



(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 201006822 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123536

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/4704(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/11

美國

61/079,837

(71)申請人：輝瑞大藥廠股份有限公司(英國) PFIZER LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：瓊恩 里恩 霍華 JONES, LYN HOWARD (GB)；羅伯茲 丹尼爾 法蘭西斯

ROBERTS, DANNIELLE FRANCES (GB)；史崔恩 羅斯 辛克萊 STRANG, ROSS

SINCLAIR (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 102 頁

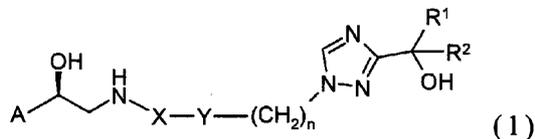
(54)名稱

用於疾病治療之三唑衍生物

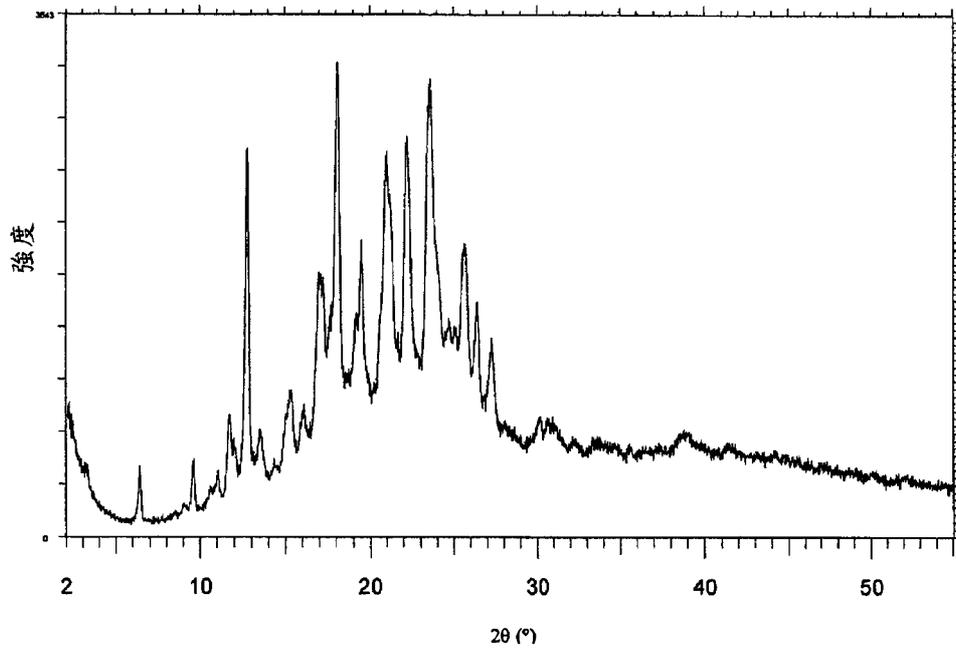
TRIAZOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISEASES

(57)摘要

本發明係關於式(1)之化合物



及關於該等衍生物之製備方法，用於製備該等衍生物之中間體，含有該等衍生物之組合物，及該等衍生物之用途。本發明之化合物可用於多種疾病、病症及病狀，尤其炎症、過敏及呼吸疾病、病症及病狀。





(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 201006822 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123536 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 10 日
(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01) A61K31/4704(2006.01)
A61K31/4709(2006.01) A61P11/06 (2006.01)
A61P37/08 (2006.01)
(30)優先權：2008/07/11 美國 61/079,837
(71)申請人：輝瑞大藥廠股份有限公司(英國) PFIZER LIMITED (GB)
英國
(72)發明人：瓊恩 里恩 霍華 JONES, LYN HOWARD (GB)；羅伯茲 丹尼爾 法蘭西斯
ROBERTS, DANNIELLE FRANCES (GB)；史崔恩 羅斯 辛克萊 STRANG, ROSS
SINCLAIR (GB)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 102 頁

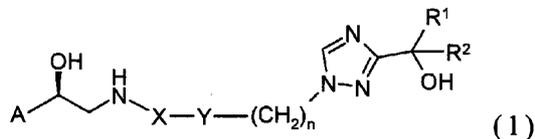
(54)名稱

用於疾病治療之三唑衍生物

TRIAZOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISEASES

(57)摘要

本發明係關於式(1)之化合物

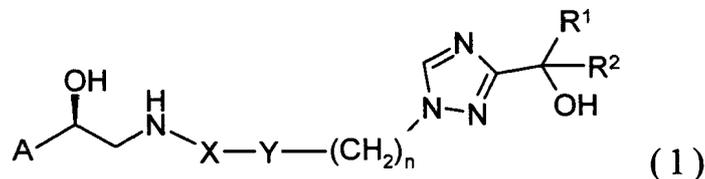


及關於該等衍生物之製備方法，用於製備該等衍生物之中間體，含有該等衍生物之組合物，及該等衍生物之用途。本發明之化合物可用於多種疾病、病症及病狀，尤其炎症、過敏及呼吸疾病、病症及病狀。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於通式(1)之化合物：



其中 A、X、Y、n、R¹及 R²具有下文所闡釋之含義，且係關於製備該等衍生物之方法及該等衍生物之中間體、含有該等衍生物之組合物及該等衍生物之用途。

【先前技術】

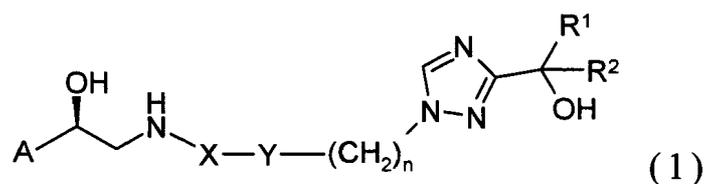
β_2 腎上腺素能激動劑及膽鹼能毒蕈鹼拮抗劑係用於治療諸如 COPD 及哮喘等阻塞性呼吸性疾病之廣為接受的治療劑。當前所用之吸入式 β_2 激動劑包含短效劑(例如沙丁胺醇 (salbutamol)(q.i.d.)及特布他林 (terbutaline)(t.i.d))及長效劑(例如沙美特羅 (salmeterol)及福莫特羅 (formoterol)(b.i.d.))兩種藥劑且經由刺激氣道平滑肌上之腎上腺素能受體來產生支氣管擴張。臨床使用之吸入式毒蕈鹼拮抗劑包含短效異丙托溴銨 (ipratropium bromide)(q.i.d.)、氧托溴銨 (oxitropium bromide)(q.i.d)及長效噻托溴銨 (tiotropium)(q.d.)。毒蕈鹼拮抗劑係藉由抑制膽鹼能對氣道緊張性之調節來產生支氣管擴張，而此抑制主要藉由拮抗乙醯膽鹼對氣道平滑肌上存在之毒蕈鹼受體之作用來產生。許多公開研究已證明，與僅接受單類藥劑之患者相比，向阻塞性肺病患者組合投與吸入式 β_2 激動劑及吸入式毒蕈鹼拮抗劑

(不論短效或長效)在肺功能、症狀及生活品質量表方面獲得優良改善。迄今為止，研究侷限於單一藥劑之組合研究，然而，期望在單一分子內使用兩種藥物之組合，此乃因此可產生增加之支氣管擴張功效及類似於單一藥劑之治療指數或類似功效及優良治療指數。此外，將兩種藥效組合於單一分子中將允許與消炎藥組合之可能性，由此從單一吸入器獲得三重治療。

因此，業內需要作為 β_2 受體激動劑及毒蕈鹼拮抗劑之替代活性化合物，其適用於較佳藉由吸入途徑來治療呼吸性疾病。該等化合物具有適宜的藥理曲線，例如作用之功效、藥物動力學或持久性。此外，因該等化合物可用於治療諸如哮喘或COPD等慢性疾病，故較佳地，其與共同投與之化合物發生相互作用之可能性應較小。

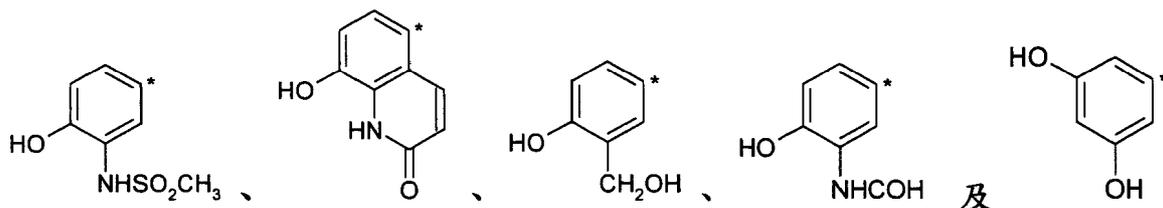
【發明內容】

本發明係關於通式(1)之化合物：



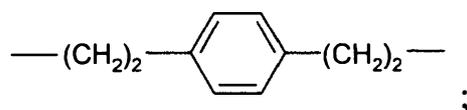
其中：

A係選自：

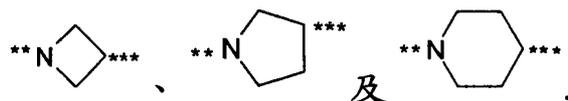


其中*代表A至具有羥基之碳的結合點；

X為 $-(\text{CH}_2)_m-$ ，其中m為介於7至12之間且包括二者之整數，或為下式：



Y選自



其中**及***代表結合點，**與X連接；

n係0或1；

R^1 選自環戊基、環己基、苯基、呋喃基及苯硫基；且，

R^2 選自苯基、呋喃基及苯硫基；

或其醫藥上可接受之鹽、或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物。

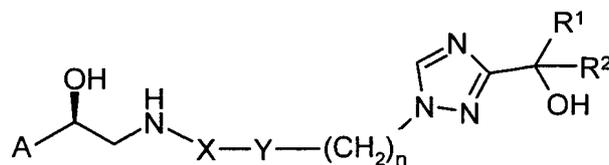
【實施方式】

式(1)之化合物係 $\beta 2$ 腎上腺素能受體激動劑及毒蕈鹼受體拮抗劑，其尤其用於藉由展示極佳效能(尤其在經由吸入途徑投與時)治療涉及該等受體之疾病及/或病狀。

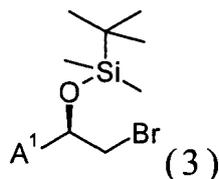
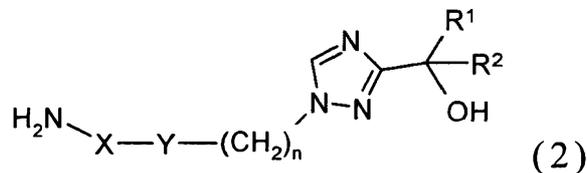
可藉由各種方式來製備式(1)之化合物。下列途徑展示製備該等化合物之一種方法，其中除非另有說明，否則A、X、Y、n、 R^1 及 R^2 係如前文對於式(1)之化合物所定義。熟習此項技術者應瞭解，其他途徑可同樣適用。

(1)

式(1)之胺衍生物：



可藉由使式(2)之胺與式(3)之溴化物反應製得：



其中A¹代表使用諸如苄基等適宜酚保護基團保護之A。

在一典型程序中，使式(2)之胺與式(3)之溴化物在包括80°C與120°C間之溫度下視需要在溶劑或溶劑混合物(例如，二甲亞砜、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、丙腈、乙腈、丁腈、二氯甲烷)存在下、視需要在適宜鹼(例如，三乙胺、二異丙基乙胺、碳酸鉀、碳酸氫鈉)存在下反應12至72小時。然後可使用裂解氧保護基團(例如教科書T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication, 1981)中發現之彼等基團)之標準方法去除諸如第三-丁基二甲基甲矽烷基及苄基等保護基團。

式(3)之化合物(其中A¹係如下所示)可根據下列參考文獻

中所揭示之方法製得：

US2005171147	US2004224982	EP1460064	WO2005/092840	US2005222128

胺、丙腈、乙腈、甲基乙基酮)中反應18至48小時。

除用於製備式(1)之化合物外，式(5)之化合物亦可用作毒蕈鹼拮抗劑。具體而言，其可用於治療可藉由調節毒蕈鹼受體活性而減輕之疾病。

式(6)之化合物(其中LG為溴)可藉由使相應胺親核物質 R^aR^bNH 與式(7)之相應二溴化物反應製得：

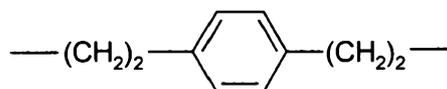


在一典型程序中，使酞醯亞胺或亞胺基二甲酸二-第三丁基酯(R^aR^bNH)與適宜鹼(例如氫化鈉(存於油中之60%分散液))在包括 $0^\circ C$ 與室溫間之溫度下於適宜溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃)中反應長達1小時，然後添加式(7)之二溴化物，使其在包括 $0^\circ C$ 與 $150^\circ C$ 間之溫度下反應6-48小時。

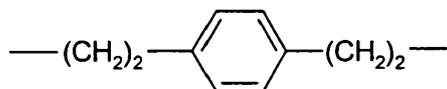
式 R^aR^bNH 之胺市面有售。

式(7)之化合物(其中X為 $-(CH_2)_m-$)市面有售。

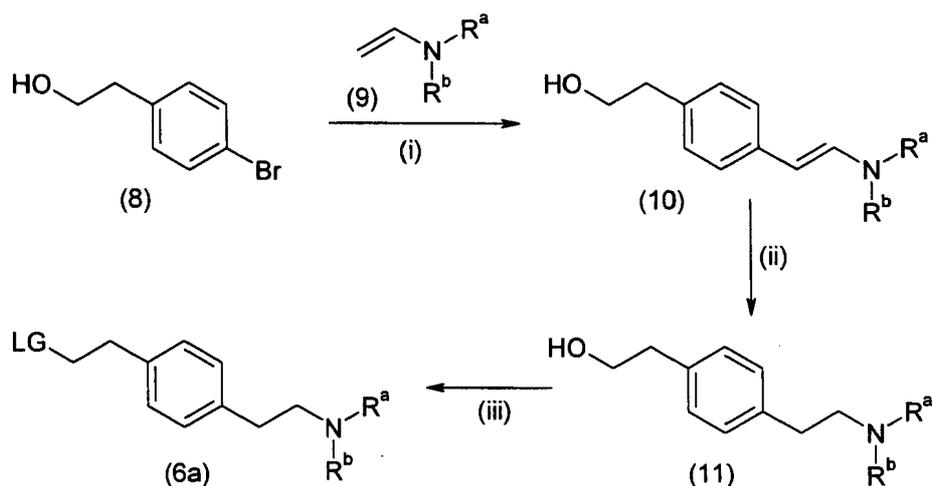
式(7)之化合物(其中X為下式：)可如Journal of Organic Chemistry, 46(22), 4608-10; 1981中所述製得。



另外，式(6)之化合物，其中 R^a 及 R^b 均代表酞醯亞胺且X為下式：



可如以下反應圖1中所述製得：



反應圖 1

其中 R^a 及 R^b 均代表酰醯亞胺。

式(8)及式(9)之化合物市面有售。

式(10)之化合物可藉由 Heck 反應自式(8)及(9)之化合物製得(方法步驟(i))。典型條件包括使化合物(8)與化合物(9)、三-鄰-甲苯基膦、乙酸鈣(II)及適宜鹼(例如二異丙基乙胺)在 90°C 下於適宜溶劑(例如乙腈)中反應 21 小時。

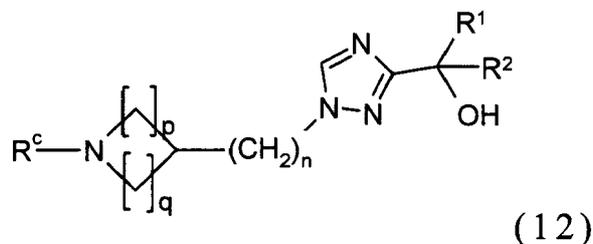
式(11)之化合物可藉由氫化自式(10)之化合物製得(方法步驟(ii))。典型條件包括使化合物(10)與甲酸銨及 30% 氫氧化鈣/碳在 80°C 下於適宜溶劑(例如乙酸乙酯及乙醇)中反應 18 小時。替代條件包括使化合物(10)與氫氣及叁(三苯基膦)氯化銦在 20 psi 及室溫下於適宜溶劑(例如乙酸乙酯及乙醇)中反應 24 小時。

式(6a)之化合物(其中 LG 為溴)可藉由溴化自式(11)之化合物製得(方法步驟(iii))。典型條件包括使化合物(11)與三溴化磷在回流下於適宜溶劑(例如甲苯)中反應 4 小時。

式(6a)之化合物(其中 LG 為甲磺酸根)可藉由甲磺酸化自

式(11)之化合物製得(方法步驟(iii))。典型條件包括使化合物(11)與甲磺醯氯及適宜鹼(例如三乙胺)在0°C至室溫下於適宜溶劑(例如甲基乙基酮)中反應1-4小時。

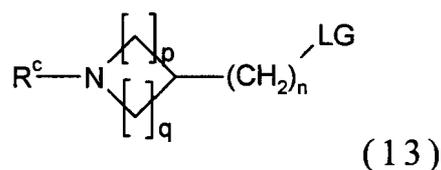
式(5)之胺可自式(12)之相應受保護胺製得：



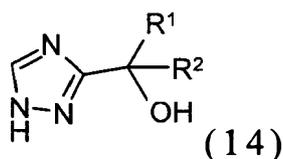
其中R^c代表適宜保護基團，例如第三-丁氧基羰基或苄氧羰基。

在一典型程序中，使用裂解氮保護基團(例如教科書T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication, 1981)中發現之彼等基團)之標準方法使式(12)之胺去保護。

式(12)之胺可藉由使式(13)之相應化合物：



其中LG為適宜離去基團，例如溴或甲磺酸根，與式(14)之化合物反應製得：



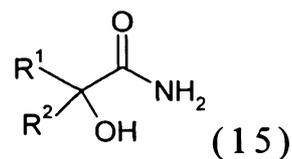
在一典型程序中，使式(13)之化合物與式(14)之化合物在介於70°C與150°C間之溫度下、在適宜鹼(例如，碳酸

鉀、碳酸鈉、三乙胺、二異丙基乙胺)存在下、於適宜溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺、丙腈、乙腈、丙酮)中反應5至48小時。

式(13)之化合物市面有售或可根據熟習此項技術者已知之方法製得。

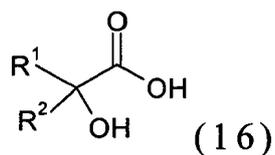
具體而言，式(13)之化合物(其中R^c為第三-丁氧基羰基，p及q代表1或2，n為0且LG為甲磺酸根)市面有售。式(13)之化合物(其中R^c為第三-丁氧基羰基，p及q為1，n為1且LG為甲磺酸根)可如美國專利申請公開案第2005101586號中所述製得。式(13)之化合物(其中R^c為第三-丁氧基羰基，p為1，q為2，n為1且LG為溴或甲磺酸根)市面有售。最後，式(13)之化合物(其中R^c為第三-丁氧基羰基或苄氧基羰基，p及q為2，n為1且LG為溴)市面有售。

式(14)之化合物可自式(15)之相應醯胺製得：



在一典型程序中，使式(15)之化合物與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛在90°C下反應2小時。在真空中去除多餘N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛且使殘餘物與諸如甲苯等適宜溶劑共沸。添加水合肼，然後添加冰乙酸，且在90°C下加熱2小時。

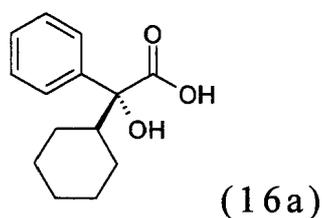
式(15)之化合物可自式(16)之相應酸製得：



在一典型程序中，使式(16)之化合物與羰基二咪唑在室溫下於適宜溶劑(例如二氯甲烷或四氫呋喃)中反應1小時，然後添加0.880氬水溶液並在室溫下反應18小時。

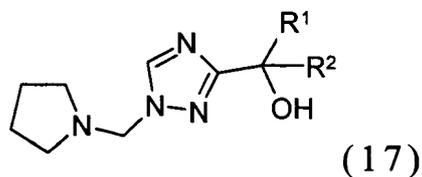
視需要，式(16)之化合物及其相應單一對映異構體市面有售(如參考文獻中所熟知)，可如參考文獻中所述製備，或藉由類似於參考文獻中彼等方法之方法製備。具有該資訊或提及該資訊之相關參考文獻實例包含(但不限於)：WO 2002/053564、WO 2006/048225、WO 2001/04118、WO 2003/057694、WO 2004/052857、WO 96/33973、Journal of Organic Chemistry, 46(14), 2885-9；1981、Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1573-7、Chimica Therapeutica (1966), (4), 238-45及 Journal of Medicinal Chemistry, 44(20), 3244-3253；2001。

舉例而言，式(16a)之化合物：



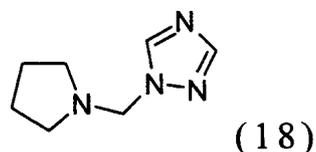
係以(2R)-2-環己基-2-羥基-2-苯乙酸形式市面有售。

另外，式(14)之化合物可自式(17)之相應化合物製得：

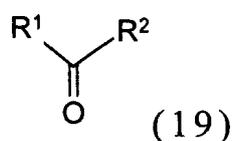


在一典型程序中，使式(17)之化合物與硼氫化鈉在回流下於諸如乙醇等適宜溶劑中反應3小時。

式(17)之化合物可藉由使式(18)之化合物：



與式(19)之化合物反應製得：



在一典型程序中，使式(18)之化合物與適宜鹼(例如正丁基鋰)在介於-78°C與室溫間之溫度下於適宜溶劑(例如四氫呋喃)中反應1小時，然後添加式(19)之化合物並在介於-78°C與室溫間之溫度下於四氫呋喃中反應18小時。

式(18)之化合物可如 Tetrahedron: Asymmetry, 8(9), 1491-1500 ; 1997中所述製得。

式(19)之化合物市面有售、可如參考文獻中所述製得、或藉由類似於參考文獻中所述彼等方法之方法製得。具有該資訊之相關參考文獻實例包含(但不限於)：

Tetrahedron Letters, 49(11), 1884-1888 ; 2008 ;
Tetrahedron Letters, 46(44), 7627-7630 ; 2005

Synthesis, (13), 1970-1978;2007 ; Journal of Organic Chemistry, 55(4), 1286-91;1990 ; 美國專利第5969159號 ;
Tetrahedron Letters, 47(10), 1649-1651;2006 ; Journal of Chemical Research, Synopses, (9), 280-1;1984 ; Synthesis,

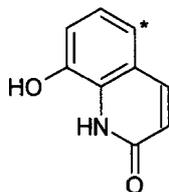
(3), 242-3;1991 ; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999), (11), 1741-51;1989 ; 及 Synthetic Communications, 34(23), 4249-4256;2004 。

除已闡述之彼等方法外，式(1)化合物之製備可能需要對潛在反應性官能團進行保護。在此一情形下，適宜保護基團及其保護及去保護之具體方法的實例闡述於「Protecting Groups in Organic Synthesis」，T.W. Greene 及 P. Wutz (Wiley-Interscience Publication, 1981) 或「Protecting groups」，P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994)中。

可根據各種常用方法來純化及分離式(1)之化合物以及用於其製備之中間體，例如結晶或層析。

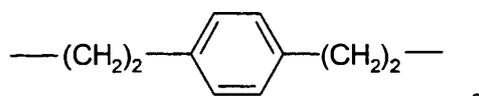
含有下列取代基、或下列取代基之組合之式(1)化合物的亞群較佳：

較佳地，A係下式：



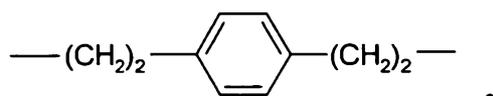
其中*代表A至具有羥基之碳的結合點。

較佳地，X為(CH₂)₉或下式：



在一較佳實施例中，X為(CH₂)₉。

在另一較佳實施例中，X為下式：



較佳地，Y為下式：



其中**及***代表結合點，**與X連接。

較佳地，R¹為苯基或環己基。

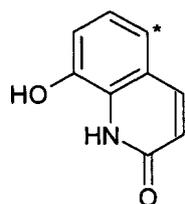
較佳地，R²為苯基。

較佳地，n為1。

在R¹與R²不同時，具有該兩個取代基之碳原子可呈(R)或(S)構型。較佳地，在R¹與R²不同時，具有R¹及R²之碳原子呈(R)構型。

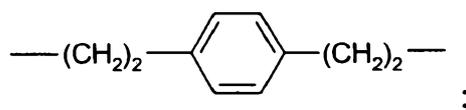
式(1)之化合物，其中：

A為下式：

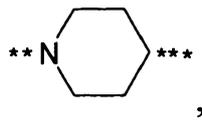


其中*代表A至具有羥基之碳的結合點；

X為 $-(\text{CH}_2)_9-$ 或下式：



Y為下式：



其中**及***代表結合點，**與X連接；

n為1；

R¹為環己基或苯基且R²為苯基；

或其醫藥上可接受之鹽、或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物更佳。

下列化合物更佳：

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮萘-1,5-二磺酸鹽，

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基}胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基}胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮萘-1,5-二磺酸鹽，

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基}胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮琥珀酸鹽，

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-

1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮富馬酸鹽，

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，

8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-({9-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)乙基]喹啉-2(1H)-酮，及

8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}乙基]喹啉-2(1H)-酮。

甚至更佳者係5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮。

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮萘-1,5-二磺酸鹽最佳。

式(1)化合物之醫藥上可接受之鹽包含其酸加成鹽及鹼式鹽。適宜酸加成鹽係由可形成無毒鹽之酸形成。實例包含乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、羥苯醌

苯酸鹽、氫氰酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶酸鹽、1,5-茶二磺酸鹽、2-茶磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。適宜鹼式鹽係由可形成無毒鹽之鹼形成。實例包含鋁鹽、精胺酸鹽、苜星鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二醇胺鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡胺鹽、醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、胺丁三醇鹽及鋅鹽。亦可形成酸及鹼之半鹽，例如，半硫酸鹽及半鈣鹽。有關適宜鹽之綜述參見Stahl及Wermuth之「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

式(1)化合物之醫藥上可接受之鹽可藉由以下三種方法中之一種或多種製得：

- (i) 藉由使式(1)之化合物與期望酸或鹼反應；
- (ii) 藉由使用期望之酸或鹼自式(1)化合物之適宜前體中去除酸不穩定或鹼不穩定性保護基團或開環適宜環狀前體(例如，內酯或內醯胺)；或
- (iii) 藉由與適宜酸或鹼反應或藉助適宜離子交換管柱將式(1)化合物之一種鹽轉變成另一種鹽。

全部三種反應通常皆在溶液中實施。所得鹽可經沉澱析出並藉由過濾收集或可藉由蒸發溶劑來回收。所得鹽之離

子化程度可在完全離子化至幾乎未離子化之間變化。

本發明之化合物既可以非溶合形式存在亦可以溶合形式存在。本文所用術語「溶合物」描述包括本發明化合物或其鹽及化學計量量之一或多種醫藥上可接受之溶劑分子(例如，乙醇)的分子錯合物。當該溶劑為水時，使用術語「水合物」。

本發明範圍包含錯合物，例如晶籠化合物、藥物-基質包合錯合物，其中與上述溶合物對比，藥物及基質係以化學計量或非化學計量量存在。本發明亦包含含有兩種或更多種有機及/或無機組份之藥物錯合物，該等組份可係化學計量量或非化學計量量。所得錯合物可係離子化、部分離子化或未離子化。有關該等錯合物之綜述參見Haleblian之J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288(1975年8月)。

下文中對式(1)化合物之所有提及包含提及其鹽、溶合物及錯合物以及其鹽的溶合物與錯合物。

本發明之化合物包含如上文所定義之式(1)化合物(包含如下文所定義之所有其多晶型物及晶癖、其前藥及異構體(包含光學、幾何及互變異構體))及同位素標記之式(1)化合物。

如所指出，所謂式(1)之化合物的「前藥」亦涵蓋於本發明之範圍內。因此，式(1)化合物之某些衍生物本身可稍有或不具有藥理活性，但當將其投與至身體內部或表面上時，可藉由(例如)水解裂解轉化成具有期望活性之式(1)化合物。該等衍生物稱作'前藥'。有關前藥用途的其他資訊

可參見 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems'，第14卷，ACS Symposium Series(T Higuchi及W Stella)與 'Bioreversible Carriers in Drug Design'，Pergamon Press，1987(E. B Roche編輯，American Pharmaceutical Association)。

舉例而言，本發明前藥可藉由使用彼等熟習此項技術者所習知之某些部分(例如「Design of Prodrugs」，H. Bundgaard(Elsevier, 1985)中所述之'前體部分')取代存在於式(1)化合物中之適宜官能團來產生。

本發明前藥的一些實例包含：

- (i) 在式(1)之化合物含有醇官能團(-OH)時，包含其醚，例如，其中式(1)化合物之醇官能團的氫由(C₁-C₆)烷醯基氧基甲基取代之化合物；及
- (ii) 在式(1)之化合物含有一級或二級胺基官能團(-NH₂或-NHR，其中R ≠ H)時，包含其醯胺，例如，其中式(1)化合物之胺基官能團的一或兩個氫視需要經(C₁-C₁₀)烷醯基取代之化合物。

可在前述參考文獻中找到合乎上述實例及其他前藥類型實例之取代基的其他實例。

另外，式(1)之某些化合物本身可用作式(1)之其他化合物的前藥。

本發明範圍亦包含式(1)之化合物的代謝物，亦即，在投與該藥物後於活體內形成之化合物。本發明代謝物的一些實例包含

- (i) 在式(1)之化合物含有甲基時，包含其羥甲基衍生

物(-CH₃→-CH₂OH)；

- (ii) 在式(1)之化合物含有烷氧基時，包含其羥基衍生物(-OR→-OH)；
- (iii) 在式(1)之化合物含有三級胺時，包含其二級胺基衍生物(-NR¹R²→-NHR¹或-NHR²)；
- (iv) 在式(1)之化合物含有二級胺基時，包含其一級衍生物(-NHR¹→-NH₂)；
- (v) 在式(1)之化合物含有苯基部分時，包含其苯酚衍生物(-Ph→-PhOH)；及
- (vi) 在式(1)之化合物含有醯胺基團時，包含其羧酸衍生物(-CONH₂→COOH)。

式(1)之化合物(其中R¹與R²不同)可以立體異構體形式存在。在結構異構體經由低能障壁互換時，可能出現互變異構現象('互變現象')。此可在含有(例如)亞胺基、酮基或脞基之式(1)化合物中採用質子互變異構形式，或在含有芳族部分之化合物中採用所謂的化合價互變異構形式。其遵循單個化合物可存在一種以上類型之異構現象。具體而言，本發明包含其中三唑部分可以不同區域同分異構體存在之式(1)化合物。

本發明範圍包含式(1)化合物之所有立體異構體及互變異構體形式(包含顯示一種以上類型異構現象的化合物)及其一或多種之混合物。本發明亦包含酸加成鹽或鹼式鹽，其中抗衡離子具光學活性，例如，d-乳酸鹽或l-離胺酸，或具外消旋性，例如，dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸。

用於製備/分離單個對映異構體之習用技術包含由適宜光學純前體進行對掌合成或使用(例如)對掌高壓液相層析法(HPLC)進行外消旋異構體(或鹽或衍生物之外消旋異構體)的解析。

另外，外消旋異構體(或外消旋前體)可與適宜光學活性化合物(例如，醇)反應，或在式(1)化合物含有酸性或鹼性部分之情況下可與酸或鹼(例如酒石酸或1-苯乙胺)反應。所得非對映異構混合物可藉由層析法及/或分段結晶分離且可藉由熟習此項技術者所熟知之方法將非對映異構體之一或兩個轉化成相應的純對映異構體。

可藉由使用由烴(通常為庚烷或己烷)構成含有0至50體積%之異丙醇(通常為2%至20%)及0至5體積%之烷基胺(通常為0.1%之二乙胺)的流動相在不對稱樹脂上實施層析法(通常為HPLC)來獲得呈對映異構體富集形式的本發明對掌化合物(及其對掌前體)。濃縮洗脫液得到經富集混合物。

立體異構聚集物可藉由熟習此項技術者習知的習用技術分離-參見(例如)E. L. Eliel之「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley, New York, 1994)。

本發明包含所有醫藥上可接受之同位素標記的式(1)化合物，其中一或多個原子由具有相同原子數但具有與在自然界中佔優勢之原子量或質量數不同之原子量或質量數的原子取代。

適於納入本發明化合物中之同位素實例包含氫同位素(例如 ^2H 及 ^3H)、碳同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)、氮同位素

(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)、氧同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)及硫同位素(例如 ^{35}S)。

某些同位素標記的式(1)化合物(例如彼等納入放射性同位素者)可用於藥物及/或基質組織分佈研究。放射性同位素氘(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)因易於納入且容易探測而尤其可用於此目的。

用較重同位素(諸如氘，即 ^2H)取代可提供較強代謝穩定性所產生之某些治療優點，舉例而言，活體內半衰期增加或劑量需要減少，因此在某些情況下可能較佳。

用正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用來檢測基質受體佔據情況。

同位素標記之式(1)化合物通常可由熟習此項技術者已知之習用技術製備，或可藉由隨附實例及製備中所述者類似之方法使用適宜同位素標記試劑代替先前使用的未標記試劑來製備。

本發明之醫藥上可接受之溶合物包含其中結晶溶劑可經同位素取代者，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

式(1)之化合物、其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物係有價值的醫藥活性化合物，其適用於治療及預防許多涉及 β_2 受體及/或毒蕈鹼受體之病症。該等化合物特別可用於治療及預防許多其中 β_2 受體之促效作用及毒蕈鹼受體之拮抗作用可誘發益處之病症，尤其過敏性及非過敏性氣道疾病。

欲用於醫藥應用之本發明化合物可以晶體或無定形產品形式投與。其可藉由例如沉澱、結晶、凍乾、噴霧乾燥、或蒸發乾燥之方法獲得呈例如固體栓劑(plugs)、粉劑、或薄膜形式。微波或射頻乾燥法可用於此目的。

本發明化合物可單獨投與，或與一或多種本發明其他化合物組合或與一或多種其他藥物組合(或以其任一組合形式)投與。通常，其將以與一或多種醫藥上可接受之賦形劑組合的調配物投與。本文所用術語「賦形劑」係描述除本發明化合物外的任何成份。賦形劑之選擇很大程度上取決於以下因素：例如投與之特定方式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響、及劑型之性質。

適於遞送本發明化合物之醫藥組合物及其製備方法輕易為熟習此項技術者所瞭解。該等組合物及其製備方法可參見例如 'Remington's Pharmaceutical Sciences'，第 19 版 (Mack Publishing Company, 1995)。

本發明化合物可口服投與。口服投與可涉及吞嚥以便化合物進入胃腸道，或可採用口含或舌下投與，藉此化合物直接自口腔進入血流。

適於口服投與之調配物包含固體調配物(例如錠劑)、含有顆粒、液體、或粉劑之膠囊、菱形錠劑(包含液體填充者)、咀嚼劑、多顆粒及奈米顆粒、凝膠、固體溶液、脂質體、膜劑、陰道栓劑、噴霧劑及液體調配物。

液體調配物包含懸浮液、溶液、糖漿劑及酏劑。該等調配物可作為軟質或硬質膠囊內的填充物使用且通常包括載

劑(例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適宜油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由(例如)對藥袋中之固體實施再構成製得。

本發明之化合物亦可用於快速溶解、快速崩解劑型中，例如彼等闡述於 Liang 及 Chen 之 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986(2001)中者。

對於錠劑劑型而言，端視劑量而定，藥物可佔該劑型之1重量%至80重量%，更通常佔該劑型之5重量%至60重量%。除該藥物外，錠劑中通常含有崩解劑。崩解劑之實例包含羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮(crospovidone)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、低碳數烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝澱粉及藻酸鈉。通常，崩解劑佔劑型之1重量%至25重量%、較佳5重量%至20重量%。

黏合劑通常用於賦予錠劑調配物黏著品質。適宜黏合劑包含微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成樹膠、聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，例如乳糖(單水合物、經噴霧乾燥之單水合物、無水物及諸如此類)、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫鈣。

錠劑亦可視需要包括表面活性劑(例如月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯80)及助流劑(例如二氧化矽及滑石粉)。若存

在，則表面活性劑可佔錠劑之0.2重量%至5重量%，且助流劑可佔錠劑之0.2重量%至1重量%。

錠劑通常亦含有潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基富馬酸鈉、及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑通常佔錠劑之0.25重量%至10重量%、較佳0.5重量%至3重量%。

其他可能的成份包含抗氧化劑、著色劑、矯味劑、保存劑及遮味劑。

例示性錠劑含有多至約80%之藥物、約10重量%至約90重量%之黏合劑、約0重量%至約85重量%之稀釋劑、約2重量%至約10重量%之崩解劑、及約0.25重量%至約10重量%之潤滑劑。

錠劑摻合物可直接或藉由輥子壓製形成錠劑。另外，錠劑摻合物或摻合物部分在製錠前可經濕式、乾式、或熔融粒化、熔融凝結、或擠出。最終調配物可包含一或多層並可塗覆或不塗覆；甚至可裝入膠囊中。

錠劑調配物論述於 H. Lieberman 及 L. Lachman 之 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*，第1卷，(Marcel Dekker, New York, 1980)中。

供人類或獸醫使用的可消耗性口服膜劑通常係柔軟的水溶性或水可膨脹性薄膜劑型，其可迅速溶解或黏膜黏附，通常包括式(1)化合物、成膜聚合物、黏合劑、溶劑、潤濕劑、增塑劑、穩定劑或乳化劑、黏度修飾劑及溶劑。調配物之一些組份可實施一種以上的功能。

式(1)化合物可為水溶性或非水溶性。水溶性化合物通常佔溶質的1重量%至80重量%、更通常20重量%至50重量%。溶解性較低之化合物可佔該組合物之更高比例，通常佔溶質之多達88重量%。另外，式(1)化合物可呈多粒子珠粒形式。

成膜聚合物可選自天然多糖、蛋白質或合成水膠體，其通常以0.01-99重量%之範圍、更通常30-80重量%之範圍存在。

其他可能之成份包含抗氧化劑、著色劑、矯味劑及增味劑、保存劑、催涎劑、冷卻劑、共溶劑(包含油)、潤膚劑(emollients)、膨脹劑(bulking agents)、消泡劑、表面活性劑及遮味劑。

本發明之膜劑通常係藉由對塗覆至可剝離襯底支持物或紙上的水性薄膜實施蒸發乾燥而製備。此可在乾燥烘箱或管道(通常為組合塗覆乾燥器)中實施，或藉由凍乾或真空來實施。

可將口服投與之固體調配物調配成能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

適用於本發明目的之以改良方式釋放調配物闡述於美國專利第6,106,864號中。其他適宜釋放技術(例如高能分散液及滲透性及經塗覆粒子)之詳細資料參見Verma等人之Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, (2001)。使用口香糖達成受控釋放闡述於WO 00/35298中。

本發明化合物亦可直接投與至血流、肌肉、或內部器官中。適用於非經腸投與之方式包含靜脈內、動脈內、腹膜腔內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內及皮下投與。適用於非經腸投與之裝置包含針式(包含微型針)注射器、無針式注射器及輸注技術。

非經腸調配物通常係水溶液，其可含有賦形劑(例如鹽、碳水化合物)及緩衝劑(較佳至3-9之pH)，但對於某些應用，可能更適合將其調配為無菌非水性溶液或乾燥形式以同適宜媒劑(例如無菌、無致熱源的水)組合使用。

非經腸調配物在無菌條件下之製備(例如藉由冷凍乾燥法)可容易地使用熟習此項技術者所習知的標準醫藥技術完成。

用於製備非經腸溶液之式(1)化合物的溶解性可藉由使用適當調配技術(例如納入增溶劑)來增強。

非經腸投與之調配物可經調配而直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。因此，可將本發明之化合物調配成固體、半固體、或觸變液體用於以植入之儲積物形式投與，進而以改良方式釋放活性化合物。該等調配物之實例包含經藥物塗覆之支架及聚(dl-乳酸-共乙二醇)酸(PGLA)微球體。

本發明之化合物亦可局部投與至皮膚或黏膜，亦即經皮或穿過皮膚投與。用於此目的之典型調配物包含凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳霜、軟膏、撒施粉、敷料、發泡

體、膜劑、皮膚貼片、糯米紙囊劑、植入物、海綿、纖維、繃帶及微型乳劑。亦可使用脂質體。典型載劑包含乙醇、水、礦物油、液體凡士林、白色凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可納入增滲劑-參見(例如)J Pharm Sci, 88(10), 955-958, Finnin及Morgan(1999年10月)。

其他局部投與方式包含藉由電穿孔、離子電滲法、聲透法、超音促滲法及微型針或無針(例如, Powderject™、Bioject™等)注射來進行遞送。

局部投與之調配物可經調配以直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

本發明化合物亦可經鼻內投與或藉由吸入投與, 該等投與所用典型形式為: 來自乾粉吸入器之乾燥粉劑(或單獨地、作為混合物(例如, 與乳糖之乾燥摻合物)、或作為混合組份粒子(例如, 與磷脂(例如磷脂醯膽鹼)混合))或作為來自加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器(較佳係使用電流體動力學之霧化器以生成細霧)或噴霧器之噴霧劑(其中使用或不使用適宜推進劑, 例如 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)。對於鼻內使用而言, 粉劑可包括生物黏附劑, 例如, 脫乙酰殼多糖或環糊精。

加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器或噴霧器含有包括(例如)乙醇、乙醇水溶液、或用於活性物質分散、增溶、或延長釋放之適宜替代劑、作為溶劑之推進劑及(視需要)表面活性劑(例如三油酸山梨醇酐酯、油酸、或寡聚乳酸)

之本發明化合物的溶液或懸浮液。

在乾燥粉劑或懸浮液調配物中使用之前，將藥品微米尺寸化至適於藉由吸入遞送之尺寸(通常小於5微米)。此可藉由任一適宜粉末化方法(例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體處理)來形成奈米粒子、高壓均化、或噴霧乾燥而達成。

用於吸入器或吹藥器中之膠囊(例如，藉由明膠或羥丙基甲基纖維素製成者)、泡罩及藥筒可經調配而含有本發明化合物之粉末混合物、適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)及性能改良劑(例如L-白胺酸、甘露醇、或硬脂酸鎂)。乳糖可為無水的或呈單水合物形式，較佳為後者。其他適宜賦形劑包含葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

適用於使用電流體動力學以生成細霧之霧化器中的溶液調配物每次噴射可含有1微克至20毫克之本發明化合物，且噴射體積可在1微升至100微升間變化。典型調配物可包括式(1)化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可用於替代丙二醇之替代溶劑包含甘油及聚乙二醇。

可將適宜矯味劑(例如薄荷腦及左薄荷腦)、或增甜劑(例如糖精或糖精鈉)添加至彼等欲以吸入/鼻內方式投與的本發明調配物中。

吸入/鼻內方式投與之調配物可使用(例如)PGLA調配成能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向

釋放及程式性釋放。

在乾粉吸入器及霧劑之情況下，劑量單位係取決於預填充膠囊、泡罩或袋或使用重力計量式供給室之系統。本發明單位通常經佈置以投與含1微克至5000微克(本文之化合物名稱)、或其鹽之計量劑量或「噴霧(puff)」。全天劑量通常介於1微克至20毫克之間，其可以單次劑量投與或更經常地作為分次劑量於一天內投與。

式(1)之化合物尤其適用於(具體而言)使用乾粉吸入器以吸入式投與。

本發明化合物可經直腸或陰道(例如以栓劑、陰道栓、或灌腸劑之形式)投與。可可油係習用栓劑基質，但視需要可使用多種替代物。

經直腸/陰道投與之調配物可經調配而能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

本發明之化合物亦可直接投與至眼或耳內，通常呈存於等滲且pH經調節之無菌鹽水中之微米尺寸化懸浮液或溶液之液滴劑形式。其他適於經眼及耳投與之調配物包含軟膏、可生物降解(例如可吸收性凝膠海綿、膠原)及不可生物降解之(例如聚矽氧)植入物、糯米紙囊劑、晶狀體及顆粒或泡狀系統(例如非離子表面活性劑囊泡或脂質體)。可將諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、澄清質酸、纖維素聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維

素)或雜多糖聚合物(例如,結蘭膠)等聚合物與保存劑(例如,苯紮氯銨)一起摻入。該等調配物亦可藉由離子電滲法遞送。

經眼/耳投與之調配物可經調配而能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放、或程式性釋放。

本發明化合物可與可溶性大分子體(例如環糊精及其適宜衍生物或含有聚乙二醇之聚合物)組合使用,以改善其在以任一上述投與方式使用時之溶解性、溶解速率、遮味情況、生物利用度及/或穩定性。

吾人發現藥物-環糊精錯合物(舉例而言)可廣泛用於大多數劑型及投與途徑。包含錯合物及不包含錯合物之情況皆可使用。作為與藥物直接錯合的替代形式,環糊精可用作輔助添加劑,亦即作為載劑、稀釋劑、或增溶劑。最經常用於該等目的者係 α -、 β -、及 γ -環糊精,其實例可參見國際專利申請案第WO 91/11172號、第WO 94/02518號及第WO 98/55148號。

由於理想情況係投與活性化合物之組合(舉例而言,出於治療特定疾病或病狀之目的),故本發明範圍涵蓋以下情形:兩種或更多種醫藥組合物(其中至少一種含有本發明之化合物)可方便地組合成適於同時投與該等組合物之套組形式。

因此,本發明之套組包括兩種或更多種分開的醫藥組合物(其中至少一種含有本發明之式(1)化合物)及用於分別保

存該等組合物之裝置(例如容器、分開式瓶子、或分開式箔片組)。此一套組之實例係用於包裝錠劑、膠囊及諸如此類的常見泡罩包裝。

本發明套組尤其適用於投與不同劑型(例如，非經腸)、適用於以不同劑量間隔投與單獨組合物、或適用於相互滴定分析單獨的組合物。為有助於依從性，該套組通常包括用藥說明，並可能提供有所謂的記憶輔助物件。

對於投與給人類患者而言，本發明化合物之總日劑量通常介於0.001毫克至5000毫克之間，當然需端視投與方式而定。舉例而言，靜脈內日劑量可僅要求在0.001毫克至40毫克之間。總日劑量可以單次或分開劑量投與且可按醫師判斷超出本文所給之典型範圍。

該等劑量係基於平均具有約65公斤至70公斤重量之人類受試者。醫師能夠易於確定用於體重超出此範圍之受試者(例如嬰兒及老年人)的劑量。

為避免產生疑問，本文所提及之「治療」包含所提及之治療性、姑息性及預防性治療。

根據本發明另一實施例，式(1)之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物亦可與一或多種欲同時投與至患者的其他治療劑組合使用，以獲得某些特別期望之最終治療結果，例如治療病理生理學相關疾病之方法，包含但不限於(i)支氣管收縮、(ii)發炎、(iii)過敏、(iv)組織破壞、(v)體徵及症狀(例如呼吸暫停、咳嗽)。第二及更多其他治療劑亦可為式(1)之化

合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，或一或多種業內已知之 β 2激動劑。更通常而言，第二及更多治療劑選自不同種類之治療劑。

本文所用術語「同時投與(co-administration)」、「經同時投與(co-administered)」及「組合(in combination with)」在提及(1)之化合物及一或多種其他治療劑時，欲指且確實係指且包含下列：

- 向需要治療之患者同時投與(1)之化合物與治療劑之此組合，此時該等組份在一起調配成單一劑型，實質上同時向該患者釋放該等組份，
- 向需要治療之患者實質上同時投與(1)之化合物與治療劑之此組合，此時該等組份彼此分別調配成單獨的劑型，其實質上同時由該患者服用，藉此該等組份實質上同時向該患者釋放，
- 向需要治療之患者依序投與(1)之化合物與治療劑之此組合，此時該等組份彼此分別調配成單獨的劑型，其在連續時間內由該患者服用，且在每次投與期間有明顯的時間間隔，藉此該等組份在實質上不同時間內向該患者釋放；及
- 向需要治療之患者依序投與(1)之化合物與治療劑之此組合，此時該等組份在一起調配成單一劑型，以受控方式釋放該等組份，藉此在相同及/或不同時間內由該患者同時、連續及/或重複投與，

其中每一部分可由相同或不同途徑投與。

可與式(1)化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物組合使用之其他治療劑的適宜實例包含但決不限於：

- (a) 5-脂肪氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂肪氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗劑；
- (b) 白三烯拮抗劑(LTRA)，包含LTB₄、LTC₄、LTD₄及LTE₄之拮抗劑；
- (c) 組胺受體拮抗劑，包含H1及H3拮抗劑；
- (d) 用於解充血藥用途之 α_1 -及 α_2 -腎上腺素受體激動劑血管收縮擬交感神經藥劑；
- (e) PDE抑制劑，例如PDE3、PDE4及PDE5抑制劑；
- (f) β_2 受體激動劑；
- (g) 蕁毒鹼M3受體拮抗劑或抗膽鹼藥劑；
- (h) 茶鹼(Theophylline)；
- (i) 色甘酸鈉；
- (j) COX抑制劑，非選擇性及選擇性COX-1或COX-2抑制劑(NSAID)；
- (k) 前列腺素受體拮抗劑及前列腺素合成酶抑制劑；
- (l) 口服及吸入式糖皮質類固醇；
- (m) 腎上腺皮質激素受體之解離激動劑(DAGR)；
- (n) 對內源性炎症實體具有活性之單株抗體；
- (o) 抗腫瘤壞死因子(抗-TNF- α)藥劑；
- (p) 黏附分子抑制劑，包含VLA-4拮抗劑；
- (q) 激肽-B₁-及B₂-受體拮抗劑；

- (r) 免疫抑制劑，包含IgE路徑抑制劑及環孢菌素；
- (s) 基質金屬蛋白酶(MMP)之抑制劑；
- (t) 速激肽NK₁、NK₂及NK₃受體拮抗劑；
- (u) 蛋白酶抑制劑，例如彈性蛋白酶抑制劑；
- (v) 腺苷A_{2a}受體激動劑及A_{2b}拮抗劑；
- (w) 尿酸酶抑制劑；
- (x) 對多巴胺受體起作用之化合物，例如D₂激動劑；
- (y) NFκβ路徑調節劑，例如IKK抑制劑；
- (z) 細胞因子信號傳導路徑之調節劑，例如p38 MAP激酶、PI3激酶、JAK激酶、syk激酶、EGFR或MK-2；
- (aa) 可歸類為化痰藥或鎮咳藥之藥劑；
- (bb) 增強對所吸入皮質類固醇反應的藥劑；
- (cc) 有效抵抗可定殖呼吸道之微生物的抗生素及抗病毒劑；
- (dd) HDAC抑制劑；
- (ee) CXCR2拮抗劑；
- (ff) 整合素拮抗劑；
- (gg) 趨化細胞激素；
- (hh) 上皮鈉通道(ENaC)阻斷劑或上皮鈉通道(ENaC)抑制劑；
- (ii) P_{2Y2}激動劑及其他核苷酸受體激動劑；
- (jj) 血栓烷抑制劑；
- (kk) PGD₂合成及PGD₂受體抑制劑(DP₁及DP₂/CRTH₂)；

(II) 菸酸；及

(mm)黏附因子，包含VLAM、ICAM、及ELAM。

根據本發明，式(1)之化合物與下列物質之組合更佳：

-H3拮抗劑；

-毒蕈鹼M3受體拮抗劑；

-PDE4抑制劑；

-糖皮質類固醇；

-腺苷A2a受體激動劑；

-細胞因子信號傳導路徑之調節劑，例如p38 MAP激酶或syk激酶；或

-白三烯拮抗劑(LTRA)，包含LTB₄、LTC₄、LTD₄及LTE₄之拮抗劑。

根據本發明，式(1)之化合物與下列之組合更佳：

- 糖皮質類固醇，尤其全身性副作用較低之吸入糖皮質類固醇，包含潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、氟尼縮松(flunisolide)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、倍氯美松雙丙酸酯(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)及莫米松糠酸酯(mometasone furoate)，或

- 蕈毒鹼M3受體拮抗劑或抗膽鹼藥劑，尤其包含異丙托銨鹽(即異丙托溴銨)、噻托銨鹽(即噻托溴銨)、氧托銨鹽(即氧托溴銨)、哌侖西平(pirenzepine)、及替

倫西平(telenzepine)。

應瞭解，本文所有提及的治療包含根治性治療、緩解性治療及預防性治療。

如下文進一步所述，式(1)之化合物能夠與 $\beta 2$ 受體及膽鹼毒蕈鹼受體相互作用且由此具有寬範圍之治療應用，此乃因 $\beta 2$ 受體及毒蕈鹼受體在所有哺乳動物生理學中起重要作用。

因此，本發明另一態樣係關於用於治療涉及 $\beta 2$ 受體及/或毒蕈鹼受體之疾病、病症、及病狀中的式(1)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物。更具體而言，本發明亦係關於用於治療選自由以下組成之群之疾病、病症、及病狀的式(1)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物：

- 無論何種類型、病源學或發病原理之哮喘，尤其係選自由以下組成之群之成員的哮喘：異位性哮喘、非異位性哮喘、過敏性哮喘、異位性支氣管性IgE介導的哮喘、支氣管性哮喘、特發性哮喘、真哮喘、由病理生理學紊亂所致之內源性哮喘、由環境因子所致之外源性哮喘、未知或隱性原因之特發性哮喘、非異位性哮喘、支氣管炎性哮喘、肺氣腫性哮喘、運動誘發性哮喘、過敏原誘發性哮喘、冷空氣誘發性哮喘、職業性哮喘、由細菌、真菌、原生動物或病毒感染所致之感染性哮喘、非過敏性哮喘、初發哮喘、哮喘嬰兒綜合徵及細支氣管炎(bronchiolitis)；

- 慢性或急性支氣管收縮、慢性支氣管炎、小氣道阻塞及肺氣腫；
- 無論何種類型、病源學或發病原理之阻塞性或炎症性氣道疾病，尤其係選自由以下組成之群之成員的阻塞性或炎症性氣道疾病：慢性嗜酸細胞性肺炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、包含慢性支氣管炎之 COPD、與 COPD 相關或不相關性肺氣腫或呼吸困難、特徵在於不可逆之進行性氣道阻塞之 COPD、成人呼吸窘迫綜合徵 (ARDS)、由其他藥物治療所致之氣道過度反應性加重及與肺高血壓症相關之氣道疾病；
- 無論何種類型、病源學或發病原理之支氣管炎，尤其係選自由以下組成之群之成員的支氣管炎：急性支氣管炎、急性喉氣管支氣管炎、花生仁吸入性支氣管炎、卡他性 (catarrhal) 支氣管炎、克魯布性 (croupus) 支氣管炎、乾性支氣管炎、傳染性哮喘性支氣管炎、增生性支氣管炎、葡萄球菌性或鏈球菌性支氣管炎及肺泡性支氣管炎；
- 急性肺損傷；及
- 無論何種類型、病源學或發病原理之支氣管擴張症，尤其係選自由以下組成之群之成員的支氣管擴張症：柱狀支氣管擴張症、袋狀支氣管擴張症 (sacculated bronchiectasis)、梭狀支氣管擴張症、細支氣管擴張症、囊狀支氣管擴張症 (cystic

bronchiectasis)、乾性支氣管擴張症及濾泡性支氣管擴張症。

本發明之又一態樣亦係關於式(1)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物在製造具有 β_2 激動劑活性及M3拮抗劑活性之藥物中的用途。具體而言，本發明係關於式(1)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物在製造用於治療涉及 β_2 及毒蕈鹼受體之疾病及/或病狀、尤其為上述疾病及/或病狀之藥物中的用途。

因此，本發明提供使用有效量之式(1)化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物來治療哺乳動物(包含人類)之尤其令人感興趣的方法。更確切而言，本發明提供治療哺乳動物(包含人類)中涉及 β_2 及毒蕈鹼受體之 β_2 -介導之疾病及/或病狀、尤其為上述疾病及/或病狀之尤其令人感興趣的方法，其包括向該哺乳動物投與有效量之式(1)化合物、其醫藥上可接受之鹽及/或該等化合物或鹽之溶合物。

下列實例闡釋式(1)化合物之製備：

方案

對於下文所有實例，使用下列實驗條件：

粉末X射線繞射法(PXRD)

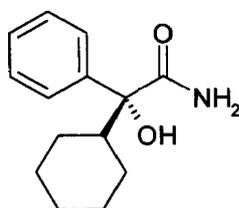
使用配備有自動換樣器、 θ - θ 測角計、自動光束發散狹縫及PSD Vantec-1檢測器之Bruker-AXS公司，D4粉末X射線繞射儀測定粉末X射線繞射圖案。藉由放置於低背景腔

室矽晶圓樣品支架上來準備試樣以待分析。使所獲得之峰與矽參照標準品對準。旋轉樣品，同時使用在40千伏/35毫安下運作之X射線管用Cu $K\alpha_1$ X射線(波長=1.5406埃)進行輻照。在2度至55度之 2θ 範圍內使用設定為0.2秒鐘計數/0.018度步長以連續模式運行之測角計實施分析。

製備

製備 1

(2R)-2-環己基-2-羥基-2-苯乙醯胺

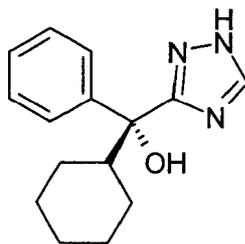


將(2R)-2-環己基-2-羥基-2-苯乙酸(製備36, 4.87 g, 20.8 mmol)溶於二氯甲烷(150 mL)中且一次性添加羰基二咪唑(3.37 g, 20.8 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，添加0.880氬水(21 mL)並在室溫下持續攪拌18小時。分離有機層，使用鹽水(50 mL)洗滌，藉由硫酸鎂進行乾燥，過濾且在真空中去除溶劑以提供白色發泡體狀標題化合物(產率為92%，4.56 g)。

LRMS: APCI ESI m/z 232 $[M-H]^-$

1H NMR(400 MHz, 氬仿-d) δ =0.92 (m, 1H), 1.15 (m, 5H), 1.76 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 5.38 (br.s, 1H), 6.52 (br.s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.62 (m, 2H) ppm。

製備 2

(R)-環己基(苯基)1H-1,2,4-三唑-3-基甲醇

將(2R)-2-環己基-2-羥基-2-苯乙醯胺(製備1, 4.497 g, 19.27 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(60 ml)中。在90°C下攪拌2小時後,在真空中去除溶劑且使殘餘物與甲苯(100 ml)共沸以產生黃色油狀物。添加水合肼(1.11 ml, 22.9 mmol)然後添加冰乙酸(90 ml)。在90°C下攪拌2小時後,在真空中去除溶劑且使殘餘物在乙酸乙酯(250 ml)與碳酸氫鈉飽和水溶液(250 mL)之間分配。分離有機層,藉由硫酸鎂進行乾燥,過濾且在真空中去除溶劑。藉由在矽膠上使用乙酸乙酯洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(產率為100%, 4.9 g)。

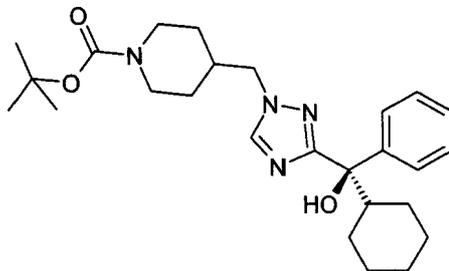
LRMS: ESI m/z 256[M-H]⁻

¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ =1.08 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.70 (m, 5H), 2.46 (m, 1H), 3.08 (br.s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.00(s, 1H) ppm。

對映異構體過量: 99.3%, 使用利用79%庚烷、31%異丙醇以流速1 ml/min洗脫之Chiralpak AS-H管柱(250×4.6 mm)計算。期望(R)-對映異構體之保留時間為13.61 min, 不期望(S)-對映異構體之保留時間為11.31 min(自外消旋物中鑑別)。

製備 3

4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯



將4-(溴甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(6.75 g, 24.2 mmol)溶於DMF(62 ml)中且添加(R)-環己基(苯基)1H-1,2,4-三唑-3-基甲醇(製備2, 5.2 g, 20 mmol), 然後添加碳酸鉀(5.58 g, 40.4 mmol)。在70°C下攪拌18小時後, 在真空中去除溶劑, 且使殘餘物在乙酸乙酯(150 ml)與水(150 mL)之間分配。分離有機層, 藉由硫酸鎂進行乾燥, 過濾並在真空中去除溶劑。藉由在矽膠上使用乙酸乙酯: 庚烷(體積比為1:4至1:1)洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(產率為51%, 4.7g, 含有10%之另一三唑區域同分異構體)。

LRMS: APCI ESI m/z 487[M+H+MeOH]⁺

¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.05-1.36 (m, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.75 (m, 5H), 2.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.30 (s, 1H) ppm。

另外, 根據下列程序製備標題化合物:

將(R)-環己基(苯基)1H-1,2,4-三唑-3-基甲醇(製備2, 3.0 g,

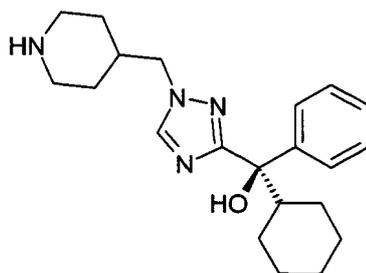
11.7 mmol)溶於丙酮(60 mL)中，且添加4-(溴甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(3.24 g, 11.7 mmol)，然後添加碳酸鉀(7.60 g, 23.3 mmol)。在70°C下攪拌5小時後，將反應物冷卻至室溫並再攪拌16小時。在真空中去除溶劑，且使殘餘物在乙酸乙酯(50 ml)與水(50 mL)之間分配。分離有機層，藉由硫酸鎂進行乾燥，過濾並在真空中去除溶劑。將100 mg此殘餘物溶於乙腈(0.5 ml)中且蒸發直至接近乾燥狀態，此時所得油狀物開始結晶。將剩餘殘餘物溶於乙腈(55 ml)中且使用先前獲得之結晶物質加晶種。實施結晶18小時以上且藉由過濾收集所得固體以提供白色固體狀標題化合物(產率為64%，3.4 g)。

LRMS: APCI ESI m/z 487[M+H+MeOH]⁺

¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.05-1.36 (m, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.75 (m, 5H), 2.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.30 (s, 1H) ppm。

製備 4

(R)-環己基(苯基)[1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇



將4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}

甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(製備3, 5.60 g, 12.3 mmol)溶於DCM (31 ml)中且添加存於醚中之2M HCl(31 ml, 60 mmol)。在室溫下攪拌5小時後, 在真空中去除溶劑, 且使殘餘物在二氯甲烷(200 ml)與碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)之間分配。分離有機層, 藉由硫酸鎂進行乾燥, 過濾且在真空中去除溶劑以提供白色發泡體狀標題化合物(產率為92%, 4.03 g, 含有10%之另一三唑區域同分異構體)。

LRMS: APCI ESI m/z 377[M+Na]⁺

¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.04-1.36 (m, 9H), 1.38-1.57 (m, 2H), 1.58-1.81 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.06 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm。

另外, 根據下列程序製備標題化合物:

將4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(製備3a, 2.00 g, 4.40 mmol)溶於二噁烷(11 ml)中並劇烈攪拌以達成溶解。然後添加存於二噁烷中之4M HCl(5.54 mL, 22.1 mmol)。在室溫下攪拌24小時後, 在真空中去除溶劑, 且使殘餘物在二氯甲烷(50 ml)與碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)之間分配。分離有機層, 藉由硫酸鎂進行乾燥, 過濾且在真空中去除溶劑以提供無色油狀標題化合物(產率為96%, 1.5 g)。

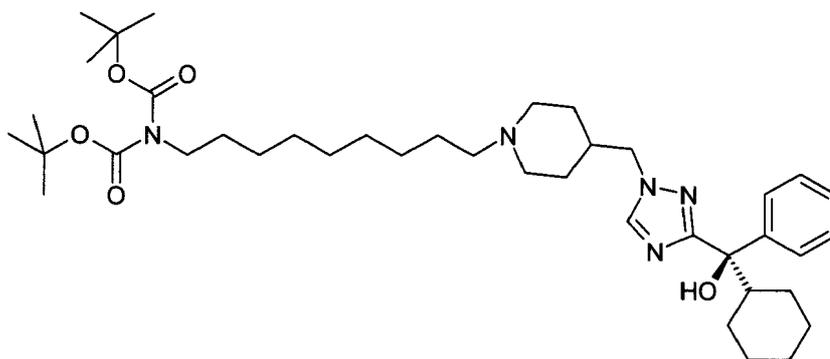
LRMS: APCI ESI m/z 377[M+Na]⁺

¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.04-1.36 (m, 9H), 1.38-1.57

(m, 2H), 1.58-1.81 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.06 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm。

製備 5

{9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}亞胺基二甲酸二-第三-丁基酯



將(R)-環己基(苯基)[1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇(製備4, 2.00 g, 5.64 mmol)及(9-溴壬基)亞胺基二甲酸二-第三-丁基酯(US 04167167, 2.38 g, 5.64 mmol)溶於乙腈(60 ml)中且添加三乙胺(2.35 ml, 16.9 mmol)。在50°C下攪拌18小時後，在真空中去除溶劑，且藉由在矽膠上使用二氯甲烷：甲醇：880氬水(體積比為98:2:0.2)洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供澄清油狀標題化合物(產率為60%，2.6 g，含有10%之另一三唑區域同分異構體)。

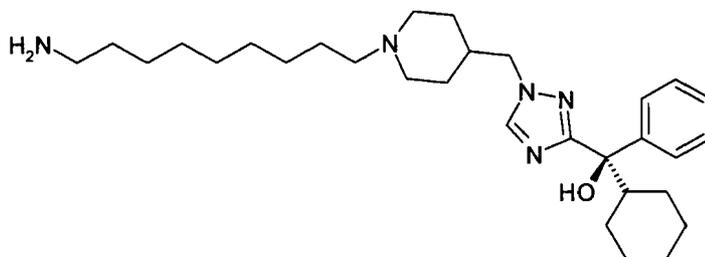
LRMS: APCI ESI m/z 696[M+H]⁺

¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.14 (m, 4H), 1.25-1.38 (m, 18H) 1.41-1.51 (m, 18H), 1.51-1.75 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (m, 2H),

8.32 (m, 1H) ppm。

製備 6

(R)-(1-([1-(9-氨基壬基)六氫吡啶-4-基]甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)(環己基)苯基甲醇



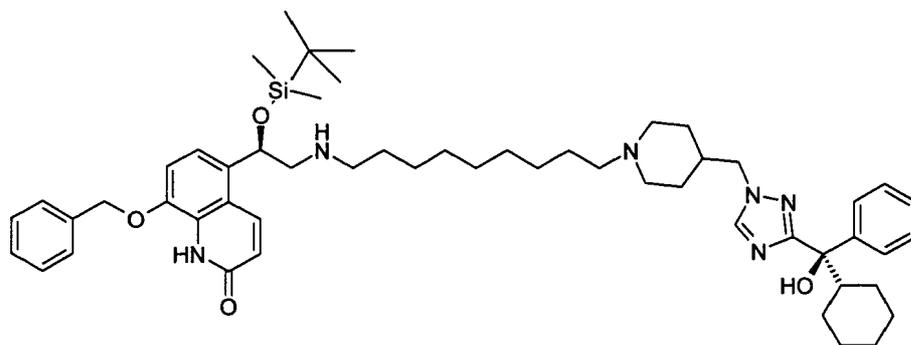
將 {9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}亞胺基二甲酸二-第三-丁基酯(製備 5, 2.6 g, 3.7 mmol)溶於二氯甲烷(15 ml)中並添加存於二乙醚中之氯化氫(2M, 15 ml, 30 mmol)。在室溫下攪拌 5 小時後，在真空中去除溶劑，且使殘餘物在二氯甲烷(200 ml)與碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)之間分配。分離有機層，藉由硫酸鎂進行乾燥，過濾並在真空中去除溶劑。藉由在矽膠上使用二氯甲烷：甲醇：880 氨水(體積比為 97.5:2.5:0.25)洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供澄清油狀標題化合物(產率為 70%，1.29 g，含有 10% 之另一三唑區域同分異構體)。

LRMS: APCI m/z 496[M+H]⁺

¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.12 (m, 4H), 1.23-1.34 (m, 18H), 1.49 (m, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm。

製備 7

8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-((9-[4-((3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-基]壬基)胺基)乙基]喹啉-2(1H)-酮



將 (R)-(1-[[1-(9-胺基壬基)六氫吡啶-4-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-基)(環己基)苯基甲醇(製備 6, 350 mg, 0.706 mmol)、8-(苄氧基)-5-[(1R)-2-溴-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]乙基]喹啉-2(1H)-酮(WO 200509286, 345 mg, 0.706 mmol)及碳酸氫鈉(88.9 mg, 1.06 mmol)組合於乙腈(7 mL)中。在 90°C 下攪拌 72 小時後，在真空中去除溶劑且使殘餘物在二氯甲烷(50 ml)與碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)之間分配。分離有機層，藉由硫酸鎂進行乾燥，過濾並在真空中去除溶劑。藉由在矽膠上使用二氯甲烷：甲醇：880 氫水(體積比為 99:1:0.1 至 95:5:0.5)洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供澄清玻璃狀標題化合物(產率為 37%，240 mg，含有 10% 之另一三唑區域同分異構體)。

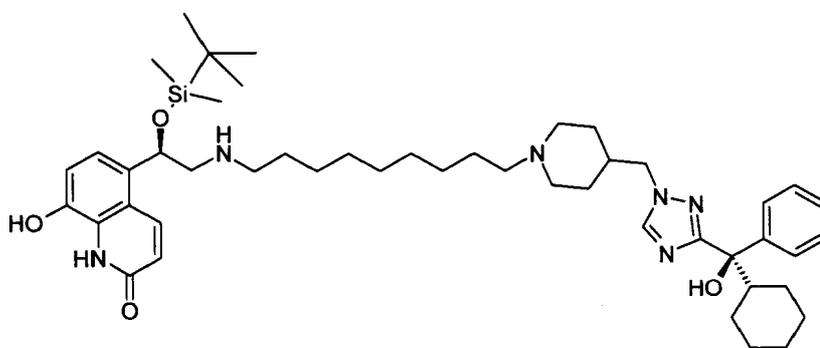
LRMS: APCI ESI m/z 904[M+H]⁺

¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ = 0.07 (s, 3H), 0.37 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.37-1.49 (m, 4H), 1.52-1.63 (m, 18H), 1.76

(m, 6H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.41-7.70 (m, 8H), 7.79 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.74 (d, 1H) ppm。

製備 8

5-[(1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-((9-[4-((3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-基]壬基)胺基)乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



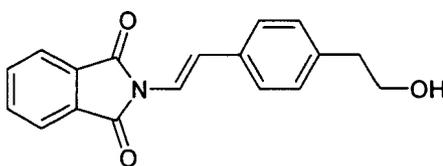
將 8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-((9-[4-((3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-基]壬基)胺基)乙基]喹啉-2(1H)-酮(製備 7, 230 mg, 0.255 mmol)溶於乙醇(10 ml)中且添加氫氧化鈣[20 wt.%(乾基), 於碳(濕)上](5 mg)然後添加甲酸銨(161 mg, 2.55 mmol)。在回流下攪拌 1 小時後, 經由 arbocel[®] 過濾反應混合物且在真空中去除溶劑。藉由在矽膠上使用二氯甲烷: 甲醇: 880 氫水(體積比為 97.5:2.5:0.25 至 90:10:1)洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供玻璃狀標題化合物(產率為 87%, 180 mg)。

LRMS: APCI ESI m/z 813[M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =0.00 (s, 3H), 0.30 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.45-1.94 (m, 28H), 2.21 (m, 3H), 2.58 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.17 (m, 3H), 4.29 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.32 -7.48 (m, 4H), 7.78 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.65 (d, 1H) ppm。

製備 9

2-{2-[4-(2-羥基-乙基)-苯基]-乙烯基}-異吲哚-1,3-二酮

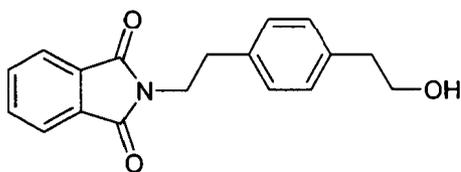


向存於乙腈(480 mL)中之2-(4-溴苯基)乙醇(48.3 g)溶液中添加二異丙基乙胺(46.6 g)、N-乙烯基酞醯亞胺(43.7 g)及三-鄰-甲苯基膦(7.31 g)且使用氮氣將混合物吹掃三次。添加乙酸鈣(2.7 g)且在90°C下於氮氣中將混合物攪拌21 hr。冷卻反應物且藉由過濾收集沉澱產物。將所得固體再次溶解於二氯甲烷及乙酸乙酯中且經由矽膠進行過濾。將該濾液在真空中濃縮以獲得24 g標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =2.81-2.84 (t, 2H), 3.82-3.90 (t, 2H), 7.23-7.26 (d, 2H) 7.32-7.36 (d, 1H), 7.40-7.43 (d, 2H), 7.61-7.64 (d, 1H), 7.66-7.78 (d, 2H), 7.86-7.88 (d, 2H) ppm。

製備 10

2-{2-[4-(2-羥基-乙基)-苯基]-乙基}-異吲哚-1,3-二酮



向存於乙醇及乙酸乙酯(各350 mL)中之已攪拌之2-{2-[4-(2-羥基-乙基)-苯基]-乙烯基}-異吲哚-1,3-二酮(製備9, 10 g)溶液中添加30%氫氧化鈣/碳(1.44 g), 然後添加甲酸銨(21.5 g)。將反應物於80°C下加熱4小時。再次添加氫氧化鈣/碳(1.44 g)及甲酸銨(21.5 g)並將反應物在80°C下攪拌18小時。冷卻反應物, 經由Arbocel™墊過濾且使用甲醇進行沖洗。在減壓下去除溶劑且將所得白色固體在二氯甲烷(200 ml)與水(100 ml)之間分配。分離水層且進一步使用二氯甲烷(2×50 mL)進行萃取。乾燥(硫酸鈉)合併之有機層且在真空中去除溶劑以得到9.11 g灰白色固體狀標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ =2.80-2.83 (t, 2H), 2.92-3.00 (t, 2H), 3.82-3.86 (t, 2H), 3.87-3.96 (t, 2H), 7.14-7.22 (2x d, 4H), 7.70-7.72 (dd, 2H), 7.82-7.84 (dd, 2H) ppm。

另外, 根據下列程序製備標題化合物:

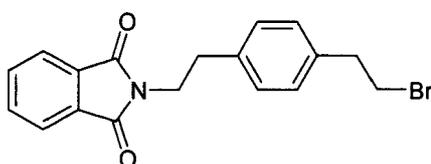
將2-{2-[4-(2-羥基-乙基)苯基]-乙烯基}-異吲哚-1,3-二酮(製備9, 62.0 g, 211.37 mmol)溶於乙酸乙酯(1200 mL)中。向此溶液中添加叁(三苯基磷)氯化銦(12.7 g, 13.7 mmol)且將混合物在20 psi、室溫下實施氫化24小時。過濾反應物並在真空中濃縮。將殘餘物溶於乙酸乙酯(1000 mL)中並經過矽膠墊, 使用乙酸乙酯進行洗滌。在真空中去除溶劑以得到淺褐色固體, 將該淺褐色固體在乙酸乙酯:庚烷(體

積比為4:1)中重結晶以產生灰白色結晶固體狀標題化合物(產率為85%，53 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ =2.80-2.83 (t, 2H), 2.92-3.00 (t, 2H), 3.82-3.86 (t, 2H), 3.87-3.96 (t, 2H), 7.14-7.22 (2x d, 4H), 7.70-7.72 (dd, 2H), 7.82-7.84 (dd, 2H) ppm。

製備 11

2-{2-[4-(2-溴-乙基)-苯基]-乙基}-異吲哚-1,3-二酮



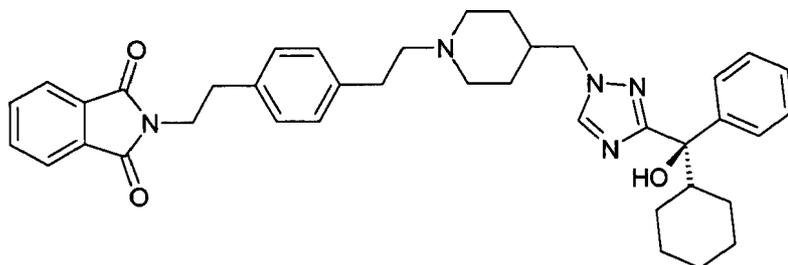
將存於甲苯(500 mL)中之2-{2-[4-(2-羥基-乙基)-苯基]-乙基}-異吲哚-1,3-二酮(製備10，22.37 g)及三溴化磷(8.20 g)之溶液回流4小時。將混合物冷卻至室溫，使用乙酸乙酯(300 mL)進行稀釋且使用存於水(100 mL)中之亞硫酸氫鈉/碳酸氫鈉(1:1)緩緩驟冷。分離有機層且使用另一存於水(100 mL)中之亞硫酸氫鈉/碳酸氫鈉(1:1)洗滌，藉由硫酸鈉進行乾燥且在真空中濃縮。使用庚烷：第三-丁基甲基醚(100 mL；體積比為9:1)研磨所得固體(24.26 g)以得到17.94 g淺綠色固體狀標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ =2.93-3.00 (t, 2H), 3.07-3.18 (t, 2H), 3.53-3.59 (t, 2H), 3.88-3.94 (t, 2H), 7.13-7.23 (2xd, 4H), 7.70-7.73 (dd, 2H), 7.83-7.85 (dd, 2H) ppm。

製備 12

2-[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三

唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]-1H-異吲哚-
1,3(2H)-二酮



將環己基-苯基-(1-六氫吡啶-4-基甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-甲醇(製備4, 8.2 g, 2.98 mmol)、2-{2-[4-(2-溴-乙基)-苯基]-乙基}-異吲哚-1,3-二酮(製備11, 7.56 g, 21.1 mmol)及三乙胺(13.3 ml, 95.9 mmol)溶於乙腈(100 ml)中。在90°C下攪拌48小時後,在真空中去除溶劑,且使殘餘物在二氯甲烷(200 ml)與水(200 mL)之間分配。分離有機層,藉由硫酸鎂進行乾燥,過濾並在真空中去除溶劑。藉由在矽膠上使用二氯甲烷:甲醇:880氨水(體積比為98:2:0.2)洗脫之管柱層析來純化殘餘物且然後在第三-丁基甲基醚中研磨所得物質以提供澄清固體狀標題化合物(產率為28%, 3.4 g)。

LRMS: APCI ESI m/z 632[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.13 (m, 3H), 1.22-1.37 (m, 5H), 1.43 (m, 1H), 1.50-1.74 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 4H), 3.86 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 7.06-7.17 (m, 5H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (m, 4H), 8.32 (s, 1H) ppm。

另外，根據下列程序製備標題化合物：

將環己基-苯基-(1-六氫吡啶-4-基甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-甲醇(製備4, 0.40 g, 1.13 mmol)及2-{2-[4-(2-溴-乙基)-苯基]-乙基}-異吲哚-1,3-二酮(製備11, 0.404 g, 1.13 mmol)及二異丙基乙胺(0.59 ml, 3.38 mmol)溶於甲基乙基酮(8 mL)中。在90°C下攪拌24小時後，將反應物緩慢冷卻至室溫。出現結晶且藉由過濾收集所得固體並在真空中乾燥以產生奶油色固體狀標題化合物(產率為74%，0.532 g)。

LRMS: APCI ESI m/z 632[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.13 (m, 3H), 1.22-1.37 (m, 5H), 1.43 (m, 1H), 1.50-1.74 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 4H), 3.86 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 7.06-7.17 (m, 5H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (m, 4H), 8.32 (s, 1H) ppm。

另外，亦可根據下列程序製備標題化合物：

將甲磺酸2-{4-[2-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙基]-苯基}-乙基酯(製備35, 20.00 g, 53.56 mmol)溶於乙腈(80 mL)中且在室溫下攪拌。逐份添加碘化鈉(16.06 g, 107.12 mmol)且將所得漿液加熱至80°C並保持18h。將反應混合物冷卻至50°C且另外添加乙腈(80 mL)。向該混合物中添加環己基-苯基-(1-六氫吡啶-4-基甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-甲醇(製備4, 15.87 g, 53.56 mmol)及二異丙基乙

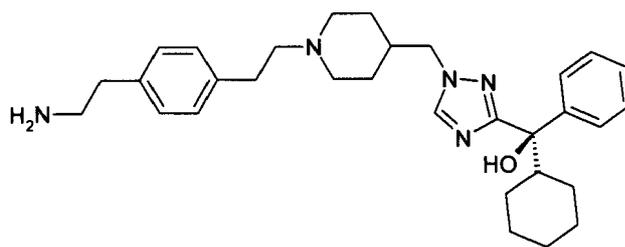
胺(9.79 mL, 56.24 mmol)且持續加熱6小時，然後冷卻至室溫。添加水(160 mL)並將所得漿液在室溫下攪拌過夜。藉由過濾收集固體且使用乙腈(5×20 mL)進行洗滌，然後在45°C下於真空中乾燥8小時以產生褐色固體狀標題化合物(產率為68%，20.9 g)。

LRMS: APCI ESI m/z 632[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.13 (m, 3H), 1.22-1.37 (m, 5H), 1.43 (m, 1H), 1.50-1.74 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 4H), 3.86 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 7.06-7.17 (m, 5H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (m, 4H), 8.32 (s, 1H) ppm。

製備 13

(R)-{1-[(1-{2-[4-(2-氨基乙基)苯基]乙基}六氫吡啶-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}(環己基)苯基甲醇



將2-[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮(製備12, 3.4 g, 5.38 mmol)懸浮於乙醇(20 ml)中且添加一水合肼(2.61 ml, 53.8 ml)。在回流下攪拌2小時後，將反應物冷卻至室溫且藉由過濾收集沉澱物並使

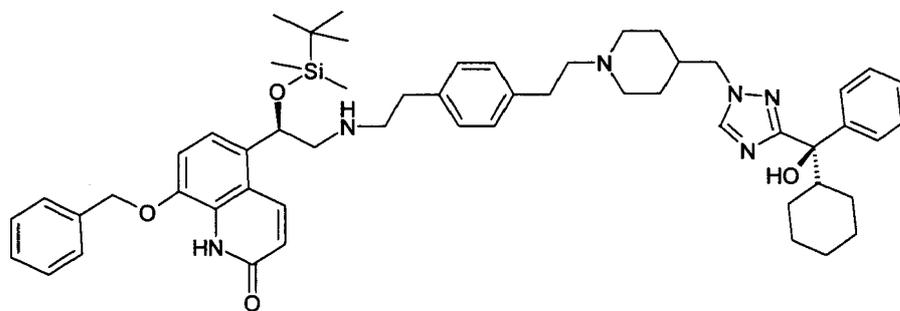
用乙醇(200 ml)進行洗滌。在真空中濃縮濾液以提供白色固體狀標題化合物(產率為81%，2.57 g)。

LRMS: ESI m/z 502[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.04-1.75 (m, 14H), 1.90-2.08 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.96 (d, 2H), 7.09-7.17 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm。

製備 14

8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-{{2-(4-{{2-[4-{{3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基}乙基}苯基)乙基}胺基}乙基}喹啉-2(1H)-酮



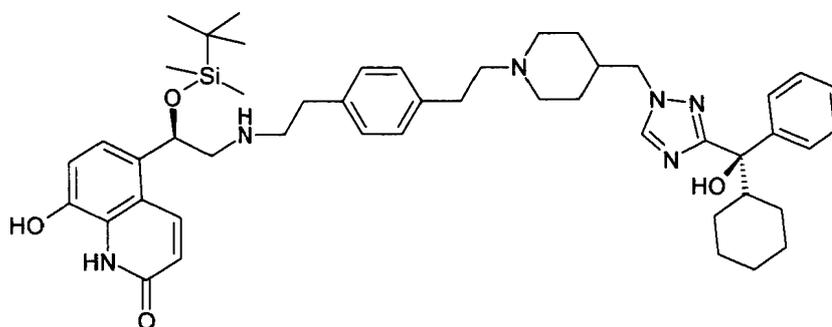
使用與製備 7 中所述相同之方法自 (R)-{1-[(1-{{2-[4-(2-胺基乙基)苯基]乙基}六氫吡啶-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}-(環己基)苯基甲醇(製備 13, 2.57 g, 5.12 mmol)及 8-(苄氧基)-5-[(1R)-2-溴-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}乙基]喹啉-2(1H)-酮(WO 2005/09286, 2.50 g, 5.12 mmol)製備標題化合物，得到白色固體(產率為40%，2.3 g)。

LRMS: ESI m/z 909[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = -0.28 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), 1.04-1.76 (m, 14H), 1.93 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 5H), 2.79-2.94 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 4.07 (d, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.06 (m, 4H), 7.15 (m, 3H), 7.20-7.43 (m, 5H), 7.49 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.39 (d, 1H) ppm。

製備 15

5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



使用與製備 8 中所述相同之方法自 8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}乙基]喹啉-2(1H)-酮(製備 14, 2.30 g, 2.81 mmol)來製備標題化合物, 得到黃色固體(產率為 91%, 2.10 g)。

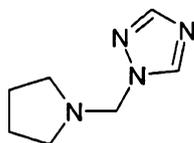
LRMS: ESI m/z 819[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = -0.28 (s, 3H), -0.04 (s, 3H),

0.77 (s, 9H), 1.02-1.22 (m, 3H), 1.22-1.51 (m, 6H), 1.51-1.76 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.69 - 2.81 (m, 5H), 2.84 - 2.94 (m, 3H), 3.07 (m, 2H), 4.08 (d, 2H), 5.13 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.99-7.11 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.38 (d, 1H) ppm。

製備 16

1-(吡咯啉-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑

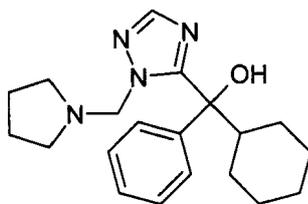


將三唑(10 g, 144.8 mmol)及吡咯啉(11.3 g, 159.0 mmol)溶於乙醇(60 ml)且添加甲醛(37%之水溶液, 12.9 ml, 159.0 mmol)。在回流下攪拌4小時, 將反應物在室溫下保持18小時。在真空中去除溶劑, 且使殘餘物在二氯甲烷(150 ml)與水(80 mL)之間分配。分離出水相並使用額外二氯甲烷(80 ml)加以萃取。使用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層, 藉由硫酸鎂進行乾燥, 過濾且在真空中去除溶劑以提供黃色油狀標題化合物(產率為55%, 12.2 g)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =1.75 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) ppm。

製備 17

環己基(苯基)[1-(吡咯啉-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲醇

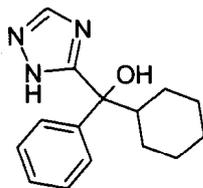


將 1-(吡咯啉-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑(製備 16, 12.0 g, 78.84 mmol)溶於四氫呋喃(120 mL)中且將溶液冷卻至 -78°C 。然後經 30 min 逐滴添加正丁基鋰(2.5M, 存於己烷中, 34.7 ml, 86.7 mmol)。加熱至室溫並攪拌 1 小時後, 將反應混合物冷卻至 -78°C 且逐滴添加存於四氫呋喃(30 mL)中之環己基(苯基)甲酮(16.3 g, 86.7 mmol)溶液。加熱至室溫保持 18 hr 後, 添加水(100 ml)且在真空中去除溶劑。使用乙酸乙酯(200 ml)分配殘餘物, 分離出水相且使用乙酸乙酯(2×200 ml)再次進行萃取。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層, 過濾且在真空中去除溶劑以提供黃色油狀標題化合物(產率為 100%, 27.28 g)。

^1H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ =1.00-1.94 (m, 14H), 2.49 (m, 1H), 2.71 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.00 (s, 1H) ppm。

製備 18

環己基(苯基)1H-1,2,4-三唑-3-基甲醇



將環己基(苯基)[1-(吡咯啉-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲醇(製備 17, 27.28 g, 80.12 mmol)溶於乙醇(400 ml)中

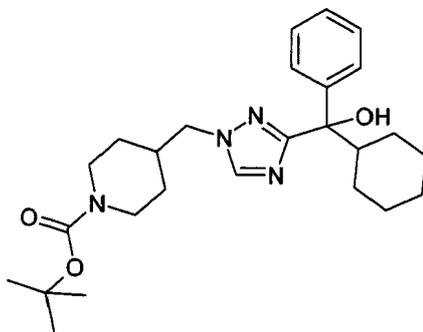
並逐份添加硼氫化鈉(3.03 g, 80.1 mmol)。在回流下攪拌3小時後，經18 hr將反應物冷卻至室溫。在真空中去除溶劑且藉由在矽膠上使用戊烷：乙酸乙酯(體積比為3:1至0:1)洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供白色發泡體狀標題化合物(產率為79%，16.4 g)。

LRMS: APCI ESI m/z 256[M-H]⁻

¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ =0.90-1.80 (m, 10H), 2.46 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 8.00 (s, 1H) ppm。

製備 19

4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯



使用與製備 3 中所述相同之方法自環己基(苯基)1H-1,2,4-三唑-3-基甲醇(製備 18, 500 mg, 1.94 mmol)及4-(溴甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(649 mg, 2.33 mmol)來製備標題化合物，得到澄清油狀物(產率為47%，415 mg)。

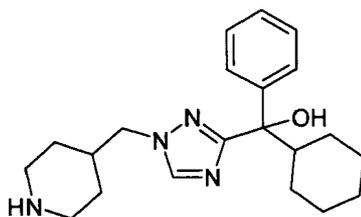
LRMS: APCI ESI m/z 381[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.05-1.45 (m, 9H), 1.43 (s,

9H), 1.52 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.30 (s, 1H) ppm。

製備 20

環己基(苯基)[1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇



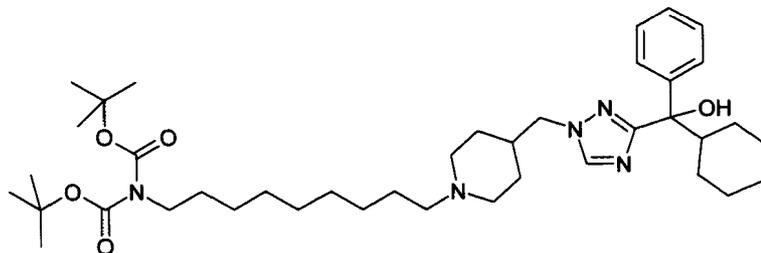
使用與製備 4 中所述相同之方法自 4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(製備 19, 450 mg, 0.990 mmol)來製備標題化合物，得到澄清油狀物(產率為 91%，320 mg)。

LRMS: APCI ESI m/z 378 $[M+Na]^+$

1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =1.04-1.35 (m, 9H), 1.39-1.55 (m, 2H), 1.59-1.75 (m, 3H), 2.03(m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 4.05 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm。

製備 21

{9-[4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-六氫吡啶-1-基]壬基}亞胺基二甲酸二-第三-丁基酯



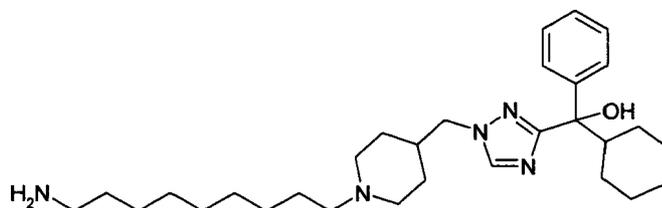
使用與製備5中所述相同之方法自環己基(苯基)[1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇(製備20, 300 mg, 0.846 mmol)及(9-溴壬基)亞胺基二甲酸二-第三-丁基酯(US 04167167, 357 mg, 0.846 mmol)來製備標題化合物, 得到白色發泡體(產率為61%, 360 mg)。

LRMS: APCI ESI m/z 696[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.14 (m, 4H), 1.23-1.37 (m, 18H) 1.46-1.60 (m, 24H) 1.68 (m, 2H) 1.96 (m, 2H) 2.33 (m, 2H) 2.95(m, 2H) 3.55 (m, 2H) 4.07 (m, 2H) 7.16 (m, 1H) 7.26 (m, 2H) 7.58 (m, 2H) 8.31 (s, 1H) ppm。

製備22

(1-{{1-(9-胺基壬基)六氫吡啶-4-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)(環己基)苯基甲醇



使用與製備6中所述相同之方法自{9-[4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}亞胺基二甲酸二-第三-丁基酯(製備21, 360 mg, 0.57 mmol)來製備標題化合物, 得到澄清油狀物(產率為90%, 230 mg)。

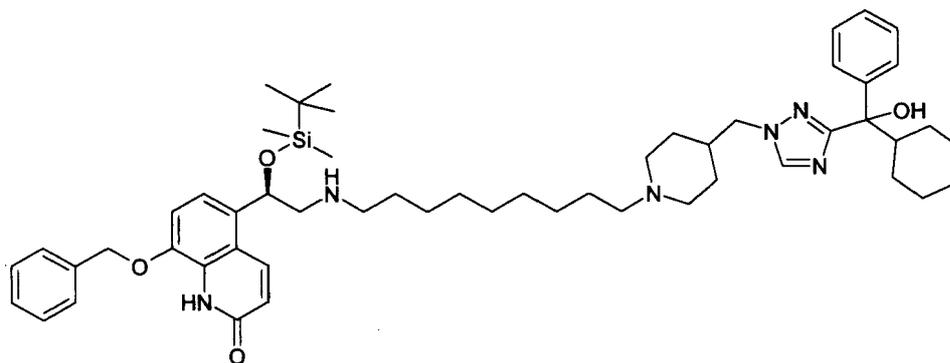
LRMS: APCI m/z 496[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.12 (m, 4H), 1.22-1.39 (m, 18H), 1.39-1.58 (m, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.31

(m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 4.06 (d, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm。

製備 23

8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-({9-[4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}-胺基)乙基]喹啉-2(1H)-酮



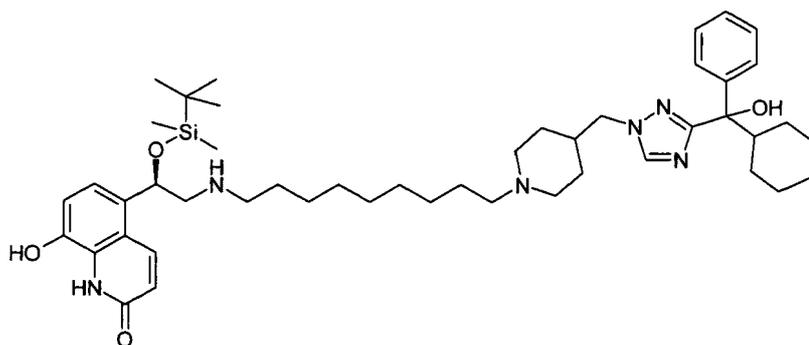
使用與製備 7 中所述相同之方法自 (1-{{1-(9-胺基壬基)六氫吡啶-4-基}甲基}-1H-1,2,4-三唑-3-基)(環己基)苯基甲醇 (製備 22, 150 mg, 0.303 mmol) 及 8-(苄氧基)-5-[(1R)-2-溴-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]乙基]喹啉-2(1H)-酮 (WO 05/09286, 148 mg, 0.303 mmol) 來製備標題化合物，得到澄清油狀物 (產率為 24%，66 mg)。

LRMS: APCI m/z 904[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = 0.07 (s, 3H), 0.37 (s, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.32-1.65 (m, 22H), 1.76 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.19 (m, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.4-7.69 (m, 8H), 7.79 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.74 (d, 1H) ppm。

製備 24

5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-({9-[4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



使用與製備 8 中所述相同之方法自 8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-({9-[4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)乙基]喹啉-2(1H)-酮 ((製備 23, 60 mg, 0.066 mmol) 來製備標題化合物, 得到澄清玻璃狀物 (產率為 70%, 38 mg)。

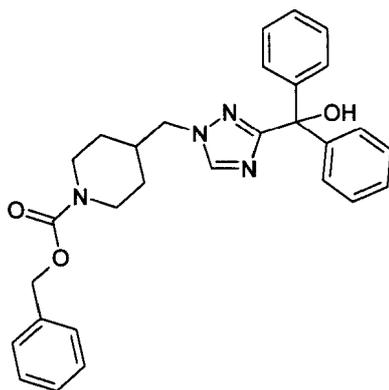
LRMS: ESI m/z 813 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ = 0.05 (s, 3H), 0.35 (s, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.35- 1.62 (m, 22H), 1.68-1.85 (m, 6H), 1.85-2.02 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.23 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.70 (d, 1H) ppm。

製備 25

4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫

吡啶-1-甲酸苄基酯

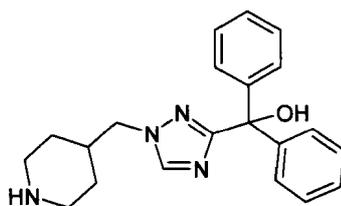


將4-(溴甲基)六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(5 g, 16 mmol)溶於二甲基甲醯胺(40 ml)中且添加二苯基-(1H-[1,2,4]三唑-3-基)-甲醇 (Tetrahedron: Asymmetry, 8(9), 1491-1500;1997;3.35 g, 13.65 mmol), 然後添加碳酸鉀(3.69 g, 26.7 mmol)。在70°C下攪拌18小時後, 在真空中去除溶劑, 且使殘餘物在乙酸乙酯(150 ml)與水(150 mL)之間分配。分離有機層, 藉由硫酸鎂進行乾燥, 過濾且在真空中去除溶劑以提供白色固體狀標題化合物(產率為81%, 5.2 g)。

¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ=1.11-1.40 (m, 5H), 1.50-1.77 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.09(m, 2H), 7.23-7.46 (m, 15H), 8.01 (s, 1H) ppm。

製備 26

二苯基[1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇



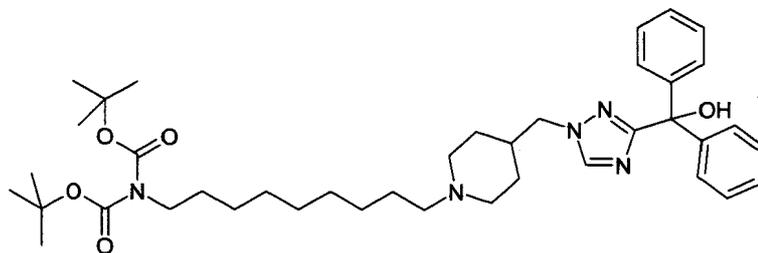
將4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)

六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(製備25, 5.2 g, 16.78 mmol)溶於乙醇(300 ml)中且添加甲酸銨(6 g)及氫氧化鈣[20 wt.%(乾基), 於碳(濕)上](1 g)。在回流下攪拌1小時後, 將反應混合物冷卻至室溫且經由arbocel[®]過濾。在真空中去除溶劑, 且使殘餘物在二氯甲烷(500 ml)與水(500 mL)之間分配。分離水層且然後使用氫氧化鈉水溶液(2N, 200 ml)實施鹼化且使用二氯甲烷(500 ml)進行萃取。然後藉由硫酸鎂乾燥此有機層, 過濾且在真空中去除溶劑。在乙腈中對粗製物質實施重結晶以提供白色固體狀標題化合物(產率為51%, 1.9 g)。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.56 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 7.28-7.47 (m, 11H) ppm。

製備 27

{9-[4-({3-[羥基(二苄基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}亞胺基二甲酸二-第三-丁基酯



使用與製備5中所述相同之方法自二苄基[1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇(製備26, 2.00 g, 5.740 mmol)及(9-溴壬基)亞胺基二甲酸二-第三-丁基酯(US 04167167, 2.42 g, 5.740 mmol)來製備標題化合物, 得到澄

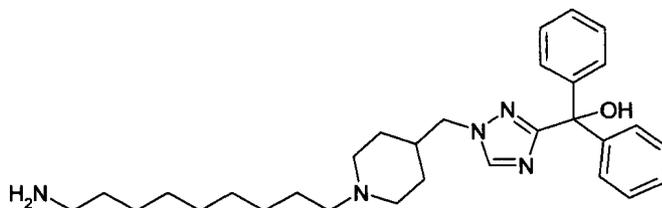
清油狀物(產率為43%，1.7 g)。

LRMS: APCI ESI m/z 691[M+H]⁺

¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d)δ=1.18-1.35 (m, 11H), 1.41 (m, 3H), 1.49 (s, 18H), 1.57 (m, 4H), 1.94 (m, 3H), 2.38 (m, 2H) 2.96 (m, 2H) 3.54 (m, 2H), 4.00 (m, 2H) 7.22-7.48 (m, 10H), 7.99 (s, 1H) ppm。

製備 28

(1-[[1-(9-胺基壬基)六氫吡啶-4-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-基)(二苯基)甲醇



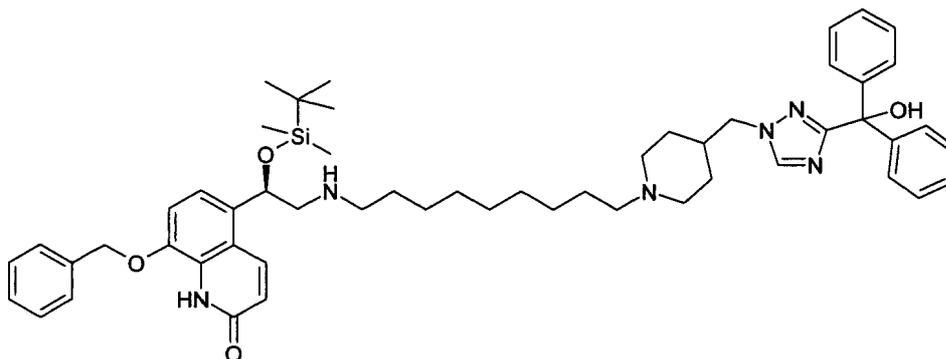
將{9-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}亞胺基二甲酸二-第三-丁基酯(製備27, 1.7 g, 2.46 mmol)溶於乙醇(30 ml)且添加存於醚中之氯化氫(2M, 30 ml, 60 mmol)。在室溫下攪拌18小時後，在真空中去除溶劑，且使殘餘物在二氯甲烷(200 ml)與碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL)之間分配。分離有機層，藉由硫酸鎂進行乾燥，過濾並在真空中去除溶劑。藉由在矽膠上使用二氯甲烷：甲醇：880 氫水(體積比為90:10:1至80:20:2)洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(產率為60%，725 mg)。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄)δ=1.30 (m, 11H), 1.40-1.62 (m, 7H), 1.93 (m, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.94 (m,

2H), 4.09 (m, 2H), 7.20-7.36 (m, 10H), 8.36 (s, 1H) ppm。

製備 29

8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-((9-[4-((3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-基]壬基)胺基)乙基]喹啉-2(1H)-酮

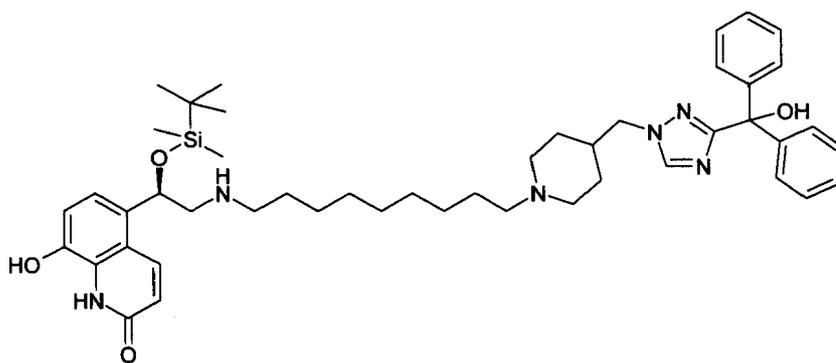


將(1-[[1-(9-胺基壬基)六氫吡啶-4-基]甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-基)(二苯基)甲醇(製備 28, 710 mg, 1.45 mmol)及 8-(苄氧基)-5-[(1R)-2-溴-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]乙基]喹啉-2(1H)-酮(WO 200509286, 708 mg, 1.45 mmol)溶於二氯甲烷(5 ml)中且添加二甲亞碸(100 μ l)及二異丙基乙胺(253 μ l)。在 95°C 下於密封容器中攪拌 48 小時後，在真空中去除溶劑。藉由在矽膠上使用二氯甲烷：甲醇：880 氬水(體積比為 90:10:1)洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供澄清油狀標題化合物(產率為 38%，500 mg)。

LRMS: APCI m/z 898[M+H]⁺

製備 30

5-[(1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-((9-[4-((3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-基]壬基)胺基)乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



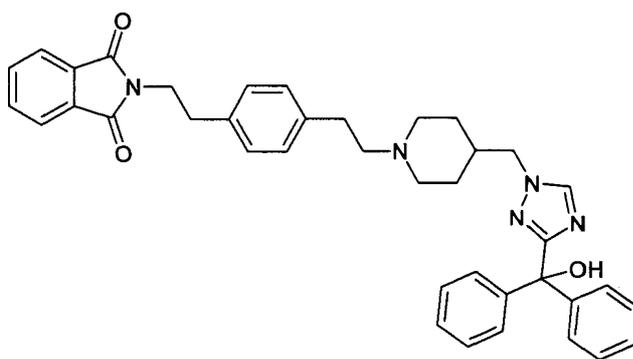
使用與製備8中所述相同之方法自8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-({9-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)乙基]喹啉-2(1H)-酮(製備29, 500 mg, 0.056 mmol)來製備標題化合物, 得到黃色玻璃狀物(產率為59%, 267 mg)。

LRMS: ESI m/z 807[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =0.00 (s, 3H), 0.20(s, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.06-1.82 (m, 18H), 2.19 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.13-7.48 (m, 7H), 7.58 (m, 4H), 8.17 (m, 1H), 8.50 (m, 1H) ppm。

製備 31

2-[2-(4-{2-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



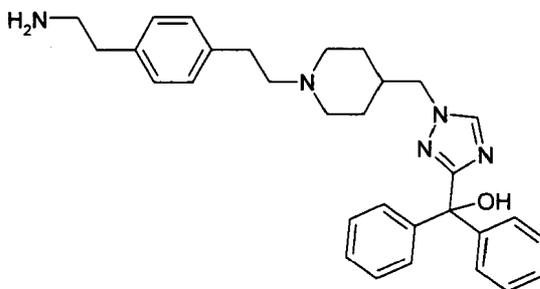
使用與製備 12 中所述相同之方法自二苯基[1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇(製備 26, 778 mg, 2.23 mmol) 及 2-{2-[4-(2-溴乙基)苯基]乙基}-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮(製備 11, 800 mg, 2.23 mmol) 來製備標題化合物, 得到白色固體(產率為 71%, 1.00 g)。

LRMS: ESI m/z 627[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.24-2.03 (m, 7H), 2.54 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.29 (m, 7H), 7.44 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.99 (s, 1H) ppm。

製備 32

{1-[(1-{2-[4-(2-胺基乙基)苯基]乙基}六氫吡啶-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}(二苯基)甲醇



使用與製備 13 中所述相同之方法自 2-[2-(4-{2-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]

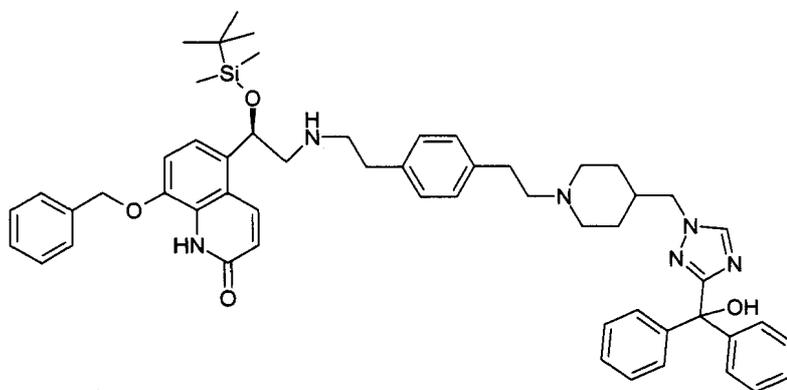
乙基}苯基)乙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(製備31, 1.0 g, 1.59 mmol)來製備標題化合物, 得到無色油狀物(產率為75%, 790 mg)。

LRMS: ESI m/z 497[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.37 (m, 2H) 1.58 (m, 2H) 1.93 (m, 1H) 2.05 (m, 2H) 2.54 (m, 2H) 2.73 (m, 4H) 2.83 (m, 2H) 3.02 (m, 2H) 4.09 (d, 2H) 7.13 (m, 4H) 7.26 (m, 6H) 7.33 (m, 4H), 8.38 (s, 1H) ppm。

製備33

8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]-胺基}乙基]喹啉-2(1H)-酮



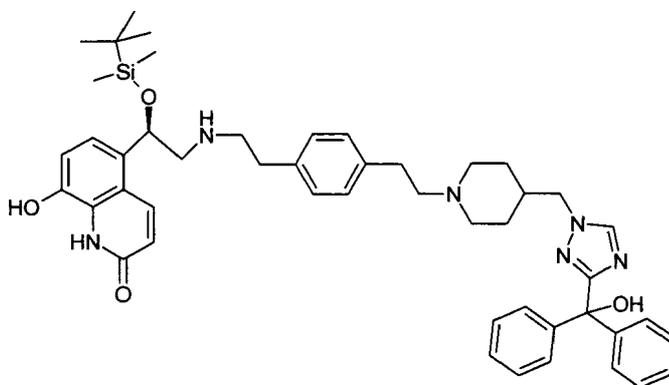
使用與製備7中所述相同之方法自{1-[(1-{2-[4-(2-胺基乙基)苯基]乙基}六氫吡啶-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}(二苯基)甲醇(製備32, 590 mg, 1.2 mmol)及8-(苄氧基)-5-[(1R)-2-溴-1-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]乙基]喹啉-2(1H)-酮(WO 2005/09286, 581 mg, 1.19 mmol)來製備標題化合物, 得到白色固體(產率為67%, 740 mg)。

LRMS: ESI m/z 903[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = -0.28 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.69-2.94 (m, 8H), 3.03 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.35 (m, 7H), 7.50 (m, 2H), 8.40 (s, 2H) ppm。

製備 34

5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



將 8-(苄氧基)-5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}乙基]喹啉-2(1H)-酮(製備 33, 740 mg, 0.82 mmol)、氫氧化鈣[20 wt.%(乾基), 於碳(濕)上](23 mg, 0.164 mmol)及甲基環己二烯(231 mg, 2.46 mmol)溶於 MeOH (20 ml)中。在 50°C 下攪拌 18 小時後, 再次添加甲基環己二烯(115.5 mg, 1.23

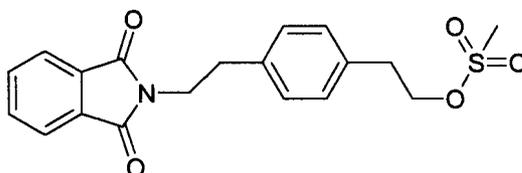
mmol)且在50°C下再持續攪拌18小時。冷卻反應混合物，經由arboce[®]過濾且在真空中去除溶劑以提供黃色固體狀標題化合物(產率為87%，580 mg)。

LRMS: ESI m/z 814[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = -0.28 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.70-2.96 (m, 8H), 3.05 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.35 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.40 (s, 1H) ppm。

製備 35

甲磺酸 2-{4-[2-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙基]-苯基}-乙基酯



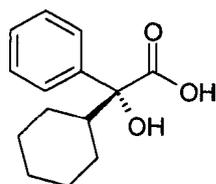
將存於甲基乙基酮(315 mL)中之2-{2-[4-(2-羥基-乙基)苯基]-乙基}-異吲哚-1,3-二酮(製備 10, 21.0 g, 71.25 mmol)溶液冷卻至0°C。添加三乙胺(14.9 mL, 106.87 mmol)然後逐滴添加甲磺醯氯(6.07 mL, 78.37 mmol)。在0-4°C下攪拌反應物1小時且然後將其加熱至室溫。添加碳酸鉀水溶液(1M, 210 mL)且攪拌混合物。分離有機層及水層且使用甲基乙基酮(50 mL)對水層進行再次萃取。藉由蒸餾將合併之有機層濃縮至40 mL。將第三-丁基甲基醚(300 mL)

緩慢添加至熱溶液中，以使得出現結晶。將混合物冷卻至室溫且然後攪拌72小時。藉由過濾去除固體且使用第三-丁基甲基醚(3×25 mL)進行洗滌。將固體在45°C下於真空中乾燥4小時以產生淺褐色固體狀標題化合物(產率為92%，24.6 g)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =2.82 (s, 3H), 2.96-3.02 (m, 4H), 3.89-3.93 (t, 2H), 4.37-4.40 (t, 2H), 7.13-7.23 (2xd, 4H), 7.70-7.72 (dd, 2H), 7.81-7.83 (dd, 2H) ppm。

製備 36

(2R)-環己基-羥基-苯基-乙酸



向存於乙腈(810 ml)及水(65 ml)中之D-酪胺酸甲基酯(90.0 g, 460 mmol)漿液中添加外消旋2-環己基-2-羥基-2-苯乙酸(216.0 g, 921 mmol)。將混合物加熱至回流保持1小時且然後冷卻至室溫過夜。將混合物進一步冷卻至4°C並保持4小時且然後過濾，使用冷乙腈(400 ml)洗滌以得到白色固體(169.9 g)。將此固體在甲基第三-丁基醚(1.35 L)及0.5M鹽酸水溶液(765 ml, 1 eq)之間分配。分離有機層，使用0.5M鹽酸水溶液(380 ml, 0.5 eq)洗滌，藉由硫酸鈉進行乾燥，過濾且在真空中去除溶劑以提供84.5 g白色固體狀標題化合物。

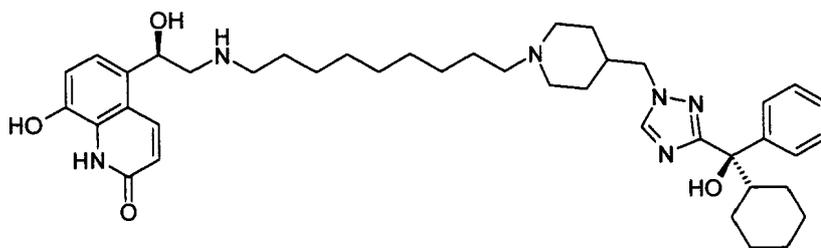
LRMS: APCI ESI m/z 233[M-H] $^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =0.95-1.14 (m, 4H), 1.19-1.29 (m, 1H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.69-1.78 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 2H) ppm。

實例

實例 1

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



將 5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-({9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮 (製備 8, 13.06 g, 16.06 mmol) 溶於甲醇(430 ml)中且添加氟化銨(2.97 g, 80.3 mmol)。在 40°C 下攪拌 18 小時後，在真空中去除溶劑且使殘餘物在二氯甲烷/甲醇(950 ml/50 ml)與碳酸氫鈉飽和水溶液(500 mL)之間分配。分離出有機層，且使用二氯甲烷/甲醇(450 ml/50 ml)進一步萃取水層。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾且在真空中去除溶劑。藉由在矽膠上使用二氯甲烷：甲醇：880 氨水(體積比為 90:10:1)洗脫之管柱層析來純化殘餘物以提供黃色發

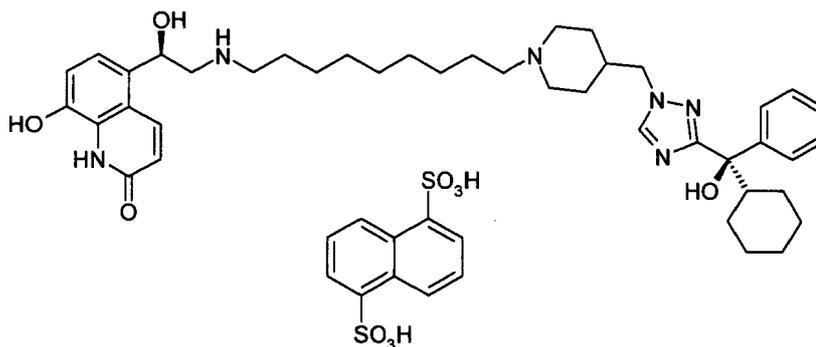
泡體狀標題化合物(產率為72.3%，8.12 g)。

LRMS: ESI m/z 699[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =: 1.05-1.77 (m, 28H), 1.98 (m, 3H), 2.35 (m, 3H) 2.75 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.38 (d, 1H) ppm。

實例 1a

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮；萘-1,5-二磺酸鹽



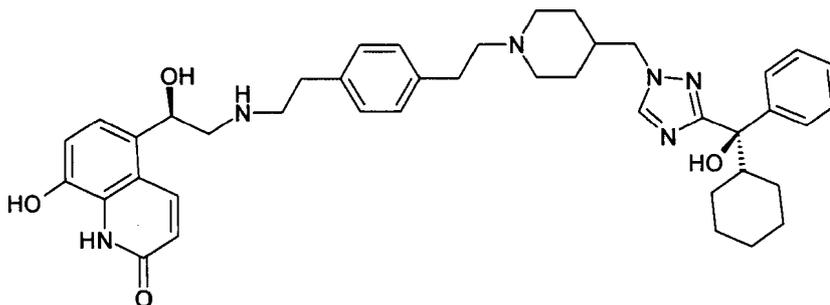
將 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮(實例 1, 2.0 g, 2.86 mmol)溶於甲醇(15 ml)中，且逐滴添加存於水(3 ml)中之萘-1,5-二磺酸(825.0 mg, 2.86 mmol)溶液。將該混合物在室溫下攪拌過夜。藉由過濾獲取所得固體且在真空中乾燥以產生 2.03 g 白色固體。使用甲醇：水(體積比為 70:30, 1 ml)處理 50 mg 此物質且將所得懸浮液加熱至 70°C 且然後經 24 小時緩慢冷卻至 20°C。藉由過濾回收固體，使用水洗滌且在真空中

乾燥以產生 19 mg 白色結晶固體狀標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =: 0.95-1.70 (m, 28H), 1.96-2.29 (m, 3H), 2.71-3.13 (m, 7H), 3.42 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.89 (d, 2H) ppm。

實例 2

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



使用與實例 1 中所述相同之方法自 5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮(製備 15, 2.30 g, 2.81 mmol)來製備標題化合物，得到黃色固體(產率為 77%，1.40 g)。

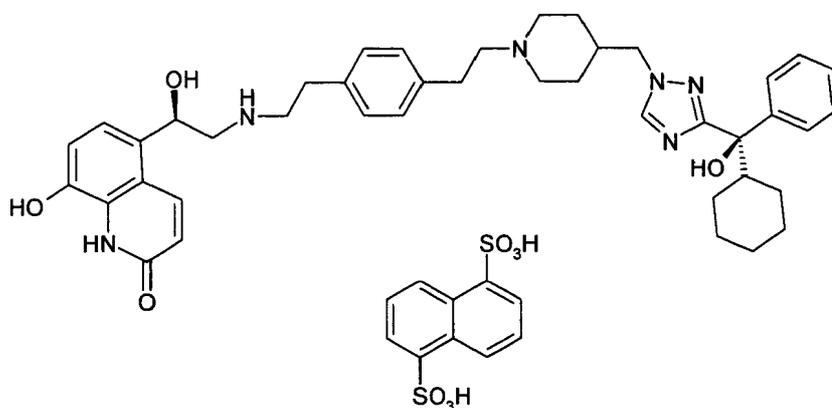
LRMS: ESI m/z 705 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ = 1.08-1.48 (m, 9H), 1.48-1.81 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.38 (m, 1H),

2.54 (m, 2H), 2.66-2.97 (m, 8H), 3.04 (m, 2H), 4.07 (d, 2H), 5.18 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.07 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.31 (m, 2H) ppm。

實例 2a

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮；萘-1,5-二磺酸鹽



將 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮 (實例 2, 935 mg, 1.33 mmol) 溶於甲醇 (10 mL) 中。添加存於甲醇 (5 mL) 中之 1,5-萘二磺酸四水合物 (478 mg, 1.33 mmol) 溶液且藉由添加水 (5 mL) 及加熱將所形成之沉澱物再次溶解。將所得溶液在真空中蒸發、再懸浮於甲醇 (50 mL) 中且加熱至回流保持 30 秒。自殘餘物中傾倒出上清液，且將殘餘物再懸浮於甲醇 (50 mL) 中且在攪拌及回流下加熱 4 天。藉由過濾收集所得沉澱物且在真空中乾燥以提供 990 mg 無色結晶固體

狀標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =0.94-1.49 (m, 8H), 1.50-1.74 (m, 6H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.83-3.01 (m, 6H), 3.04-3.24 (m, 6H), 3.49-3.59 (m, 2H), 4.05-4.11 (d, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.30-5.36 (m, 1H), 6.14-6.19 (d, 1H), 6.57-6.59 (d, 1H), 6.97-6.99 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 6H), 7.24-7.28 (t, 2H), 7.39-7.43 (t, 2H), 7.56-7.58 (d, 2H), 7.94-7.96 (d, 2H), 8.15-8.18 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.59-8.74 (bm, 2H), 8.88-8.90 (d, 2H), 9.04-9.19 (bm, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.45 (s, 1H) ppm。

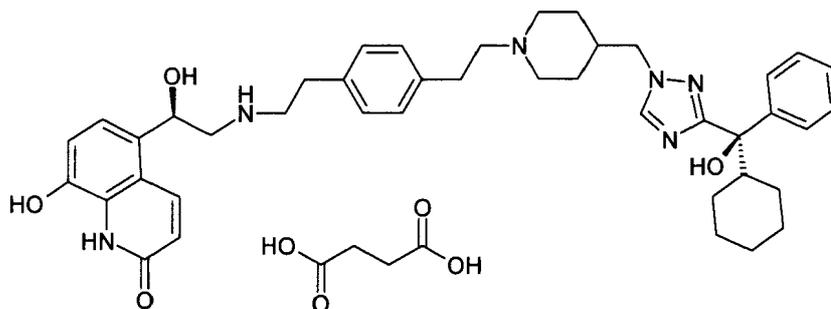
由上述方法製得之結晶形式(形式1)亦具有圖1/1之相應粉末X射線繞射圖案中所示之特徵。主要特徵峰位於12.7、18.1、21.0、22.2及23.6度 $2-\theta \pm 0.1$ 度 $2-\theta$ 處且進一步示於下表1中。

表1-實例2a之特徵PXRD峰

角度(2θ)	強度%	角度(2θ)	強度%	角度(2θ)	強度%
3.166	14.4	15.284	30.5	22.165	84.3
6.362	14.4	16.044	26.5	23.557	96.6
9.533	15.9	16.981	55.5	24.709	45.6
10.568	10.4	17.206	54.3	25.052	43.3
10.991	13.2	17.634	46.5	25.627	61.7
11.698	25.4	18.066	100	26.362	49.2
11.976	18.6	19.147	46.9	27.234	41.6
12.729	81.7	19.459	62.3	30.136	25.1
13.487	21.8	20.563	46.6	30.626	24.3
14.306	15.9	20.962	80.6	31.097	22.7
15.03	26.6	21.204	70.2	35.593	18.5

實例 2b

5-[(1R)-2-{[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮；琥珀酸鹽

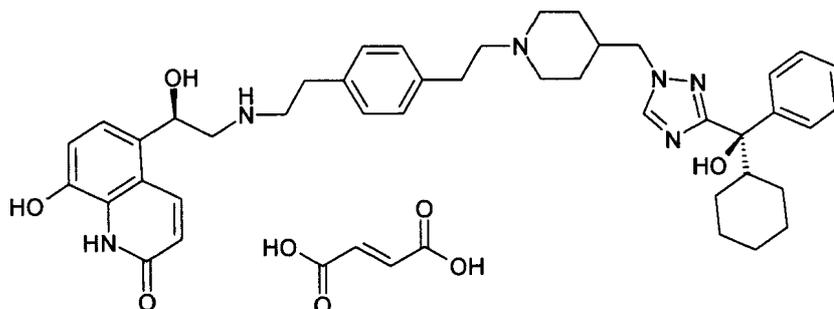


將 5-[(1R)-2-{[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮(實例 2, 50 mg, 0.07 mmol)溶於甲醇(4 mL)中。添加存於甲醇(1 mL)中之琥珀酸(8.4 mg, 0.07 mmol)溶液且在靜置過夜後蒸發所得渾濁溶液。將所得膠狀物在加熱下再溶解於乙醇(2.5 mL)及水(2.5 mL)中且然後在攪拌下冷卻至室溫過夜。藉由過濾收集所得沉澱物且在真空下乾燥以提供 28 mg 無色結晶固體狀標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =0.97-1.85 (m, 15H), 1.88-1.93 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 6H), 4.02 (d, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.07-7.16 (m, 6H), 7.25 (t, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.38 (s, 1H) ppm。

實例 2c

5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮；富馬酸鹽

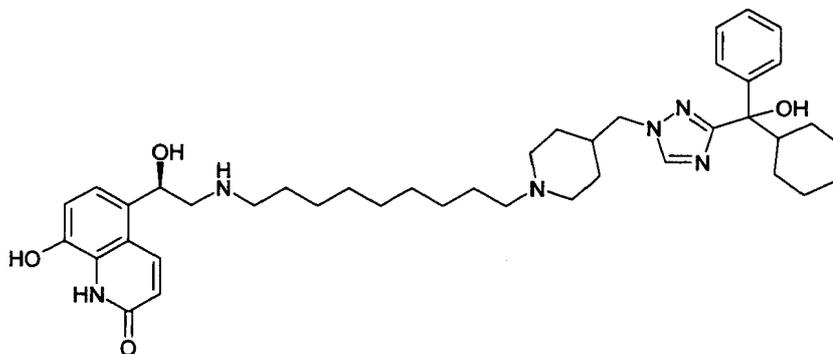


將 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮(實例 2, 50 mg, 0.07 mmol)溶於甲醇(4 mL)中。添加存於甲醇(1 mL)中之富馬酸(8.2 mg, 0.07 mmol)溶液且在靜置過夜後蒸發所得渾濁溶液。將所得膠狀物在加熱下再溶解於乙醇(2.5 mL)及水(2.5 mL)中且然後在攪拌下冷卻至室溫過夜。藉由過濾收集所得沉澱物且在真空下乾燥以提供 38 mg 無色結晶固體狀標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ =0.99-1.84 (m, 15H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.78-2.82 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 6H), 4.03 (d, 2H), 5.19-5.22 (m, 1H), 6.51 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.09-7.16 (m, 6H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.39 (s, 1H) ppm。

實例 3

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮



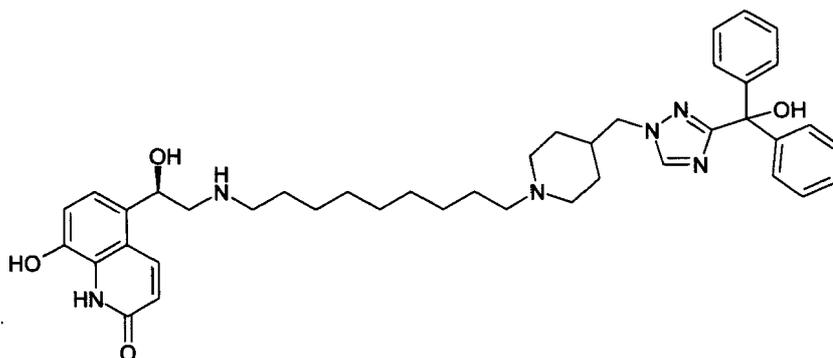
使用與實例 1 中所述相同之方法自 5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-({9-[4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮(製備 24, 18 mg, 0.022 mmol) 來製備標題化合物，得到澄清玻璃狀物(產率為 65%，10 mg)。

LRMS: APCI ESI m/z 699 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =: 1.07-1.76 (m, 30H), 1.98 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 4.07 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (d, 1H) ppm。

實例 4

8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-({9-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)乙基]喹啉-2(1H)-酮



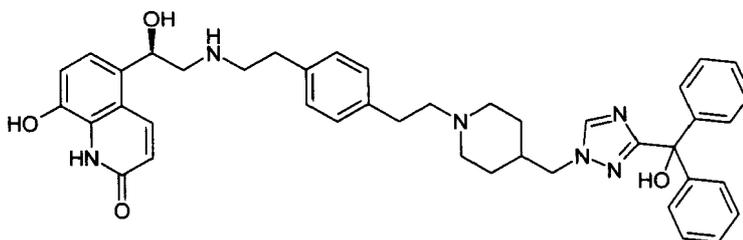
使用與實例1中所述相同之方法自5-[(1R)-1-{{第三-丁基(二甲基)甲矽烷基}氧基}-2-({9-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮(製備30, 260 mg, 0.322 mmol)來製備標題化合物, 得到黃色玻璃狀物(產率為49%, 110 mg)。

LRMS:APCI ESI m/z 693[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =: 1.24-1.39 (m, 12H), 1.42-1.62 (m, 6H), 1.87-2.03 (m, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 4.07 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.17-7.30 (m, 7H), 7.30-7.37 (m, 4H), 8.35 (m, 2H) ppm。

實例5

8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-{{2-(4-{{2-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基}胺基}乙基]喹啉-2(1H)-酮



使用與實例1中所述相同之方法自5-[(1R)-1-{{[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}-2-{{[2-(4-{{2-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮(製備34, 580 mg, 0.71 mmol)來製備標題化合物, 得到黃色固體(產率為60%, 300 mg)。

LRMS:APCI ESI m/z 699[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =1.37(m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 3.04 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.34 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.38 (s, 1H) ppm。

人類重組M₃毒蕈鹼受體之結合親和力評價

膜製備

將來自重組表現人類毒蕈鹼M₃受體之CHO(中國倉鼠卵巢)細胞的細胞小丸在20 mM HEPES (pH 7.4)中勻質化且在4°C下以48000×g離心20 min。將小丸再次懸浮於緩衝液中且重複勻質化及離心步驟。將所得小丸再次懸浮於1 ml緩衝液/1 ml初發壓緊細胞體積中且重複勻質化步驟。對懸浮液實施蛋白質評價且將約1 mg/ml之1 ml等份試樣在-80°C下冷凍。

hM₃競爭結合分析方案

將膜(5 μg/孔)與³H-NMS(濃度為5×K_D)加/減測試化合物在RT(室溫)下於1 ml聚苯乙烯96-孔深孔板中一起培育24

hr。最終分析體積為 200 μl ，包括：20 μl 加/減測試化合物；20 μl $^3\text{H-NMS}$ (Perkin Elmer NEN 636) 及 160 μl 膜溶液。使用 0.1% DMSO 來界定總結合；使用 1 μM 阿托品 (Atropine) 來界定非特異性結合。分析緩衝液係 20 mM Hepes (pH 7.4)。

添加所有分析組份後，立即覆蓋板且在室溫下於搖動下培育 24 hr。使用 Packard filtermate 收集器經由使用 0.5% 聚乙烯亞胺預浸漬之 GF/B Unifilter 板藉由快速過濾來終止分析，然後使用 3 \times 1 ml 4 $^{\circ}\text{C}$ 分析緩衝液洗滌過濾板。將過濾板在 45 $^{\circ}\text{C}$ 下乾燥 1 小時。密封過濾板底且添加 50 μl /孔之 Microscint '0'，使用 Topseal 密封板頂。90 分鐘後，在 NXT Topcount 上對板進行讀數 (每孔之讀數時間為 1 分鐘)。

所得數據表示為特異性結合之百分比 (特異性結合 = 總結合 - 非特異性結合)。繪製 % 特異性結合對測試化合物濃度之曲線以使用自有數據分析程式自 S 形曲線確定 IC_{50} 。藉由應用 Cheng-Prussoff 等式將 IC_{50} 值校正為 K_i 值：

Cheng-Prussoff 等式：

$$\text{K}_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + [\text{L}]/\text{K}_D}$$

其中 IC_{50} 係抑制 50% 特異性放射性配體結合之未標記藥物的濃度。[L] 係游離放射性配體濃度且 K_D 及 K_i 係放射性配體藥物及未標記藥物各自的平衡解離常數。

在表現 $\text{h}\beta_2$ 受體之 CHO 細胞中使用全細胞 cAMP 分析來實施激動劑效力及功效的功能評價

細胞培養

將重組表現人類腎上腺素能 β_2 受體之CHO(中國倉鼠卵巢細胞)維持於由F12:DMEM (Gibco 21331-020)組成之生長培養基(含有10%胎牛血清(FBS: Sigma F4135)、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 嘧羅黴素(Sigma P8833)、0.1 mg/ml 遺傳黴素G418 (Sigma G7034)及2 mM L-麩胺醯胺(Sigma G7513))中。將細胞在37°C下於含有5% CO_2 之氣氛中保持於無菌條件下。

h β_2 cAMP分析方案

在細胞達到80-90%鋪滿時，使用胰蛋白酶0.25% (Sigma T4049)與細胞在37°C下於含有5% CO_2 之氣氛中一起培育5 min來收集細胞以用於分析。在溫熱生長培養基(上述組合物)中收集已分離細胞，且將其重新懸浮於分析培養基(F12:DMEM (Gibco 21331-020)，含有1%胎牛血清(FBS: Sigma F4135)及2 mM L-麩胺醯胺(Sigma G7513))中以得到 0.25×10^6 個細胞/ml之活細胞濃度。將100 μl 此懸浮液添加至經組織培養液處理之96孔view-plate(PerkinElmer 6005181)之各孔中且將該板在37°C下於含有5% CO_2 之氣氛中培育過夜。次日，使用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌細胞(4 \times 200 μl , Skatron Skanstacker 300)。然後將板輕輕吸乾且使用50 μl PBS加0.5 mM 異丁基甲基黃嘌呤(IBMX) (Sigma I5879)代替培養基，然後將其送回培養箱中保持30 min。重複PBS板洗滌程序，然後添加50 μl PBS加0.5 mM IBMX及50 μl PBS加2% DMSO且將板送回培養箱中保持30 min。在含有2% DMSO之PBS中準備各濃度範圍之測試化

合物。重複PBS板洗滌程序，且然後向分析板中添加50 μ l PBS加0.5 mM IBMX，然後向適宜孔中添加50 μ l各種測試濃度的化合物。將50 μ l/孔之2% DMSO或200 nM福莫特羅添加至對照孔中，得到最終分析濃度為1% DMSO或100 nM之福莫特羅。將板送回至培養箱並再保持30 min。在培育時間結束時，將PBS板洗滌程序重複如上所述之最終時間。將板輕輕吸乾且添加30 μ l/孔PBS，然後添加40 μ l/孔cAMP II ED/受質混合物及40 μ l/孔cAMP II EA-Ab/溶菌混合物(DiscoverX 90-0034-03)。然後將板在室溫下於黑暗中培育最少4小時。使用Fusion板讀數器對板進行讀數(螢光方案，每孔讀數1秒鐘)。繪製濃度作用曲線且使用利用自有數據分析程式產生之4參數S形擬合來確定EC₅₀及E_{max}值。在每一分析中使用福莫特羅及沙美特羅作為參照標準。

據此發現，在上述分析中所測試之本發明之式(1)化合物顯示h β_2 受體激動劑活性及hM₃受體拮抗劑活性，如下表中所示：

實例 編號	CHO細胞h β_2 cAMP EC ₅₀ (nM)	CHO細胞h β_2 cAMP E _{max} (%)	CHO細胞hM ₃ 結合 Ki (nM)
1	14.0	103	0.570
2	21.6	106	0.153
3	20.6	91	0.924
4	13.0	90	0.505
5	116	95	2.49

【圖式簡單說明】

圖 1/1：實例 2a 之 PXRD 圖案。

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： 98123536

※ 申請日： 98.7.10

※IPC 分類：C07D^{401/14} (2006.01)
 A61C^{31/4704} (2006.01)
 A61K^{31/4709} (2006.01)
 A61P^{11/06} (2006.01)
 A61P^{37/08} (2006.01)

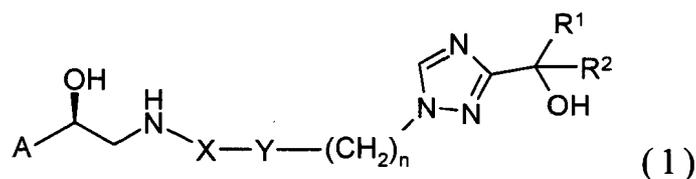
一、發明名稱：(中文/英文)

用於疾病治療之三唑衍生物

TRIAZOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF
 DISEASES

二、中文發明摘要：

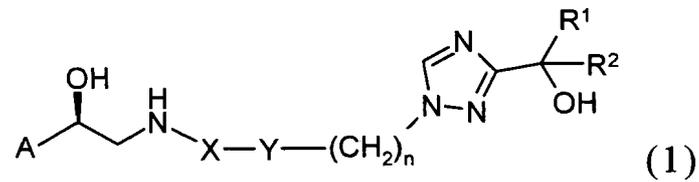
本發明係關於式(1)之化合物



及關於該等衍生物之製備方法，用於製備該等衍生物之中間體，含有該等衍生物之組合物，及該等衍生物之用途。本發明之化合物可用於多種疾病、病症及病狀，尤其炎症、過敏及呼吸疾病、病症及病狀。

三、英文發明摘要：

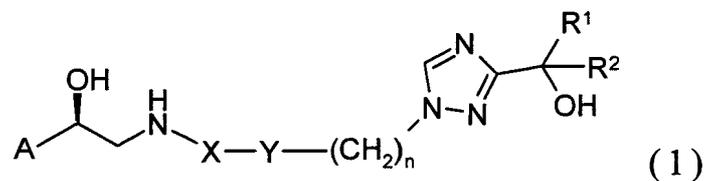
The invention relates to compounds of formula (1)



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

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(1)之化合物，



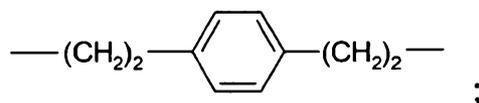
其中：

A係選自：

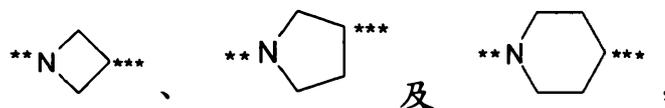


其中*代表A至具有羥基之碳的結合點；

X為 $-(\text{CH}_2)_m-$ ，其中m為介於包括7至包括12之間之整數，或具有下式：



Y係選自



其中**及***代表結合點，**與X連接；

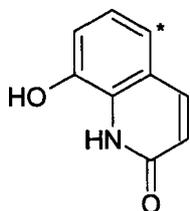
n係0或1；

R¹選自環戊基、環己基、苯基、呋喃基及苯硫基；及R²選自苯基、呋喃基及苯硫基；

或其醫藥上可接受之鹽、或該等化合物或鹽之醫藥上

可接受之溶合物。

2. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，其中A具有下式：

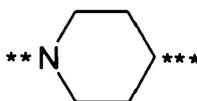


其中*代表A至具有羥基之碳的結合點。

3. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，其中X為 $-(CH_2)_9-$ 或具有下式：



4. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，其中X具有下式：

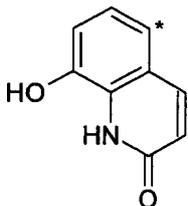


其中**及***代表結合點，**與X連接。

5. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，其中 R^1 為苯基或環己基。
6. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，其中 R^2 為苯基。

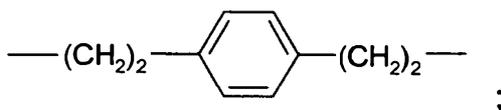
7. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，其中n為1。
8. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，其中：

A具有下式：

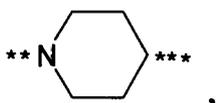


其中*代表A至具有羥基之碳的結合點；

X為 $-(\text{CH}_2)_9-$ 或具有下式：



Y具有下式：



其中**及***代表結合點，**與X連接；

n係1；

R^1 為環己基或苯基， R^2 為苯基。

9. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-

1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮；萘-1,5-二磺酸鹽，

5-[(1R)-2-{[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，

5-[(1R)-2-{[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮萘-1,5-二磺酸鹽，

5-[(1R)-2-{[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮琥珀酸鹽，

5-[(1R)-2-{[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮富馬酸鹽，

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，

8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-({9-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]壬基}胺基)乙基]喹啉-2(1H)-酮，及

8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-{[2-(4-{2-[4-({3-[羥基(二苯基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}乙基]喹啉-2(1H)-酮。

10. 如請求項1之化合物，其係5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-環己基(羥基)苯甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)六氫吡啶-1-基]乙基}苯基)乙基]胺基}-1-羥乙基]-8-羥基喹啉-2(1H)-酮萘-1,5-二磺酸鹽。
11. 一種醫藥組合物，其包括至少有效量之如請求項1至10中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物。
12. 如請求項1、2及8至10中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，其係用作藥劑。
13. 如請求項1、2及8至10中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物，其係用於治療選自由以下組成之群的疾病、病症、及病狀：

任何類型、病源學或發病原理之哮喘，尤其選自由以下組成之群之哮喘：異位性哮喘、非異位性哮喘、過敏性哮喘、異位性支氣管性IgE介導的哮喘、支氣管性哮喘(bronchial asthma)、特發性哮喘(essential asthma)、真哮喘、病理生理學紊亂所致之內源性哮喘、環境因子所致之外源性哮喘、未知或隱性原因之特發性哮喘、非異位性哮喘、支氣管炎性哮喘(bronchitic asthma)、肺氣腫性哮喘、運動誘發性哮喘、過敏原(allergen)誘發性哮喘、冷空氣誘發性哮喘、職業性哮喘、細菌、真菌、原生動物或病毒感染所致之感染性哮喘、非過敏性哮喘、

初發哮喘、哮喘嬰兒綜合徵及細支氣管炎 (bronchiolitis)；

慢性或急性支氣管收縮、慢性支氣管炎、小氣道阻塞及肺氣腫；

任何類型、病源學或發病原理之阻塞性或炎症性氣道疾病，尤其選自由下列組成之群之阻塞性或炎症性氣道疾病：慢性嗜酸細胞性肺炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、包含慢性支氣管炎之COPD、與COPD相關或不相關肺氣腫或呼吸困難、特徵在於不可逆之進行性氣道阻塞之COPD、成人呼吸窘迫綜合徵(ARDS)、其他藥物治療所致之氣道過度反應性(hyper-reactivity)加重、及與肺高血壓相關之氣道疾病；

任何類型、病源學或發病原理之支氣管炎，尤其選自由以下組成之群之支氣管炎：急性支氣管炎、急性喉氣管支氣管炎、花生仁吸入性支氣管炎、卡他性(catarrhal)支氣管炎、克魯布性(croupus)支氣管炎、乾性支氣管炎、傳染性哮喘性支氣管炎、增生性支氣管炎(productive bronchitis)、葡萄球菌性或鏈球菌性支氣管炎及肺泡性支氣管炎；

急性肺損傷；及

任何類型、病源學或發病原理之支氣管擴張症，尤其選自由以下組成之群之支氣管擴張症：柱狀支氣管擴張症、袋狀支氣管擴張症(sacculated bronchiectasis)、梭狀支氣管擴張症、細支氣管擴張症、囊狀支氣管擴張症

(cystic bronchiectasis)、乾性支氣管擴張症及濾泡性支氣管擴張症。

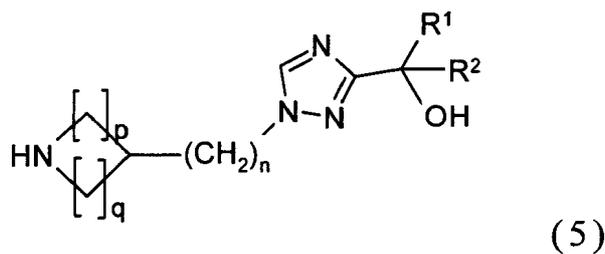
14. 一種如請求項1至10中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或該化合物或鹽之醫藥上可接受之溶合物與選自以下之其他治療劑的組合：

- (a) 5-脂肪氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂肪氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗劑；
- (b) 白三烯拮抗劑(LTRAs)，包含LTB₄、LTC₄、LTD₄及LTE₄之拮抗劑；
- (c) 組胺受體拮抗劑，包含H1及H3拮抗劑；
- (d) 用於解充血藥用途之 α_1 -及 α_2 -腎上腺素受體激動劑(agonist)血管收縮擬交感神經藥劑；
- (e) PDE抑制劑，例如PDE3、PDE4及PDE5抑制劑；
- (f) β_2 受體激動劑；
- (g) 蕁毒鹼M3受體拮抗劑或抗膽鹼(anticholinergic)藥劑；
- (h) 作為 β_2 激動劑及毒蕁鹼M3受體拮抗劑之雙重活性化合物；
- (i) 茶鹼(Theophylline)；
- (j) 色甘酸鈉；
- (k) COX抑制劑，非選擇性及選擇性COX-1或COX-2抑制劑(NSAIDs)；
- (l) 前列腺素受體拮抗劑及前列腺素合成酶抑制劑；
- (m) 口服及吸入式糖皮質類固醇(glucocorticosteroids)；

- (n) 腎上腺皮質激素(corticoid)受體之解離激動劑(DAGR)；
- (o) 對內源性炎症實體具有活性之單株抗體；
- (p) 抗腫瘤壞死因子(抗-TNF- α)藥劑；
- (q) 黏附分子抑制劑，包含VLA-4拮抗劑；
- (r) 激肽-B₁-及B₂-受體拮抗劑；
- (s) 免疫抑制劑，包含IgE路徑抑制劑及環孢菌素；
- (t) 基質金屬蛋白酶(MMPs)之抑制劑；
- (u) 速激肽NK₁、NK₂及NK₃受體拮抗劑；
- (v) 蛋白酶抑制劑，例如彈性蛋白酶抑制劑；
- (w) 腺苷A_{2a}受體激動劑及A_{2b}拮抗劑；
- (x) 尿酸酶抑制劑；
- (y) 作用於多巴胺受體之化合物，例如D₂激動劑；
- (z) NF κ B路徑調節劑，例如IKK抑制劑；
- (aa) 細胞因子(cytokine)信號傳導路徑之調節劑，例如p38 MAP激酶、PI3激酶、JAK激酶、syk激酶、EGFR或MK-2；
- (bb) 可歸類為化痰藥(mucolytics)或鎮咳藥之藥劑；
- (cc) 增強對所吸入皮質類固醇反應的藥劑；
- (dd) 有效抵抗可定殖(colonise)呼吸道之微生物的抗生素及抗病毒劑；
- (ee) HDAC抑制劑；
- (ff) CXCR2拮抗劑；
- (gg) 整合素(Integrin)拮抗劑；

- (hh) 趨化細胞激素(Chemokines)；
- (ii) 上皮鈉通道(ENaC)阻斷劑或上皮鈉通道(ENaC)抑制劑；
- (jj) P2Y2激動劑及其他核苷酸受體激動劑；
- (kk) 血栓烷(thromboxane)抑制劑；
- (ll) PGD₂合成及PGD₂受體之抑制劑(DP1及DP2/CRTH2)；
- (mm) 菸酸；及
- (nn) 黏附因子，包含VLAM、ICAM、及ELAM。

15. 一種下式之化合物：



其中 p 及 q 獨立地選自 1 或 2，n、R¹及 R²係如請求項 1 中所定義。

八、圖式：

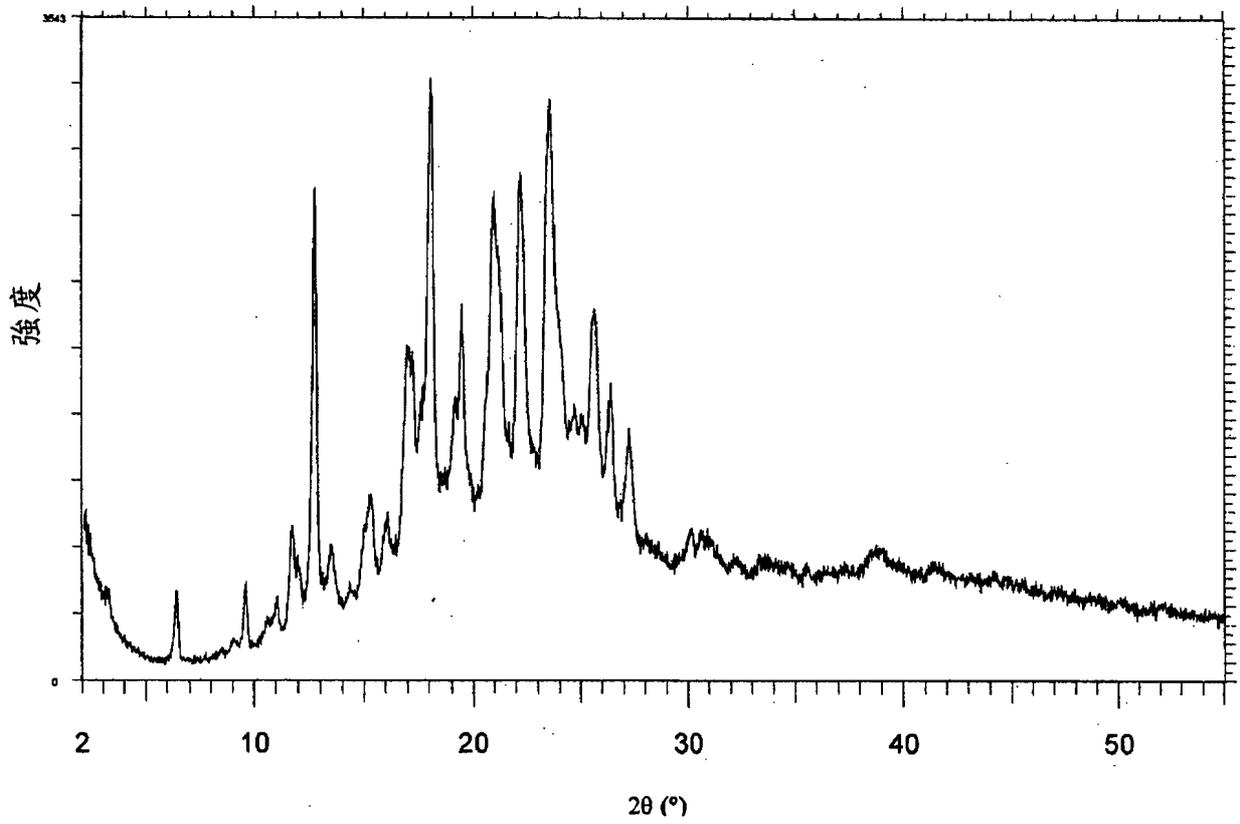


圖 1

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：

