異丙腎上腺素、必托特醇(bitolterol) (例如作成甲烷磺酸鹽)、吡丁特醇(pirbuterol) 或印達卡特醇(Indacaterol)。此項具體實施例之 β_2 -腎上腺素受體催動劑可為長期作用 β_2 -催動劑(意即具有持續超過24小時活性之 β_2 -催動劑)，例如沙美特醇(salmeterol) (例如作成愛克辛那弗酸鹽)、弗莫特醇(formoterol) (例如作成反丁烯二酸鹽)、巴布特醇(bambuterol) (例如作成鹽酸鹽)、卡莫特醇(carmoterol) (TA 2005，化學上經確認為2(1H)-喹啉酮，8-羥基-5-[1-羥基-2-[[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基乙基]-胺基]乙基]-單鹽酸鹽，[R-(R*,R*)]，亦被化學文摘服務登入號137888-11-0所確認，且揭示於美國專利4,579,854中)，印達卡特醇(indacaterol) (CAS 編號312753-06-3；QAB-149)，甲鹽苯胺衍生物，例如3-(4-{{6-((2R)-2-[3-(甲鹽胺基)-4-羥苯基]-2-羥乙基}胺基)己基}氧基}-丁基)-苯磺醯胺，如在WO 2002/76933中所揭示者，苯

磺醯胺衍生物，例如 3-(4-{[6-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥基-甲基)苯基]乙基}胺基)-己基]氧基}丁基)苯磺醯胺，如在 WO 2002/88167 中所揭示者，芳基苯胺受體催動劑，如在 WO 2003/042164 與 WO 2005/025555 中所揭示者，吡啶衍生物，如在 WO 2004/032921、US 2005/222144 中所揭示者，化合物 GSK 159797、GSK 159802、GSK 597901、GSK 642444 及 GSK 678007。

在本發明之一項具體實施例中， β_2 -腎上腺素受體催動劑為弗莫特醇(formoterol)。關於弗莫特醇(formoterol)之化學名稱為 N-[2-羥基-5-[(1)-1-羥基-2-[[1)-2-(4-甲氧苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]苯基]-甲磺醯胺。弗莫特醇(formoterol)之製備係描述於例如 WO 92/05147 中。於此項具體實施例之一方面， β_2 -腎上腺素受體催動劑為弗莫特醇(formoterol)反丁烯二酸鹽。應明瞭的是，本發明係涵蓋弗莫特醇(formoterol)之所有光學異構物及其混合物(包括外消旋物)之用途。因此，例如弗莫特醇(formoterol)一詞係涵蓋 N-[2-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-[[1R)-2-(4-甲氧苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]苯基]-甲磺醯胺、N-[2-羥基-5-[(1S)-1-羥基-2-[[1S)-2-(4-甲氧苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]苯基]-甲磺醯胺及此種對掌異構物之混合物，包括外消旋物。

在本發明之一項具體實施例中， β_2 -腎上腺素受體催動劑係選自：

N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙磺醯胺，

N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙磺醯胺，及

7-[(1R)-2-({2-[(3-{[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮，

或其藥學上可接受之鹽。根據此項具體實施例之 β_2 -腎上腺素受體催動劑可按本申請案之實驗製備段落中所述製備。此項具體實施例之 β_2 -腎上腺素受體催動劑之名稱係為藉由 IUPAC NAME, ACD 實驗室第 8 版命名套裝軟體所產生之 IUPAC 名稱。

在本發明之進一步具體實施例中， β_2 -腎上腺素受體催動劑係選自：

N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺二氫溴酸鹽，

N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺二氫溴酸鹽，及

7-[(1R)-2-({2-[(3-{[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮二氫溴酸鹽。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕁鹼受體拮抗劑為 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為弗莫特醇 (formoterol) (例如作成反丁烯二酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為萘二磺酸 [2-((R)-

環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為弗莫特醇(formoterol)(例如作成反丁烯二酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為萘二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為弗莫特醇(formoterol)(例如作成反丁烯二酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為萘二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為弗

莫特醇(formoterol) (例如作成反丁烯二酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕁鹼受體拮抗劑為[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為弗莫特醇(formoterol) (例如作成反丁烯二酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為溴化[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕁鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨。於此項具體實施例

之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-鉍(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-鉍鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-鉍。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-鉍(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-鉍鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-鉍。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲

基]-[3-(3,4-二氯-苄氧基)-丙基]二甲基-銨(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-茶基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-茶基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-

基甲基]-二甲基-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為萘二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為萘二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為

[[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為 N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為溴化[[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕁鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為 N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-二甲基-銨(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕁鹼受體拮抗劑為

[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為 N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為 7-[(1R)-2-({2-[(3-{[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為茶二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨(例如半茶-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為

7-[(1R)-2-({2-[(3-{[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為萘二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕁鹼受體拮抗劑為[[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為7-[(1R)-2-({2-[(3-{[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為溴化[[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕁鹼受體拮抗劑為萘二磺酸{2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕁鹼受體拮抗劑為[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苯氧基)-乙基]-二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為7-[(1R)-2-({2-[(3-{[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮或其藥學上可接

受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呔唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為萘二磺酸[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呔唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

在本發明之一項具體實施例中，蠅蕈鹼受體拮抗劑為[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呔唑-5-基甲基]-二甲基-銨鹽，且 β_2 -腎上腺素受體催動劑為7-[(1R)-2-({2-[(3-{[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮或其藥學上可接受之鹽(例如二氫溴酸鹽)。於此項具體實施例之一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為溴化[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呔唑-5-基甲基]-二甲基-銨。於此項具體實施例之另一方面，蠅蕈鹼受體拮抗劑為萘二磺酸[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呔唑-5-基甲基]-二甲基-銨(例如半萘-1,5-二磺酸鹽)。

本發明之組合可在呼吸道疾病之治療上提供有利治療作用。此種可能作用之實例包括在一或多種下列參數上之改良：降低炎性細胞流入肺臟中、溫和與嚴重惡化、FEV₁(在一秒鐘內之強制呼氣體積)、肺活量(VC)、尖峰呼氣流量(PEF)、病徵評分及生命品質。

本發明之蠅蕈鹼拮抗劑(第一種活性成份)與 β_2 -腎上腺素受體催動劑(第二種活性成份)可同時、相繼或個別地投

予，以治療呼吸道疾病。所謂相繼係意指活性成份係以任何順序，一種緊接另一種之後投予。若其係被個別地投予，則其仍然可具有所要之作用，但當依此方式投予時，其一般係低於4小時間隔投予，更合宜地低於兩小時間隔，更合宜地低於30分鐘間隔，而最合宜地低於10分鐘間隔。

本發明之活性成份可藉由口腔或非經腸(例如靜脈內、皮下、肌內或關節內)投藥，使用習用系統劑型投予，譬如片劑、膠囊、丸劑、粉末、水性或油性溶液或懸浮液、乳化液及無菌可注射水性或油性溶液或懸浮液。活性成份亦可以局部方式投予(對肺臟及/或氣道)，呈溶液、懸浮液、氣溶膠及乾粉配方形式。此等劑型通常包含一或多種藥學上可接受之成份，其可選自例如佐劑、載劑、黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、安定化劑、緩衝劑、乳化劑、黏度調節劑、界面活性劑、防腐劑、矯味劑及著色劑。正如熟諳此藝者所明瞭，投予活性成份之最適當方法係依許多因素而定。

在本發明之一項具體實施例中，活性成份係經由個別醫藥製劑投予。因此，於一方面，本發明係提供一種套件，其包含作為根據本發明蠅蕈鹼拮抗劑之第一種活性成份之製劑，與作為 β_2 -腎上腺素受體催動劑之第二種活性成份之製劑，及視情況包含關於對有需要之病患同時、相繼或個別投予該製劑之說明書。

在另一項具體實施例中，活性成份可經由單一醫藥組合物投予。因此，本發明係進一步提供一種醫藥組合物，其包含作為根據本發明蠅蕈鹼拮抗劑之第一種活性成份，與

作為 β_2 -腎上腺素受體催動劑之第二種活性成份，呈互混物。

本發明之醫藥組合物可經由將蠅蕈鹼拮抗劑(第一種活性成份)與 β_2 -腎上腺素受體催動劑(第二種活性成份)及藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合而製成。因此，於本發明之進一步方面，係提供一種製備醫藥組合物之方法，其包括將根據本發明之蠅蕈鹼拮抗劑與 β_2 -腎上腺素受體催動劑及藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。

應明瞭的是，根據本發明所投予之各活性成份之治療劑量，係依所採用之特定活性成份、藉以投予活性成份之模式及欲被治療之症狀或病症而改變。

在本發明之一項具體實施例中，根據本發明之蠅蕈鹼拮抗劑係經由吸入投予。當經由吸入投予時，根據本發明之蠅蕈鹼拮抗劑之劑量一般係在 0.1 微克至 5000 微克，0.1 至 1000 微克，0.1 至 500 微克，0.1 至 100 微克，0.1 至 50 微克，0.1 至 5 微克，5 至 5000 微克，5 至 1000 微克，5 至 500 微克，5 至 100 微克，5 至 50 微克，5 至 10 微克，10 至 5000 微克，10 至 1000 微克，10 至 500 微克，10 至 100 微克，10 至 50 微克，20 至 5000 微克，20 至 1000 微克，20 至 500 微克，20 至 100 微克，20 至 50 微克，50 至 5000 微克，50 至 1000 微克，50 至 500 微克，50 至 100 微克，100 至 5000 微克，100 至 1000 微克，或 100 至 500 微克之範圍內。劑量通常係一天投予 1 至 4 次，合宜地為一天一次或兩次，而最合宜地為一天一次。

在本發明之一項具體實施例中， β_2 -腎上腺素受體催動劑

可合宜地藉吸入投予。當經由吸入投予時， β_2 -催動劑之劑量一般係在 0.1 至 50 微克，0.1 至 40 微克，0.1 至 30 微克，0.1 至 20 微克，0.1 至 10 微克，5 至 10 微克，5 至 50 微克，5 至 40 微克，5 至 30 微克，5 至 20 微克，5 至 10 微克，10 至 50 微克，10 至 40 微克，10 至 30 微克，或 10 至 20 微克之範圍內。劑量通常係一天投予 1 至 4 次，合宜地為一天一次或兩次，而最合宜地為一天一次。

在一項具體實施例中，本發明係提供一種醫藥產物，其係合併包含作為根據本發明蠅蕈鹼拮抗劑之第一種活性成份，與作為 β_2 -腎上腺素受體催動劑之第二種活性成份，其中各活性成份係經調配供吸入投藥。

本發明之活性成份係合宜地經由吸入投予(例如局部地對肺臟及/或氣道)，呈溶液、懸浮液、氣溶膠及乾粉配方形式。例如，經計量之劑量吸入器裝置可用以投予活性成份，經分散於適當推進劑中，且使用或未使用其他賦形劑，譬如乙醇、界面活性劑、潤滑劑或安定化劑。適當推進劑包括煙、氯氟化碳及氫氟基烷(例如七氟基烷)推進劑，或任何此種推進劑之混合物。較佳推進劑為 P134a 與 P227，其每一種可單獨使用或併用其他推進劑及/或界面活性劑及/或其他賦形劑。霧化含水懸浮液或較佳為溶液亦可被採用，具有或未具有適當 pH 及/或滲透性調整，無論是作成單位劑量或多劑量配方。

活性成份之乾粉配方與加壓 HFA 氣溶膠可藉由口腔或鼻吸入投予。對於吸入，化合物期望上係經細分。經細分之

化合物較佳係具有質量中間值直徑小於10微米，且可藉助於分散劑懸浮於推進劑混合物中，該分散劑譬如C₈-C₂₀脂肪酸或其鹽(例如油酸)、膽汁鹽、磷脂、烷基糖、全氟化或聚乙氧基化界面活性劑或其他藥學上可接受之分散劑。

一項可能性是將細分之本發明化合物與載劑物質混合，例如單-、二-或多糖，糖醇或另一種多元醇。適當載劑為糖類，例如乳糖、葡萄糖、植物蜜糖、松三糖、乳糖醇、麥芽糖醇、海藻糖、蔗糖、甘露醇；與澱粉。或者，經細分化化合物可藉由另一種物質塗覆。亦可將粉末混合物分配至硬明膠膠囊中，各含有所要劑量之活性化合物。

另一項可能性是將細分粉末處理成球體，其會在吸入程序期間破碎。此球體化之粉末可被填入多劑量吸入器之藥物儲器中，例如被稱為Turbuhaler[®]者，其中服藥單元係計量所要之劑量，然後其係被病患吸入。使用此系統，將活性成份(使用或未使用載劑物質)傳輸至病患。

本發明之組合可用於治療或預防呼吸道病症，譬如慢性阻塞肺病(COPD)、所有類型之慢性枝氣管炎(包括與其有關聯之呼吸困難)、氣喘(過敏性與非過敏性；"哮喘嬰兒徵候簇")、成人/急性呼吸困難徵候簇(ARDS)、慢性呼吸道阻塞、枝氣管活動過度、肺纖維變性、肺氣腫及過敏性鼻炎，因其他藥物療法，特別是其他吸入藥物療法，所造成之氣道反應過敏性之惡化，或肺塵埃沉著病(例如鋁塵埃入肺病、炭末沉著病、石綿沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵質沉著病、矽土沉著病、菸末入肺病及棉屑沉著病)。

乾粉吸入器可用以投予活性成份，單獨或併用藥學上可接受之載劑，於後述情況中無論是作成細分粉末或作成有規則混合物。乾粉吸入器可為單一劑量或多劑量，且可利用乾粉或含粉末之膠囊。

經計量之劑量吸入器、霧化罐及乾粉吸入器裝置係為習知，且多種此種裝置可以取得。

本發明進一步提供根據本發明之醫藥產物、套件或醫藥組合物，供同時、相繼或個別使用於療法中。

本發明進一步提供根據本發明之醫藥產物、套件或醫藥組合物於呼吸道疾病治療上之用途，特別是慢性阻塞肺病或氣喘。

本發明進一步提供根據本發明之醫藥產物、套件或醫藥組合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療呼吸道疾病，特別是慢性阻塞肺病或氣喘。

本發明又進一步提供一種治療呼吸道疾病之方法，其包括對有需要之病患同時、相繼或個別地投予：

- (a) (治療上有效)劑量之第一種活性成份，其係為根據本發明之蠅蕈鹼拮抗劑；與
- (b) (治療上有效)劑量之第二種活性成份，其係為 β_2 -腎上腺素受體催動劑。

就本專利說明書而論，"治療"一詞亦包括"預防"，除非有相反之特定指示。"治療的"與"治療上"術語應據此解釋。預期預防係特別有關聯於治療已遭遇討論中症狀或病症之先前偶發事件，或在其他情況下被認為是處於其增加

之危險下之人們。處於發展特定症狀或病症危險下之人們，係一般性地包括具有該症狀或病症之家族病史者，或已藉由基因測試或篩檢被確認為特別容易發展該症狀或病症者。

本發明之醫藥產物、套件或組合物可視情況包含第三種活性成份，此第三種活性成份係為適用於治療呼吸道疾病之物質。可被摻入本發明中之第三種活性成份之實例包括

- 磷酸二酯酶抑制劑，
- 化學細胞活素受體功能之調制劑，
- 激酶功能之抑制劑，
- 蛋白酶抑制劑，
- 類固醇類皮質糖受體催動劑，及
- 非類固醇類皮質糖受體催動劑。

可作為根據此項具體實施例之第三種活性成份使用之磷酸二酯酶抑制劑之實例，係包括PDE4抑制劑，譬如異構重組物PDE4D之抑制劑，PDE3抑制劑，及PDE5抑制劑。實例包括以下化合物

(Z)-3-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[4-(2-氫茛基氧基-5-甲氧基-2-吡啶基)]丙烯腈，

N-[9-胺基-4-酮基-1-苯基-3,4,6,7-四氫吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮七園-3(R)-基]吡啶-3-羧醯胺(CI-1044)，

3-(苄氧基)-1-(4-氟基苄基)-N-[3-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-2-羧醯胺，

(1S-外向)-5-[3-(雙環并[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧苯基]四氫

-2(1H)-嘧啶酮(阿提左蘭(Atizoram))，

N-(3,5-二氯基-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟基苄基)-5-羥基-1H-吡啶-3-基]-2-酮基乙醯胺(AWD-12-281)，

β -[3-(環戊氧基)-4-甲氧苄基]-1,3-二氫-1,3-二酮基-2H-異吡啶-2-丙醯胺(CDC-801)，

N-[9-甲基-4-酮基-1-苯基-3,4,6,7-四氫吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮七園-3(R)-基]吡啶-4-羧醯胺(CI-1018)，

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苄基)環己烷-1-羧酸(西若米拉斯特(Cilomilast))，

8-胺基-13-雙(環丙基甲基)黃嘌呤(西邦非林(Cipamfylline))，

N-(2,5-二氯-3-吡啶基)-8-甲氧基-5-喹啉羧醯胺(D-4418)，

5-(3,5-二-第三-丁基-4-羥亞苄基)-2-亞胺基噻唑啉-4-酮(達布非酮(Darbufelone))，

2-甲基-1-[2-(1-甲基乙基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-丙酮(艾布迪拉特(Ibudilast))，

甲烷磺酸2-(2,4-二氯苯基羰基)-3-脲基苯并呋喃-6-基酯(利里米拉特(Lirimilast))，

(-)-(R)-5-(4-甲氧基-3-丙氧基苄基)-5-甲基四氫呋唑-2-酮(美索普蘭(Mesopram))，

(-)-順式-9-乙氧基-8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氫-6-(4-二異丙基胺基羰基苄基)-苯并[c][1,6]噻啉(普馬菲林(Pumafentrine))，

3-(環丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)苯甲醯胺(洛弗拉斯特(Roflumilast))，

洛弗拉斯特之N-氧化物，

5,6-二乙氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸(提貝尼拉特(Tibenelast))，
2,3,6,7-四氫-2-(三甲苯基亞胺基)-9,10-二甲氧基-3-甲基-4H-嘧
啶并[6,1-a]異喹啉-4-酮(trequinsin)，及
3-[[3-(環戊氧基)-4-甲氧苯基]-甲基]-N-乙基-8-(1-甲基乙基)-3H-
嘌呤-6-胺(V-11294A)。

可作為根據此項具體實施例之第三種活性成份使用之化學細胞活素受體功能調制劑之實例，係包括CCR3受體拮抗劑、CCR4受體拮抗劑、CCR5受體拮抗劑及CCR8受體拮抗劑。

可作為根據此項具體實施例之第三種活性成份使用之激酶功能抑制劑之實例，係包括p38激酶抑制劑與IKK抑制劑。

可作為根據此項具體實施例之第三種活性成份使用之蛋白酶抑制劑之實例，係包括嗜中性白血球彈性蛋白酶之抑制劑或MMP12之抑制劑。

可作為根據此項具體實施例之第三種活性成份使用之類固醇類皮質糖受體催動劑之實例，係包括布蝶松化物、福路替卡松(fluticasone)(例如作成丙酸酯)、莫美塔松(mometasone)(例如作成呋喃甲酸酯)、貝可美塞松(beclomethasone)(例如作成17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯)、西列松奈得(ciclesonide)、若特潑諾(loteprednol)(作成例如也塔玻尼酸酯(etabonate))、本潑尼醇(作成例如二可洛醋酸酯(dicloacetate))、氟羥脫氫皮質甾醇(例如作成丙酮化物)、氟尼梭來、坐提卡松(zoticasone)、氟莫松奈得(flumoxonide)、若弗澎奈得(rofleponide)、布替索扣特(butixocort)(例如作成丙酸酯)、氫化潑尼松、潑尼松、提普瑞坦(tipredane)，類固醇酯

類，例如 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-酮基-雄甾-1,4-二烯- 17β -碳硫代酸-S-氟基甲酯、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-酮基- 17α -丙醯氧基-雄甾-1,4-二烯- 17β -碳硫代酸-S-(2-酮基-四氫-呋喃-3S-基)酯及 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-酮基-雄甾-1,4-二烯- 17β -碳硫代酸-S-氟基甲酯，根據 DE 4129535 之類固醇酯類，根據 WO 2002/00679、WO 2005/041980 之類固醇，或類固醇 GSK 870086、GSK 685698 及 GSK 799943。

可作為根據此項具體實施例之第三種活性成份使用之非類固醇類皮質糖受體催動劑之調制劑實例，係包括在 WO2006/046916 中所述者。

蠅蕈鹼拮抗劑之製備

根據本發明之蠅蕈鹼拮抗劑可按下述製備。本文中所述者之替代鹽可藉習用化學，使用類似所述之方法製備。

關於製備蠅蕈鹼拮抗劑之一般實驗細節

所有反應均於氮大氣下進行，除非另有指定。

NMR 光譜係在 400 MHz 下操作之具有 5 毫米逆偵測三重共振探針之 Varian Unity Inova 400 光譜儀上，或在 400 MHz 下操作之具有 5 毫米逆偵測三重共振 TXI 探針之 Bruker Avance DRX 400 光譜儀上，或在 300 MHz 下操作之具有標準 5 毫米雙頻率探針之 Bruker Avance DPX 300 光譜儀上獲得。位移係以相對於四甲基矽烷之 ppm 表示。

在產物係藉管柱層析純化之情況下，"急驟式矽膠"係指供層析用之矽膠，0.035 至 0.070 毫米 (220 至 440 網目) (例如

Fluka 矽膠 60)，且所施加之至高 10 p.s.i 之氮壓力會加速管柱溶離。在已使用薄層層析法 (TLC) 之情況下，其係指使用板之矽膠 TLC，典型上為 3 x 6 公分矽膠，在鋁箔板上，使用螢光指示劑 (254 毫微米) (例如 Fluka 60778)。所有溶劑與市售試劑均以剛收到之情況使用。

藉 HPLC 純化之所有含鹼性中心之化合物均以 TFA 鹽獲得，除非另有述及。

預備之 HPLC 條件：

C18-逆相管柱 (100 x 22.5 毫米內徑，Genesis 管柱，具有 7 微米粒子大小)。

在 230 毫微米下之 UV 偵測。

LC/MS 系統

所使用之液相層析質量光譜 (LC/MS) 系統：

LC-MS 方法 1

Waters 平台 LCT，使用 C18-逆相管柱 (100 x 3.0 毫米 Higgins Cliepus，具有 5 微米粒子大小)，以 A：水 + 0.1% 甲酸；B：乙腈 + 0.1% 甲酸溶離。梯度液：

梯度液 - 時間	流量 毫升/分鐘	%A	%B
0.00	1.0	95	5
1.00	1.0	95	5
15.00	1.0	5	95
20.00	1.0	5	95
22.00	1.0	95	5
25.00	1.0	95	5

偵測 - MS、ELS、UV (100 微升分離至 MS，使用在 254 毫微

米下之線上UV偵測器)

MS電離作用方法-電噴霧(正離子)

LC-MS方法2

Waters 平台 LC，使用 C18-逆相管柱 (30 x 4.6 毫米 Phenomenex Luna 3 微米粒子大小)，以 A：水 + 0.1% 甲酸；B：乙腈 + 0.1%

甲酸溶離。梯度液：

梯度液-時間	流量	毫升/分鐘	%A	%B
0.00	2.0		95	5
0.50	2.0		95	5
4.50	2.0		5	95
5.50	2.0		5	95
6.00	2.0		95	5

偵測 -MS、ELS、UV (100 微升分離至 MS，使用線上 UV 偵測器)

MS電離作用方法-電噴霧(正與負離子)

LC-MS方法3

Waters Micromass ZQ，使用 C18-逆相管柱 (30 x 4.6 毫米 Phenomenex Luna 3 微米粒子大小)，以 A：水 + 0.1% 甲酸；B：

乙腈 + 0.1% 甲酸溶離。梯度液：

梯度液-時間	流量	毫升/分鐘	%A	%B
0.00	2.0		95	5
0.50	2.0		95	5
4.50	2.0		5	95
5.50	2.0		5	95
6.00	2.0		95	5

偵測 - MS、ELS、UV (100 微升分離至 MS，使用線上 UV 偵測器)

MS 電離作用方法 - 電噴霧 (正與負離子)

LC-MS 方法 4

Waters Micromass ZQ，使用 C18-逆相管柱 (100 x 3.0 毫米 Higgins Cliepus，具有 5 微米粒子大小)，以 A：水 + 0.1% 甲酸；B：乙腈 + 0.1% 甲酸溶離。梯度液：

梯度液 - 時間	流量 毫升 / 分鐘	%A	%B
0.00	1.0	95	5
1.00	1.0	95	5
15.00	1.0	5	95
20.00	1.0	5	95
22.00	1.0	95	5
25.00	1.0	95	5

偵測 - MS、ELS、UV (100 微升分離至 MS，使用在 254 毫微米下之線上 UV 偵測器)

MS 電離作用方法 - 電噴霧 (正離子)

X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖樣係於高解析度 Philips X-Pert MPD 機器上，以反射模式與 θ - 2θ 型態收集，涵蓋掃描範圍 2° 至 $40^\circ 2\theta$ ，每 0.03° 增量使用 100-秒曝光。X-射線係藉由在 45kV 與 40mA 下操作之銅管產生。當使用單色儀時，直接光束 X-射線之波長為 $1.5406\text{\AA}$ ($K_{\alpha 1}$)。數據係在零背景保持器上收集，~2 毫克化合物係被放置於其上。保持器 (由 PANalytical 提供) 係製自矽之單晶，其已在 2° 至 $40^\circ 2\theta$ 範圍內沿著非繞射平面切割，然後於光學上平坦之飾面上拋光。於此表面上入射之 X-射線係藉由 Bragg 消光而被取消。原始數據係以電子方式儲存，且評估係在原始或平滑繞射圖樣上進行。

XRPD 係於環境溫度與相對濕度下記錄。

示差掃描卡計法(DSC)差示熱分析圖係使用TA Q1000 示差掃描卡計，以鋁淺盤與穿孔蓋度量。試樣重量係在0.5至5毫克之間改變。此程序係在溫度增加為每分鐘10°C之恒定速率下，於氮氣流量(50毫升/分鐘)及所研究溫度為25至300°C下進行。

熱重分析(TGA)差示熱分析圖係使用TA Q500 熱重量分析器，以鉑淺盤度量。試樣重量係在1與5毫克之間改變。此程序係在溫度增加為每分鐘10°C之恒定速率下，於氮氣流量(60毫升/分鐘)及所研究溫度為25至200°C下進行。

GVS作用形態係使用動態蒸氣吸著作用DVS-1儀器度量。將約1-5毫克之固體試樣置入玻璃容器中，並在雙循環步驟方法期間(40至90至0至90至0%相對濕度(RH)，於10% RH之步驟中)記錄試樣之重量。GVS作用形態係於環境溫度下記錄。

於實驗段落中所使用之縮寫：

Aq = 水溶液

DCM = 二氯甲烷

DMF = 二甲基甲醯胺

EtOAc = 醋酸乙酯

EtOH = 乙醇

GVS = 重量分析蒸氣吸著作用

MeOH = 甲醇

RT = 室溫

Rt = 滯留時間

THF = 四氫呋喃

Satd = 飽和

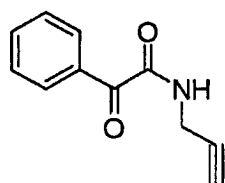
於本文中所述之蠅蕈鹼拮抗劑，及於其製備中所使用之中間物，已被給予由MDL資訊系統公司所提供，被插入關於IsisDraw 2.5版中之Autonom 2000所產生之IUPAC名稱。

於蠅蕈鹼拮抗劑之製備中所使用之中間物

【實施方式】

下文用於製備蠅蕈鹼拮抗劑之中間物1-16係按下述製成：

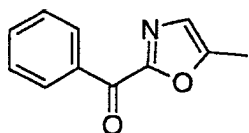
中間物1：2-酮基-2-苯基-N-丙-2-炔基-乙醯胺



將氯化草醯(6.1克，48毫莫耳)添加至苯基乙醛酸(6.0克，40毫莫耳)與3滴DMF在無水DCM(50毫升)中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，然後移除溶劑。使殘留物溶於無水DCM(50毫升)中，並使溶液冷卻至0°C。小心地添加炔丙基胺(2.2克，40毫莫耳)與三乙胺(4.05克，40毫莫耳)之混合物，歷經10分鐘期間，接著，使混合物溫熱至室溫。持續攪拌2.5小時，然後添加水(10毫升)。將混合物以1M HCl，飽和碳酸氫鈉(水溶液)，接著以鹽水洗滌。然後，使有機相脫水乾燥(Na₂SO₄)，及移除溶劑。使殘留物自環己烷結晶，而得產物，為淡褐色固體。

產率：5.75克，76%。LC-MS(方法3)：Rt 2.47分鐘，m/z 188 [MH⁺].

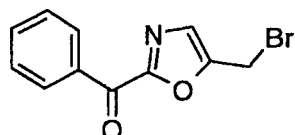
中間物 2：(5-甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲酮



將甲烷磺酸(10 克，104 毫莫耳)逐滴添加至 2-酮基-2-苯基-N-丙-2-炔基-乙醯胺(中間物 1)(2.4 克，12.83 毫莫耳)在 1,4-二氧陸園(20 毫升)中之溶液內。將所形成之溶液在 90°C 下加熱 66 小時。使反應混合物冷卻，並移除溶劑。使暗色殘留物於 DCM 與水之間作分液處理。將 DCM 離份以 1M HCl (2x)，飽和碳酸氫鈉溶液(水溶液，2x)，接著以鹽水洗滌。使溶液脫水乾燥(Na_2SO_4)，及移除溶劑，獲得粗產物。經由管柱層析達成純化，以環己烷/EtOAc (4:1) 溶離。這獲得產物，為灰白色固體。

產率：1.0 克，41%。LC-MS (方法 3)：Rt 2.94 分鐘，m/z 188 [MH^+]。

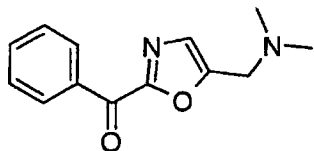
中間物 3：(5-溴基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲酮



將(5-甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲酮(中間物 2)(0.8 克，4.28 毫莫耳)、N-溴-琥珀醯亞胺(0.9 克，5.06 毫莫耳)及 2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)(56 毫克，0.34 毫莫耳)在四氯化碳(8 毫升)中之混合物於回流下加熱 1.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並過濾。以 DCM 稀釋濾液，且以水、飽和碳酸氫鈉溶液(水溶液)及鹽水洗滌。使其脫水乾燥(Na_2SO_4)，及移除溶劑。經由管柱層析達成純化，以環己烷/EtOAc (4:1) 溶離。這獲得產物，為黃色固體。

產率：0.9 克，79%. LC-MS (方法 3)：Rt 3.26 分鐘，m/z 266, 268 [MH⁺].

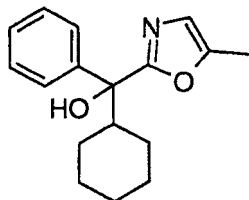
中間物 4：(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲酮



使(5-溴基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲酮(中間物 3) (0.18 克，0.68 毫莫耳)溶於二甲胺在 THF 中之 2M 溶液(3 毫升，6 毫莫耳)內。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，伴隨著幾乎立即形成之沉澱物。移除溶劑，並使殘留物於 DCM 與飽和碳酸氫鈉溶液(水溶液)之間作分液處理。以 DCM 萃取水相，且使合併之有機相脫水乾燥(Na₂SO₄)，及移除溶劑，獲得產物，為橘色油，其係在靜置時形成結晶。

產率：0.16 克，99%. LC-MS (方法 2)：Rt 1.22 分鐘，m/z 231 [MH⁺].

中間物 5：環己基-(5-甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇

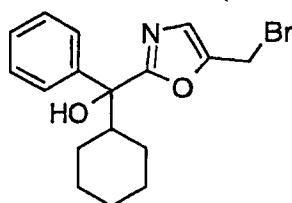


於 0°C 及氮氣下，將(5-甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲酮(中間物 2) (3.0 克，16 毫莫耳)在 32 毫升無水 THF 中之溶液，以環己基氯化鎂在乙醚中之 2M 溶液(10 毫升，20 毫莫耳)逐滴處理 10 分鐘。將所形成之深黃色溶液在 0°C 下攪拌約 30 分鐘，於此段時間內，形成沉澱物，然後在室溫下 1.5 小時。使反應混合物再一次冷卻至 0°C，並以飽和氯化銨溶液(水溶液)小心地處理。將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，接著以水(10 毫

升)稀釋。分離液相，並以鹽水洗滌有機相。以DCM萃取合併之水相，且使合併之有機相脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得粗產物，將其以醚研製，過濾，及乾燥。

產率：3.65 克，84%。LCMS (方法3)：Rt 3.78 分鐘， m/z 272 $[\text{MH}^+]$ 。

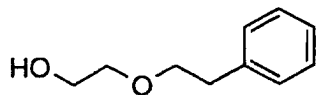
中間物 6：(5-溴基甲基-噁唑-2-基)-環己基-苯基-甲醇



將環己基-(5-甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇(中間物 5) (3.0 克，11.1 毫莫耳)在 1,2-二氯乙烷(22 毫升)中之溶液，以 N-溴-琥珀醯亞胺(2.16 克，12.2 毫莫耳)，接著以 2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (0.18 克，2.1 毫莫耳)處理。將混合物加熱至 80°C ，歷經 2.5 小時，然後，使其冷卻至室溫。添加飽和碳酸氫鈉溶液(水溶液)，並分離液相。以鹽水洗滌有機層，且以 DCM 萃取合併之水層。使合併之有機相脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮，而得粗產物，為褐色油。經由管柱層析達成純化，以 33-100% DCM/環己烷，接著以 25% EtOAc/DCM 分離。

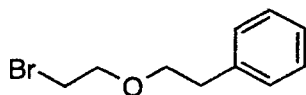
產率：1.85 克，48%。LCMS (方法3)：Rt 4.27 分鐘， m/z 350, 352 $[\text{MH}^+]$ 。

中間物 7：2-苯乙基氧基-乙醇



2-苯乙基氧基-乙醇之製備係描述於 *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1570-1576 中。

中間物 8：[2-(2-溴-乙氧基)-乙基]-苯

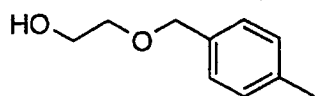


將三苯膦(1.65 克，6.3 毫莫耳)添加至 2-苯乙基氧基-乙醇(中間物 7)(950 毫克，5.7 毫莫耳)與四溴化碳(2.09 克，6.3 毫莫耳)在 DCM (25 毫升)中之溶液內，並於室溫下攪拌 6 小時。然後添加另一當量之三苯膦與四溴化碳，並攪拌過夜。使反應混合物濃縮，並將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用環己烷作為溶離劑。濃縮純溶離份，獲得產物，為透明油。

產率：1.25 克，96%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.91 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H) ppm.

中間物 9：2-(4-甲基-苄氧基)-乙醇



將氫氧化鉀(1.19 克，21.3 毫莫耳)在乙二醇(12 毫升，213 毫莫耳)中之混合物於 130°C 下加熱 3 小時，然後冷卻至 35°C ，並添加 4-甲基溴化苄(3.94 克，21.3 毫莫耳)。將反應混合物在 35°C 下加熱 20 小時，冷卻至室溫，並於水與乙醚之間作分液處理。以乙醚萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及濃縮至乾涸，而得褐色油。將其在矽膠上藉管柱層析，使用 0-100% 乙醚/環己烷之梯度液純化。合併純溶離份，及濃縮，而得黃色液體。

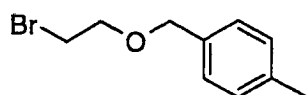
產率：2.97 克，84%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.04 (t, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.75 (m, 2H),

4.52 (s, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.23 (d, 2H) ppm.

中間物 10：1-(2-溴-乙氧基甲基)-4-甲基-苯

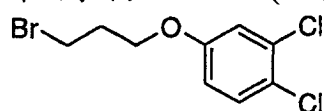
類似用於中間物 8 之方法，但使用 1-(2-溴-乙氧基甲基)-4-甲基-苯(中間物 9)代替 2-苯乙基氧基-乙醇(中間物 9)所製成者為：



產率：85%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.35 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.24 (d, 2H) ppm.

中間物 11：4-(3-溴-丙氧基)-1,2-二氯-苯



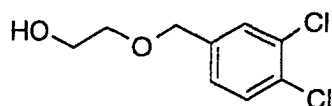
將 3,4-二氯酚(1.98 克，12.14 毫莫耳)、1,3-二溴丙烷(6.0 毫升，59 毫莫耳)及碳酸鉀(2.5 克，18 毫莫耳)在乙腈中之混合物於 80°C 下加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫，過濾，並使濾液於水與乙醚之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(MgSO_4)，濃縮，及在矽膠上藉管柱層析純化，使用 0-10% 乙醚/環己烷作為溶離劑，而得產物。

產率：2.96 克，86%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.32 (m, 2H), 3.59 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 6.77 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.32 (d, 1H) ppm.

中間物 12：2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙醇

類似用於中間物 9 之方法，但使用氯化 3,4-二氯苄代替溴化 4-甲基苄所製成者為：

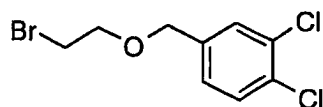


產率：72%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.83 (寬廣 s, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.45 (d, 1H) ppm.

中間物 13：4-(2-溴-乙氧基甲基)-1,2-二氯-苯

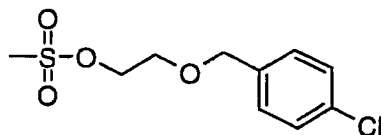
類似用於中間物 8 之方法，但使用 2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙醇 (中間物 12) 代替 2-苯乙基氧基-乙醇 (中間物 7) 所製成者為：



產率：定量。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.50 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.46 (d, 1H) ppm.

中間物 14：甲烷磺酸 2-(4-氯-苄氧基)-乙酯

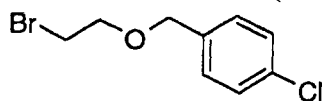


將氯化甲烷磺鹽 (980 微升，12.6 毫莫耳) 在無水 DCM (10 毫升) 中之溶液，慢慢添加至 2-(4-氯-苄氧基)-乙醇 (2.14 克，11.46 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (2.0 毫升，23 毫莫耳) 在無水 DCM (10 毫升) 中之經冷卻 (0°C) 溶液內。使反應混合物溫熱至室溫過夜。添加水，並使有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，及濃縮。將殘留物於矽膠上藉管柱層析，使用 0-20% 乙醚/環己烷之梯度液純化，而得純產物。

產率：1.87 克，67%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.03 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (d, 2H) ppm.

中間物 15: 1-(2-溴-乙氧基甲基)-4-氯-苯

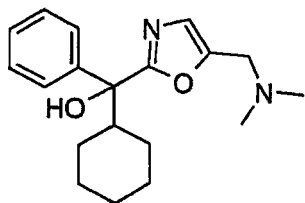


將甲烷磺酸 2-(4-氯-苄氧基)-乙酯(中間物 14) (1.37 克, 5.18 毫莫耳)與溴化鋰(1.80 克, 20.7 毫莫耳)在丙酮(15 毫升)中之混合物於回流下加熱過夜。使反應混合物濃縮至乾涸, 並使殘留物於 DCM 與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4), 及濃縮, 並於矽膠上藉管柱層析純化, 使用 DCM/環己烷(1:3)作為溶離劑, 而得產物, 為無色油。

產率: 0.67 克, 78%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.49 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.32 (d, 2H) ppm.

中間物 16: 環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇



將(5-溴基甲基-噁唑-2-基)-環己基-苯基-甲醇(中間物 6) (3.2 克, 9.2 毫莫耳)在 THF (40 毫升)中之溶液, 以二甲胺在 THF 中之 2M 溶液(40 毫升, 80 毫莫耳)處理。在攪拌數分鐘後, 形成懸浮液。使反應混合物在室溫下留置過夜, 然後濾出固體, 並拋棄。使濾液在減壓下濃縮, 且使殘留物於 DCM 與飽和碳酸氫鈉溶液(水溶液)之間作分液處理。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 及蒸發, 而得標題化合物, 為固體。

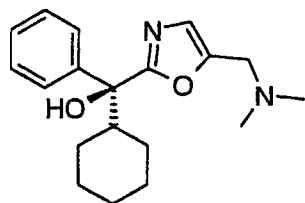
產率：2.74 克，95%.

LC-MS (方法 1)：Rt 6.57 分鐘，m/z 315 [MH⁺].

¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 0.92-1.29 (m, 6H), 1.42-1.74 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.22 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H) ppm.

將環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇(中間物 16) (2.74 克)之兩種對掌異構物藉預備之對掌性 HPLC 分離，使用經充填被固定於 5 微米矽膠上之澱粉酶參(胺基甲酸 3,5-二甲基苯酯)之 250x20 毫米 Chiralpak[®] IA 管柱。將管柱使用以 0.1% 二乙胺緩衝之庚烷中 5% EtOH，在 15 毫升/分鐘下分離。第一種分離之對掌異構物(Rt 8.5 分鐘)獲得(S)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇(中間物 16a)，為白色固體。

中間物 16a: (S)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇



產率：0.73 克，27%.

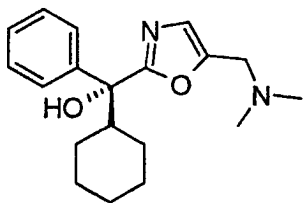
LC-MS (方法 1)：Rt 6.50 分鐘，m/z 315 [MH⁺].

¹H NMR (CDCl₃)：δ 1.12-1.39 (m, 7H), 1.62-1.76 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.29-2.32 (m, 1H), 3.54 (dd_{AB}, 2H), 3.70 (寬廣 s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.64 (d, 2H) ppm.

第二種分離之對掌異構物(Rt 10.3 分鐘)獲得(R)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇(中間物 16b)，為白色固

體。

中間物 16b: (R)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇

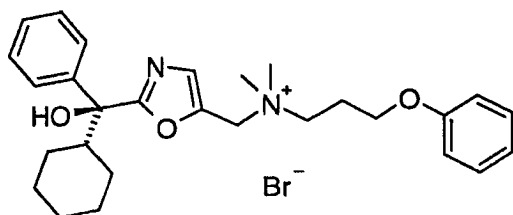


產率：1.04 克，38%。

LC-MS (方法 1): Rt 6.48 分鐘, m/z 315 [MH⁺].

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.10-1.39 (m, 7H), 1.62-1.76 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.29-2.35 (m, 1H), 3.54 (dd_{AB}, 2H), 3.70 (寬廣 s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.64 (d, 2H) ppm.

蠅蕈鹼拮抗劑 1 (MA1): 溴化 [2-((S)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨



使 (S)-環己基-(5-二甲胺基甲基噁唑-2-基)-苯基-甲醇 (中間物 16a) (0.060 克, 0.19 毫莫耳) 與 3-苯氧基溴丙烷 (0.215 克, 1 毫莫耳) 在乙腈 (1.33 毫升) 與氯仿 (2 毫升) 中之溶液於室溫下靜置 5 天。移除溶劑, 而得粗產物。藉管柱層析達成純化, 相繼以 DCM, DCM 中之 2.5%、5%、10%、然後 20% MeOH 分離。

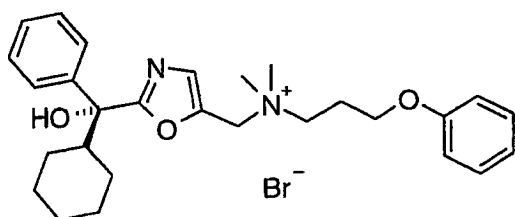
產率：50 毫克, 43%。

LC-MS (方法 1): Rt 8.32 分鐘, m/z 449 [M⁺].

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.06-1.17 (m, 3H), 1.23-1.36 (m, 4H), 1.52-1.85 (m,

3H), 2.28-2.35 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.63 (dd, 2H), 4.04 (t, 2H), 5.23 (dd_{AB}, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.26-7.30 (m, 4H), 7.55-7.58 (m, 3H) ppm.

蠅蕈鹼拮抗劑 2 (MA2): 溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-
 呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨



將 (R)-環己基-(5-二甲胺基甲基呋唑-2-基)-苯基-甲醇 (中間物 16b) (98 毫克, 0.31 毫克) 與 3-苯氧基溴丙烷 (740 毫克, 3.44 毫莫耳) 在氯仿 (1.5 毫升) 與乙腈 (1.5 毫升) 中之溶液於 50°C 下加熱 22 小時。使反應混合物濃縮至乾涸, 而得無色黏稠油, 將其以乙醚研製, 以提供白色膠質。使其藉管柱層析純化, 以 2.5-25% MeOH/DCM 溶離, 而得產物, 為混濁黏稠油。在真空及 45°C 下乾燥 1-2 天, 獲得白色固體。

產率: 142 毫克, 86%.

LC-MS (方法 1): Rt 8.41 分鐘, m/z 449 [M⁺].

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.06-1.16 (m, 3H), 1.21-1.37 (m, 4H), 1.59-1.74 (m, 3H), 2.32 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.61 (dd, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.14 (寬廣 s, 1H), 5.20 (dd_{AB}, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.26-7.30 (m, 4H), 7.55-7.58 (m, 3H) ppm.

蠅蕈鹼拮抗劑 2 (MA2): 溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-
 呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨-結晶形式 A

(R)-環己基-(5-二甲胺基甲基-呋唑-2-基)-苯基-甲醇¹

使(5-二甲胺基甲基-噁唑并-2-基)-苯基-甲酮²溶於THF (8.4升/公斤)中，並冷卻至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之溫度，於其中分配環己基氯化鎂(1.3當量，作成在甲苯/THF中之20 w/w%溶液)，歷經至少1小時。將反應混合物加熱至 20°C ，歷經40分鐘，並於 20°C 下攪拌至少1小時，此時，對產物之轉化率係 $>96\%$ ，藉HPLC。將反應混合物分配至23.1 w/w% NH_4Cl (3.97升/公斤)與水(3.97升/公斤)之混合物。分離液相，並以醋酸乙酯(7升/公斤)萃取水層。將合併之有機層以水(5.25升/公斤)洗滌，並藉蒸餾($p \geq 130$ 毫巴， 50°C)，移除70%體積。於蒸餾殘留物中，添加乙腈(7.82升/公斤)，且加熱此懸浮液，直到達成完全溶解為止(70°C)。然後，使反應物冷卻至 0°C ，歷經7小時，並在 0°C 下攪拌至少1小時。接著，將反應產物(±)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇藉過濾收集，並以冷乙腈(1.65升/公斤)洗滌三次。使用此程序達成之產率範圍在60-70%之間，且達成之純度係 $>97\%$ 吸收峰面積(HPLC)及 $>97\%$ w/w (NMR)。將(R)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇於Chiralpak AD管柱上藉對掌性SMB層析，自此外消旋混合物分離，使用乙腈：異丙醇：二乙基甲胺(90:10:0.1)作為溶離劑。

¹ (R)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇之替代製備係描述於WO 2007/017669 (實例6)中。

² (5-二甲胺基甲基-噁唑并-2-基)-苯基-甲酮之製備係描述於WO 2007/017669 (中間物4)中。

關於製備(MA2)結晶形式A種晶之程序-程序1

使(R)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇(1當量)與3-苯氧基溴丙烷(1.1當量)懸浮於異丙醇(4.3升/公斤)中。將所形成之懸浮液於回流下加熱至少20小時，或直到對產物之轉化率係>98%為止，藉HPLC。將所形成之溶液以異丙醇(2升/公斤)稀釋，並冷卻至50°C。於50°C下，添加第三-丁基甲基醚(TBME)(9.5升/公斤)，並將溶液在50°C下攪拌另外2小時，於此段時間內，發生自發性結晶。使混合物逐漸冷卻至0°C，歷經3小時期間，並在0°C下攪拌至少1小時。將結晶性產物藉過濾收集，且以冷TBME(0.16升/公斤)洗滌四次。使用此程序之產物產率係>80%，且純度係>98%吸收峰面積(HPLC)及>97% w/w (NMR)。

關於製備(MA2)結晶形式A種晶之程序-程序2

將(R)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇(1當量)與3-苯氧基溴丙烷(1.1當量)在異丙醇(3.14升/公斤)中配成漿液。將所形成之懸浮液加熱至回流(100°C)，此時達成完全溶解。於回流下加熱8 1/2小時後，使反應混合物冷卻至環境溫度過夜。藉HPLC分析顯示完全轉化成產物。抽取反應混合物之試樣(0.043升/公斤)，並逐滴添加TBME(0.14升/公斤)，此時發生沉澱作用。將此懸浮液在環境溫度下添加至反應混合物中，此時發生結晶化作用。使所形成之懸浮液冷卻至0°C，並在此溫度下攪拌3小時。將產物藉過濾收集，使用異丙醇(2.14升/公斤)以幫助自容器轉移至濾器。以異丙醇(1升/公斤)洗滌濾餅，並於迴轉式蒸發器上乾燥過夜。獲得粗產物，為白色固體，呈86%產率。

將粗產物添加於TBME (10.4 升/公斤，相對於粗產物) 中，並於環境溫度下攪拌2小時。藉過濾收集產物，且以TBME (20 毫升) 洗滌濾餅，及於迴轉式蒸發器上乾燥過夜。得自粗產物之產率為94%，且純度為98.3% 吸收峰面積，藉HPLC。

(MA2) 結晶形式 A 之製備

於異丙醇 (4.44 升/公斤) 中之(R)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇 (1 當量) 內，在環境溫度下添加3-苯氧基溴丙烷 (1.1 當量)。將混合物加熱至回流溫度 (83°C)，歷經90分鐘，並於回流下攪拌20小時。在此段時間後，使混合物冷卻至57°C，歷經13分鐘。採取試樣，接著，將反應混合物再一次加熱至回流。反應轉化率係藉HPLC測定為98.4%。

將反應混合物以異丙醇 (5.55 升/公斤) 稀釋，並冷卻至57°C。使溶液經過經加熱之線上濾器過濾至攪拌器中。將反應器與濾器管線以溫熱 (55°C) 異丙醇 (1.11 升/公斤) 沖洗。將攪拌器之內容物轉移返回反應器中，並以異丙醇 (1.11 升/公斤) 沖洗。於47°C -50°C 之溫度及200毫巴之壓力下，蒸餾出異丙醇 (5.55 升/公斤)。使殘留物冷卻至52°C。在此溫度下添加TBME (10 升/公斤)，歷經35分鐘。將所形成之溶液在50°C 下攪拌2小時。添加種晶 (1.18% w/w (相對於輸入之(R)-環己基-(5-二甲胺基甲基-噁唑-2-基)-苯基-甲醇))，並將混合物在50°C 下再攪拌2小時。使所形成之懸浮液冷卻至0°C，歷經3小時，並於該溫度下攪拌13小時。在過濾後，將濾餅以1°C -8°C 冷TBME (1.48 升/公斤、1.67 升/公斤、2.04 升/公斤及

2.04 升 / 公斤) 沖洗四次。使濾餅在氮氣流中預乾燥 4.5 小時，然後，使其在迴轉式蒸發器上，於 45°C 及 ≥ 12 毫巴下進一步乾燥，而產生產物，為結晶性白色固體。於 2.7 公斤規模下藉此程序所獲得之產率為 90.5%，且純度為 98.3% 吸收峰面積 (HPLC) 與 98.9% w/w (NMR)。乾燥失重為 0.23% w/w (重量分析)。

蠅草鹼拮抗劑 2 (MA2) 結晶形式 A 之分析

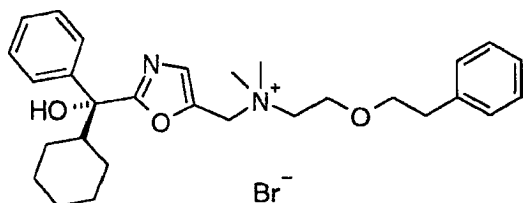
藉由 "關於製備結晶形式 A 種晶之程序 - 程序 2" 所獲得結晶形式 A 之試樣係藉 XRPD、DSC 及 TGA 分析。

當藉 DSC 測定時，發現形式 A 之熔解溫度為 150°C (開始) ($\pm 2^\circ\text{C}$)。在藉 TGA 熔解之前所觀察到之重量損失係可忽略，幾乎 0.0%。在 80% RH ($\pm 0.2\%$) 下，GVS 測定係獲得 0.8% 重量增加 (%w/w)。

蠅草鹼拮抗劑 2 (MA2) 結晶形式 A 之 XRPD 光譜係呈現於圖 1 中。

蠅草鹼拮抗劑 3 (MA3)：溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呔唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙氧基-乙基)-銨

根據製備 MA2 中所使用之方法製成，但使用 [2-(2-溴-乙氧基)-乙基]-苯 (中間物 10) 代替 3-苯氧基溴丙烷。



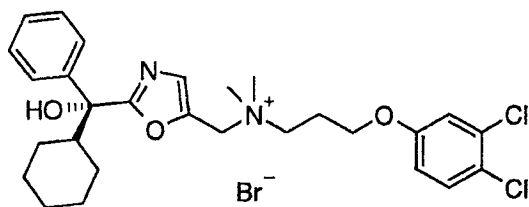
產率：94%.

LC-MS (方法 1)：Rt 8.50 分鐘， m/z 463 $[M^+]$.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.06-1.39 (m, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.47 (m, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 5H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.55 (m, 2H).

蠅蕈鹼拮抗劑 4 (MA4): 溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]-二甲基-銨

根據 MA2 中所使用之方法製成，但使用 4-(3-溴-丙氧基)-1,2-二氯-苯 (中間物 11) 代替 3-苯氧基溴丙烷。



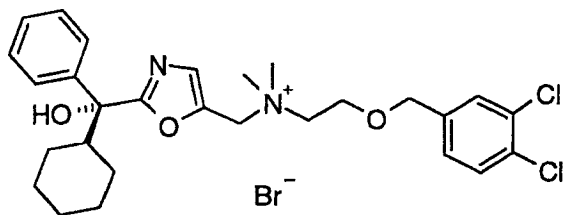
產率: 59%.

LC-MS (方法 4): R_t 8.85 分鐘, m/z 517 [M^+].

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.08-1.40 (m, 7H), 1.60-1.76 (m, 3H), 2.34 (m, 3H), 3.34 (s, 6H), 3.65 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 5.25 (dd_{AB} , 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.56 (m, 3H) ppm

蠅蕈鹼拮抗劑 5 (MA5): 溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨

根據 MA2 中所使用之方法製成，但使用 4-(2-溴-乙氧基)-1,2-二氯-苯 (中間物 13) 代替 3-苯氧基溴丙烷。



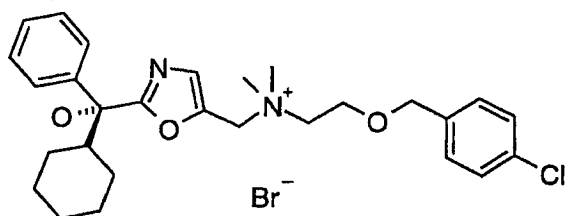
產率: 86%.

LC-MS (方法 1): Rt 9.07 分鐘, m/z 517 $[M^+]$.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.09-1.37 (m, 7H), 1.60-1.77 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.91 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.20 (dd_{AB} , 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44, (d, 1H), 7.48, (s, 1H), 7.56 (d, 2H) ppm.

蠅草鹼拮抗劑 6 (MA6): 溴化 [2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呔唑-5-基甲基]-二甲基-銨

根據 MA2 中所使用之方法製成, 但使用 1-(2-溴-乙氧基甲基)-4-氯-苯 (中間物 15) 代替 3-苯氧基溴丙烷。

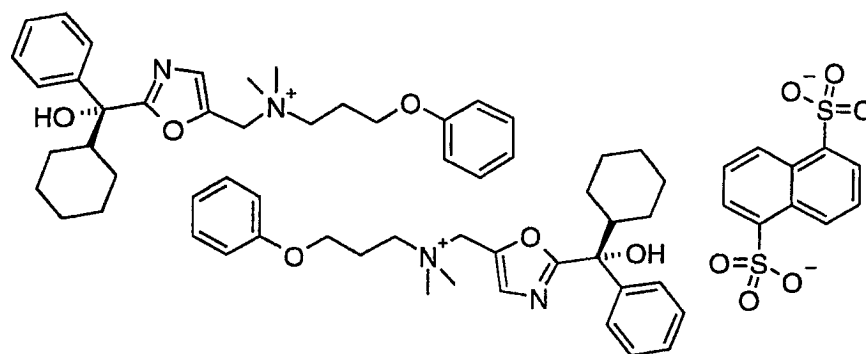


產率: 92%.

LC-MS (方法 1): Rt 8.72 分鐘, m/z 483 $[M^+]$.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.08-1.40 (m, 7H), 1.61-1.76 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 3.32 (s, 6H), 3.88 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.03 (寬廣 s, 1H), 4.54 (s, 2H), 5.17 (dd_{AB} , 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (d, 2H) ppm.

蠅草鹼拮抗劑 7 (MA7): 半萆-1,5-二磺酸 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呔唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨



將溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨(MA2) (201 毫克, 0.372 毫莫耳)、萘-1,5-二磺酸二鈉鹽(68 毫克, 0.21 毫莫耳)、DCM (2.8 毫升)及水(2.8 毫升)之混合物在室溫下激烈攪拌過夜。藉過濾收集固體, 以 DCM/水混合物洗滌, 及在真空及 40°C 下乾燥。所獲得 MA7 之試樣係於後文稱為 MA7 非晶質形式。

^1H NMR 顯示相應於該半鹽(2:1 比例之陽離子/陰離子)之光譜。

產率: 208 毫克, 94%.

LC-MS (方法 1): Rt 8.35 分鐘, m/z 449 [M^+].

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.04-1.37 (m, 12H), 1.55-1.75 (m, 8H), 2.22 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 3.02 (s, 6H), 3.37 (m, 2H), 3.97 (m, 4H), 4.67 (s, 4H), 6.89 (d, 4H), 6.95 (t, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.28 (m, 8H), 7.51 (m, 8H), 8.19 (d, 2H), 9.02 (d, 2H) ppm.

鹽形式 1

將 MA7 非晶質形式(按上文製成)在甲苯中加熱, 並在 60°C 下攪拌 48 小時, 且使其冷卻至室溫, 同時攪拌, 而得產物, 為小片狀體。藉過濾收集產物, 及在真空及 50°C 下乾燥 3 小時。形式 1 之熔解溫度係藉 DSC 測定, 於此測試期間內, 形

式1進行脫水作用，接著經脫水之形式1全部或部份被轉化成無水形式，在 $225^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (開始)下熔解。當藉TGA測定時，水含量為0.7% ($\pm 0.2\%$)。在80% RH ($\pm 0.5\%$)下，GVS測定係獲得3.1%重量增加(%w/w)。

形式1之XRPD光譜係呈現於圖2中。

其他量之形式1係按下述製成：使MA7非晶質形式自回流之乙腈結晶，使用溶液之熱過濾，並使其冷卻至室溫，同時攪拌，而得產物，為小片狀體。藉過濾收集產物，並在甲苯中，於 60°C 下攪拌19小時。藉由傾析溶劑收集固體，並在真空及 50°C 下乾燥3小時。XRPD與DSC分析係與形式1一致。

鹽形式2

將MA7非晶質形式在甲苯醚中，於 154°C 下加熱3小時，然後在室溫下留置48小時。藉由傾析溶劑收集固體，並在真空及 45°C 下乾燥。當藉DSC測定時，發現形式2之熔解溫度為 $227^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (開始)。當藉TGA測定時，水含量為0.0%。在80% RH ($\pm 0.2\%$)下，GVS測定係獲得0.7%重量增加(%w/w)。形式2之XRPD光譜係呈現於圖3中。

其他量之形式2係按下述製成：使MA7非晶質形式自回流之氯苯結晶，並使其慢慢冷卻至室溫，而得產物，為微細針狀物。藉過濾收集產物，並在真空及室溫下乾燥過夜。XRPD與DSC分析係與形式2一致。

其他量之形式2係按下述製成：將MA7非晶質形式在甲苯中，於 80°C 下攪拌至少60小時。藉由傾析溶劑收集固體，

並在真空及 45°C 下乾燥。XRPD 與 DSC 分析係與形式 2 一致。

鹽形式 3

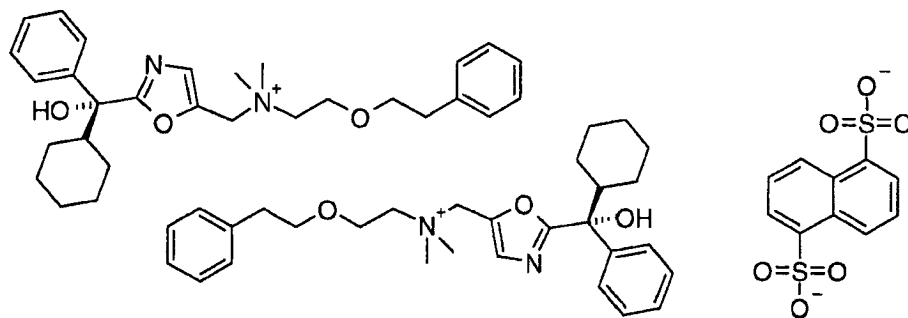
使 MA7 非晶質形式自回流之丙酮/水混合物結晶，使用此溶液之熱過濾，並使其冷卻至室溫，同時攪拌，而得產物，為白色粉末。藉過濾收集產物，並在真空及室溫下乾燥過夜。

形式 3 之熔解溫度係藉 DSC 測定，於此測試期間內，形式 3 進行脫水作用，接著經脫水之形式 3 全部或部份被轉化成無水形式，在 $224^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (開始) 下熔解。當藉 TGA 測定時，水含量為 2.1% ($\pm 0.2\%$)。在 80% RH ($\pm 0.2\%$) 下，GVS 測定係獲得 3.0% 重量增加 (%w/w)。

形式 3 之 XRPD 光譜係呈現於圖 4 中。

蠅蕈鹼拮抗劑 8 (MA8)：半萆-1,5-二磺酸 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨

根據 MA7 中所使用之方法製成，但使用溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨 (MA3) 代替溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨。



產率：98%.

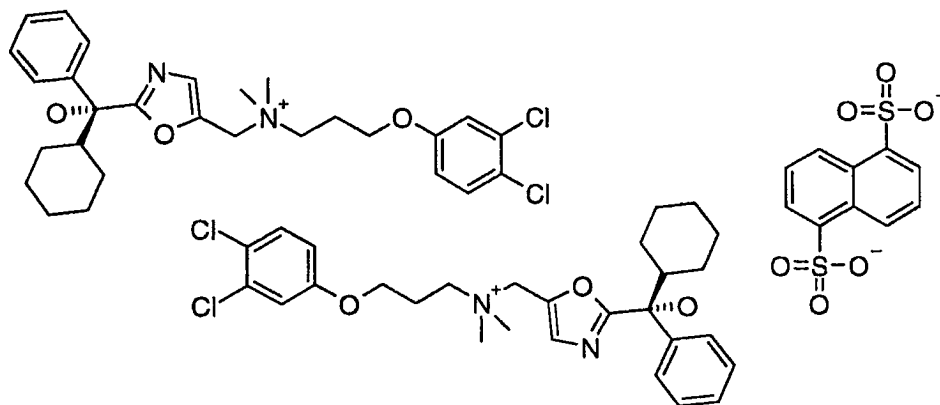
LC-MS (方法 1)：Rt 8.64 分鐘， m/z 463 [M^+].

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.05-1.39 (m, 12H), 1.53 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.85 (s, 12H), 2.87 (t, 4H), 3.36 (m, 4H), 3.72 (t, 4H), 3.76 (m, 4H), 4.46 (s, 4H), 7.11 (m, 2H), 7.20 (m, 8H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.33 (t, 6H), 7.54 (m, 6H), 8.20 (dd, 2H), 9.02 (d, 2H) ppm.

自回流之乙腈結晶，並使其慢慢冷卻至室溫，而得產物，為微細針狀物。熔點：215-216 (10°C / 分鐘)。

蠅草鹼拮抗劑 9 (MA9): 半萆-1,5-二磺酸 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]-二甲基-銨

根據 MA7 中所使用之方法製成，但使用溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]-二甲基-銨 (MA4) 代替溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨。



產率：56%。

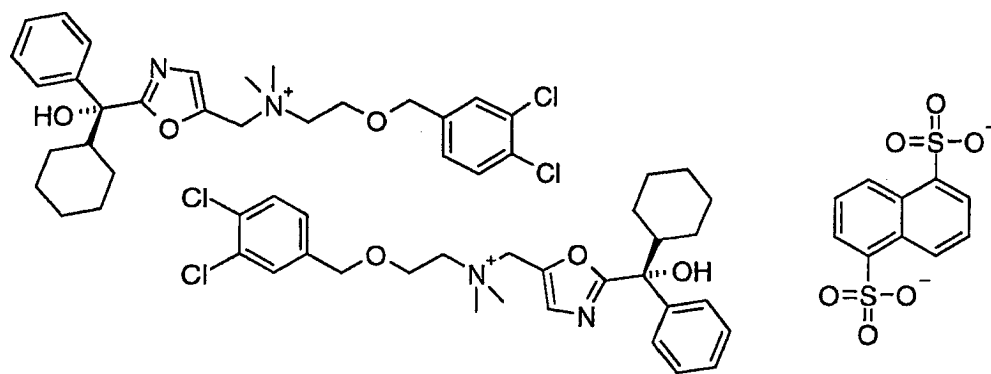
LC-MS (方法 1): R_t 9.13 分鐘, m/z 517 [M^+].

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.05-1.37 (m, 12H), 1.56-1.75 (m, 8H), 2.23 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 3.04 (s, 6H), 3.34 (m, 4H), 3.96 (m, 4H), 4.68 (s, 4H), 6.85 (dd, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (t, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.52 (m, 8H), 8.20 (dd, 2H), 9.02 (dd, 2H) ppm.

自熱 MeOH 結晶。熔點：225-227°C (1°C 分鐘)。

蠅蕈鹼拮抗劑 10 (MA10)：半萆-1,5-二磺酸 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨

根據 MA7 中所使用之方法製成，但使用溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨 (MA5) 代替溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨。



產率：76%。

LC-MS (方法 1)：Rt 9.06 分鐘， m/z 517 $[M^+]$ 。

^1H NMR (CD_3OD)： δ 1.05-1.37 (m, 12H), 1.54 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 6H), 2.38 (m, 2H), 3.03 (s, 12H), 3.47 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 4.51 (s, 4H), 4.71 (s, 4H), 7.22-7.33 (m, 8H), 7.46 (s, 2H), 7.52 (m, 10H), 8.20 (dd, 2H), 9.02 (d, 2H) ppm.

蠅蕈鹼拮抗劑 11 (MA11)：半萆-1,5-二磺酸 [2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-銨

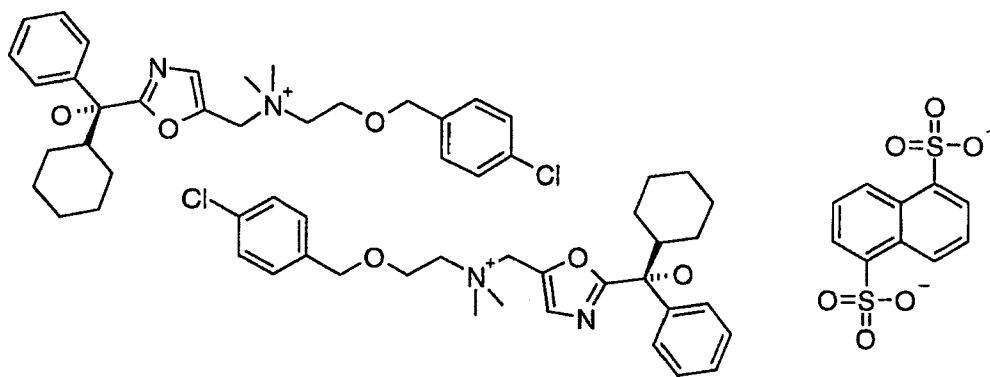
MA11 可根據 MA7 中所使用之方法製成，但使用溴化 [2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-銨 (MA6) 代替溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲

基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨。實例製備係描述於下文。

將溴化[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨(0.20克, 0.36毫莫耳)、萘-1,5-二磺酸鹽二鈉鹽(0.059克, 0.18毫莫耳)、DCM(2.8毫升)及水(2.8毫升)之混合物在室溫下激烈攪拌過夜。添加正-庚烷(1.0毫升), 並將混合物激烈攪拌。在靜置時, 獲得兩個透明層與黃色油。添加DCM(1.0毫升)(造成油溶解), 並將混合物在室溫下攪拌過夜, 而造成白色固體之沉澱作用。藉過濾收集固體, 以DCM/水混合物洗滌, 並在真空及50°C下乾燥。

^1H NMR顯示相應於半鹽(2:1比例之陽離子/陰離子)之光譜。

產率: 0.17克, 77%.



LC-MS (方法1): Rt 8.62分鐘, m/z 483 [M^+].

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.04-1.37 (m, 12H), 1.53 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 6H), 2.38 (m, 2H), 3.03 (s, 12H), 3.46 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 4.52 (s, 4H), 4.70 (s, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.34 (m, 12H), 7.43 (s, 2H), 7.52 (m, 6H), 8.20 (d, 2H), 9.02 (d, 2H) ppm.

蠅蕈鹼拮抗劑之生物學活性

蠅蕈鹼拮抗劑化合物之抑制作用係藉由蠅蕈鹼受體放射配位體結合檢測法測定。

利用 [^3H]-N-甲基莨菪胺 ([^3H]-NMS) 與表現人類蠅蕈鹼受體 (M2 或 M3) 之市購可得細胞膜之放射配位體結合研究，係用以評估蠅蕈鹼拮抗劑對於 M2 與 M3 受體之親和力。

使 TRIS 緩衝液中之細胞膜在不同濃度下，以 [^3H]-NMS 與 M3 拮抗劑，於 96-井板中培養 3 小時。然後，藉過濾採集細胞膜與經結合之放射配位體，並使其乾燥過夜。接著，添加閃爍流體，且經結合之放射配位體係使用 Canberra Packard Topcount 閃爍計數器計數。

對各蠅蕈鹼受體之拮抗劑之半生期係使用替代放射配位體 [^3H]-QNB 與上文親和力檢測之修改進行度量。當以 [^3H]-QNB 配位體測定時，使拮抗劑在 10 倍高於其 K_i 之濃度下，以表現人類蠅蕈鹼受體之細胞膜培養 3 小時。於此段時間結束時，添加 [^3H]-QNB，至 25 倍高於被研究受體 K_d 之濃度，並持續培養，歷經不同時期，從 15 分鐘至高達 180 分鐘。然後，藉過濾採集細胞膜與經結合之放射配位體，並使其乾燥過夜。接著，添加閃爍流體，且經結合之放射配位體係使用 Canberra Packard Topcount 閃爍計數器計數。偵測出 [^3H]-QNB 結合至蠅蕈鹼受體之速率，係有關於拮抗劑自該受體解離之速率，意即有關於拮抗劑於受體上之半生期。

下列化合物係在受體結合檢測中測試：

蠅蕈鹼拮抗劑	M3 結合 K _i , nM
MA 1	9.4
MA 2	0.2
MA 3	0.6
MA 4	0.9
MA 5	2.1
MA 6	0.6

β_2 -腎上腺素受體催動劑之製備

可被採用於本發明組合中之下文 β_2 -腎上腺素受體催動劑，可按下述製成。

關於製備 β_2 -腎上腺素受體催動劑之一般實驗細節

^1H NMR 光譜係被記錄於 Varian Inova 400 MHz 或 Varian Mercury-VX 300 MHz 儀器上。使用氯仿-d (δ_{H} 7.27 ppm)、二甲亞砜-d₆ (δ_{H} 2.50 ppm)、乙腈-d₃ (δ_{H} 1.95 ppm) 或甲醇-d₄ (δ_{H} 3.31 ppm) 之中心吸收峰作為內參考物。管柱層析係使用矽膠 (0.040-0.063 毫米, Merck) 進行。除非另有述及，否則起始物質係為市購可得。所有溶劑與市售試劑係具有實驗室級，且以剛收到時之情況使用。

下述方法係用於 LC/MS 分析：

儀器 Agilent 1100；管柱 Waters Symmetry 2.1 x 30 毫米；質量 APCI；流率 0.7 毫升/分鐘；波長 254 毫微米；溶劑 A：水 + 0.1% TFA；溶劑 B：乙腈 + 0.1% TFA；梯度液 15-95%/B 8 分鐘，95% B 1 分鐘。

分析層析係在 Symmetry C₁₈-管柱，具有 3.5 微米粒子大小之 2.1 x 30 毫米上，使用乙腈/水/0.1% 三氟醋酸作為流動相，在

5%至95%乙腈之梯度液中，於0.7毫升/分鐘之流率下進行8分鐘。

使用於實例中之縮寫或術語係具有下述意義：

SCX：以磺酸吸著劑之固相萃取

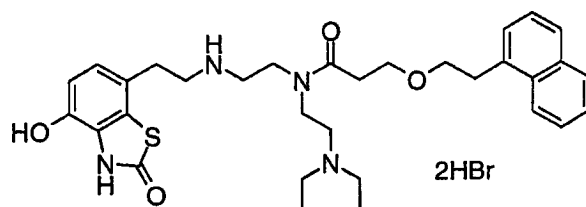
HPLC：高性能液相層析法

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

β_2 -腎上腺素受體催動劑及其製備中所使用之中間物，係於本文中以所描繪之結構為基礎，使用 IUPAC NAME, ACD Labs 第8版命名包裝軟體進行命名。

β_2 -腎上腺素受體催動劑1：(BA1)：製備1

N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-[[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺二氫溴酸鹽



a) 3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酸第三-丁酯

將1-萘乙醇(10克)以苄基三甲基氫氧化銨(Triton B[®]；0.9毫升在甲醇中之40%溶液)處理，並將所形成之混合物在真空中攪拌30分鐘。然後，使混合物冷卻至0°C，且以丙烯酸第三-丁酯(8.19克)處理。使所形成之混合物慢慢溫熱至室溫，並攪拌過夜。接著，使粗製混合物吸附至氧化鋁(30克)上，並以乙醚(200毫升)溶離。濃縮有機物質，獲得粗製物質(16.6克)，使其藉急驟式矽膠層析純化，以1:8乙醚：己烷溶離，

獲得次標題化合物(12.83 克)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

b) 3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酸

使 3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酸第三-丁酯(6.19 克)溶於二氯甲烷(30 毫升)中，並以三氟醋酸(5 毫升)處理。將所形成之溶液於室溫下攪拌 2 小時，添加另外 1 毫升之三氟醋酸，並將溶液攪拌過夜。使混合物濃縮，溶於 2M 氫氧化鈉溶液(30 毫升)中，且以醚(2 x 20 毫升)洗滌。接著，使水層酸化(使用 1M 鹽酸)，並以醚(2 x 30 毫升)萃取。將合併之有機物質以鹽水(20 毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得次標題化合物(5.66 克)，為透明油。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 3.84-3.75 (bm, 4H), 3.39 (bs, 2H), 2.65 (bs, 2H).

c) N-(2-二乙胺基乙基)-N-(2-羥乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]-丙醯胺

將氯化草醯(0.33 克)逐滴添加至 3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酸(0.53 克)在二氯甲烷(10 毫升)中之溶液內，添加二甲基甲醯胺(1 滴)，並在室溫下持續攪拌 1 小時。接著，使混合物濃縮，再溶於二氯甲烷(10 毫升)中，並逐滴添加至 2-(2-二乙胺基乙基)乙醇(0.35 克)與二異丙基乙胺(0.56 克)在二氯甲烷(10 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 1 小時，稀釋(二氯甲烷，50 毫升)，以水(2 x 20 毫升)、鹽水(20 毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，獲得粗產物(0.91

克)，使其藉急驟式管柱層析純化(以二氯甲烷中之5-7%甲醇溶離)，而得0.63克次標題化合物。

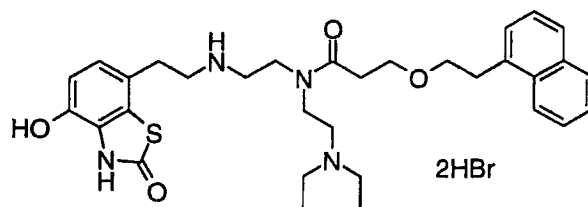
^1H NMR (CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 6H), 3.72-3.70 (m, 1/2H), 3.45-3.35 (m, 6H), 2.79-2.77 (m, 1 + 1/2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H), 1.04-1.01 (m, 6H).

d) N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺

於 -78°C 下，將二甲亞碸(0.097克)在二氯甲烷(1毫升)中之溶液添加至氯化草醯(0.079克)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內。將反應物攪拌15分鐘，然後添加N-(2-二乙胺基乙基)-N-(2-羥乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺(0.22克)在二氯甲烷(1毫升+1毫升洗液)中之溶液，並將反應混合物再攪拌15分鐘。添加三乙胺(0.29克)，且使反應物溫熱至室溫，歷經1小時，接著，將混合物稀釋(二氯甲烷，30毫升)，以碳酸氫鈉(20毫升)、鹽水(20毫升)洗滌有機物質，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得次標題化合物(0.21克)。使粗產物溶於甲醇(10毫升)中，並添加7-(2-胺基乙基)-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮鹽酸鹽(根據有機製程研究與發展2004, 8(4), 628-642中所概述之程序製成；0.131克)，伴隨著醋酸(0.1毫升)與水(0.1毫升)。在室溫下攪拌30分鐘後，添加氰基硼氫化鈉(0.020克)，並將反應混合物攪拌過夜。添加氨(7N，在甲醇中，1毫升)，且使混合物濃縮。使粗製殘留物藉急驟式管柱層析純化，以1%氨，二氯甲烷中

之 5%-7% 甲醇溶離。將此粗產物直接使用於下一步驟中。

e) N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺二氫溴酸鹽



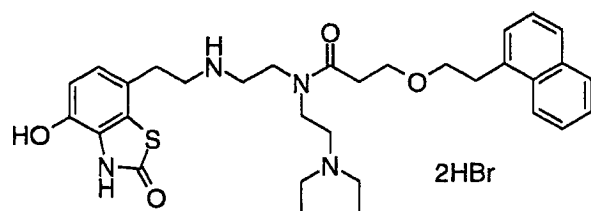
使 N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺 (0.052 克) 溶於乙醇 (1.5 毫升) 中，並以 48% 氫溴酸 (21 微升) 處理。藉過濾收集白色固體二氫溴酸鹽 (0.058 克)。

MS: APCI (+ve) 579 (M+1)

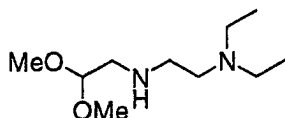
^1H NMR δ (DMSO) 11.78-11.71 (m, 1H), 10.11-10.06 (m, 1H), 9.51-9.43 (m, 0.33H), 9.21-9.13 (m, 0.66H), 8.75-8.66 (m, 1H), 8.59-8.51 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.76 (dd, 1H), 3.78-3.53 (m, 10H), 3.25-3.09 (m, 10H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 6H). NMR 顯示旋轉異構物之大約 2:1 混合物，在 298K 下。

β_2 -腎上腺素受體催動劑 1: (BA1): 製備 2

N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺二氫溴酸鹽



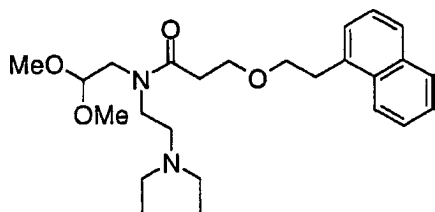
a) N'-(2,2-二甲氧基乙基)-N,N-二乙基-乙烷-1,2-二胺



於 10-15°C 下，將 N,N-二乙基-乙二胺 (150 克) 在甲醇 (500 毫升) 中之溶液迅速地以乙二醛二甲基縮醛 (在水中之 60 重量 % 溶液，225 克) 逐滴處理。在添加完成後，使溶液溫熱至 15°C，然後至 22°C，並在此溫度下留置 16 小時。將反應混合物以 5% 鈦 / 碳 (Johnson-Matthey 類型 38H 糊劑，15 克) 處理，並於 6 巴下氫化，直到當藉 GC/MS 判斷反應已完成為止。藉過濾移除觸媒，並使濾液蒸發至乾涸 (甲苯共沸混合物，2.5 升)，獲得 196.2 克次標題化合物。

^1H NMR (CDCl_3): 4.48 (t, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.57-2.48 (m, 6H), 1.01 (ts, 6H).

b) N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺

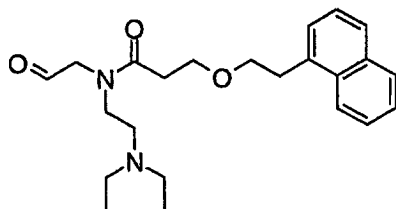


將氯化草醯 (151 毫升) 逐滴添加至 3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙酸 (389 克) (實例 7 步驟 b)) 在二氯甲烷 (2.1 升) 與 DMF (0.5 毫升) 中之溶液內，歷經 45 分鐘。將反應混合物再攪拌 16 小時。接著，使混合物濃縮，再溶於 DCM (1.7 升) 中，並在 0°C 下，

逐滴添加至 N'-(2,2-二甲氧基乙基)-N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺 (325 克) 與異丙基二乙胺 (551 毫升) 在 DCM (1.7 升) 中之溶液內，歷經 1.75 小時。將所形成之混合物於室溫下攪拌 3 小時，以飽和碳酸氫鈉水溶液 (5 x 1 升)、水 (1.5 升) 洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得 650 克次標題化合物。

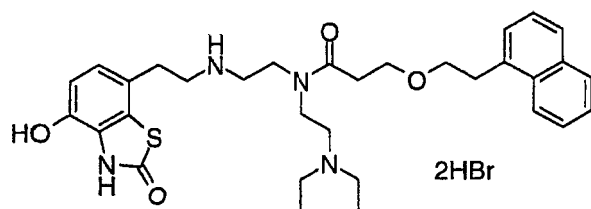
m/e 431 ($M+H^+$, 100%)

c) N-[2-(二乙胺基)乙基]-3-[2-(1-萘基)乙氧基]-N-(2-酮基乙基)丙醯胺



於 0°C 下，將 N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺 (93 克) 在 DCM (270 毫升) 中之溶液以三氟醋酸 (270 毫升) 逐滴處理 1.5 小時。於添加後，使反應混合物溫熱至室溫，並再攪拌 1 小時。使反應混合物濃縮，且將殘留物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液 (1800 毫升，留心) 中。以 DCM (4 x 400 毫升) 萃取含水混合物，並使合併之萃液以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。將殘留物直接使用於下述反應中。

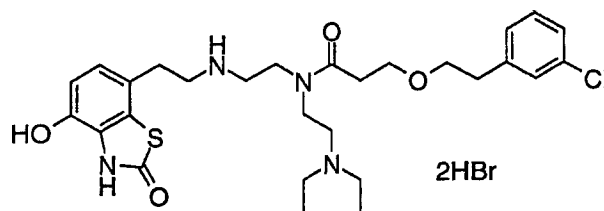
d) N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺二氫溴酸鹽



將 7-(2-胺基-乙基)-4-羥基-3H-苯并噻唑-2-酮鹽酸鹽 (53 克) 在無水 NMP (216 毫升) 中之懸浮液加熱至 60°C，並以一份，使用 NaOH (8.2 克) 在甲醇 (102 毫升) 中之溶液處理。使鮮明橘色懸浮液冷卻至室溫，並以 N-[2-(二乙胺基)乙基]-3-[2-(1-萘基)乙氧基]-N-(2-酮基乙基)丙醯胺在二氯甲烷 (475 毫升) 中之溶液逐滴處理 20 分鐘。將反應物留置攪拌 25 分鐘。然後，分次添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (91.5 克)，歷經 20 分鐘，並將混合物再攪拌 50 分鐘。將反應混合物倒入水 (1.8 升) 中，且將酸性溶液 (pH5) 以第三-丁基甲基醚 (TBME) (3 x 500 毫升) 洗滌。藉由添加固體碳酸鉀使水相鹼化至 pH8，並以二氯甲烷 (3 x 750 毫升) 萃取；使合併之有機萃液以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得暗色油。使其溶於乙醇 (200 毫升) 中，並添加 48% 氫溴酸水溶液 (73 毫升)。使溶液熱成 30 分鐘，接著蒸發至乾涸。將殘留物以乙醇 (560 毫升) 研製；藉過濾收集所形成之固體，並在真空中，於 50°C 下乾燥。使黏性固體懸浮於煮沸之乙醇 (100 毫升) 中，並趁熱過濾。使所收集之固體在真空中，於 50°C 下乾燥。使此物質自乙醇/水 (3:1，500 毫升) 再結晶。於靜置過夜後，藉過濾收集所形成之固體，並以冰冷乙醇 (75 毫升) 洗滌。於真空中，在 50°C 下乾燥 24 小時，獲得 57 克標題化合物。

β_2 -腎上腺素受體催動劑 2：(BA2)：

N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺二氫溴酸鹽



a) 3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙酸第三-丁酯

將 2-(3-氯苯基)乙醇 (20 克) 以 苺基三甲基氫氧化銨 (Triton B®) (2.67 毫升) 處理，並將所形成之混合物在真空中攪拌 30 分鐘。然後，使混合物冷卻至 0°C，且以丙烯酸第三-丁酯 (17.40 克) 處理。使反應物溫熱至室溫，並攪拌 16 小時。使混合物經過氧化鋁 (15 克) 過濾，以醚 (75 毫升) 溶離。使所收集之濾液濃縮，而得次標題化合物 (34.40 克)，為油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.26-7.07 (m, 4H), 3.69-3.59 (m, 4H), 2.86-2.81 (t, 2H), 2.50-2.45 (t, 2H), 1.43 (s, 9H)

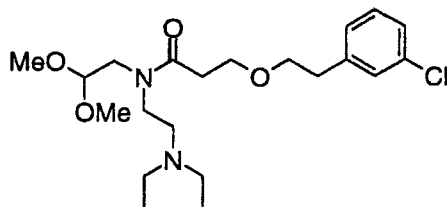
b) 3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙酸

使 3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙酸第三-丁酯 (實例 1a)，34.40 克) 溶於二氯甲烷 (150 毫升) 中，並以三氟醋酸 (50 毫升) 處理。將混合物於室溫下攪拌 3 小時，然後在真空中濃縮，並與二氯甲烷 (2 x 10 毫升) 共沸。使殘留物溶於二氯甲烷 (300 毫升) 中，且以飽和碳酸氫鈉 (200 毫升) 萃取。將鹼性層以二氯甲烷 (20 毫升) 洗滌，接著以 2M 鹽酸酸化。將酸性層以二氯甲烷 (2 x 200 毫升) 萃取。合併有機層，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生次標題化合物 (24.50

克)，為油狀物。

m/e 227 [M-H]

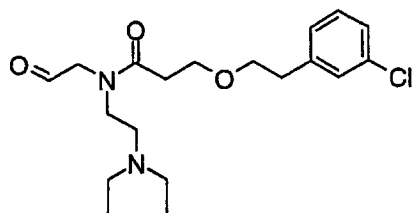
c) N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺



將氯化草醯(9.50 毫升)逐滴添加至 3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙酸(22.50 克)(實例 1b)在二氯甲烷(120 毫升)與 DMF (0.5 毫升)中之溶液內，歷經 45 分鐘。將反應混合物再攪拌 16 小時。接著，使混合物濃縮，再溶於 DCM (1.7 升)中，並在 0°C 下逐滴添加至 N'-(2,2-二甲氧基乙基)-N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺(20.20 克)(實例 16a)與異丙基二乙胺(34.43 毫升)在 DCM (200 毫升)中之溶液內，歷經 1.75 小時。將所形成之混合物於室溫下攪拌 16 小時，以飽和碳酸氫鈉水溶液(3 x 1 升)、水(1.5 升)洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得 39.50 克次標題化合物。

m/e 415 (M+H⁺, 83%)

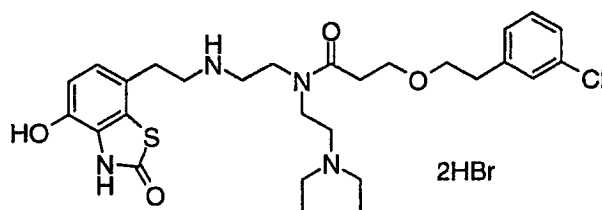
d) N-[2-(二乙胺基)乙基]-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]-N-(2-酮基乙基)丙醯胺



於 0°C 下，將 N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2,2-二甲氧基乙

基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺(實例 1c) (20 克) 在 DCM (500 毫升) 中之溶液以三氟醋酸(50 毫升)逐滴處理 30 分鐘。於添加後，使反應混合物溫熱至室溫，並再攪拌 1 小時。使反應混合物濃縮，且將殘留物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(1800 毫升，留心)中。以 DCM (3 x 400 毫升)萃取含水混合物，並使合併之萃液以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。將殘留物直接使用於下述反應中。

e) N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺二氫溴酸鹽



將 7-(2-胺基-乙基)-4-羥基-3H-苯并噻唑-2-酮鹽酸鹽(11.77 克)在無水 NMP (50 毫升)中之懸浮液加熱至 65°C，並以一份，使用 NaOH (1.83 克)在甲醇(23 毫升)中之溶液處理。使鮮明橘色懸浮液冷卻至室溫，並以 N-[2-(二乙胺基)乙基]-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]-N-(2-酮基乙基)丙醯胺(實例 1d)在二氯甲烷(50 毫升)中之溶液逐滴處理 30 分鐘。將反應物留置攪拌 30 分鐘。然後，分次添加三乙醯氧基硼氫化鈉(20.33 克)，歷經 20 分鐘，並將混合物再攪拌 16 小時。將反應混合物倒入水(1.8 升)中，藉由添加固體碳酸鉀鹼化至 pH8，並以二氯甲烷(2 x 500 毫升)萃取；使合併之有機萃液以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得暗色油。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 10%

(0.1% NH_3 水溶液 / MeOH) / DCM 作為溶離劑，而得次標題化合物，為褐色油。產量 (6.58 克)。使其溶於乙醇 (150 毫升) 中，並添加 48% 氫溴酸水溶液 (10 毫升)。使溶液熟成 30 分鐘，接著蒸發至乾涸。以乙醇 (100 毫升) 研製殘留物；藉過濾收集所形成之固體，及在真空中，於 50°C 下乾燥。使此物質自乙醇 / 水 (6:1, 500 毫升) 再結晶；於靜置過夜後，藉過濾收集所形成之固體，並以冰冷乙醇 (75 毫升) 洗滌。於真空中，在 50°C 下乾燥 24 小時，獲得 4.96 克標題化合物。

MS: APCI (+ve) : 563 (M+1) 99.3% 純度 (T9505M).

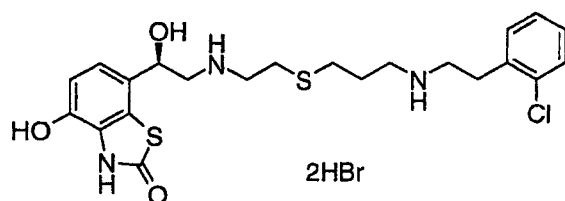
^1H NMR (DMSO, 90°C), δ 11.75-11.73 (m, 1H), 10.08-10.06 (d, 1H), 8.65 (bs, 1H), 7.33-7.19 (m, 4H), 6.89-6.84 (t, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 8H), 3.17-3.16 (m, 10H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.67-2.62 (m, 2H), 1.23-1.19 (t, 6H).

元素分析

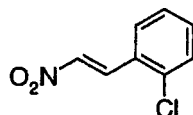
CHNS C: 46.54%(46.39); H: 5.75%(5.70); N: 7.94%(7.73); S: 4.46%(4.42)

β_2 -腎上腺素受體催動劑 3: (BA3):

7-[(1R)-2-({2-[(3-{[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮二氫溴酸鹽



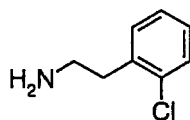
a) 1-氯基-2-[(E)-2-硝基乙烯基]苯



將 2-氯苯甲醛 (得自 Aldrich) (10.0 克) 與硝基甲烷 (26.05 克) 及醋酸銨 (21.92 克) 在醋酸 (200 毫升) 中混合，並將混合物於回流下加熱 40 分鐘。使混合物冷卻至室溫，並於真空中移除大部份醋酸。使殘留物溶於二氯甲烷中，且以水，然後以碳酸鉀溶液 (x2)，接著以水再一次洗滌。使有機物質以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得所要之物質，為橘色油 (12.83 克)。

$^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ 8.41 (d, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43 (dt, 1H), 7.34 (ddd, 1H)

b) 2-(2-氯苯基)乙胺

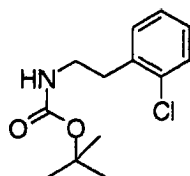


氯化鋁係於 0-10°C 及氮大氣下，經由逐滴添加硫酸 (8.40 毫升) 在無水 THF (60 毫升) 中之溶液至 1.0M 氯化鋁在 THF 中之經攪拌溶液 (314 毫升) 內而製成。在 5°C 下攪拌 30 分鐘後，逐滴添加 1-氯基-2-[(E)-2-硝基乙烯基]苯 (12.83 克) 在無水 THF (160 毫升) 中之溶液，保持內部溫度在 0°C 與 10°C 之間。在添加完成時，將反應物於回流下加熱 5 分鐘。使混合物冷卻至室溫，然後冷卻至 0°C，並小心地逐滴添加異丙醇 (22 毫升)，保持溫度低於 20°C。小心逐滴添加 2M 氫氧化鈉 (35 毫升)，保持溫度低於 20°C。將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，接著經過一層矽藻土過濾，然後，將其以 THF 洗滌 (x3)。使濾液蒸發至乾涸。將殘留物使用矽膠管柱層析純化，使用醋酸乙酯以裝填此物質，然後為醋酸乙酯中之 10% 三乙胺，接

著為在 45% 乙醇：45% 醋酸乙酯中之 10% 三乙胺作為溶離劑，而得所要之物質 (4.66 克)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.36 (dd, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 2.98 (dt, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H)

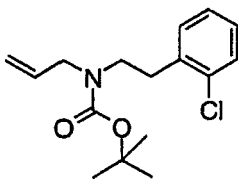
c) [2-(2-氯苯基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯



在環境溫度及氮大氣下，於 2-(2-氯苯基)乙胺 (25.57 克) 與三乙胺 (22.87 毫升) 在無水 THF (300 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加二碳酸二-第三-丁酯 (35.85 克) 在無水 THF (50 毫升) 中之溶液，歷經 10 分鐘。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。在真空中移除溶劑，而得所要之物質，為黃色油 (42.0 克)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.35 (d, 1H), 7.25-7.14 (m, 3H), 4.57 (s, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 1.43 (d, 9H)

d) 烯丙基 [2-(2-氯苯基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯



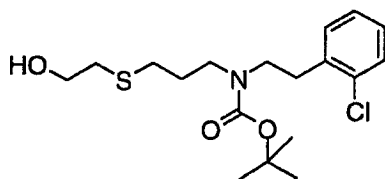
於 35°C 及氮大氣下，在已經以醚洗滌 (x3) 之氫化鈉 (60%，在礦油中) (7.23 克) 於無水 DMF (200 毫升) 中之懸浮液內，添加 [2-(2-氯苯基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯 (42.0 克) 在無水 DMF (50 毫升) 中之溶液，歷經 15 分鐘期間。於添加完成時，將混合物在 50°C 下攪拌 90 分鐘。使混合物冷卻至室溫，然後

慢慢添加 3-溴丙烯 (15.63 毫升)，保持溫度於 25°C 下，使用外部冷卻。將混合物於室溫下攪拌 2 小時，接著以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取 (x3)。合併有機物質，以水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。將殘留物使用矽膠管柱層析純化，以異己烷中之 1% 醋酸乙酯裝填，然後使用具有醋酸乙酯 (0%、1%、2%、5%) 之異己烷作為溶離劑，而得所要之物質 (27.0 克)。有數種經混合之溶離份，故將此等合併，並按上述使用矽膠管柱層析再純化，而得另外 4 克所要之物質。合併產物之兩份收取產物，總計獲得 31.0 克。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.36-7.31 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 5.83-5.68 (m, 1H), 5.17-5.05 (m, 2H), 3.86-3.66 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.03-2.90 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

HPLC : 95.90% @220 毫微米 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ = 196.1$ (計算值 = 295.1339) (多模式+)

e) [2-(2-氯苯基)乙基]{3-[(2-羥乙基)硫基]丙基}胺基甲酸第三-丁酯



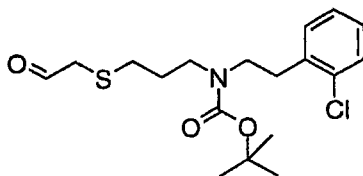
將烯丙基 [2-(2-氯苯基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯 (31.0 克) 與 2-巰基乙醇 (7.37 毫升) 及 AIBN (1.15 克) 混合，並在 65°C 下攪拌 45 分鐘。使混合物冷卻，並添加更多巰基乙醇 (1 毫升) 與 AIBN (200 毫克)。然後，將混合物在 65°C 下再加熱 30 分鐘。使此物質藉矽膠管柱層析純化，將此物質裝填於異己烷中之 20% 醋酸乙酯內，接著以異己烷中之 20% 醋酸乙酯溶離，

改變至 50%，而得所要之物質 (31.94 克)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.38-7.32 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 3H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.32-3.14 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.54-2.36 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

HPLC : 92.31% @220 毫微米 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ = 274.1$ (計算值 = 373.1478) (多模式+)

f) [2-(2-氯苯基)乙基]{3-[(2-酮基乙基)硫基]丙基}胺基甲酸第三-丁酯

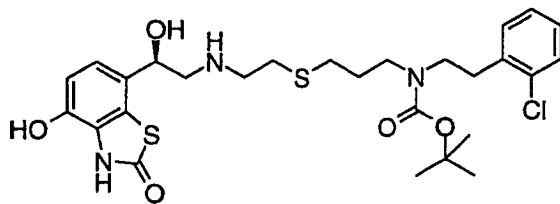


使三氧化硫：吡啶複合物 (30.52 克) 溶於 DMSO (200 毫升) 中，並在室溫及氮大氣下攪拌 15 分鐘。添加 DCM (100 毫升)，接著以一份添加 [2-(2-氯苯基)乙基]{3-[(2-羥乙基)硫基]丙基}胺基甲酸第三-丁酯 (23.9 克) 與 Hunig 氏鹼 (63.5 毫升) 在 DCM (160 毫升) 中之溶液 (放熱)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌 15 分鐘。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，以水，然後以 1N HCl，接著以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑。使此物質藉矽膠管柱層析純化，以異己烷中 20% 醋酸乙酯溶離，而得所要之物質 (12.43 克)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 9.46 (t, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.29-3.13 (m, 4H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 9H)

g) [2-(2-氯苯基)乙基]{3-[(2-[(2R)-2-羥基-2-(4-羥基-2-酮基-2,3-

二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)硫基]丙基}胺基甲酸第三-丁酯

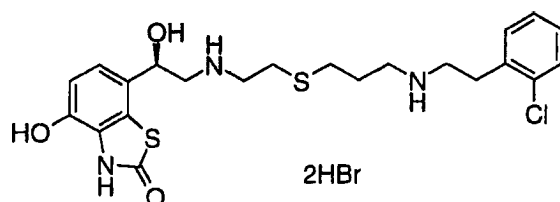


使[2-(2-氯苯基)乙基]{3-[(2-酮基乙基)硫基]丙基}胺基甲酸第三-丁酯(11.32克)溶於甲醇(200毫升)與醋酸(1.74毫升)之混合物中。將7-[(1R)-2-胺基-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮鹽酸鹽(8.0克)添加至溶液中，並將混合物於室溫及氮大氣下攪拌1小時。添加氰基硼氫化鈉(1.92克)，並將混合物再攪拌2小時。在真空中移除溶劑，且將殘留物以水稀釋，以0.880氨水鹼化，及以醋酸乙酯萃取(x3)(在萃取期間，經過矽藻土過濾)。合併有機物質，以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得褐色殘留物(15.5克)。將此物質使用矽膠管柱層析純化，使用具有MeOH(2%、5%、10%、20%及30%，全都具有1% 0.880 NH₃水溶液)之DCM作為溶離劑，而得所要之物質(6.67克)(38%產率)。

¹H NMR δ (DMSO) 7.43-7.38 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.56 (dd, 1H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.71-2.48 (m, 8H), 2.46-2.39 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 9H)

HPLC: 97.46% @220 毫微米 [M+H]⁺ = 582.1 (計算值 = 582.1863)
(多模式+)

h) 7-[(1R)-2-({2-[(3-[[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮二氫溴酸鹽



在 0°C 下，於得自部份 g) 之 Boc 化合物 (5.93 克) 在 DCM (20 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，添加三氟醋酸 (20 毫升)，並將所形成之混合物在氮氣下攪拌 30 分鐘。以甲苯稀釋混合物，並移除溶劑，然後與甲苯共沸 (x2)。使殘留物溶於乙腈中，以 48% HBr 水溶液酸化，及在真空中濃縮 (並未至乾涸)。將混合物以乙腈進一步稀釋，並藉過濾收集已沉澱之固體，以乙腈洗滌，及在真空下乾燥，而得 6.35 克。3.8% 不純物係存在 (得自部份 e) 之異構物)，故使此物質再溶於乙腈：水之 1:1 混合物中，並使用預備之 HPLC 純化 (Sunfire 30 x 80 毫米 C8 管柱；NH₄OAc 緩衝劑；乙腈 5-50%，歷經 10 分鐘)。使所形成之物質在乾燥器中，於 10 毫巴下，以 KOH 與 H₂SO₄ 脫水乾燥過夜。使所形成之二醋酸鹽溶於水中，並以 0.880 氨水鹼化。形成白色膠質，故將水溶液傾析出，及使膠質在真空中乾燥，而得自由態鹼 (4.11 克)。使其溶於熱乙醇中，並過濾溶液，接著，使其冷卻至室溫。以 48% HBr 水溶液使溶液酸化，並留置結晶。藉過濾收集白色固體，以乙醇洗滌，及在真空中乾燥，獲得 3.81 克收取產物 1。

¹H NMR δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.70 (s, 4H), 7.50-7.30 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.22-3.02 (m, 10H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.91 (五重峰, 2H)
HPLC: 99.63% @220 毫微米 [M+H]⁺ = 482 (計算值 = 482.1339) (多

模式+)

元素分析：	C	H	N	S
計算值：	41.04	4.70	6.53	9.96
實測值： 1：	41.07	4.69	6.67	9.72
2：	41.08	4.68	6.74	9.67
3：	40.96	4.68	6.75	9.67

使母液蒸發至乾涸，然後以乙腈研製。藉過濾收集固體，而得 719 毫克收取產物 2 (總計 4.53 克)。

^1H NMR δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.80-8.60 (m, 4H), 7.50-7.29 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 10H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.90 (五重峰, 2H)

HPLC: 99.20% @220 毫微米 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482$ (計算值 = 482.1339) (多

模式+)

元素分析：	C	H	N	S
計算值：	41.04	4.70	6.53	9.96
實測值： 1：	40.90	4.69	6.78	9.60
2：	41.01	4.70	6.83	9.60
3：	40.97	4.69	6.76	9.63

β_2 -腎上腺素受體催動劑之生物學活性

腎上腺素能 β_2 所媒介之 cAMP 生產

細胞製劑

使 H292 細胞於 225 平方公分燒瓶培養器中，在 37°C，5% CO_2 下，於含有 10% (v/v) FBS (牛胎兒血清) 與 2 mM L-麩醯胺之 RPMI 培養基中生長。

實驗方法

將黏連 H292 細胞經由以 AccutaseTM 細胞脫離溶液處理 15 分鐘，而自組織培養燒瓶移除。使燒瓶於潮濕培養器中，在 37°C，5% CO₂ 下培養 15 分鐘。使已脫離之細胞在每毫升 0.05 x 10⁶ 個細胞下，再懸浮於 RPMI 培養基 (含有 10% (v/v) FBS 與 2 mM L-麩醯胺) 中。將 100 微升中之 5000 個細胞添加至經組織培養物處理之 96-井板之各井中，並使細胞於潮濕培養器中，在 37°C，5% CO₂ 下培養過夜。移除培養基，並將細胞以 100 微升檢測緩衝液洗滌兩次，且以 50 微升檢測緩衝液 (含有 10 mM HEPES pH 7.4 與 5 mM 葡萄糖之 HBSS 溶液) 置換。將細胞安置在室溫下，歷經 20 分鐘，於此段時間後，添加 25 微升羅利普蘭 (rolipram) (在含有 2.4% (v/v) 二甲亞砷之檢測緩衝液中構成 1.2 mM)。將細胞以羅利普蘭 (rolipram) 培養 10 分鐘，於此段時間後，添加化合物 A，並使細胞在室溫下培養 60 分鐘。在此檢測中之最後羅利普蘭 (rolipram) 濃度為 300 μM，而最後媒劑濃度為 1.6% (v/v) 二甲亞砷。藉由移除上層清液使反應停止，以 100 微升檢測緩衝液洗滌一次，並以 50 微升溶胞緩衝劑置換。使細胞單層在 -80°C 下冷凍 30 分鐘 (或過夜)。

AlphaScreenTM cAMP 偵測

細胞溶胞產物中之 cAMP (環腺苷單磷酸) 濃度係使用 AlphaScreenTM 操作法測定。使經冷凍之細胞板在板振盪器上解凍 20 分鐘，然後將 10 微升細胞溶胞產物轉移至 96-井白色板。將以生物素化 cAMP 預培養之 40 微升經混合 AlphaScreenTM 偵測珠粒添加至各井中，並使板於室溫下，在黑暗中培養 10 小時。AlphaScreenTM 信號係使用 EnVision 分光光度計

(Perkin-Elmer 公司)，以所建議之製造者設定度量。cAMP 濃度係參考在相同實驗中，使用標準 cAMP 濃度所測得之校準曲線測定。建構關於化合物 A 之濃度回應曲線，並使數據吻合四參數計算術方程式，以測定 pEC_{50} 與內在活性兩者。內在活性係以相對於各實驗中關於弗莫特醇 (formoterol) 所測定之最高活性之分率表示。其結果係在表 1 中。

選擇性檢測

腎上腺素能 α_1D

細胞膜製劑

細胞膜係製自表現重組人類 α_1D 受體之人類胚胎腎臟 293 (HEK293) 細胞。將此等在檢測緩衝液 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 0.1% 明膠, pH 7.4) 中稀釋，以提供會獲得最高與最低專一性結合間之清楚窗口之細胞膜最後濃度。

實驗方法

檢測係在 U-型底 96-井聚丙烯板中進行。將 10 微升 [3H]-哌唑啉 (prazosin) (0.3 nM 最後濃度) 與 10 微升化合物 A (10x 最後濃度) 添加至各試驗井中。對各檢測板，於 10 微升媒劑 (在檢測緩衝液中之 10% (v/v) DMSO；界定最高結合) 或 10 微升 BMY7378 (10 μ M 最後濃度；界定非專一性結合 (NSB)) 存在下，對 [3H]-哌唑啉 (prazosin) 結合，獲得 8 份複製物。然後添加細胞膜，以達成 100 微升之最後體積。使板在室溫下培養 2 小時，接著使用 96-井板 Tomtec 細胞採集器，過濾至已於檢測緩衝液中預先浸泡 1 小時之經 PEI 塗覆 GF/B 濾板上。以 250 微升洗滌緩衝劑 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, pH 7.4) 之五次洗

滌，係於4°C下進行，以移除未結合之放射活性。使板乾燥，然後使用Packard板封閉器自下方密封，並將MicroScint-O (50微升)添加至各井中。將板密封(TopSeal A)，並以閃爍計數器(TopCount, Packard 生物科技)，使用3-分鐘計數擬案，度量經濾器結合之放射活性。

總專一性結合(B_0)係經由從平均最高結合減去平均NSB而測得。亦將NSB值從得自所有其他井之數值減去。此等數據係以 B_0 之百分比表示。化合物濃度-作用曲線($[^3\text{H}]$ -哌唑啉(prazosin)結合之抑制)係使用典型上在0.1 nM至10 μM 範圍內之連續稀釋液測定。使數據吻合至四參數計算術方程式，以測定化合物功效，其係以 pIC_{50} (引致 $[^3\text{H}]$ -哌唑啉(prazosin)結合之50%抑制作用之負對數莫耳濃度)表示。其結果係示於下表1中。

腎上腺素能 $\beta 1$

細胞膜製劑

含有重組人類腎上腺素能 $\beta 1$ 受體之細胞膜係得自Euroscreen。將此等在檢測緩衝液(50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 120 mM NaCl, 0.1% 明膠, pH 7.4)中稀釋，以提供會獲得最高與最低專一性結合間之清楚窗口之細胞膜最後濃度。

實驗方法

檢測係在U-型底96-井聚丙烯板中進行。將10微升 $[^{125}\text{I}]$ -碘基氰基品多羅(cyanopindolol) (0.036 nM最後濃度)與10微升化合物A (10x最後濃度)添加至各試驗井中。對各檢測板，於10微升媒劑(在檢測緩衝液中之10% (v/v) DMSO；界定最高

結合) 或 10 微升丙嗪羅 (Propranolol) ($10\ \mu\text{M}$ 最後濃度; 界定非專一性結合 (NSB)) 存在下, 對 [^{125}I]-碘基氰基品多羅 (cyanopindolol) 結合, 獲得 8 份複製物。然後添加細胞膜, 以達成 100 微升之最後體積。使板在室溫下培養 2 小時, 接著使用 96-井板 Tomtec 細胞採集器, 過濾至已於檢測緩衝液中預先浸泡 1 小時之經 PEI 塗覆 GF/B 濾板上。以 250 微升洗滌緩衝劑 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 120 mM NaCl, pH 7.4) 之五次洗滌, 係於 4°C 下進行, 以移除未結合之放射活性。使板乾燥, 然後使用 Packard 板封閉器自下方密封, 並將 MicroScint-O (50 微升) 添加至各井中。將板密封 (TopSeal A), 並以閃爍計數器 (TopCount, Packard 生物科技), 使用 3-分鐘計數擬案, 度量濾器結合之放射活性。

總專一性結合 (B_0) 係經由從平均最高結合減去平均 NSB 而測得。亦將 NSB 值從得自所有其他井之數值減去。此等數據係以 B_0 之百分比表示。化合物濃度-作用曲線 ([^{125}I]-碘基氰基品多羅 (cyanopindolol) 結合之抑制) 係使用典型上在 0.1 nM 至 $10\ \mu\text{M}$ 範圍內之連續稀釋液測定。使數據吻合至四參數計算術方程式, 以測定化合物功效, 其係以 pIC_{50} (引致 [^{125}I]-碘基氰基品多羅 (cyanopindolol) 結合之 50% 抑制作用之負對數莫耳濃度) 表示。其結果係示於下表 1 中。

多巴胺 D2

細胞膜製劑

含有重組人類多巴胺亞型 D2s 受體之細胞膜係得自 Perkin Elmer。將此等在檢測緩衝液 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 120 mM

NaCl, 0.1% 明膠, pH 7.4) 中稀釋, 以提供會獲得最高與最低專一性結合間之清楚窗口之細胞膜最後濃度。

實驗方法

檢測係在 U-型底 96-井聚丙烯板中進行。將 30 微升 [^3H]-史皮普酮 (spiperone) (0.16 nM 最後濃度) 與 30 微升化合物 A (10x 最後濃度) 添加至各試驗井中。對各檢測板, 於 30 微升媒劑 (在檢測緩衝液中之 10% (v/v) DMSO; 界定最高結合) 或 30 微升鹵哌啶酮 (10 μM 最後濃度; 界定非專一性結合 (NSB)) 存在下, 對 [^3H]-史皮普酮 (spiperone) 結合, 獲得 8 份複製物。然後添加細胞膜, 以達成 300 微升之最後體積。使板在室溫下培養 2 小時, 接著使用 96-井板 Tomtec 細胞採集器, 過濾至已於檢測緩衝液中預先浸泡 1 小時之經 PEI 塗覆 GF/B 濾板上。以 250 微升洗滌緩衝劑 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 120 mM NaCl, pH 7.4) 之五次洗滌, 係於 4°C 下進行, 以移除未結合之放射活性。使板乾燥, 然後使用 Packard 板封閉器自下方密封, 並將 MicroScint-O (50 微升) 添加至各井中。將板密封 (TopSeal A), 並以閃爍計數器 (TopCount, Packard 生物科技), 使用 3-分鐘計數擬案, 度量濾器結合之放射活性。

總專一性結合 (B_0) 係經由從平均最高結合減去平均 NSB 而測得。亦將 NSB 值從得自所有其他井之數值減去。此等數據係以 B_0 之百分比表示。化合物濃度-作用曲線 ([^3H]-史皮普酮 (spiperone) 結合之抑制) 係使用典型上在 0.1 nM 至 10 μM 範圍內之連續稀釋液測定。使數據吻合至四參數計算術方程式, 以測定化合物功效, 其係以 pIC_{50} (引致 [^3H]-史皮普酮

(spiperone) 結合之 50% 抑制作用之負對數莫耳濃度) 表示。其結果係示於表 1 中。

表 1

化合物	β_2 pEC50	β_2 中間物作用	α_1 結合 pIC50	β_1 結合 pIC50	D2 結合 pIC50
BA1	8.2	0.8	6.6	<5	6.1
BA2	8.3	0.7	<6.1	<5	5.6
BA3	9.2	0.8	7.6	6.9	5.8

活體外組合數據

在得自以乙醯甲膽鹼預收縮天竺鼠之經單離氣管環上之化合物活性評估

β_2 -腎上腺素受體催動劑及/或蠅蕈鹼 M3 受體拮抗劑之添加會造成以蠅蕈鹼催動劑(乙醯甲膽鹼)預收縮之經單離天竺鼠氣管環之鬆弛。將雄性白化病 Dunkin Hartley 天竺鼠(300-350 克)藉由頸部脫位與氣管切除而被殺死。移除黏連結締組織，並將氣管切成環片段(2-3 毫米寬)。使此等懸浮於含有經改變 Krebs 溶液組成(mM)：NaCl 117.56、KCl 5.36、 NaH_2PO_4 1.15、 MgSO_4 1.18、葡萄糖 11.10、 NaHCO_3 25.00 及 CaCl_2 2.55 之 10 毫升器官浴中。將其保持在 37°C 下，並不斷地以 O_2 中之 5% CO_2 充氣，將吲哚美薩辛(Indomethacin) (2.8 μM)、皮質酮(10 μM)、抗壞血酸鹽(1 mM)、CGP20712A (1 μM)及酚妥拉明(phentolamine) (3 μM)添加至 Krebs 溶液中：吲哚美薩辛(indomethacin)係為防止歸因於環氧化酶產物合成之平滑肌緊張度之發展，皮質酮係為抑制吸收²過程，抗壞血酸鹽係為防止兒茶酚胺氧化作用，及 CGP20712A 與酚妥拉明

(phentolamine) 係個別地為避免 β_1 -與 α -腎上腺素受體活化作用之任何複雜化作用。使氣管環懸掛在兩個不銹鋼鈎子之間，一個連接至等比例力傳感器，而另一個至器官浴中之固定載體。記錄等比例力上之變化。乙醯基- β -甲基氯化膽鹼(乙醯甲膽鹼)、吲哚美薩辛(Indomethacin)、皮質酮-21-醋酸鹽、酚妥拉明(Phentolamine)鹽酸鹽、抗壞血酸、CGP20712A 甲烷硫酸鹽係得自 Sigma 化學公司。使吲哚美薩辛(indomethacin)溶於 10% w/v Na_2CO_3 中，皮質酮 21-醋酸鹽於乙醇中，而其他化合物於 DMSO 中。在添加至組織中之前，將蠅蕁鹼拮抗劑(MA2)、(MA11)及弗莫特醇(formoterol)於 Krebs 中稀釋，且浴中之 DMSO 含量為 $< 0.1\%$ 。

蠅蕁鹼拮抗劑 2 (MA2): 溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呔唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨與弗莫特醇(formoterol)

在各實驗開始時，將 1.0 克重量之力施加至組織，並使其恢復，歷經 30 分鐘平衡期，直到其保持穩定為止。然後使組織曝露至 $1\ \mu\text{M}$ 蠅蕁鹼催動劑，乙醯甲膽鹼，以評估組織存活力。將組織藉由交換浸泡 Krebs 溶液三次而被洗滌。於 30 分鐘後，將組織再一次以 $1\ \mu\text{M}$ 乙醯甲膽鹼預收縮。當收縮作用已達到高平坦區時，將 1 nM 弗莫特醇(Formoterol)、10 nM 蠅蕁鹼拮抗劑(MA2) (結晶形式 A) 或兩者之組合添加至浸泡培養基中，並留置 60 分鐘。

數據係使用 Windows 軟體之 ADInstruments Chart5 收集，所產生之張力係於乙醯甲膽鹼添加之前，及在其回應已達到高

平坦區之後度量。對化合物 MA2 及 / 或 弗莫特醇 (formoterol) 之回應係在其添加之後，於 10 分鐘間隔下度量。所有回應均以乙醯甲膽鹼所引致收縮作用之百分比抑制表示。其結果係描繪於圖 5 與表 2 中，其中化合物 A 為 (MA2)。

表 2

化 合 物	1 μ M 乙醯甲膽鹼所引致緊張度之 % 抑制				
	10 分鐘	20 分鐘	30 分鐘	40 分鐘	50 分鐘
弗莫特醇 (1 nM)	21	37	41	42	44
化合物 A (10 nM)	23	62	94	104	106
於弗莫特醇 (1 nM) 存在下之 化合物 A (10 nM)	55	97	104	105	106

表 2. 在活體外天竺鼠氣管中，1 μ M 乙醯甲膽鹼所引致之緊張度藉由弗莫特醇 (1 nM)、化合物 A (10 nM) 及在弗莫特醇 (1 nM) 存在下之化合物 A (10 nM) 之 % 抑制。

蠅蕁鹼拮抗劑 11 (MA11)：半萜-1,5-二磺酸 (2-(4-氯-苄氧基)-乙基)-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-銨與弗莫特醇 (formoterol)

在各實驗開始時，將 1.0 克重量之力施加至組織，並使其恢復，歷經 30 分鐘平衡期，直到其保持穩定為止。然後使組織曝露至 1 μ M 蠅蕁鹼催動劑，乙醯甲膽鹼，以評估組織存活力。將組織藉由交換浸泡 Krebs 溶液三次而被洗滌。於 30 分鐘後，將組織再一次以 1 μ M 乙醯甲膽鹼預收縮。當收縮作用已達到高平坦區時，將 1 nM 弗莫特醇 (Formoterol)、10 nM 蠅蕁鹼拮抗劑 MA11 或兩者之組合添加至浸泡培養基

中，並留置 60 分鐘。

數據係使用 Windows 軟體之 ADInstruments Chart5 收集，所產生之張力係於乙醯甲膽鹼添加之前，及在其回應已達到高平坦區之後度量。對化合物 (MA11) 及 / 或 弗莫特醇 (formoterol) 之回應係在其添加之後，於 10 分鐘間隔下度量。所有回應均以乙醯甲膽鹼所引致收縮作用之百分比抑制表示。其結果係描繪於圖 6 與表 3 中，其中化合物 B 為 (MA11)。

表 3

化 合 物	1 μ M 乙 醯 甲 膽 鹼 所 引 致 緊 張 度 之 % 抑 制				
	10 分 鐘	20 分 鐘	30 分 鐘	40 分 鐘	50 分 鐘
弗 莫 特 醇 (1 nM)	21	37	41	42	44
化 合 物 B (10 nM)	11	29	49	67	84
於 弗 莫 特 醇 (1 nM) 存 在 下 之 化 合 物 B (10 nM)	38	80	98	103	107

表 3. 在活體外天竺鼠氣管中，1 μ M 乙醯甲膽鹼所引致緊張度藉由弗莫特醇 (1 nM)、化合物 B (10 nM) 及在弗莫特醇 (1 nM) 存在下之化合物 B (10 nM) 之 % 抑制。

活體內組合數據

在經麻醉天竺鼠中之肺功能之評估

將雄性 Dunkin-Hartley 天竺鼠 (300-600 克) 稱重，並在可回復氣體麻醉 (在氧中之 5% 鹵氟烷) 下，經由氣管內途徑服用媒劑 (0.05M 磷酸鹽, 0.1% Tween 80, 0.6% 鹽水, pH 6) 或化合物。使動物在乙醯甲膽鹼投藥之前兩小時服用化合物或媒劑。在第一次枝氣管收縮劑投藥之前大約 30 分鐘，使天竺鼠以戊

巴比酮麻醉(1毫升/公斤之60毫克/毫升溶液，腹膜腔內)。於氣管中插管，並使動物在60次呼吸/分鐘之速率與5毫升/公斤之潮流體積下，使用恒定體積呼吸泵(Harvard 齧齒動物換氣器683型)換氣。將頸靜脈插管，以供乙醯甲膽鹼或維持麻醉劑(0.1毫升戊巴比酮溶液，60毫克/毫升，按需要而定)之投藥。

將動物轉移至Flexivent系統(SCIREQ, Montreal, Canada)，以度量氣道抵抗性。使動物在60次呼吸/分鐘下，於5毫升/公斤之潮流體積下換氣(準正弦換氣型式)。施加2-3公分H₂O之正端呼氣壓力。呼吸抵抗性係使用Flexivent"快射"設備(1秒延續時間，1 Hz頻率)度量。一旦安定，已獲得基線抵抗值，即以上升劑量(0.5, 1, 2, 3及5微克/公斤，靜脈內)，在大約4-分鐘間隔下，經由頸導管給予動物組織胺或乙醯甲膽鹼。於枝氣管收縮劑之每一次投藥後，記錄尖峰抵抗值。在肺功能度量完成後，使天竺鼠以大約1.0毫升戊巴比酮鈉(優沙塔(Euthatal))以靜脈內方式安樂死。藉由化合物產生之百分比枝氣管保護係在各種劑量之枝氣管收縮劑下，按下述計算而得：

$$\% \text{枝氣管保護} = \frac{\% \text{變化 } R_{\text{媒劑}} - \% \text{變化 } R_{\text{化合物}}}{\% \text{變化 } R_{\text{媒劑}}}$$

其中%變化R_{媒劑}為在媒劑處理組中，於氣道抵抗性上之最高百分比變化之平均。所報告之結果係於5微克/公斤乙醯甲膽鹼後度量，並以百分比枝氣管保護(平均值±s.e.平均)表示。

β_2 -腎上腺素受體催動劑 1 : (BA1) : N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{(2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基{乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基丙醯胺二氫溴酸鹽與蠅蕈鹼拮抗劑 2 (MA2) 溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-噁唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨

使天竺鼠經由氣管內途徑服用媒劑、3 與 27 微克/公斤化合物 (BA1)、0.2 微克/公斤化合物 (MA2) (結晶形式 A)，或 3 微克/公斤化合物 (BA1) 與 0.2 微克/公斤化合物 (MA2) 之組合。於媒劑投藥 (n=9) 後兩小時，漸增靜脈內劑量之乙醯甲膽鹼投藥 (0.5, 1, 2, 3 及 5 微克/公斤) 會在經媒劑處理之動物中引起劑量相關之枝氣管縮小，範圍為在 0.5 微克/公斤下之 $13 \pm 2.6\%$ 至在 5 微克/公斤下之 $2530 \pm 280\%$ 。化合物 (MA2) 在 0.2 微克/公斤下之氣管內投藥會產生乙醯甲膽鹼所引致枝氣管縮小之 13% 抑制 (在抵抗性上之 $2210 \pm 268\%$ 增加，n=8)。在組織胺之前 2 小時，化合物 (BA1) (3 與 27 微克/公斤) 之氣管內投藥會產生乙醯甲膽鹼所引致枝氣管縮小之 17 與 81% 抑制 (個別地在抵抗性上之 2090 ± 239 與 $470 \pm 221\%$ 增加；個別為 n=8 與 6)。化合物 (MA2) (0.2 微克/公斤) 與化合物 (BA1) (3 微克/公斤) 之組合會產生乙醯甲膽鹼所引致枝氣管縮小之 55% 抑制 (在抵抗性上之 $1140 \pm 151\%$ 增加；n=8) (參閱圖 7 - 其中化合物 A 為 (BA1)，而化合物 Z 為 (MA2))。

β_2 -腎上腺素受體催動劑 1 : (BA1) : N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基{乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基丙醯胺二氫溴酸鹽與蠅蕈鹼拮

抗劑 11 (MA11)：半萘-1,5-二磺酸 [2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨

使天竺鼠經由氣管內途徑服用媒劑、1與27微克/公斤化合物(BA1)、0.01微克/公斤化合物(MA11)，或1微克/公斤化合物(BA1)與0.01微克/公斤化合物(MA11)之組合。於媒劑投藥(n=10)後兩小時，漸增靜脈內劑量之乙醯甲膽鹼投藥(0.5, 1, 2, 3及5微克/公斤)會在經媒劑處理之動物中引起劑量相關枝氣管縮小，範圍為在0.5微克/公斤下之 $14 \pm 2.6\%$ 至在5微克/公斤下之 $2240 \pm 269\%$ 。化合物(MA11)在0.2微克/公斤下之氣管內投藥會產生乙醯甲膽鹼所引致枝氣管縮小之16%抑制(在抵抗性上之 $1880 \pm 272\%$ 增加，n=6)。在組織胺之前2小時，化合物(BA1)(1與27微克/公斤)之氣管內投藥會產生乙醯甲膽鹼所引致枝氣管縮小之38與89%抑制(個別地在抵抗性上之 1380 ± 333 與 $242 \pm 69\%$ 增加；個別為n=8與6)。化合物(MA11)(0.2微克/公斤)與化合物(BA1)(3微克/公斤)之組合會產生乙醯甲膽鹼所引致枝氣管縮小之43%抑制(在抵抗性上之 $1273 \pm 260\%$ 增加；n=7)(參閱圖8，其中化合物A為(BA1)，而化合物Y為(MA11))。

【圖式簡單說明】

本發明係藉上述非限制性實例說明。在該實例中，係提出下文圖式：

圖1： 蠅蕈鹼拮抗劑2 (MA2) 溴化 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨：結晶形式A之X-射線粉末繞射圖樣

圖 2： 蠅蕈鹼拮抗劑 7 (MA7) 半萘-1,5-二磺酸 [2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨：結晶形式 1 之 X-射線粉末繞射圖樣

圖 3： 蠅蕈鹼拮抗劑 7 (MA7)：結晶形式 2 之 X-射線粉末繞射圖樣

圖 4： 蠅蕈鹼拮抗劑 7 (MA7)：結晶形式 3 之 X-射線粉末繞射圖樣

圖 5： 在活體外天竺鼠氣管中， $1\text{ }\mu\text{M}$ 乙醯甲膽鹼所引致緊張度藉由弗莫特醇 (1 nM)、化合物 A (MA2) (10 nM) 及在弗莫特醇 (1 nM) 存在下之化合物 A (10 nM) 之 % 抑制

圖 6： 在活體外天竺鼠氣管中， $1\text{ }\mu\text{M}$ 乙醯甲膽鹼所引致緊張度藉由弗莫特醇 (1 nM)、化合物 B (MA11) (10 nM) 及在弗莫特醇 (1 nM) 存在下之化合物 B (10 nM) 之 % 抑制

圖 7： 在天竺鼠中乙醯甲膽鹼所引致之枝氣管縮小：3 微克 / 公斤與 27 微克 / 公斤化合物 A (BA1)、0.2 微克 / 公斤化合物 Z (MA2) 或 3 微克 / 公斤化合物 A 與 0.2 微克 / 公斤化合物 Z 之組合

圖 8： 在天竺鼠中乙醯甲膽鹼所引致之枝氣管縮小：1 微克 / 公斤與 27 微克 / 公斤化合物 A (BA1)、0.01 微克 / 公斤化合物 Y (MA11) 或 1 微克 / 公斤化合物 A 與 0.01 微克 / 公斤化合物 Y 之組合

五、中文發明摘要：

本發明係提供醫藥產物，套件，或組合物，其包含作為經選擇蠅蕈鹼受體拮抗劑之第一種活性成份與作為 β_2 -腎上腺素受體催動劑之第二種活性成份，用於治療呼吸道疾病，譬如慢性阻塞肺病與氣喘。

六、英文發明摘要：

The invention provides a pharmaceutical product, kit or composition comprising a first active ingredient which is a selected muscarinic receptor antagonist selected, and a second active ingredient which is a β_2 -adrenoceptor agonist, of use in the treatment of respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease and asthma.

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥產物，其係合併包含作為蠅蕈鹼拮抗劑之第一種活性成份，選自：

[2-((S)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(3-苯氧基-丙基)-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-(2-苯乙基氧基-乙基)-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-丙基]二甲基-銨鹽，

[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-[2-(3,4-二氯-苄氧基)-乙基]-二甲基-銨鹽，及

[2-(4-氯-苄氧基)-乙基]-[2-((R)-環己基-羥基-苯基-甲基)-呋唑-5-基甲基]-二甲基-銨鹽：

與作為 β_2 -腎上腺素受體催動劑之第二種活性成份。

2. 如請求項1之產物，其中第一種活性成份為蠅蕈鹼拮抗劑，其係為溴化物或萆二磺酸鹽。
3. 如請求項1之產物，其中第一種活性成份為蠅蕈鹼拮抗劑，其係為溴化物鹽。
4. 如請求項1之產物，其中第一種活性成份為蠅蕈鹼拮抗劑，其係為萆二磺酸鹽。
5. 如請求項1至4中任一項之產物，其中 β_2 -腎上腺素受體催動劑為弗莫特醇(formoterol)。

6. 如請求項1至4中任一項之產物，其中 β_2 -腎上腺素受體催動劑係選自：

N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(1-萘基)乙氧基]丙醯胺，
N-[2-(二乙胺基)乙基]-N-(2-{[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-7-基)乙基]胺基}乙基)-3-[2-(3-氯苯基)乙氧基]丙醯胺，及

7-[(1R)-2-(12-{[3-{[2-(2-氯苯基)乙基]胺基}丙基)硫基]乙基}胺基)-1-羥乙基]-4-羥基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮，

或其藥學上可接受之鹽。

7. 一種如請求項1至6中任一項之產物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療呼吸道疾病。
8. 如請求項7之用途，其中呼吸道疾病為慢性阻塞肺病。
9. 一種治療呼吸道疾病之方法，此方法包括對有需要之病患同時、相繼或個別地投予：
- (a) (治療上有效)劑量之第一種活性成份，其係為如請求項1至4中任一項所定義之蠅蕈鹼受體拮抗劑；與
- (b) (治療上有效)劑量之第二種活性成份，其係為 β_2 -腎上腺素受體催動劑。
10. 一種套件，其包含如請求項1至4中任一項所定義作為蠅蕈鹼受體拮抗劑之第一種活性成份之製劑，與作為 β_2 -腎上腺素受體催動劑之第二種活性成份之製劑，及視情況包含關於對有需要之病患同時、相繼或個別投予該製劑之說明書。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至4中任一項所定義作為蠅蕈鹼受體拮抗劑之第一種活性成份，與作為 β_2 -腎上腺素受體催動劑之第二種活性成份，呈互混物。

十一、圖式：

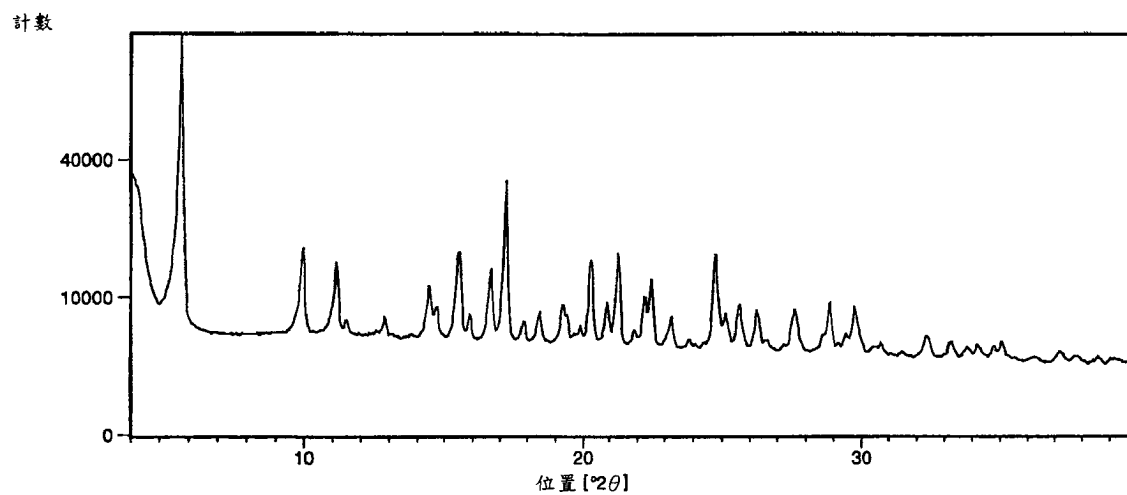
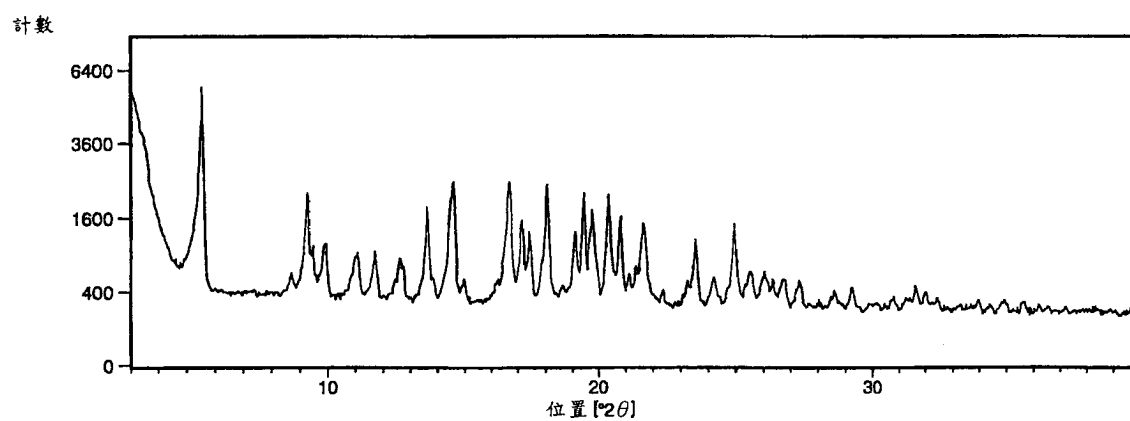
圖 1：關於MA2結晶形式A之XRPD圖 2：關於MA7形式1之XRPD

圖 3:關於MA7形式2之XRPD

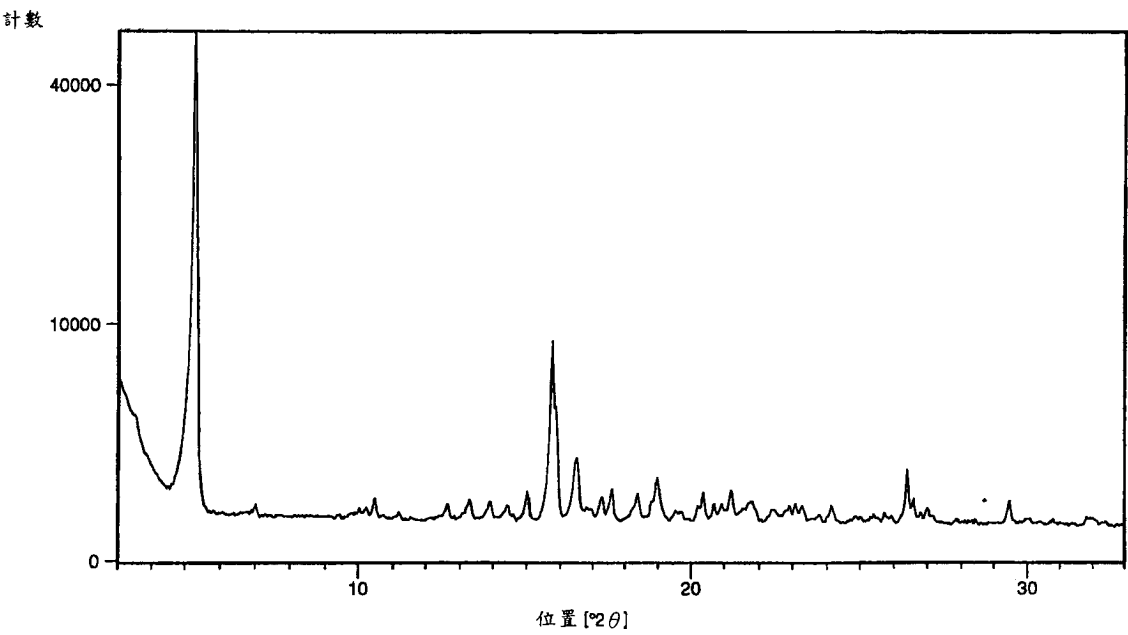
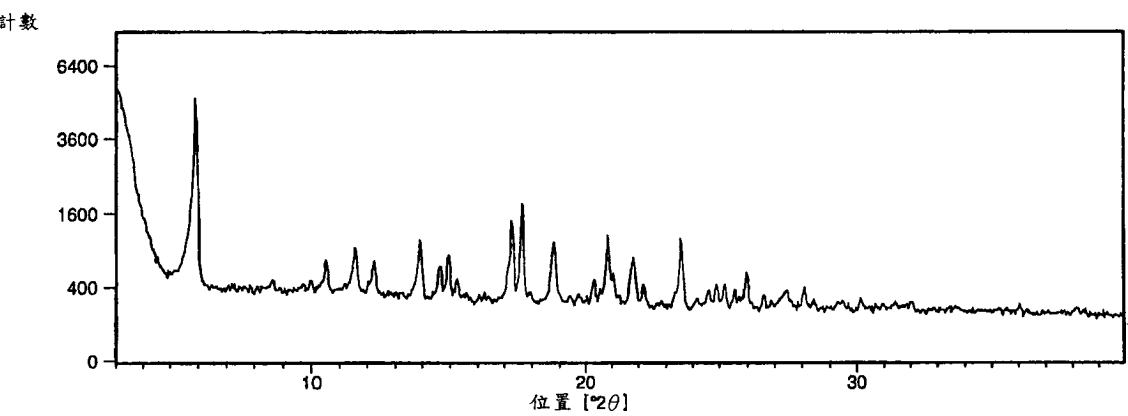


圖 4:關於MA7形式3之XRPD



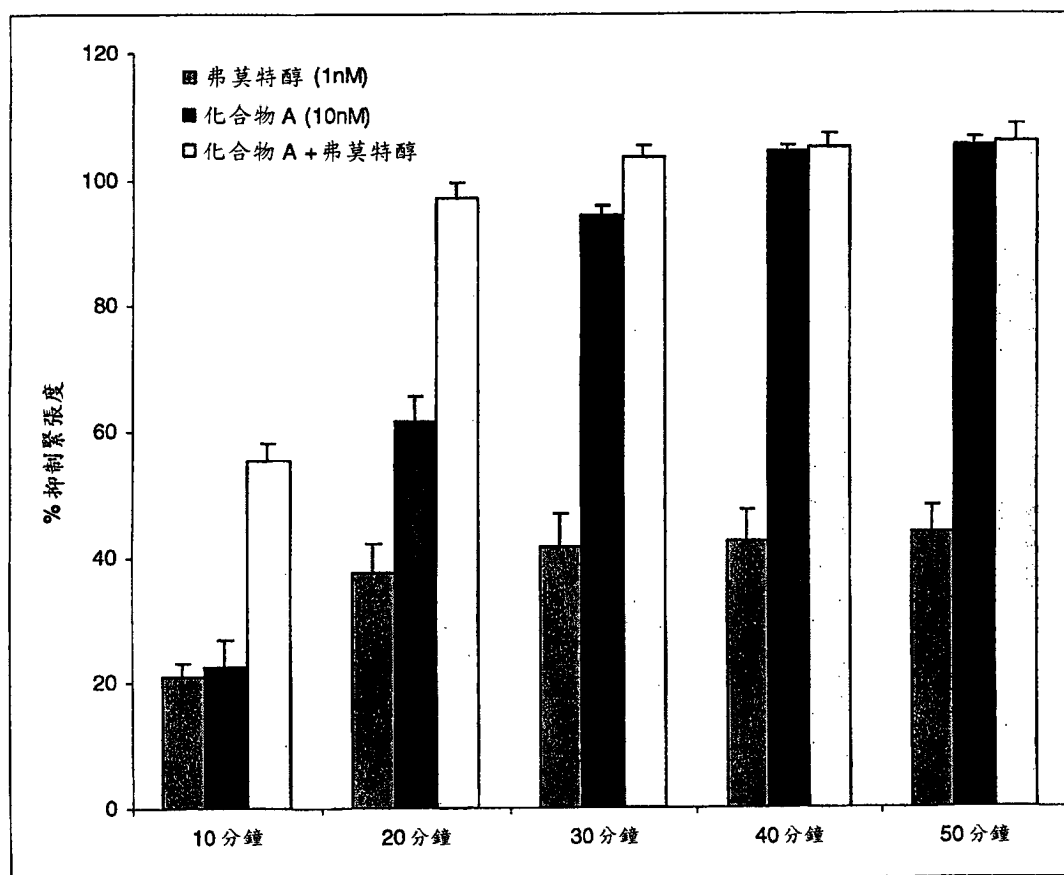


圖5

圖 5. 在活體外天竺鼠氣管中， $1\mu\text{M}$ 乙醯甲膽鹼所引致緊張度藉由弗莫特醇 (1 nM)、化合物 A (MA2) (10 nM) 及在弗莫特醇 (1 nM) 存在下之化合物 A (10 nM) 之 % 抑制。

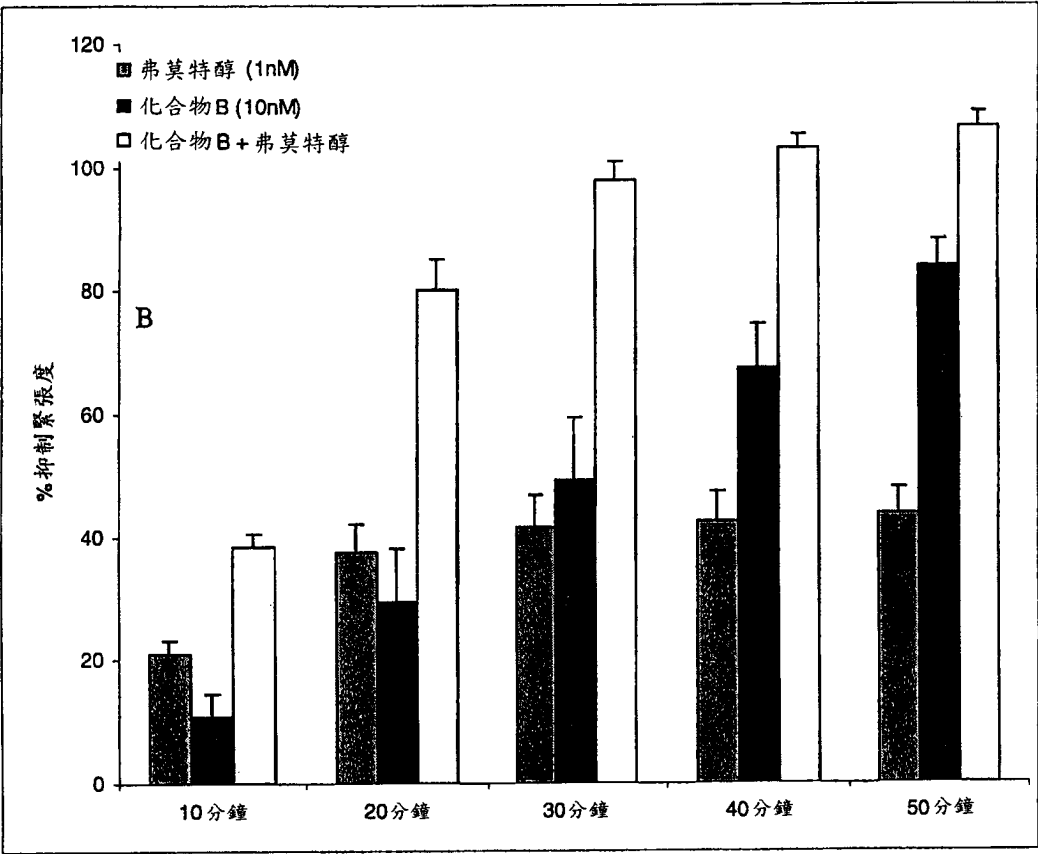


圖 6

圖 6. 在活體外天竺鼠氣管中，1 μ M 乙醯甲膽鹼所引致緊張度藉由弗莫特醇 (1 nM)、化合物 B (MA11) (10 nM) 及在弗莫特醇 (1 nM) 存在下之化合物 B (10 nM) 之 % 抑制。

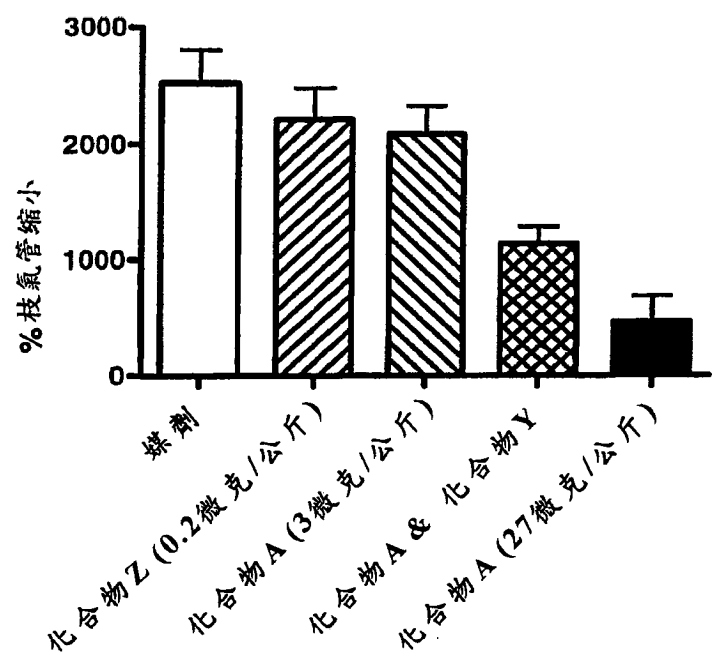


圖 7

圖 7. 在天竺鼠中乙醯甲膽鹼所引致之枝氣管縮小：3 微克 / 公斤與 27 微克 / 公斤化合物 A (BA1)、0.2 微克 / 公斤化合物 Z (MA2) 或 3 微克 / 公斤化合物 A 與 0.2 微克 / 公斤化合物 Z 之組合

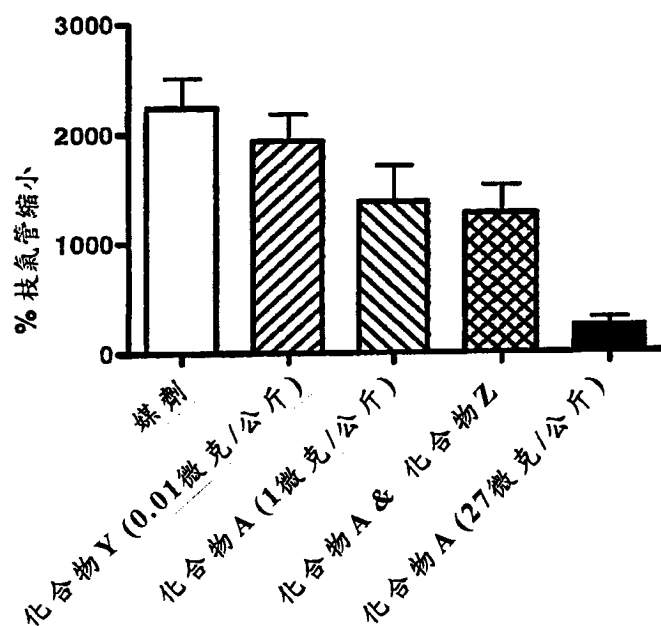
**圖 8**

圖 8. 在天竺鼠中乙醯甲膽鹼所引致之枝氣管縮小：1 微克 / 公斤與 27 微克 / 公斤化合物 A (BA1)、0.01 微克 / 公斤化合物 Y (MA11) 或 1 微克 / 公斤化合物 A 與 0.01 微克 / 公斤化合物 Y 之組合

七、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)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)