

| |
|-----|
| 公告本 |
|-----|

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： 97114908

※ 申請日期： 97.4.23

※ IPC 分類： ~~C07D~~ A61K^{31/519} (2006.01)

C07D^{487/04} (2006.01)

A61P^{35/00} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

P70 S6 激酶抑制劑

P70 S6 KINASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國禮來大藥廠

ELI LILLY AND COMPANY

代表人：(中文/英文)

羅倫斯 T 威爾區

WELCH, LAWRENCE T.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心

LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, INDIAN 46285, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅伯 狄恩 達利

DALLY, ROBERT DEAN

2. 黃江平

HUANG, JIANPING

3. 沙姜 約瑟夫

JOSEPH, SAJAN

4. 提摩西 艾倫 薛佛

SHEPHERD, TIMOTHY ALAN

5. 克里斯登 L 何斯特

HOLST, CHRISTIAN L.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 美國 U.S.A.

3. 美國 U.S.A.

4. 美國 U.S.A.

5. 美國 U.S.A.

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. 美國；2007年05月11日；60/917,331

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】

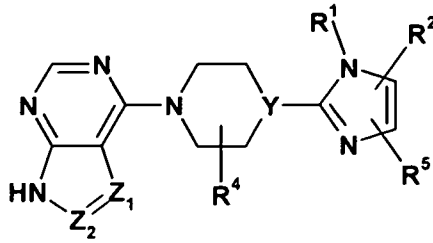
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

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。

五、中文發明摘要：

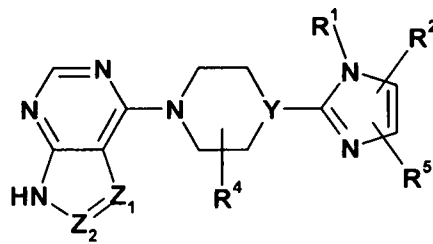
本發明提供具有下式之p70 S6激酶抑制劑：



包括該等之醫藥調配物及其使用方法。

六、英文發明摘要：

The present invention provides p70 S6 kinase inhibitors of the formula:

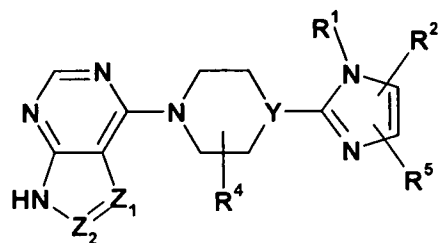


pharmaceutical formulations comprising them, and methods for their use.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I

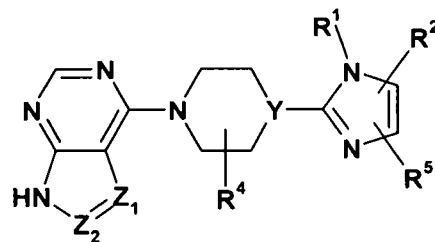
九、發明說明：

【先前技術】

p70 S6激酶係磷脂醯肌醇3激酶(PI3K)/AKT/哺乳動物雷帕黴素(rapamycin)靶蛋白(mTOR)信號傳導路徑之下游效應因子且p70 S6激酶經常在許多人類實體瘤中被激活。p70 S6激酶活性可響應促有絲分裂刺激而調節核糖體生物合成、細胞生長及細胞週期進展。同樣地，抑制p70 S6激酶活性可阻斷核糖體生物合成、選擇蛋白之合成、細胞生長及細胞週期進展。因此，p70 S6激酶之作用在於腫瘤細胞增生及防止細胞凋亡。進而言之，p70 S6激酶之抑制劑可闡述為用於治療感染、炎症及腫瘤形成以及代謝疾病及病症。(WO 2005/117909、WO 2006/071819、WO 2006/046024、WO 2007/125321及WO 2008/012635)。本發明提供可抑制p70 S6激酶活性之令人感到吃驚的強效化合物。另外，本發明之特定化合物具有高生物利用度。

【發明內容】

本發明提供具有式I之化合物：



I

其中：

Y係N或CR⁶；

Z₁及Z₂獨立地為CR³或N，限制條件為Z₁及Z₂二者不可均

為 N ；

R^1 係 H 或 (C_1-C_4) 烷基 ；

R^2 係視情況經選自 C_1-C_4 烷氧基、氰基、 NO_2 、鹵素、三氟甲基及三氟甲氧基之第一取代基取代且視情況進一步經選自由鹵素組成之群之第二取代基取代的苯基 ；

R^3 係氫、鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基或 C_2-C_6 炔基，其中 C_2-C_6 炔基視情況經羥基取代 ；

R^4 及 R^5 獨立地為氫或 C_1-C_4 烷基 ；

R^6 係氫或羥基 ； 或其醫藥上可接受之鹽 。

本發明亦提供如下式 I 化合物，其中 ；

Y 係 N 或 CR^6 ；

Z_1 及 Z_2 獨立地為 CR^3 或 N，限制條件為 Z_1 及 Z_2 二者不可均為 N ；

R^1 係 H 或 (C_1-C_4) 烷基 ；

R^2 係視情況經選自 C_1-C_4 烷氧基、氰基、 NO_2 、鹵素、三氟甲基及三氟甲氧基之第一取代基取代且視情況進一步經選自由鹵素組成之群之第二取代基取代的苯基 ；

R^3 係氫、鹵素或 C_3-C_6 環烷基 ；

R^4 及 R^5 獨立地為氫或 C_1-C_4 烷基 ；

R^6 係氫或羥基 ； 或其醫藥上可接受之鹽 。

本發明亦提供一種抑制哺乳動物 p70 S6 激酶方法，其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式 I 或 IA 之化合物或其醫藥上可接受之鹽 。

本發明亦提供一種抑制哺乳動物血管新生之方法，其包

括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

另外，本發明亦提供一種治療哺乳動物結腸腺癌之方法，其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

另外，本發明亦提供一種治療哺乳動物非小細胞肺癌之方法，其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供一種治療哺乳動物多形性膠質母細胞瘤之方法，其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物卵巢癌瘤之方法，其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物白血病之方法，其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物胰腺癌瘤之方法，其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明另外提供一種治療哺乳動物前列腺癌之方法，其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物乳房癌瘤之方法，

其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供一種治療哺乳動物淋巴管平滑肌增多症之方法，其包括對需要此治療之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供一種醫藥調配物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的組合。

本發明亦提供式I或IA之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於抑制p70 S6激酶之藥物。另外，本發明提供一種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於抑制哺乳動物之p70 S6激酶。進而言之，本發明提供一種適合於抑制p70 S6激酶之醫藥組合物，該醫藥調配物包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的組合。

本發明亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於抑制血管新生之藥物。另外，本發明提供一種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於抑制哺乳動物血管新生。進而言之，本發明提供一種適合抑制血管新生之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的組合。

本發明進一步提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療結腸腺癌之藥物。另外，本發

明提供一種用於治療哺乳動物結腸腺癌的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。進而言之，本發明提供一種適合治療結腸腺癌之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之組合。

本發明亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療非小細胞肺癌之藥物。另外，本發明提供一種用於治療哺乳動物非小細胞肺癌的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。進而言之，本發明提供一種適合治療非小細胞肺癌之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之組合。

本發明進一步提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療多形性膠質母細胞瘤之藥物。另外，本發明提供一種用於治療哺乳動物多形性膠質母細胞瘤的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。進而言之，本發明提供一種適合治療多形性膠質母細胞瘤之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之組合。

本發明進一步提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療卵巢癌之藥物。另外，本發明提供一種用於治療哺乳動物卵巢癌的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。進而言之，本發明提供一種適合治療卵巢癌之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可

接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之組合。

本發明進一步提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療白血病之藥物。另外，本發明提供一種用於治療哺乳動物白血病之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。進而言之，本發明提供一種適合治療白血病之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之組合。

本發明進一步提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療胰腺癌之藥物。另外，本發明提供一種用於治療哺乳動物胰腺癌的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。進而言之，本發明提供一種適合治療胰腺癌之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之組合。

本發明進一步提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療前列腺癌之藥物。另外，本發明提供一種用於治療哺乳動物前列腺癌的式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。進而言之，本發明提供一種適合治療前列腺癌之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之組合。

本發明進一步提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的

用途，其用於製造用於治療乳房癌瘤之藥物。另外，本發明提供一種用於治療哺乳動物乳房癌瘤之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。進而言之，本發明提供一種適合治療乳房癌瘤之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之組合。

本發明進一步提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療淋巴管平滑肌增多症之藥物。另外，本發明提供一種用於治療哺乳動物淋巴管平滑肌增多症之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。進而言之，本發明提供一種適合治療淋巴管平滑肌增多症之醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑之組合。

另外，本發明提供式I化合物在治療中之用途。

【實施方式】

以上各式中所用一般化學術語具有其常用含義。舉例而言，術語" C_1-C_4 烷基"係指具有1個至4個碳原子之直鏈或具支鏈、單價、飽和脂肪族鏈，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基和第三-丁基及諸如此類。同樣地，術語" C_1-C_3 烷基"包括甲基、乙基和異丙基及諸如此類。

本文所用術語" C_1-C_4 烷氧基"係指具有1個至4個碳原子且連接至一氧原子的直鏈或具支鏈烷基鏈。典型 C_1-C_4 烷氧基基團包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧

基、第三-丁氧基及諸如此類。

除非本文另有說明，否則本文所用術語"鹵素"係指氯、溴、碘或氟原子。

本文所用術語" C_3 - C_6 環烷基"意指包括碳及氫原子之完全飽和環且包括環丙基及環丁基。

本文所用術語" C_2 - C_6 炔基"係具有2個至6個碳原子及1個三鍵之直鏈或具支鏈炔基鏈，包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及諸如此類。

本發明之化合物係鹼且因此可與許多有機酸及無機酸中的任一種反應以形成醫藥上可接受之鹽且本發明包括式I或IA化合物之醫藥上可接受之鹽。本文所用術語"醫藥上可接受之鹽"係指實質上對活有機體無毒之式I化合物之鹽。此等鹽包含在Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)中所列示為熟習此項技術者已知的醫藥上可接受之鹽。氫氯酸鹽、甲磺酸鹽及甲苯磺酸鹽(亦稱作對-甲苯磺酸鹽)係較佳的鹽。氫氯酸鹽及甲苯磺酸鹽為最佳。

某些本發明化合物具有一個或多個對掌性中心且可以各種立體異構體構型存在。鑒於此等對掌性中心，本發明之化合物可作為外消旋異構體、對映異構體之混合物及個別對映異構體以及非對映異構體及非對映異構體之混合物出現。所有此等外消旋異構體、對映異構體及非對映異構體均屬於本發明之範圍。式I化合物之特定立體異構體及對映異構體可由一名普通技術者利用諸如彼等揭示於下列中者等熟知技術及方法來製備：J. Jacques等人，

"Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981及E.L. Eliel和S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994)及歐洲專利申請案第EP-A-838448號，在1998年4月29日出版。拆分方法之實例包括重結晶技術或對掌性層析。

熟習此項技術者亦應理解其中 R^1 係氫或其中 Z_1 或 Z_2 均為N之式I化合物可作為互變異構體存在。儘管互變異構體在結構上不同，但熟習此項技術者應理解該等可以平衡狀態存在且在普通條件下可容易且迅速地相互轉變。(參見March, **Advanced Organic Chemistry**，第3版，Wiley Interscience, New York, New York (1985)，第66-70頁；及Allinger, **Organic Chemistry**，第2版，Worth Publishers, New York, New York, (1976)，第173頁)。同樣地，以單獨的互變異構體形式表示式I化合物涵蓋個別互變異構體形式及其混合物。同樣地，式I化合物(其中，舉例而言， R^1 係氫)之命名(作為1H-咪唑或3H-咪唑)涵蓋兩種互變異構體形式。

某些類別之式I化合物係較佳p70 S6激酶抑制劑。下列各段闡述此等較佳類別：

- a) Y係 CR^6 ；
- b) Y係CH；
- c) R^1 係H；
- d) R^1 係 CH_3 ；
- e) Z_1 係 CR^3 ；

- f) Z_1 係 CH ;
- g) Z_2 係 N ;
- h) R^2 係經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之第一取代基取代且視情況進一步經作為鹵素之第二取代基取代的苯基 ;
- i) R^2 係經選自鹵素及三氟甲基之第一取代基取代且進一步經作為鹵素之第二取代基取代的苯基 ;
- j) R^2 係在 3 位或 4 位經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之第一取代基取代且視情況進一步經作為鹵素之第二取代基取代的苯基 ;
- k) R^2 係在 3 位或 4 位經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之第一取代基取代且進一步經作為鹵素之第二取代基取代的苯基 ;
- l) R^2 係在 3 位經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之第一取代基取代且視情況進一步在 4 位經作為鹵素之第二取代基取代的苯基 ;
- m) R^5 係 H ;
- n) 該式 I 化合物係游離鹼 ;
- o) 該式 I 化合物係鹽 ;
- p) 該式 I 化合物係氫氟酸鹽 ;
- q) 該式 I 化合物係甲苯磺酸鹽 。

其他較佳式 I 化合物係彼等其中 Y 係 CR^6 且 R^1 係 H 或 CH_3 者。額外較佳式 I 化合物係彼等如下者：其中 Y 係 CR^6 且 R^1 係 H 或 CH_3 ；且 R^2 係經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之

第一取代基取代且視情況進一步經作為鹵素之第二取代基取代的苯基。

較佳式I化合物亦包括彼等如下者：其中Y係 CR^6 且 R^1 係H或 CH_3 ； R^2 係經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之第一取代基取代且視情況進一步經作為鹵素之第二取代基取代的苯基； R^5 係H； Z_1 係 CR^3 且 Z_2 係N。

其他較佳者係彼等如下式I化合物：其中Y係CH； R^1 係H或 CH_3 ； R^2 係經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之第一取代基取代且視情況進一步經作為鹵素之第二取代基取代的苯基； R^5 係H； Z_1 係CH；且 Z_2 係N。

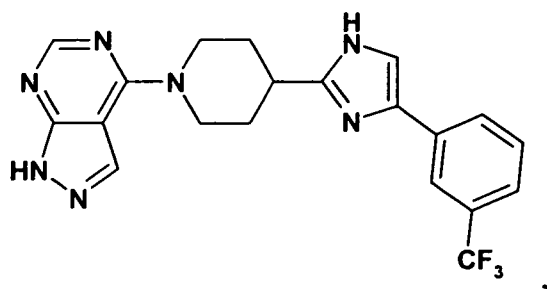
另外，較佳者係彼等如下式I化合物：其中Y係CH； R^1 係H或 CH_3 ； R^2 係經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之第一取代基取代且進一步經作為鹵素之第二取代基取代的苯基； R^5 係H； Z_1 係CH；且 Z_2 係N。

更佳式I化合物係彼等如下者：其中Y係CH； R^1 係H或 CH_3 ； R^2 係在3位經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之第一取代基取代且視情況進一步在第4位經作為鹵素之第二取代基取代的苯基； R^5 係H； Z_1 係CH；且 Z_2 係N。

另外，更佳式I化合物係彼等如下者：其中Y係CH； R^1 係H或 CH_3 ； R^2 係在3位經選自由鹵素及三氟甲基組成之群之第一取代基取代且進一步在4位經作為鹵素之第二取代基取代的苯基； R^5 係H； Z_1 係CH；且 Z_2 係N。

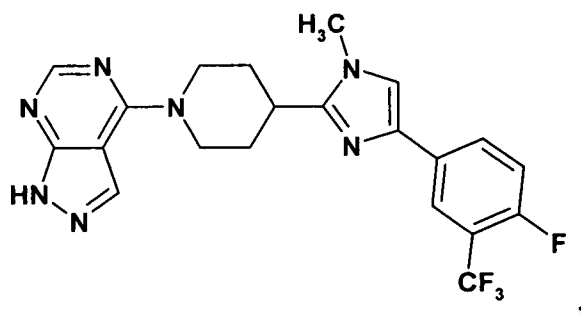
特別佳者係彼等如下式I化合物：其中Y係CH， Z_1 係CH且 Z_2 係N。

下列化合物 4-{4-[4-(3-(三氟甲基)-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶：



或其醫藥上可接受之鹽，為特別最佳者。

另外，化合物 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶：



或其醫藥上可接受之鹽亦為特別最佳者。

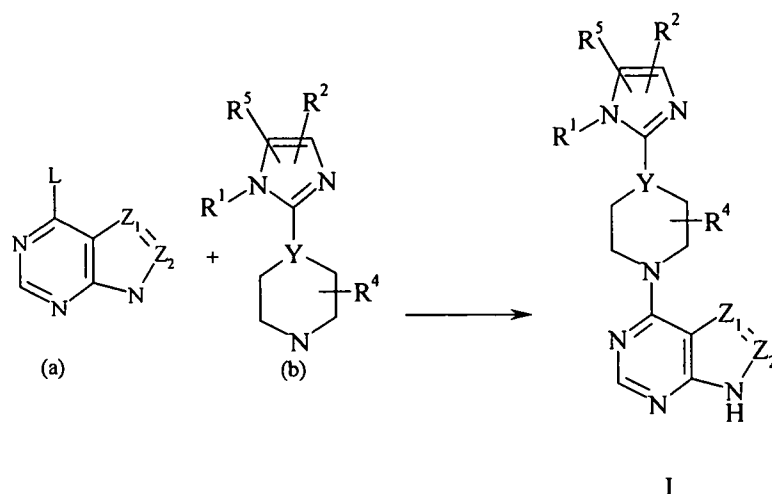
該等式 I 化合物係 p70 S6 激酶之抑制劑且因此可用於治療諸如下列等哺乳動物代謝疾病及病症：肥胖症、糖尿病、代謝症候群、胰島素抵抗、高血糖症、高氨基酸血症及高血脂症及增生型病症，尤其是多形性膠質母細胞瘤、結腸直腸癌、肝細胞癌、肺癌、乳癌、卵巢癌及腎細胞癌。另外，已經發現 p70 S6 激酶通路在諸如彼等與淋巴管平滑肌增多症 (LAM) 相關者等良性腫瘤細胞中被激活。參見 *Journal of Biological Chemistry*, 277:34, 30958-30967 (2002) 及 *Modern Pathology* 19, 839-846 (2006)。因此，p70

S6激酶抑制劑亦可用於治療LAM。p70 S6激酶之抑制劑亦為哺乳動物血管新生之有用的抑制劑。較佳地，擬治療之哺乳動物係人。

該等式I化合物可藉由一名普通技術者按照業內確定的技術及程序加以製備。更具體而言，式I化合物可按照在下文中所述反應圖、方法及實例中所述來製備。一名熟習此項技術者應理解：下列各反應圖之個別步驟可有所變化以提供式I或IA之化合物。一名普通業內人員可容易地獲得該等試劑及起始材料。除非另有說明，否則所有取代基係如先前所界定。為了清楚起見，某些取代基在下列各反應圖中已被消除且此並非意欲以任一方式限制該等反應圖之教示。

式I化合物可按照下列反應圖所示加以製備，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Z_1 、 Z_2 及Y係如先前所界定且L係適宜離去基團，例如，鹵素。

反應圖 1



使式(a)之經取代吡唑并嘓啶(或嘓呤或吡咯并嘓啶)化合

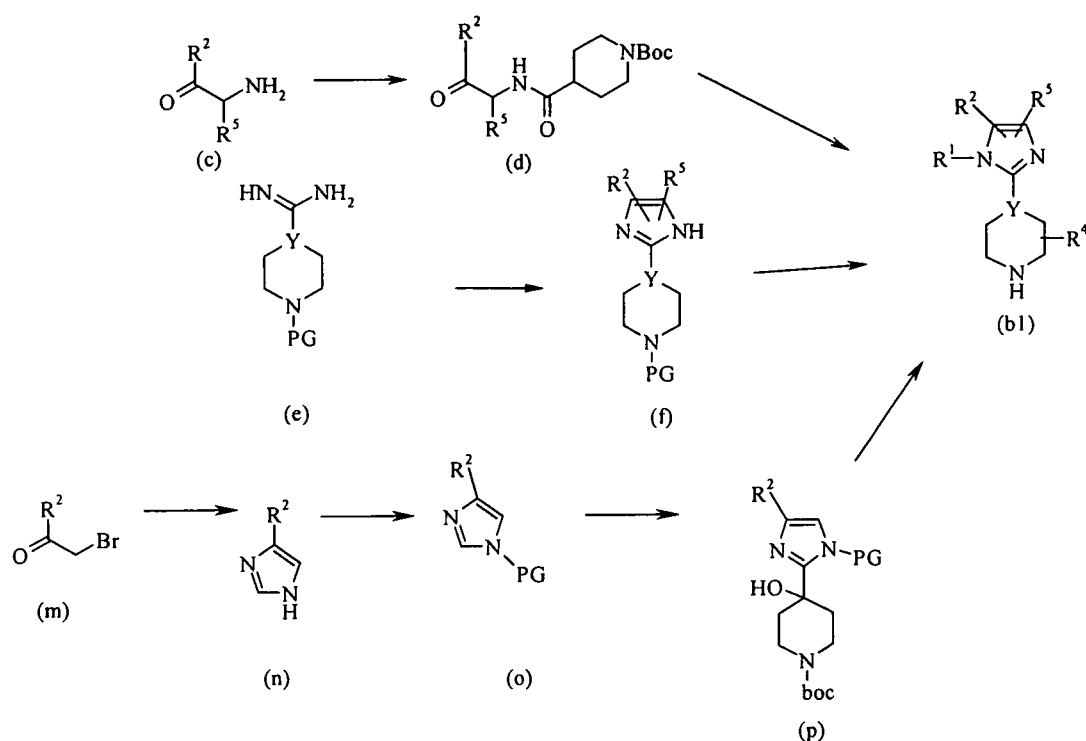
物與式(b)之經取代哌嗪或六氫吡啶反應以形成式I或IA之化合物。舉例而言，將式(a)化合物、哌嗪(b)及適宜鹼(例如，三乙胺、二異丙基乙基胺或N-甲基嗎啉)在適宜溶劑(例如，丙醇或異丙醇)中之溶液加熱至約70°C -100°C以提供式I或IA之化合物，隨後，可使用諸如層析等此項技術中熟知的技術來分離及(倘若必要且需要)純化該等化合物。

式(a)化合物有市售或可藉由熟習此項技術者已知的方法來合成。舉例而言，其中 Z_1 係 CR^3 且 Z_2 係N之式(a)化合物可藉由使別嘌吟醇與諸如磷醯氯等氯化劑反應並加熱至約80°C -90°C來製備。進而言之，倘若需要，則式(a)化合物可在業內熟知條件下經取代。舉例而言，其中 Z_1 或 Z_2 係 CR^3 之式(a)化合物在暴露於存於適宜溶劑或適宜溶劑之混合物(例如，乙腈及乙酸)中的適當氯化劑(例如，[1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮鎗二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)])時會經氯化。而且，可藉由業內已知方法來合成其中 R^3 係烷基或環烷基之式(a)化合物。舉例而言，於諸如LDA等強鹼存在下，使二氯嘧啶與環丙烷甲醛在諸如THF等溶劑中於冷卻溫度下反應以產生需要的醇。於氧化鉻(VI)存在下在0°C下於諸如丙酮等適宜溶劑中實施氧化反應，提供所需要的酮，隨後使該酮與水合肼在諸如THF等適宜溶劑中於室溫下反應以提供環烷基-取代之式(a)吡唑并嘧啶化合物。另外，產生其中 R^3 係炔基之化合物的方法為熟習此項技術者所知。舉例而言，使用肆(三苯基膦)鈀(0)($Pd(Ph_3P)_4$)作

為觸媒催化存於三乙胺及諸如DMF及/或THF等適宜溶劑中之經氯化式(a)三甲基甲矽烷基乙炔化合物以提供乙炔基取代之式(a)化合物。

可按照在下列反應圖中所示來製備需要的六氫吡啶/哌嗪化合物(b)，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及Y係如先前所述且PG係適宜保護基團。

反應圖 2

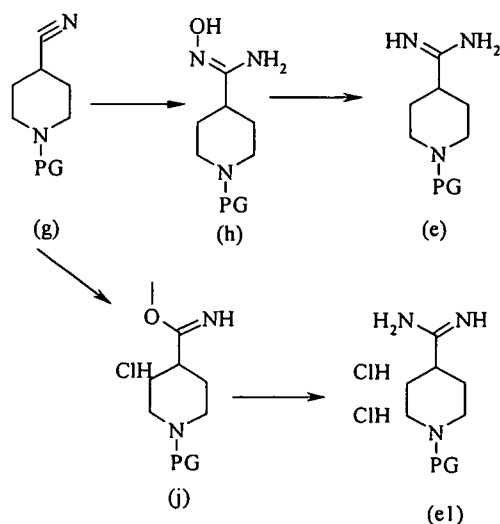


使胺(c)與經保護六氫吡啶在適宜偶合劑(例如，氯甲酸異丁基酯、氫氣酸1-乙基-3-[3-二甲基胺基丙基]-碳化二亞胺(EDC)或1-丙烷膦酸環狀酸酐(PPA))及適當鹼(例如，N-甲基嗎啉或三乙胺)存在下在適宜溶劑(例如，THF、二氯甲烷或N,N-二甲基甲醯胺(DMF))中於低溫下反應以形成式(d)之醯胺化合物。當在密封容器中將化合物(d)暴露於乙酸銨或氯化銨時，形成其中Y係 CR^6 之後續咪唑六氫吡啶

(b1)，或在壓力下暴露於微波加熱時形成其中R⁵係H之化合物。或者，可藉由使脘(e)與適當鹵素酮在諸如DMF或丙酮等適宜溶劑中於諸如碳酸鉀或碳酸鈉等鹼存在下反應，繼而在熟習此項技術者熟知的條件下實施去保護來形成式(b1)之化合物。亦可藉由在加熱時使式(m)溴苯乙酮與甲醯胺反應來合成式(b1)之羥基六氫吡啶。隨後向諸如THF等適宜溶劑中添加咪唑(n)，冷卻並在氫化鈉存在下用諸如2,2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基-甲基氯等氮保護基團處理之同時使該反應混合物升溫至室溫以提供式(o)之中間體。隨後可在諸如THF等惰性溶劑中在低溫下及在惰性氛圍中用諸如正-丁基鋰等金屬化劑處理後續經保護咪唑。用經適當取代之六氫吡啶酮處理此混合物並使之升溫至室溫約1 h以獲得(p)型化合物。用諸如1 N HCl等水性酸在高溫下處理中間體(p)，獲得(b1)。

可按照在反應圖3中所述合成需要的脘，其中PG係適宜保護基團：

反應圖3



自脛可容易地產生脛(e)。更具體而言，使溶於諸如水等適宜溶劑中之氫氯酸羥基胺與氫基六氫吡啶(g)於諸如碳酸鈉等鹼存在下在適宜溶劑中(例如，在甲醇中)反應並暴露於熱以提供羥基甲脛基-六氫吡啶(h)。隨後藉由鈀觸媒於乙酸酐存在下在壓力下氫化存於諸如乙酸等適宜溶劑中之羥基甲脛基六氫吡啶(h)以提供脛(e)。

或者，藉由將氫基六氫吡啶(g)溶於諸如甲醇等適宜溶劑中，冷卻，隨後與氯化氫氣體反應來形成甲亞胺酸(j)。隨後藉由用存於甲醇中之氫來處理甲亞胺酸(j)，隨後向該混合物中通入氫氣達飽和來產生脛。

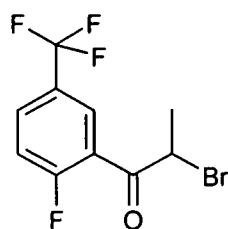
熟習此項技術者應理解並非式I化合物之所有取代基可承受合成該等化合物所用某些反應條件。此等部分在該合成中可在便捷點引入或可按照需要或期望經保護且隨後實施去保護。熟習此項技術者亦應理解該等保護基團可在合成本發明化合物之任一便捷點去除。用於導入及去除氫保護基團之方法為此項技術所熟知；參見，例如，Greene and Wuts, **Protective Groups in Organic Synthesis**, 第3版, John Wiley and Sons, New York, 第7章(1999)。進而言之，熟習此項技術者應理解：在許多情況下，其中導入各部分之順序並非是關鍵的。產生式I化合物所需各步驟之特定順序取決於所合成特定化合物、起始化合物及經取代部分之相對不穩定性。

在各實例及分析中所用各縮寫、符號及術語具有下列含義：BuOH=丁醇，DCM=二氯甲烷，DMF=N,N-二甲基甲

醯胺，EtOAc=乙酸乙酯，EtOH=乙醇，MeOH=甲醇，Pd(OH)₂/C=碳載氫氧化鈣 (Pearlman's 觸媒)，h=小時，LDA=二異丙基醯胺鋰，EDCI=氫氣酸 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺，Et₂O=二乙醚，Et₃N (或 TEA)=三乙胺，NaBH(OAc)₃=三乙醯氧基硼氫化鈉，TBAF=四丁基氟化銨，Tf₂O=三氟甲烷磺酸酐，THF=四氫呋喃。

製備 1

2-溴-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮



邊攪拌邊向 2-氟-5-(三氟甲基)苯丙酮 (5 g, 22.03 mmol) 存於二氯甲烷 (80 mL) 之溶液中緩慢地添加溴 (3.34 g, 0.95 當量) 存於二氯甲烷 (80.00 mL) 中之溶液以便溴之褐色恰好消失。用飽和 NaHCO₃ 洗滌該反應混合物，經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮以提供 6.22 g 粗製材料。

MS(ES): m/z=301.2 [M+2H]。

製備 2-5-D 之化合物基本上可按照製備 1 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS(ES): m/z [M+2H] |
|----|-----------------------------|--------------------|
| 2 | 2-溴-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮 | 301.2 |
| 3 | 2-溴-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙酮 | 285.2 |
| 4 | 2-溴-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙酮 | 287.2 |
| 5 | 2-溴-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙酮 | 287.2 |

| 製備 | 化合物 | MS(ES): m/z [M+2H] |
|-----|-------------------------|-----------------------|
| 5-A | 2-溴-1-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮 | 281 |
| 5-B | 2-溴-1-(3-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮 | 281.2 |
| 5-C | 2-溴-1-(3-氯-4-氟苯基)-丙-1-酮 | 265.2 |
| 5-D | 2-溴-1-(3-氟苯基)-丙-1-酮 | 231.2 |

製備 6

氫氣酸 2-胺基-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酮

向六亞甲基四胺(HMTA)(5.80 g, 41.3 mmol)存於四氯化碳(100 mL)之溶液中添加 3-(三氟甲基)溴苯乙酮(10 g, 37.4 mmol)。在室溫下攪拌過夜。過濾出沉澱並將濾餅懸浮於乙醇(200 mL)中。用濃氫氣酸(28 mL)稀釋該混合物並在室溫下將該混合物攪拌過夜。過濾出沉澱並在真空中濃縮濾液以獲得灰白色固體。自熱的 1% 濃氫氣酸存於 2-丙醇中之混合物重結晶該等固體，注意不要冷卻至低於室溫以提供氫氣酸 2-胺基-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酮(7.67 g, 86%)。

MS(APCI): m/z=204 [M+H]。

製備 7-16 之化合物基本上可按照製備 6 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|----|----------------------------|---|
| 7 | 氫氣酸 2-胺基-1-(4-(三氟甲基)-苯基)乙酮 | MS (APCI): m/z=204 [M+H] |
| 8 | 氫氣酸 2-胺基-1-苯基乙酮(用熱丙醇滴定) | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ8.80-8.10 (br s, 3H), 8.02 (dd, J=1.0, 8.5 Hz, 2H), 7.75-7.72(m, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 4.59 (s, 2H) |

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|----|------------------------------|---|
| 9 | 氫氨酸2-胺基-1-(4-氟-苯基)乙酮 | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 4.59 (s, 2H) |
| 10 | 氫氨酸2-胺基-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酮 | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.44-8.35 (m, 2H), 7.98-7.80 (m, 1H), 5.11-4.90 (m, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H) |
| 11 | 氫氨酸2-胺基-1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酮 | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.55-8.40 (br s, 2H), 8.15 (d, $J=18$ Hz, 2H), 7.98-7.80 (m, 1H), 5.11-4.90 (m, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H) |
| 12 | 氫氨酸2-胺基-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙酮 | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ : 3.93 (2H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.18 (3H, s). |
| 13 | 氫氨酸2-胺基-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙酮 | MS(ES): $m/z=238.2$ [M+H] |
| 14 | 氫氨酸2-胺基-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-乙酮 | MS(ES): $m/z=222.2$ [M+H] |
| 15 | 氫氨酸3-(2-胺基-乙醯基)-苄腈 | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ : 4.62 (2H, s), 7.81-7.77 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.56 (3H, s). |
| 16 | 氫氨酸4-(2-胺基-乙醯基)-苄腈 | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ : 4.62 (2H, s), 8.06 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.16 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.54 (3H, s). |

製備 17

2-胺基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酮

向3-(三氟甲氧基)-溴苯乙酮(2.17 g, 7.66 mmol)存於甲醇(20 mL)之溶液中添加疊氮化鈉(583 mg, 8.96 mmol)。在室溫下攪拌2 h。在真空中濃縮該混合物。將殘留物溶於EtOAc (20 mL)中並用水(10 mL)洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有

機層、過濾並在真空中濃縮濾液以提供2-疊氮基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酮(1.70 g, 91%)。¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.55 (s, 2H)。

向2-疊氮基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酮(1.70 g, 6.93 mmol)存於乙醇(15 mL)之充氮溶液中添加碳載鈀(720 mg, 10% Pd/C, 50重量%水)。向該燒瓶中通入氮(氣球)。在室溫下攪拌過夜。經由Celite®過濾該混合物, 用乙醇(3×30 mL)沖洗該Celite®並在真空中濃縮濾液以提供粗製2-胺基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酮(1.56 g, 88%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.56 (br s, 2H), 8.07 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 4.63 (s, 2H)。

製備 18

2-胺基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮甲苯-4-磺酸鹽

向2-溴-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮(2.78 g; 1.00 當量; 9.30 mmols)存於四氫呋喃(15 mL)之溶液中添加一份疊氮化鈉(640.94 mg; 1.05 當量; 9.76 mmols)。將該混合物在室溫下攪拌過夜。過濾出固體並用THF洗滌。在20 °C下, 向三苯基膦(1.06 當量; 9.86 mmols; 2.61 g)及對-甲苯磺酸(2.2 當量; 20.47 mmols; 3.56 g)存於四氫呋喃(15 mL)之溶液中添加粗製疊氮化物(1.00 當量; 9.30 mmols; 2.43 g)。將該混合物攪拌過夜。過濾出固體, 隨後用THF洗滌以獲得920 mg (24%)標題化合物。

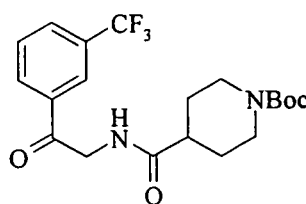
MS(ES): m/z=236.2 [M+H]。

製備 18A 至 18-D 之化合物基本上可按照製備 18 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS(ES): m/z [M+H] |
|------|----------------------------------|-------------------|
| 18-A | 2-胺基-1-(4-三氟甲基苯基)-丙-1-酮甲苯-4-磺酸鹽 | 217.2 |
| 18-B | 2-胺基-1-(3-三氟甲基苯基)-丙-1-酮甲苯-4-磺酸鹽 | 217 |
| 18-C | 2-胺基-1-(3-氯-4-氟苯基)-丙-1-酮甲苯-4-磺酸鹽 | 210 |
| 18-D | 2-胺基-1-(3-氟苯基)-丙-1-酮甲苯-4-磺酸鹽 | 167 |

製備 19

4-(2-氧代基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯



在 -10°C 下向 1-(第三-丁氧基羰基)六氫吡啶-4-甲酸 (11.2 g, 48.8 mmol) 存於 THF (400 mL) 之溶液中添加 N-甲基嗎啉 (13.0 mL, 118 mmol) 並攪拌 5 min。添加氯甲酸異丁基酯 (5.1 mL, 38.8 mmol) 並在 -10°C 下持續攪拌 2 h。添加氫氯酸 2-胺基-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酮 (9.35 g, 39.0 mmol) 並繼續攪拌 1 h。向該混合物中添加二氯甲烷 (500 mL) 並過濾。用飽和碳酸氫鈉水溶液 (400 mL) 洗滌該濾液並在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (330 g RediSep 管柱, 藉助 0% 至 100% 之乙酸乙酯: 己烷梯度, 6.0 L 進行洗脫) 純化該殘留

物以提供 4-(2-氧代基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (9.72 g, 60%)。

MS (APCI): $m/z=315$ $[M-C_5H_8O_2+H]^+$ 。

製備 20-25 之化合物基本上可按照製備 19 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 MS(APCI) |
|----|---|-------------------------------|
| 20 | 4-(2-氧代基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | $m/z=315$ $[M-C_5H_8O_2+H]^+$ |
| 21 | 4-(2-氧代基-2-苯基乙基胺基甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | $m/z=247$ $[M-C_5H_8O_2+H]^+$ |
| 22 | 4-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | $m/z=280$ $[M-C_5H_8O_2+H]^+$ |
| 23 | 4-(2-(2,4-二氯苯基)-2-氧代乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | $m/z=315$ $[M-C_5H_8O_2+H]^+$ |
| 24 | 4-(2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | $m/z=433$ $[M+H]$ |
| 25 | 4-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | $m/z=433$ $[M+H]$ |

製備 26

4-(2-氧代基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

在 0°C 下，向 2-胺基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酮 (1.56 g, 6.10 mmol) 及 1-(第三-丁氧基羰基)六氫吡啶-4-甲酸 (1.66 g, 7.24 mmol) 存於 CH_2Cl_2 (15 mL) 之溶液中添加三乙胺 (1.1 mL, 7.89 mmol) 及 氫氣酸 1-(3-二甲基胺基丙

基)-3-乙基碳化二亞胺(EDC)(1.51 g, 7.87 mmol)。在0°C下攪拌3 h, 隨後在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮該混合物。藉由矽膠層析(80 g SiO₂, 用50%乙酸乙酯/己烷, 1 L洗脫)純化該殘留物以提供4-(2-氧代基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(1.50 g, 57%)。

MS (APCI): $m/z=331$ [M-C₅H₈O₂+H]⁺。

製備 27

4-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

在室溫下向2-胺基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮甲苯-4-磺酸鹽(900 mg; 1.00當量; 2.21 mmoles)及1-Boc-六氫吡啶-4-甲酸(Boc-Inp-OH)(613.96 mg, 1.20當量; 2.65 mmoles)之混合物中添加二甲基甲醯胺(20 mL)。在0°C下向以上溶液中依次添加N-甲基嗎啉(6.00當量; 13.26 mmoles; 1.46 mL)以及1-丙烷膦酸環狀酸酐(1.50當量; 3.31 mmoles; 862.14 μL)。將該混合物升溫至室溫同時攪拌一小時。用EtOAc稀釋該混合物, 用水、1 M檸檬酸、水、飽和NaHCO₃及飽和氯化鈉水溶液洗滌且經Na₂SO₄乾燥。藉由溶於CH₂Cl₂中, 裝載至矽膠管柱上並用EtOAc洗脫來純化殘留物以獲得500mg (51%)標題化合物。

MS(ES): $m/z=445.2$ [M-H]。

製備 28-32之化合物基本上可按照製備 27中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS(ES) |
|------|---|----------------------------------|
| 28 | 4-[2-(4-氟基-苯基)-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | m/z=372 [M ⁺ +H] |
| 29 | 4-[2-(3-氟基-苯基)-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | m/z=372 [M ⁺ +H] |
| 30 | 4-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | m/z=449 [M ⁺ +H] |
| 31 | 4-[2-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | m/z=433 [M ⁺ +H] |
| 32 | 4-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | m/z=433 [M ⁺ +H] |
| 32-A | 4-(1-氧代基-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-基胺基甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | m/z=428.2 [M ⁺ +H] |
| 32-B | 4-(1-氧代基-1-(3-(三氟甲基)苯基)丙-2-基胺基甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | m/z=428 [M ⁺ +H] |
| 32-C | 4-(1-氧代基-1-(3-氟-4-氟苯基)丙-2-基胺基甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | m/z=412 [M ⁺ +H] |
| 32-D | 4-(1-氧代基-1-(3-氟苯基)丙-2-基胺基甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | m/z=378 [M ⁺ +H] |

製備 33

4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶

在 CEM Discover 微波裝置中於 300W、120°C 及 200 PSI 下將 4-(2-氧代基-2-(3-(三氟甲基)苯基)-乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (2.5 g, 6.09 mmol) 及 NH₄Cl

(1.68 g, 31.4 mmol)存於乙醇(20 mL)之混合物微波加熱16 h。將該混合物冷卻至室溫。利用相同微波及加熱過程藉助第二份4-(2-氧代基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基胺基甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(2.35 g, 5.67 mmol)及NH₄Cl (1.8 g, 33.6 mmol)存於乙醇(20 mL)中之混合物重複該程序。將該混合物冷卻至室溫。在微波裝置中於300W、160°C及200 PSI下對第三份4-(2-氧代基-2-(3-(三氟甲基)苯基)-乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(2.0 g, 4.82 mmol)及NH₄Cl (1.34 mg, 25.0 mmol)存於乙醇(15 mL)之混合物重複以上程序12 h。將該混合物冷卻至室溫。混合各批料，吸附至矽膠上並在真空中濃縮。藉由矽膠層析(120 g RediSep管柱，藉助0%至100%之CMA:二氯甲烷梯度，3 L洗脫)純化該殘留物以提供4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶(3.40 g, 75%)。

MS (APCI): m/z=296 [M+H]。

製備 34-35 之化合物基本上可按照製備 33 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|----|----------------------------------|--------------------------|
| 34 | 4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 | MS (APCI): m/z=296 [M+H] |
| 35 | 4-(4-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 | MS (ES): m/z=296 [M+H] |

製備 36

氫氣酸 4-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶

在 Personal Chemistry 微波儀中在 300W、160°C 及 14 bar 下將 4-(2-氧代基-2-苯基乙基胺基甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (1.0 g, 2.88 mmol) 及 NH₄Cl (0.462 g, 8.65 mmol) 存於乙醇 (12 mL) 之混合物微波加熱 11 h。將該混合物冷卻至室溫，添加矽膠 (5 mL) 並在真空中濃縮該混合物。藉由矽膠層析 (80 g RediSep 管柱，藉助 0% 至 100% 之 CMA/二氯甲烷梯度進行洗脫 60 min, 60 mL/min) 純化該殘留物以提供灰白色固體狀 4-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 (0.418 g, 64%)。向二氯甲烷 (15 mL) 及濃氫氯酸 (28 μL) 中添加 4-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 (0.060 g, 0.26 mmol)。將該混合物攪拌 45 min，隨後在真空中濃縮該混合物以提供氫氯酸 4-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 (0.070 g, 99%)。

MS (APCI): $m/z=228$ [M+H]。

製備 37 之化合物基本上可按照製備 36 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|----|---------------------------------|----------------------------|
| 37 | 氫氯酸 4-(4-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 | MS (APCI): $m/z=262$ [M+H] |

製備 38

氫氯酸 4-(4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶

在 Personal Chemistry 微波儀中在 300W、160°C 及 14 bar 下將 4-(2-氧代基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (1.7 g, 3.92 mmol) 及 NH₄Cl (0.579 g, 10.8 mmol) 存於乙醇 (17 mL) 之混合物微波加熱

12 h。將該混合物冷卻至室溫並添加矽膠(20 g)。藉由矽膠層析(330 g RediSep管柱，藉助0%至100%之CMA/二氯甲烷梯度洗脫30 min並在100% CMA下再保持30 min，100 mL/min)純化該殘留物以提供4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶(600 mg，51%)。MS (APCI): $m/z=314$ [M+H]。

將4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶(250 mg，0.80 mmol)懸浮於甲醇(20 mL)中並添加氯化氫(2 M，存於二乙醚中，0.798 mL，0.80 mmol)。在室溫下攪拌30 min。在真空中濃縮該混合物並添加水(15 mL)及乙腈(5 mL)。凍乾該混合物以提供灰白色固體。在真空中於100°C下將該固體乾燥2 h，以提供灰白色固體狀氫氯酸4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶(220 mg，79%)。

MS (APCI): $m/z=314$ [M+H]。

製備 39

氫氯酸4-(4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶

在CEM Discover微波儀中在300W、120°C及200 PSI下，於最大功率時將4-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基胺基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(517 mg，1.19 mmol)及NH₄Cl(350 mg，6.54 mmol)存於乙醇(2 mL)之混合物微波加熱12 h。將該混合物冷卻至室溫並添加矽膠(~5 g)。藉由矽膠層析(40 g RediSep管柱，藉助0%至100%之CMA/二氯甲烷梯度洗脫60 min，40 mL/min)純化該殘留物

以提供灰白色固體狀 4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 (228 mg, 61%)。MS (APCI): $m/z=314$ [M+H]。

將該產物 (29 mg) 溶於甲醇 (2 mL) 中並添加氯化氫 (2 M, 存於二乙醚中, 95 μ L) 且在室溫下攪拌 30 min。在真空中濃縮該混合物, 添加水 (10 mL) 並凍乾以獲得灰白色固體狀 4-(4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 (29 mg)。

MS (APCI): $m/z=314$ [M+H]。

製備 40

4-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶

向乙酸銨 (1.40 g, 18.1 mmol) 及冰醋酸 (10 mL) 之混合物中添加 4-(2-氧代基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基胺基甲醯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (1.50 g, 3.48 mmol) 並在回流下加熱 15 h。將該混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯 (50 mL) 中並用飽和 NaHCO_3 調節至 pH 8。用乙酸乙酯 (2 \times 50 mL) 萃取水性層。組合各有機層, 乾燥 (Na_2SO_4)、過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (80 g, 藉助 10% 至 20% 之甲醇/乙酸乙酯梯度洗脫, 1.5 L) 純化該殘留物以提供 4-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 (491 mg, 45%)。

MS (APCI): $m/z=312$ [M+H]。

製備 41

4-(N-羥基甲脒基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

將氫氣酸羥基胺(1.65 g ; 4.99當量 ; 23.74 mmols)溶於水(5 mL)中並添加碳酸鈉(2.53 g ; 23.87 mmols)。將4-氨基-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(1 g ; 1.00當量 ; 4.76 mmols)(Astatech)置於小瓶中並溶於甲醇(6 mL ; 148.25 mmols)中，隨後添加至含有羥基胺之燒瓶中。邊攪拌便將該混合物加熱至回流並保持3 h。藉由蒸發去除甲醇並用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水性層。用水(1×100 mL)洗滌合併有機部分，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮成白色固體。在低壓下乾燥以獲得1.05 g (91%)白色固體狀標題化合物。

LCMS: $m/z=188.2$ [M-tBu, M+H]

製備 42

4-甲脒基-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

將4-(N-羥基甲脒基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(9.7 g 1.00當量 ; 39.9 mmols)溶於甲醇(300 mL)中並添加乙酸(2當量 , 79.73 mmols ; 4.6 mL)及經甲醇洗滌之拉尼鎳(Raney Nickel)(2.7 g)。將該反應物加熱至50°C，隨後用1 ATM氫氣實施氫化4.5小時。經由矽藻土過濾該反應混合物並在低壓下濃縮。將固體懸浮於二乙醚中，過濾並在低壓下乾燥以獲得10.39 g 4-甲脒基-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯。

MS (ES): $m/z=228$ [M+H]。

製備 43

4-甲脒基-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯乙酸鹽

向存於乙酸(15 mL; 261.77 mmols)及乙酸酐(0.5 mL; 5.29 mmols)中之4-(N-羥基甲脒基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(805 mg; 1.00當量; 3.31 mmols)添加10% Pd/C(0.079 g; 37.12 μ moles)。在室溫、20 PSI下，實施氫化7小時。向該燒瓶中通入氮以提供1.2 g泡沫。用乙腈濕磨並過濾以提供270mg (28%)白色固體狀產物。

MS (ES): $m/z=228.0$ [M+H]。

製備 44

4-[4-(3-氯苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

將4-二胺基甲基-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯乙酸鹽(685 mg; 1.00當量; 2.38 mmols)懸浮於二甲基甲醯胺(10 mL; 129.33 mmols)中並添加粉末狀碳酸鉀(1400 mg; 10.13 mmols)。在室溫下，攪拌10分鐘，隨後在室溫下向該脒中逐滴添加溶於4 mL DMF中之2-溴-1-(3-氯-苯基)-乙酮(1400 mg; 6.00 mmols)。在3 h後，用乙酸乙酯稀釋該反應物並用50%碳酸氫鈉水溶液洗滌。用硫酸鈉乾燥有機層，過濾並濃縮為粗製油狀物。使用ISCO層析(經biotage 40 M管柱，藉助DCM至6% MeOH/DCM之梯度洗脫)進行純化。濃縮適當部分以獲得產率為20%之4-[4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯。MS (ES): $m/z=262.0$ [M+H]。

將4-[4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(171 mg; 472.54 μ moles)溶於二氯甲烷(3 mL; 46.80 mmols)中並在室溫下緩慢地添加氯化氫(4 mL;

16.00 mmols)(4 M HCl, 存於二噁烷中)。將該溶液攪拌 1 h。在真空中 (2×DCM) 濃縮以獲得 4-[4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶氫氯酸鹽。

MS (ES): $m/z=262.0$ [M+H]。

製備 45-47 之化合物基本上可按照製備 44 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS (ES): $m/z=$ [M+H] |
|------|--|--------------------------|
| 45 | 4-[4-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶氫氯酸鹽 | 264.0 |
| 46 | 氫氯酸 4-[4-(3-氯-5-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 280.0 |
| 47 | 氫氯酸 4-[4-(3-硝基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 273.2 |
| 47-A | 4-(4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | 408.0 |

製備 48

向存於四氫呋喃 (435 mL) 之 2%(v/v) 乙酸中添加 4-氟基六氫吡啶 (7.19 g; 1.00 當量; 65.269 mmols); 苯甲醛 (1.05 當量; 68.533 mmols; 7.0 mL) 隨之三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.3 當量, 84.85 mmols; 18.73 g) 並迅速地攪拌直至完全混合。用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸氫鈉、飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、在低壓下蒸發以獲得 13.0 g 油狀物。溶於醚 (~300 mL) 中, 過濾並緩慢地添加 60 mL 1 M HCl (存於醚中)。在冰浴中冷卻。過濾, 用醚沖洗, 在真空下乾燥並收集 13.616 g (57.51 mmol, 88%) 1-

苜基-六氫吡啶-4-甲腈。

MS (ES): $m/z=201$ [M+H]。

製備 49

氫氣酸 1-苜基-六氫吡啶-4-甲亞胺酸甲基酯

將氫氣酸 1-苜基-六氫吡啶-4-甲腈 (1.00 當量 ; 57.3 mmoles ; 13.57 g) 溶於 75 mL MeOH 中並在冰浴中冷卻。用 HCl 氣體飽和 25 分鐘，隨後去除冰浴並攪拌 3 小時。在低壓下蒸發以獲得 17.47 g (65.0 mmol, 113%) 氫氣酸 1-苜基-六氫吡啶-4-甲亞胺酸甲基酯。

MS (ES): $m/z=233$ [M+H]。

製備 50

二氫氣酸 1-苜基-六氫吡啶-4-甲脒

將氫氣酸 1-苜基-六氫吡啶-4-甲亞胺酸甲基酯 (17.47 g 1.00 當量 ; 65 mmoles) 溶於存於甲醇 (~350 mL) 之 2M 氫中。用氫氣飽和 15 min。攪拌 18 小時並蒸發。用乾燥甲醇共蒸發。在高真空下乾燥以獲得 18.29 g (63.03 mmol, 97%) 淺黃色固體狀二氫氣酸 1-苜基-六氫吡啶-4-甲脒。

MS (ES): $m/z=218$ [M+H]。

製備 51

1-苜基-4-[5-(3-氯-4-氯-苜基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶

將二氫氣酸 1-苜基-六氫吡啶-4-甲脒 (2 g ; 1.00 當量 ; 6.89 mmoles) 溶於二甲基甲醯胺 (90 mL) 中。添加粉末狀碳酸鉀 (4 當量 ; 27.56 mmoles ; 3.8095 g) 並升溫至 ~45°C。經 40 分鐘逐滴添加存於 8 mL DMF 中之 3-氯-4-氯-溴苜乙酮

(2.00當量；13.782 mmols；3.5366 g)。用50 mL乙酸乙酯稀釋，攪拌5 min並過濾。蒸發並藉助乙酸乙酯/飽和碳酸氫鈉分層，依次用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層。用MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至紅色泡沫。藉由急驟矽膠及0-10% MeOH/CAN純化。彙集各部分以獲得1.9772 g (5.346 mmol, 78%) 1-苄基-4-[5-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶。

MS (ES): $m/z=370$ [M+H]。

製備52-53之化合物基本上可按照製備51中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS (ES): $m/z=[M+H]$ |
|----|---------------------------------------|----------------------|
| 52 | 1-苄基-4-[5-(3,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 368 |
| 53 | 1-苄基-4-[4-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 336.0 |

製備54

二氫氯酸4-[5-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶

將1-苄基-4-[5-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶(1.00當量；1.595 mmols；590 mg)、N,N,N',N'-四甲基-1,8-萘二胺(1當量；1.595 mmols；341.8 mg)溶於1,2-二氯乙烷(12 mL)中並在冰浴中冷卻。添加氯甲酸1-氯乙基酯(3當量；4.785 mmols；517 μ L)並升溫至回流達1小時。冷卻至RT並經由1 cm矽膠過濾塞過濾，用DCM沖洗。蒸發以獲得760 mg泡沫。溶於MeOH中並加熱至回流6小時。蒸

發以獲得 556.3 mg (99%) 黃色泡沫狀二氫氯酸 4-[5-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶。

MS (ES): $m/z=280$ [M+H]。

製備 55-56 之化合物基本上可按照製備 54 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS (ES): $m/z=[M+H]$ |
|----|---|----------------------|
| 55 | 二氫氯酸 4-[5-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 330 |
| 56 | 二氫氯酸 4-[5-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 297 |

製備 57

4-[4-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶

在 30°C 及 60 PSI 下將存於 20% Pd(OH)₂/C (Pearlman's 觸媒)(0.15gm) 中之 1-苄基-4-[4-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶在 125 mL 2B EtOH 中氫化 23 h。過濾並濃縮以獲得油狀標題化合物。

MS (ES): $m/z=246.0$ [M+H]。

製備 58-59 之化合物基本上可按照製備 57 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS (ES): $m/z=[M+H]$ |
|----|---|----------------------|
| 58 | 4-[4-(4-M 乙氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 258.0 |
| 59 | 4-[4-(3,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 (NH ₄ CO ₂) | 264.0 |

製備 60

4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

在氮氣氛下向 CH_2Cl_2 (25 mL) 及 THF (25 mL) 之溶液中依次添加 4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 (795 mg, 2.69 mmol) 以及三乙胺 (0.985 mL, 5.64 mmol) 及二碳酸二第三丁基酯 (650 mg, 2.96 mmol)。將該混合物在室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮該混合物並藉由矽膠層析 (120 g RediSep 管柱, 藉助 0% 至 100% 之乙酸乙酯/己烷的梯度洗脫, 經過 35 min, 85 mL/min) 純化該殘留物以提供灰白色固體狀 4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (550 mg, 51%)。

MS (APCI): $m/z=396$ [M+H]。

製備 61 之化合物基本上可按照製備 60 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|----|---|-----------------------------|
| 61 | 4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS (APCI): $m/z=396$ [M+H]. |

製備 62

4-(1-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

向二乙醚 (100 mL) 中添加 4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (540 mg, 1.36 mmol) 並冷卻至 0°C 。向該混合物中依次添加氫化鈉 (55 mg, 1.5 mmol, 60%, 存於礦物油中) 以及碘甲烷 (0.142

mL, 2.72 mmol)。將該混合物在0°C下攪拌1 h並升溫至室溫。添加THF (40 mL)並將該混合物攪拌12 h。濃縮該混合物並藉由矽膠層析(120 g RediSep管柱, 藉助0%至100%之乙酸乙酯:己烷梯度洗脫, 經過40 min, 85 mL/min)純化該殘留物以提供4-(1-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(425 mg, 76%)。

MS (APCI): $m/z=410$ [M+H]。

製備63之化合物基本上可按照製備62中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|------|---|----------------------------|
| 63 | 4-(1-甲基-4-(4-(三氟甲基)-苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS (APCI): $m/z=410$ [M+H] |
| 63-A | 4-(4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS(ES): $m/z=422$ (M+H) |

製備 64

二氫氯酸 4-(1-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶

在0°C及氮氣氛下, 向4-(1-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(400 mg, 1.10 mmol)存於CH₂Cl₂ (10 mL)之溶液中添加氯化氫(4 M, 存於1,4-二噁烷中, 5 mL, 20 mmol)並攪拌2 h。在真空中濃縮該混合物以提供二氫氯酸4-(1-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶(435 mg, >99%)。MS (APCI): $m/z=310$ [M+H]。

製備65之化合物基本上可按照在製備64中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|----|---|--------------------------|
| 65 | 二氫氯酸4-(1-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 | MS (APCI): m/z=310 [M+H] |

製備 66

4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

向4-(2-氧代基-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙基氨基甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(600 mg, 1.00 當量; 1.39 mmoles)存於1-丁醇(7 mL)之溶液中依次添加乙酸銨(3.24 g, 41.63 mmoles)以及三乙胺(1當量; 193.40 μ L)。將該混合物在160 $^{\circ}$ C下於密封試管中攪拌2小時。藉由用甲苯及CH₂Cl₂共蒸發來在真空中去除溶劑。將殘留物重新溶於EtOAc中, 用水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由矽膠層析純化殘留物, 用EtOAc: 己烷(6:4)洗脫以獲得280 mg (49%產率)標題化合物。

LCMS: MS(IS): m/z=314.2 [M+H]。

製備 67-73 之化合物基本上可按照製備 66 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|----|--|--------------------------|
| 67 | 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-3-甲基-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS(IS): m/z=428.2 [M+H] |
| 68 | 4-[4-(4-氟基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS (ES): m/z=353.2 [M+H] |
| 69 | 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS (ES): m/z=428.2 [M+H] |

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|------|---|--------------------------|
| 70 | 4-[4-(3-氟基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS (ES): m/z=353.2 [M+H] |
| 71 | 4-[4-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS (ES): m/z=430.2 [M+H] |
| 72 | 4-[4-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS (ES): m/z=414.2 [M+H] |
| 73 | 4-[4-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS (ES): m/z=414.2 [M+H] |
| 73-A | 4-(5-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS(IS): m/z=409.2 [M+H] |
| 73-B | 4-(5-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS(IS): m/z=409.2 [M+H] |
| 73-C | 4-(5-甲基-4-(3-氟-4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS(IS): m/z=393.2 [M+H] |
| 73-D | 4-(5-甲基-4-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS(IS): m/z=359.2 [M+H] |

製備 74

4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

在 N₂ 下，將 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (860 mg, 2.08 mmol) 溶於二乙醚 (100 mL) 中。將該溶液在冰浴中冷卻至 0°C 並添加氫化鈉 (1.1 當量; 2.29 mmol; 91.52 mg)，繼而注射碘甲烷 (2.00 當量; 4.16 mmol; 259.12 μL)。將該混合物在 0°C 下攪拌 1 小時且隨後升溫至室溫。向以上混合物中注入四氫呋喃 (40 mL) 且隨後在室溫下攪拌過夜。在低壓下濃

縮該混合物且隨後將殘留物溶於EtOAc中。用飽和氯化鈉水溶液洗滌。藉由矽膠層析純化殘留物，用EtOAc：己烷(7:3)洗脫以獲得270 mg (30%產率)標題化合物。

MS (IS): $m/z=428.2$ [M+H]。

製備 74-A

4-(1,5-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

向4-(5-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(300 mg, 0.73 mmols)存於二甲基亞砷(2 mL)之溶液中添加新鮮的粉末狀氫氧化鉀(193.45 mg, 2.93 mmols, 4當量)。將該混合物在室溫下攪拌1小時並添加一份碘甲烷(156 mg, 1.5當量)。在攪拌3小時後，用AcOEt稀釋，用飽和氯化鈉水溶液洗滌並經Na₂SO₄乾燥。藉由矽膠層析純化殘留物，用EtOAc：己烷(6:4)洗脫以獲得210 mg (68%產率)標題化合物。MS (IS): $m/z=423.2$ [M+H]。

製備 74-B至 74-F之化合物基本上可按照製備 74-A中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS (IS): $m/z=$ [M+H] |
|------|--|--------------------------|
| 74-B | 4-(1,5-二甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | 423.2 |
| 74-C | 4-(4-(3-氯-4-(氟苯基)-1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | 407.2 |

| 製備 | 化合物 | MS (IS): m/z= [M+H] |
|------|---|------------------------|
| 74-D | 4-(4-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-六 氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | 373.2 |
| 74-E | 4-(4-(3,4-二氟苯基)-1-異丙基-1H-咪唑-2-基) 六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | |
| 74-F | 4-(1-異丙基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2- 基)六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | |

製備 75

氫氣酸 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶

向 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡
啶-1-甲酸第三-丁基酯 (275 mg; 665.19 μ moles) 存於甲醇
(10 mL) 之溶液中添加氯化氫 (2 mL, 12 M 水溶液)。將該
混合物在室溫下攪拌過夜且隨後濃縮並乾燥以獲得 210 mg
(90% 產率) 標題化合物。

MS (IS): m/z=314.2 [M+H]。

製備 76-83F 之化合物基本上可按照製備 75 中所述來製
備。

| 製備 | 化合物 | MS (IS): m/z= [M+H] |
|----|--|------------------------|
| 76 | 二氫氣酸 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑- 2-基]-3-甲基-六氫吡啶 | 328.2 |
| 77 | 氫氣酸 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H- 咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 328.2 |
| 78 | 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-2- 基]-六氫吡啶二氫氣酸鹽 | 328.2 |
| 79 | 4-(2-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑-4-基)-苄腈二氫氣 酸鹽 | 253.2 |

| 製備 | 化合物 | MS (IS): m/z= [M+H] |
|------|---|------------------------|
| 80 | 3-(2-六氫吡啶-4-基-1H-咪唑-4-基)-苄腈二氫氣酸鹽 | 253.2 |
| 81 | 4-[4-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶二氫氣酸鹽 | 330.2 |
| 82 | 4-[4-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶二氫氣酸鹽 | 314.2 |
| 83 | 4-[4-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶二氫氣酸鹽 | 314.2 |
| 83-A | 4-(1,5-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶氫氣酸鹽 | 323.2 |
| 83-B | 4-(1,5-二甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶氫氣酸鹽 | 323.2 |
| 83-C | 4-(4-(3-氟-4-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶氫氣酸鹽 | 307.2 |
| 83-D | 4-(4-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶氫氣酸鹽 | 273.2 |
| 83-E | 4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-異丙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶氫氣酸鹽 | |
| 83-F | 4-(1-異丙基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶氫氣酸鹽 | |
| 83-G | 氫氣酸4-(4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶 | 322 |

製備 84

1-苄基-4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌嗪

將 4-苄基哌嗪-1-甲脒半硫酸鹽 (500 mg, 1.00 當量; 1.580 mmoles); 碳酸鈉 (4 當量, 6.321 mmoles); 二甲基甲醯胺 (10.5 mL) 及 丙酮 (110. mL) 加熱至回流。經 15 分鐘逐滴添加存於 4 mL 丙酮中之 2-溴-1-[4-氟-3(三氟甲基)苯基]-

1-乙酮(1.00當量；1.580 mmoles；450 mg)並將該反應物攪拌30分鐘，隨後冷卻至室溫。過濾該反應物並在低壓下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用20%飽和碳酸氫鈉、水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。經MgSO₄乾燥，過濾並在低壓下蒸發。藉助矽膠及2-5% 1M NH₃-MeOH/DCM純化以獲得262.0 mg (0.678 mmol，43%) 1-苄基-4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌嗪。

MS (ES): m/z=405 [M+H]。

製備 85

1-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌嗪

組合1-苄基-4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌嗪(260 mg，1.00當量；0.643 mmoles)、20 wt% Pd(OH)₂/C Degussa E101NE/W (250 mg)；甲醇(10 mL)、甲酸、銨鹽(20當量，12.8 mmoles；810 mg)並加熱至50℃，2小時，隨後冷卻至室溫。經由Celite®過濾該反應混合物，在低壓下蒸發並藉助甲醇共蒸發一次以獲得195.2 mg (0.621 mmol，97%)黃色泡沫狀1-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌嗪。

MS (ES): m/z=315 [M+H]。

製備 86

1-苄基-4-[4-(3-氟-4-氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶

向粉末狀氫氧化鉀(1.5當量，1.217 mmoles；68 mg)中添加二甲基亞碲(0.3 M，2.7 mL)。添加1-苄基-4-[5-(3-氟-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶(300 mg，1.00當量；

0.811 mmols), 經 8 min 逐滴添加碘乙烷(1.1當量, 0.892 mmols; 71 μ L)。將該反應物攪拌 60 分鐘, 隨後用水(120 mL)及飽和氯化鈉(25 mL)稀釋且用 DCM 萃取四次。依次用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機萃取物並用 $MgSO_4$ 乾燥。過濾並用矽膠及 10% 甲醇/乙腈純化以獲得 262 mg (0.659 mmol, 81%) 1-苄基-4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶。

MS (ES): $m/z=398$ [M+H]。

製備 87-89 之化合物基本上可按照製備 86 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS (ES): $m/z=[M+H]$ |
|----|--|----------------------|
| 87 | 1-苄基-4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 384 |
| 88 | 1-苄基-4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-異丙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 412 |
| 89 | 1-苄基-4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 412 |

製備 90

氫氯酸 4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶

將 1-苄基-4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 (263.3 mg, 1.00 當量; 0.662 mmols) 及 N,N,N',N'-四甲基-1,8-萘二胺 (0.05 當量, 0.033 mmols, 7.0 mg) 溶於 1,2-二氯-乙烷 (5 mL) 中並在冰浴中冷卻。添加氯甲酸 1-氯乙基酯 (1.2 當量, 0.794 mmol; 0.086 mL)。將

該反應物在冰浴中攪拌10分鐘，隨後加熱至回流，20分鐘並蒸發至乾燥。將殘留物溶於甲醇(5 mL)中並回流45分鐘且蒸發至乾燥以獲得268 mg (0.779 mmol, 118%) 氫氯酸4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶。

MS (ES): $m/z=308$ [M+H]。

製備91-93之化合物基本上可按照製備90中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | MS (ES): $m/z=[M+H]$ |
|----|--|----------------------|
| 91 | 氫氯酸4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 294 |
| 92 | 氫氯酸4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-異丙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 440.2 |
| 93 | 4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶 | 278.0 |

製備94

4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

組合4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.985 g, 19.40 mmol)、[1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮鎗二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)](Selectfluoro)(10.523 g, 29.704 mmol)、乙腈(200 mL)及乙酸(40 mL)並加熱至70°C, 24小時。藉由HPLC監測初始材料損失, 隨後濃縮。添加兩份甲苯(50 mL)並蒸發。經由矽藻土墊過濾粗製材料, 用1:1 EtOAc/CH₂Cl₂洗滌。最後, 濃縮該濾液並藉助矽膠管柱進行層析, 用CH₂Cl₂/MeOH [0-10% MeOH梯度]洗脫。藉由MS檢查各部

傾倒至碎冰上。用二乙醚萃取該產物並用飽和氯化鈉水溶液洗滌。用無水硫酸鈉乾燥有機層並在真空下濃縮之以獲取淺黃色固體狀產物(6.2 g, 40%)。

製備 95-B

1-(4,6-二氯嘓啶-5-基)丙-1-醇

在圓底燒瓶中填充4,6-二氯-嘓啶-5-甲醛(2.5 g, 1.0 eq)及甲苯(50 mL)。將該反應物質冷卻至-10°C。在-10°C下，逐滴添加乙基溴化鎂(3 M)之THF溶液(5.1 mL, 1.1 eq)。在1 h內使該反應物質緩慢地到達RT。向該反應物質中填充冷氯化銨溶液並用二乙醚萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌醚層。用無水硫酸鈉乾燥醚層並在低壓下濃縮之以獲得期望產物(2.3 g, 79.3%)。

製備 95-C之化合物基本上可按照製備 95-B中所述來製備。

| 製備 | 化合物 |
|------|--------------------|
| 95-C | 1-(4,6-二氯嘓啶-5-基)乙醇 |

製備 95-D

4-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶

在圓底燒瓶中填充4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶(6.1 g, 1.0 eq)、N-碘琥珀醯亞胺(NIS)(21.55 g, 2.0 eq)及DMF(213.5 mL)。將該反應物質在50°C下攪拌16 h。藉由TLC(10%丙酮, 存於DCM中)監測該反應。在低壓下濃縮該反應物質。填充乙酸乙酯並用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。用無水硫酸鈉乾燥有機層並在低壓下濃縮有機層以獲

得 4-氯-3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 (6.8 g, 61.43%)。

製備 95-E

4-氯-3-((三甲基甲矽烷基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

在圓底燒瓶中於氬氣氛中填充 4-氯-3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 (5.4 g, 1.0 eq)、三甲基甲矽烷基乙炔 (11.347 g, 6.0 eq)、CuI (1.833 g, 0.5 eq)、TEA (2.68 mL, 1.0 eq)、DMF (67.5 mL) 及 THF (202.5 mL)。將該反應物質在氬氣氛中攪拌 30 min。填充 (PPh₃)₄Pd (2.225 g, 0.1 eq) 並將該反應物質在 35°C 下攪拌 3 h。藉由 TLC (10% 丙酮, 存於 DCM 中) 監測該反應。在低壓下濃縮該反應物質。填充乙酸乙酯並用飽和碳酸氫鈉溶液、水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。用無水硫酸鈉乾燥有機層並在低壓下濃縮有機層。藉由管柱層析 (矽石 100-200 目, DCM-丙酮) 純化該化合物以獲得期望產物 (1.81 g, 36.14%)。

製備 96

環丙基-(4,6-二氯-嘧啶-5-基)-甲醇

在 -78°C 下, 於氬氣氛中, 向二異丙基胺 (3.72 g, 36.0 mmol) 存於 50.0 mL THF 之冷卻溶液中緩慢地添加 n-BuLi (2.37 g, 36.0 mmol)。將該反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min, 隨後添加溶於 15 mL THF 中之 4,6-二氯嘧啶 (5.0 g, 33.0 mmol)。將所得反應混合物在 -78°C 下再攪拌 30 min, 隨後添加環丙烷甲醛 (2.58 g, 36.8 mmol)。使該反應混合物升溫至室溫。添加 50.0 mL 水並用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取有機部分, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 隨後經無

水硫酸鈉乾燥。在低壓下於真空中濃縮以獲得環丙基-(4,6-二氯-嘓啶-5-基)-甲醇(4.0 g, 54%產率)。MS (APCI): $m/z=220$ [M+H]。

製備 97

環丙基-(4,6-二氯-嘓啶-5-基)-甲酮

在 0°C 下向環丙基-(4,6-二氯-嘓啶-5-基)-甲醇(4.0 g, 18.2 mmol)存於 80.0 mL 丙酮之混合物中逐份添加氧化鉻(VI)(5.84 g, 58.4 mmol)並在 0°C 下攪拌 30 min。接下來，添加異丙醇以淬滅過量試劑且在室溫下再攪拌 15 min。冷卻至 0°C 並傾倒入飽和 NaHCO₃ 溶液中。經由 Celite® 床過濾，用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取並用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併有機層。乾燥並在低壓下濃縮以獲得無色油狀標題化合物(2.0 g, 產率 50%, 9.2 mmol)。MS (ES): $m/z=218$ [M+H]。

下列製備基本上可按照製備 97 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 |
|------|-----------------------|
| 97-A | 1-(4,6-二氯嘓啶-5-基)丙-1-酮 |
| 97-B | 1-(4,6-二氯嘓啶-5-基)乙酮 |

製備 98

4-氯-3-環丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶

在室溫下，向溶於 300 mL THF 中之環丙基-(4,6-二氯嘓啶-5-基)-甲酮(9.66 g, 44.5 mmol)緩慢地添加水合肼(2.67 g, 53.4 mmol)並攪拌 4 小時。在完成該添加時，使該反應混合物在水與乙酸乙酯之間分配，收集有機層，用飽和氯

化鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由使所得標題化合物經過短矽膠(60-120網目)墊來純化之，使用氯仿/甲醇(97:3)作為洗脫劑。

MS (ES): $m/z=195$ [M+H]。

製備 99

4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑

向密封試管中添加甲醯胺(15 mL; 32.72 當量; 376.99 mmols; 15.00 mL; 16.98 g)及2-溴-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮(3.077 g; 1.00 當量; 11.52 mmols; 3.08 g)並加熱至185°C, 3小時。將該反應物傾倒入NaHCO₃中並用EtOAc稀釋, 用水、飽和氯化鈉水溶液洗滌並經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮至乾燥。獲取粗製混合物並藉由急驟矽膠層析純化, 用二氯甲烷(DCM)/甲醇0-10%洗脫。收集產物部分並去除溶劑以獲得4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(1.373 g; 0.56 當量; 6.47 mmols; 1.37 g; 56.16%產率)。

MS (ES): $m/z=213.0$ [M+H]。

製備100之化合物基本上可按照製備99中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|-----|---------------------|----------------------------|
| 100 | 4-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑 | MS (ES): $m/z=213.0$ [M+H] |

製備 101

4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷氧基-乙氧基甲基)-1H-咪唑

向250 mL圓底燒瓶(配備有橡膠隔片及氮氣層及攪拌棒)中添加四氫呋喃(30 mL; 368.66 mmols; 30.00 mL;

26.58 g)、4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(1.047 g; 1.00當量; 4.93 mmols; 1.05 g)並邊攪拌邊將該混合物冷卻至0℃且保持5 min。向該燒瓶中添加氫化鈉(0.138 g; 1.11當量; 5.46 mmols; 138.00 mg)並將該反應物攪拌20 min。添加2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯(1.15 mL; 1.31當量; 6.49 mmols; 1.15 mL; 1.08 g)並使反應物升溫至室溫。用水稀釋該反應物並用乙酸乙酯萃取該混合物兩次且丟棄水性相。用Na₂SO₄乾燥該材料，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠急驟層析純化粗製混合物，用乙酸乙酯/己烷(自10%至60% EtOAc)洗脫。組合適當部分並濃縮以獲得4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑(1.178 g; 0.70當量; 3.44 mmols; 1.18 g; 69.71%產率)。

MS(ES): (m/z)=343.2 [M+H]。

製備102之化合物基本上可按照製備101中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|-----|--|---------------------------|
| 102 | 4-(4-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑 | MS(ES): (m/z)=343.2 [M+H] |

製備 103

4-羥基-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯

向100 mL圓底燒瓶(配備有冷卻浴，攪拌棒及氮氣層)中添加4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑(0.995 g; 1.00當量; 2.91 mmols; 995.00

mg)、正-丁基鋰(2.8 mL; 1.54當量; 4.48 mmols; 2.80 mL; 1.90 g)及四氫呋喃(30 mL; 368.66 mmols; 30.00 mL; 26.58 g)並邊攪拌邊將該混合物冷卻至-78°C且保持30 min。添加N-第三-丁氧基羰基-4-哌啶酮(0.706 g; 1.22當量; 3.54 mmols; 706.00 mg)並使反應物升溫至室溫。用CH₂Cl₂稀釋該反應物,用水洗滌,用Na₂SO₄乾燥,過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠急驟層析純化粗製混合物,用乙酸乙酯/己烷(自10%至50% EtOAc)洗脫。組合適當部分並濃縮以獲得4-羥基-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷氧基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(1.248 g; 0.79當量; 2.30 mmols; 1.25 g; 79.29%產率)。

MS(ES): (m/z)=542.2 [M+H]。

製備104之化合物基本上可按照製備103中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|-----|--|---------------------------|
| 104 | 4-羥基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷氧基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 | MS(ES): (m/z)=542.2 [M+H] |

製備105

4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-4-醇

向微波小瓶中添加4-羥基-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷氧基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(0.453 g; 1.00當量; 836.28 μmoles; 453.00 mg)、乙醇(5 mL; 85.88 mmols; 5.00 mL; 3.96

g)及氯化氫(5 mL; 5.00 mmols; 1 N水溶液)並在攪拌時在微波中加熱至70°C且保持4 h。濃縮該反應混合物以獲得4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-4-醇鹽(0.32 g; 1.00當量; 832.84 μ moles; 320.00 mg; 99.59%產率)。

MS(ES): (m/z)=312.2 [M+H]。

製備106之化合物基本上可按照製備105中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|-----|--------------------------------------|---------------------------|
| 106 | 4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-4-醇 | MS(ES): (m/z)=312.2 [M+H] |

製備107

1-甲基-4-苯基-1H-咪唑

向粉末狀氫氧化鉀(20.81 mmols; 1.17 g)中添加20 mL二甲基亞砷(35 mL; 492.74 mmols)。在室溫下添加5-苯基-1H-咪唑(13.87 mmols; 2.00 g)且固體迅速地溶解，獲得橙色溶液。在攪拌5 min後，添加一份碘甲烷(15.26 mmols; 950.36 μ L)。在室溫下攪拌4 h。用水稀釋並用乙酸乙酯(2x)萃取，隨後用飽和氯化鈉水溶液/水(2x)溶液洗滌有機部分，經MgSO₄乾燥，過濾，蒸發以獲得1.71 g黃色固體。藉由使用ISCO層析(使用biotage 40 M管柱)純化粗製物，藉助0.5% MeOH/DCM至5% MeOH/DCM之梯度進行洗脫，流速為40 mL/min。乾燥產物部分以獲得1.43 g(65%產率)灰白色固體。(7%之不期望的區域異構體)MS(ES): (m/z)=159.0 [M+H]。

製備 108

二氫酸 4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶-4-醇

將 1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 (9.05 mmol; 1.43 g) 溶於無水四氫呋喃 (30.00 mL) 中並將該混合物冷卻至 -78°C 。緩慢地添加正-丁基鋰 (1.30 當量; 11.77 mmol; 7.35 mL) (1.6 M, 存於己烷中) 並將該反應物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘, 隨後經 20 min 逐滴添加 N-第三-丁氧基羰基-4-哌啶酮 (11.77 mmol; 2.34 g) 之 THF (20 mL) 溶液。攪拌過夜同時升溫至室溫。用 DCM 及飽和氯化鈉水溶液/水 (50/50)、(2×DCM) 稀釋, 隨後經 MgSO_4 乾燥。過濾並濃縮至 3.8 g 粗製黃色油狀物。藉由使用 ISCO 層析經 Biotage 40 M 管柱純化該反應物, 用 50:50 EtOAc:Hex 洗脫, 流速為 40 mL/min。將產物部分濃縮成 2.00 g 白色固體狀 4-羥基-4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯。ES-MS (M+H)=358.3。將其溶於 5 mL 二氯甲烷中並在室溫下緩慢地添加氯化氫 (20.00 mmol; 5.00 mL) (4 M, 存於二噁烷中)。在大約 5 min 後, 該溶液變得渾濁並添加 3 mL 甲醇以再次獲得該反應物之溶液。在 1 h 後, 該反應完成 95%。添加 1 mL 4 M HCl (存於二噁烷中) 並攪拌 15 min。濃縮成 2.1 g 淺黃色固體狀二氫酸 4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-六氫吡啶-4-醇。MS(ES): (m/z)=258.3 [M+H]。

製備 109

4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將 6-氯-7-脫氮嘌呤 (10.75 g, 70 mmol) 及 N-碘琥珀醯亞胺 (16.8 g, 75 mmol) 溶於 400 mL 乾燥 DMF 中並在環境溫度下置於黑暗中過夜。蒸發該溶劑。使該黑色殘留物在 500 mL 乙酸乙酯與 150 mL 10% Na₂SO₃ 之間分配。用 10% Na₂SO₃ (2×100 mL)、飽和氯化鈉水溶液 (150 mL) 洗滌有機部分，經 Na₂SO₄ 乾燥並蒸發。自乙醇結晶該黃色殘留物以產生 16.2 g (83%) 灰白色晶體狀 4-氯-5-碘-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶。蒸發該母液，溶於甲苯中並藉由矽膠 (7×4 cm) 急驟層析純化。用甲苯洗滌該管柱直至洗脫液為無色，隨後用存於甲苯中之 5% 乙酸乙酯洗脫標題化合物以獲得另外 3.5 g 產物。

製備 110

4-(4-氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

在 RT 下，於氬氣氛中填充 4-氯-5-碘-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (5.0 g, 1.0 當量)、2-甲基-3-丁炔-2-醇 (9.02 g, 6.0 當量)、TEA (1.68 g, 0.93 當量)、CuI (1.36 g, 0.4 當量)、DMF (62.5 mL) 及 THF (187.5 mL)。將該反應物質在 RT 下於氬氣氛中攪拌 5 min。填充 Pd(PPh₃)₄ (1.03 g, 0.05 當量) 並將該反應物質在 45 °C 下攪拌 16 h。藉由 TLC (65% CHCl₃: 23% 己烷: 12% 丙酮) 監測該反應。在真空下濃縮該反應物質。填充乙酸乙酯並用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。用無水 Na₂SO₄ 乾燥有機層並在真空下濃縮之。在 65% CHCl₃: 23% 己烷: 12% 丙酮中結晶該化合物以獲得期望化合物 (3.35 g, 79.7%)。

製備 111-112 之化合物基本上可按照製備 110 中所述來製備。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|-----|--------------------------------------|---------------|
| 111 | 3-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-醇 | |
| 112 | 4-氯-5-三甲基矽烷氧基乙炔基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶 | LCMS=250(M+H) |

製備 113

4-氯-5-(3-甲基-3-(三甲基甲矽烷基氧基)丁-1-炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在 RT 下，填充 4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇 (3.35 g, 1.0 當量)、咪唑 (2.9 g, 3.0 當量)、TEA (2.16 g, 1.5 當量) 及 二乙醚 (84 mL)。將該反應物質冷卻至 0°C 並添加 三甲基甲矽烷基氯 (1.53 g, 1.0 當量)。將該反應物質在 RT 下攪拌 4 h。藉由 TLC 監測該反應 (5% MeOH, 存於 DCM 中)。填充冷 DM 水並用 二乙醚 萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌醚層。用無水 Na₂SO₄ 乾燥有機層並在真空下濃縮之以獲得期望化合物 (3.06 g, 70%)。

| 製備 | 化合物 | 物理數據 |
|-----|---|------|
| 114 | 4-氯-5-(3-(三甲基甲矽烷基氧基)丙-1-炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | |

實例 1

氫氯酸 4-(4-(5-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡啶并[3,4-d]-嘧啶

將 4-(4-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶 (270

mg, 0.91 mmol)、4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(280 mg, 1.82 mmol)、Et₃N (0.63 mL, 4.5 mmol)及2-丙醇(10 mL)之混合物在90°C下於N₂中加熱過夜。將該混合物冷卻至室溫並傾倒入水(100 mL)中。用CH₂Cl₂ (2×200 mL)萃取該混合物, 組合各有機層並用水(50 mL)洗滌。乾燥(Na₂SO₄)有機層, 過濾該混合物並在真空中濃縮該濾液。藉由矽膠層析(25 g SiO₂, 用CH₂Cl₂/CMA 4:1洗脫, 1000 mL)純化該殘留物以提供4-(4-(5-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(304 mg, 80%)。向4-(4-(5-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(300 mg, 0.72 mmol)存於甲醇(7 mL)之懸浮液中添加氫氯酸(2.0 M水溶液, 0.36 mL, 0.72 mmol)。在真空中將該混合物濃縮至乾燥。將殘留物溶於甲醇(2 mL)中並添加二乙醚(50 mL)以形成沉澱。過濾出沉澱並用Et₂O洗滌濾餅。將該固體溶於甲醇(10 mL)中並在真空中去除溶劑至乾燥以提供灰白色固體狀氫氯酸4-(4-(5-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(210 mg, 65%)。MS (APCI): m/z=414 [M+H]。

基本上可按照在實例1中所述來製備實例2-33之化合物。

| 實例 | 化合物 | 物理數據 |
|----|---|--------------------------|
| 2 | 氫氯酸4-(4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=414 [M+H] |

| 實例 | 化合物 | 物理數據 |
|----|--|-----------------------------|
| 3 | 氫氯酸4-(4-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=346 [M+H] |
| 4 | 氫氯酸4-(4-(4-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=380 [M+H] |
| 5 | 氫氯酸4-{4-[4-(3-(三氟甲基)-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=414 [M+H] |
| 6 | 氫氯酸4-(4-(4-(4-氟-3-三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=432 [M+H] |
| 7 | 氫氯酸4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)=431.41 [M+H] |
| 8 | 氫氯酸6-{4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-9H-嘌呤 | MS (IS): (m/z)=431.41 [M+H] |
| 9 | 氫氯酸5-氟-4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)=449.40 [M+H] |
| 10 | 氫氯酸4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)=446.2 [M+H] |
| 11 | 氫氯酸4-(4-(1-甲基-4-((3-三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=428 [M+H] |
| 12 | 氫氯酸4-(4-(1-甲基-4-((4-三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=428 [M+H] |
| 13 | 氫氯酸4-(4-(4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=432 [M+H] |
| 14 | 氫氯酸4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-3-甲基-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)=446.2 [M+H] |

| 實例 | 化合物 | 物理數據 |
|----|---|---------------------------------|
| 15 | 氫氯酸4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-3-甲基-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)= 445.2 [M+H] |
| 16 | 二氫氯酸4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)= 445.2 [M+H] |
| 17 | 二氫氯酸4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)= 446.2 [M+H] |
| 18 | 二氫氯酸6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-9H-嘌呤 | MS (IS): (m/z)= 446.2 [M+H] |
| 19 | 二氫氯酸4-{2-[1-(3-環丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-3H-咪唑-4-基}-苄腈 | MS (IS): (m/z)= 411.2 [M+H] |
| 20 | 二氫氯酸4-{2-[1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-3H-咪唑-4-基}-苄腈 | MS (IS): (m/z)= 371.2 [M+H] |
| 21 | 二氫氯酸3-{2-[1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-3H-咪唑-4-基}-苄腈 | MS (IS): (m/z)= 371.2 [M+H] |
| 22 | 二氫氯酸3-{2-[1-(3-環丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-六氫吡啶-4-基]-3H-咪唑-4-基}-苄腈 | MS (IS): (m/z)= 411.22 [M+H] |
| 23 | 二氫氯酸4-{4-[5-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)= 448.2 [M+H] |
| 24 | 二氫氯酸4-{4-[5-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)= 432.2 [M+H] |
| 25 | 二氫氯酸4-{4-[5-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)= 432.2 [M+H] |

| 實例 | 化合物 | 物理數據 |
|------|--|--------------------------------|
| 26 | 二氫氯酸4-{4-[5-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)= 432.2 [M+H] |
| 27 | 二氫氯酸6-{4-[5-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-9H-嘌呤 | MS (IS): (m/z)= 432.2 [M+H] |
| 28 | 二氫氯酸3-環丙基-4-{4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (IS): (m/z)= 472.2 [M+H] |
| 29 | 二氫氯酸1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-4-醇 | MS (ES): (m/z)= 430.0 [M+H] |
| 30 | 二氫氯酸1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-4-醇 | MS (ES): (m/z)= 430.0 [M+H] |
| 30-A | 二氫氯酸1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-4-醇 | ES-MS (M+H)= 429.0 |
| 30-B | 二氫氯酸1-(9H-嘌呤-6-基)-4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-4-醇 | ES-MS (M+H)= 430.0 |
| 30-C | 二氫氯酸1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-4-醇 | ES-MS (M+H)= 429.2 |
| 30-D | 二氫氯酸1-(9H-嘌呤-6-基)-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-4-醇 | ES-MS (M+H)= 430.0 |
| 31 | 氫氯酸6-{4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-9H-嘌呤 | MS (ES): (m/z)= 414.0 [M+H] |
| 32 | 氫氯酸6-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-9H-嘌呤 | MS (ES): (m/z)= 414.0 [M+H] |
| 33 | 氫氯酸4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | MS (ES): (m/z)= 445.0 [M+H] |

| 實例 | 化合物 | 物理數據 |
|------|--|--------------------------|
| 33-A | 二氫氣酸4-(4-(1, 5-二甲基-4-(4-三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(二甲基甲醯胺與二異丙基乙基胺之偶合反應) | MS (APCI): m/z=441 [M+H] |
| 33-B | 二氫氣酸4-(4-(1,5-二甲基-4-(3-三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(二甲基甲醯胺與二異丙基乙基胺之偶合反應) | MS (APCI): m/z=441 [M+H] |
| 33-C | 二氫氣酸4-(4-(4-(3-氟-4-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(二甲基甲醯胺與二異丙基乙基胺之偶合反應) | MS (APCI): m/z=425 [M+H] |
| 33-D | 二氫氣酸4-(4-(4-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1 H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 (之偶合反應二甲基甲醯胺與二異丙基乙基胺) | MS (APCI): m/z=391 [M+H] |
| 33-E | 氫氣酸6-{4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-異丙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-9H-嘌呤 | MS (APCI): m/z=424 [M+H] |
| 33-F | 氫氣酸4-{4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-異丙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=424 [M+H] |
| 33-G | 氫氣酸4-{4-[1-異丙基-4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=455 [M+H] |
| 33-H | 氫氣酸4-{4-[1-異丙基-4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z=456 [M+H] |

實例 34

氫氣酸4-{4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌嗪-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

組合 1-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌嗪 (195 mg, 1.00 當量; 0.620 mmol); 4-氟-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 (1.00 當量; 0.620 mmol; 96 mg); 異丙醇 (3 mL); 二異丙基乙基胺 (1 mL) 並在微波反應器中於 80°C 下加熱 60 min。蒸發該反應混合物並藉助矽膠及 5% MeOH/DCM 純化。組合各部分以獲得 213.2 mg (0.494 mmol, 80%) 4-{4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌嗪-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶。將該游離鹼溶於 DCM/MeOH 中並添加 1.0 當量存於醚中之 1 M HCl。濃縮該混合物以獲得 237.2 mg 氫氯酸 4-{4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌嗪-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶。MS (ES): $m/z=443$ [M+H]。

基本上可按照在實例 34 中所述來製備下列化合物。

| 實例 | 化合物 | 物理數據 MS (ES) |
|----|--|------------------------------------|
| 35 | 氫氯酸 4-{4-[5-(3-氟-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 | $m/z=398$ [M ⁺ +H] |
| 36 | 氫氯酸 4-{4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 | $m/z=348$ [M ⁺ +H] |
| 37 | 氫氯酸 4-{4-[5-(3,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 | $m/z=414$ [M ⁺ +H] |
| 38 | 氫氯酸 4-{4-[4-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 | $m/z=364.2$ [M ⁺ +H] |
| 39 | 氫氯酸 4-{4-[4-(3-氟-4-氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 | $m/z=426$ [M ⁺ +H] |

| 實例 | 化合物 | 物理數據 MS (ES) |
|------|---|----------------------------------|
| 40 | 氫氨酸4-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | m/z=412 [M ⁺ +H] |
| 41 | 氫氨酸6-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-9H-嘌呤 | m/z=412 [M ⁺ +H] |
| 41-A | 3-環丙基-4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (M+H): m/z =486.5 |
| 41-B | 3-環丙基-4-(4-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (M+H): m/z =436.4 |
| 42 | 氫氨酸4-{4-[4-(3-氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | m/z=380.2 [M ⁺ +H] |
| 43 | 4-{4-[4-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶氫氨酸鹽 | m/z=382.0 [M ⁺ +H] |
| 44 | 氫氨酸4-{4-[4-(3-氯-5-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | m/z=398.0 [M ⁺ +H] |
| 44-A | 雙氫氨酸4-{4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z =395 [M+H] |
| 44-B | 雙氫氨酸6-{4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-9H-嘌呤 | MS (APCI): m/z =396 [M+H] |
| 44-C | 雙氫氨酸4-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | MS (APCI): m/z =411 [M+H] |
| 45 | 氫氨酸4-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-異丙基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | m/z=440.2 [M ⁺ +H] |

| 實例 | 化合物 | 物理數據 MS (ES) |
|------|--|----------------------------------|
| 46 | 氫氨酸4-{4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | m/z=396.0 [M ⁺ +H] |
| 47 | 氫氨酸4-{4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | m/z=382.0 [M ⁺ +H] |
| 48 | 氫氨酸4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | m/z=413 [M ⁺ +H] |
| 49 | 氫氨酸4-{4-[1-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 | m/z=427 [M ⁺ +H] |
| 50 | 氫氨酸6-{4-[1-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-9H-嘌呤 | m/z=428 [M ⁺ +H] |
| 50-A | 4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-醇(游離鹼) | ES-MS (M+H) =376.3 |
| 50-B | 4-(1-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-醇(游離鹼) | ES-MS (M+H) =444.2 |
| 50-C | 4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-(9H-嘌呤-6-基)六氫吡啶-4-醇(游離鹼) | ES-MS (M+H) =376.2 |
| 50-D | 4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氫吡啶-4-醇(游離鹼) | ES-MS (M+H) =375.3 |
| 50-E | 氫氨酸1-(3-環丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-4-醇 | ES-MS (M+H) =416.3 |
| 50-F | 氫氨酸6-(4-(4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-9H-嘌呤 | ES-MS (M+H) =438.0 |

| 實例 | 化合物 | 物理數據 MS (ES) |
|------|---|-----------------------|
| 50-G | 氫氯酸4-(4-(4-(3-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | ES-MS (M+H) =438.0 |
| 50-H | 氫氯酸4-(4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | ES-MS (M+H) =360.3 |
| 50-I | 氫氯酸6-(4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-9H-嘌呤 | ES-MS (M+H) =360.3 |

實例 51

6-(4-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-7H-嘌呤

向2-丙醇(5 mL)中添加4-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶(200 mg, 0.642 mmol)、6-氯嘌呤(105 mg, 0.679 mmol)及三乙胺(95 μ L, 0.681 mmol)。將該混合物在80°C下加熱3 h。將該混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。在CH₂Cl₂ (10 mL)中濕磨該固體。藉由矽膠層析(60 g, 用40%甲醇/二氯甲烷, 0.500 L洗脫)純化殘留固體以提供6-(4-(4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-7H-嘌呤(179 mg, 65%)。

MS (APCI): m/z=430 [M+H]。

實例 52

4-{4-[4-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]-嘧啶

將4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(135 mg; 1.10當量; 873.45 μ moles)及4-[4-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六

氫吡啶(205 mg, 1.00當量; 796.63 μmoles ; 205.00 mg)置於微波小瓶中並使其溶於異丙醇(3 mL; 39.24 mmols; 3.00 mL)中。添加二異丙基乙基胺(0.5 mL; 2.87 mmols; 500.00 μL)。在攪拌時於微波中將該混合物加熱至70°C且保持1 hr。溶於5% MeOH/DCM中並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌之。用硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。使用ISCO層析(使用biotage 40S管柱)純化, 用2.5% MeOH/DCM至10% MeOH/DCM之梯度洗脫, 流速為40 mL/min, 經過35 min收集。組合各部分以獲得4-{4-[4-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶。

MS (APCI): $m/z=376.2$ [M+H]。

實例 53

4-{4-[4-(3-硝基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]-嘧啶

將4-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(150 mg; 1.16當量; 970.50 μmoles ; 150.00 mg)及4-[4-(3-硝基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶氫氯酸鹽(258 mg, 1.00當量; 835.58 μmoles ; 258.00 mg)置於微波小瓶中並使其溶於異丙醇(3 mL; 39.24 mmols; 3.00 mL)中且添加二異丙基乙基胺(0.5 mL; 2.87 mmols; 500.00 μL)。在Emrys Optimizer微波儀中將該混合物加熱至70°C, 1小時, 同時攪拌。過濾並將濾液濃縮成油狀物。組合固體及油狀物並將其溶於3% MeOH/DCM中。使用ISCO層析經過biotage 40S管柱純

化，用 2.5% MeOH/DCM 至 10% MeOH/DCM 之梯度洗脫，流速為 40 mL/min。收集各適當的部分，濃縮成油狀物。將油狀物溶於 10% MeOH/DCM 中並用碳酸氫鈉水溶液/飽和氯化鈉水溶液之混合物洗滌 3 次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併有機層並用硫酸鈉乾燥。濃縮並在低壓下乾燥以獲得標題化合物。

MS (APCI): $m/z=391.0$ [M+H]。

實例 53-A

4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

在微波小瓶中填充 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶二氫氟酸鹽 (0.5 g, 1.0 當量)、1-(4,6-二氟-嘧啶-5-基)-乙酮 (0.22 g, 1.0 當量)、TEA (1.2 mL, 8.0 當量) 及異丙醇 (5 mL)。在微波儀中將該反應物質在 80°C 下攪拌 45 min。藉由 TLC (10% MeOH, 存於 DCM 中) 監測該反應。將該反應物質冷卻至 0°C 並添加水合肼 (0.07 mL, 1.2 當量)。緩慢地使該反應物質達 RT。在微波儀中，將該反應物質在 80°C 下攪拌 45 min。藉由 TLC 監測該反應 (10% MeOH, 存於 DCM 中)。在真空下濃縮該反應物質。填充乙酸乙酯且隨後用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並在低壓下濃縮之。藉由管柱層析 (矽膠 60-120 網目, DCM-甲醇) 純化該化合物。在二乙醚中結晶該產物並過濾之以獲得 4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1H-

吡唑并[3,4-d]嘧啶(0.254 g, 50.29%)。MS (M+H): m/z=460.5。

基本上可按照在實例 53-A 中所述來製備下列實例。

| 實例 | 化合物 | 物理數據 |
|------|--|---------------------|
| 53-B | 3-乙基-4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (M+H): m/z=474.6 |

實例 53-C

3-乙炔基-4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

在微波小瓶中，填充 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶·2HCl (0.2 g, 1.0 當量)、4-氟-3-三甲基矽烷氧基乙炔基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(0.151 g, 1.1 當量)、二異丙基乙基胺(0.72 mL, 7.6 當量)及異丙醇(6 mL)。在微波儀中，將該反應物質在 80°C 下攪拌 45 min。藉由 TLC (30% 丙酮，存於 DCM 中) 監測該反應。濃縮該反應物質。填充乙酸乙酯且隨後用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在低壓下濃縮之。藉由管柱層析(矽膠 100-200 網目，DCM-丙酮)純化該化合物以獲得 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-3-三甲基矽烷氧基乙炔基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(0.18 g, 60.56%)。

在圓底燒瓶中，填充 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-3-三甲基矽烷氧基乙炔基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(0.18 g, 1.0 當量)、KOH (0.057

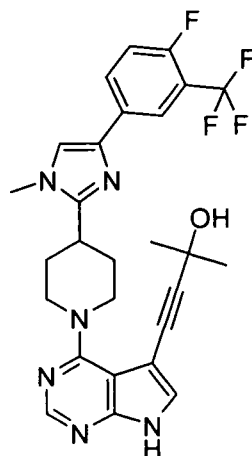
g, 3.0當量)、MeOH (3.7 mL)及DCM (1.85 mL)。將該反應物質在RT下攪拌40 min。藉由TLC (30%丙酮, 存於DCM中)監測該反應。在真空下濃縮該反應物質。填充DCM並用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮之以獲得3-乙炔基-4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(0.074 g, 46.07%)。LCMS=470.4 (M+1)。

基本上可按照在實例53-C中所述來製備下列化合物。

| 實例 | 化合物 | 物理數據 |
|------|---|---------------------|
| 53-D | 4-(4-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-3-乙炔基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 | MS (M+H): m/z=420.5 |

實例53-E

4-(4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇



在微波小瓶中, 填充4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶二氫氯酸(0.5 g, 1.0當量)、4-

氣-3-(3-甲基-3-三甲基矽烷氧基氧基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[3,4-d]嘧啶(0.47 g, 1.0當量)、二異丙基乙基胺(2 mL, 7.6當量)及異丙醇(10 mL)。在微波儀中,將該反應物質在80°C下攪拌1 h。藉由TLC(10% MeOH, 存於DCM中)監測該反應。在真空下濃縮該反應物質。填充乙酸乙酯並用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮之。藉由管柱層析(矽膠60-120網目, DCM-MeOH)純化該化合物。在二乙醚中結晶該產物並過濾之以獲得期望產物4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-5-(3-甲基-3-(三甲基甲矽烷基氧基)丁-1-炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.21 g, 23%)。

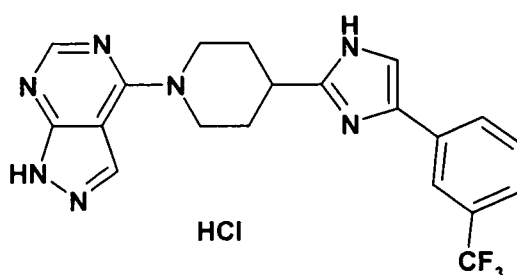
在圓底燒瓶中填充4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-5-(3-甲基-3-(三甲基甲矽烷基氧基)丁-1-炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.21 g, 1.0當量)及THF(2 mL)。將該反應物質冷卻至0°C。逐滴添加四丁基氟化銨(0.19 mL, 2.0當量)。將該反應物質在RT下攪拌40 min。藉由TLC(10% MeOH, 存於DCM中)監測該反應。填充乙酸乙酯並用飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮之。在二乙醚中結晶產物並過濾之以獲得4-(4-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.11 g, 64%)。MS (M+H): m/z=474.6。

基本上可按照在實例53-E中所述來製備下列化合物。

| 實例 | 化合物 | 物理數據 |
|------|---|---------------------|
| 53-F | 4-(4-(4-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇 | MS (M+H): m/z=475.6 |
| 53-G | 3-(4-(4-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-醇 | MS (M+H): m/z=449.4 |
| 53-H | 3-(4-(4-(1-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)六氫吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-醇 | MS (M+H): m/z=481.4 |
| 53-I | 5-乙炔基-4-{4-[1-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(在密封試管中加熱100°C過夜, Et ₃ N, 用TBAF實施去保護) | MS (M+H): m/z=451 |
| 53-J | 4-{4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-5-乙炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(在密封試管中加熱100°C過夜, Et ₃ N, 用TBAF實施去保護) | MS (M+H): m/z=419 |
| 53-K | 5-乙炔基-4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(在密封試管中加熱100°C過夜, Et ₃ N, 用TBAF實施去保護) | MS (M+H): m/z=469 |

實例 54

氫氣酸 4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并-[3,4-d]嘧啶



向 22 L 4 頸圓底燒瓶(配備有加料漏斗、氮氣層、冷凝

器、洗滌器及機械攪拌器)中添加：3-三氟甲基-苯乙酮(1500 g, 1.00當量；7.97 moles)及二氯甲烷(7.5 L)。在室溫下攪拌所得澄清無色溶液同時在室溫下藉由加料漏斗經4小時添加溴(1274 g；1.00當量；7.97 moles)存於二氯甲烷中之溶液。藉由緩慢添加飽和NaHCO₃水溶液(2000 mL)，藉助冰浴將溫度控制在低於25°C來淬滅該反應。分離各相並用飽和氯化鈉水溶液(2000 mL)洗滌有機層，隨後該溶液經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮成澄清無色油狀物。藉由矽膠層析(分級梯度，20%至50% CH₂Cl₂，存於庚烷中)純化此粗製油狀物以獲得澄清無色油狀2-溴-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮(1667 g, 6.24 mol, 78%)。

向12 L 3頸圓底燒瓶(配備有水冷卻冷凝器、氮氣層、機械攪拌器及冷卻浴)中填充2-溴-1-[3(三氟甲基)苯基]-1-乙酮(1664.7 g；1.00當量；6.23 moles)及四氫呋喃(7500 mL)。填充一份疊氮化鈉(425.6 g；1.05當量；6.55 moles)。用水(135 mL)洗滌該燒瓶。在RT下於氮中攪拌該淺黃色漿液。在6小時後，添加水(260 mL)並繼續攪拌過夜。經由Celite®薄墊過濾所得橙色漿液並用THF (1L)沖洗。將所得溶液分成兩等份(每份為5146.5 g)。用三苯基膦(889 g, 3.43 mol, 1.1當量)、對-甲苯磺酸單水合物(1304 g, 6.86 mol, 2.2當量)及THF (5.6L)填充兩個等同的22 L 3頸圓底燒瓶(配備有加料漏斗、水冷卻冷凝器、氮氣層、機械攪拌器及冷卻浴)。藉由加料漏斗經4小時向各燒瓶中添加兩份中間體混合物，藉由加料速率控制由氮放出

形成的泡沫且藉由使用冰浴控制溫度。在完成加料時，將該漿液在環境溫度下攪拌2小時，隨後將來自這兩個反應器之固體在相同過濾器上進行過濾。這兩個燒瓶及組合濾餅全部用THF (4 L)洗滌。在真空烘箱中於40°C下乾燥過夜以提供白色結晶固體狀(2-胺基-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮)-對-甲苯磺酸鹽(1:1)(2340 g, 6.23 mol, 72%)。

填充(2-胺基-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮)-對-甲苯磺酸鹽(1:1)(913 g, 2.43 mol)及1-第三-丁氧基羰基異六氫吡啶甲酸(623 g, 2.73 mol, 1.12當量)以及THF (2.75 L)和EtOAc (5.5 L)並冷卻至0-5°C。添加1.2當量之丙基膦酸酐(T3P)(1.2當量, 2.91 mol, 1.512 L 50% EtOAc溶液)且在加料期間將反應溫度保持在0-5°C。攪拌10 min, 隨後添加N-甲基嗎啉(566 g, 5.6 mol, 2.3當量), 在加料期間保持溫度低於5°C。將該反應物升溫至室溫且在10小時後, 在冰浴中冷卻並添加水(7.3 L)。分離各層並用EtOAc (2.75L)洗滌水性層。組合各有機層並用0.5 M碳酸氫鈉水溶液溶液(2.75 L)洗滌。用飽和氯化鈉水溶液(2.75 L)洗滌有機層, 隨後用硫酸鈉處理所得有機層並過濾。藉由蒸餾減少至~4.6 L來去除溶劑。再次添加庚烷(11 L)同時藉由蒸餾去除溶劑直至最終體積達~11 L。冷卻至50°C並播種。將所得漿液保持在50°C下3 h, 隨後將該漿液冷卻至室溫並攪拌2 h。過濾出固體並洗滌濾餅, 首先用10% EtOAc存於庚烷中之混合物(2 L), 隨後用庚烷(2 L)洗滌。在真空烘箱中於60°C下乾燥3 h後, 獲得800 g (79%)白色固體狀4-[2-

氧代基-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯。

製備 4-[2-氧代基-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (773.3 g; 1.00 當量; 1.87 moles) 存於甲醇 (2300 mL) 中之溶液。製備 乙酸銨 (755.08 g; 9.80 moles) 存於甲醇 (3500 mL) 中之溶液。以 5:1 莫耳比率之 乙酸銨 與 4-[2-氧代基-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 泵送這兩種溶液，滯留時間為 45 分鐘。在室溫下組合呈 T 型之兩股氣流且隨後使其流入熱管反應器中，烘箱溫度為 170°C，歷時 5 小時。組合所有收集得產品溶液並在低壓下濃縮，隨後將溶液變成 3500 mL n-BuOH。用 3000 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液及 1000 mL 水之混合物洗滌此溶液。再次用飽和氯化鈉水溶液 (3000 mL) 洗滌，繼而藉由蒸餾 1L n-BuOH 來實施共沸乾燥 (浴溫為 45°C)。過濾出在蒸餾期間沉澱的固體。將該濾液填充至位於冷卻浴中之 5L 4 頸燒瓶中。向該溶液中緩慢地通入無水 HCl 氣體，用冰水浴將溫度控制在 <55°C。在反應完成時，藉由加料漏斗緩慢地添加庚烷 (4000 mL)，隨後將所得漿液在冰浴中冷卻至 <5°C，保持 15 min。過濾出固體並用庚烷 (2×600 mL) 洗滌濾餅。在 40°C 真空烘箱中乾燥固體以獲得白色固體狀 (4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶)-，氫氯酸 (1:1) (619.1 g, 1.87 mol, 92%)。

向 5000 mL 4 頸圓底燒瓶 (配備有氮氣層、橡膠隔片、機

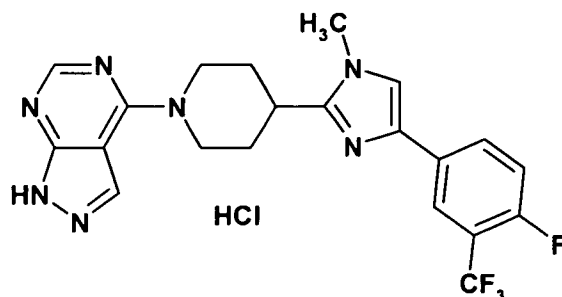
械攪拌器、加熱夾套、冷凝器及熱電偶探頭)中填充4-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(93.3 g; 1.00當量; 603.66 mmols; 93.30 g)、(4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶)-, 氫氯酸(1:1)(200.1 g; 1.00當量; 603.13 mmols)及甲醇(1800 mL)。藉由加料漏斗經大約15 min添加三乙胺(280 mL; 2.01 moles)。將所得澄清橙色溶液加熱至50°C並在50°C下保持15 min。當藉由HPLC確實反應完成時,在50°C下藉由加料漏斗添加水(2000 mL)。在此添加水期間添加種晶且結晶出產物。在加料完成時,將漿液加熱至回流,1小時。冷卻至室溫,隨後過濾並用20% MeOH水溶液(2×250 mL)洗滌固體。在真空烘箱中於45°C下將該等固體乾燥過夜以獲得茶色固體狀4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(211.5 g, 0.603 mol, 85%)。

m.p.=281°C; MS m/z=414 [M+H]。

填充4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(442.9 g, 1.07 mol)以及IPA (4.43 L)並在RT下攪拌所得漿液。緩慢地添加HCl (214 mL 5M水溶液, 1.07 mol, 1.0當量)並加熱至50°C。攪拌30分鐘並添加丙酮(4.43 L)且持續加熱4 h。冷卻至15°C 2 hr,隨後過濾出固體。用丙酮(800 mL)洗滌濾餅且在真空烘箱中於60°C下將所得固體乾燥3 h以獲得茶色至灰白色固體狀標題化合物(458 g, 94%)。M.p.=306 °C; MS (ES): m/z=414 [M+H]。

實例 55

氫氨酸 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶



向 4-氟-3-(三氟甲基)溴苯乙酮 (60.00 g, 1.00 當量; 210.50 mmols) 存於乙酸乙酯 (450 mL; 4.60 moles) 之溶液中添加六亞甲基四胺 (1.10 當量; 231.55 mmols; 32.46 g)。將該混合物在室溫下攪拌過夜。在真空中去除溶劑並在 MTBE 中濕磨該固體。過濾並在低壓下乾燥。依次添加乙醇 (450 mL; 7.73 moles) 及氯化氫 (150 mL; 8.30 當量; 1.75 moles) 並在室溫下將該混合物攪拌過夜。在真空中去除溶劑並在真空中於 50°C 下乾燥一周以獲得白色固體狀 2-氨基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙酮氫氨酸 (54.23 g; 100% 產率)。

向六氫吡啶-1,4-二甲酸單第三-丁基酯 (1.20 當量; 252.61 mmols; 57.92 g) 存於 THF (400 mL) 之溶液中添加 N-甲基嗎啉 (3 當量; 631.52 mmols; 69.66 mL)。用乾冰-丙酮浴將該混合物冷卻至 -10°C。逐滴添加氯甲酸異丁基酯 (1.1 當量; 231.56 mmols; 30.26 mL) 同時保持溫度低於 -5°C。在 -5°C -10°C 下 30 min 後，添加懸浮於 THF (300

mL)中之氫氣酸2-胺基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙酮(54.23 g; 1.00當量; 210.51 mmols)並將該混合物在該浴中於-5°C下攪拌20 min。在室溫下攪拌1小時。添加水及EtOAc, 隨後用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層。經MgSO₄乾燥, 過濾並在真空中去除溶劑。將粗製物懸浮於MTBE中並攪拌2小時。過濾出固體並在真空中乾燥以獲得1-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-4-甲酸第三-丁基酯(64.44 g; 70.79%產率)。

向1-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-4-甲酸第三-丁基酯(29.4 g; 1.00當量; 67.99 mmols)存於1-丁醇(150 mL; 1.64 moles)之溶液中添加乙酸銨(15當量; 1.02 moles; 78.61 g), 隨後添加三乙胺(1當量; 67.99 mmols; 9.48 mL)。將該混合物在160°C下於密封試管中攪拌3 h。添加EtOAc及水, 隨後用更多水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層並在真空中濃縮。在MTBE中濕磨粗製物, 過濾並在低壓下乾燥以獲得白色固體狀4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(18.23 g; 44.10 mmols, 64.86%產率)。

向氫氧化鉀(1.5當量; 58.16 mmols; 3.26 g)存於200 mL二甲基亞碲之溶液中添加4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(16.03 g; 1.00當量; 38.77 mmols)存於40 mL二甲基亞碲中之混合物。在室溫下5 min後, 添加一份碘甲烷(1.1當量;

42.65 mmols; 2.66 mL)。在室溫下攪拌兩小時，隨後將該混合物傾倒入冰水中。過濾出固體，用水洗滌並在低壓下乾燥。在熱庚烷中濕磨該固體，過濾並在低壓下乾燥以獲得白色固體狀4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(8.7 g; 52.49%產率)。

在室溫下，向4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(8.7 g; 1.00當量; 20.35 mmols)存於二氯甲烷(101.77 mL)之溶液中添加氯化氫(4.00當量; 81.41 mmols; 20.35 mL)。將該溶液在室溫下攪拌1小時。在低壓下，去除溶劑並將粗製物溶於異丙醇(101.77 mL)中。添加4-氟-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1.65當量; 33.58 mmols; 5.19 g)及三乙胺(10當量; 203.54 mmols; 28.37 mL)。將該混合物在回流下攪拌1小時。在低壓下去除溶劑並在水中將粗製物濕磨過夜。過濾出固體並在熱乙腈中濕磨，過濾並在真空中乾燥。獲得淺黃色固體狀4-{4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(8.42 g; 18.86 mmols; 92.66%產率)。

向4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(7.5 g; 1.00當量; 16.84 mmols)存於二氯甲烷(50 mL)之懸浮液中添加氯化氫(1.1當量; 18.52 mmols; 4.63 mL)並在室溫下將該混合物攪拌1小時。在真空中去除溶劑並在MTBE中將該粗

製物濕磨1小時。過濾出固體並在真空中乾燥過夜以獲得白色固體狀氫氯酸4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(7.99 g ; 16.58 mmoles ; 98.47% 產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14.01-13.99 (m, 1H), 8.57-8.54 (m, 2H), 8.26-8.19 (m, 3H), 7.72-7.63 (m, 1H), 5.23-5.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 3H), 1.10 (s, 2H)。

實例56

結晶氫氯酸4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

將4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(134 mg)懸浮於丙酮(2 mL)中。將該懸浮液加熱至77°C，隨後添加甲醇(1 mL)。向該溶液中添加0.25 M HCl (1.28 mL)並緩慢地冷卻。依次添加庚烷(2 mL)及丙酮(6 mL)。在室溫下，蒸發過夜。向所得油狀物中添加丙酮(3 mL)且經4小時將所得白色固體在丙酮中製成漿液。過濾該懸浮液並實施空氣乾燥以提供98 mg產物，在真空烘箱中於45°C下在真空中乾燥。該形式在294°C下開始吸熱。

用配備有CuK α 光源($\lambda=1.54056$ Å)且在40 kV及50 mA下操作之D4 Endeavor繞射儀實施X-射線粉末繞射分析。在 2θ 為4°至40°時掃描該試樣， 2θ 之步長為0.009°且掃描速率為 ≥ 1.5 秒/步。使用NIST標準SRM675(在 2θ 為8.8°時出現標準峰)校正試樣偏移誤差。

| 角度 2- θ ($\pm 0.1^\circ$) | 強度% | 角度 2- θ ($\pm 0.1^\circ$) | 強度% |
|---------------------------------------|------|---------------------------------------|-------|
| 7.1 | 39.5 | 19.8 | 30.7 |
| 10.7 | 9.1 | 20.4 | 16.0 |
| 12.8 | 13.3 | 21.7 | 100.0 |
| 13.0 | 14.8 | 22.6 | 44.1 |
| 13.5 | 15.1 | 22.7 | 30.4 |
| 15.0 | 9.3 | 23.1 | 17.5 |
| 16.1 | 28.1 | 24.6 | 34.9 |
| 16.3 | 20.3 | 26.0 | 7.5 |
| 17.2 | 24.0 | 27.0 | 6.3 |
| 18.7 | 20.6 | 29.7 | 11.0 |
| 18.9 | 9.8 | 30.3 | 7.2 |
| 19.4 | 17.3 | | |

本發明提供結晶氫氣酸 4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶，其特徵在於在 x-射線圖案中有至少一個峰位於 $7.1^\circ \pm 0.1$ 或 $21.7^\circ \pm 0.1$ 之 2θ 繞射角處。本發明亦提供包括結晶氫氣酸 4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶之醫藥調配物，該結晶之特徵在於在 x-射線圖案中有至少一個峰位於 $7.1^\circ \pm 0.1$ 或 $21.7^\circ \pm 0.1$ 之 2θ 繞射角處。本發明進一步提供結晶氫氣酸 4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶之用途，該結晶之特徵在於在 x-射線圖案中有至少一個峰位於 $7.1^\circ \pm 0.1$ 或 $21.7^\circ \pm 0.1$ 之 2θ 繞射角處，該結晶用於製造用於抑制血管新生或治療結腸腺

癌之藥物。

用於製備鹽及晶體之一般程序

藉由向位於96孔板中之所有孔中添加250 μL 標題化合物游離鹼存於甲醇中之混合物(0.1 M)來製備母板。將一系列酸以化學計量莫耳當量分配給每個孔。使用 Genevac Series II蒸發器自所有96個孔蒸發溶劑，在母板中留下固體殘留物或油狀物。透過密封墊片將一系列溶劑分配給此等孔的每個孔且隨後邊攪拌邊加熱至55°C且在約55°C下使其平衡60-90分鐘。隨後熱過濾每一試樣並將其轉移至蒸發板、沉澱板及冷卻板之對應孔中。藉由使用55°C加熱之注射器將200 μL 濾液自母板轉移至開孔滴定板來製備該蒸發板且隨後在室溫及環境濕度下將該蒸發板蒸發至乾燥，過夜。藉由使用55°C加熱之注射器將100 μL 來自母板之濾液添加至墊片密封之96孔滴定板中來製備沉澱板，其中每個孔含有200 μL 庚烷或水反溶劑。在室溫下平衡9小時後，使用預切割之Whatman濾紙吸取過量溶液。藉由使用55°C加熱之注射器將200 μL 濾液自母板轉移至墊片密封之滴定板的各孔中來製備冷卻板且經8小時自55°C指數冷卻至10°C。使用具有2.5X物鏡之Zeiss Axiovert 200M反向入射光顯微鏡收集96孔板之每個孔之材料的顯微照片。倘若該材料為結晶，則其呈現雙折射，在黑色背景下顯示為白色。非晶型固體或油狀物顯得暗淡或為不透明小滴或環。

實例 57

4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六

氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶對-甲苯磺酸鹽

在冰浴中，將4-氟-3-(三氟甲基)溴苯乙酮(藉由HPLC分析得純度為93%，1000 g；3.51 moles)及四氫呋喃(5 L)之溶液冷卻至 $<5^{\circ}\text{C}$ 。在 $<5^{\circ}\text{C}$ 下經1小時逐滴添加疊氮化鈉(239 g；3.68 moles，1.05當量)存於水(800 mL)中之溶液。在 $<5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌1小時後，分離並丟棄水性層。仍在冷狀態下，經3小時向三苯基膦(920.2 g，3.51 moles，1.0當量)、對-甲苯磺酸單水合物(1335 g，7.02 moles，2.0當量)及THF(5 L)之溶液中緩慢地添加有機層。在此加料期間將溫度保持在 $<15^{\circ}\text{C}$ 且在加料期間沉澱出固體。

將該反應混合物在 $<20^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2小時且隨後過濾出固體，用THF(3×2 L)洗滌且在 50°C 下於真空中乾燥以獲得1167.4 g(85%，針對初始材料純度校正為92%)白色結晶固體狀2-胺基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙酮對-甲苯磺酸鹽。

組合2-胺基-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙酮對-甲苯磺酸鹽(1133 g；2.88 moles)、1-(第三-丁氧基羰基)六氫吡啶-4-甲酸(795 g；3.47 moles，1.20當量)、四氫呋喃(3450 mL)及乙酸乙酯(7500 mL)以形成白色稀漿液。在冰浴中將該漿液冷卻至 $<5^{\circ}\text{C}$ 並添加2-丙烷膦酸酐(T_3P)(50%溶液，存於EtOAc中)(2385 g；3.75 moles，1.3當量)。隨後經1小時添加N-甲基嗎啉(795 mL；7.21 moles，2.5當量)，將溫度保持在 $<10^{\circ}\text{C}$ 。將所得漿液升溫至環境溫度並攪拌2小時。

藉由添加水來淬滅該反應。分離有機相，隨用用

NaHCO₃水溶液、NaCl水溶液洗滌。藉助旋轉蒸發器將有機相升溫至50°C並添加正庚烷。在真空中蒸餾溶劑直至最終漿液體積為大約5 L。將該漿液冷卻至室溫並過濾出固體，用正庚烷(2×1 L)洗滌且隨後在真空烘箱中於50°C下乾燥過夜，產生白色固體狀1-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-4-甲酸第三-丁基酯(1124.8 g, 90%)。

組合1-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-氧代基-乙基胺基甲醯基]-六氫吡啶-4-甲酸第三-丁基酯(100 g, 231 mmoles)、乙酸銨(178.3 g; 2.31 moles, 10當量)及甲醇(1000 mL)。此轉化所用反應器係螺旋狀1/16" I.D.不銹鋼管(管道在烘箱中之總內部體積係541 mL)。在烘箱中將該反應器加熱至140°C。藉由調節器將此試管之背壓控制在250 psig以將溶液加熱至高於其正常沸點之超高溫度。在壓力下藉由加熱管以6.01 mL/min連續地泵送上文所製備得溶液(該加熱管之總滯留時間應為90分鐘)。當該溶液離開烘箱時，在套管式熱交換器中將其冷卻回至20°C。當全部溶液經過該反應器時(總處理時間為8小時)，在真空中於30°C下將所得橙色溶液濃縮成600 mL總體積。添加乙腈(200 mL)並將該溶液加熱至50°C。逐滴添加水(700 mL)同時經2小時播種以結晶產物。將所得漿液冷卻至20°C並過濾出固體，隨後用20% MeOH水溶液(2×200 mL)洗滌。在真空中於50°C下乾燥所得固體。在50°C下將該固體在乙腈(200 mL)中重新製成漿液。將該漿液冷卻至環境溫度，過

濾出固體並用乙腈(100 mL)洗滌以提供灰白色固體狀4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(54.43 g, 132 mmols, 57%)。

將4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(80.02 g, 183.69 mmols)溶於二甲基亞砜(1060 mL)中。添加一份KOH (18.47 g; 279.82 mmols; 1.5當量)。在25°C下經30分鐘添加碘甲烷(27.74 g; 193.48 mmols, 1.05當量)。將該溶液在25°C下攪拌1小時。經5分鐘向該溶液中添加4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯種晶(0.17 g)及水(80 mL)之混合物。將所得稀漿液在25°C下攪拌30分鐘。在25°C下經30分鐘再添加水(240.73 mL)。過濾出固體並依次用20% DMSO存於水之混合物(2×120 mL)及水(120 mL)洗滌。在真空中於60°C下乾燥該固體。在50°C下將所得乾燥固體溶於乙醇(480 mL)中。經5分鐘添加水(240 mL)。隨後經30分鐘添加4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯種晶(0.038 g)及更多的水(240 mL)。經2小時將所得漿液冷卻至25°C。過濾出固體並用20% EtOH水溶液洗滌濾餅。在60°C下於真空中乾燥固體，獲得白色固體狀4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯(72.36 g, 92%)。

藉由在<5°C下經45分鐘向甲醇(1160 mL)中緩慢地添加乙醯氯(193.14 mL; 2.71 moles, 4.00當量)來製備無水HCl

溶液。在 20°C 下，經 90 分鐘將所得溶液添加至含有 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三-丁基酯 (290 g; 678.46 mmols) 存於甲醇 (2320 mL) 之溶液的另一燒瓶中。將該反應混合物在 20°C 下攪拌過夜。在 30°C 下於真空中濃縮該反應混合物。添加二甲基亞碲 (1080 mL; 15.20 moles; 1.08 L; 1.19 kg) 且繼續蒸餾直至內部溫度在 20 mm Hg 壓力下達 50°C。添加 DMSO 直至總體積為 2030 mL。隨後藉由加料漏斗經 30 分鐘添加三乙胺 (473 mL; 3.39 moles, 5 當量)。經 30 分鐘以相等時間間隔及相等份量填充固體 4-氯-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (110.29 g; 713.58 mmols, 1.05 當量)。將所得漿液在 20°C 下攪拌過夜。將該漿液加熱至 80°C。添加水 (229 mL) 以提供澄清溶液。播種反應物並經 4 小時緩慢地添加更多的水 (1273 mL) 以完全結晶產物。將該漿液冷卻至 50°C 並過濾出固體。依次用 30% 水存於 DMSO 中之混合物 (2×290 mL) 及水 (290 mL) 洗滌濾餅。在 60°C 下於真空中乾燥該等固體以提供灰白色固體狀 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (301 g, 99%)。

將 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 (20 g, 44.9 mmols) 溶於 20:1 H₂O:丙酮混合物 (360 mL) 中。在 20°C 下經 20 分鐘向該反應物中添加對-甲苯磺酸單水合物 (10.25 g, 53.9 mmols, 1.2 當量) 存於 20:1 H₂O:丙酮混合物 (40

mL)中之溶液。將該反應混合物加熱至55°C，保持1小時，隨後經1小時冷卻至25°C。過濾出固體並用水(40 mL)洗滌濾餅。在50°C下於真空中乾燥，獲得白色固體狀4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶對-甲苯磺酸鹽(23.9 g，86%)。

實例58

結晶4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶對-甲苯磺酸鹽

向具有頂置式攪拌器之1-L圓底燒瓶依次填充60.12g 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶及250 mL 5% MeOH水溶液。攪拌所得漿液並添加對-甲苯磺酸單水合物(26.88 g)，繼而用殘餘50 mL 5% MeOH水溶液沖洗。攪拌所得漿液並將晶體冷卻至5°C。在5°C下1 h後，停止攪拌並使用Buchner漏斗過濾該漿液。用75 mL冷5% MeOH水溶液沖洗該燒瓶且使用此沖洗液洗滌濾餅。將該等固體轉移至稱重盤並在50°C下於真空中乾燥一天一夜，用空氣緩慢地沖掃。最終重量係71.44 g。

使用配備有CuK α 光源($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$)且在40 kV及50 mA作業之D4 Endeavor繞射儀實施X-射線粉末繞射分析。在 2θ 為4°至40°時掃描該試樣， 2θ 之步長為0.009°且掃描速率為 ≥ 1.5 秒/步。

| 角度 2- θ ($\pm 0.1^\circ$) | 強度% | 角度 2- θ ($\pm 0.1^\circ$) | 強度% |
|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|-----|
| 6.826 | 12 | 23.485 | 14 |
| 10.256 | 24 | 23.615 | 17 |
| 12.984 | 24 | 23.866 | 22 |
| 13.131 | 61 | 24.024 | 20 |
| 13.431 | 25 | 24.667 | 11 |
| 13.688 | 100 | 24.795 | 11 |
| 14.062 | 24 | 25.029 | 8 |
| 15.745 | 6 | 25.552 | 9 |
| 17.121 | 15 | 26.234 | 5 |
| 18.599 | 5 | 26.556 | 10 |
| 18.919 | 21 | 27.031 | 6 |
| 19.38 | 29 | 27.693 | 11 |
| 20.603 | 14 | 27.97 | 5 |
| 21.661 | 6 | 28.352 | 6 |
| 21.962 | 14 | 28.428 | 5 |
| 22.108 | 9 | 38.232 | 5 |

本發明提供結晶 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶對-甲苯磺酸鹽，其特徵在於在 x-射線圖案中有至少一個峰位於 $13.7^\circ \pm 0.1$ 或 $10.3^\circ \pm 0.1$ 之 2θ 繞射角處。本發明亦提供包括結晶 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶對-甲苯磺酸鹽之醫藥調配物，該結晶之特徵在於在 x-射線圖案中有至少一個峰位於 $13.7^\circ \pm 0.1$ 或 $10.3^\circ \pm 0.1$ 之 2θ 繞射角處。本發明進一步提供結晶 4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-

咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶對-甲苯磺酸鹽之用途，該結晶之特徵在於在x-射線圖案中有至少一個峰位於 $13.7^{\circ}\pm 0.1$ 或 $10.3^{\circ}\pm 0.1$ 之 2θ 繞射角處，該結晶用於製造用於抑制血管新生或治療結腸腺癌之藥物。

p70 S6激酶之抑制

在室溫下於96-孔板中將來自Upstate USA公司(Charlottesville, VA)之P70 S6激酶(T412E)與10倍濃度之化合物(15 μ L體積)一起預先培育30 min。添加來自AnaSpec(San Jose, CA)之PKA、PKC、MAPKAP-K1基質及來自PerkinElmer(Waltham, MA)之 $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP以開始反應，該反應在室溫下於25 μ L最終體積中在下列條件下進行60分鐘：10 mM HEPES pH 7.5，10 mM MgCl_2 ，1.0 mM DTT，0.082 mM EGTA，0.005% TRITON X-100TM，25 μ M，25 μ M ATP，40 μ Ci/mL，4 μ M基質及5 nM酵素。用75 μ L 10% H_3PO_4 終止反應且將85 μ L淬滅反應混合物轉移至磷酸纖維素過濾板(Millipore #MAPHN0B50)且使用真空歧管用0.5% H_3PO_4 洗滌之。將100 μ L Microscint 20 (Packard #60113621)添加至每個孔中且使用Wallac Beta Counter計數具有襯層之板。藉由非線性四參數擬合計算相對 IC_{50} 數值。基本上可按照在上文中所述來測試所列示化合物且發現該等化合物具有小於或等於0.75 μ M之 IC_{50} 數值。基本上可按照在上文中所述來測試下列化合物且發現該等化合物具有下列活性：

| 實例 | IC ₅₀ (μM) |
|----|-----------------------|
| 5 | 0.0294 |
| 7 | 0.0103 |
| 8 | 0.00758 |
| 10 | 0.00379 |
| 57 | 0.0127 |

此表明本發明之化合物係強效p70 S6激酶抑制劑。

血管新生脊髓形成分析

在第一天將人類新生兒皮膚成纖維細胞(neo NHDF)播種於Parkard 96孔板中且在37°C及5% CO₂培育箱中培育。隨後將人類臍靜脈內皮細胞(HUVEC)置於neo NHDF細胞之上。在第三天開始，於20 ng/mL血管內皮生長因子(VEGF)存在下，用一系列(8個劑量)測試化合物(以20 μM開始，1:3連續稀釋)處理該共培養物。每隔兩天至三天補充化合物及VEGF。經12天時間實施該分析。在第12天藉由70%冷乙醇將該等細胞固定30分鐘且進行抗人類CD31螢光免疫檢驗。用小鼠抗人類CD31抗體培育培養物且隨後藉由山羊抗小鼠alexa 488二級抗體染色。亦藉由Hoechst染色細胞以顯現細胞核。在染色後，捕獲所形成脊髓且使用Cellomics Arrayscan® VTI高含量影像分析平臺(其採用tube formation BioApplication)進行定量。使用兩個參數，脊髓面積及血管新生指標來計算測試化合物在此血管新生分析中之相對效力。基本上可按照上文中所述來測試及分析實例5及10之化合物。

| 實例 | IC ₅₀ (μM) |
|----|-----------------------|
| 5 | 2.92 |
| 10 | 4.78 |

此表明本發明之化合物可用於抑制血管新生。

細胞分析

維持細胞，隨後胰蛋白酶化之且將其懸浮於杜貝克氏改良鷹氏培養基 (Dulbecco's modified Eagle's medium) (DMEM_含有 10% 胎牛血清 (FBS)、25 mM 4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪乙磺酸 (HEPES)、1.0 mM 丙酮酸鈉及 0.1 mM 非必需胺基酸 (NEAA)) 中。可將 1×10^3 HCT116 及 2×10^3 細胞以 50 μL 播種於 96 孔板中且在 37°C 下於 5% CO₂ 中培育過夜。以期望起始濃度製備化合物且在 DMSO 中進行連續稀釋。將 4 μL 經稀釋化合物轉移至 1 mL 10% FBS DMEM 中以達成 2X 濃度，如同向存在投與細胞之 50 μL 中添加 50 μL 一般。將該等板在 37°C 下於 5% CO₂ 中培育 72 小時。在培育期結束時，添加 10 μL Alamar Blue 且在反應 2 小時後在 CytoFluor 中於 530 nm 激發波長，580 nm 發射波長及 Gain 45 下確定量測值。基本上可按照上文所述在下列細胞系中測試下列化合物。

| 實例 | U87MG IC ₅₀ (μM) | A549 IC ₅₀ (μM) | A2780 IC ₅₀ (μM) | NCI- H460 IC ₅₀ (μM) | PANC-1 IC ₅₀ (μM) | Rat 13762 IC ₅₀ (μM) | PC3 IC ₅₀ (μM) | K562 IC ₅₀ (μM) |
|----|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|
| 5 | 14.6 | 22 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 57 | 27.52 | 10.28 | 25.05 | 23.99 | 30.24 | 51.62 | 31.92 | 16.46 |

此表明本發明之化合物可藉由涉及 p70 S6 激酶之作用機制來用於抑制此等細胞系的增生。

p70 S6K 活體內目標抑制 (HCT 116) 之測定

將存於 0.2 mL 基質膠中之 HCT 116 人類結腸癌細胞* (5×10^6) 經皮下植入無胸腺裸小鼠之肋腹中。在植入後兩周，按照在一段時間過程內，單一劑量/單一時間點或劑量響應協議以 PO 方式對小鼠進行投藥以測定 TMED₅₀ (最小閾值有效劑量)。在收穫時迅速冷凍腫瘤且採集血液以在劑量響應研究中測定母體化合物血漿暴露並計算 TMEC₅₀ (最小閾值有效濃度)。在 XY 溶胞緩衝液 (10 µg/mL 亮抑蛋白酶肽、10 µg/mL 胰蛋白酶-胰凝乳蛋白酶抑制劑、10 µg/mL 甲苯磺醯基苯基丙胺磺醯基氣甲基酮 (TPCK)、10 µg/mL 抑肽酶、60 mM β-甘油磷酸酯、1% Triton X100、25 mM Tris pH 7.5、2.5 mM 焦磷酸鹽、150 mM NaCl、2 mM 對-甲苯基-L-精氨酸甲基酯 (TAME)、15 mM 磷酸對-硝基苯基酯 (pNPP)、5 mM 苯甲脒、1 mM 釩酸鈉、10 mM NaF、50 µg/mL 苯基甲烷磺醯基 (PMSF)、1 mM DTT、15 mM EDTA pH 8.0、5 mM EGTA pH 8.0、1 µM 微囊藻毒素、1 µM 黑軟海綿素及 1 Roche Complete 蛋白酶抑制劑小片每 10 mL) 中使用 Lysing Matrix A 管 (MP Biomedicals, Solon, OH, cat# 6910-500) 及 BIO101 Thermo Savant Fast Prep FP12 勻質化腫瘤或組織。將裂解物等分成若干等份並立即分析或在 -80°C 下儲存以供後期測試。利用 Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) ELISA 技術量測 p70

S6K之活體內目標抑制以評定化合物對下游效應子S6RP之絲胺酸240/244位點之磷酸化的影響。亦使用此技術以多重格式評定p70 S6K(T389)及Akt(S473)之磷酸化。概言之，將20 µg裂解物添加至用適當捕獲抗體預先沾點之碳電極96-孔板上使用釘標記之檢測抗體探測相關蛋白。當於含有共反應物TPA之讀出緩衝液存在下電流經過電極時，電化學發光產生光，使用MSD Sector 6000儀器定量並記錄該光。對於每個研究而言，計算相對於媒劑對照組之百分比抑制且使用JMP軟體包來實施ANOVA分析以確定統計學顯著性。基本上按照在上文中所述來測試下列化合物且基於血漿暴露，該等化合物具有下列效能。

| 實例 | IC ₅₀ (µM) |
|----|-----------------------|
| 5 | 7.3 |
| 7 | 1.92 |
| 8 | 47.7 |
| 10 | 1.97 |

*或者，U87MG細胞可用於上述程序。

此表明本發明之化合物能夠在活體內抑制p70 S6激酶。

p70 S6K活體內功效之測定

將存於0.2 mL基質膠中之HCT 116人類結腸癌瘤細胞* (5×10^6)經皮下植入無胸腺裸小鼠之肋腹中。在植入後一周，按照藥物動力學，以PO方式對小鼠進行投藥且該分子之藥物動力學在24小時內應可維持在30-50%或60-90% pS6抑制。繼續投藥至少21天。每兩周量測腫瘤體積以評定利

用標準方法可達成的藥物相關之腫瘤生長減少。在研究結束時，在收穫時迅速冷凍腫瘤且採集血液以測定母體化合物血漿暴露。基本上可按照上文中所述來測試實例5之化合物。

| | 媒劑 | 30 mg/kg PO (BID x 21) | 60 mg/kg PO (BID x 21) | 60 mg/kg PO (QD x 21) |
|----|-------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 天數 | 腫瘤體積 ^a | 腫瘤體積 ^a | 腫瘤體積 ^a | 腫瘤體積 ^a |
| 8 | 38.5±4.1 | 36.5±3.1 ^b | 28.8±2.6 ^b | 30.6±3.4 ^b |
| 13 | 100.9±13.7 | 58.7±4.8** | 42.1±6.2*** | 57.8±10.7** |
| 16 | 163.1±25.7 | 90.9±9.4*** | 72.1±11.8*** | 85.0±13.3*** |
| 20 | 287.1±31.9 | 134.6±13.2*** | 139.0±26.4*** | 142.5±18.4*** |
| 23 | 402.2±43.1 | 192.7±13.5*** | 188.4±25.9*** | 194.5±25.7*** |
| 27 | 545.0±41.1 | 296.3±30.1*** | 280.0±36.1*** | 252.7±34.4*** |

^a 10只動物之平均體積(mm³)±標準偏差。

^b 相對於媒劑治療組之差異並不明顯。

**0.001<p≤0.01，相對於媒劑治療組。

***p≤0.001，相對於媒劑治療組。

此表明本發明之化合物可用於降低腫瘤生長速率。

較佳經口投與本發明之化合物。然而，經口投與並非唯一途徑或甚至是唯一的較佳途徑。舉例而言，對於易忘或極不情願經口服用藥物之患者而言，可能十分需要經皮投藥且為了方便起見或避免與經口投與相關之潛在併發症，較佳可經靜脈途徑投與。在特殊情況下，式I化合物亦可藉由經皮、肌內、鼻內或直腸內途徑投與。投藥途徑可以任一方式加以變化，此受限於藥物之物理性質、患者及看

護者之方便性及其他相關情況(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Co. (1990))。

該等醫藥組合物可以醫藥技術熟知的方式加以製備。該等載劑或賦形劑可為可用作活性成份之媒劑或介質之固體、半固體或液體材料。適宜載劑或賦形劑為此項技術所熟知。該醫藥組合物適於以經口、吸入、非經腸或局部方式使用且其可以錠劑、膠囊、氣溶膠、吸入劑、栓劑、溶液、懸浮液或諸如此類之形式投與至患者。

本發明之化合物—單獨或視情況與抗癌劑、細胞毒性劑或治療劑組合—通常以醫藥調配物形式投與，該等醫藥調配物可經口投與，例如，與惰性稀釋劑一起或以膠囊形式或壓成錠劑。為便於經口治療投與，該等化合物可與賦形劑一起納入並以錠劑、片劑、膠囊、醃劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑、口香糖以及諸如此類形式使用。該等製劑應含有至少4%之本發明化合物(活性成份)，但其可視特定形式而變化且其可方便地佔單位重量之介於4%至約70%之間。存於組合物中化合物之量應可獲得適當用藥劑量。本發明之較佳組合物及製劑可藉由熟習此項技術者熟知的方法來確定。

該等錠劑、丸劑、膠囊、片劑及諸如此類亦可含有一種或多種下列佐劑：黏結劑，例如，帕維酮(povidone)、羥丙基纖維素、微晶纖維素或明膠；賦形劑或稀釋劑，例如，澱粉、乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣；崩解劑，例如，交聯甲基纖維素、交聚維酮、羥基乙酸澱粉鈉、玉米

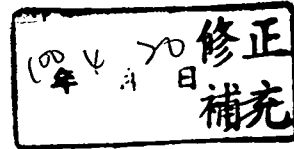
澱粉及諸如此類；潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石粉或氫化植物油；滑動劑，例如，膠狀二氧化矽；潤濕劑，例如，月桂基硫酸鈉及聚山梨酯80；及甜味劑，例如，可添加蔗糖、天冬甜素或糖精；或矯味劑，例如，薄荷、水楊酸甲酯或橙味矯味劑。當劑量單位形式為膠囊時，除上述類型之物質外，其可含有流體載劑，例如，聚乙二醇或脂肪油。其他劑量單位形式可含有其他各種可修飾該劑量單位之物理形式(例如，作為包衣)的材料。因此，錠劑或丸劑可塗佈有糖、羥丙基甲基纖維素、聚甲基丙烯酸酯或其他塗佈劑。除本發明化合物之外，糖漿亦可含有作為甜味劑之蔗糖及某些防腐劑、染劑和著色劑及矯味劑。用於製備此等不同組合物之材料應為藥用純且在所用量下無毒性。

式I化合物通常在寬劑量範圍內有效。例如，每日劑量一般介於約0.01至約10 mg/kg體重之間。在某些情況下，低於上述範圍下限之劑量水平可能為過量的，而在其他情形下可採用更大劑量而不會引起任何有害的副作用，且因此以上劑量範圍並非意欲以任何方式限制本發明之範圍。應瞭解，該化合物之實際投與量將由內科醫師根據包括下列之相關情況確定：欲治療之病況、所選投與途徑、實際投與之化合物、個體患者之年齡、體重及反應及患者症狀之嚴重程度等。

舉例而言，一種形式可包含式1化合物及2.223 μL 1 N NaOH/mg化合物，及按照下列算式計算之1% HEC/0.25%

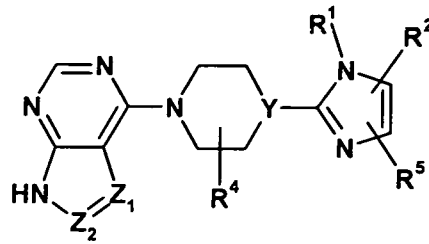
Tween 80/0.05% Antifoam 1510-US 媒劑：欲添加媒劑之 mL = (化合物之 mg/理論 mg/mL) - (化合物之 mg/1200 mg/mL 所評定化合物密度) - 所添加 1 N NaOH 之 mL。另一調配物可包含 5% 維他命 E-TPGS、1% 羥基乙基纖維素及 0.05% Dow Corning Antifoam (存於純淨水中)。

可藉由熟習此項技術者已知的方法來量測本發明化合物之生物利用度。舉例而言，式 I 化合物可以 1 mg/kg (IV) 或 10 mg/kg (經口管飼) 之劑量以習用調配物形式投與斯普拉-道來氏大鼠。口服調配物可包含含有經研磨式 I 化合物之懸浮液 (0.25% PS80, 1% HEC, 0.05% Antifoam, 存於水中)。獲得血漿試樣並量測式 I 化合物之濃度。以實質上與上文所述方法相似之方法評定實例 57 之化合物且發現該化合物具有 >100% 之口服生物利用度。



十、申請專利範圍：

1. 一種具有下式之化合物：



I

其中：

Y係CR⁶；

Z₁及Z₂獨立地為CR³或N，限制條件為Z₁及Z₂二者不可均為N；

R¹係H或CH₃；

R²係苯基，視情況經選自鹵素及三氟甲基之第一取代基取代，且視情況進一步經第二取代基取代，其中該第二取代基係鹵素；

R³係氫、鹵素、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基或C₂-C₆炔基，其中C₂-C₆炔基視情況經羥基取代；

R⁴及R⁵獨立地為氫或C₁-C₄烷基；

R⁶係氫；或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中Z₂係N，或其醫藥上可接受之鹽。
3. 如請求項1之化合物，其係4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶，或其醫藥上可接受之鹽。
4. 如請求項3之化合物，其係4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯

基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-六氫吡啶-1-基}-1H-吡唑并
[3,4-d]嘧啶對-甲苯磺酸鹽。

5. 一種醫藥調配物，其包括如請求項1至4中任一項之化合物與醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
6. 如請求項1至4中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療。
7. 一種如請求項1至4中任一項之化合物的用途，其用於製造用於抑制血管新生之藥物。
8. 一種如請求項1至4中任一項之化合物的用途，其用於製造用於治療結腸腺癌之藥物。