



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I732031 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：106129244

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 29 日

(51) Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2016/08/31 日本

2016-169507

(71) 申請人：日商衛材 R & D 企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：克拉克 理查 CLARK, RICHARD (GB)；川原哲也 KAWAHARA, TETSUYA (JP)；飯田大介 IIDA, DAISUKE (JP)；廣田信介 HIROTA, SHINSUKE (JP)；鎌田恭明 KAMADA, YASUAKI (JP)；大房俊行 OHFUSA, TOSHIYUKI (JP)；米田直樹 YONEDA, NAOKI (JP)；松浦史義 MATSUURA, FUMIYOSHI (JP)；安井崇 YASUI, SO (JP)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

CN 102770435A

JP 2003-286171A

JP 2004-170323A

JP 2013-060438A

WO 2005/030773A1

WO 2012/101453A1

WO 2015/048245A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 130 頁

(54) 名稱

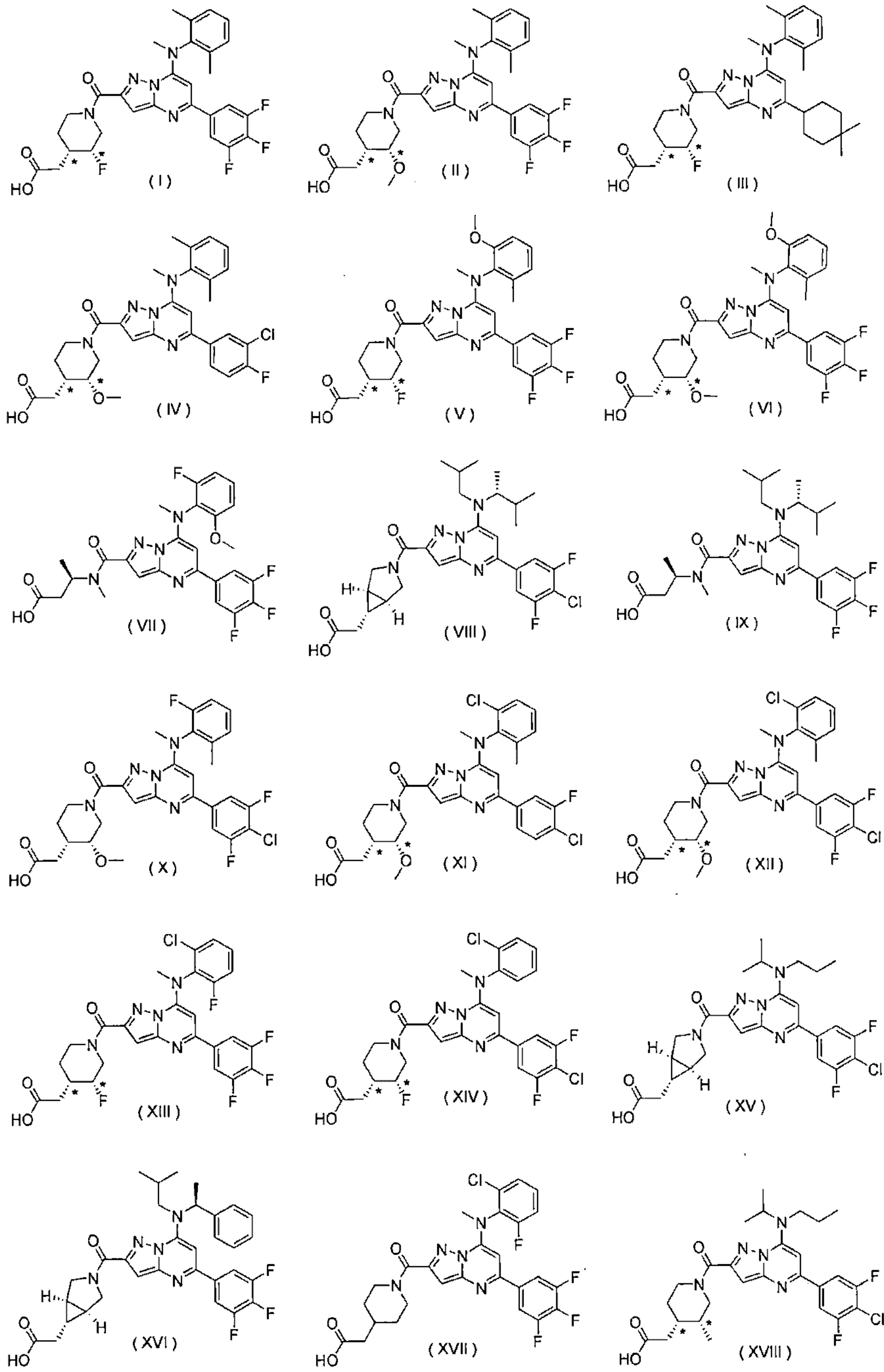
吡啶并[1, 5-a]嘧啶化合物

(57) 摘要

由式(I)至(XVIII)表示的化合物或其藥學上可接受的鹽。

The compounds represented by formulas (I) to (XVIII) or pharmaceutically acceptable salts thereof.

特徵化學式：



申請案號：106129244

申請日：106/08/29

I732031

IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】 吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物

【英文發明名稱】 PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE COMPOUND

【中文】

由式 (I) 至 (XVIII) 表示的化合物或其藥學上可接受的鹽。

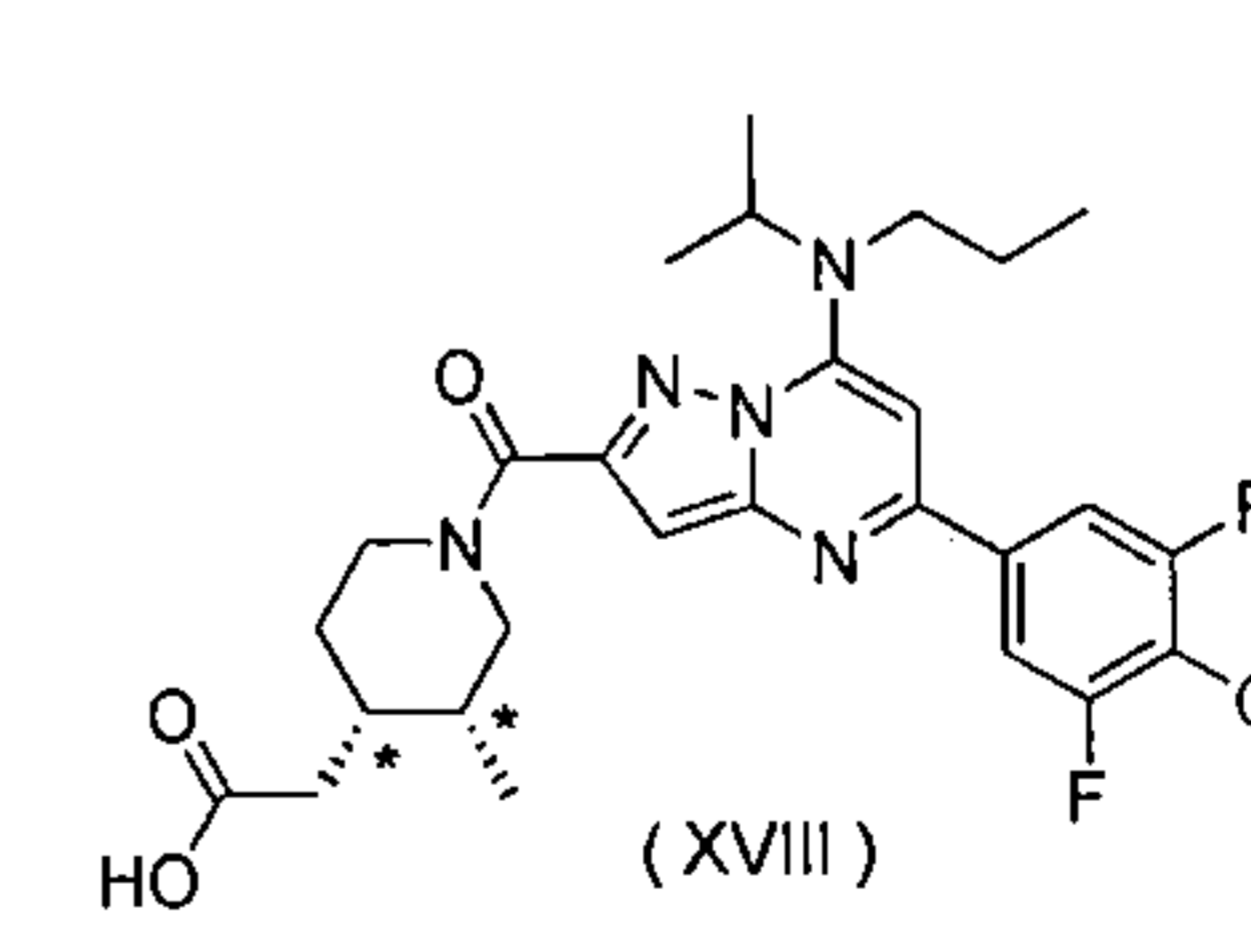
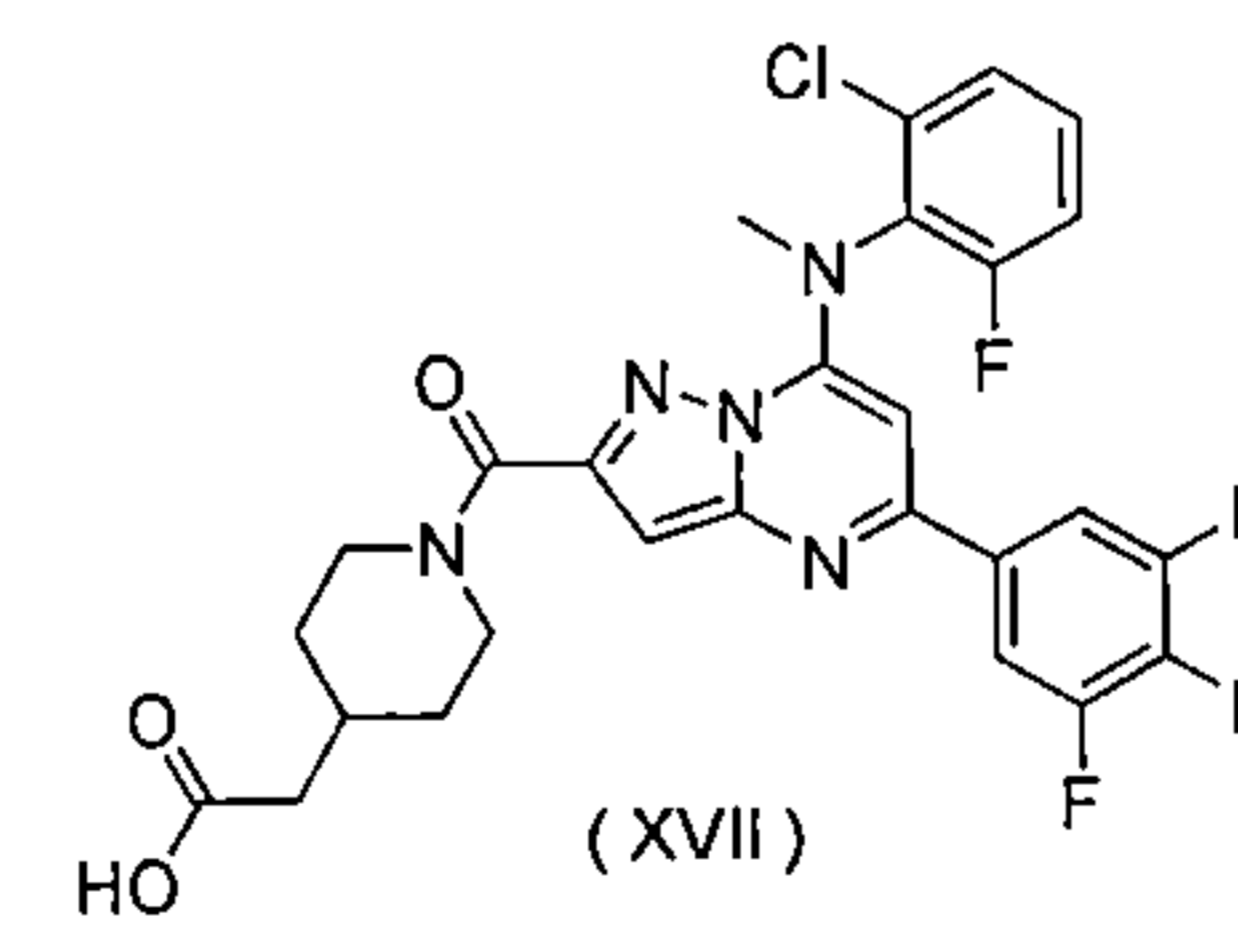
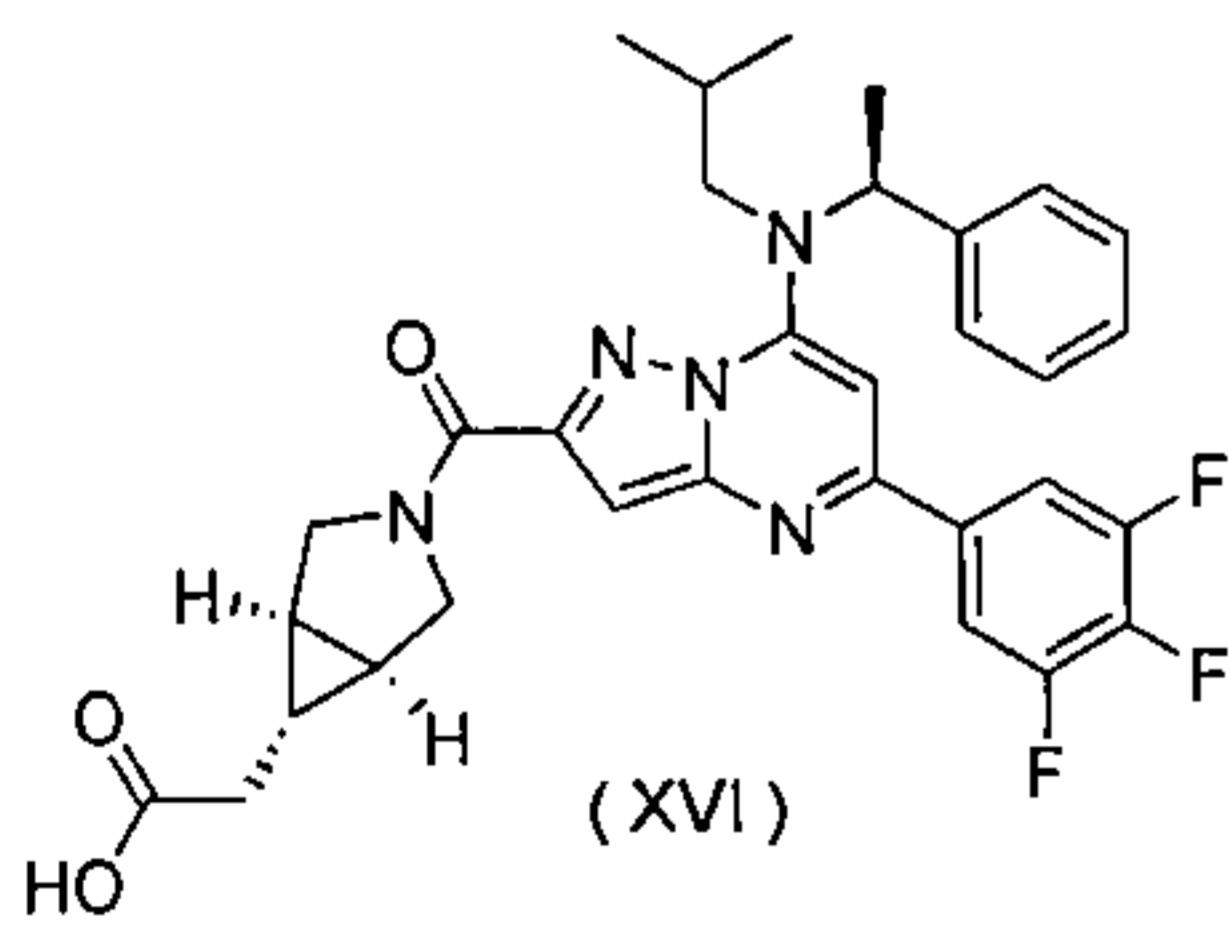
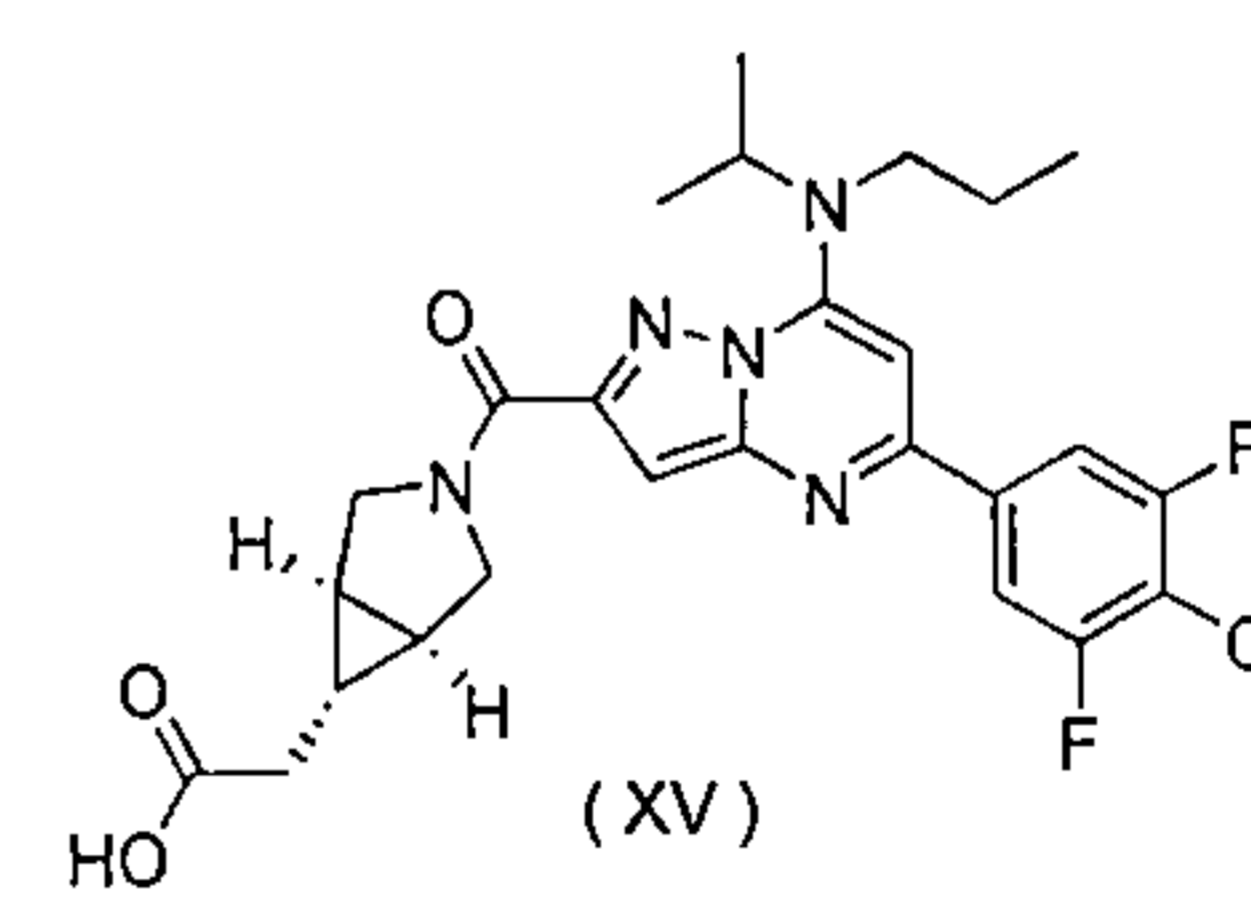
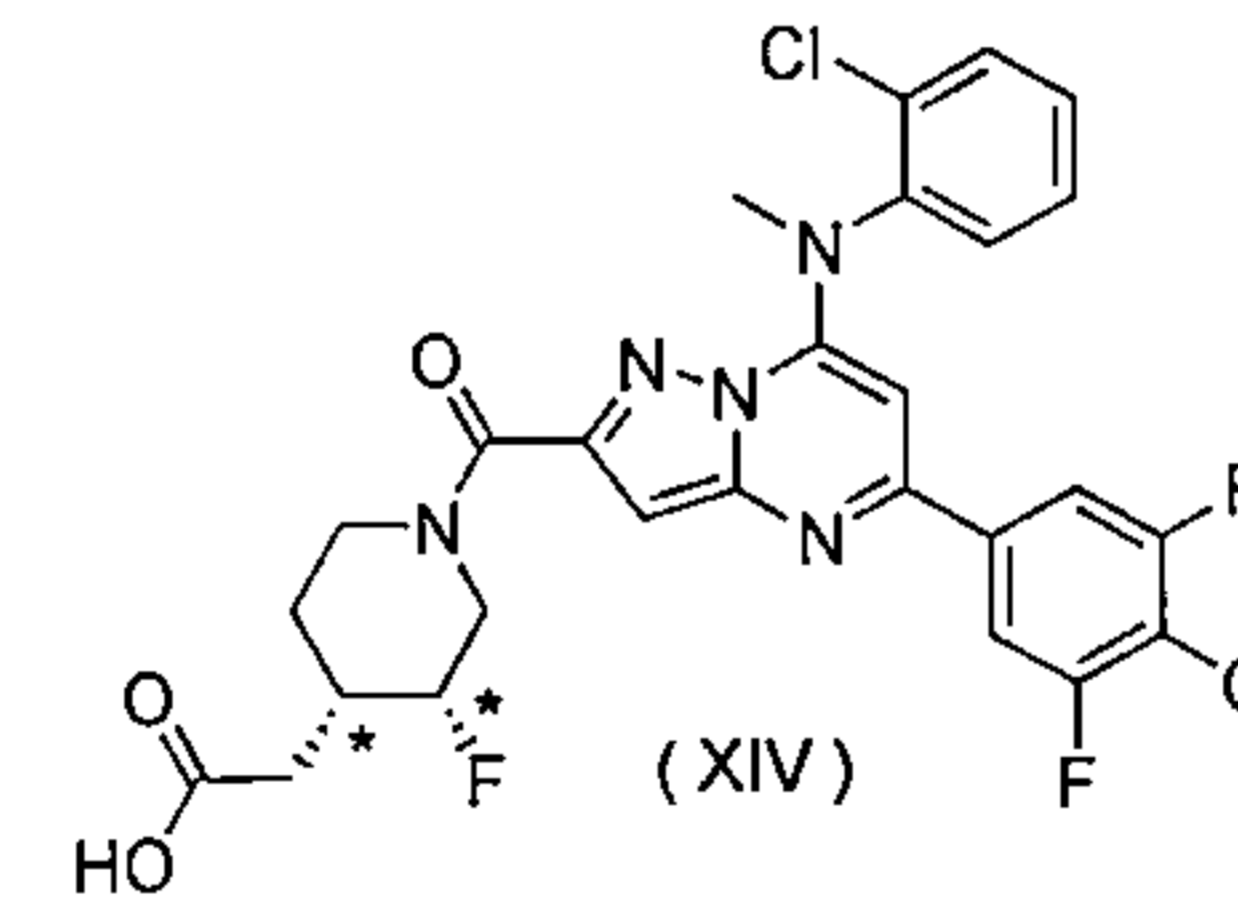
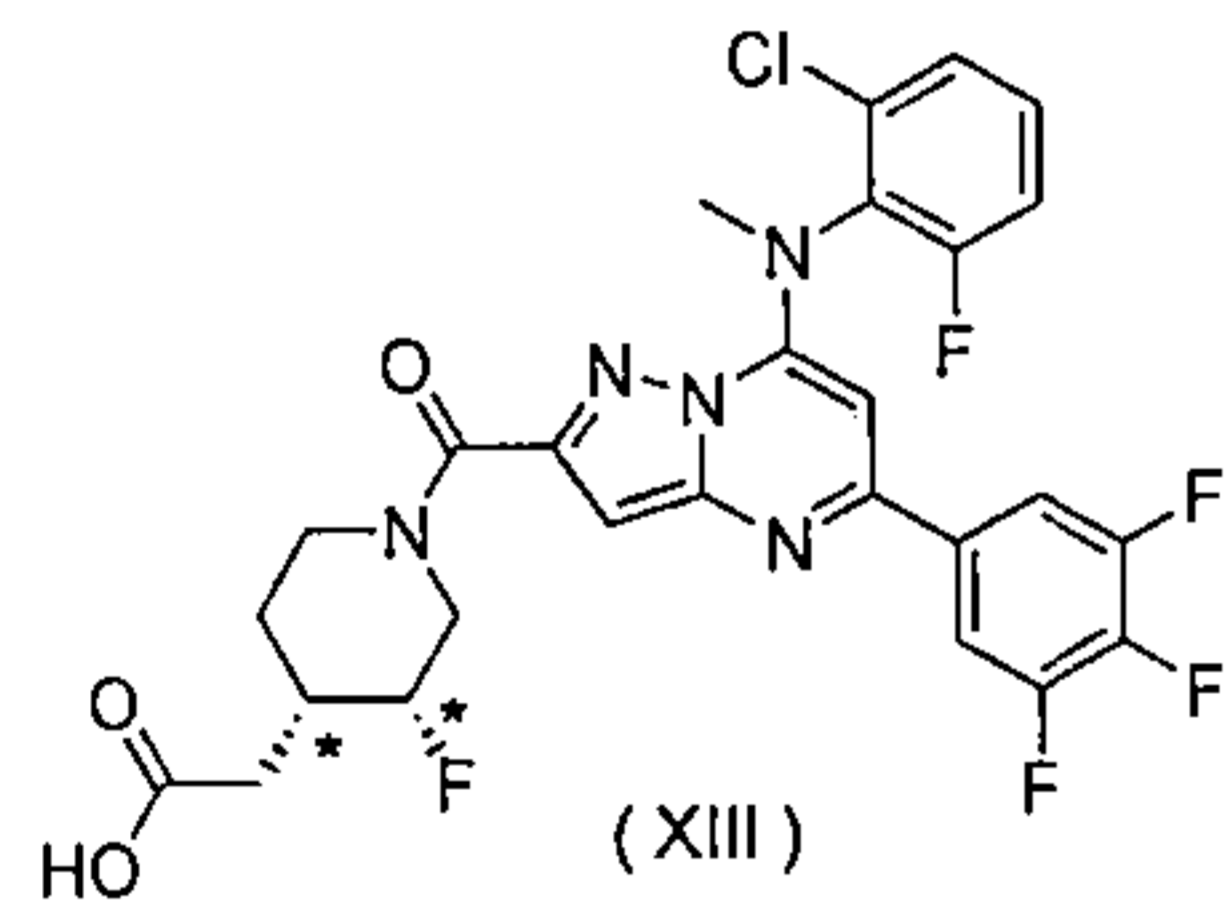
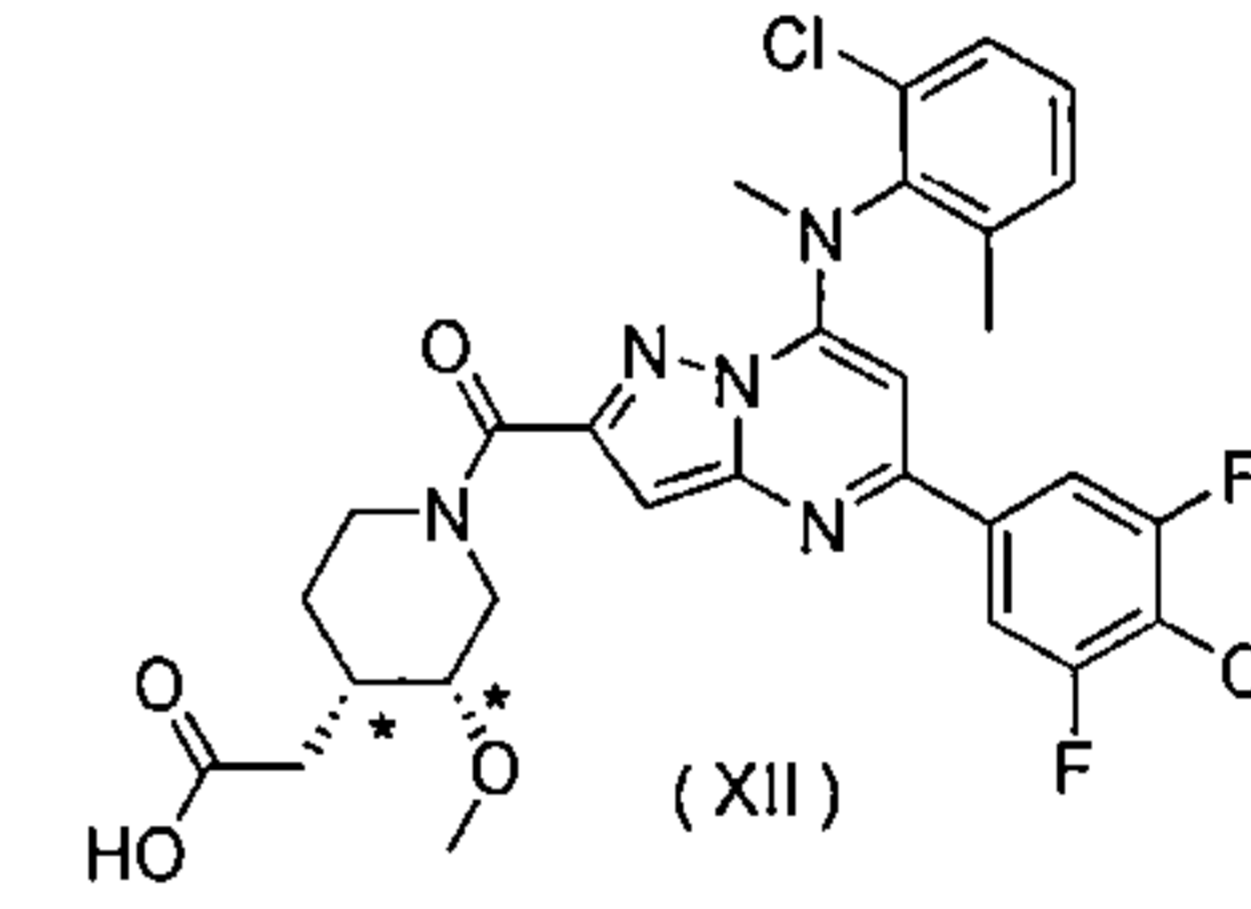
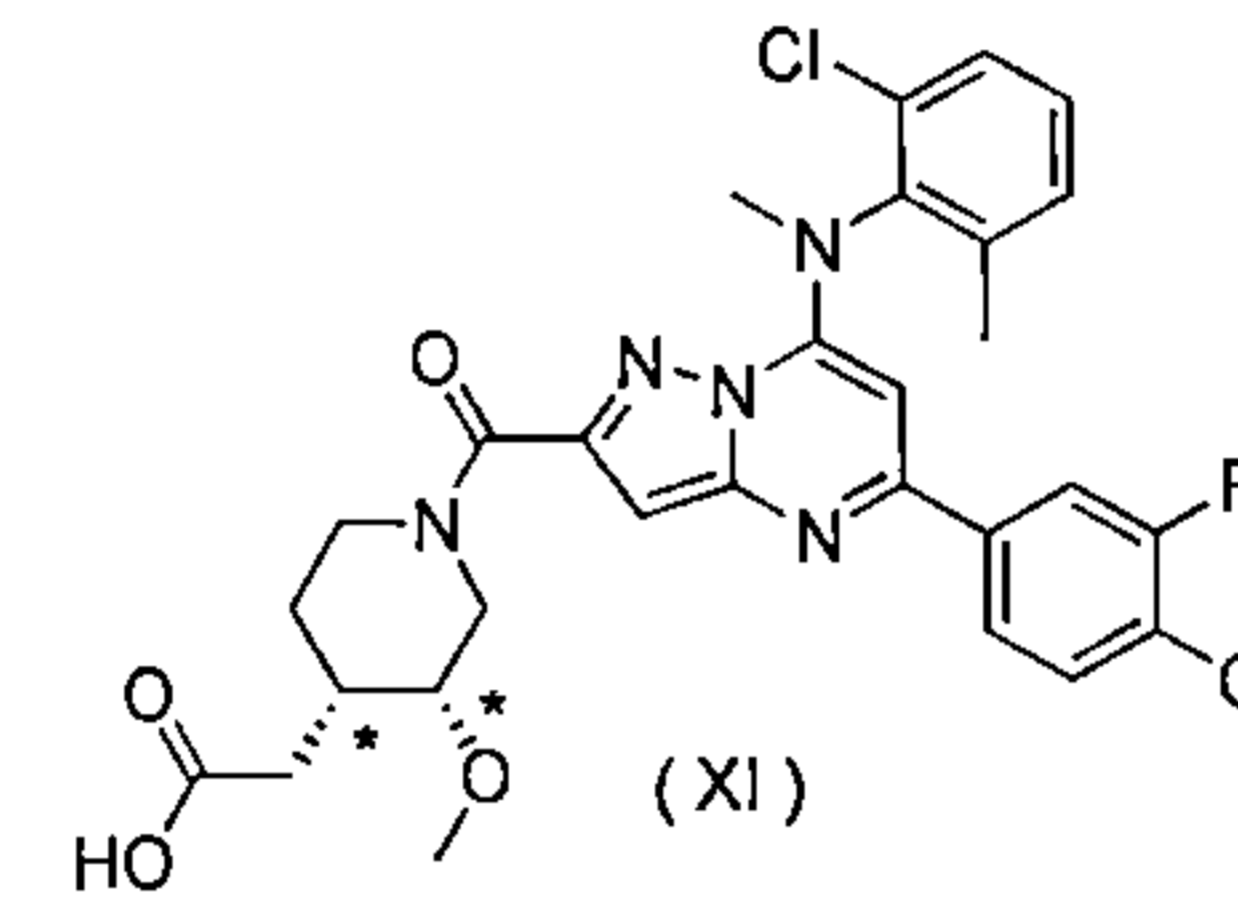
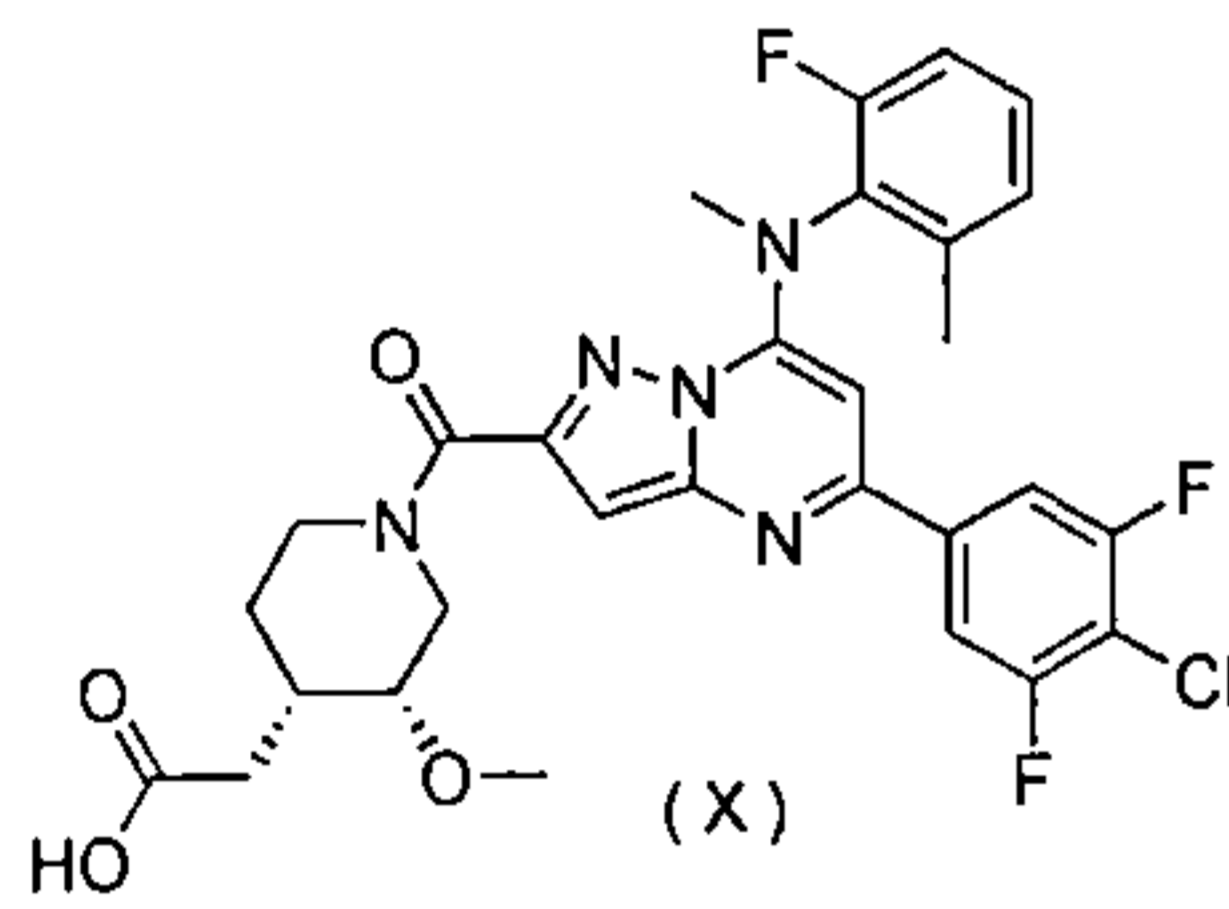
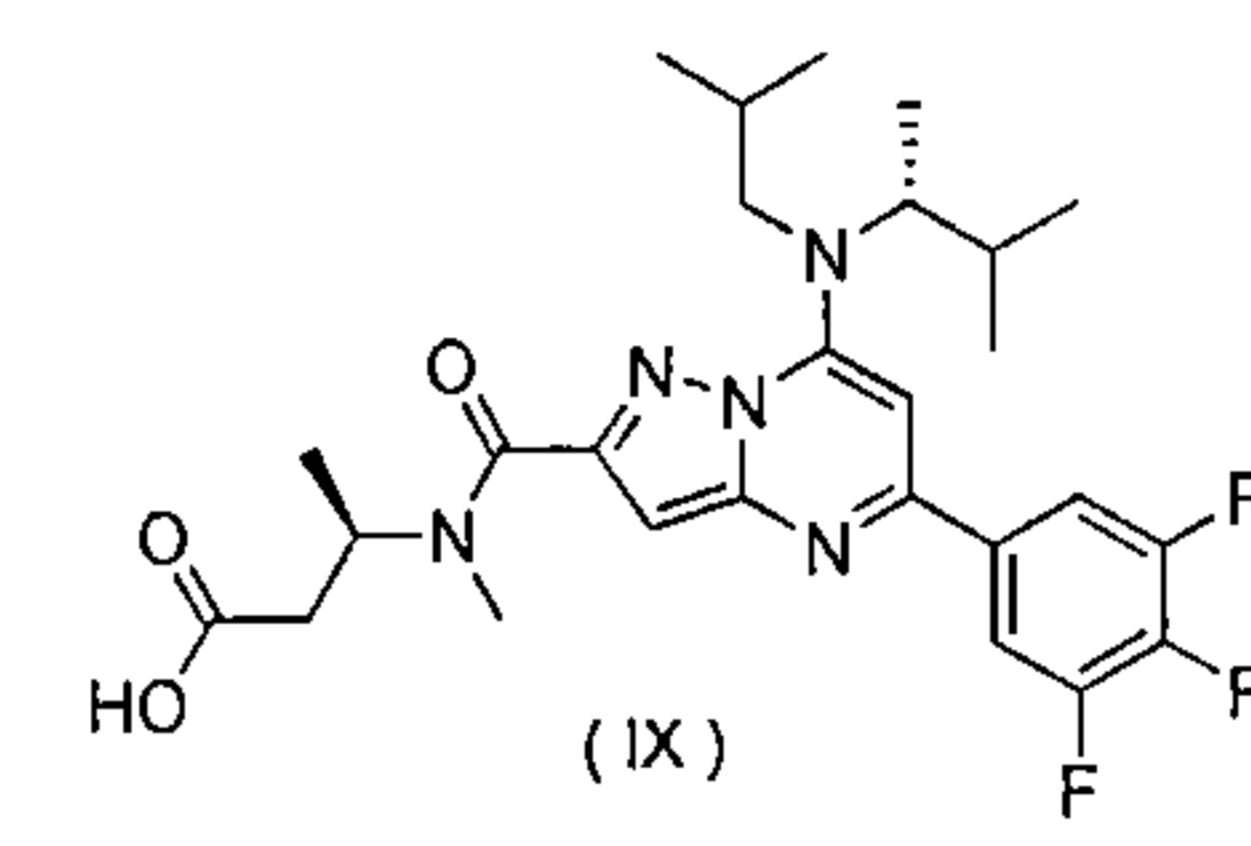
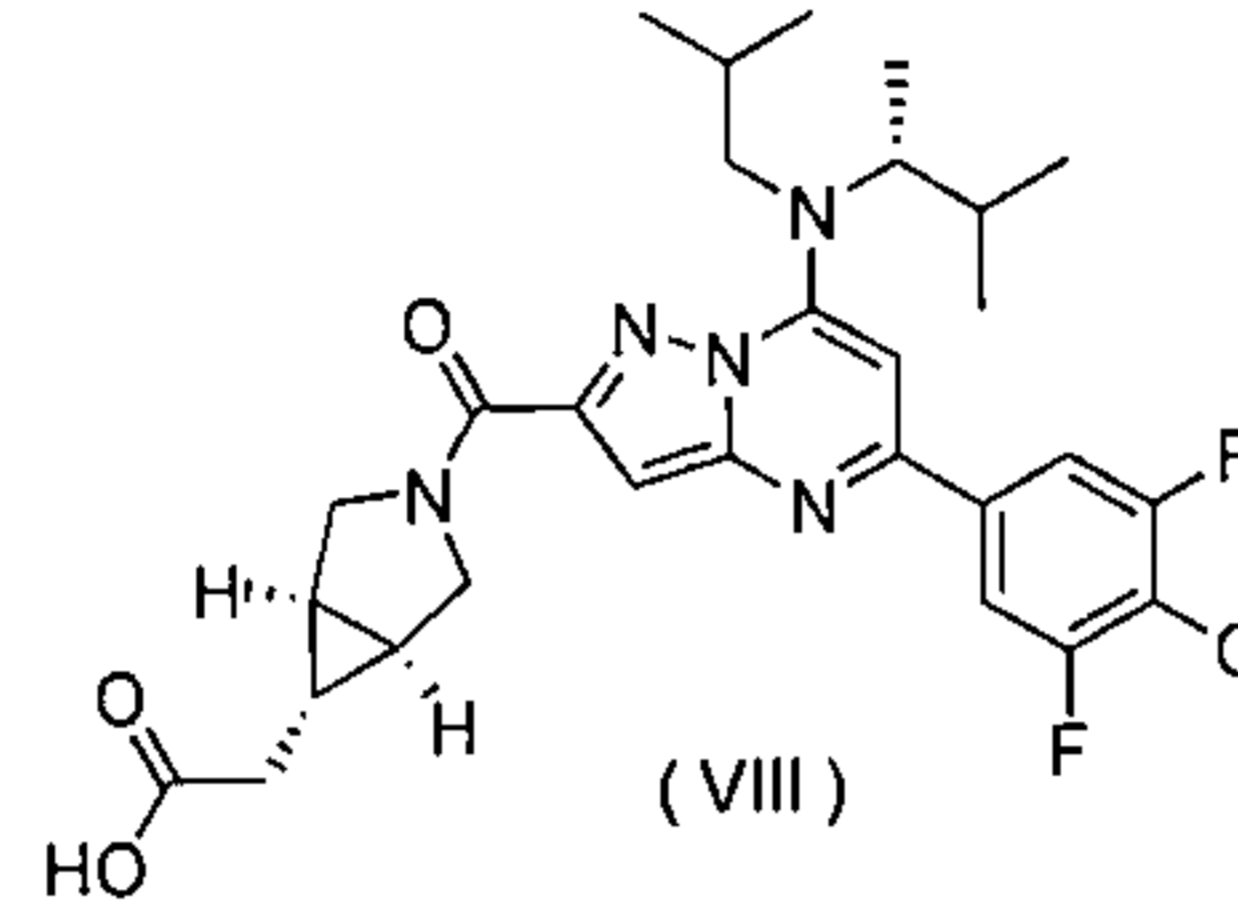
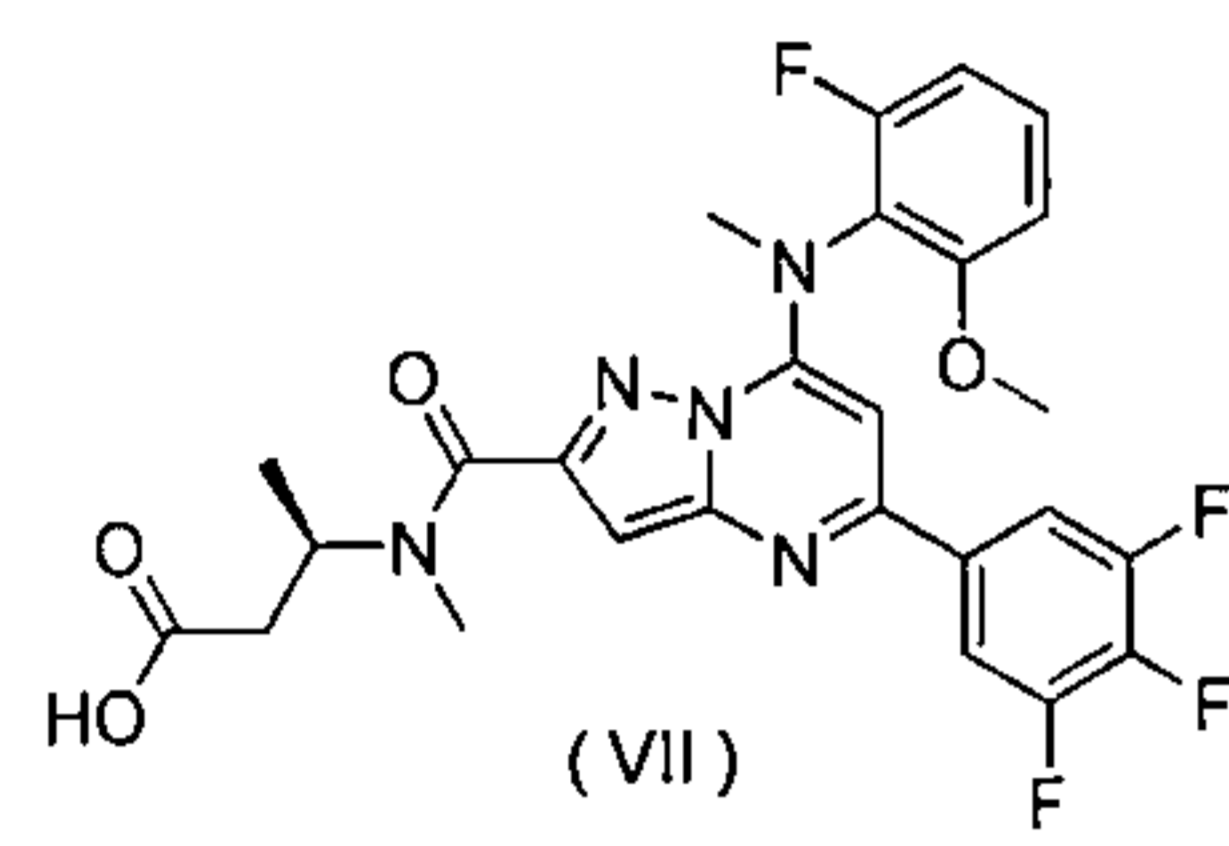
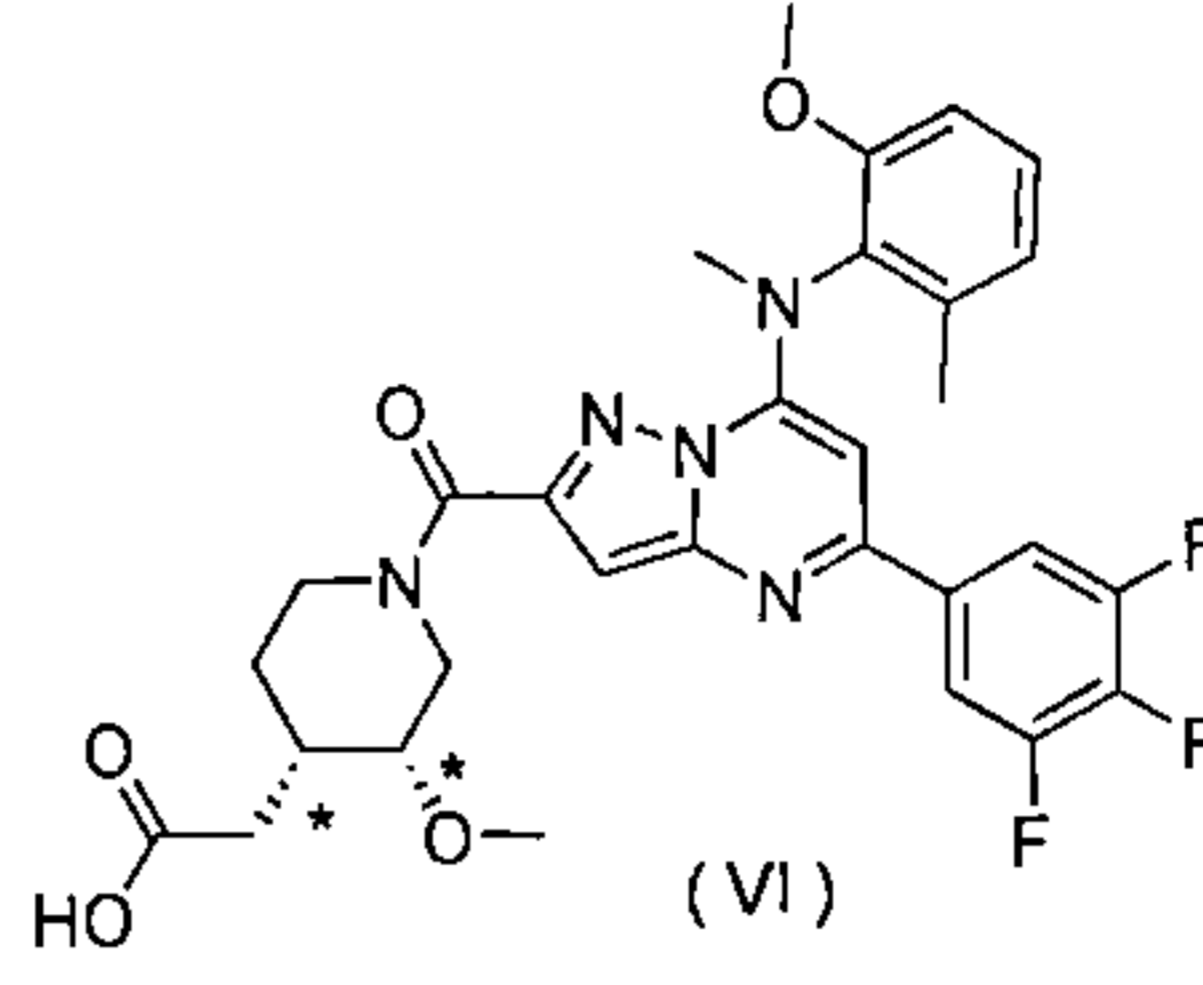
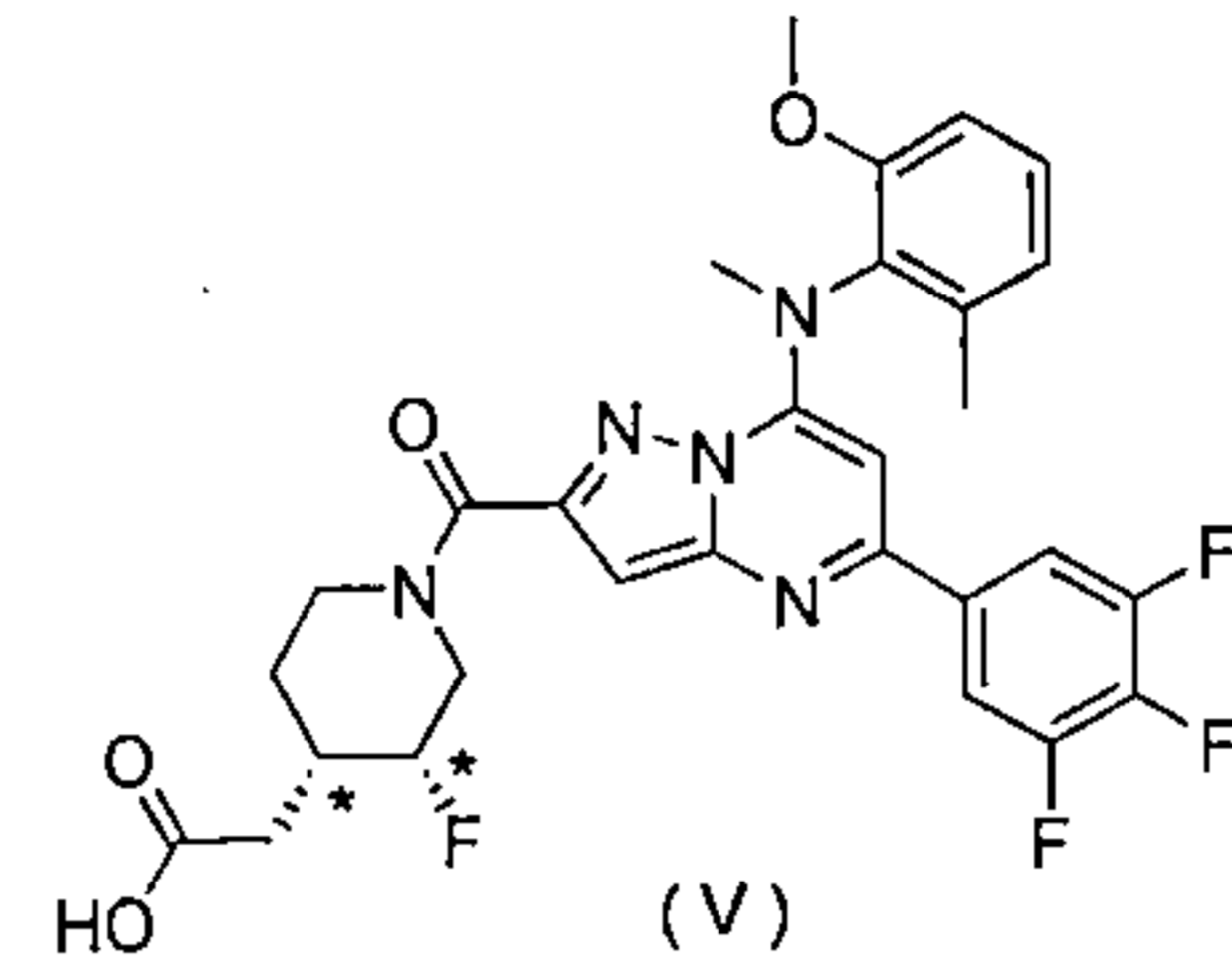
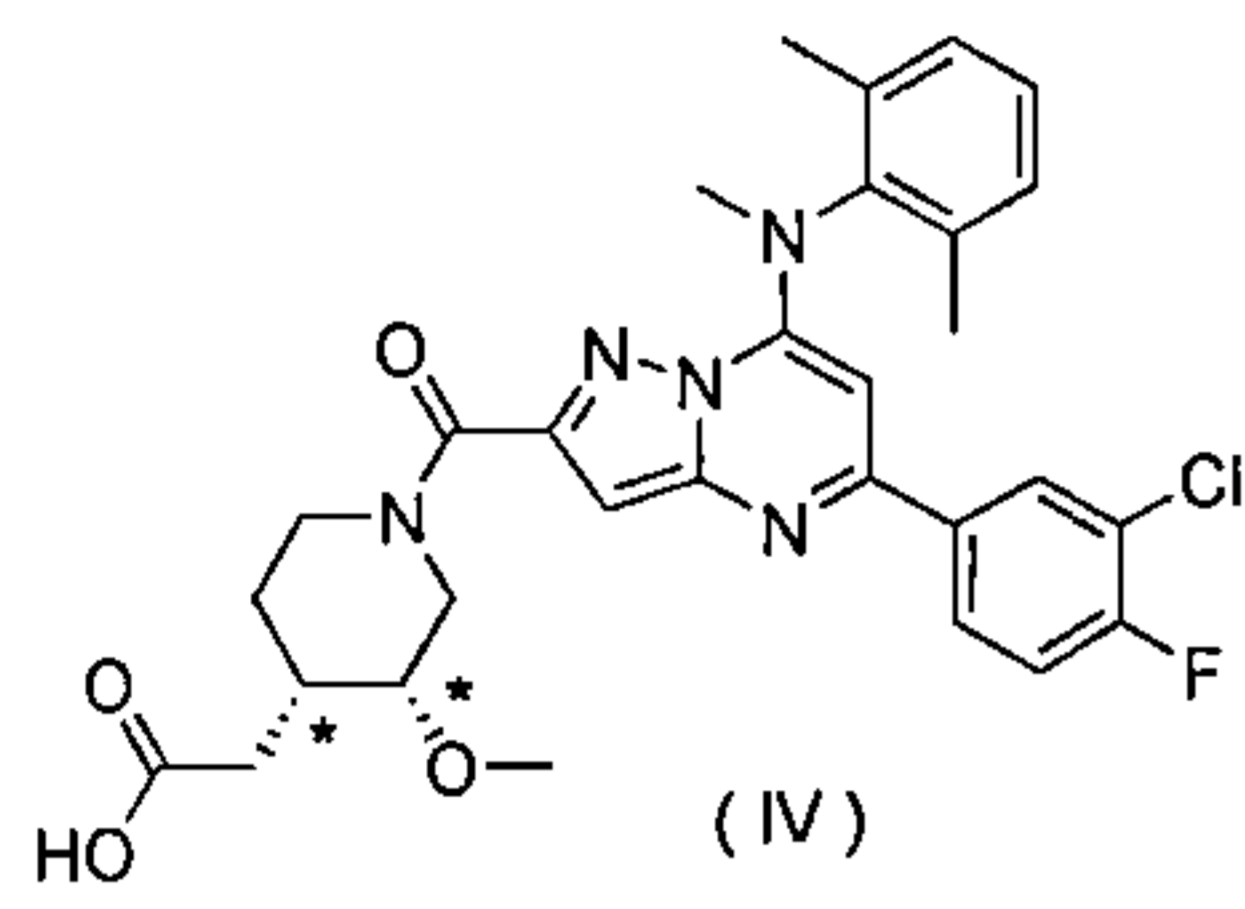
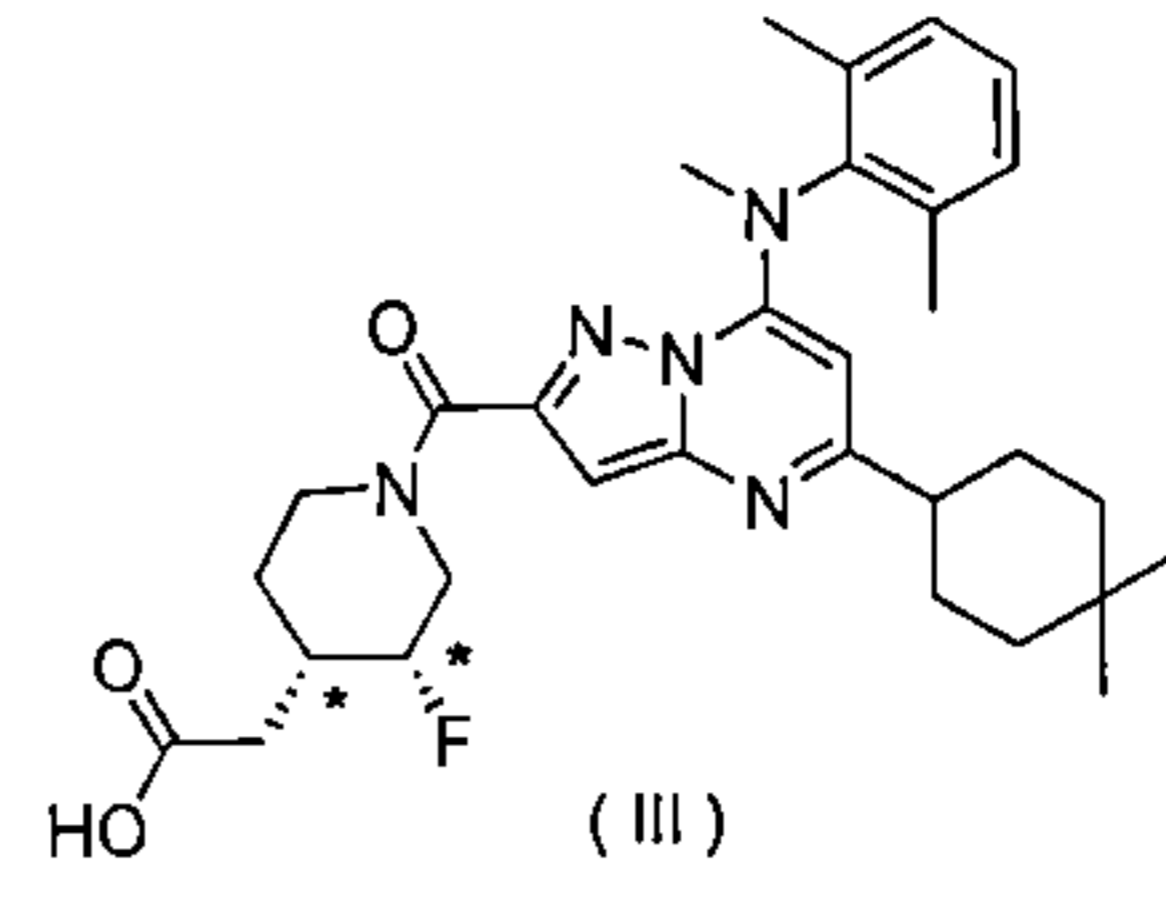
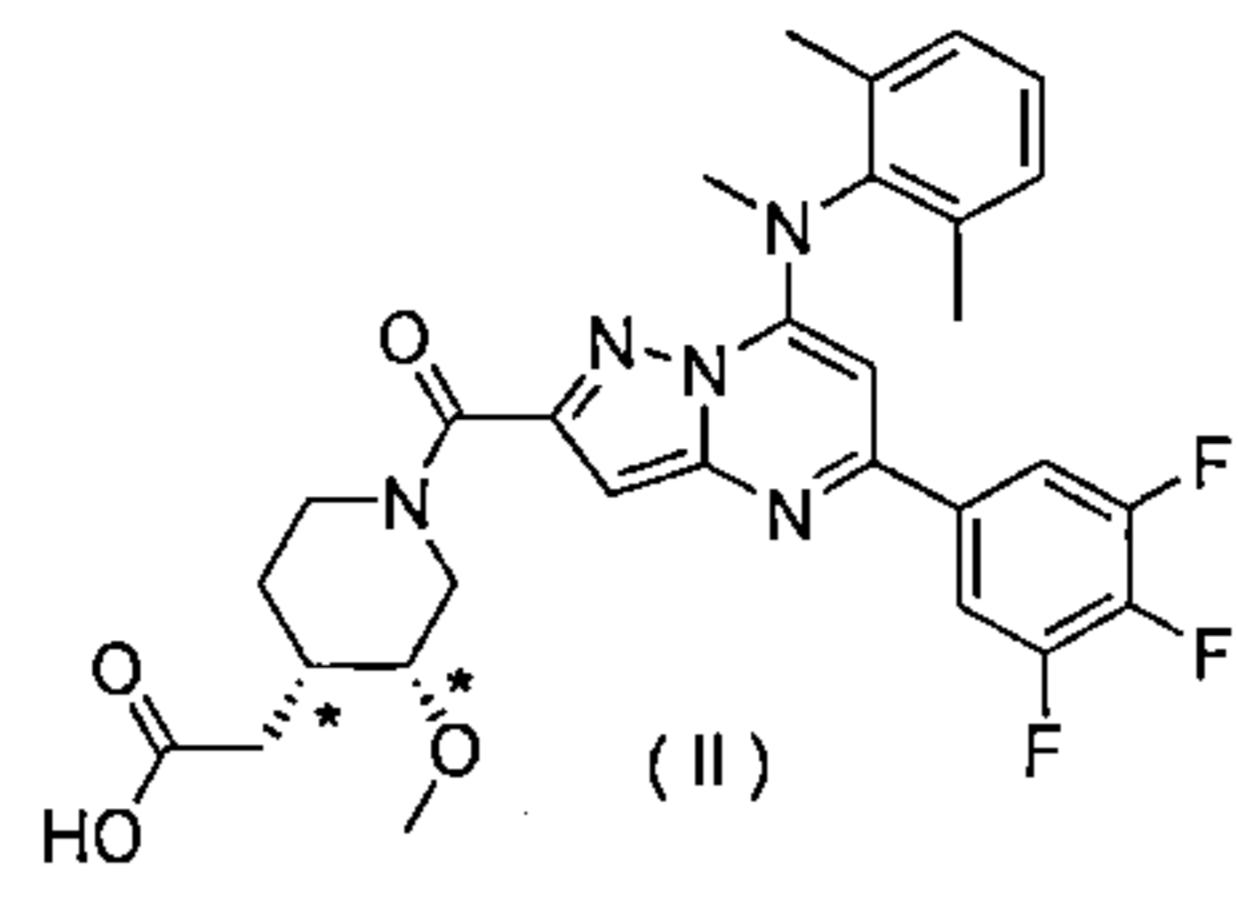
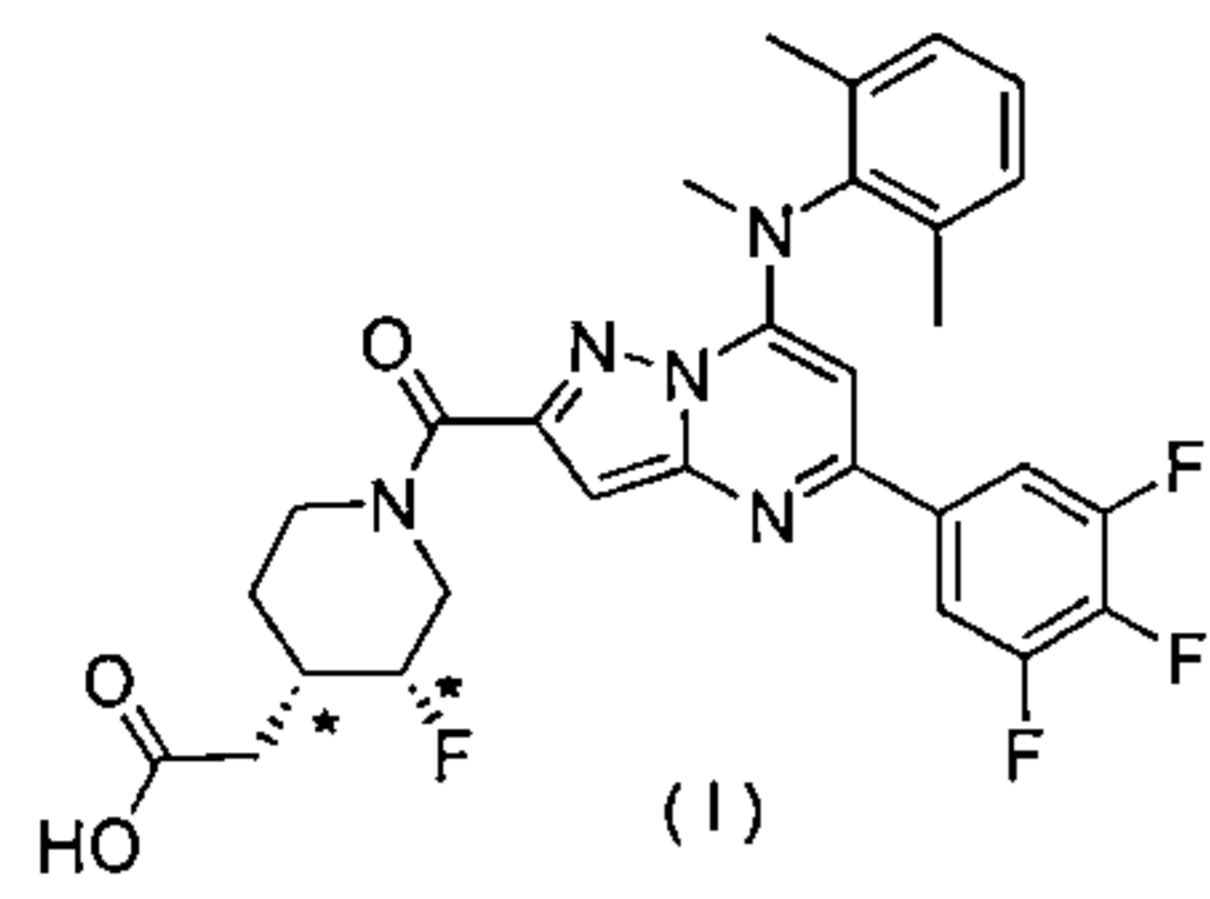
【英文】

The compounds represented by formulas (I) to (XVIII) or pharmaceutically acceptable salts thereof.

【指定代表圖】

【代表圖之符號簡單說明】

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物

【英文發明名稱】 PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明涉及具有PAR2抑制作用的吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物及其藥學上可接受的鹽，以及包含它們的醫藥組成物。

【先前技術】

【0002】 蛋白酶啟動受體（PAR）係三聚體G蛋白偶聯的七跨膜受體的類型，並且屬於介導絲胺酸蛋白酶細胞作用的受體家族，並且迄今為止已經選殖了四種分子：PAR1、PAR2、PAR3和PAR4。

【0003】 絲胺酸蛋白酶在特定位點切割PAR分子的細胞外胺基末端肽鏈，並因此暴露由5個或6個胺基酸殘基組成的具有受體啟動序列的新的胺基末端肽鏈。由絲胺酸蛋白酶切割的新暴露的胺基末端肽鏈作為鏈狀配位基鍵合到細胞外環2，該胞外環2係PAR2本身的活性位點，並因此啟動PAR2。已知PAR2被胰蛋白酶、類胰蛋白酶、激肽釋放酶（主要是激肽釋放酶2、4、5、6和14）、凝血因子VIIa、凝血因子Xa等啟動，並且當基於受體啟動序列合成的由5個或6個胺基酸組成的合成肽外源進入時也被啟動（參見非專利文獻1至3）。

【0004】 在本文中，PAR2被廣泛地分佈在體內（例如血管、前列腺、小腸、大腸、肝、腎、胰、胃、肺、腦和皮膚）中，並且已知在各種疾病（例如神經性炎症、疼痛、發癢、炎症和過敏）中是惡化因子（參見專利文獻1和2、以及非專利文獻4至6）。由於這個原因，PAR2抑制劑被期望為用於該等疾病的

可能的治療藥物並且被建議為，例如，用於炎性腸病的治療藥物、用於皮炎的治療藥物、用於過敏性疾病的治療藥物、或用於皮膚色素形成的預防藥物（參見專利文獻3至5以及非專利文獻3和6至11）。

【引用列表】

專利文獻

【0005】

[專利文獻1] JP-A-2003-286171

[專利文獻2] JP-A-2004-170323

[專利文獻3] WO 2012/101453

[專利文獻4] WO 2015/048245

[專利文獻5] WO 2005/030773

非專利文獻

【0006】

[非專利文獻1] Dery, O.等人，Am. J. Physiol [美國生理學雜誌] (Cell Physiol. [細胞生理學])，274, C1429-1452, 1998

[非專利文獻2] Macfarlane, S.R.等人，Pharmacol. Rev. [藥學評論]，53, 245-282, 2001

[非專利文獻3] Yau, M.K.等人，Journal of Medicinal Chemistry [藥物化學雜誌]，56, 7477-7497, 2013

[非專利文獻4] Bohm, S. K.等人，Biochem J [生物化學雜誌] 15; 314, 1009-1016，1996

[非專利文獻5] D'Andrea, M.R.等人，J. Histochem. Cytochem. [組織化學細胞化學雜誌] 46(2): 157-164, 1998

[非專利文獻6] Rothmeier, A.S., Ruf, W. Semin. Immunopathol. [免疫病理學研討會] 34(1): 133-149, 2012

[非專利文獻7] Yamaguchi, Y., Hearing, V. J. Biofactors [生物因子] 35(2): 193-199, 2009

[非專利文獻8] Afkhami-Goli, A.等人，The Journal of Immunology [免疫學雜誌] 179: 5493-5503, 2007

[非專利文獻9] Dale, C.等人，Journal of Receptors and Signal Transduction [受體和信號轉導雜誌] 28: 29-37, 2008

[非專利文獻10] Hachem, J. P.等人，Journal of Investigative Dermatology [研究型皮膚病學雜誌] 126: 2074-2086, 2006

[非專利文獻11] Seyfarth, F.等人，Clinics in Dermatology [皮膚病學臨床] 29: 31-36, 2011

【發明內容】

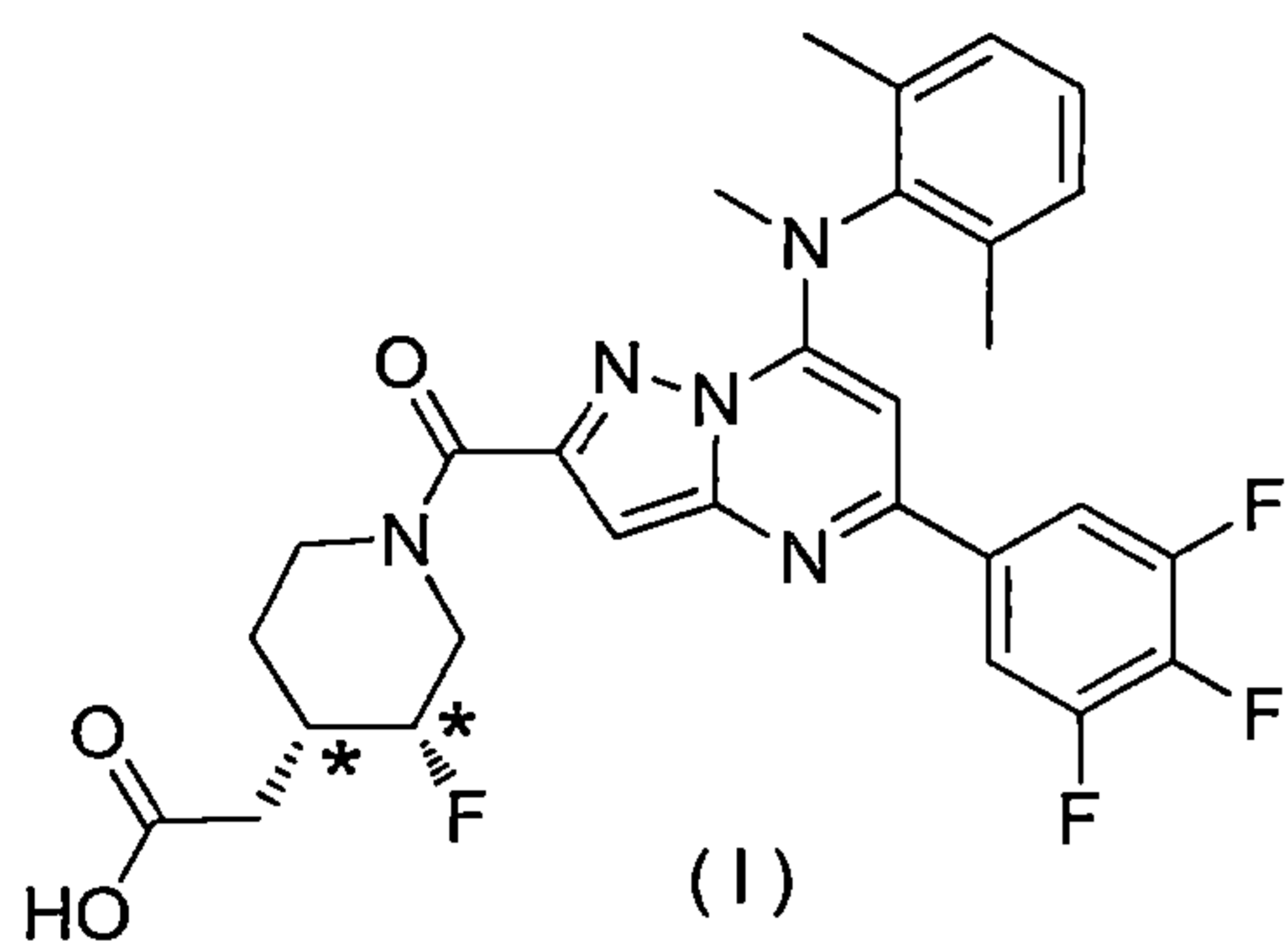
【0007】 本發明的目標係提供具有PAR2抑制作用的吡啶并[1,5-a]嘧啶化合物及其藥學上可接受的鹽，以及包含其的醫藥組成物。

【0008】 本發明的諸位發明人著力進行研究以實現上述目標，並且因此發現了新穎的具有PAR2抑制作用的吡啶并[1,5-a]嘧啶化合物。

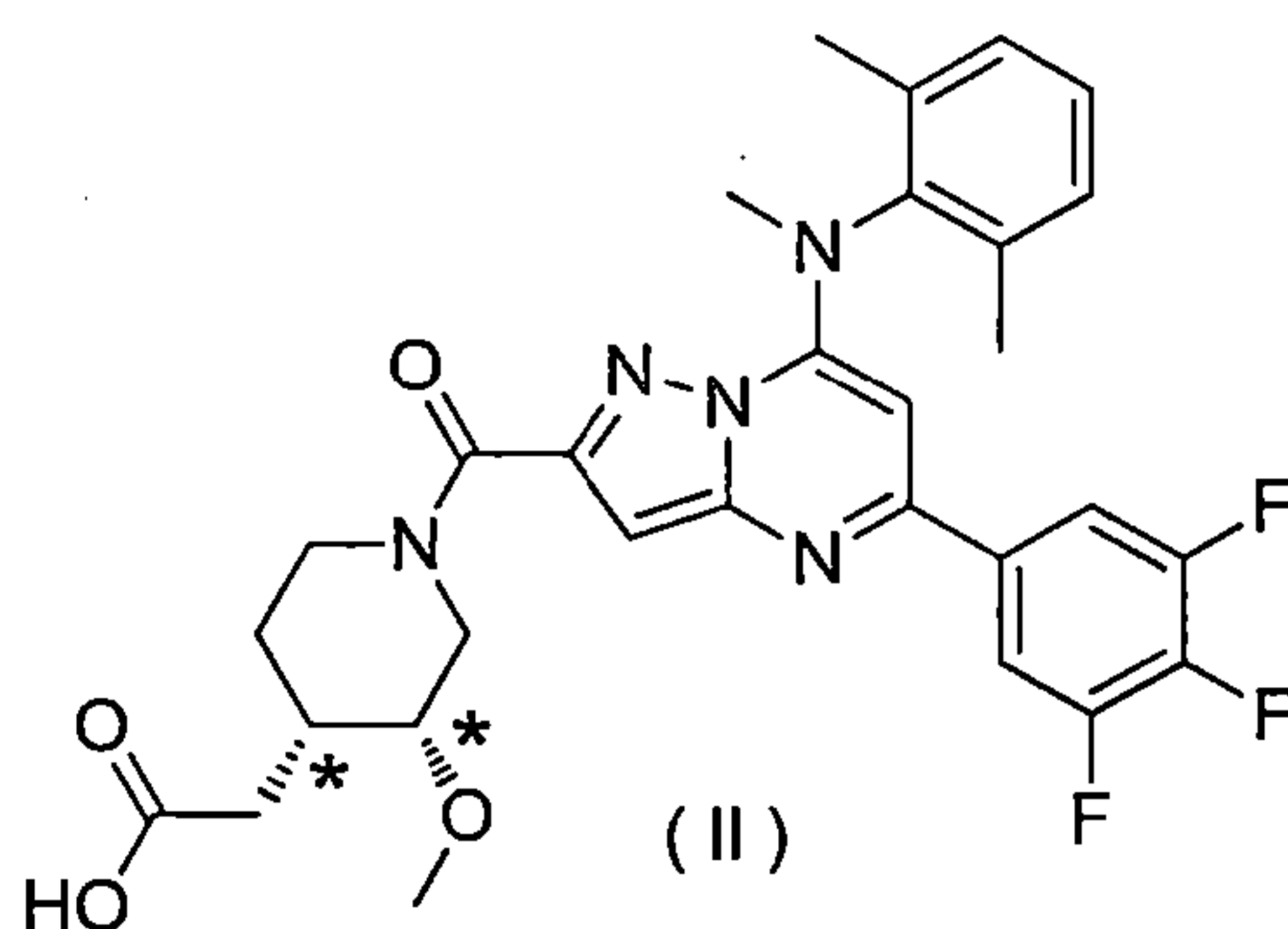
【0009】 更具體地，本發明涉及以下[1]至[57]。

[1] 一種選自下組的化合物，該組由以下各項組成：

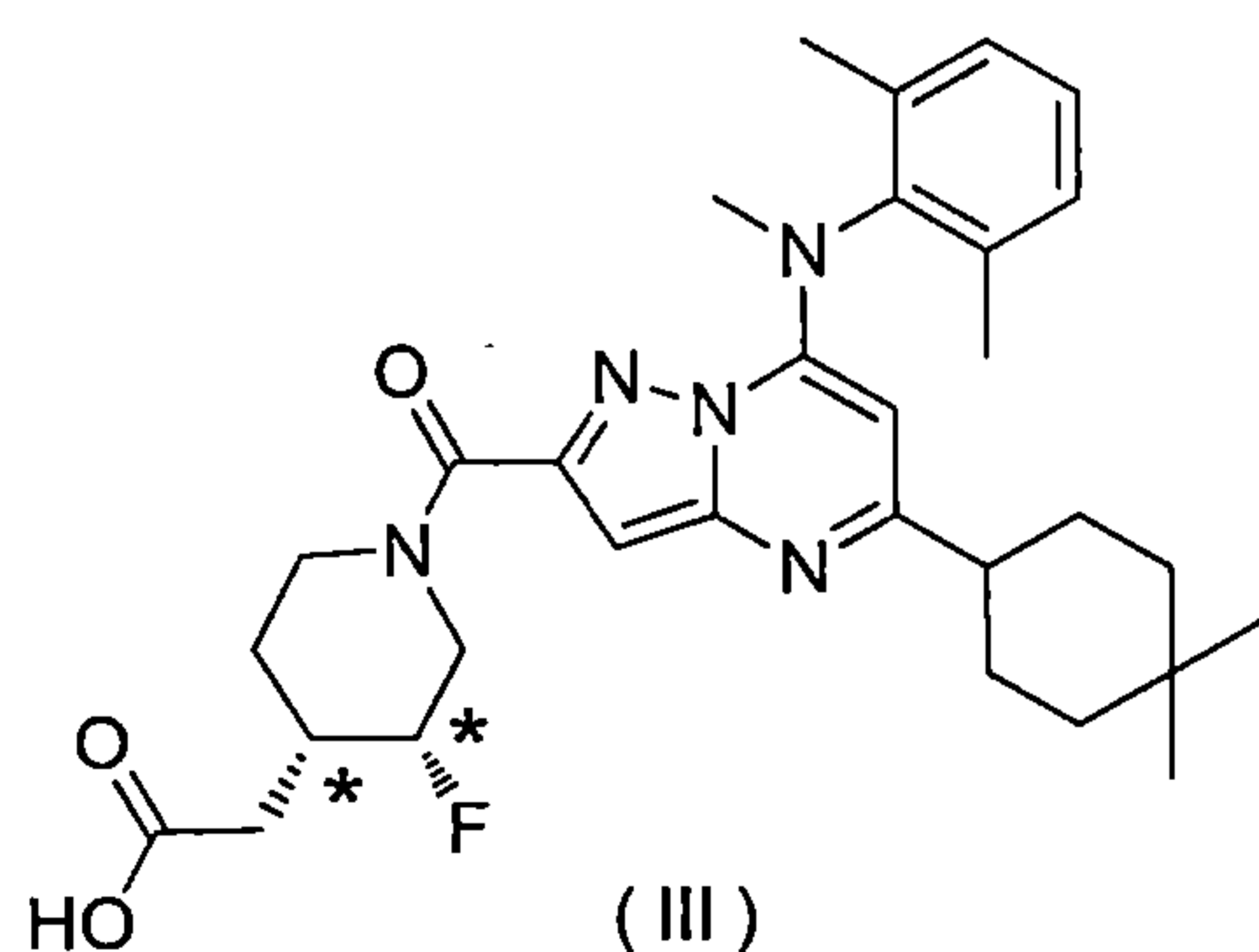
由化學式 (I) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸：



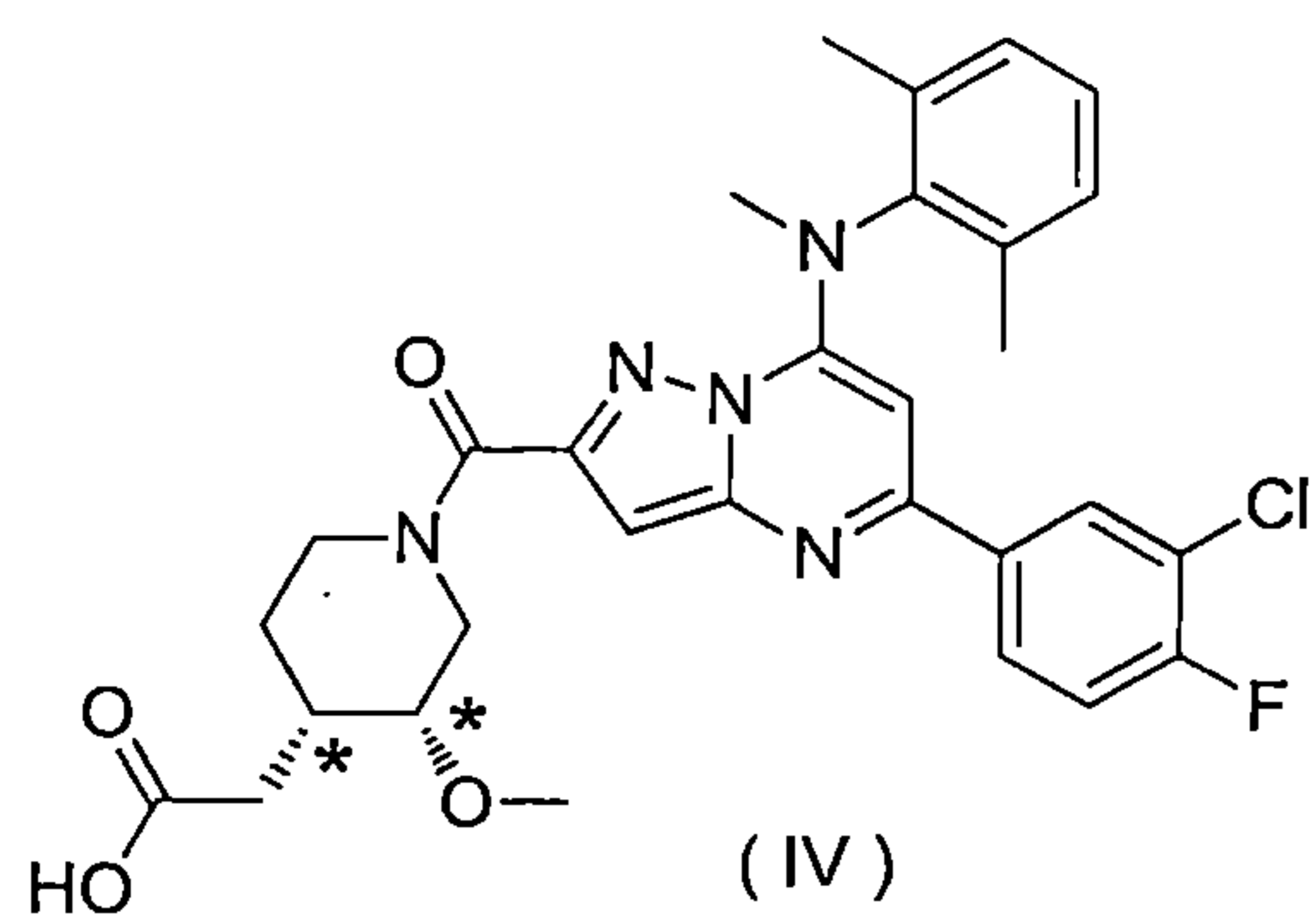
由化學式 (II) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸：



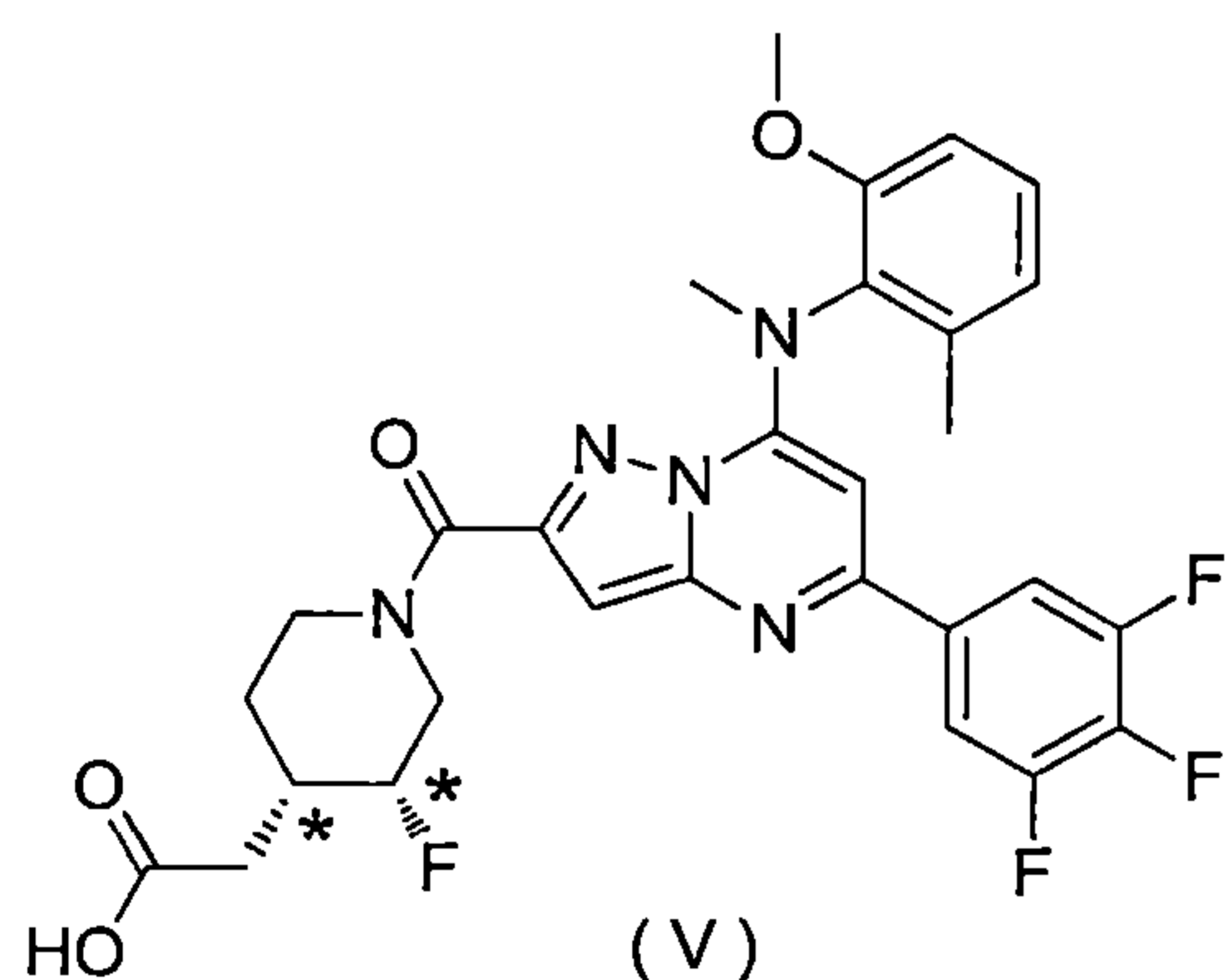
由化學式 (III) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸：



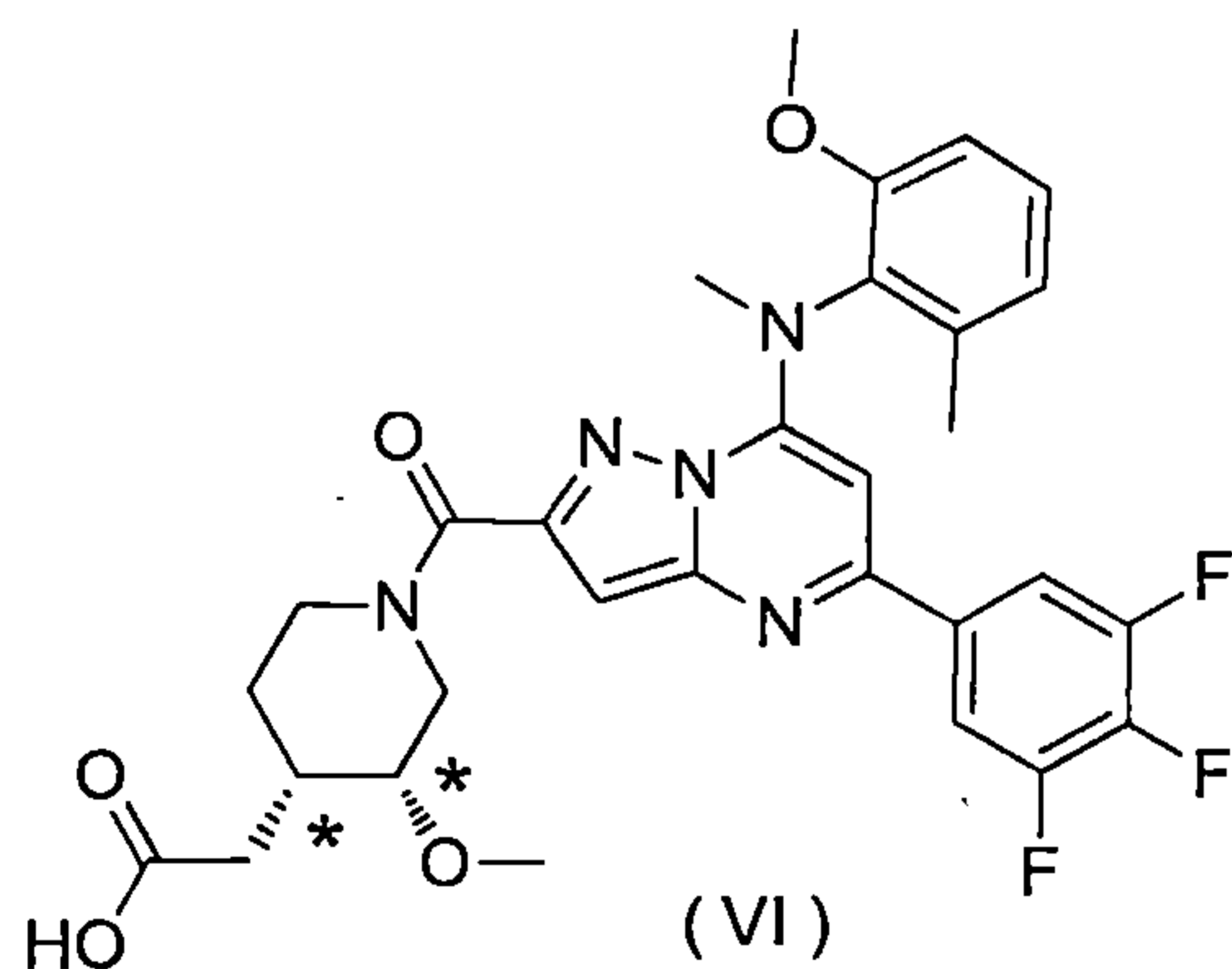
由化學式 (IV) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸：



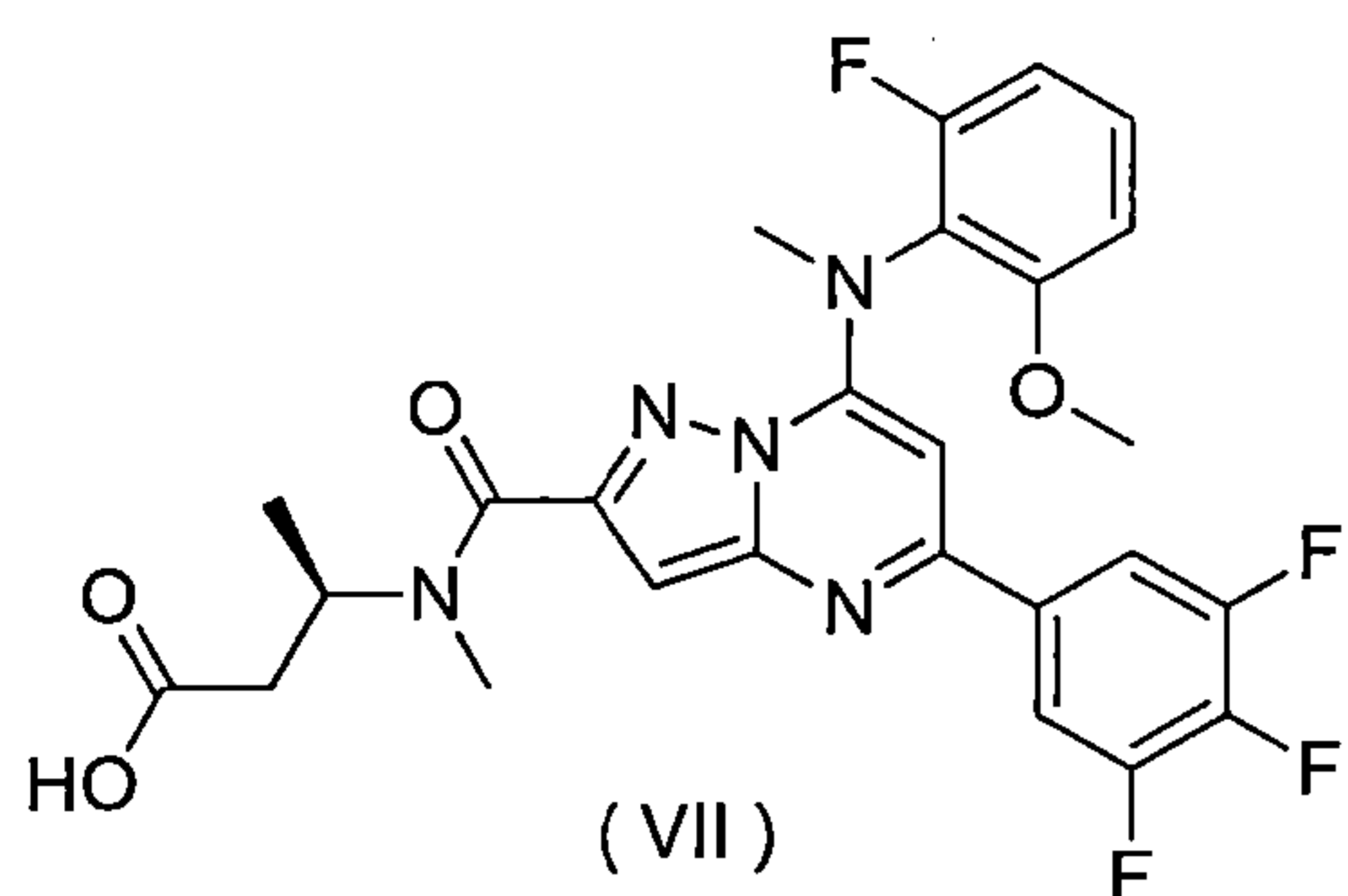
由化學式 (V) 表示的2-((3R*,4S*)-3-氟-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸：



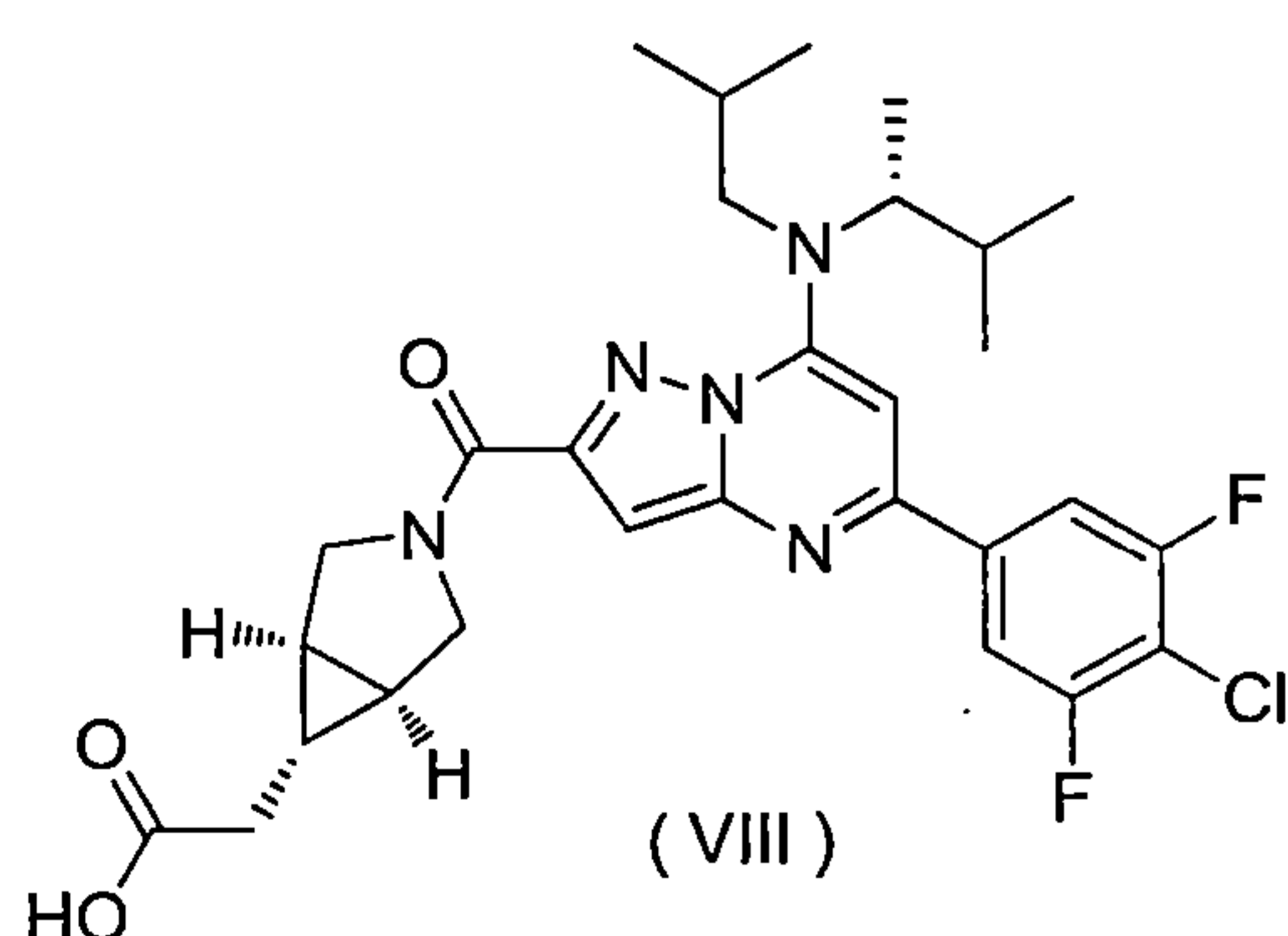
由化學式 (VI) 表示的2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸：



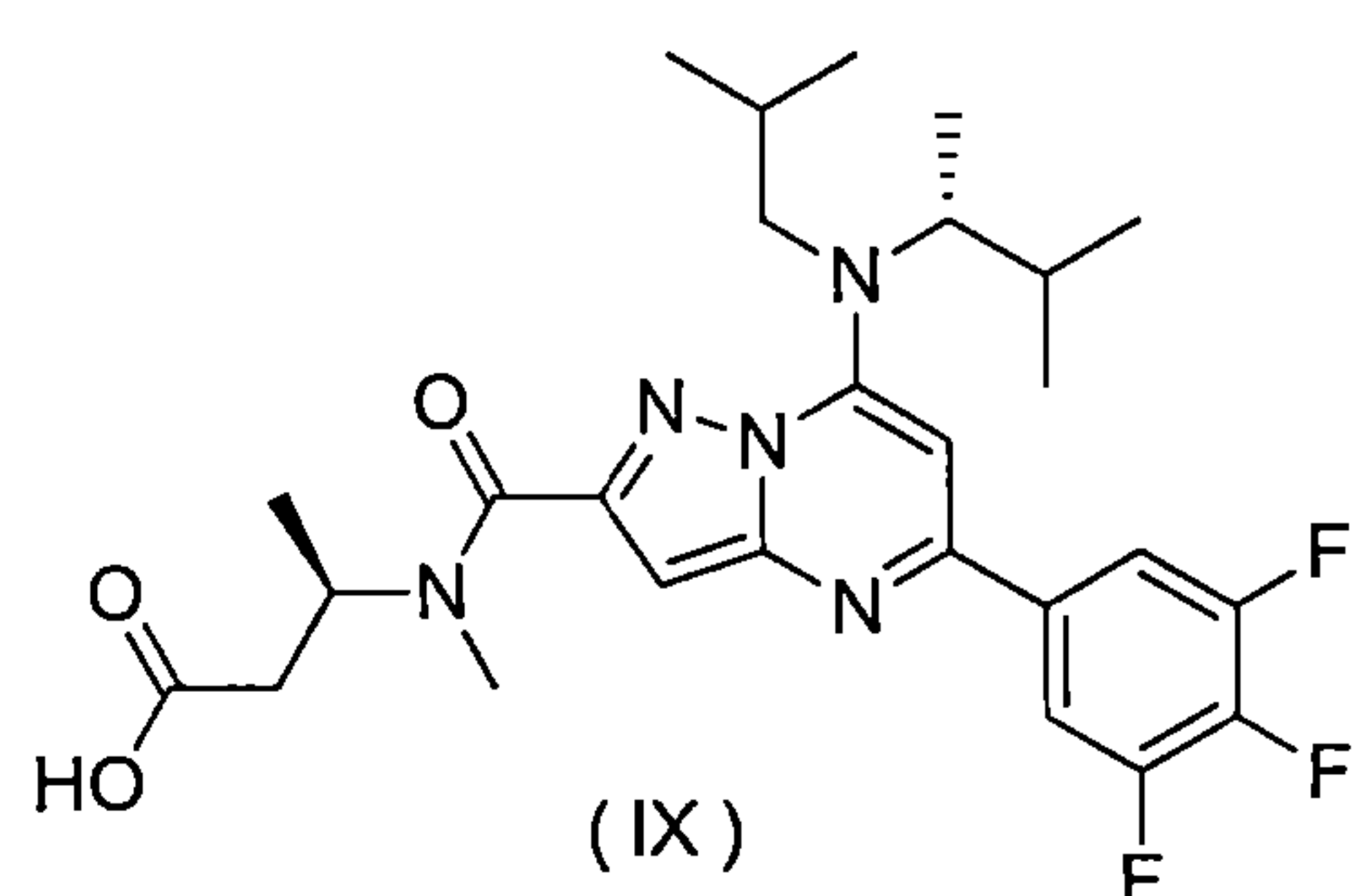
由化學式 (VII) 表示的(R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸：



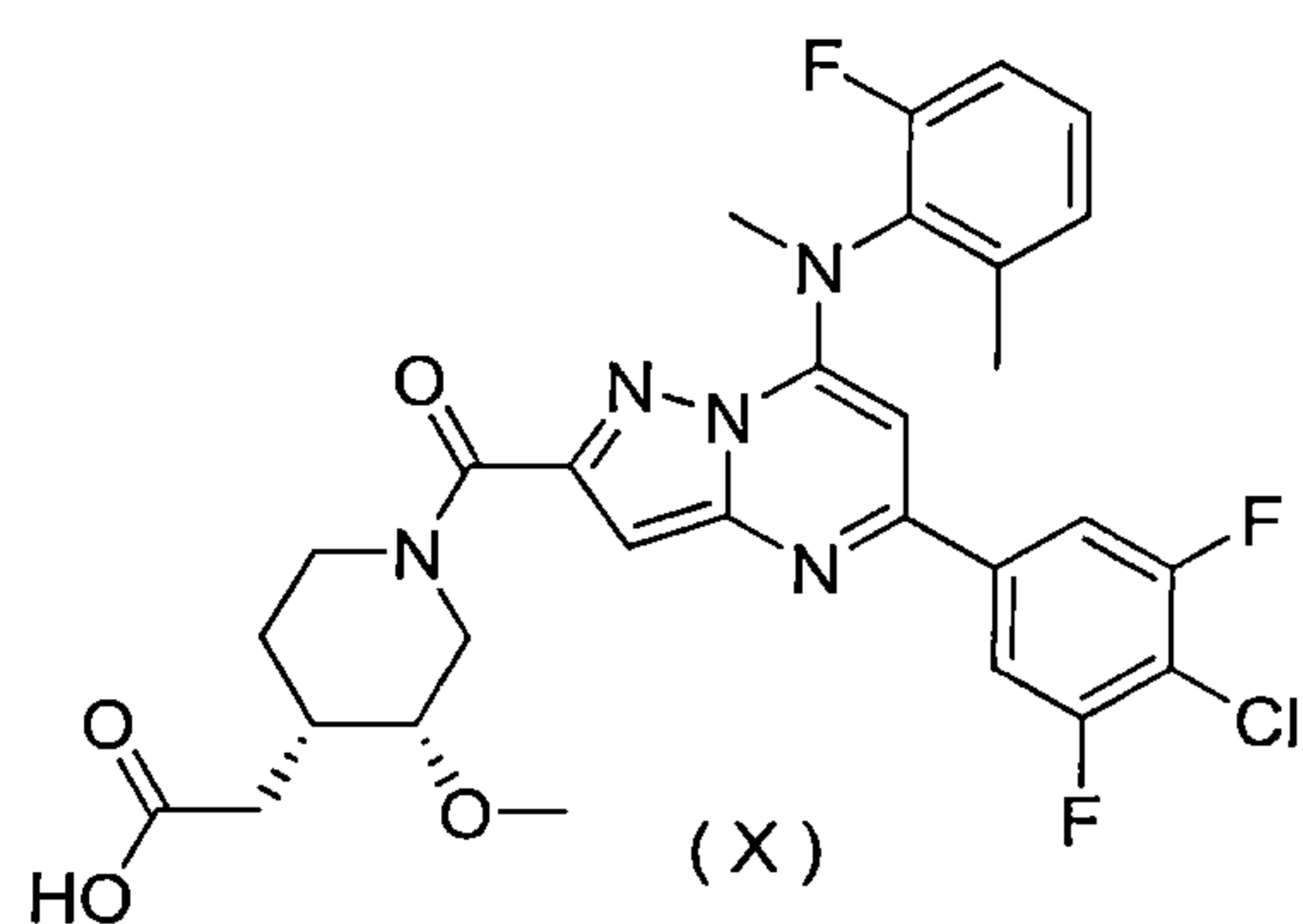
由化學式 (VIII) 表示的2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸：



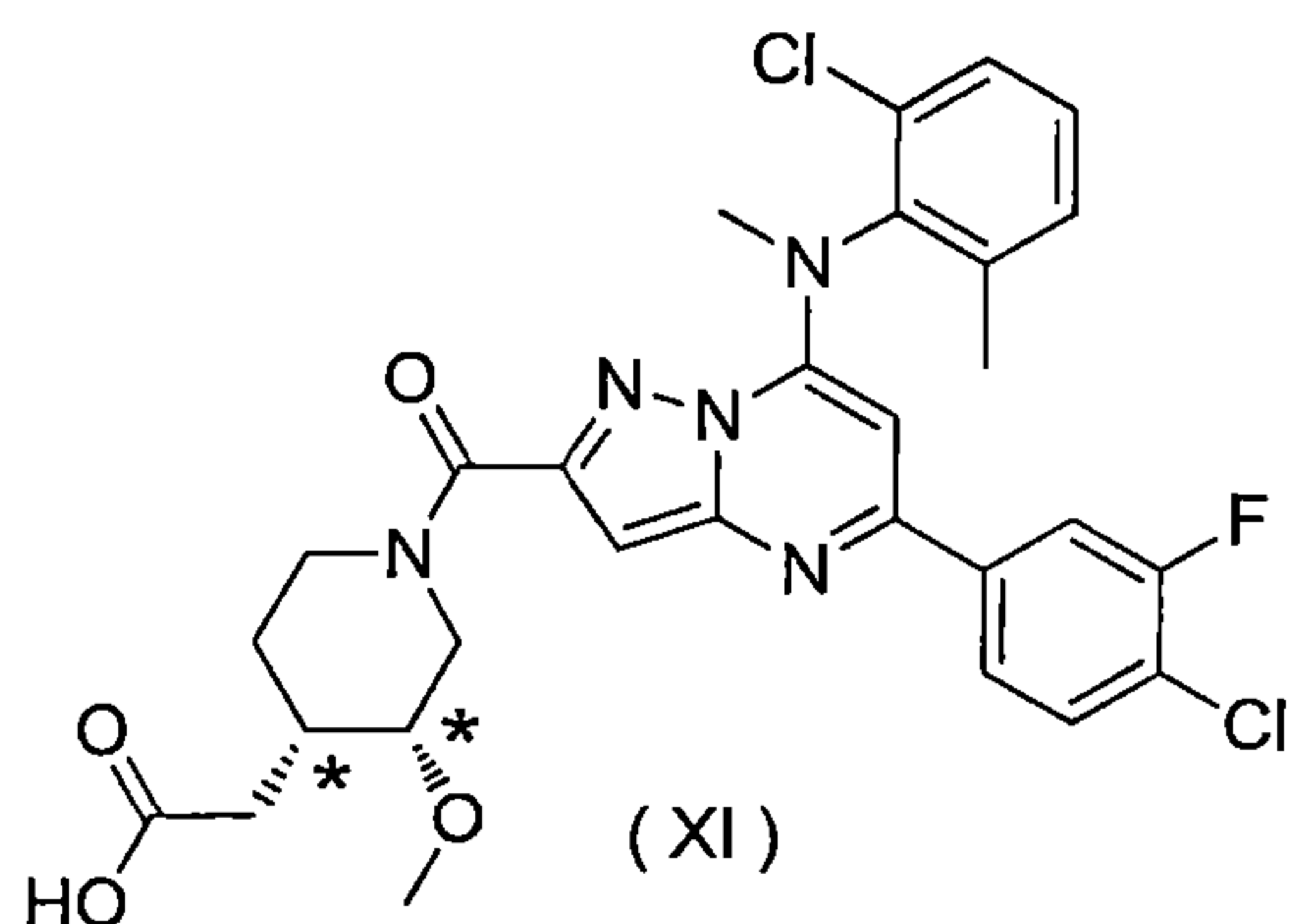
由化學式 (IX) 表示的(R)-3-(7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸：



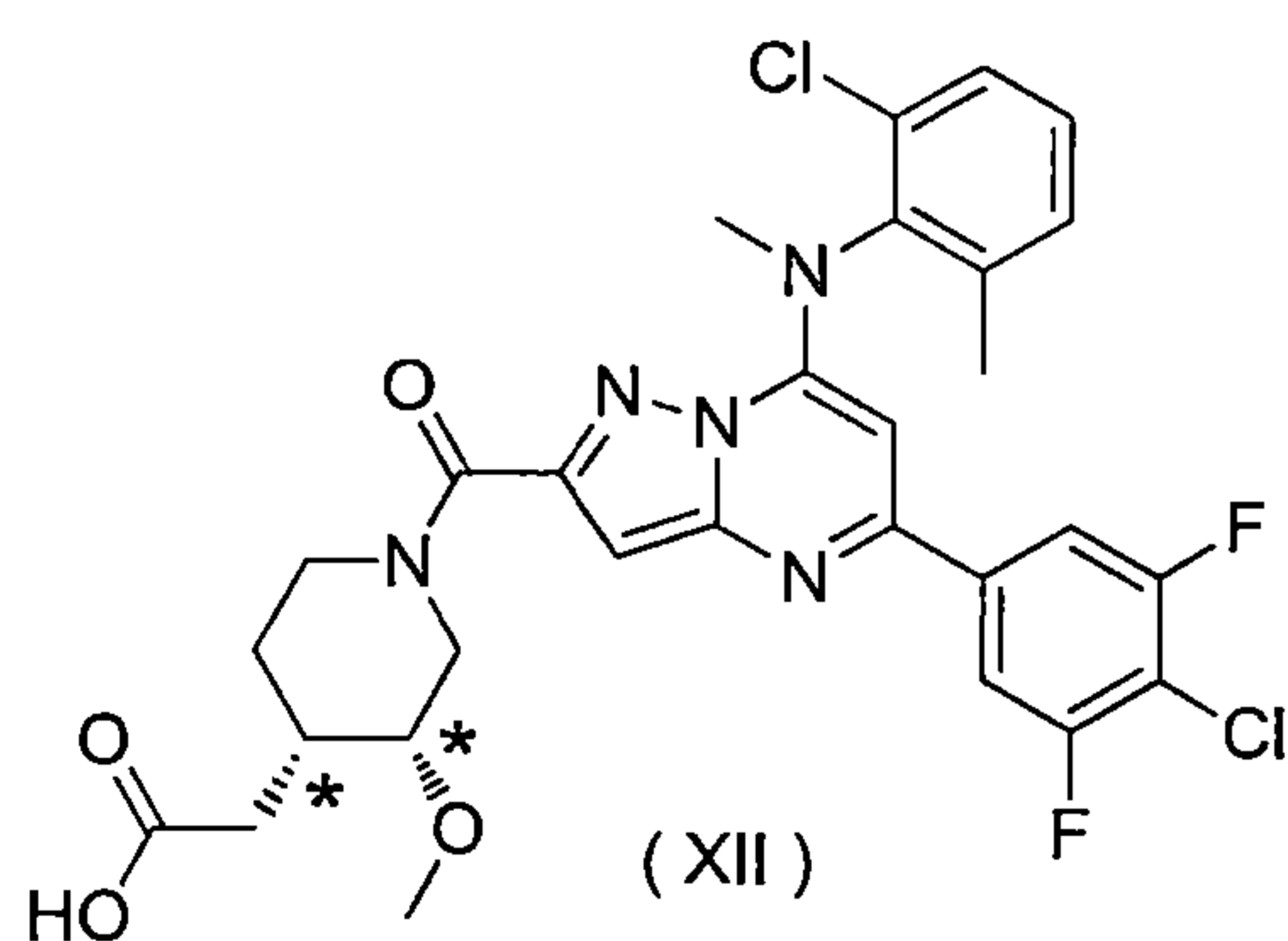
由化學式 (X) 表示的2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸：



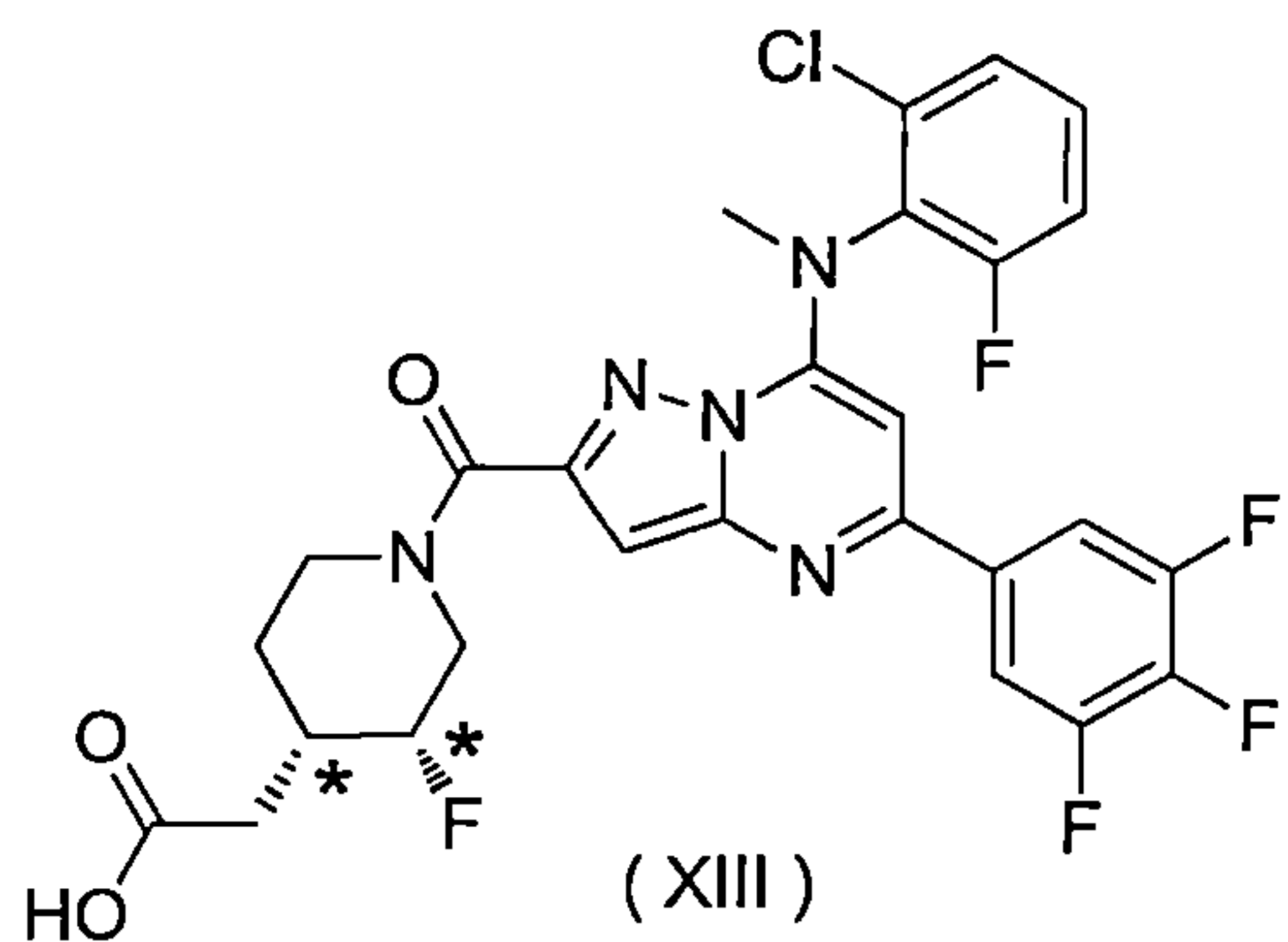
由化學式 (XI) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸：



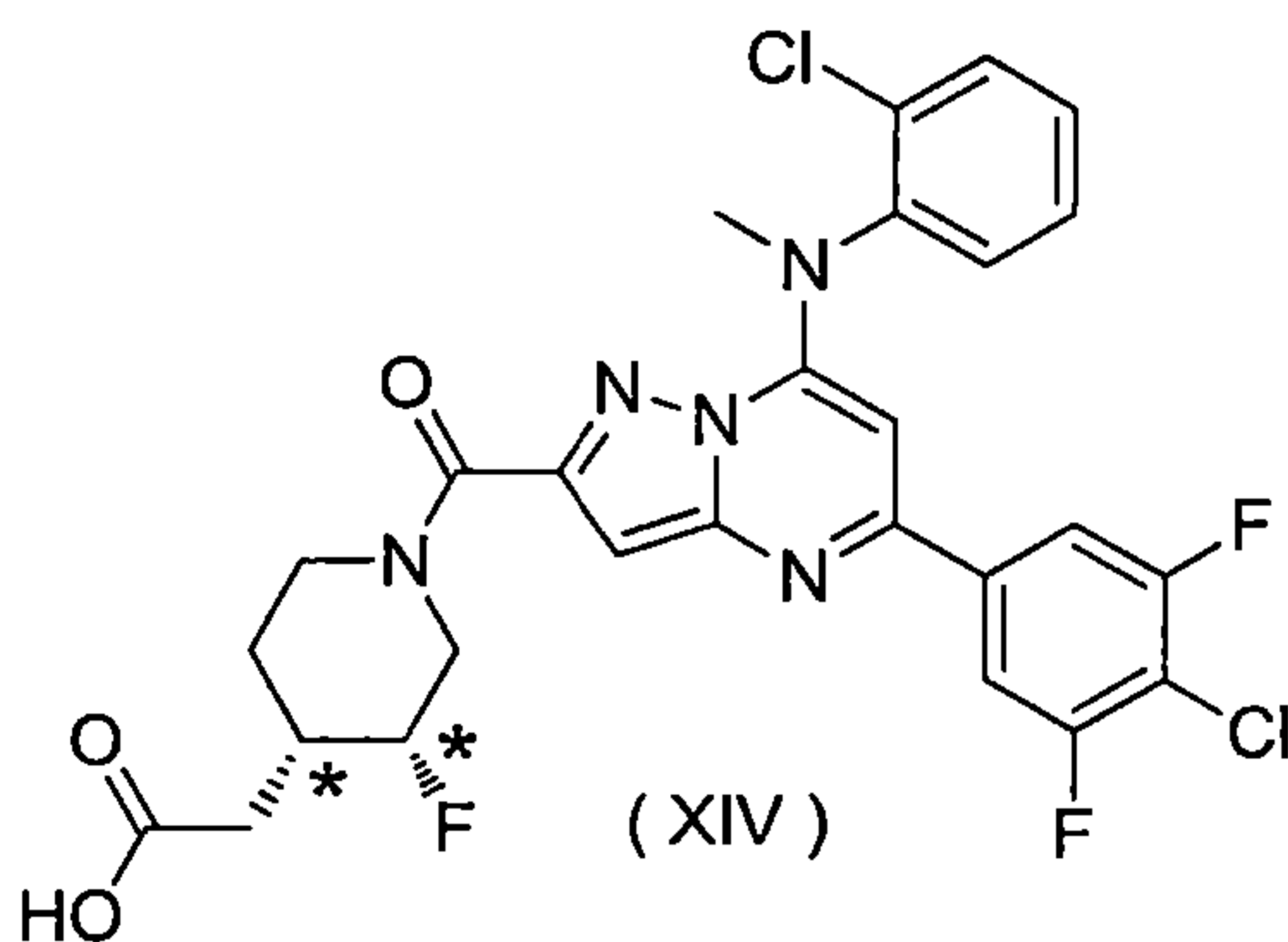
由化學式 (XII) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸：



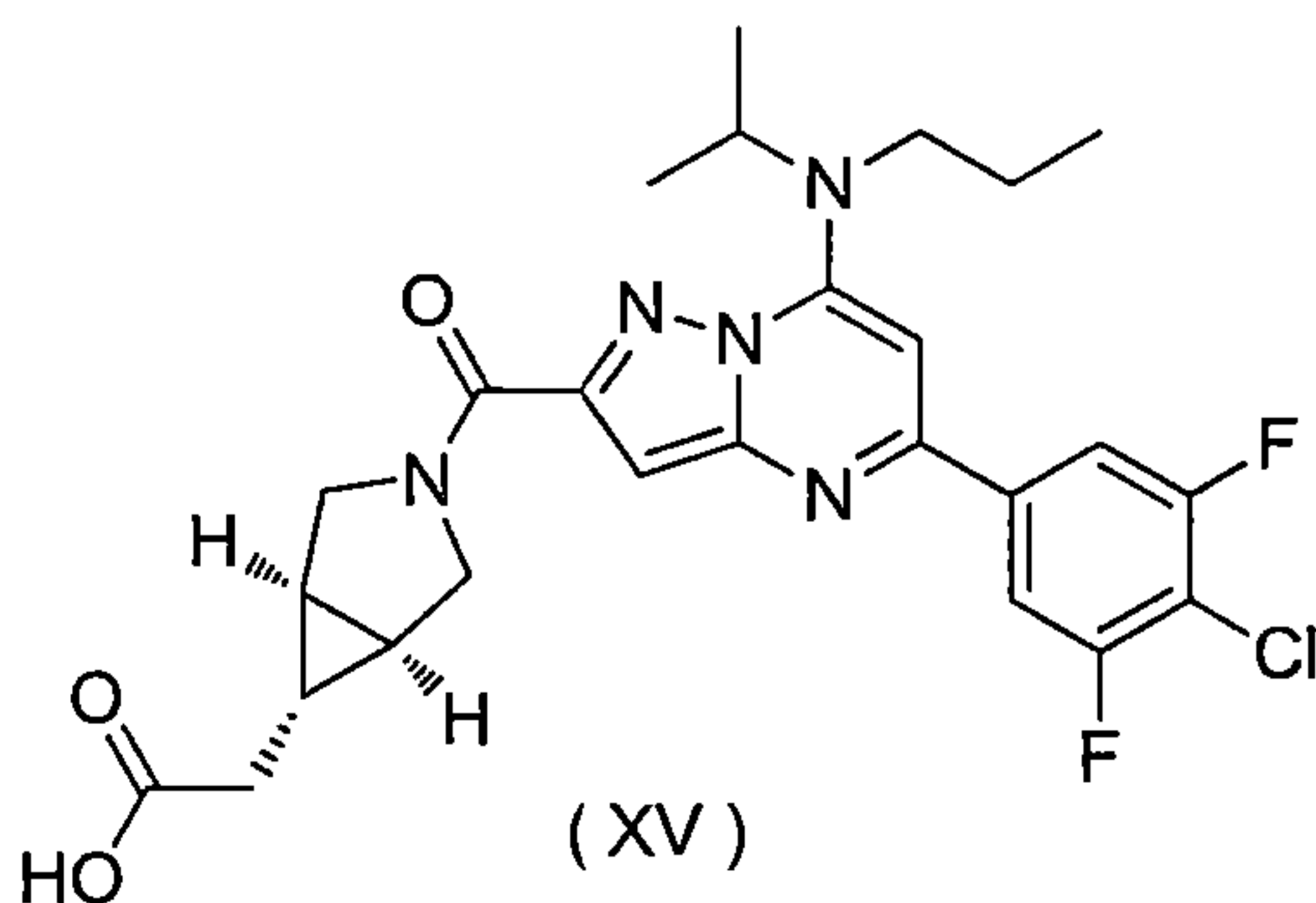
由化學式 (XIII) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸：



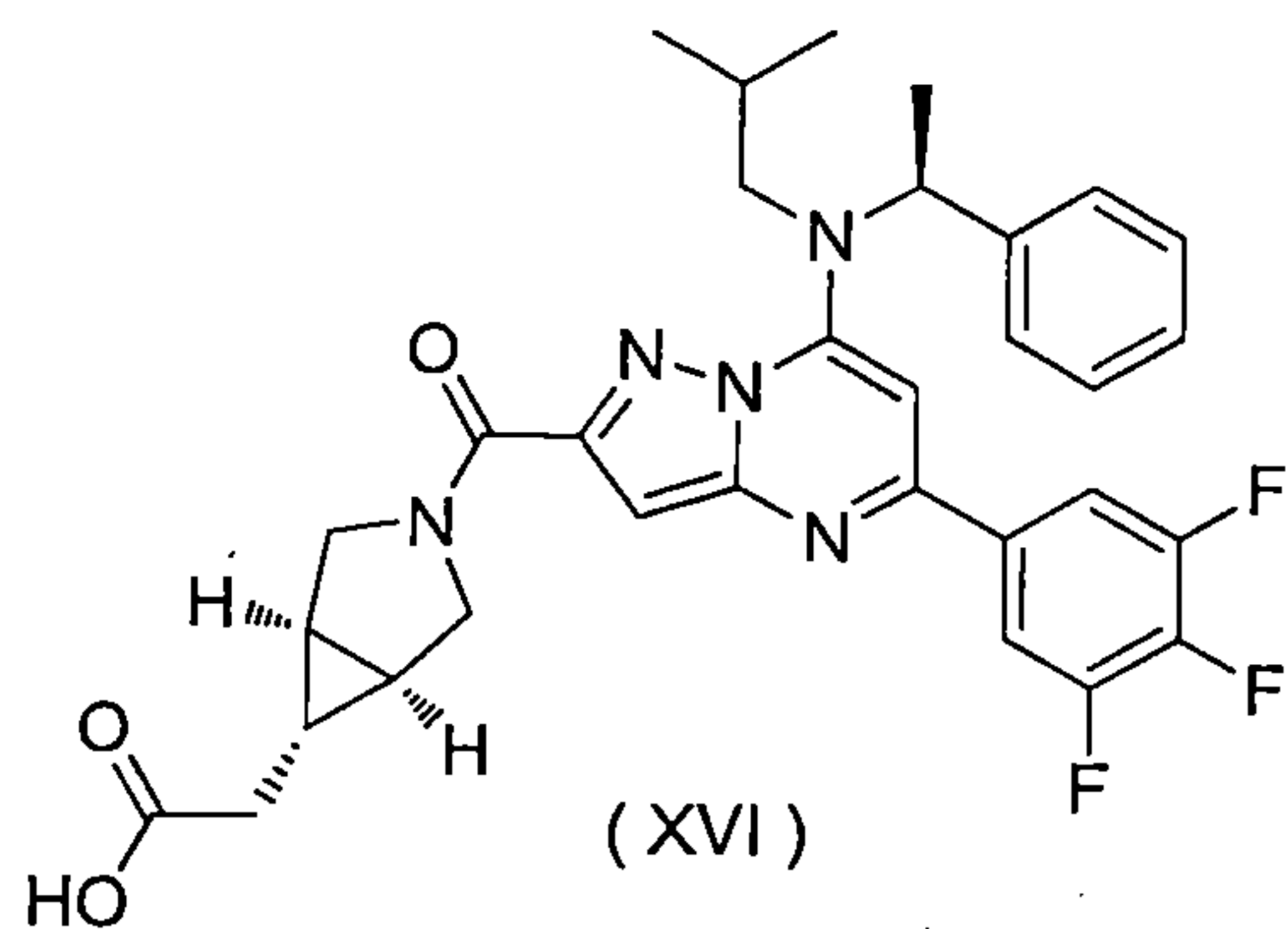
由化學式 (XIV) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸：



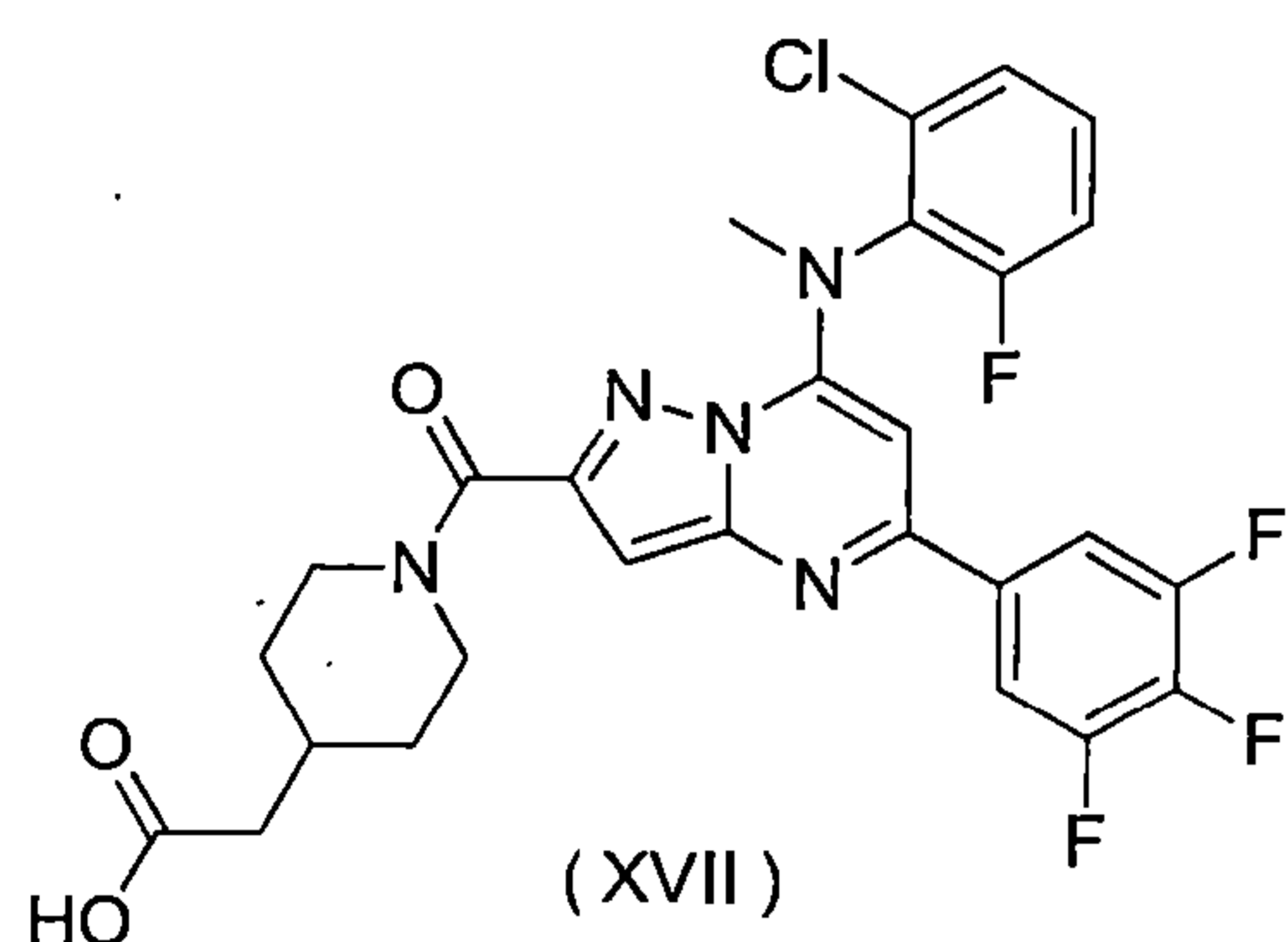
由化學式 (XV) 表示的2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸：



由化學式 (XVI) 表示的2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(7-(異丁基((S)-1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸：

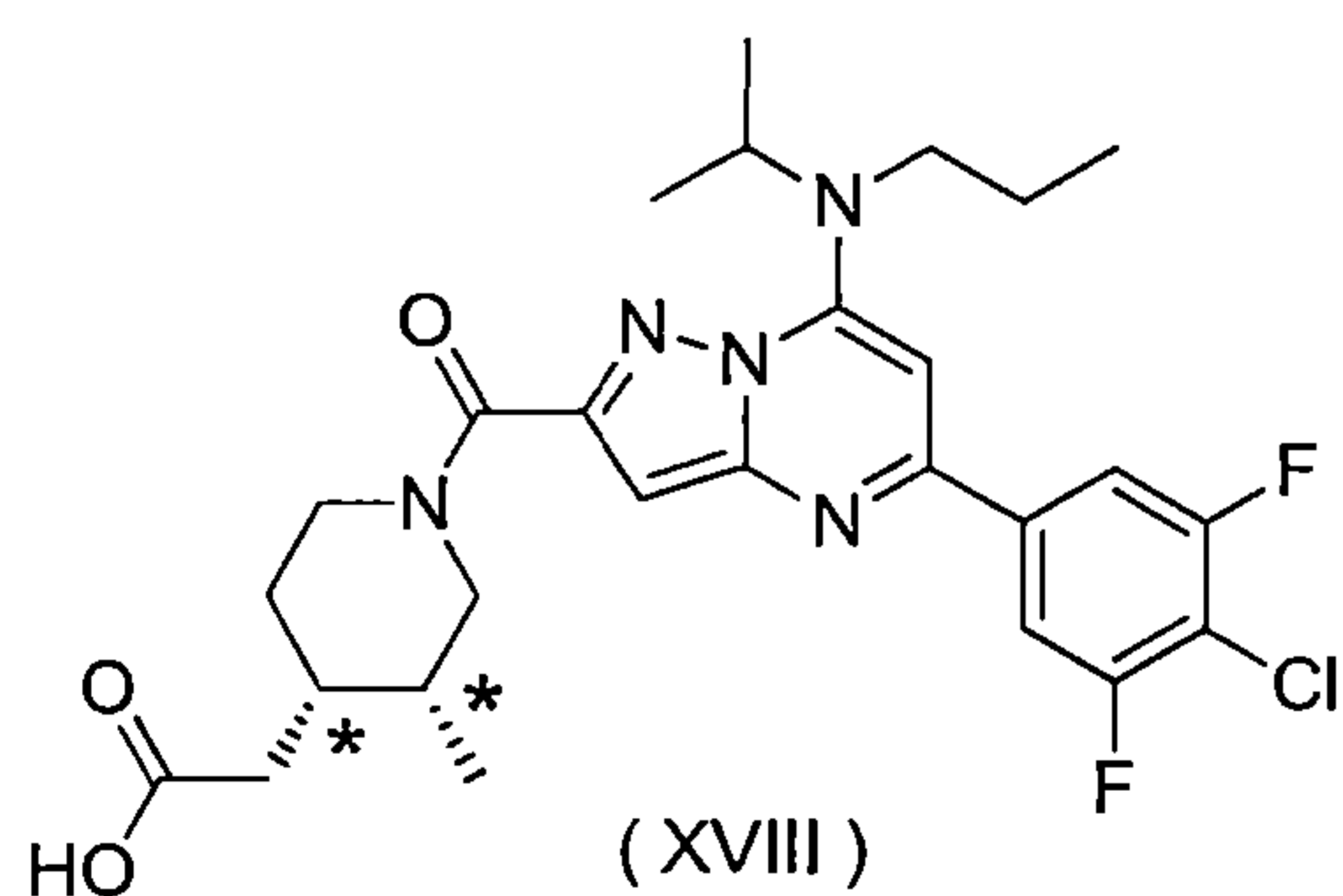


由化學式 (XVII) 表示的2-(1-(7-((2-氯-6-氟苯基)甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸：



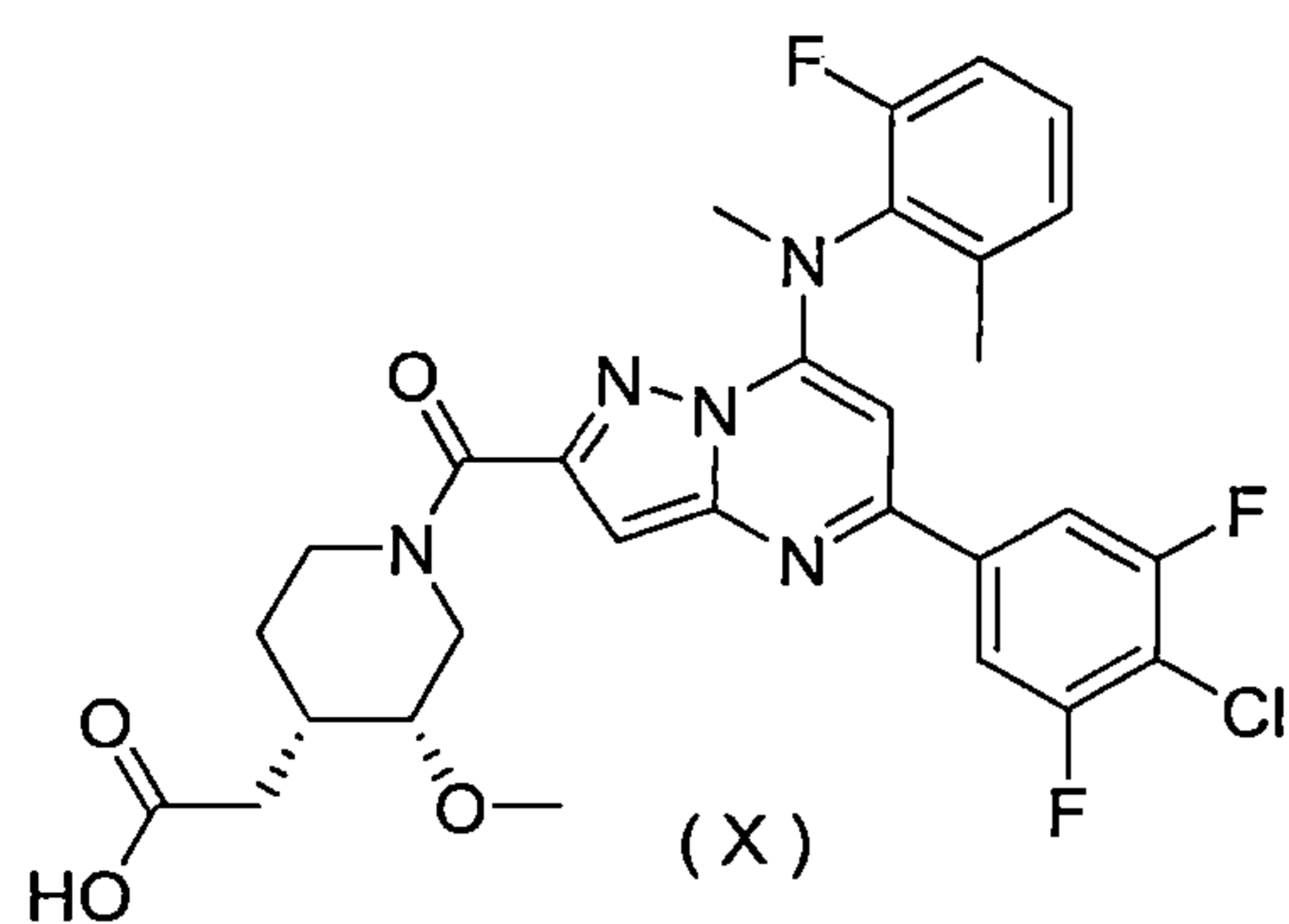
，以及

由化學式 (XVIII) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸：



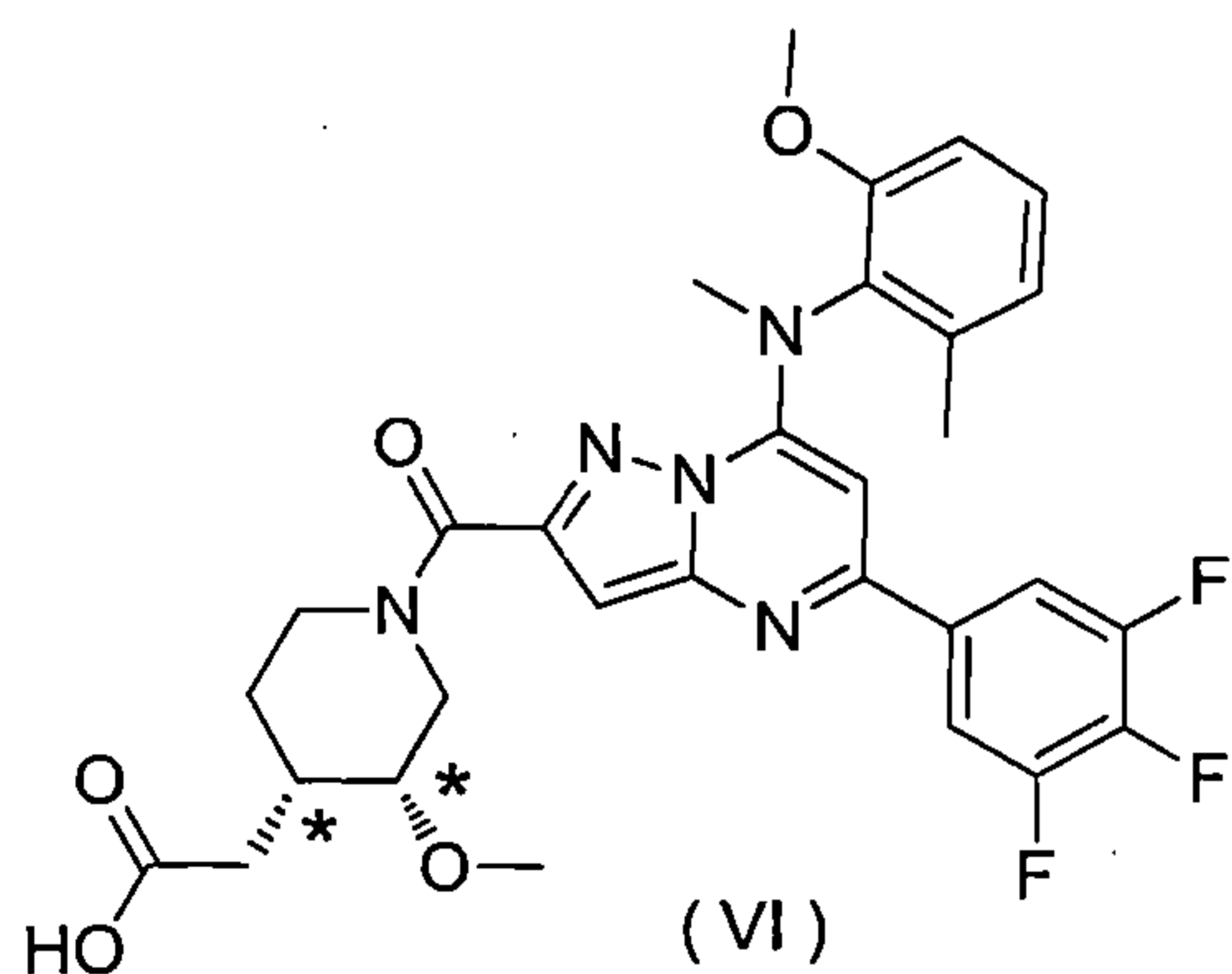
或其藥學上可接受的鹽。

[2] 由化學式 (X) 表示的2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸：



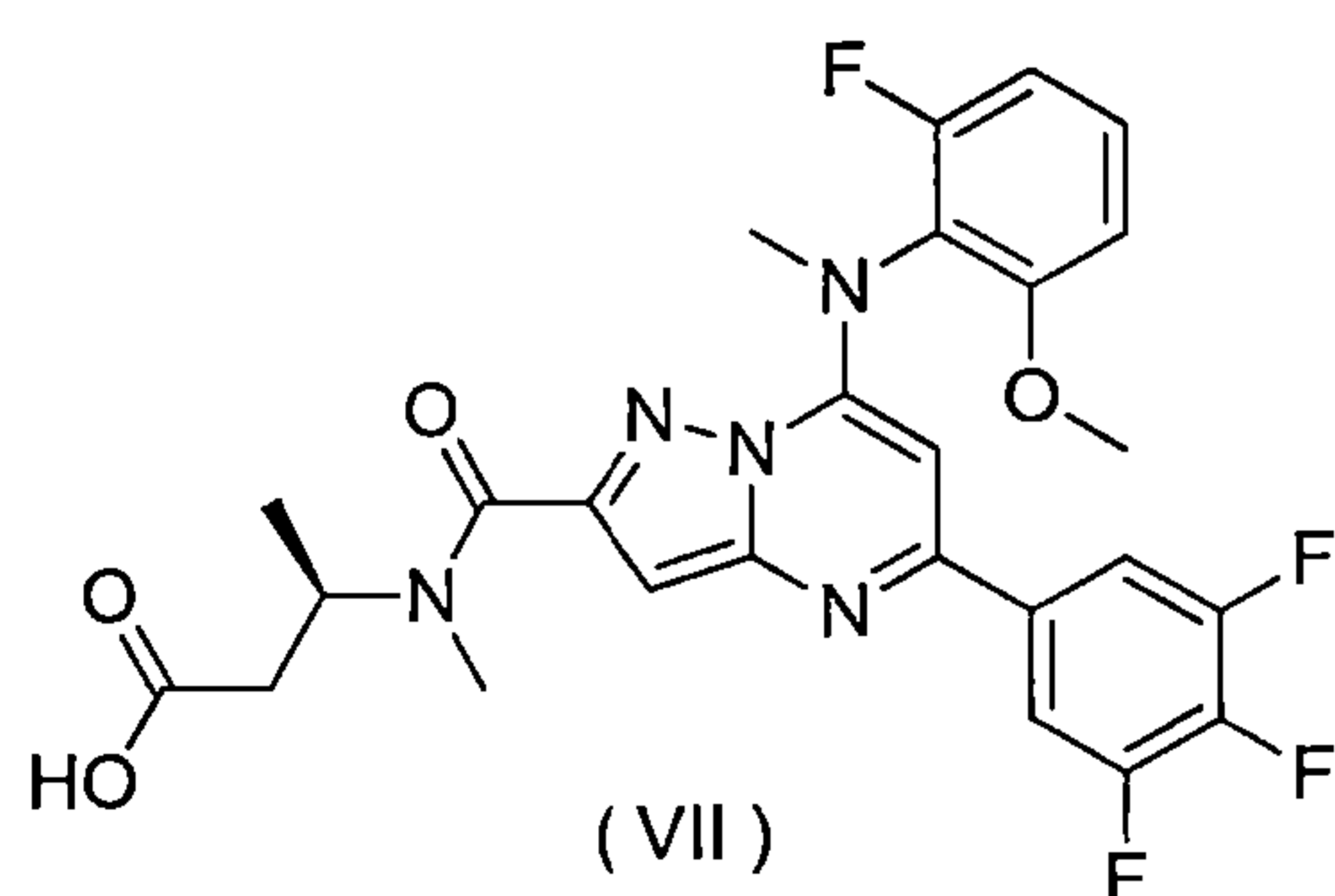
或其藥學上可接受的鹽。

[3] 由化學式 (VI) 表示的2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸：



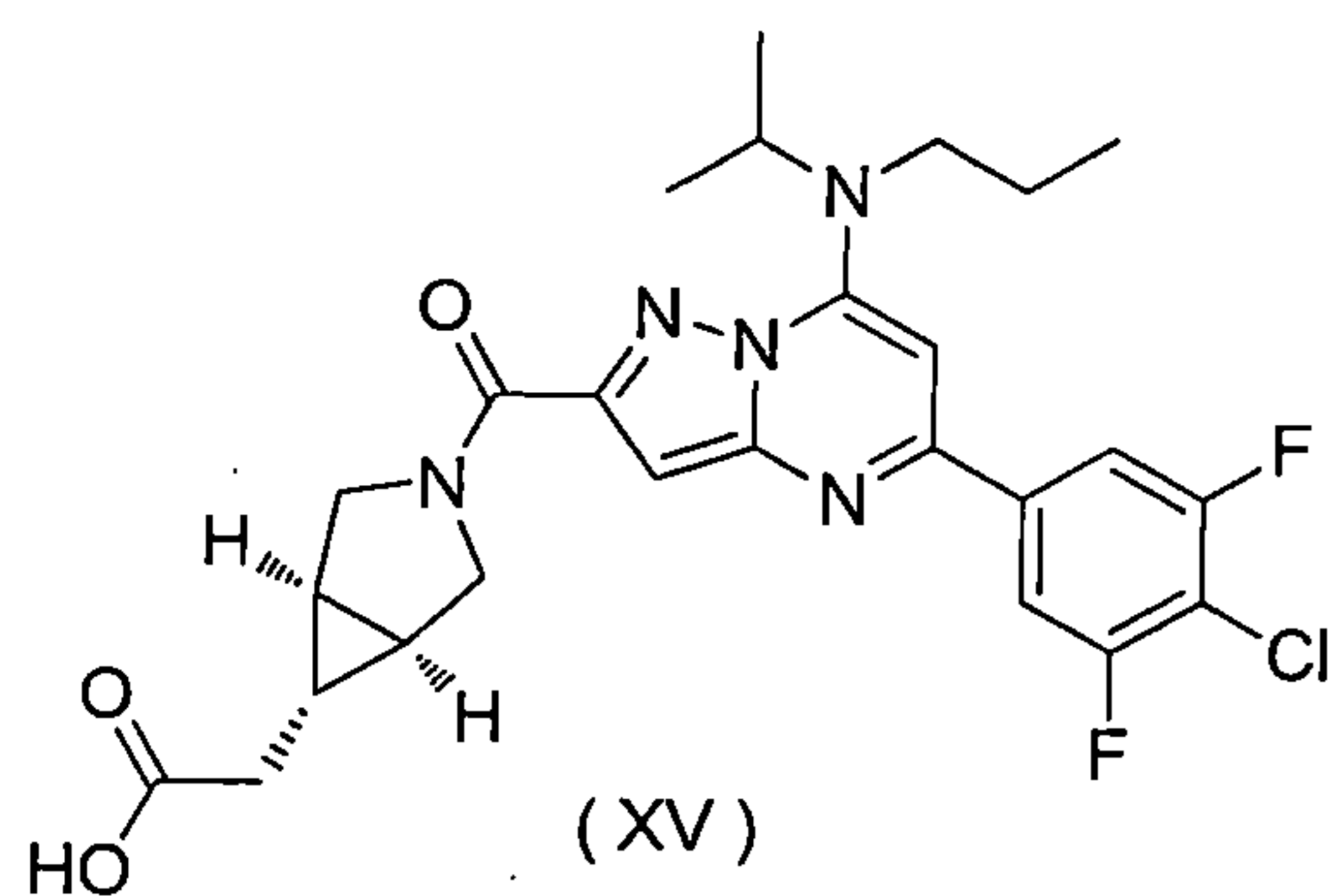
或其藥學上可接受的鹽。

[4] 由化學式 (VII) 表示的(R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸：



或其藥學上可接受的鹽。

[5] 由化學式 (XV) 表示的2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸：



或其藥學上可接受的鹽。

[6] 一種醫藥組成物，其包含根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[7] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療炎性皮膚病或炎性腸病。

[8] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療炎性皮膚病。

[9] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療特應性皮炎。

[10] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療接觸性皮炎。

[11] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療皮膚濕疹。

[12] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療牛皮癬。

[13] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療干性皮膚皮炎。

[14] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療炎性腸病。

[15] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療潰瘍性結腸炎。

[16] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療克羅恩氏病。

[17] 根據[6]所述之醫藥組成物，用於治療傳染性腸炎。

[18] 一種用於治療炎性皮膚病的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[19] 一種用於治療特應性皮炎的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[20] 一種用於治療接觸性皮炎的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[21] 一種用於治療皮膚濕疹的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[22] 一種用於治療牛皮癬的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[23] 一種用於治療干性皮膚皮炎的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[24] 一種用於治療炎性腸病的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[25] 一種用於治療潰瘍性結腸炎的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[26] 一種用於治療克羅恩氏病的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[27] 一種用於治療傳染性腸炎的藥劑，該藥劑包括根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[28] 一種用於治療炎性皮膚病之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[29] 一種用於治療特應性皮炎之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[30] 一種用於治療接觸性皮炎之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[31] 一種用於治療皮膚濕疹之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[32] 一種用於治療牛皮癬之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[33] 一種用於治療干性皮膚皮炎之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[34] 一種用於治療炎性腸病之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[35] 一種用於治療潰瘍性結腸炎之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[36] 一種用於治療克羅恩氏病之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[37] 一種用於治療傳染性腸炎之方法，該方法包括向患者給予根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。

[38] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療炎性皮膚病。

[39] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療特應性皮炎。

[40] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療接觸性皮炎。

[41] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療皮膚濕疹。

[42] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療牛皮癬。

[43] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療干性皮膚皮炎。

[44] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療炎性腸病。

[45] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療潰瘍性結腸炎。

[46] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療克羅恩氏病。

[47] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療傳染性腸炎。

[48] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療炎性皮膚病的藥劑的用途。

[49] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療特應性皮炎的藥劑的用途。

[50] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療接觸性皮炎的藥劑的用途。

[51] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療皮膚濕疹的藥劑的用途。

[52] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療牛皮癬的藥劑的用途。

[53] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療干性皮膚皮炎的藥劑的用途。

[54] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療炎症性腸病的藥劑的用途。

[55] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療潰瘍性結腸炎的藥劑的用途。

[56] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療克羅恩氏病的藥劑的用途。

[57] 根據[1]至[5]中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽用於生產治療傳染性腸炎的藥劑的用途。

【0010】 根據本發明的由式 (I) 至 (XVIII) 表示的化合物（在下文中也稱為化合物 (I) 至 (XVIII)）或其藥學上可接受的鹽具有PAR2抑制作用。因此，根據本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 或其藥學上可接受的鹽具有被用作用於PAR2抑制作用有效的疾病（例如炎症性皮膚病）的治療劑的潛力。

【實施方式】

【0011】 在下文中，將解釋本文中所用的符號、術語等的含義，並且將詳細描述本發明。

【0012】 在本說明書中的PAR2抑制劑只要化合物在抑制PAR2活性的方向上起作用就無特別限制，並且是指包括降低PAR2的表現水平的化合物、PAR2拮抗劑和抑制PAR2信號的化合物的概念。在本文中“降低PAR2的表現水平的化合物”係指降低編碼PAR2的mRNA的表現水平的化合物或降低PAR2的蛋白水平的化合物。

【0013】 本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 及其藥學上可接受的鹽可以包括晶體多晶型物但不限於任何特定的晶體多晶型物，並且可以是任何單晶形式或其混合物，二者都包括在本發明的申請專利範圍的範圍內。此外，本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 及其藥學上可接受的鹽可以是酸酐、水合物或溶劑化物，所有該等都包括在本發明的申請專利範圍的範圍內。

【0014】 本發明還包括同位素標記的化合物 (I) 至 (XVIII)。用同位素標記的化合物 (I) 至 (XVIII) 與化合物 (I) 至 (XVIII) 相同，除了一個或多個原子被具有原子質量或質量數不同於典型地發現於自然界中的原子質量或質量數的原子取代。被摻入本發明的化合物中的同位素係，例如，氫、碳、氮、氧、氟、氯、磷、硫和碘的同位素，包括²H、³H、¹¹C、¹⁴C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F、³²P、³⁵S、¹²³I和¹²⁵I。包含該等同位素和/或其他同位素的本發明的化合物及其藥學上可接受的衍生物（例如，鹽）也包括在本發明的申請專利範圍的範圍內。

【0015】 本發明的經同位素標記的化合物，例如，具有放射性同位素（例如³H和/或¹⁴C）摻入其中的化合物可以被用於藥物藥品和/或基質的組織分佈測定。³H和/或¹⁴C被認為可用於其製備和簡易檢測。同位素¹¹C和¹⁸F被認為可用於PET（正電子發射斷層掃描），同位素¹²⁵I被認為可用於SPECT（單光子發射電腦化斷層掃描），並且該等同位素都可用於腦成像。由於更高的代謝穩定性，用更重的同位素（例如²H）取代提供某些治療益處（例如，增加的體內半衰期或降低必需的劑量），並且因此被認為可用於某些情況。用本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 的同位素標記的化合物全部都可以藉由遵循以下實例中揭露的程式、使用容易獲得的同位素標記的試劑代替非同位素標記的試劑以相同的方式製備。

【0016】 本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 可以是處於鹽的形式。該鹽只要係藥學上可接受的就無特別限制，但是具體的實例包括無機酸鹽（例如，鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽和磷酸鹽）；有機酸鹽（例如，乙酸鹽、琥珀酸鹽、延胡索酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、硬脂酸鹽、苯甲酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽和苯磺酸鹽）；酸性胺基酸鹽（例如，天冬胺酸鹽和穀胺酸鹽）；無機鹼性鹽（例如，鹼金屬鹽例如鈉鹽和鉀鹽、鹼土金屬鹽例如鈣鹽和鎂鹽、鋁鹽和銨鹽）；有機鹼性鹽（例如二乙胺鹽、二乙醇胺鹽、葡甲胺鹽和N,N'-二苄基乙二胺鹽）；以及鹼性胺基酸鹽（例如，精胺酸鹽、賴胺酸鹽和鳥胺酸鹽）。

【0017】 本發明的實施方式係選自下組的化合物，該組由以下化合物或其藥學上可接受的鹽組成。

2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸、

2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸、

2-((3R*,4S*)-1-(5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸、

2-((3R*,4S*)-1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸、

2-((3R*,4S*)-3-氟-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸、

2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸、

(R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸、

2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸、

(R)-3-(7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸、

2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸、

2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸、

2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸、

2-((3R*,4S*)-1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸、

2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸、

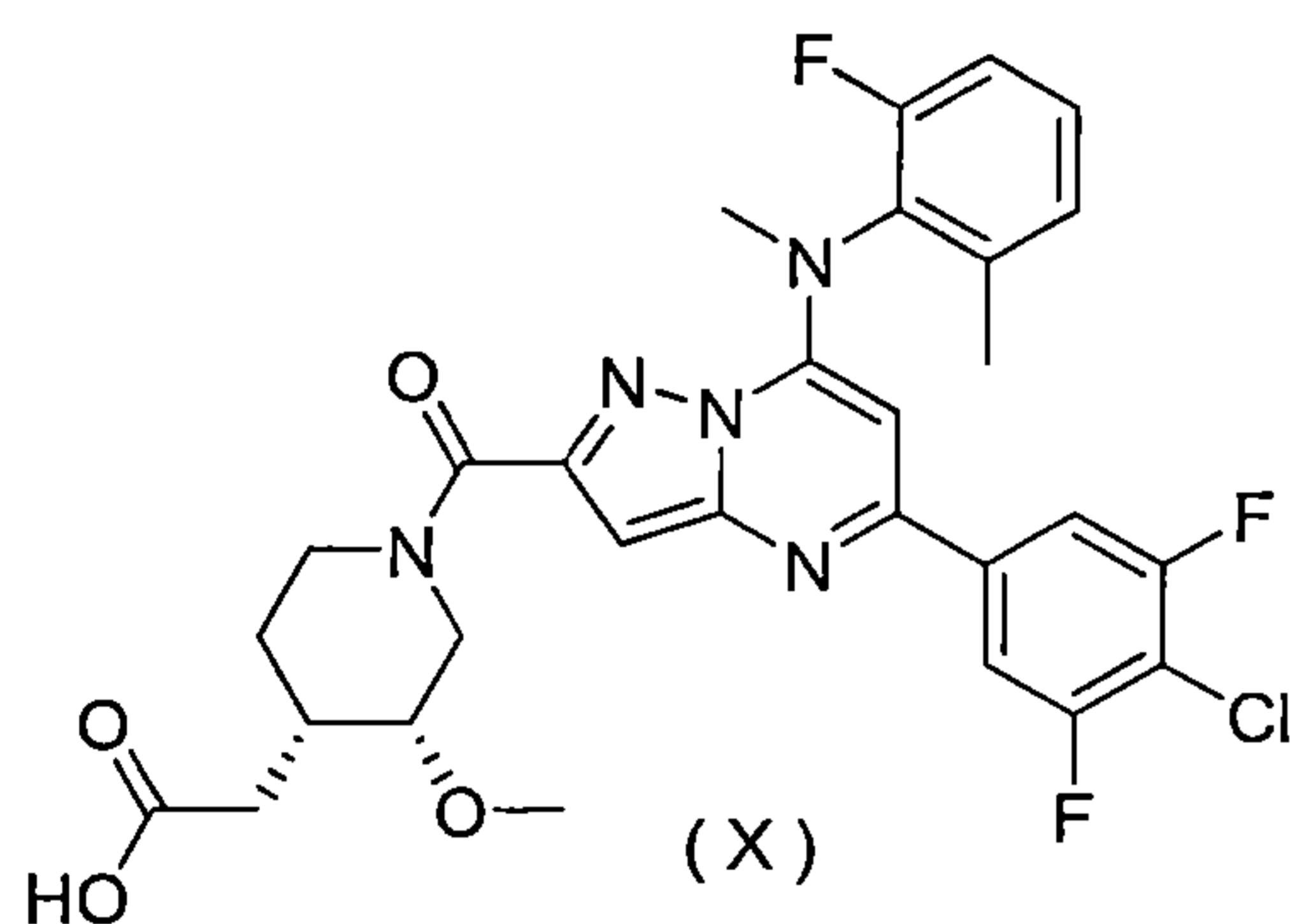
2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸、

2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(7-(異丁基((S)-1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸、

2-(1-(7-((2-氯-6-氟苯基)甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸、以及

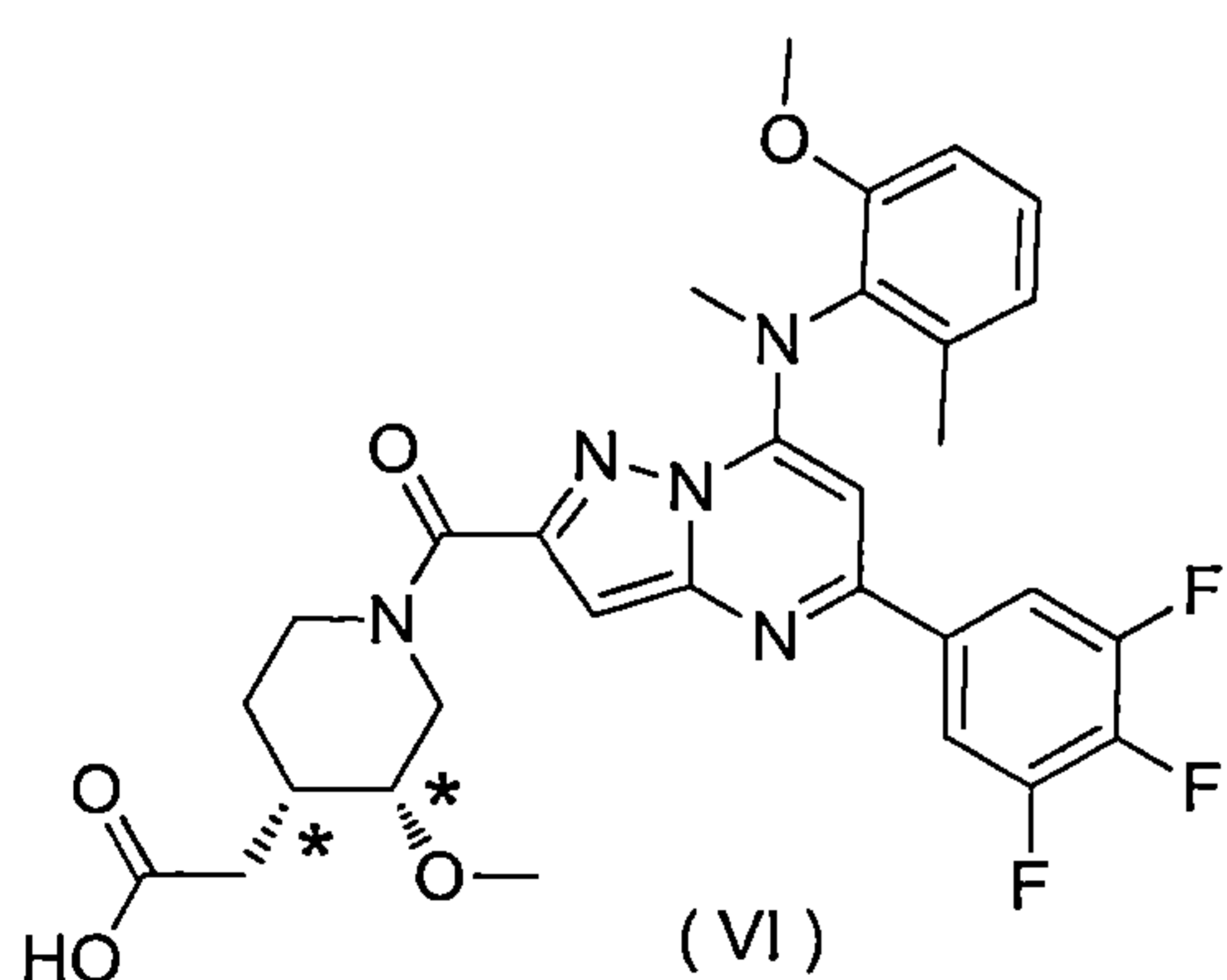
2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸。

【0018】 本發明的較佳的實施方式的實例包括由化學式 (X) 表示的 2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸



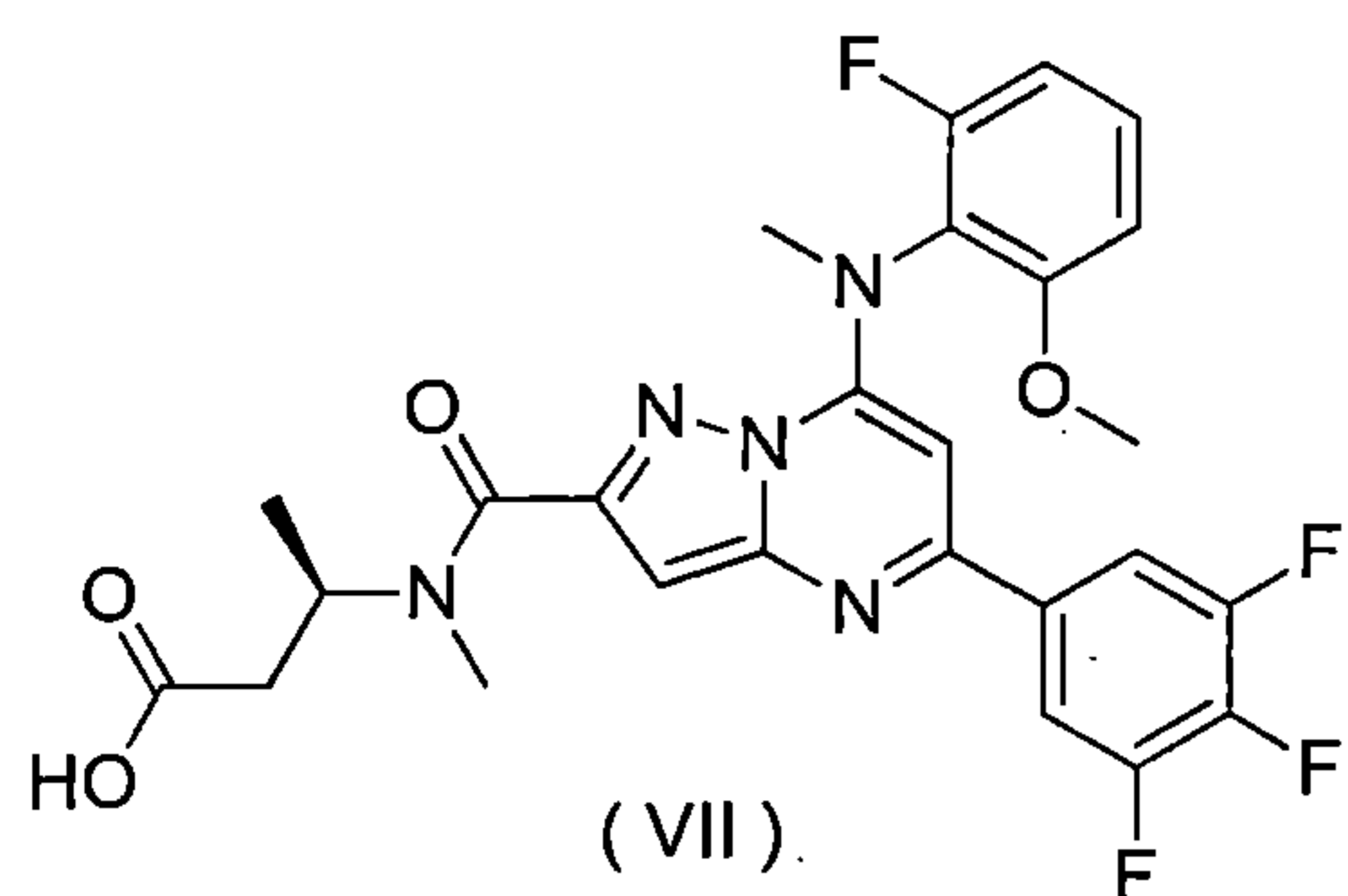
或其藥學上可接受的鹽；

由化學式 (VI) 表示的 2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸



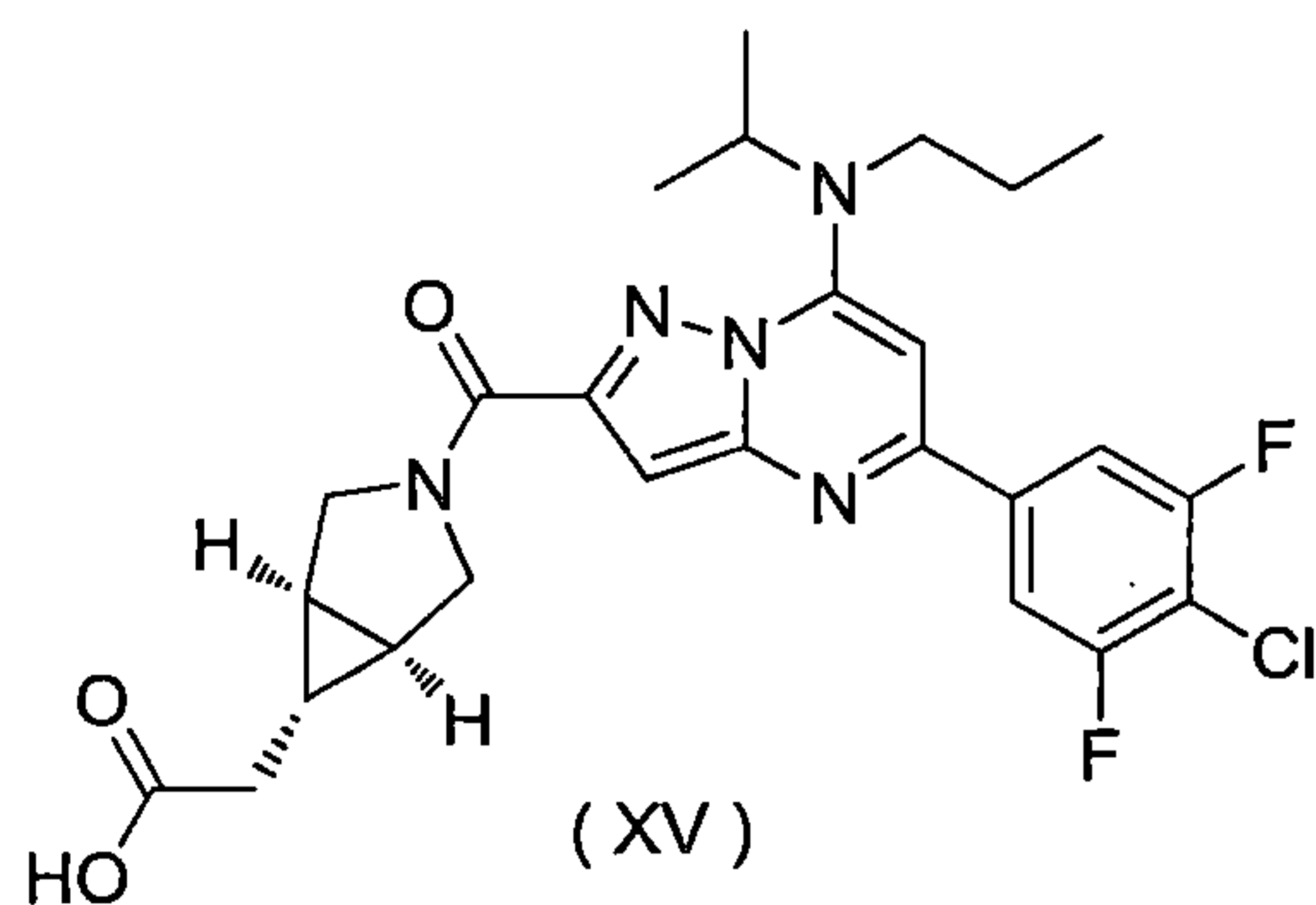
或其藥學上可接受的鹽；

由化學式 (VII) 表示的 (R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸



或其藥學上可接受的鹽；

由化學式 (XV) 表示的2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸



或其藥學上可接受的鹽。

【0019】 本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 可以根據需要藉由常規方法製備為藥學上可接受的鹽。化合物 (I) 至 (XVIII) 的藥學上可接受的鹽可以藉由在合成有機化學領域中典型地使用的合適地組合的方法來生產。類似地，按照常規方法，可以將以化合物 (I) 至 (XVIII) 的鹽形式獲得的化合物 (I) 至 (XVIII) 轉化為化合物 (I) 至 (XVIII) 的游離鹼。此外，可以將本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 根據需要藉由已知的溶劑化物形成反應轉化為溶劑化物。

【0020】 從化合物 (I) 至 (XVIII) 獲得的各種異構物（例如，幾何異構物、具有不對稱碳原子的旋光異構物、旋轉異構物和立體異構物）可以使用典型的分離方法（例如，重結晶、非鏡像異構鹽形成、酶拆分方法、各種層析法（例如，薄層層析法、柱層析法以及氣相層析法））進行純化和分離。

【0021】 根據本發明的醫藥組成物可以藉由將藥學上可接受的添加劑與化合物 (I) 至 (XVIII) 或其藥學上可接受的鹽混合來生產。根據本發明的醫藥組成物可以根據例如The Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition [日本藥典 (第十六版)] 中的General Rules for Preparations [製劑通則] 中所述的已知方法來生產。

【0022】 根據本發明的醫藥組成物可以根據其劑型適合地給予至患者。

【0023】 在本說明書中，PAR2抑制活性的測量方法的實例包括細胞內鈣濃度升高的測量方法；細胞內肌醇三磷酸的生產增加的測量方法；藉由蛋白激酶C和MAP激酶增加細胞內蛋白質磷酸化的測量方法；以及炎症相關的生理活性物質例如細胞介素、趨化因子、前列腺素和一氧化氮的生產量或釋放量的測量方法。細胞內鈣濃度升高的測量方法的實例包括如下方法：在該方法中允許鈣結合的螢光探針提前滲入培養的細胞系或具有PAR2的動物來源的分離細胞、或人工表現PAR2的細胞中，添加具有PAR2活性功能的蛋白酶例如胰蛋白酶或PAR2激動劑(合成肽，例如SLIGKV-NH₂ (SEQ ID NO: 1) 和SLIGRL-NH₂ (SEQ ID NO: 2)) 以啟動PAR2，借此隨著螢光信號的變化檢測波動的細胞內鈣濃度。可替代地，還可以藉由使用過量表現鈣結合發光蛋白(例如水母蛋白)的細胞系確定與鈣濃度成比例地產生的螢光強度的量來測量細胞內鈣濃度。具體地，實例包括在本說明書的測試實例中所描述的方法。

【0024】 根據本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 或其藥學上可接受的鹽係在細胞內鈣升高抑制活性方面較佳的是顯示30 nM或更少的IC₅₀值，進一步較佳的是顯示10 nM或更少的IC₅₀值的那些。

【0025】 根據本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 或其藥學上可接受的鹽具有PAR2抑制作用，並因此具有被用作PAR2抑制作用有效的疾病的治療劑的潛力。

已知的與PAR2抑制作用相關的疾病的實例包括：炎性皮膚病（例如，特應性皮炎、接觸性皮炎、干性皮膚炎、牛皮癬、皮膚濕疹、硬皮病）；炎性腸病（例如，潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、傳染性腸炎、局限性腸炎）；阿茲海默症；過敏性接觸性超敏反應；神經退行性疾病（急性和慢性）；自身免疫性疾病；結膜炎；傷口癒合異常；疼痛；以及伴有疼痛的神經組織起源的神經源性炎症。

【0026】 根據本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 或其藥學上可接受的鹽的劑量取決於症狀級別、年齡、性別、體重、給藥形式/鹽的種類、以及疾病的特定類型而變化，但是典型地以一天約30 µg至10 g、較佳的是100 µg至5 g、進一步較佳的是100 µg至1 g藉由口服給藥向成年人給予，或者以約30 µg至1 g、較佳的是100 µg至500 mg、進一步較佳的是100 µg至300 mg（分別以一次或以若干次分開的劑量）藉由注射給藥向成年人給予。

【實例】

【0027】 本發明的化合物 (I) 至 (XVIII) 可以藉由例如以下實例中所述的方法來生產，並且此類化合物的效果可以藉由以下測試實例中所述的方法來驗證。但是，該等係說明性的，並且本發明在任何情況下不局限於以下具體實例，並且可以在本發明的範圍不受影響的範圍內進行改變。

【0028】 具有文獻名稱等的化合物表明它們係根據文獻等生產的。

【0029】 在下文中，用實例、生產實例以及測試實例詳細描述本發明。然而，本發明並不局限於此。此外，實例中使用的縮寫係熟習該項技術者熟知的常規縮寫，其中的一些在下面示出。

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞砜

DMSO-d₆：氘化的二甲亞砜

HATU：O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸酯

HOBt：1-羥基苯並三唑

NMP：1-甲基-2-吡咯啉酮

Pd₂DBA₃：三(二亞苺基丙酮)二鈦

t-：三級

THF：四氫呋喃

WSC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸酯

¹H-NMR：質子核磁共振光譜法

【0030】 質子核磁共振譜中的化學位移以相對於四甲基矽烷的δ單位 (ppm) 記錄，並且偶聯常數以赫茲 (Hz) 記錄。分裂模式如下。

s：單峰；d：二重峰；t：三重峰；q：四重峰；br：寬峰；m：多重峰；dd：雙二重峰；td：三二重峰。

【0031】 使用Varian MERCURY plus模型核磁共振裝置 (400 MHz)、Varian INOVA UNITY模型核磁共振裝置 (400 MHz)、Varian INOVA UNITY模型核磁共振裝置 (500 MHz) 或Bruker Avance模型核磁共振裝置 (600 MHz) 測量¹H-NMR。

【0032】 對於微波裝置，使用拜泰齊 (Biotage) 引發劑或引發劑 + 模型。

【0033】 使用JASCO DIP-1000模型旋光計測量旋光度。

【0034】 對於層析法，所使用的矽膠係默克公司 (Merck) 的矽膠60 (70-230 目ASTM)、富士矽化學有限公司 (Fuji Silysia Chemical Ltd.) 的PSQ60B、關東

化學公司 (Kanto Kagaku) 的矽膠60 (球形的, 40-50 μM) 或YMC YMC*GEL ODS-A (12 nM S-50 μM) , 或者

使用預填充柱 {柱: YAMAZEN Hi-FlashTM柱(矽膠); 大小: S(16 \times 60 mm)、M(20 \times 75 mm)、L(26 \times 100 mm)、2L(26 \times 150 mm) 或3L(46 \times 130 mm) }。

所使用的NH矽膠係富士矽化學有限公司 (Fuji Silysia Chemical Ltd.) 的 CHROMATOREX NH-DM2035或預填充柱 {柱: YAMAZEN Hi-FlashTM柱 (Amino) ; 大小: S(16 \times 60 mm)、M(20 \times 75 mm)、L(26 \times 100 mm)、2L(26 \times 150 mm) 或3L(46 \times 130 mm) 或和光純化學工業有限公司 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) PresepTM (Luer Lock) NH2 (HC) ; 大小: M型(14 g/25 mL)、L型(34 g/70 mL)、2L型(50 g/100 mL)、3L型(110 g/200 mL) }。

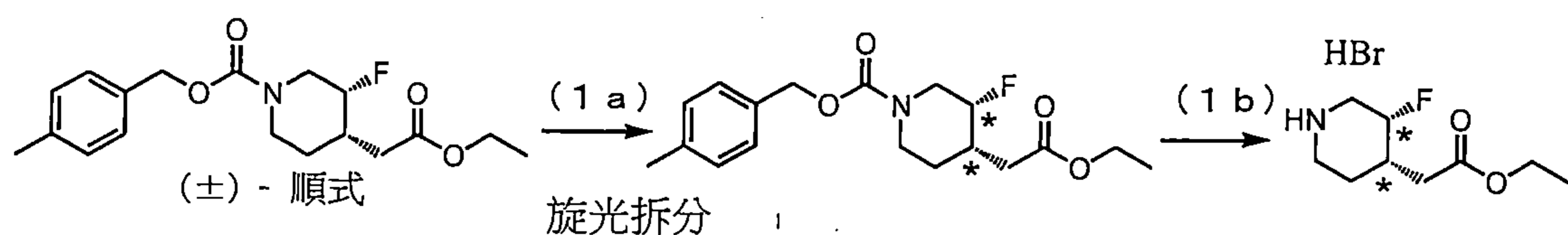
【0035】 以下實例和生產實例中的“室溫”典型地表示約10°C至約35°C。除非另外說明, “%”表示重量百分比。

【0036】 以下實例和生產實例中的化合物的化學名稱係使用“E-手冊”(E-Notebook) 第12版 (鉑金埃爾默有限公司 (PerkinElmer Co., Ltd.)), 基於化學結構創建的。然而, 組態中的“*”代表相對位置, 並且除非另外說明, 表示鏡像異構物之一。而且, 在寫有“(3R*,4S*)”的情況下, 表示每個立構中心的相對關係。更具體地, “(3R*,4S*)”表示特定的鏡像異構物(3R,4S)或(3S,4R)之一。

【0037】 在本說明書中的旋轉異構物的混合物意指具有由圍繞單鍵 (例如, C-C、C-N和C-O) 的分子內旋轉所引起的不同構象的異構物的混合物。

【0038】 生產實例1

2-((3R*,4S*)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯氫溴酸鹽的合成



【0039】 (1a) (3R*,4S*)-4-甲基苄基 4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-氟哌啶-1-甲酸的合成

使用CHIRAL PAK IA柱，在以下條件下分離（旋光拆分）(±)-順式-4-甲基苄基 4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-氟哌啶-1-甲酸（1.0 g）的鏡像異構物（CAS 號808733-17-7）（WO 2004/108705）以獲得標題化合物（0.336 g）作為第二洗提級分。

HPLC條件

柱：CHIRAL PAK IA（批號：IA-00CJ-NH005）20 mm × 250 mm，5 μm；

流動相：己烷：乙醇 = 89：11；

洗提速率：20 mL/min；

濃度：62.5 mg/mL；

注射量：0.80 mL；

HPLC保留時間：14.5 min（後洗提級分）

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.50 - 1.72 (m, 2H), 2.05 - 2.18 (m, 1H), 2.30 (dd, J = 17, 7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (dd, J = 17, 7 Hz, 1H), 2.73 - 3.10 (m, 2H), 4.15 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.20 - 4.80 (m, 3H), 5.09 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 2H)。

【0040】 (1b) 2-((3R*,4S*)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯氫溴酸鹽的合成

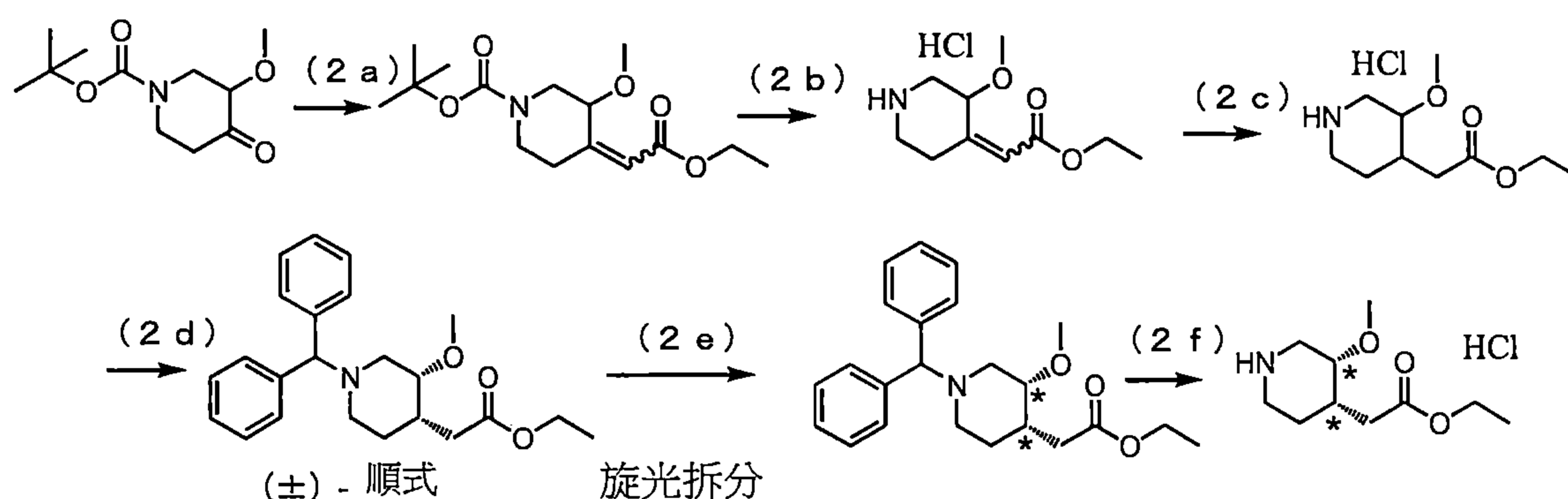
將30%溴化氫/乙酸溶液（3 mL）添加至(3R*,4S*)-4-甲基苄基 4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-氟哌啶-1-甲酸（0.336 g）和二氯甲烷（3 mL）的混合物中並且在

室溫下攪拌30分鐘。將二乙醚（10 mL）添加至反應混合物中，在減壓下將其濃縮。將三級丁基甲基醚（10 mL）添加至殘餘物並且進行超音波處理持續10分鐘。將沈澱的固體藉由過濾收集，用三級丁基甲基醚洗滌，以獲得呈淡棕色固體的標題化合物（0.236 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.72 - 1.94 (m, 2H), 2.24 - 2.32 (m, 2H), 2.55 - 2.61 (m, 1H), 3.08 - 3.15 (m, 1H), 3.24 - 3.30 (m, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.57 - 3.68 (m, 1H), 4.15 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J = 48$ Hz, 1H)。

【0041】 生產實例2

2-((3R*,4S*)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽的合成



【0042】 (2a) 4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯的合成

在室溫下、在氮氣氣氛下，將氫化鈉（約60%，2.95 g）添加至二乙基膦醯基乙酸乙酯（16.56 g）在THF（340 mL）中的溶液，攪拌15分鐘，隨後逐滴添加3-甲氧基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯（14.11 g）（WO 2012/080735）在四氫呋喃（50 mL）中的溶液並且將其在室溫下攪拌16小時。將乙酸乙酯（1000 mL）和飽和碳酸氫鈉水性溶液（400 mL）添加至反應混合物中。將有機層經無水硫

酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得標題化合物（14.65 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , E/Z 混合物) δ : 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.47 (s, 4.5H), 1.48 (s, 4.5H), 1.98 (m, 0.5H), 2.52 - 2.83 (m, 2H), 3.2 - 3.97 (m, 3H), 3.30 (s, 1.5H), 3.37 (s, 1.5H), 3.80 - 4.58 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 5.21 (br.s, 0.5H), 5.83 (s, 0.5H), 5.94 (s, 0.5H)。

【0043】 (2b) 2-(3-甲氧基哌啶-4-亞基)乙酸乙酯鹽酸鹽的合成

將三氟乙酸（4 mL）添加至4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯（1.20 g）在二氯甲烷（20 mL）中的溶液，並且將該混合物在室溫下攪拌5小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，向其中添加甲苯（100 mL），並且將其在減壓下濃縮。再次添加甲苯（10 mL），將反應混合物在減壓下濃縮，隨後將乙酸乙酯（10 mL）、甲苯（10 mL）和4N氯化氫乙酸乙酯溶液（5 mL）添加至殘餘物，並且將其在減壓下濃縮以獲得標題化合物（0.95 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (t, $J = 7$ Hz, 1.5H), 1.29 (t, $J = 7$ Hz, 1.5H), 2.92 - 3.20 (m, 3H), 3.33 (s, 1.5H), 3.34 (s, 1.5H), 3.25 - 3.91 (m, 4H), 4.16 - 4.24 (m, 2H), 5.98 (s, 0.5H), 6.00 (s, 0.5H), 7.95 (br.s, 0.5H), 8.43 (br.s, 0.5H), 10.11 (br.s, 1H)。

【0044】 (2c) 2-(3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽的合成

將鈀活性碳（Pd 10%）（0.21 g）添加至2-(3-甲氧基哌啶-4-亞基)乙酸乙酯鹽酸鹽（0.95 g）、乙醇（10 mL）和乙酸乙酯（10 mL）的混合物中，並且在氫氣氣氛下在室溫下攪拌17小時。將該氣氛返回氮氣，將該混合物通過矽藻土過

濾並且將該矽藻土用乙醇洗滌。將該濾液和洗滌溶液合併並在減壓下濃縮以獲得標題化合物（1.02 g，主要為順式異構物）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 順式異構物) δ : 1.27 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.71 (br.d, $J = 14$ Hz, 1H), 1.94 (br.q, $J = 14$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.32 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.65 (m, 3H), 4.15 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7.84 (br.s, 1H), 9.92 (br.s, 1H)。

【0045】 (2d) (\pm)-2-(順式-1-二苯甲基-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成
在氮氣氣氛下，在 -20°C ，將溴二苯基甲烷（2.62 g）在DMF（5 mL）中的溶液添加至2-(3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽（2.098 g）、DMF（80 mL）、三乙胺（1.35 mL）和碳酸鉀（2.44 g）的混合物中，並且在室溫下攪拌過夜。向其中添加三級丁基甲基醚（400 mL）和水（200 mL）。隨後用水（200 mL \times 2）和飽和氯化鈉水性溶液（200 mL）洗滌該有機層，並且經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得呈無色液體的標題化合物（1.127 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.94 - 2.12 (m, 3H), 2.27 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 2.72 (br.s, 1H), 2.98 (br.s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.29 (br.s, 1H), 4.11 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.44 (m, 4H)。

【0046】 (2e) 2-((3R*,4S*)-1-二苯甲基-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

使用CHIRALPAK OJ-H柱，在以下條件下分離（旋光拆分）(±)-2-(順式-1-二苯甲基-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯的鏡像異構物（1.127 g）以獲得標題化合物（0.411 g）作為第一洗提級分。

HPLC條件

柱：CHIRALPAK OJ-H（批號：OJH-0CJ-FA001），20 mm × 250 mm，5 μm；

流動相：己烷：乙醇 = 98：2；

洗提速率：20 mL/min；

濃度：67 mg/mL；

注射量：0.3 mL；

HPLC保留時間：10.5 min（第一次洗提級分）

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.94 - 2.12 (m, 3H), 2.27 (dd, J = 16, 7 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 16, 7 Hz, 1H), 2.72 (br.s, 1H), 2.98 (br.s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.29 (br.s, 1H), 4.11 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.44 (m, 4H)。

【0047】 (2f) 2-((3R*,4S*)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽的合成

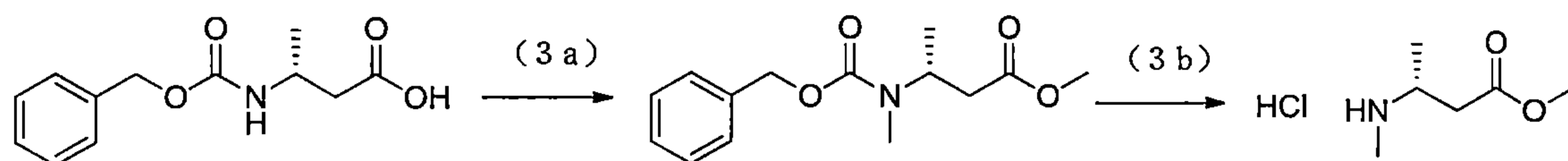
在90°C下攪拌2-((3R*,4S*)-1-二苯甲基-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯（411 mg）、1N鹽酸（1.118 mL）、鈀活性碳（Pd 5%）（0.238 g）、環己烯（20 mL）和乙醇（80 mL）的混合物持續18小時。將該反應混合物通過矽藻土過濾並且將該矽藻土用乙醇（50 mL x 2）洗滌。將該濾液和洗滌溶液合併並在減壓下濃縮。將庚烷和甲苯（10 mL，1：1）以及2N鹽酸（20 mL）的混合溶劑添加至殘餘物並且將各層分離。用2N鹽酸（20 mL）萃取有機層。將5N氫氧化鈉水性溶液添加至合併的水層以鹼化，並且用二氯甲烷（50 mL x 2）萃取各層。將合併的有

機層經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，將4N氯化氫乙酸乙酯溶液（2 mL）添加至濾液中，並且在減壓下濃縮以獲得標題化合物（119 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.25 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.34 (dd, $J = 17, 7$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 17, 8$ Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7$ Hz, 2H)。

【0048】 生產實例3

(R)-3-(甲基胺基)丁酸甲酯鹽酸鹽的合成



【0049】 (3a) (R)-3-(((苄基氧基)羰基)(甲基)胺基)丁酸甲酯的合成

將(R)-3-(((苄基氧基)羰基)胺基)丁酸 (CAS號67843-72-5) (1.5 g) 溶解在THF (40 mL) 中並且向其中添加氫化鈉 (456 mg)。添加THF (30 mL) 和碘甲烷 (6 g)，並且在室溫下攪拌過夜。將反應混合物進行濃縮，添加水並且用三級丁基甲基醚萃取。將1N鹽酸添加至水層以酸化水層，然後將其用三級丁基甲基醚萃取，並且將有機層經硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在二氯甲烷和甲醇 (20 mL, 4:1) 的混合溶劑中，並且在冰冷卻條件下添加三甲基矽基重氮基甲烷 (2M溶液, 7 mL) 直到反應混合物變黃。將反應混合物在室溫下攪拌並且濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (1.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (br.s, 3H), 2.30 - 2.69 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.62 (m, 3H), 4.64 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5.14 (br.s, 2H), 7.30 - 7.43 (m, 5H)。

質譜 (ESI) m/z : 266 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

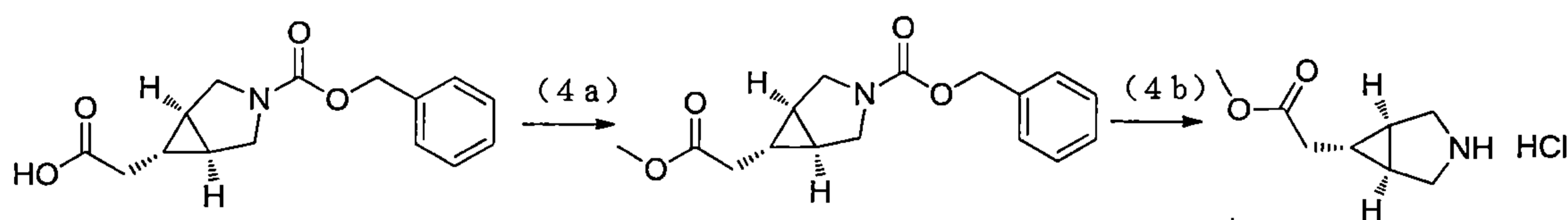
【0050】 (3b) (R)-3-(甲基氨基)丁酸甲酯鹽酸鹽的合成

將(R)-3-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)丁酸甲酯(108 mg)溶解在甲醇(5 mL)中，添加鈹碳(50 mg)，並且在氫氣氣氛下在室溫下攪拌20分鐘。將反應混合物過濾，將0.5N氯化氫甲醇溶液(2 mL)添加至濾液中並且濃縮以獲得標題化合物(70 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.19 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2.57 (dd, $J = 17, 9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 17, 5$ Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.72 (br.s, 3H), 8.88 (br.s, 2H)。

【0051】 生產實例4

2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯鹽酸鹽的合成



【0052】 (4a) (1 α ,5 α ,6 α)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯的合成

在0°C下，將三甲基矽基重氮基甲烷在2M己烷(0.15 mL)中的溶液添加至2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(((苄基氧基)羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸(CAS號1251668-95-7)(62 mg)、甲醇(1 mL)和乙酸乙酯(4 mL)的混合物中，並且隨後在室溫下攪拌1小時。添加乙酸直到溶液的顏色消失，並且將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法(庚烷-乙酸乙酯系統)純化以獲得標題化合物(32 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (m, 1H), 1.41 (br.s, 2H), 2.23 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 3.65 - 3.72 (m, 5H), 5.10 (m, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 5H)。

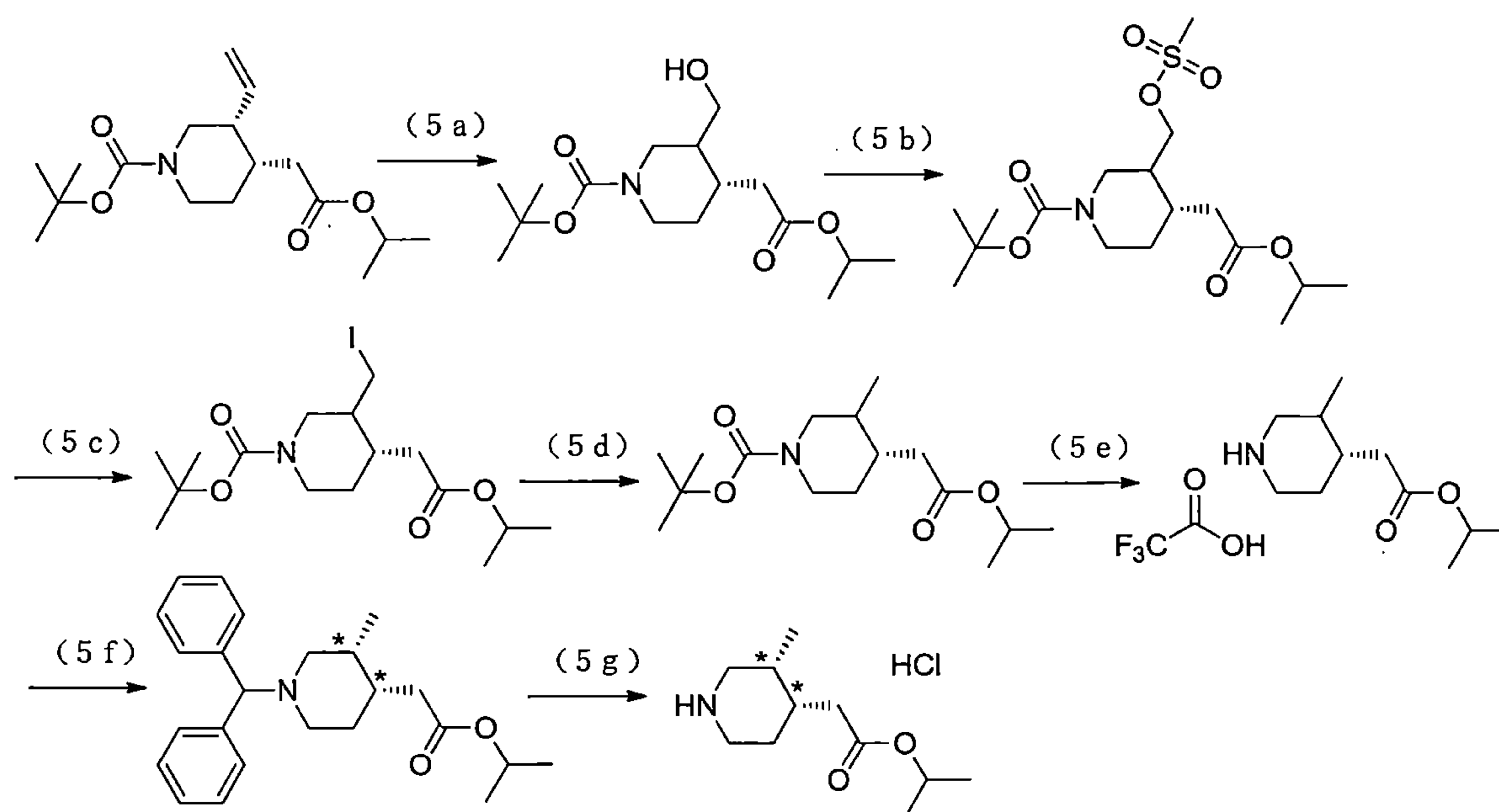
【0053】 (4b) 2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯鹽酸鹽的合成

將(1 α ,5 α ,6 α)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯 (32 mg) 溶解在甲醇 (2 mL) 中，添加鈹碳 (10 mg)，並且在氫氣氣氛下在室溫下攪拌1.5小時。將反應混合物過濾，將4N氯化氫乙酸乙酯溶液 (0.05 mL) 添加至濾液中，並且濃縮以獲得標題化合物 (26 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.95 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 3.38 - 3.45 (m, 4H), 3.68 (s, 3H)。

【0054】 生產實例5

2-((3R*,4S*)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸異丙酯鹽酸鹽的合成



【0055】 (5a) (4S)-3-(羥基甲基)-4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯的合成

在氮氣氣氛下，使用乾冰-乙醇作為製冷劑冷卻(3R,4S)-4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-3-乙烯基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (CAS號345223-81-6) (16.69 g)、二氯甲烷 (200 mL) 和甲醇 (400 mL) 的混合物，並且在攪拌的時候將臭氧吹入1小時 (日本臭氧發生器有限公司 (Nihon Ozone Generator Co., Ltd.) HYD-G5000, O₂流速: 1.5 L/min)。在吹入氮氣15分鐘以去除過量的臭氧後，將四氫硼酸鈉 (6.08 g) 添加至細分的反應溶液 (540 mL) 以用於下一步反應，並且隨後允許反應混合物達到室溫。將反應混合物冷卻至0°C，進一步添加四氫硼酸鈉 (2.03 g) 並且攪拌1小時。用丙酮淬滅過量的還原劑，添加乙酸乙酯 (600 mL) 和水 (100 mL)，並且使用檸檬酸調節至pH 5-6。將有機層經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (9.09 g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 - 1.25 (m, 6H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.45 - 1.47 (m, 10H), 1.91 - 2.47 (m, 4H), 2.75 - 2.97 (m, 2H), 3.28 - 3.58 (m, 2H), 3.90 - 4.25 (m, 2H), 4.96 - 5.06 (m, 1H)。

【0056】 (5b) (4S) 4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯的合成

在氮氣氣氛下，使用乾冰-丙酮作為製冷劑冷卻(4S)-3-(羥基甲基)-4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (9.09 g) 和二氯甲烷 (300 mL) 的混合物，並且在攪拌的時候添加甲磺醯氯 (3.59 mL) 和三乙胺 (6.02 mL)。將反應混合物攪拌過夜直到回到室溫，並且添加二氯甲烷 (500 mL) 和5%硫酸水性溶液 (100 mL)。依次用飽和碳酸氫鈉水性溶液 (100 mL)、水 (100 mL) 和

飽和氯化鈉水性溶液（100 mL）洗滌有機層。添加無水硫酸鎂以乾燥有機層，隨後將乾燥劑過濾掉並且濃縮以獲得標題化合物的粗產物（11.34 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 - 1.25 (m, 6H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.45 - 1.80 (m, 10H), 2.11 - 2.52 (m, 4H), 2.74 - 2.97 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 3.75 - 4.28 (m, 4H), 4.97 - 5.05 (m, 1H)。

【0057】 (5c) (4S)-3-(碘甲基)-4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯的合成

將(4S) 4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（13.37 g）、丙酮（200 mL）和碘化鈉（30.6 g）的混合物在 55°C 下加熱攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯（600 mL）和飽和硫代硫酸鈉水性溶液。依次用水（200 mL）和飽和氯化鈉水性溶液（200 mL）洗滌有機層，並且隨後經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，將濾液在減壓下濃縮，並且隨後將殘餘物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得標題化合物（9.80 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 - 1.28 (m, 6H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.45 - 1.80 (m, 10H), 2.00 - 2.48 (m, 4H), 2.73 - 3.35 (m, 4H), 3.94 - 4.28 (m, 2H), 4.99 - 5.07 (m, 1H)。

【0058】 (5d) (4S)-4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯的合成

在氮氣氣氛下，將鋅（37.7 g）添加至(4S)-3-(碘甲基)-4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（9.80 g）和乙酸（151 mL）的混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌24小時並過濾。將去除的固體用乙酸乙酯洗滌。將洗滌溶

液和濾液合併並且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在乙酸乙酯（800 mL）和10%檸檬酸水性溶液（200 mL）中，將有機層經無水硫酸鎂乾燥，隨後過濾並且在減壓下濃縮。在單獨的實驗中，合併將所得的殘餘物與藉由相同的程式從(4S)-3-(碘甲基)-4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（2.59 g）、乙酸（40 mL）和鋅（9.95 g）獲得的殘餘物合併，並且將其藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得標題化合物（7.85 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (d, $J = 7$ Hz, 2.4H), 0.88 (d, $J = 7$ Hz, 0.6H), 1.23 (m, 6H), 1.45 (m, 11H), 1.83 (br.s, 1H), 2.09 - 2.25 (m, 3H), 2.74 (br.s, 1H), 2.99 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 3.72 - 3.78 (m, 1H), 4.04 (br.s, 1H), 4.97 - 5.06 (m, 1H)。

【0059】 (5e) 2-((4S)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸異丙酯2,2,2-三氟乙酸酯的合成

將三氟乙酸（30 mL）添加至(4S)-4-(2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯（7.22 g）和二氯甲烷（120 mL）的混合物中，並且在室溫下攪拌3小時。添加甲苯（100 mL）並且將反應混合物在減壓下濃縮。再次添加甲苯（100 mL）並且將反應混合物在減壓下濃縮以獲得作為粗產物的標題化合物（10.80 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (d, $J = 7$ Hz, 0.6H), 1.04 (d, $J = 7$ Hz, 2.4H), 1.24 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.54 - 1.89 (m, 2H), 1.95 - 2.36 (m, 4H), 2.87 - 3.51 (m, 4H), 5.03 (m, 1H), 8.07 (br.s, 1H), 8.55 (br.s, 1H)。

【0060】 (5f) 2-((3R*,4S*)-1-二苯甲基-3-甲基哌啶-4-基)乙酸異丙酯的合成

在氮氣氣氛下，將2-((4S)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸異丙酯2,2,2-三氟乙酸酯 (7.55 g) 和DMF (200 mL) 的混合物冷卻至-40°C，並且添加三乙胺 (3.36 mL)、碳酸鉀 (13.33 g) 和溴二苯基甲烷 (6.85 g) 在DMF (10 mL) 中的溶液。將混合物在室溫下攪拌過夜並添加乙酸乙酯 (600 mL) 和水 (300 mL)。將有機層依次用水 (2 × 200 mL) 和飽和氯化鈉水性溶液 (200 mL) 洗滌，並且隨後經無水硫酸鎂乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮，並且隨後將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (5.40 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.40 - 1.48 (m, 1H), 1.51 - 1.61 (m, 1H), 1.75 - 1.86 (m, 1H), 1.88 - 2.10 (m, 3H), 2.16 (dd, $J = 15, 8$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 15, 7$ Hz, 1H), 2.58 (br.s, 1H), 2.71 (br.s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.40 (m, 4H)。

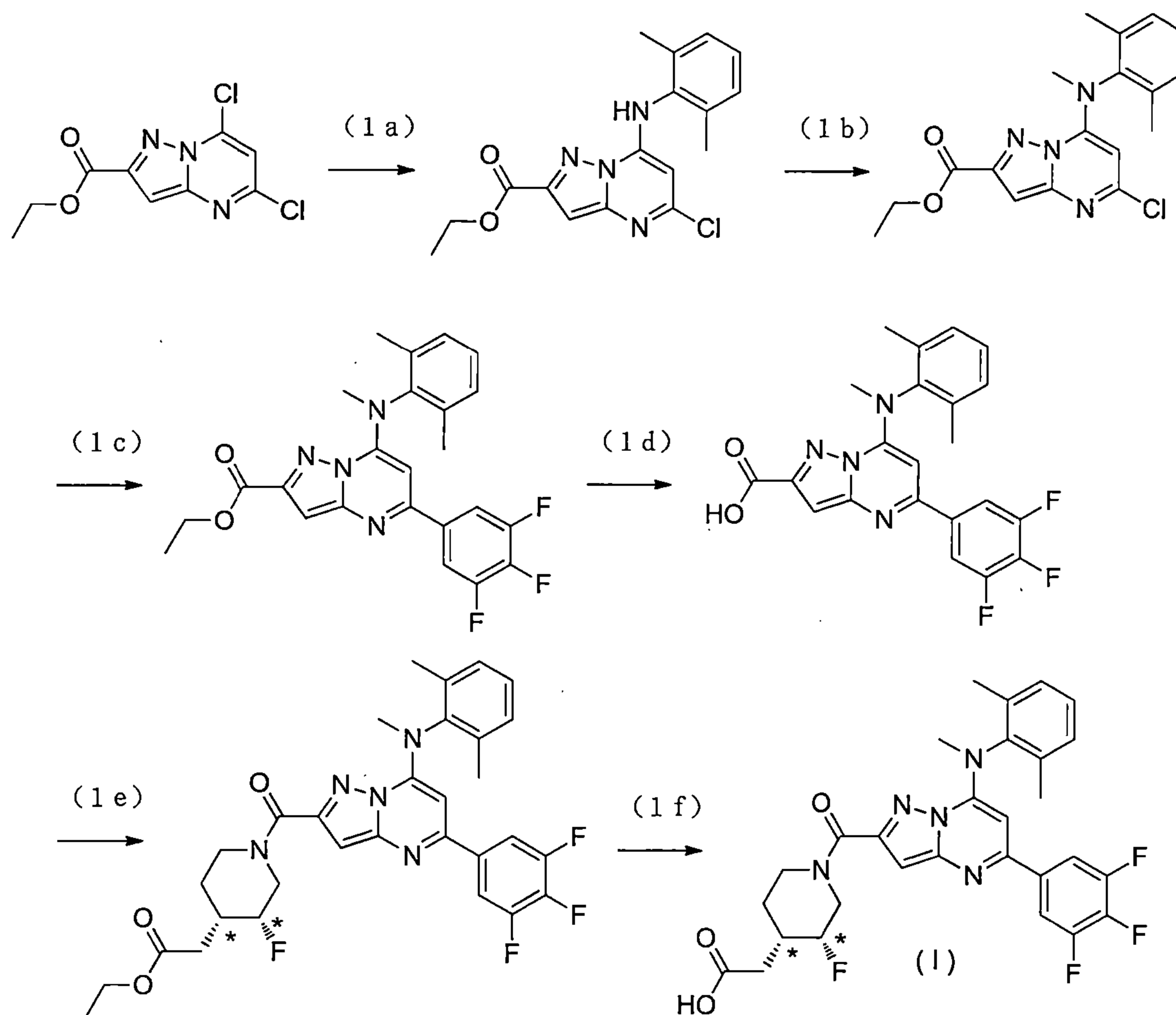
【0061】 (5g) 2-((3R*,4S*)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸異丙酯鹽酸鹽的合成

在氮氣氣氛下，將鈀活性碳 (Pd 5%) (3.14 g)、5N鹽酸 (2.95 mL) 和環己烯 (150 mL) 添加至2-((3R*,4S*)-1-二苯甲基-3-甲基哌啶-4-基)乙酸異丙酯 (5.40 g) 和乙醇 (500 mL) 的混合物中，並且加熱至回流持續20小時。將反應混合物冷卻並隨後通過矽藻土過濾並用乙醇 (4 × 100 mL) 洗滌該矽藻土。將該濾液和洗滌溶液合併並且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在甲苯 (20 mL)、庚烷 (20 mL) 和5N鹽酸 (50 mL) 中，並且將有機層用5N鹽酸 (50 mL) 萃取。將合併，用5N氫氧化鈉水性溶液調節至pH 14，並且用二氯甲烷 (200 mL, 2 × 100 mL) 萃取。將有機層合併，經無水硫酸鎂乾燥並過濾。添加4N氯化氫乙酸乙酯溶液 (4 mL) 並濃縮至10 mL體積，並且添加三級丁基甲基醚 (10 mL)。將溶劑在減壓下濃縮以獲得標題化合物 (2.65 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.01 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 1.67 - 1.84 (m, 2H), 2.10 - 2.21 (m, 1H), 2.26 - 2.40 (m, 3H), 3.03 - 3.16 (m, 3H), 3.20 - 3.25 (ddd, $J = 13, 6, 4$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H)。

【0062】 實例1

2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸的合成



【0063】 (1a) 5-氯-7-((2,6-二甲基苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (CAS No.1232224-62-2) (WO 2011/105628) (1.36 g)、2,6-二甲基苯胺 (CAS號87-62-7) (0.76 g)、 Pd_2DBA_3 (0.239 g)、2-(二氯己基膦基)聯苯 (0.092 g) 和磷酸鉀 (1.67 g) 在1,2-二甲氧

基乙烷 (15 mL) 中的溶液在120°C下在微波裝置中攪拌12小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，隨後用飽和鹽水洗滌，並且將有機層經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，將濾液濃縮，並且隨後將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈紅色油狀產物的標題化合物 (1.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.51 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.86 (s, 1H)。

質譜 (ESI) m/z : 345 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0064】 (1b) 5-氯-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將碳酸鉀 (0.75 g) 和碘甲烷 (0.5 mL) 添加至5-氯-7-((2,6-二甲基苯基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.93 g) 在DMF (20 mL) 中的溶液，並且在50°C下攪拌2小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，隨後用飽和鹽水洗滌2次，並且將有機層經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，將濾液在減壓下濃縮，並且隨後將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈淡黃色油狀產物的標題化合物 (0.4 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.23 (s, 6H), 4.16 (s, 3H), 4.47 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.24 (m, 3H)。

質譜 (ESI) m/z : 359 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0065】 (1c) 7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將5-氯-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (1.8 g)、3,4,5-三氟苯基硼酸 (CAS號143418-49-9) (971 mg)、四(三苯基膦)鈾(0)

(290 mg)、碳酸鉀 (1.59 g)、水 (0.09 mL) 和1,4-二噁咄 (10 mL) 的混合物在120°C下在微波裝置中攪拌1.5小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，隨後用飽和鹽水洗滌，並且將有機層經無水硫酸鎂乾燥。過濾掉乾燥劑，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈淡黃色油狀產物的標題化合物 (1.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.46 (br.s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.21 (s, 3H), 4.49 (br.s, 2H), 5.55 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.37 (br.s, 5H)。

質譜 (ESI) m/z : 455 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0066】 (1d) 7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將5N氫氧化鈉水性溶液 (1.25 mL) 添加至7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.95 g) 在1,4-二噁咄 (20 mL) 中的溶液，並且在90°C下攪拌2小時。在使反應混合物回到室溫後，添加5N鹽酸以酸化，將產生的固體藉由過濾收集並且用乙醇洗滌以獲得0.88 g的呈淡黃色固體的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 旋轉異構物的混合物) δ : 2.04 (s, 4H), 2.20 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 5.62 (s, 0.4H), 6.82 - 7.32 (m, 4.6H), 7.57 (br.s, 0.7H), 8.26 (s, 1.3H)。

質譜 (ESI) m/z : 427 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0067】 (1e) 2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

將2-((3R*,4S*)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯氫溴酸鹽 (16.5 mg) (生產實例1) 添加至7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (20 mg)、WSC (18.0 mg)、HOBT (12.7 mg) 和三乙胺 (0.013 mL) 在 DMF (1 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌1小時。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中以分離溶液。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用飽和鹽水洗滌並且經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (21 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋轉異構物的混合物) δ: 1.26 - 1.30 (m, 3H), 1.54 - 1.72 (m, 2H), 2.06 - 2.18 (m, 7H), 2.25 - 2.63 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 4.13 - 4.21 (m, 2H), 4.41 - 5.14 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.46 (br.s, 1H), 6.82 - 7.39 (m, 4H), 7.73 - 7.80 (m, 2H)。

【0068】 (1f) 2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸的合成

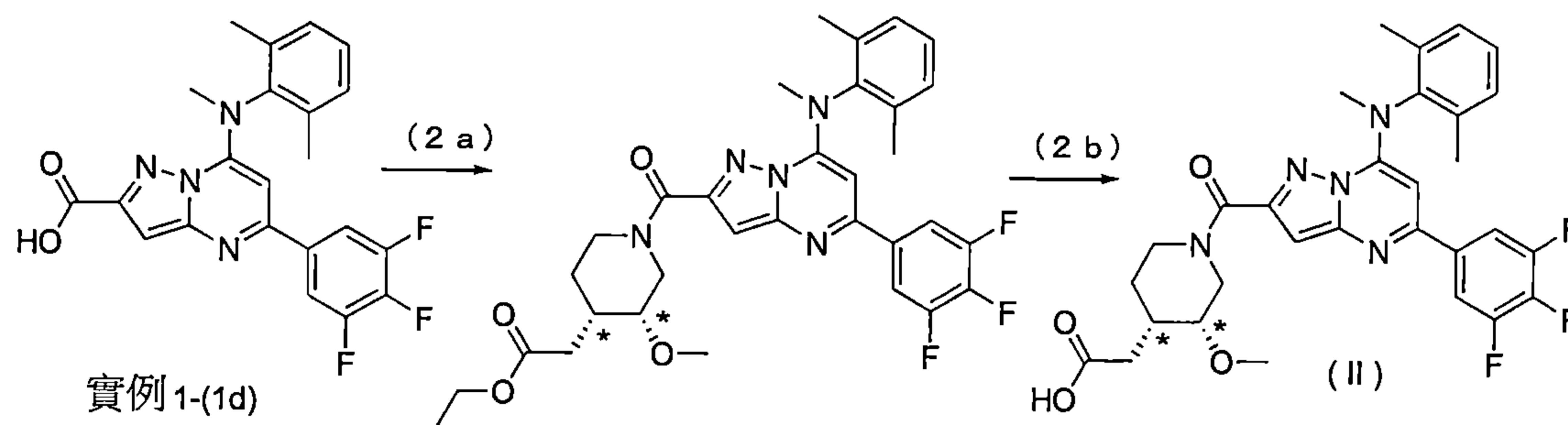
將5N氫氧化鈉水性溶液 (0.2 mL) 添加至2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯 (20 mg) 在1,4-二噁啉 (1 mL) 中的溶液，並且在55°C下攪拌3小時。將反應混合物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化以獲得標題化合物 (9.64 mg)。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, 42°C, 旋轉異構物的混合物) δ: 1.05 - 1.56 (m, 2H), 2.00 - 2.08 (m, 7H), 2.17 - 2.21 (m, 1H), 2.33 - 2.37 (m, 1H), 2.53 - 2.92 (m, 2H),

3.48 (s, 3H), 3.97 - 4.78 (m, 3H), 6.74 - 6.77 (m, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 4H), 8.25 (m, 2H), 12.11 (br.s, 1H)。

【0069】 實例2

2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成



【0070】 (2a) 2-((3R*,4S*)-1-(7-(2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

依次將HOBT (46 mg)、WSC (58 mg)、2-((3R*,4S*)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽 (62 mg) (生產實例2) 和三乙胺 (81 mg) 添加至7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (85 mg) (實例1-(1d)) 在DMF (5 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌6小時。將乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (20 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層用水 (20 mL × 2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈白色固體的標題化合物 (108 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋轉異構物的混合物) δ: 1.26 - 1.35 (m, 3H), 1.52 - 1.91 (m, 2H), 2.22 - 2.52 (m, 8H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 3.49 - 3.56 (m, 7H), 4.10 - 4.26

(m, 3H), 4.53 - 4.65 (m, 1H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 4.98 - 5.08 (m, 1H), 5.49 - 6.49 (m, 1H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 3H), 7.74 - 7.81 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z: 610 (M + H)⁺

【0071】 (2b) 2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成

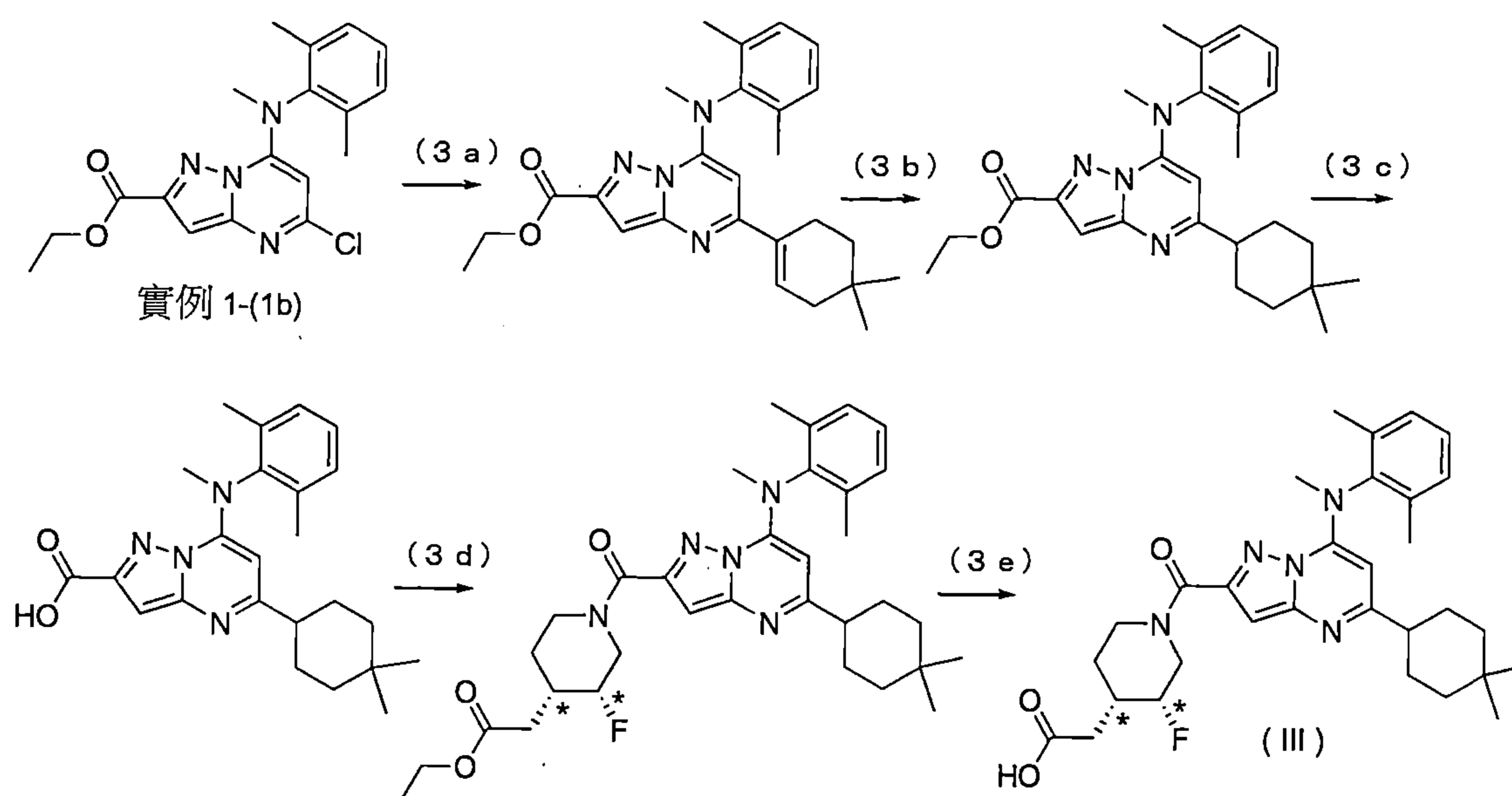
將4N氫氧化鋰水性溶液 (0.089 mL) 添加至2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯 (108 mg)、1,4-二噁咄 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌19小時。添加二甲亞碸 (1 mL) 和乙酸 (0.2 mL)，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化，從而收集包含標題化合物的級分。將該級分在減壓下濃縮至約3 mL的體積，將沈澱物藉由過濾收集，用水 (2 mL) 洗滌並且在減壓下乾燥以獲得標題化合物 (69 mg)。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 30°C, 旋轉異構物的混合物) δ: 1.52 - 1.91 (m, 2H), 2.22 - 2.52 (m, 8H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 3.49 - 3.56 (m, 7H), 4.15 - 4.26 (m, 1H), 4.53 - 4.65 (m, 1H), 4.78 - 4.87 (m, 1H), 4.98 - 5.08 (m, 1H), 5.48 - 6.49 (m, 1H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 3H), 7.70 - 7.81 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z: 582 (M + H)⁺

【0072】 實例3

2-((3R*,4S*)-1-(5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸的合成



【0073】 (3a) 5-(4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將水 (3 mL)、碳酸鈉 (0.27 g)、4,4-(二甲基環己烯-1-基)硼酸頻哪醇酯 (CAS號859217-67-7)(0.35 g)和四(三苯基磷)鈾(0)(0.058 g)添加至5-氯-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.36 g) (實例1-(1b)) 和1,4-二噁咄 (15 mL) 的混合物中，並且將該混合物在氮氣氣氛下在95°C下加熱攪拌2小時。將反應混合物用乙酸乙酯 (150 mL) 和水 (50 mL) 稀釋，並且將有機層經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈淡黃色固體的標題化合物 (0.31 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.91 (br.s, 6H), 1.24 - 1.45 (m, 5H), 1.96 (br.s, 2H), 2.21 (br.s, 6H), 2.32 (br.s, 2H), 4.13 (br.s, 3H), 4.43 (br.s, 2H), 5.44 (br.s, 1H), 6.35 (br.s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.22 (br.s, 3H)。

【0074】 (3b) 5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將10%鈀碳（10 mg）添加至5-(4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯（43 mg）和甲醇（4 mL）的混合物中，並且在氫氣氣氛下在室溫下攪拌2小時。將反應混合物通過矽藻土過濾，並且將催化劑過濾掉。用乙酸乙酯洗滌矽藻土和催化劑，將濾液和洗滌溶液合併並且在減壓下濃縮以獲得標題化合物（46 mg）。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋轉異構物的混合物) δ: 0.90 (br.s, 6H), 1.26 (br.s, 3H), 1.35 - 1.65 (m, 8H), 2.19 (br.s, 6H), 2.30 (br.s, 1H), 4.13 (br.s, 3H), 4.43 (br.s, 2H), 5.17 (br.s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.22 (br.s, 3H)。

【0075】 (3c) 5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將水（4 mL）和氫氧化鋰（30 mg）添加至5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯（271 mg）和1,4-二噁咄（20 mL）的混合物中，並且在室溫下攪拌17小時。將乙酸（0.2 mL）和DMSO（4 mL）添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法（乙腈-水、0.1%乙酸系統）以獲得標題化合物（200 mg）。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋轉異構物的混合物) δ: 0.80 - 1.08 (m, 6H), 1.15 - 1.88 (m, 8H), 2.00 - 2.63 (m, 7H), 3.43 (s, 2.3H), 4.08 (br.s, 0.7H), 5.24 (br.s, 0.3H), 6.13 (br.s, 0.7H), 6.83 - 7.26 (m, 4H)。

【0076】 (3d) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

將HOBT（63 mg）和WSC（79 mg）添加至5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸（112 mg）和DMF（5 mL）的混

合物中，並且在室溫下攪拌30分鐘。向其中依次添加2-((3R*,4S*)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯氫溴酸鹽 (82 mg) (生產實例1) 和三乙胺 (111 mg)，並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸乙酯 (60 mL) 和水 (30 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層用水 (30 mL × 2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (139 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.81 - 1.05 (m, 6H), 1.15 - 1.84 (m, 12H), 1.25 (m, 3H), 2.01 - 2.36 (m, 8H), 2.47 (m, 1H), 2.60 (br.s, 1H), 3.34 (br.s, 2H), 4.02 (br.s, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.26 - 5.21 (m, 3H), 6.15 - 6.85 (m, 2H), 6.98 - 7.34 (m, 3H)。

【0077】 (3e) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸的合成

將氫氧化鋰 (11.5 mg) 的水性溶液 (2 mL) 添加至2-((3R*,4S*)-1-(5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯 (139 mg) 在1,4-二噁咄 (6 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌15小時。將DMSO (2 mL) 和乙酸 (0.1 mL) 添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化，將包含標題化合物的級分合併並且在減壓下濃縮至5 mL體積。將沈澱物藉由過濾收集，用水 (5 mL) 洗滌並且在減壓下乾燥。獲得呈淡棕色固體的標題化合物 (97 mg)。

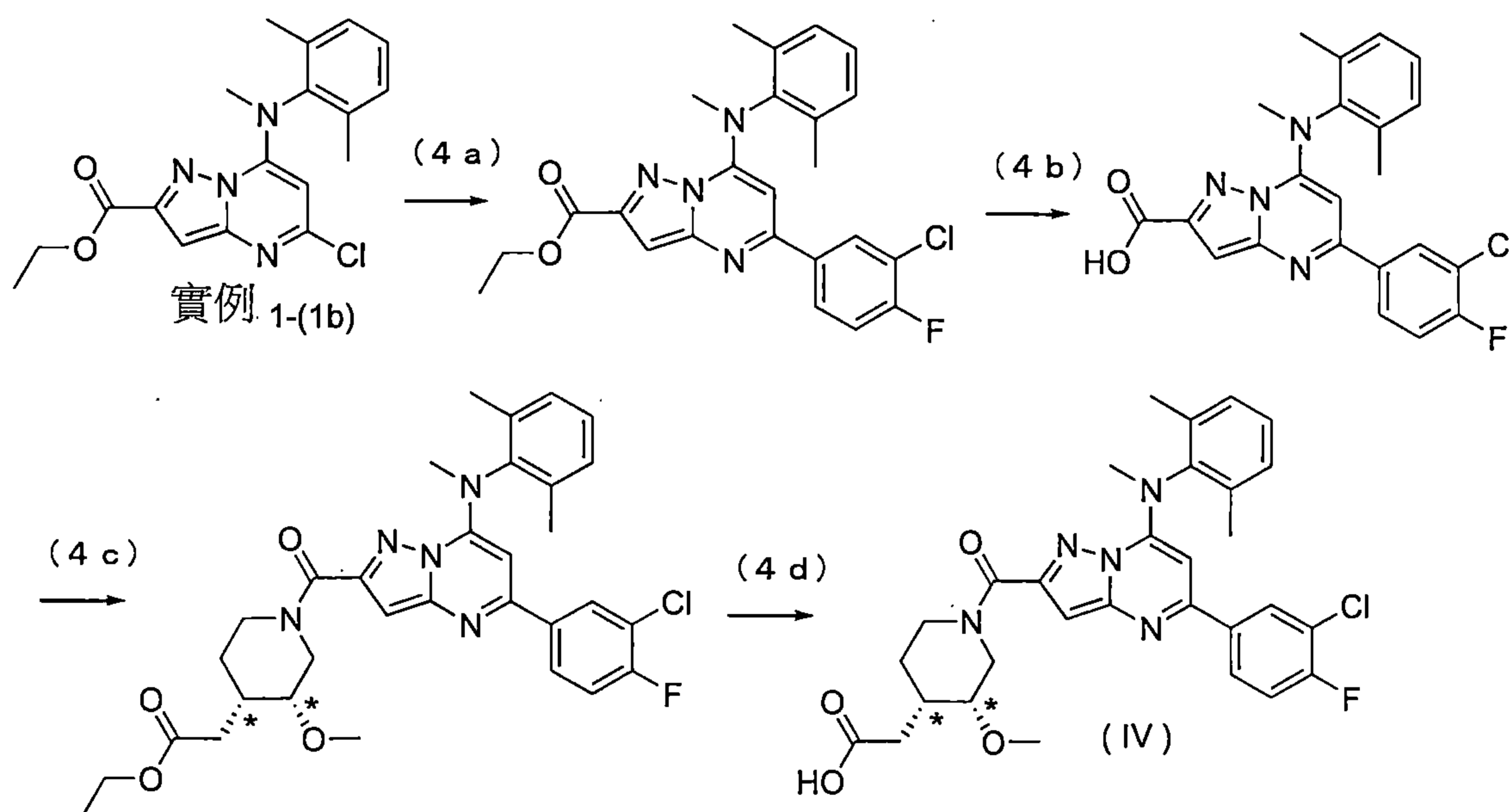
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.90 - 1.08 (m, 6H), 1.15 - 1.34 (m, 1H), 1.41 - 1.48 (m, 3H), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.72 - 1.95 (m, 3H), 2.04 - 2.16

(m, 6H), 2.20 - 2.40 (m, 3H), 2.41 - 2.95 (m, 4H), 3.42 (s, 0.7H), 4.08 (s, 2.3H), 4.14 - 5.25 (m, 3H), 6.40 - 6.73 (m, 2H), 7.06 - 7.35 (m, 3H)。

質譜 (ESI) m/z : 550 (M + H)⁺

【0078】 實例4

2-((3R*,4S*)-1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成



【0079】 (4a) 5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將水 (1 mL)、碳酸鈉 (0.18 g)、3-氯-4-氟苯基硼酸 (CAS號144432-85-9) (0.14 g) 和四(三苯基膦)鈣(0) (0.065 g) 添加至5-氯-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (269 mg) (實例1 - (1b)) 和1,4-二噁咻 (10 mL) 的混合物中，並且將該混合物在氮氣氣氛下在90°C下加熱攪拌24小時。將反應混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (50 mL) 稀釋，並且將有機層經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈白色固體的標題化合物 (0.35 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.46 (br.s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.20 (s, 3H), 4.49 (br.s, 2H), 5.60 (br.s, 1H), 6.98 (br.s, 1H), 7.12 (br.s, 1H), 7.25 (br.s, 3H), 7.52 (br.s, 1H), 7.86 (br.s, 1H)。

質譜 (ESI) m/z : 453 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0080】 (4b) 5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將水 (1 mL) 和4N氫氧化鋰水性溶液 (0.39 mL) 添加至5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (353 mg) 和1,4-二噁咻 (9 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌20小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並且將水 (3 mL) 和乙酸 (0.2 mL) 添加至殘餘物並且進行超音波處理。將沈澱物藉由過濾收集，用水 (1 mL) 洗滌並且在減壓下乾燥以獲得呈淡黃色固體的標題化合物 (233 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , 旋轉異構物的混合物) δ : 2.12 (s, 1.5H), 2.28 (br.s, 4.5H), 3.54 (s, 0.8H), 4.19 (s, 2.2H), 5.60 (s, 0.7H), 6.80 - 7.45 (m, 5.3H), 7.54 (br.s, 0.7H), 7.87 (br.s, 0.7H), 8.16 (br.s, 0.3H), 8.33 (br.s, 0.3H)。

質譜 (ESI) m/z : 425 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0081】 (4c) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

將HOBT (54 mg) 和WSC (68 mg) 添加至5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (100 mg) 和DMF (3 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌30分鐘。向其中依次添加2-((3R*,4S*)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽 (60 mg) (生產實例2) 和三乙胺 (95 mg)，並且在室溫下

攪拌15小時。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中，並且將有機層用水洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得標題化合物（110 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.21 - 1.83 (m, 2H), 1.27 (m, 3H), 1.95 - 2.26 (m, 7H), 2.35 - 2.73 (m, 4H), 2.77 - 3.13 (m, 1H), 3.22 - 4.10 (m, 6H), 4.02 - 5.08 (m, 4H), 5.58 (m, 0.45H), 6.51 (m, 0.55H), 6.78 - 7.30 (m, 5H), 7.52 (br.s, 0.45H), 7.85 (br.s, 0.45H), 8.00 (br.s, 0.55H), 8.17 (d, $J = 6$ Hz, 0.55H)。

質譜 (ESI) m/z : 608 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0082】 (4d) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成

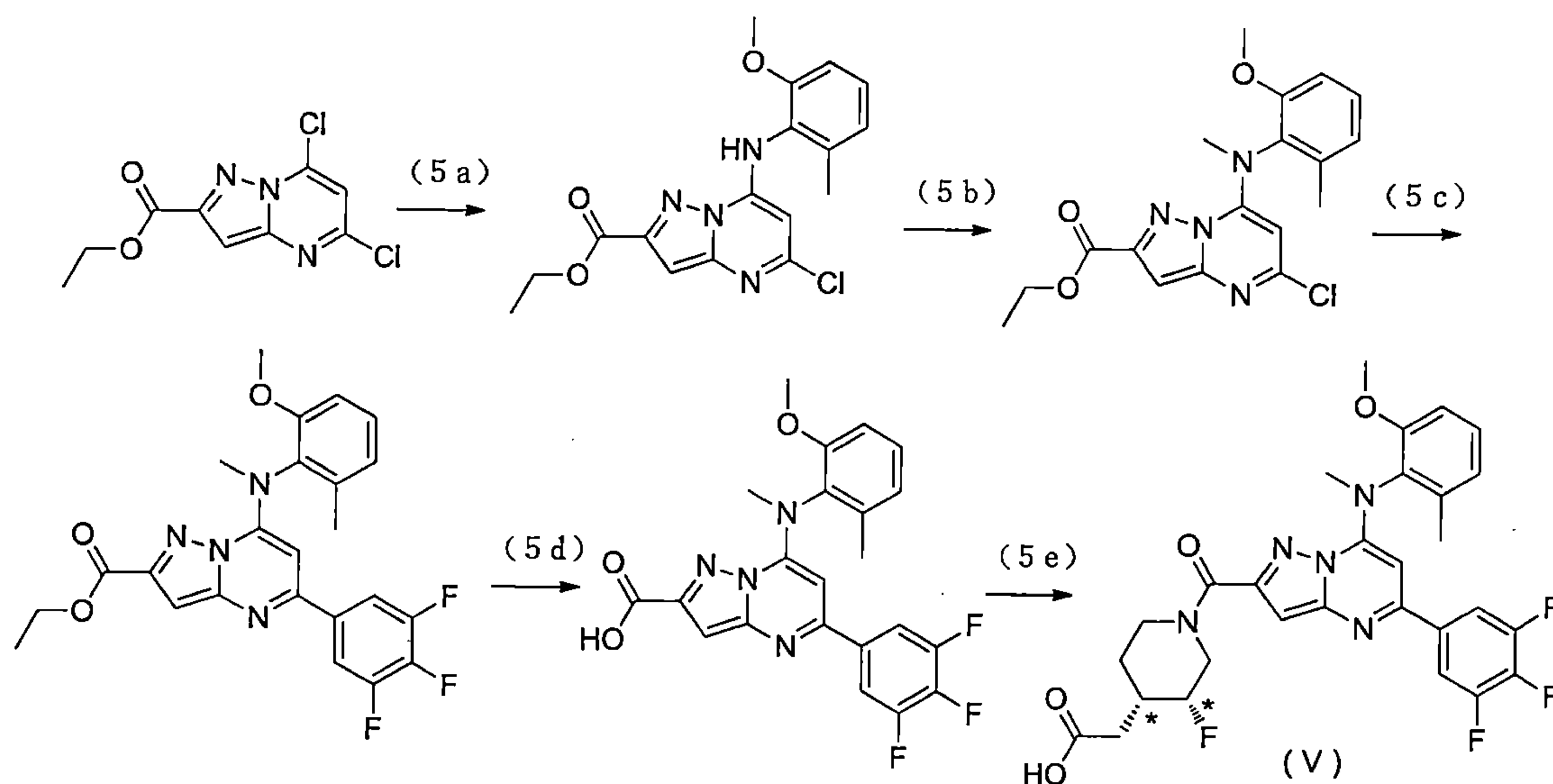
將水（1.5 mL）和4N氫氧化鋰水性溶液（0.086 mL）添加至2-((3R*,4S*)-1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯（105 mg）和1,4-二噁啉（6 mL）的混合物中，並且在室溫下攪拌20小時。將1N鹽酸（0.34 mL）添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法（乙腈-水、0.1%乙酸系統）純化以獲得標題化合物（81 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.21 - 1.79 (m, 2H), 1.95 - 2.26 (m, 7H), 2.35 - 2.74 (m, 4H), 2.75 - 3.11 (m, 1H), 3.22 - 3.55 (m, 4.8H), 4.03 (m, 0.2H), 4.09 (s, 1.2H), 4.23 (m, 0.2H), 4.62 (m, 0.8H), 4.84 - 5.07 (m, 0.4H), 5.57 (m, 0.4H), 6.52 (m, 0.6H), 6.80 (m, 0.4H), 6.98 - 7.16 (m, 3H), 7.22 - 7.33 (m, 2H), 7.52 (br.s, 0.4H), 7.85 (br.s, 0.6H), 8.00 (br.s, 0.4H), 8.17 (d, $J = 7$ Hz, 0.6H)。

質譜 (ESI) m/z : 580 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0083】 實例5

2-((3R*,4S*)-3-氟-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸的合成



【0084】 (5a) 5-氯-7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

在150°C下，將5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (CAS號1232224-62-2) (8 g) 和2-甲氧基-6-甲基苯胺 (CAS號50868-73-0) (4.64 g) 在NMP (6 mL) 中的溶液攪拌4小時。將乙酸乙酯、DMSO和飽和碳酸氫鈉水性溶液添加至反應混合物中，並且將有機層用飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮以獲得標題化合物的粗產物 (10.98 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.46 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.50 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H)。

質譜 (ESI) m/z : 361 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

【0085】 (5b) 5-氯-7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將碳酸鉀 (12.62 g) 和碘甲烷 (5.71 mL) 添加至5-氯-7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的粗產物 (10.98 g) 在DMF (100 mL) 中的溶液，並且在50°C下攪拌4小時。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中以分離溶液。將水層用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層依次用水和飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (7.14 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 45°C, 旋轉異構物的混合物) δ : 1.39 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.88 (br.s, 3H), 4.39 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.56 (br.s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7$ Hz, 1H)。

【0086】 (5c) 7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將5-氯-7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (500 mg)、3,4,5-三氟苯基硼酸 (282 mg)、四(三苯基膦)鈾(0) (77 mg)、碳酸鈉 (353 mg)、水 (1.6 mL) 和1,4-二噁啉 (16 mL) 的混合物在氮氣氣氛下在100°C下攪拌3小時。將乙酸乙酯和飽和鹽水添加至反應混合物中，並且將有機層經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (668 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 45°C, 旋轉異構物的混合物) δ : 1.40 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.41 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.88 (br.s, 1H), 6.88

(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 471 ($M + H$)⁺

【0087】 (5d) 7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將4N氫氧化鋰水性溶液 (1 mL) 添加至7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (668 mg) 在1,4-二噁啉 (5 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌過夜。將2N鹽酸 (2 mL) 添加至反應混合物中並且將沈積的固體藉由過濾收集以獲得標題化合物 (574 mg)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 45°C, 旋轉異構物的混合物) δ : 2.24 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 6.31 (br.s, 1H), 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.67 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 443 ($M + H$)⁺

【0088】 (5e) 2-((3R*,4S*)-3-氟-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸的合成

將N,N-二異丙基乙胺 (0.05 mL) 添加至7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (30 mg)、2-((3R*,4S*)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯氫溴酸鹽 (27 mg) (生產實例1) 和HATU (60 mg) 在二氯甲烷 (1 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌過夜。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中，並且將有機層依次用水和飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉並且將濾液在減壓下濃縮以獲得2-((3R*,4S*)-3-氟-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙

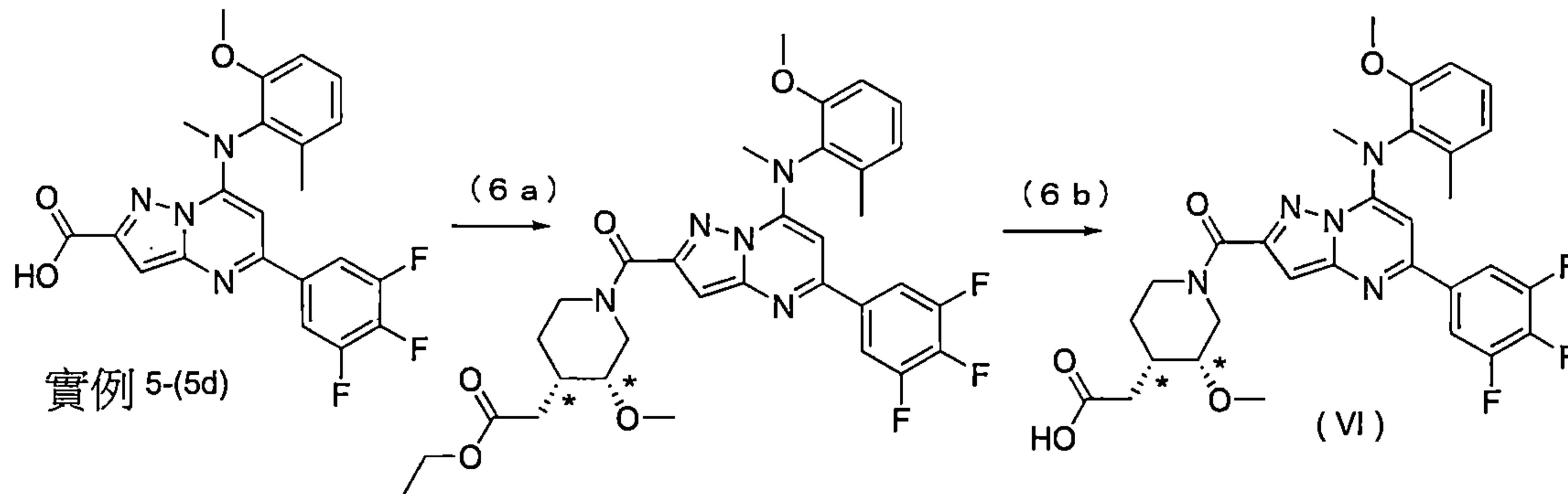
酸乙酯的粗產物。向其中添加1,4-二噁唑(1 mL)和4N氫氧化鋰水性溶液(0.2 mL)並且在室溫下攪拌過夜。將添加2N鹽酸(0.4 mL)的反應混合物藉由反相高效液相層析法(乙腈-水、0.1%乙酸系統)純化以獲得標題化合物(2.81 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, 吡啶- d_5 , 15°C, 旋轉異構物的混合物) δ : 1.50 - 1.81 (m, 2H), 2.23 - 2.37 (m, 3H), 2.39 - 2.59 (m, 2H), 2.63 - 2.69 (m, 1H), 2.74 - 3.03 (m, 2H), 3.37 (br.s, 3H), 3.48 (br.s, 3H), 4.54 - 4.70 (m, 1H), 4.90 - 5.12 (m, 1H), 5.17 - 5.38 (m, 1H), 6.72 - 6.99 (m, 4H), 7.43 - 7.57 (m, 1H), 8.12 (br.s, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 586 ($M + H$)⁺

【0089】 實例6

2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸的合成



【0090】 (6a) 2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

將HOBT (46 mg)、WSC (58 mg)、2-((3R*,4S*)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽(62 mg)(生產實例2)和三乙胺(81 mg)依次添加至7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸(88 mg)(實例5-(5d))在DMF(5 mL)中的溶液,並且在室溫下攪拌3小時。將乙酸乙酯(50 mL)和水(20 mL)添加至反應混合物中,並且將有機層用水(20 mL ×

2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得呈白色固體的標題化合物（111 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.27 (m, 3H), 1.28 - 1.75 (m, 2H), 2.15 - 2.30 (m, 1H), 2.15 - 2.34 (m, 3H), 2.40 - 2.55 (m, 1H), 2.60 - 3.15 (m, 4H), 3.35 - 3.44 (m, 3H), 3.52 - 3.80 (m, 6H), 4.11 - 4.20 (m, 2H), 4.20 - 4.96 (m, 2H), 6.22 (br.s, 1H), 6.68 - 6.97 (m, 3H), 7.16 - 7.34 (m, 1H), 7.55 - 7.77 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 626 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0091】 (6b) 2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸的合成

將4N氫氧化鋰水性溶液（0.089 mL）添加至2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸乙酯（111 mg）、1,4-二噁唑（5 mL）和水（1 mL）的混合物中，並且在室溫下攪拌22小時。添加DMSO（1 mL）和乙酸（0.2 mL）並且將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法（乙腈-水、0.1%乙酸系統）純化，並且將包含標題化合物的級分合併。將該級分在減壓下濃縮至約3 mL的體積，將沈澱物藉由過濾收集，用水（2 mL）洗滌並且在減壓下乾燥以獲得呈白色固體的標題化合物（76 mg）。

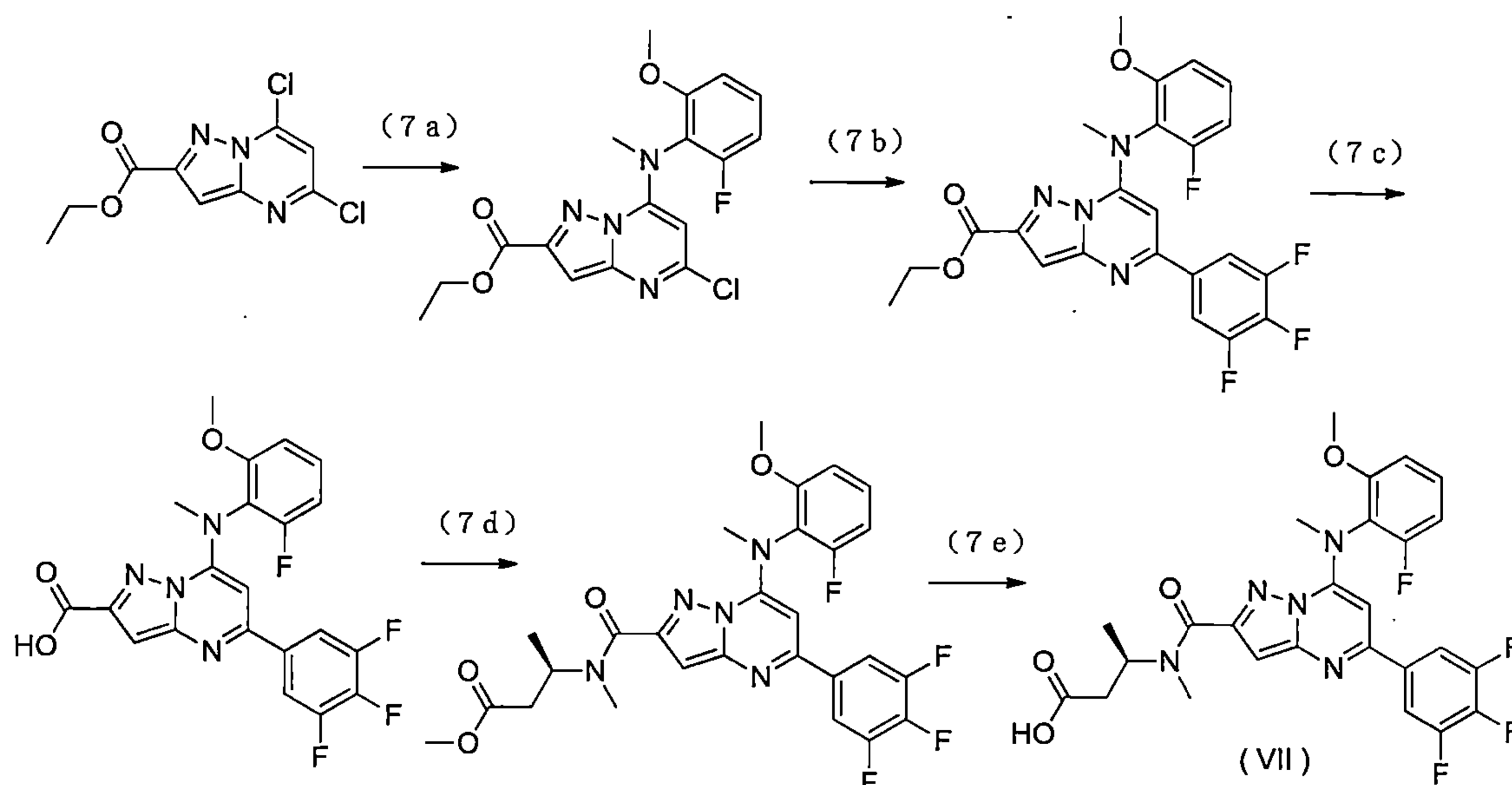
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 42°C, 旋轉異構物的混合物) δ : 1.33 - 1.77 (m, 2H), 2.10 - 2.16 (m, 1H), 2.23 - 2.25 (m, 3H), 2.32 - 2.39 (m, 1H), 2.49 - 3.15 (m, 4H), 3.41 - 3.45 (m, 3H), 3.53 - 3.78 (m, 6H), 4.22 - 4.93 (m, 2H), 6.02 - 6.38 (m, 1H), 6.73 - 6.96 (m, 3H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 7.56 - 7.73 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 598 ($M + H$)⁺

$[\alpha]_D^{20}$: -109.0° (100 mg, DMSO, 5 mL, 100 mm)。

【0092】 實例7

(R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸的合成



【0093】 (7a) 5-氯-7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

在氮氣氣氛下，將5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (CAS號 1232224-62-2) (3.63 g) 和2-氟-6-甲氧基苯胺 (CAS號446-61-7) (1.97 g) 在 NMP (2.69 mL) 中的溶液在140°C下攪拌4小時。在使反應混合物回到室溫後，添加DMF (15 mL)、碳酸鉀 (7.72 g) 和碘甲烷 (2.62 mL) 並且在室溫下攪拌3天。將乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (100 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層用水 (50 mL × 2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (3.33 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 3.70 (br.s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.32 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.98 (br.s, 1H), 6.75 - 6.86 (m, 3H), 7.29 - 7.35 (m, 1H)。

【0094】 (7b) 7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將5-氯-7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (3.33 g)、3,4,5-三氟苯基硼酸 (1.857 g)、四(三苯基磷)鈾(0) (0.508 g)、碳酸鉀 (2.431 g)、水 (5 mL) 和1,4-二噁啉 (50 mL) 的混合物在氮氣氣氛下在 90°C 下攪拌14小時。將反應混合物在減壓下濃縮，向殘餘物添加乙酸乙酯 (400 mL) 和水 (200 mL)。將水層用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取，將有機層合併並且經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (3.836 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.33 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6.31 (br.s, 1H), 6.77 - 6.83 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 1H), 7.66 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 475 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0095】 (7c) 7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將4N氫氧化鋰水性溶液 (1 mL) 添加至7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (399 mg) 在1,4-二噁啉 (5 mL) 中的溶液並且在室溫下攪拌過夜。將2N鹽酸 (2 mL) 添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將水添加至殘餘物並且將沈積的固體藉由過濾收集以獲得標題化合物 (338 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.64 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.74 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 447 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0096】 (7d) (R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸甲酯的合成

將三乙胺 (0.66 mL) 添加至7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (700 mg)、(R)-3-(甲基胺基)丁酸甲酯鹽酸鹽 (263 mg) (生產實例3)、WSC (451 mg) 和HOBt (360 mg) 在DMF (10 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌4小時。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中，並且將有機層依次用水和飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (554 mg)。在以下條件下，使用CHIRALPAK OD-H柱進一步純化所得的化合物以獲得標題化合物 (0.465 g)。

HPLC條件

柱：CHIRALPAK OD-H (批號：ODH-0CJ-EL007)，25 mm × 300 mm；

流動相：己烷：乙醇 = 65：35；

洗提速率：20 mL/min；

濃度：100 mg/mL；

注射量：0.30 mL；

HPLC保留時間：11.5 min。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.10 (d, $J = 7$ Hz, 1.5H), 1.22 (d, $J = 7$ Hz, 1.5H), 2.30 (dd, $J = 15, 7$ Hz, 0.5H), 2.48 (dd, $J = 15, 7$ Hz, 0.5H),

2.50 (dd, $J = 15, 7$ Hz, 0.5H), 2.60 (dd, $J = 15, 7$ Hz, 0.5H), 2.68 (s, 1.5H), 2.89 (s, 1.5H), 3.56 - 3.70 (m, 9H), 4.83 (m, 0.5H), 5.04 (m, 0.5H), 6.37 (s, 0.5H), 6.48 (s, 0.5H), 6.70 (dd, $J = 9, 4$ Hz, 1H), 6.77 (q, $J = 9$ Hz, 1H), 6.86 (s, 0.5H), 6.95 (s, 0.5H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 2H)。

【0097】 (7e) (R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸的合成

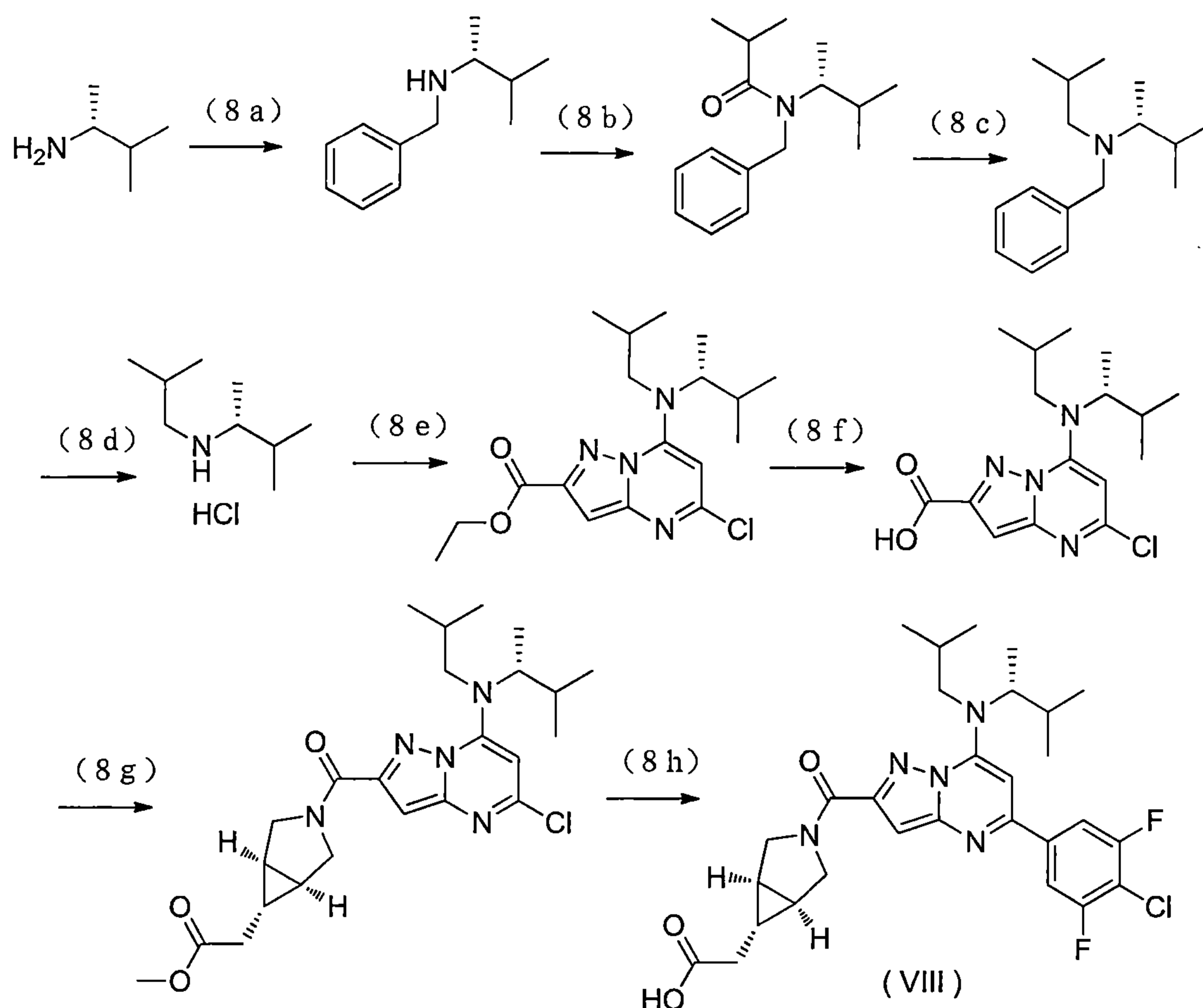
將(R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸甲酯 (465 mg) 溶解在1,4-二噁啉 (7 mL) 中，添加4N氫氧化鋰水性溶液 (0.3 mL) 和水 (0.75 mL) 並且在室溫下攪拌過夜。而且，添加1N氫氧化鋰水性溶液 (0.05 mL)，在室溫下攪拌過夜，隨後將1N鹽酸 (2 mL) 添加至反應混合物中，將其用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥、在減壓下濃縮，並且將殘餘物藉由反相高效液相層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化以獲得標題化合物 (402 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 1.06 (d, $J = 7$ Hz, 1.5H), 1.20 (d, $J = 7$ Hz, 1.5H), 2.29 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 0.5H), 2.47 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 0.5H), 2.50 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 0.5H), 2.57 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 0.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.87 (s, 1.5H), 3.58 (s, 1.5H), 3.60 (s, 1.5H), 3.62 (s, 1.5H), 3.68 (s, 1.5H), 4.62 (m, 0.5H), 4.98 (m, 0.5H), 6.75 - 6.94 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 8.00 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 546 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0098】 實例8

2-(((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸的合成



【0099】 (8a) (R)-N-苄基-3-甲基丁烷-2-胺

將(R)-(-)-3-甲基-2-丁胺 (CAS號34701-33-2) (4.79 g)、THF (150 mL)、苯甲醛 (5 mL) 和乙酸 (5 mL) 的混合物在室溫下攪拌30分鐘。向其中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (15 g) 並且在室溫下攪拌14小時40分鐘。將乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水性溶液添加至反應混合物中並且在室溫下攪拌30分鐘。將有機層依次用飽和碳酸氫鈉水性溶液、水和飽和鹽水洗滌並且經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由NH矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (8.76 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.82 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.60 - 1.75 (m, 2H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 3.64 (br.d, $J = 14$ Hz, 1H), 3.73 (br.d, $J = 14$ Hz, 1H), 7.15 - 7.36 (m, 5H)。

【0100】 (8b) (R)-N-苄基-N-(3-甲基丁烷-2-基)異丁醯胺的合成

在0°C下將異丁醯氯(6 mL)添加至(R)-N-苄基-3-甲基丁烷-2-胺(8.64 g)、二氯甲烷(200 mL)和三乙胺(13 mL)的混合物，並且攪拌35分鐘。將乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水性溶液添加至反應混合物中，並且將有機層用水、飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法(庚烷-乙酸乙酯系統)純化以獲得標題化合物(11.202 g)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 旋轉異構物的混合物) δ: 0.70 - 1.10 (m, 15H), 1.73 - 1.85 (m, 1H), 2.96 - 3.08 (m, 0.5H), 3.60 - 3.72 (m, 0.5H), 4.10 - 4.22 (m, 1H), 4.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.11 - 7.39 (m, 5H)。

【0101】 (8c) (R)-N-苄基-N-異丁基-3-甲基丁烷-2-胺的合成

在0°C下將(R)-N-苄基-N-(3-甲基丁烷-2-基)異丁醯胺(11.2 g)添加至THF(200 mL)和氫化鋁鋰(3.5 g)的混合物，並且在90°C下攪拌1小時15分鐘。在使反應混合物回到室溫後，依次將水(3.5 mL)、2N氫氧化鈉水性溶液(3.5 mL)、水(10.5 mL)和無水硫酸鈉添加至反應混合物並且攪拌1小時55分鐘。將不溶解的物質過濾掉，用乙酸乙酯洗滌並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法(庚烷-乙酸乙酯系統)純化以獲得標題化合物(10.872 g)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.72 - 0.98 (m, 15H), 1.53 - 1.72 (m, 2H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 2.11 - 2.23 (m, 2H), 3.21 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.15 - 7.38 (m, 5H)。

【0102】 (8d) (R)-N-異丁基-3-甲基丁烷-2-胺鹽酸鹽的合成

將10%鈣碳粉末（51%含水量）（50 mg）添加至(R)-N-苄基-N-異丁基-3-甲基丁烷-2-胺（2 g）和甲醇（35 mL）的混合物中，並且在室溫下在氫氣氣氛下攪拌2小時30分鐘。將不溶解的物質過濾掉並且用甲醇和乙酸乙酯洗滌。將4N氯化氫乙酸乙酯溶液（10 mL）添加至濾液中，並且將混合物在減壓下濃縮。將50%二乙醚-庚烷（100 mL）添加至殘餘物，進行超音波處理並且隨後在減壓下濃縮。將該程式重複4次。將所得的固體在減壓下乾燥以獲得標題化合物（1.323 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.90 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.95 - 2.20 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 2H), 3.00 - 3.09 (m, 1H), 8.28 (br.s, 1H), 8.65 (br.s, 1H)。

【0103】 (8e) (R)-5-氯-7-(異丁基(3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將三乙胺（10 mL）添加至5,7-二氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯（CAS號1232224-62-2）（4.5 g）、(R)-N-異丁基-3-甲基丁烷-2-胺鹽酸鹽（3.588 g）和THF（70 mL）的混合物中，並且在回流下攪拌31小時40分鐘。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物，並且將有機層用飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由NH矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得標題化合物（5.05 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.77 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.34 (td, $J = 7, 1$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.74 - 2.00 (m, 2H), 2.95 - 3.08 (m, 1H), 3.67 - 3.77 (m, 1H), 4.30 - 4.40 (m, 1H), 4.36 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.89 (s, 1H)。

【0104】 (8f) (R)-5-氯-7-(異丁基(3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將5N氫氧化鈉水性溶液 (5 mL) 添加至(R)-5-氯-7-(異丁基(3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (1.9 g) 和乙醇 (25 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌20分鐘。將5N鹽酸 (5 mL) 和水添加至反應混合物中並且進行超音波處理。將產生的固體藉由過濾收集，用水洗滌並在減壓下乾燥以獲得標題化合物 (1.624 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.75 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.75 - 1.99 (m, 2H), 2.95 - 3.05 (dd, $J = 15, 10$ Hz, 1H), 3.67 - 3.78 (m, 1H), 4.30 - 4.43 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 13.32 (br.s, 1H)。

【0105】 (8g) 2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-氯-7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯的合成

將三乙胺 (3 mL) 添加至(R)-5-氯-7-(異丁基(3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (1.620 g)、2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯鹽酸鹽 (1 g) (生產實例4)、WSC (1.4 g)、HOBT (1 g) 和DMF (25 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌24小時。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中，並且將有機層用飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (1.844 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.65 - 0.94 (m, 13H), 1.41 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.48 - 1.62 (m, 2H), 1.80 - 2.00 (m, 2H), 2.22 - 2.45 (m, 2H),

2.93 - 3.05 (m, 1H), 3.46 - 3.56 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.65 - 3.78 (m, 1H), 3.82 - 3.93 (m, 2H), 4.17 - 4.25 (m, 1H), 4.40 - 4.55 (m, 1H), 6.58 (s, 0.5H), 6.59 (s, 0.5H), 6.73 (s, 0.5H), 6.74 (s, 0.5H)。

【0106】 (8h) 2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸的合成

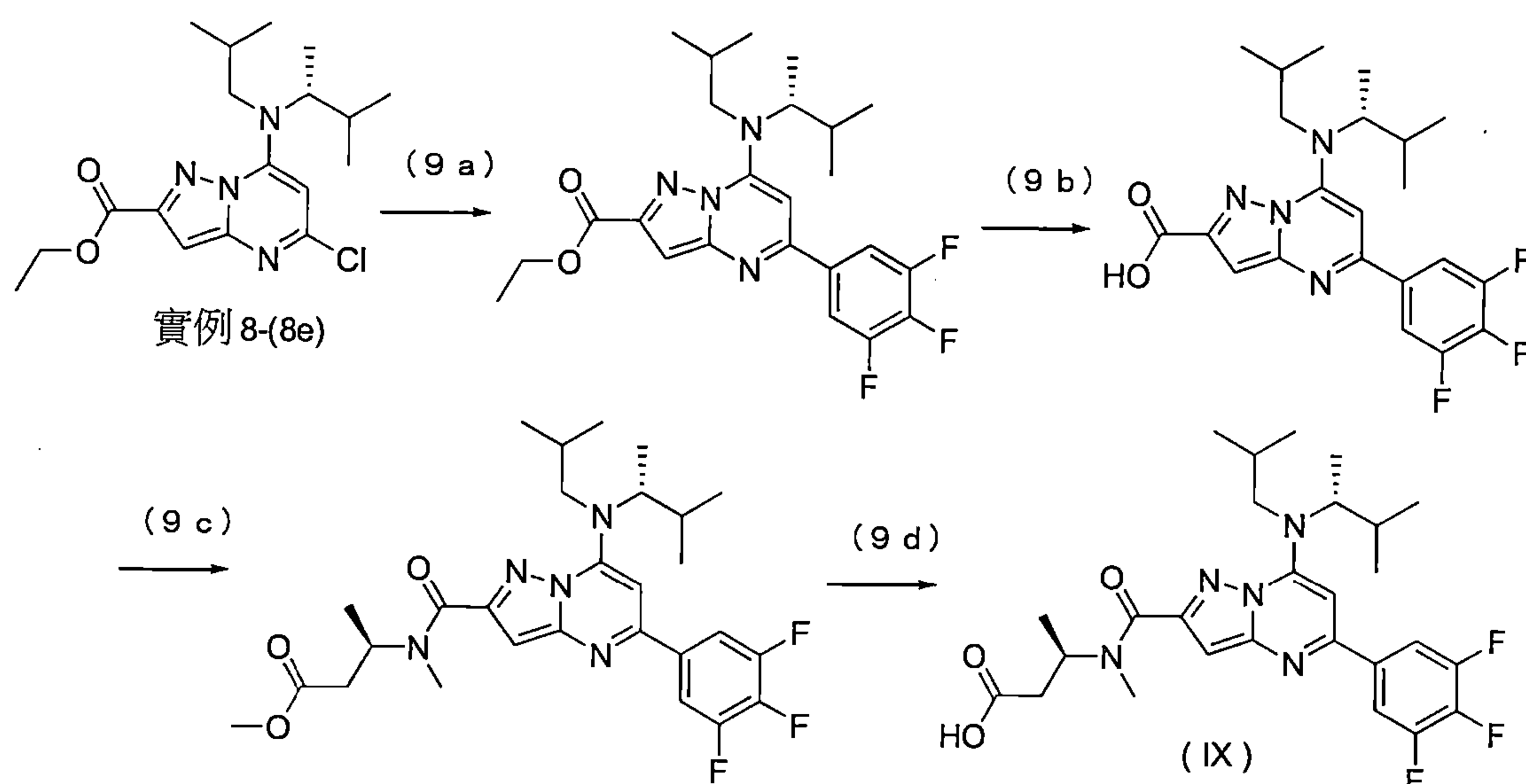
將1,4-二噁唑 (2 mL) 和純水 (200 μ L) 添加至2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-氯-7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯 (40 mg)、4-氯-3,5-二氟苯基硼酸 (CAS號864759-63-7) (25 mg)、四(三苯基膦)鈾(0) (10 mg) 和碳酸鉀 (25 mg) 的混合物中，並且在80°C 下攪拌2小時。將反應混合物在減壓下直接濃縮並且將所得的殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯。將該化合物溶解在乙醇 (1.5 mL) 中，隨後添加5N 氫氧化鈉水性溶液 (100 μ L) 並且在室溫下攪拌2小時。隨後，將反應混合物用5N鹽酸 (100 μ L) 中和並且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化以獲得標題化合物 (32 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.80 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.83 - 0.91 (m, 4H), 0.94 (d, $J = 7$ Hz, 1.5H), 0.95 (d, $J = 7$ Hz, 1.5H), 0.98 (d, $J = 7$ Hz, 1.5H), 1.00 (d, $J = 7$ Hz, 1.5H), 1.53 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.56 - 1.61 (m, 1H), 1.62 - 1.67 (m, 1H), 1.95 - 2.07 (m, 2H), 2.22 - 2.41 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 14, 10$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 12, 5$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 14, 4$ Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J = 11, 4, 1$ Hz, 1H), 4.08 (dd,

$J = 12, 5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.43 (dd, $J = 12, 7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.58 (dt, $J = 10, 7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.87 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8 \text{ Hz}, 2\text{H}$)。

【0107】 實例9

(R)-3-(7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸的合成



【0108】 (9a) (R)-7-(異丁基(3-甲基丁烷-2-基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將(R)-5-氯-7-(異丁基(3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (890 mg) (實例8 - (8e))、3,4,5-三氟苯基硼酸 (520 mg)、四(三苯基膦)鈾(0) (250 mg)、2M碳酸鈉水性溶液 (2.5 mL)、乙醇 (1 mL) 和甲苯 (9 mL) 的混合物在 100°C 下在氮氣氣氛下攪拌19小時35分鐘。將反應混合物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 直接純化以獲得標題化合物 (955 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.78 (d, $J = 7 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 0.81 (d, $J = 7 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 0.89 (d, $J = 6 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 0.90 (d, $J = 7 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 1.35 (t, $J = 7 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 1.43 (d, $J = 6 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 1.75 - 1.86 (m, 1H), 1.92 - 2.05 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 15, 10 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.96 (dd, J

= 15, 5 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 10, 6 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 10, 7 Hz, 2H)。

【0109】 (9b) (R)-7-(異丁基(3-甲基丁烷-2-基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將1N氫氧化鋰水性溶液 (6 mL) 添加至(R)-7-(異丁基(3-甲基丁烷-2-基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (950 mg) 在1,4-二噁咄 (18 mL) 中的溶液，並且在50°C下攪拌1小時。將1N鹽酸 (6 mL) 添加至反應混合物中，將其用乙酸乙酯稀釋並且用水和飽和鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。獲得呈黃色固體的標題化合物的粗產物 (863 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.78 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.74 - 1.87 (m, 1H), 1.92 - 2.05 (m, 1H), 3.04 (dd, J=14, 10 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10, 6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 10, 7 Hz, 2H), 13.27 (br.s, 1H)。

【0110】 (9c) (R)-3-(7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸甲酯的合成

將三乙胺(0.07 mL) 添加至(R)-7-(異丁基(3-甲基丁烷-2-基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (19.6 mg)、(R)-3-(甲基胺基)丁酸甲酯鹽酸鹽 (10 mg) (生產實例3)、WSC (10 mg) 和HOBT (10 mg) 在DMF (0.5 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌過夜。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中，並且將有機層依次用水和飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，

並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得標題化合物的粗產物（21.1 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.75 (m, 3H), 0.88 (m, 6H), 0.98 (m, 3H), 1.36 (m, 3H), 1.44 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.41 - 2.77 (m, 2H), 2.92 - 3.69 (m, 8H), 4.50 (m, 1H), 5.01 - 5.21 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.87 - 6.92 (m, 1H), 7.66 (m, 2H)。

【0111】 (9d) (R)-3-(7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸的合成

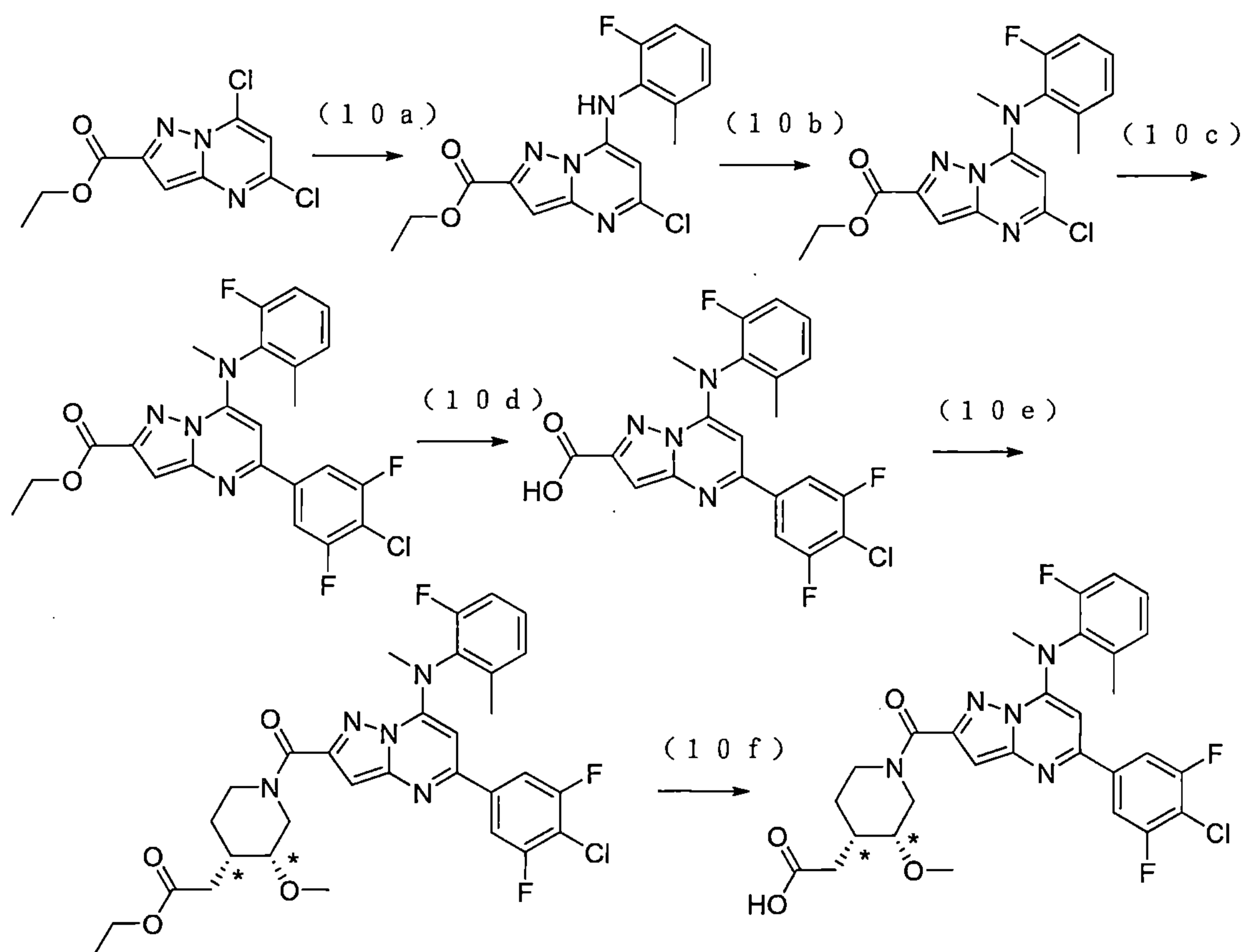
將(R)-3-(7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸甲酯（21 mg）溶解在乙醇（2 mL）中，向其中添加1N氫氧化鈉水性溶液（0.5 mL），並且在室溫下攪拌過夜。將添加了2N鹽酸的反應混合物藉由反相高效液相層析法（乙腈-水、0.1%乙酸系統）純化以獲得標題化合物（11 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.73 (m, 3H), 0.82 - 0.89 (m, 6H), 0.96 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.34 - 1.46 (m, 3H), 1.44 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.41 - 2.77 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.03 (s, 1.7H), 3.28 (s, 1.3H), 3.61 (m, 1H), 4.40 - 5.25 (m, 2H), 6.30 - 6.36 (m, 1H), 6.77 - 6.93 (m, 1H), 7.61 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 534 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0112】 實例10

2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成



【0113】 (10a) 5-氯-7-((2-氟-6-甲基苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (CAS號1232224-62-2) (5 g) 和2-氟-6-甲基苯胺 (CAS號443-89-0) (2.41 g) 在NMP (3 mL) 中的溶液在120°C下攪拌4小時。將反應混合物與藉由在120°C下攪拌在NMP (0.20 mL) 中的5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.50 g) 和2-氟-6-甲基苯胺 (0.27 g) 持續4小時單獨獲得的反應溶液合併，用乙酸乙酯稀釋，用水和飽和鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。在將乾燥劑過濾掉後，將濾液在減壓下濃縮，將二氯甲烷添加至殘餘物並且藉由過濾收集不溶解的固體以獲得呈淡黃色固體的標題化合物 (2.88 g)。將濾液在減壓下進行濃縮並將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (己烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (2.28 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.50 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.18 (br.d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 8, 6$ Hz, 1H), 7.82 (br.s, 1H)。

【0114】 (10b) 5-氯-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將碳酸銨 (7.23 g) 和碘甲烷 (4.61 mL) 添加至5-氯-7-((2-氟-6-甲基苯基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (5.16 g) 在DMF (80 mL) 中的溶液，並且在50°C下攪拌3小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，依次用水和飽和鹽水洗滌，並且經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈淡黃色固體的標題化合物 (4.64 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.83 (br.s, 3H), 4.36 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.79 (br.s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.30 (td, $J = 9, 6$ Hz, 1H)。

【0115】 (10c) 5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

在氮氣氣氛下，將水 (2 mL)、碳酸鈉 (0.53 g)、4-氯-3,5-二氟苯基硼酸 (0.44 g) 和四(三苯基膦)鈀(0) (0.12 g) 添加至5-氯-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.73 g) 和1,4-二噁啉 (16 mL) 的混合物中，並且在100°C下攪拌3小時。在回到室溫後，將乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (50 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層分離並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾

掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得呈淡黃色固體的標題化合物（0.96 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (t, $J=7$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.38 (q, $J=7$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=9, 8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J=8, 6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8$ Hz, 2H)。

【0116】 (10d) 5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將水（10 mL）和4N氫氧化鋰水性溶液（2.47 mL）添加至5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯（2.35 g）和1,4-二噁咄（100 mL）的混合物中，並且在室溫下攪拌17小時。添加5N鹽酸（2 mL）並且將反應混合物在減壓下濃縮至約15 mL體積。將該混合物進行超音波處理並且在室溫下攪拌30分鐘，隨後將固體藉由過濾收集，用水（5 mL）洗滌並在減壓下乾燥以獲得呈淡黃色固體的標題化合物（2.24 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 7.03 (t, $J=9$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.34 (td, $J=8, 5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7$ Hz, 2H)。

【0117】 (10e) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

依次將HOBT（57 mg）、WSC（72 mg）、2-((3R*,4S*)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽（77 mg）（生產實例2）和三乙胺（101 mg）添加至5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸（112 mg）在DMF（6 mL）中的溶液，並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸乙酯（50 mL）

和水 (20 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層用水 (20 mL × 2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (137 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.26 (m, 3H), 1.40 - 1.74 (m, 2H), 2.12 - 2.55 (m, 5H), 2.60 - 3.11 (m, 4H), 3.38 - 3.75 (m, 6H), 4.14 (m, 2H), 4.10 - 4.46 (m, 1H), 4.54 - 4.95 (m, 1H), 6.29 - 6.53 (m, 1H), 6.90 - 7.28 (m, 4H), 7.61 - 7.70 (m, 2H)。

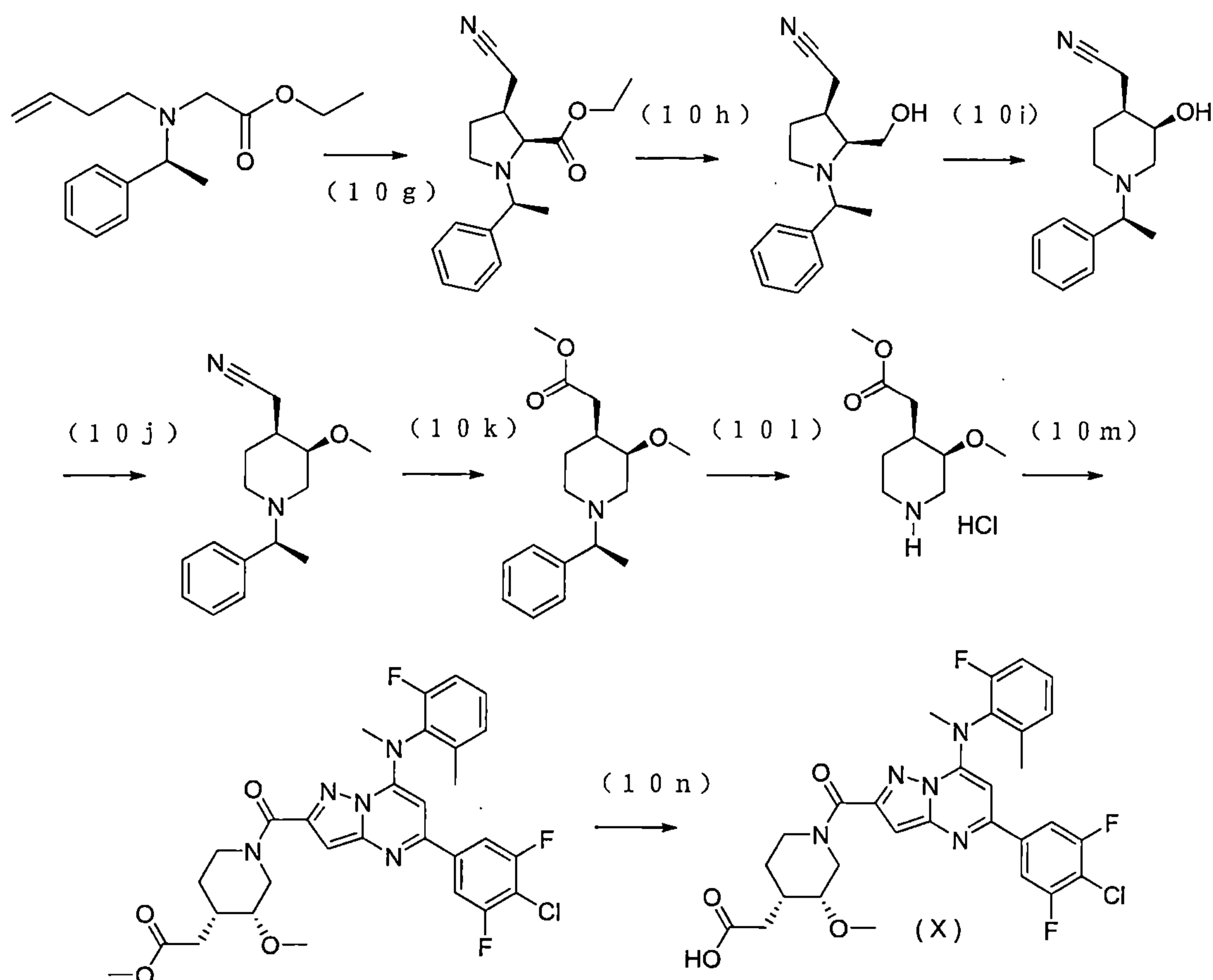
【0118】 (10f) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成

將氫氧化鋰 (10.4 mg) 的水性溶液 (1.5 mL) 添加至2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯 (137 mg) 在1,4-二噁啉 (6 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌20小時。將DMSO (2 mL) 和乙酸 (0.1 mL) 添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化以獲得呈白色固體的化合物 (92 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 30°C, 旋轉異構物的混合物) δ : 1.25 - 1.76 (m, 2H), 2.01 - 2.41 (m, 4H), 2.47 - 3.14 (m, 4H), 3.38 - 3.75 (m, 7H), 4.13 - 4.46 (m, 1H), 4.54 - 4.98 (m, 1H), 6.29 - 6.57 (m, 1H), 6.84 - 7.30 (m, 4H), 7.56 - 7.79 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 602 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0119】



【0120】 (10g) (2S,3S)-3-(氰基甲基)-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啉-2-甲酸乙酯的合成

在氮氣氣氛下，將(S)-2-(丁烯-3-烯-1-基(1-苯基乙基)胺基)乙酸乙酯 (CAS 號186586-65-2) (60.29 g) 在THF (750 mL) 中的溶液冷卻至-75°C，並且使用插管將用乙醇-乾冰冷卻的二異丙基醯胺鋰在正己烷-THF (1.13 M, 245 mL) 中的溶液添加至該溶液中。在溫度升高至-20°C並攪拌15分鐘後，隨後使用具有乙醇-乾冰作為製冷劑的冷卻槽將該反應混合物再次冷卻，並且在-72°C或更低下添加溴化鋅 (156 g) 在二乙醚 (800 mL) 中的溶液。移除冷卻槽以使反應混合物回到室溫，並且將該溶液攪拌1小時。使用具有含鹽的冰水作為製冷劑的冷卻槽，將反應混合物冷卻至0°C或更低，並且添加氰化銅(I) (41.3 g)、氯化鋰 (39.1 g) 和THF (750 mL) 的混合物。隨後，添加(4-甲基苯基)磺醯氰 (CAS號19158-51-1)

(50.2 g) 在THF (200 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌14小時。在攪拌的時候，添加水 (1000 mL)、氨水 (28%，300 mL) 和乙酸乙酯 (1500 mL)。將懸浮液通過矽藻土過濾以除去沈澱物。將濾液移至分液漏斗以將有機層從水層分離，並且將該有機層依次用氨水 (10%，750 mL)、水 (750 mL) 和飽和氯化鈉水性溶液 (750 mL) 洗滌。將矽藻土和沈澱物用乙酸乙酯 (500 mL) 洗滌4次並且合併該等洗滌溶液。使用合併的洗滌溶液，依次萃取以上4種水層 (首先分離的水層、用於洗滌的氨水、用於洗滌的水和用於洗滌的飽和氯化鈉水性溶液)。將有機層全部合併並且經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (42.98 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 主要的異構物) δ : 1.24 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.27 (dd, $J = 17, 9$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 17, 7$ Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.95 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 3.10 (td, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.75 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4.09 - 4.18 (m, 2H), 7.22 - 7.38 (m, 5H)。

【0121】 (10h) 2-((2S,3S)-2-羥基甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)乙腈的合成

在冰冷卻和氮氣氣氛下，將四氫硼酸鋰 (20 g) 添加至(2S,3S)-3-(氰基甲基)-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啉-2-甲酸乙酯 (44.74 g) 在THF (700 mL) 中的溶液，並且加熱至回流持續5小時。將反應混合物冷卻至室溫並且將其倒入1N鹽酸 (1000 mL) 和乙酸乙酯的混合物中。將反應混合物攪拌30分鐘，隨後添加碳酸氫鈉 (約100 g)，並且用乙酸乙酯萃取3次和用二氯甲烷萃取2次。將有機層合

併並乾燥，將乾燥劑過濾掉，並且隨後將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由NH矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得標題化合物（28.98 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 主要的異構物) δ : 1.47 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.59 (qd, $J = 12, 7$ Hz, 1H), 1.93 (dt, $J = 12, 6$ Hz, 1H), 2.32 - 2.40 (m, 1H), 2.46 - 2.63 (m, 3H), 3.01 (dd, $J = 9, 8$ Hz, 1H), 3.08 - 3.10 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 12, 2$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 3.87 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 5H)。

【0122】 (10i) 2-((3R,4S)-3-羥基-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-4-基)乙腈的合成
在氮氣氣氛下，將2-((2S,3S)-2-羥基甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啶-3-基)乙腈（52.44 g）在THF（2000 mL）中的溶液冷卻至 -74°C 或更低，並且以使內部溫度不超過 -73°C 的方式在攪拌的時候逐滴添加三氟乙酸酐（36.4 mL）。在進一步攪拌3小時後，逐滴添加三乙胺（120 mL）。在攪拌15分鐘後，使內部溫度回到室溫並且將反應混合物加熱至回流持續15小時。在減壓下去除溶劑，將乙酸乙酯（5000 mL）和2N氫氧化鈉水性溶液（500 mL）添加至殘餘物以分離溶液。將有機層經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由NH矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得標題化合物（51.25 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 主要的異構物) δ : 1.37 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.47 - 1.76 (m, 3H), 1.95 (td, $J = 12, 3$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 12, 1$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 17, 8$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 17, 7$ Hz, 1H), 2.82 - 2.86 (m, 2H), 3.09 - 3.14 (m, 1H), 3.56 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.24 - 7.35 (m, 5H)。

【0123】 (10j) 2-((3R,4S)-3-甲氧基-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-4-基)乙腈的合成

在冰冷卻和氮氣氣氛下，在攪拌的時候經15分鐘的時間將氫化鈉(60%，9.19 g) 逐漸添加至2-((3R,4S)-3-羥基-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-4-基)乙腈(51.01 g) 和 THF(750 mL)的混合物中。在進一步攪拌10分鐘後，逐滴添加硫酸二甲酯(22.94 mL)。在攪拌5小時後，依次添加飽和的氯化銨水性溶液(50 mL)、氨水(28%，50 mL)和乙酸乙酯(1000 mL)並且攪拌30分鐘。添加1N氫氧化鈉水性溶液(500 mL)以分離溶液。將有機層用飽和氯化鈉水性溶液(250 mL)洗滌並且將合併的水層用乙酸乙酯(500 mL)萃取。將有機層合併，經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由NH₂矽膠柱層析法(庚烷-乙酸乙酯系統)純化以獲得標題化合物(47.9 g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 主要的異構物) δ: 1.38 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.53 - 1.59 (m, 1H), 1.63 - 1.72 (m, 1H), 1.85 - 1.94 (m, 1H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 2.30 (dd, J = 17, 7 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 17, 8 Hz, 1H), 2.74 (br.d, J = 11 Hz, 1H), 3.04 (br.d, J = 11 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.38 (br.s, 1H), 3.55 (q, J = 7 Hz, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 5H)。

【0124】 (10k) 2-((3R,4S)-3-甲氧基-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-4-基)乙酸甲酯的合成

在氮氣氣氛下，在冰冷卻下將亞硫醯氯(352 mL) 逐滴添加至甲醇(1500 mL)，隨後添加2-((3R,4S)-3-甲氧基-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-4-基)乙腈(49.8 g) 在甲醇(50 mL)中的溶液。將混合物加熱至回流持續20小時，隨後冰冷卻，並且進一步逐滴添加亞硫醯氯(352 mL)，並且加熱至回流持續22小時。將反應混合物再次冰冷卻，並且進一步逐滴添加亞硫醯氯(50 mL)，並且加熱至回流持續62小時。在使其回到室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物溶解在水(250 mL)和乙酸乙酯(250 mL)中，添加氨水(28%，50 mL)並且隨後

添加2N氫氧化鈉水性溶液直到pH達到11。分離溶液，將水層用乙酸乙酯萃取（500 mL），將有機層合併並經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉並且將濾液在減壓下濃縮以獲得殘餘物A。

其次，將水層在減壓下濃縮並且將甲醇（1000 mL）和濃縮硫酸（50 mL）添加至殘餘物，並且加熱至回流持續22小時。使反應混合物回到室溫並且用碳酸氫鈉調節至pH 8。在減壓下去除溶劑，將殘餘物溶解在乙酸乙酯（1000 mL）和水（250 mL）中，使用2N氫氧化鈉水性溶液將pH調節至11並且分離溶液。將水層用乙酸乙酯萃取（500 mL），將有機層合併並經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉並且將濾液在減壓下濃縮以獲得殘餘物B。

在氮氣氣氛下，在冰冷卻下將亞硫醯氯（352 mL）逐滴添加至甲醇（1500 mL）並且隨後添加殘餘物A在甲醇（100 mL）中的溶液。將該混合物加熱至回流持續22小時。使反應混合物回到室溫，在減壓下去除溶劑，將殘餘物溶解在乙酸乙酯（1000 mL）和水（250 mL）中，添加氨水（28%，50 mL），使用2N氫氧化鈉水性溶液將pH調節至11並且分離溶液。將水層用乙酸乙酯萃取（500 mL），將有機層合併並經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉並且將濾液在減壓下濃縮以獲得殘餘物C。

將在處理後第二個反應中獲得的水層在減壓下濃縮，添加甲醇（1000 mL）和濃縮硫酸（50 mL）至殘餘物，並且加熱至回流持續22小時。使反應混合物回到室溫並且用碳酸氫鈉調節至pH 8。在減壓下去除溶劑，將殘餘物溶解在乙酸乙酯（1000 mL）和水（250 mL）中，使用2N氫氧化鈉水性溶液將pH調節至11並且分離溶液。將水層用乙酸乙酯萃取（500 mL），將有機層合併並經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉並且將濾液在減壓下濃縮以獲得殘餘物D。

將殘餘物B、殘餘物C和殘餘物D合併，藉由NH矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得粗的2-((3R,4S)-3-甲氧基-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-4-基)乙酸甲酯（52.35 g）。

伴隨攪拌將4N氯化氫乙酸乙酯溶液（100 mL）添加至乙酸乙酯（400 mL）溶液中，其中將藉由相同的方法單獨獲得的粗的2-((3R,4S)-3-甲氧基-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-4-基)乙酸甲酯（1.45 g）與粗的2-((3R,4S)-3-甲氧基-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-4-基)乙酸甲酯（52.35 g）合併。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，隨後將沈澱物藉由過濾收集，用乙酸乙酯（100 mL）洗滌並在減壓下乾燥。在攪拌的時候依次添加水（250 mL）、乙酸乙酯（250 mL）和碳酸氫鈉水性溶液（250 mL）以獲得固體。在進一步添加乙酸乙酯（750 mL）後，使用碳酸鉀將pH調節至12並分離各層。將水層用乙酸乙酯（250 mL）洗滌，將洗滌溶液和分離的有機層合併並且經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將所獲得的殘餘物（46.3 g）溶解在乙酸乙酯（400 mL）中，並且在攪拌的時候添加4N氯化氫乙酸乙酯溶液（80 mL）。在攪拌的時候將水（250 mL）和乙酸乙酯（250 mL）以及碳酸氫鈉依次添加至藉由在室溫下攪拌反應混合物過夜所獲得的固體，隨後藉由過濾收集沈澱物，將其用乙酸乙酯（40 mL）洗滌並在減壓下乾燥。添加水（750 mL）和乙酸乙酯（750 mL）以分離各層。將5N氫氧化鈉水性溶液（50 mL）添加至水層，將其用乙酸乙酯（1000 mL）萃取。將有機層合併，經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉並且將濾液在減壓下濃縮以獲得45.2 g殘餘物。將該殘餘物與藉由相同的操作單獨獲得的16.2 g殘餘物合併，溶解在乙酸乙酯（500 mL）中，並且在攪拌的時候添加4N氯化氫乙酸乙酯溶液（100 mL）。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，隨後將沈澱物藉由過濾收集，用乙酸

乙酯 (60 mL) 洗滌2次並且在減壓下乾燥。在攪拌的時候將水 (800 mL) 和乙酸乙酯 (800 mL) 依次添加至所獲得的固體，在攪拌的時候添加碳酸氫鈉並分離溶液。將5N氫氧化鈉水性溶液 (50 mL) 添加至水層，將其用乙酸乙酯 (800 mL) 萃取。將有機層合併，經無水硫酸鎂乾燥，將乾燥劑過濾掉並將濾液在減壓下濃縮以獲得標題化合物 (60.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.45 - 1.54 (m, 1H), 1.57 - 1.67 (m, 1H), 2.03 - 2.21 (m, 3H), 2.24 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 2.64 (br.s, 1H), 2.85 (br.s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.29 - 3.32 (m, 1H), 3.52 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 7.23 - 7.33 (m, 5H)。

【0125】 (10l) 2-((3R,4S)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽的合成

將鈀活性碳 (Pd 10%) (0.639 g) 添加至2-((3R,4S)-3-甲氧基-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-4-基)乙酸甲酯 (4.37 g) 在甲醇 (50 mL) 中的溶液和氯化氫在甲醇 (5%-10%, 30 mL) 中的溶液的混合物中，並且在氫氣氣氛下在室溫下攪拌16小時。而且，添加鈀活性碳 (Pd 10%) (0.639 g) 並且在氫氣氣氛下在室溫下攪拌24小時。添加鈀活性碳 (Pd 10%) (0.639 g) 並且在氫氣氣氛下在室溫下進一步攪拌24小時。將混合物通過矽藻土過濾並且用甲醇洗滌該矽藻土。將濾液和洗滌溶液合併並且在減壓下濃縮以獲得標題化合物 (3.81 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.71 - 1.85 (m, 2H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 2.25 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 3.00 - 3.06 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.59 - 3.63 (m, 2H), 3.67 (s, 3H)。

【0126】 (10m) 2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸甲酯的合成

將HOBT (2.280 g) 和WSC (3.23 g) 添加至5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (6.03 g) (實例10 - (10d)) 在DMF (100 mL) 中的溶液，攪拌15分鐘，隨後依次添加2-((3R,4S)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽 (3.36 g) 在DMF (50 mL) 和三乙胺 (5.64 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌3小時。將乙酸乙酯 (700 mL) 和水 (500 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層用含有少量氯化鈉的水 (750 mL) 洗滌2次。將水層和洗滌溶液依次用乙酸乙酯 (750 mL) 萃取，將有機層合併並且經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (5.83 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.25 - 1.75 (m, 2H), 2.05 - 2.95 (m, 9H), 3.38 - 3.75 (m, 9H), 4.10 - 4.46 (m, 1H), 4.54 - 4.95 (m, 1H), 6.37 - 6.50 (m, 1H), 6.90 - 7.28 (m, 4H), 7.64 - 7.76 (m, 2H)。

【0127】 (10n) 2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成

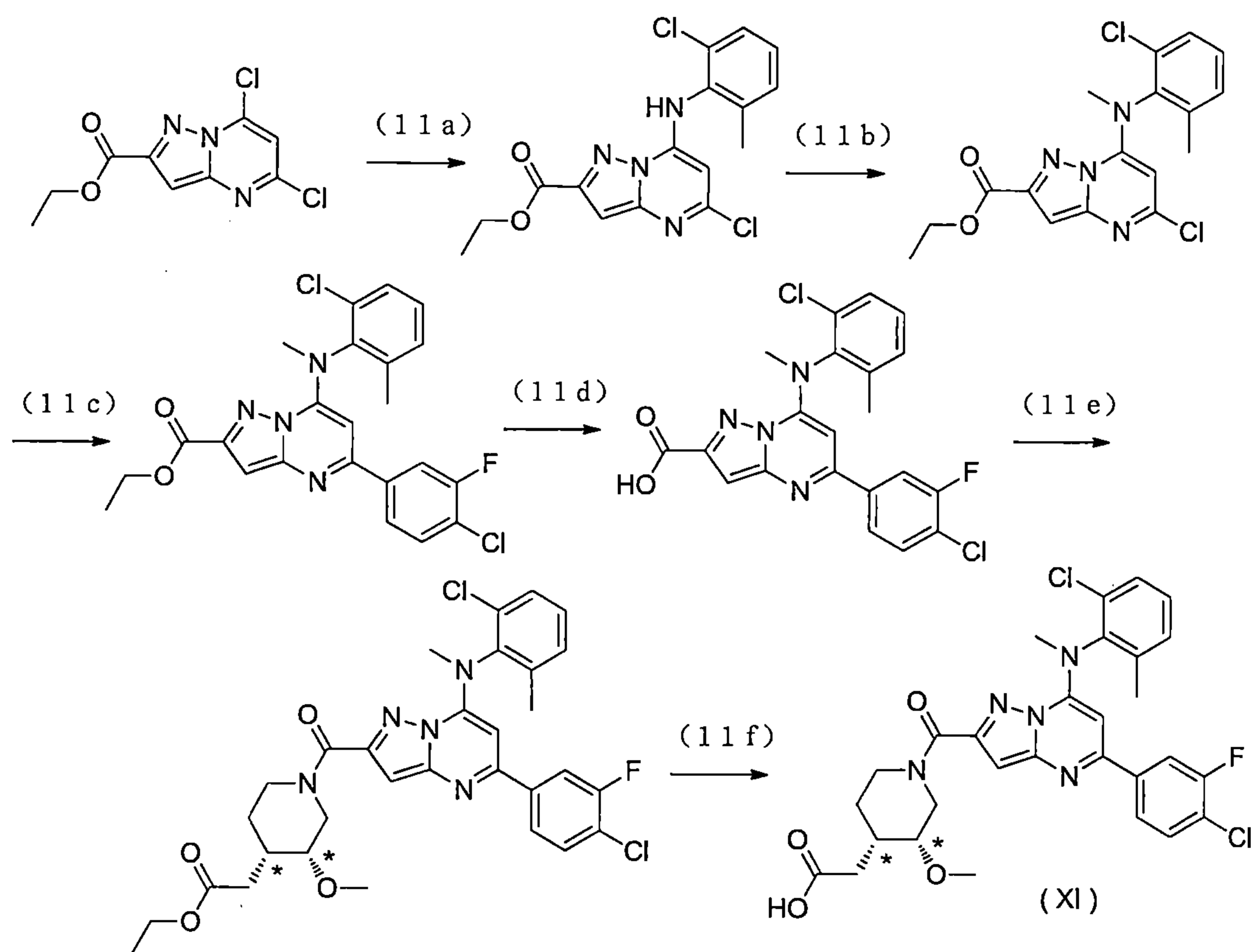
將水 (30 mL) 和4N氫氧化鋰水性溶液 (3.49 mL) 添加至2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸甲酯 (5.73 g) 在1,4-二噁啉 (150 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌14小時。將DMSO (10 mL) 和甲酸 (3 mL) 添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化以獲得呈固體的標題化合物 (5.124 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.24 - 1.60 (m, 2H), 2.00 - 2.47 (m, 4H), 2.48 - 3.12 (m, 4H), 3.31 - 3.64 (m, 7H), 4.00 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.65 (m, 1H), 6.84 - 6.87 (m, 1H), 6.90 - 7.35 (m, 4H), 7.98 - 8.01 (m, 2H)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -109.9° (100 mg, DMSO, 5 mL, 100 mm)。

【0128】 實例11

2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成



【0129】 (11a) 5-氯-7-((2-氯-6-甲基苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

在 140°C 下攪拌5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (CAS號1232224-62-2) (2.9 g) 和2-氯-6-甲基苯胺 (CAS號87-63-8) (1.6 g) 在NMP (1.1 mL) 中的溶液持續4小時。將反應混合物冷卻，隨後用乙酸乙酯稀釋，將

沈澱物藉由過濾收集並且用二乙醚洗滌。將飽和碳酸氫鈉水性溶液添加至濾液中，並且將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層合併並且經無水硫酸鈉乾燥。在將乾燥劑過濾掉後，將濾液在減壓下濃縮並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法（己烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得標題化合物（3.44 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.51 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.98 (br.s, 1H)。

【0130】 (11b) 5-氯-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將碳酸鉀（1.14 g）和碘甲烷（0.86 mL）添加至5-氯-7-((2-氯-6-甲基苯基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯（2.00 g）在DMF（50 mL）中的溶液並且攪拌3天。將乙酸乙酯（300 mL）和水（100 mL）添加至反應混合物中，並且將有機層用水（ 2×100 mL）洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得呈淡黃色固體的標題化合物（1.89 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 55°C , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.35 (br.s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.83 (br.s, 3H), 4.34 (br.s, 2H), 5.68 (br.s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.20 - 7.41 (m, 3H)。

【0131】 (11c) 5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

在氮氣氣氛下，將水（5 mL）、碳酸鈉（0.63 g）、4-氯-3-氟苯基硼酸（CAS 號137504-86-0）（0.52 g）和四(三苯基膦)鈀(0)（0.14 g）添加至5-氯-7-((2-氯-6-

甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.94 g) 和1,4-二噁咄 (40 mL) 的混合物中，並且在90°C下攪拌18小時。在使反應混合物回到室溫後，向其中添加乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (100 mL)，並且將有機層分離並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈淡黃色固體的標題化合物 (0.99 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 55°C, 旋轉異構物的混合物) δ : 1.37 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6.07 (br.s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.43 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.62 (br.d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.73 (br.d, $J = 10$ Hz, 1H)。

【0132】 (11d) 5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將水 (5 mL) 和4N氫氧化鋰水性溶液 (1.01 mL) 添加至5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(0.96 g)和1,4-二噁咄 (40 mL)，並且在室溫下攪拌15小時。添加乙酸 (0.2 mL) 和5N鹽酸 (0.5 mL) 並且將反應混合物在減壓下濃縮至約5 mL體積。將固體藉由過濾收集，用水 (5 mL) 洗滌並且在減壓下乾燥。獲得呈白色固體的標題化合物 (0.83 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 55°C, 旋轉異構物的混合物) δ : 2.28 (s, 3H), 3.68 (br.s, 3H), 6.45 (br.s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.23 - 7.34 (m, 3H), 7.50 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.76 (br.s, 1H), 7.85 (br.s, 1H)。

【0133】 (11e) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

將HOBT (57 mg)、WSC (72 mg)、2-((3R*,4S*)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽 (77 mg) (生產實例2) 和三乙胺 (101 mg) 依次添加至5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (111 mg) 在DMF (5 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸乙酯 (50 mL) 和水添加至反應混合物中，並且將有機層用水 (25 mL × 2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (120 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, 旋轉異構物的混合物) δ: 1.24 (m, 3H), 1.24 - 1.58 (m, 2H), 2.03 - 2.48 (m, 6H), 2.60 - 3.08 (m, 3H), 3.30 - 3.34 (m, 3H), 3.52 - 3.55 (m, 3H), 3.99 - 4.52 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.79 - 6.82 (m, 1H), 6.96 - 6.98 (m, 1H), 7.23 - 7.39 (m, 3H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 1H)。

【0134】 (11f) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成

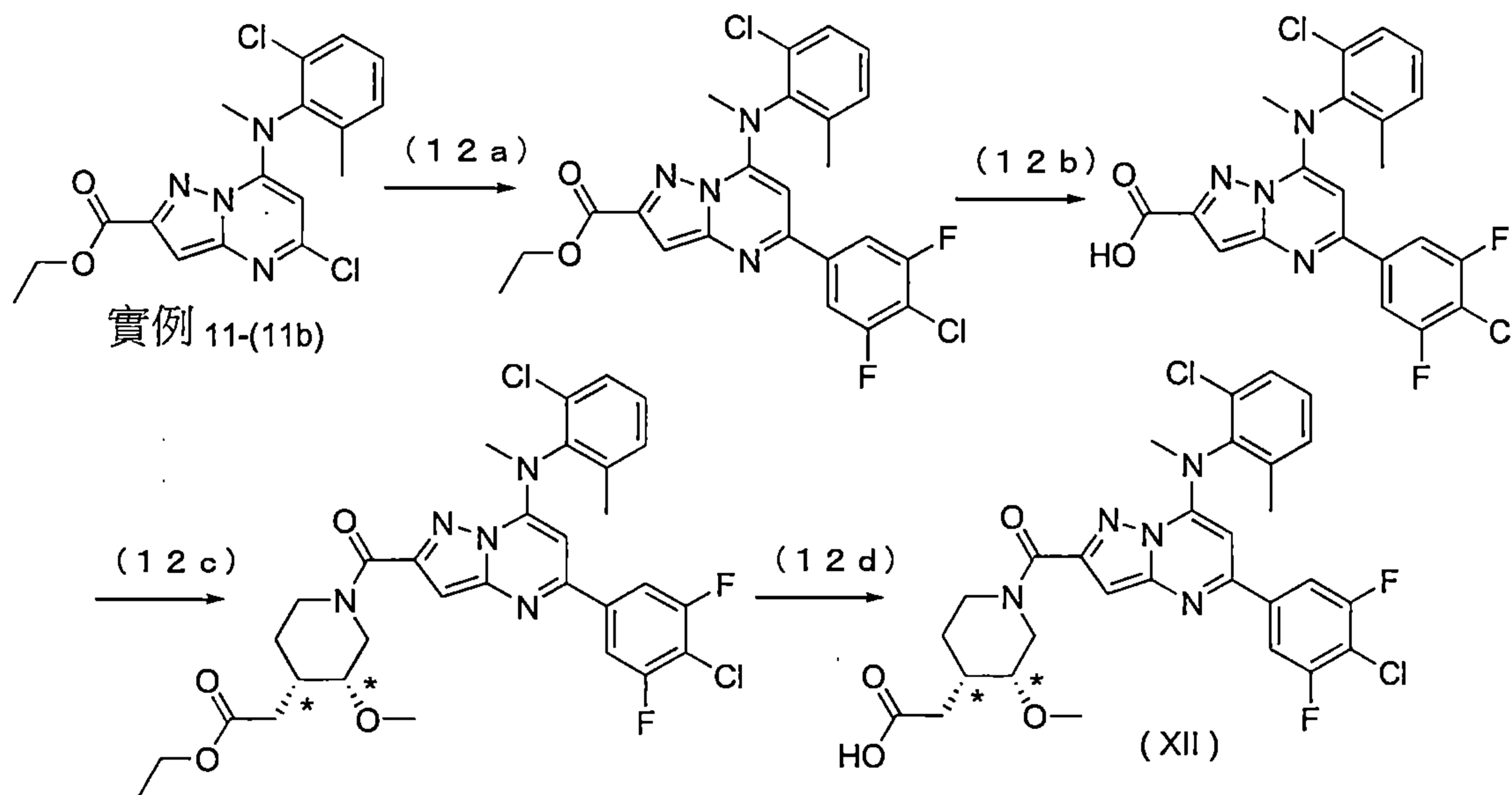
將4N氫氧化鋰水性溶液 (0.057 mL) 添加至2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯 (36 mg)、水 (2 mL)、THF (2 mL) 和甲醇 (2 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸 (0.057 mL) 添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相高效液相層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化以獲得呈白色固體的標題化合物 (30 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, 旋轉異構物的混合物) δ: 1.20 - 1.58 (m, 2H), 2.00 - 2.48 (m, 6H), 2.55 - 3.10 (m, 3H), 3.29 - 3.58 (m, 6H), 3.99 - 4.54 (m, 2H), 6.79 - 6.81

(m, 1H), 6.95 - 6.97 (m, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 3H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 11 Hz, 1H)。

【0135】 實例12

2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成



【0136】 (12a) 5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

在氮氣氣氛下，將水（5 mL）、碳酸鈉（0.63 g）、4-氯-3,5-二氟苯基硼酸（0.57 g）和四(三苯基膦)鈣(0)（0.14 g）添加至5-氯-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯（0.94 g）（實例11-(11b)）和1,4-二噁咄（40 mL）的混合物中，並且在90°C下攪拌18小時。在使反應混合物回到室溫後，向其中添加乙酸乙酯（200 mL）和水（100 mL），並且將有機層分離並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得呈固體的標題化合物（0.99 g）。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 55°C, 旋轉異構物的混合物) δ: 1.37 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.02 (br.s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.55 (br.d, J = 7 Hz, 2H)。

【0137】 (12b) 5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將水 (5 mL) 和4N氫氧化鋰水性溶液 (0.98 mL) 添加至5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(0.96 g)和1,4-二噁咄 (40 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌15小時。添加乙酸 (0.2 mL) 和5N鹽酸 (0.5 mL) 並且將反應混合物在減壓下濃縮至約5 mL體積。將固體藉由過濾收集，用水 (5 mL) 洗滌並且在減壓下乾燥。獲得呈白色固體的標題化合物 (0.88 g)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 55°C, 旋轉異構物的混合物) δ: 2.28 (s, 3H), 3.68 (br.s, 3H), 6.40 (br.s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.68 (br.s, 2H)。

【0138】 (12c) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

將HOBT (57 mg)、WSC (72 mg)、2-((3R*,4S*)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯鹽酸鹽 (77 mg) (生產實例2) 和三乙胺 (101 mg) 依次添加至5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (116 mg) 在DMF (5 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (25 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層用水 (25 mL × 2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (125 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.24 (m, 3H), 1.24 - 1.58 (m, 2H), 2.00 - 2.48 (m, 6H), 2.55 - 3.07 (m, 3H), 3.30 - 3.40 (m, 3H), 3.52 - 3.56 (m, 3H), 3.98 - 4.52 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6.80 - 83 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 3H), 7.32 (br.d, $J = 9$ Hz, 2H)。

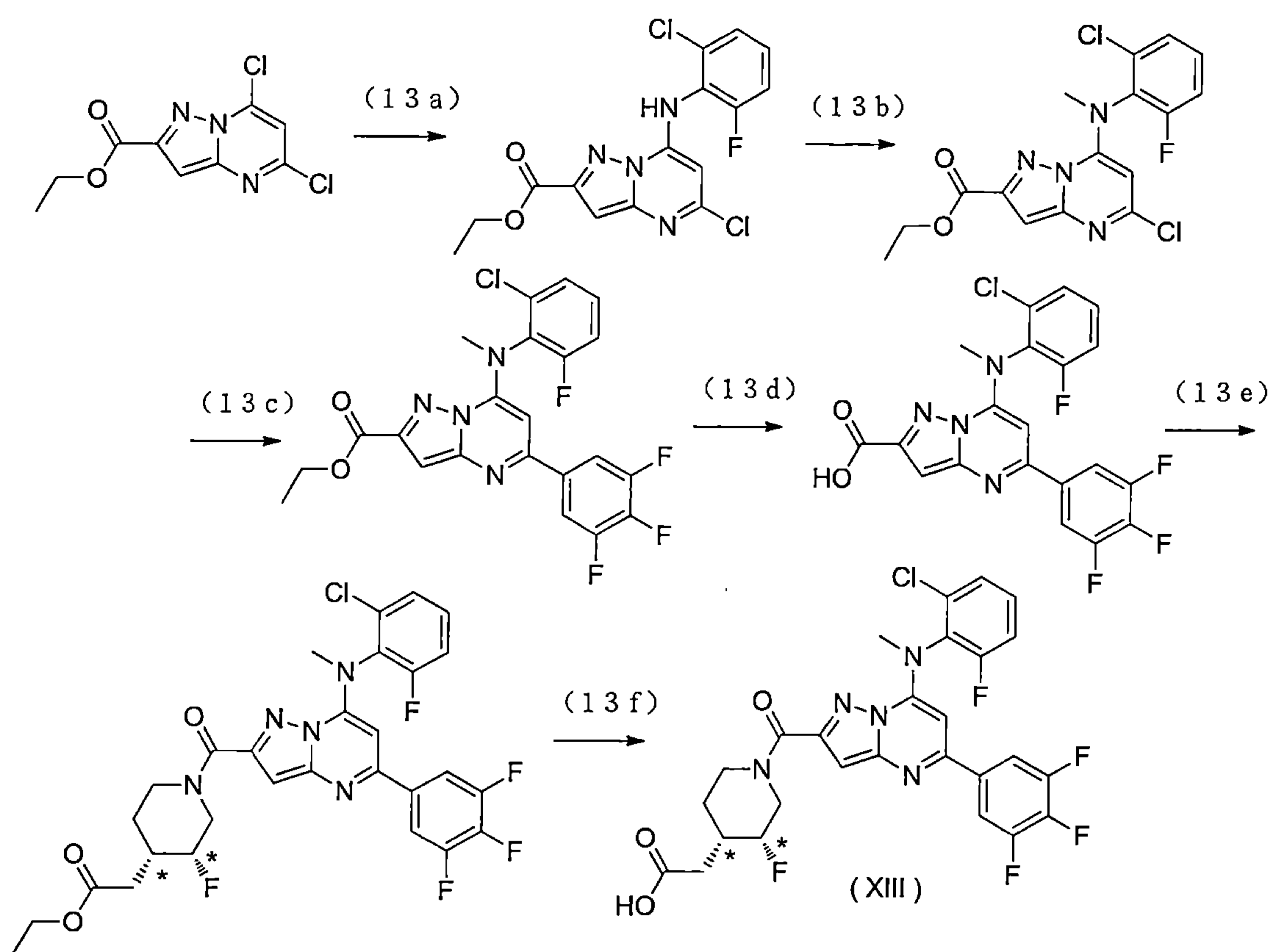
【0139】 (12d) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的合成

將4N氫氧化鋰水性溶液 (0.053 mL) 添加至2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸乙酯 (34 mg)、水 (2 mL)、THF (2 mL) 和甲醇 (2 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸 (0.053 mL) 添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相高效液相層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化以獲得標題化合物 (36 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.20 - 1.58 (m, 2H), 2.00 - 2.48 (m, 6H), 2.55 - 3.08 (m, 3H), 3.29 - 3.58 (m, 6H), 3.99 - 4.54 (m, 2H), 6.81 - 6.84 (m, 1H), 6.99 - 7.01 (m, 1H), 7.25 - 7.39 (m, 3H), 8.03 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。

【0140】 實例13

2-((3R*,4S*)-1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸的合成



【0141】 (13a) 5-氯-7-((2-氯-6-氟苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將三級丁醇鉀 (0.070 g) 添加至2-氯-6-氟苯胺 (CAS號363-51-9) (0.090 g) 和THF(5 mL)的混合物中,並且在室溫下攪拌15分鐘。添加5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (CAS號1232224-62-2) (0.100 g) 並且在50°C下加熱攪拌1小時。添加飽和氯化銨水性溶液以將有機層與水層分離。將水層用乙酸乙酯萃取,將有機層合併並且經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉,並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法(庚烷-乙酸乙酯系統)純化以獲得呈淡黃色固體的標題化合物(0.063 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (t, $J=7$ Hz, 3H), 4.30 (q, $J=7$ Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 7.98 (br.s, 1H)。

【0142】 (13b) 5-氯-7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將碳酸鉀 (0.050 g) 和碘甲烷 (0.050 mL) 添加至5-氯-7-((2-氯-6-氟苯基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.063 g) 在DMF (2 mL) 中的溶液，並且在50°C下攪拌3小時。將飽和氯化銨水性溶液和乙酸乙酯添加至反應混合物中以將有機層與水層分離。將水層用乙酸乙酯萃取，將有機層合併並且經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (0.047 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 3.64 (br.s, 3H), 4.28 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6.11 (br.s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.12 (td, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.28 (br.d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 9, 6$ Hz, 1H)。

【0143】 (13c) 7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

在氮氣氣氛下，將水 (0.2 mL)、碳酸鉀 (0.030 g)、3,4,5-三氟苯基硼酸 (0.025 g) 和四(三苯基膦)鈣(0) (0.010 g) 添加至5-氯-7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.047 g) 和1,4-二噁咻 (2 mL) 的混合物中，並且在80°C下攪拌3小時。將反應混合物在減壓下濃縮並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈白色固體的標題化合物 (0.052 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 3.72 (br.s, 3H), 4.30 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6.42 (br.s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.13 (td, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.28 (br.d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 9, 6$ Hz, 1H), 7.70 (m, 2H)。

【0144】 (13d) 7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將5N氫氧化鈉水性溶液 (0.10 mL) 添加至7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.052 g)、THF (1 mL) 和乙醇 (1 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌1小時。將5N鹽酸、乙酸乙酯和水添加至反應混合物中以將有機層與水層分離。將水層用乙酸乙酯萃取，將有機層合併並且經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉並且將濾液在減壓下濃縮以獲得呈白色固體的標題化合物 (0.047 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.66 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (td, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7.32 (br.d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8, 6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 9, 7$ Hz, 2H)。

【0145】 (13e) 2-((3R*,4S*)-1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

將HOBT (0.063 g)、WSC (0.079 g)、2-((3R*,4S*)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯氫溴酸鹽 (0.082 g) (生產實例1) 和三乙胺 (0.111 g) 依次添加至7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (0.124 g) 在DMF (5 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸乙酯 (60 mL) 和水 (30 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層用水 (30 mL \times 2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈白色固體的標題化合物 (0.125 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.26 - 1.32 (m, 3H), 1.40 - 1.52 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 2.08 - 2.23 (m, 1H), 2.30 (td, $J = 14, 6$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.65 - 2.90 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 4.10 - 4.21 (m, 2H), 4.36 - 5.04 (m, 3H), 6.54 - 7.09 (m, 3H), 7.24 - 7.31 (m, 2H), 7.71 - 7.79 (m, 2H)。

【0146】 (13f) 2-((3R*,4S*)-1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸的合成

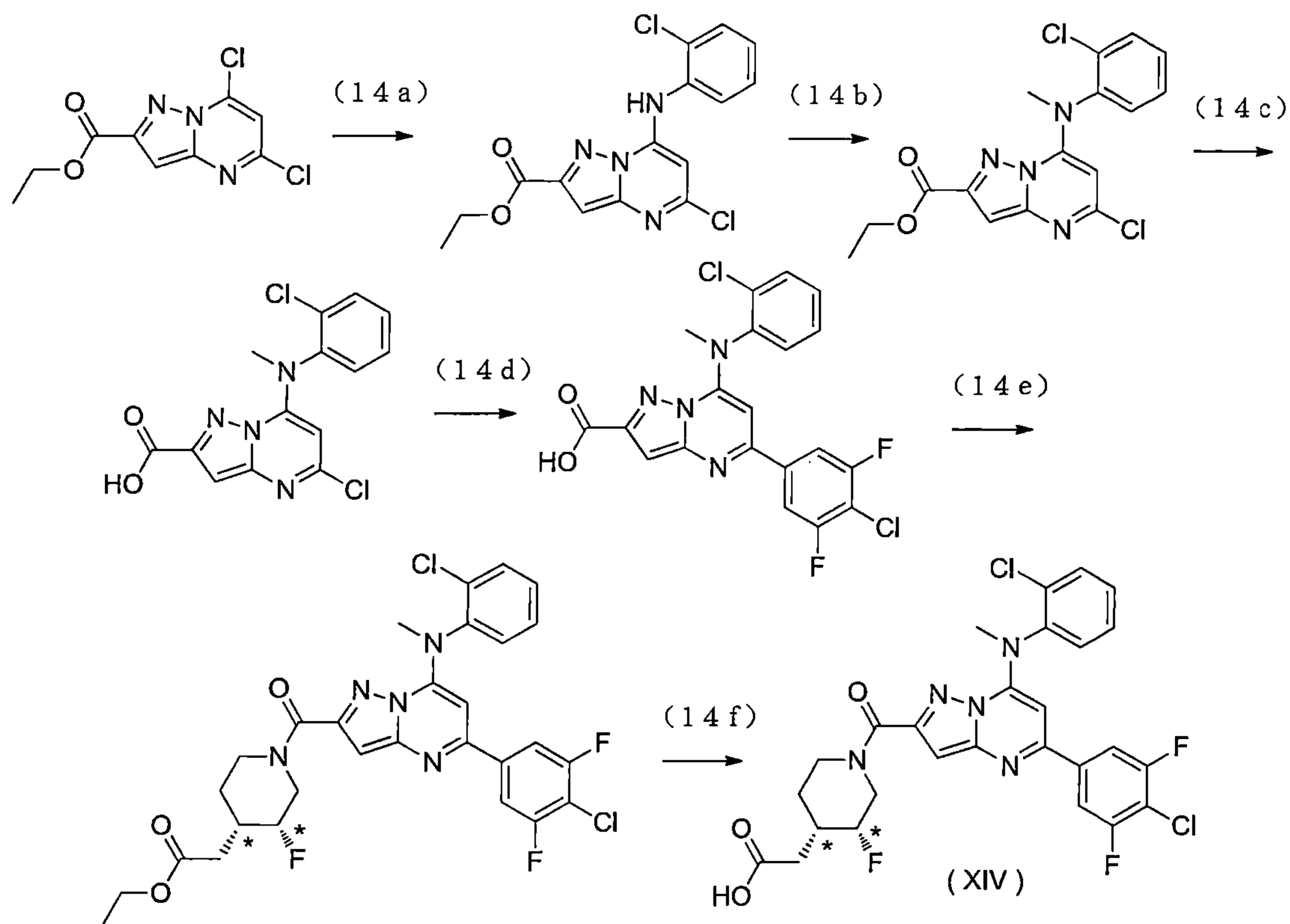
將氫氧化鋰 (0.0096 g) 水性溶液 (2 mL) 添加至2-((3R*,4S*)-1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯 (0.125 g) 在1,4-二噁啉 (6 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌15小時。將DMSO (2 mL) 和乙酸 (0.1 mL) 添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化，將包含標題化合物的級分合併並且在減壓下濃縮至5 mL體積。將沈澱物藉由過濾收集，用水 (5 mL) 洗滌並且在減壓下乾燥以獲得呈白色固體的標題化合物 (0.104 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.43 - 1.51 (m, 1H), 1.62 - 1.73 (m, 1H), 2.09 - 2.22 (m, 1H), 2.34 - 2.42 (m, 1H), 2.58 - 2.91 (m, 3H), 3.60 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 4.38 - 5.05 (m, 3H), 6.54 (s, 0.5H), 6.56 (s, 0.5H), 6.99 (s, 0.5H), 7.02 (s, 0.5H), 7.02 - 7.09 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 594/596 ($M + H$)⁺

【0147】 實例14

2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸的合成



【0148】 (14a) 5-氯-7-((2-氯苯基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (CAS號1232224-62-2) (1.7 g) 和2-氯苯胺 (CAS號95-51-2) (0.92 g) 在NMP (1.3 mL) 中的溶液在120°C下加熱攪拌1小時並在130°C下加熱攪拌2小時。使反應混合物冷卻，隨後用乙酸乙酯稀釋並進行超音波處理。將固體藉由過濾收集，用乙酸乙酯洗滌並在減壓下乾燥以獲得呈淡黃色固體的標題化合物 (1.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 4.50 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.36 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 8.29 (br.s, 1H)。

【0149】 (14b) 5-氯-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將碳酸鉀 (0.61 g) 和碘甲烷 (0.46 mL) 添加至5-氯-7-((2-氯苯基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (1.30 g) 在DMF (10 mL) 中的溶液，並且在50°C 下加熱攪拌3小時。將乙酸乙酯添加至反應混合物中，將其用飽和氯化鈉水性溶液洗滌2次。將有機層經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈淡黃色固體的標題化合物 (1.21 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.35 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 3H), 7.49 - 7.52 (m, 1H)。

質譜 (ESI) m/z : 365/367 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0150】 (14c) 5-氯-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將5N氫氧化鈉水性溶液 (2.0 mL) 添加至5-氯-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (1.2 g) 在1,4-二噁啉中的溶液，並且在105°C下加熱攪拌2小時。使反應混合物冷卻，用5N鹽酸使其呈弱酸性並且用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉並且將濾液在減壓下濃縮以獲得呈淡黃色固體的標題化合物的粗產物 (1.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.64 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 13.10 (br.s, 1H)。

質譜 (ESI) m/z : 337/339 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0151】 (14d) 5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將水 (2 mL)、碳酸鈉 (0.20 g) 4-氯-3,5-二氟苯基硼酸 (0.14 g) 和四(三苯基膦)鈾(0) (0.048 g) 添加至5-氯-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (0.19 g) 和1,4-二噁唑 (10 mL) 的混合物中，並且在95°C下攪拌2小時。將乙酸乙酯 (100 mL)、水 (50 mL) 和5N鹽酸 (50 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層分離並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，將反應混合物在減壓下濃縮並且將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水, 0.1%乙酸系統) 純化以獲得標題化合物 (0.188 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.74 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.34 - 7.43 (m, 3H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8$ Hz, 2H)。

【0152】 (14e) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

將HOBT (0.063 g)、WSC (0.079 g)、2-((3R*,4S*)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯氫溴酸鹽 (0.082 g) (生產實例1) 和三乙胺 (0.111 g) 依次添加至5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (0.124 g) 在DMF (5 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸乙酯 (60 mL) 和水 (30 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層用水 (30 mL x 2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈白色固體的標題化合物 (163 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.26 - 1.32 (m, 3H), 1.40 - 1.52 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 2.08 - 2.23 (m, 1H), 2.26 - 2.35 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.66 - 2.91 (m, 2H), 3.65 (s, 1.2H), 3.66 (s, 1.8H), 4.10 - 4.21 (m, 2H), 4.39 - 5.06

(m, 3H), 6.48 (s, 0.6H), 6.50 (s, 0.4H), 7.01 (s, 0.4H), 7.03 (s, 0.6H), 7.15 - 7.23 (m, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 2H)。

【0153】 (14f) 2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸的合成

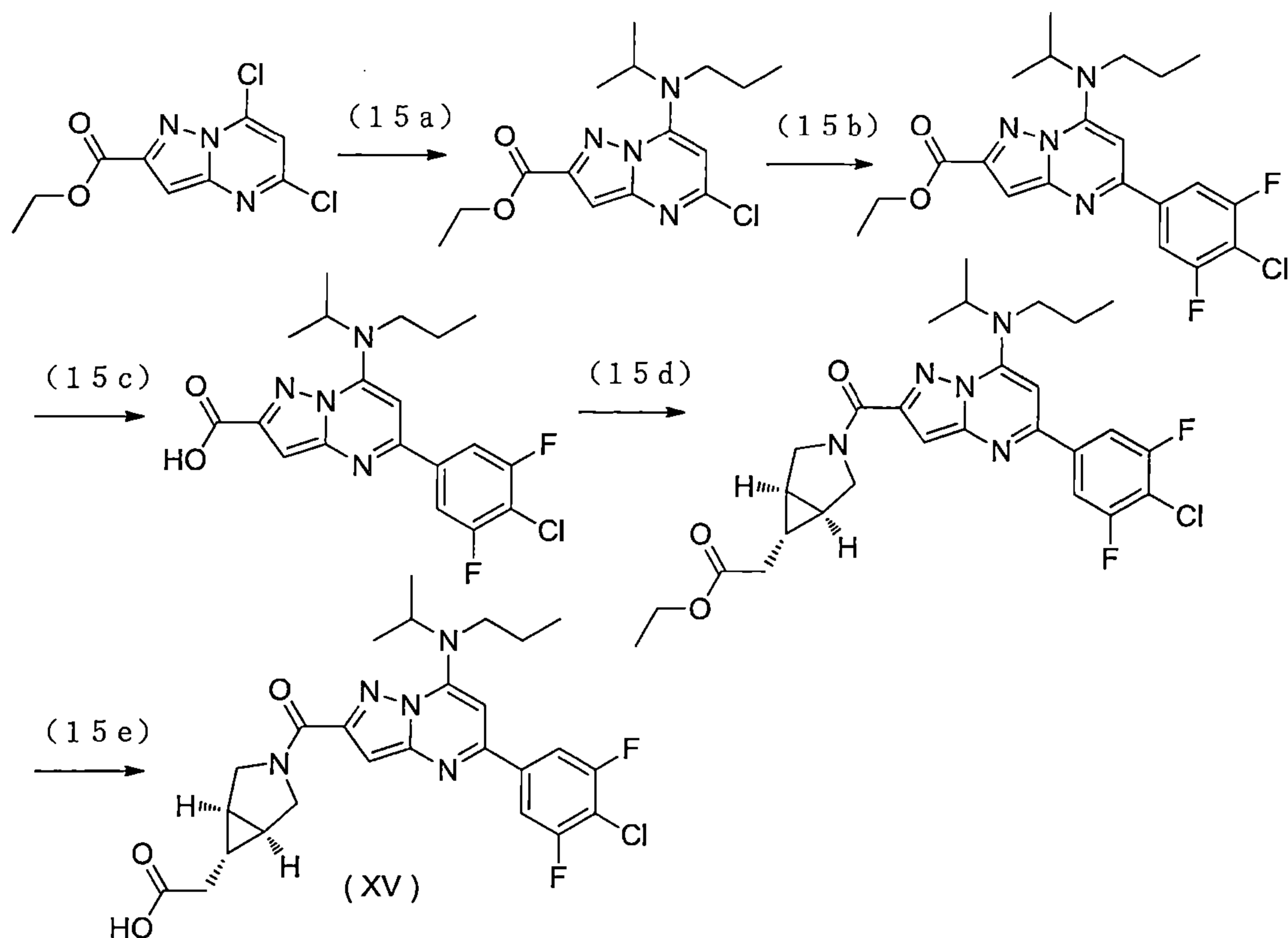
將氫氧化鋰 (0.0126 g) 水性溶液 (2 mL) 添加至2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸乙酯 (0.163 g) 在1,4-二噁啉 (6 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌15小時。將DMSO (2 mL) 和乙酸 (0.1 mL) 添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化，將包含標題化合物的級分合併並且在減壓下濃縮至5 mL體積。將沈澱物藉由過濾收集，用水 (5 mL) 洗滌並且在減壓下乾燥以獲得呈白色固體的標題化合物 (0.132 g)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 旋轉異構物的混合物) δ : 1.44 - 1.54 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 1H), 2.09 - 2.23 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 17, 11, 7 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 17, 10, 7 Hz, 1H), 2.67 - 2.92 (m, 2H), 3.65 (s, 1.2H), 3.67 (s, 1.8H), 4.42 - 5.07 (m, 3H), 6.48 (s, 0.6H), 6.51 (s, 0.4H), 7.02 (s, 0.4H), 7.04 (s, 0.6H), 7.15 - 7.23 (m, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 2H)。

質譜 (ESI) m/z: 592/594 (M + H)⁺

【0154】 實例15

2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸的合成



【0155】 (15a) 5-氯-7-(異丙基(丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將N-異丙基丙胺 (CAS號21968-17-2) (0.32 g) 添加至5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (CAS號1232224-62-2) (0.78 g)、三乙胺 (1.47 mL) 和THF (15 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌過夜。將乙酸乙酯 (100 mL) 和飽和氯化銨水性溶液 (50 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層分離並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈淡黃色液體的標題化合物 (0.71 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.43 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.89 (s, 1H)。

【0156】 (15b) 5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]**嘧啶-2-甲酸乙酯的合成**

將5-氯-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.64 g)、1,4-二噁咻 (9 mL)、水 (1 mL)、碳酸鈉 (0.31 g)、4-氯-3,5-二氟苯基硼酸 (0.42 g) 和四(三苯基膦)鈾(0) (0.23 g) 的混合物在80°C下攪拌3小時。將反應混合物藉由NH矽膠過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法(庚烷-乙酸乙酯系統)純化以獲得標題化合物 (0.68 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.44 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.62 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.45 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7$ Hz, 2H)。

【0157】 (15c) 5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]**嘧啶-2-甲酸的合成**

將5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.68 g)、1,4-二噁咻 (20 mL)、水 (4 mL) 和4N氫氧化鋰水性溶液 (1.5 mL) 在室溫下攪拌過夜。添加2N鹽酸 (3 mL)，將反應混合物在減壓下濃縮並且將沈澱物藉由過濾收集。將殘餘物用水洗滌並在減壓下乾燥以獲得標題化合物 (0.60 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.48 (m, 2H), 3.69 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 409 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0158】 (15d) 2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯的合成

將HOBT (0.079 g)、WSC (0.099 g)、2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯鹽酸鹽 (0.085 g) (藉由常規方法將2-(1 α ,5 α ,6 α)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯 (CAS號1251668-97-9) (WO 2010/116328) 轉化為其鹽酸鹽) 和三乙胺 (0.105 g) 添加至5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (141 mg) 在DMF (5 mL) 中的溶液, 並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (50 mL) 添加至反應混合物中, 並且將有機層用水 (50 mL \times 2) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈無色液體的標題化合物 (0.127 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.95 - 1.00 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.50 - 1.53 (m, 1H), 1.55 - 1.57 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 2.24 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 2H)。

【0159】 (15e) 2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸的合成

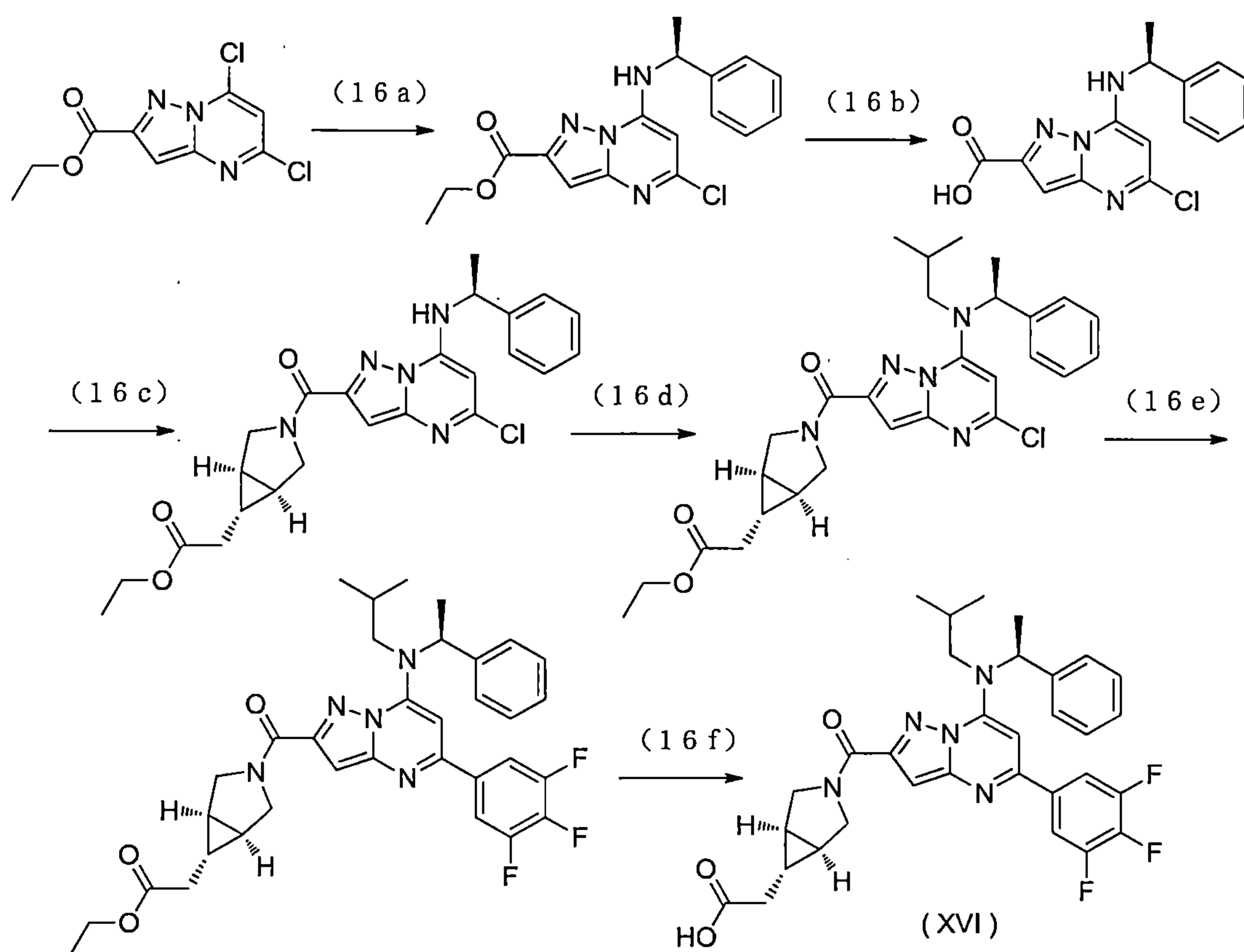
將氫氧化鋰 (0.0109 g) 水性溶液 (2 mL) 添加至2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯 (0.127 g) 在1,4-二噁啉 (6 mL) 中的溶液, 並且在室溫下攪

拌16小時。將DMSO (1 mL) 和乙酸 (0.06 mL) 添加至反應混合物中，將其在減壓下濃縮。將殘餘物藉由反相矽膠柱層析法 (乙腈-水、0.1%乙酸系統) 純化以獲得呈黃色固體的標題化合物 (0.111 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.95 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.94 - 1.00 (m, 1H), 1.34 - 1.37 (m, 6H), 1.53 - 1.65 (m, 4H), 2.30 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 3.50 - 3.53 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 2H)。

【0160】 實例16

2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(7-(異丁基((S)-1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸



【0161】 (16a) (S)-5-氯-7-((1-苯基乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將三乙胺 (10 mL) 添加至5,7-二氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (CAS號 1232224-62-2) (5 g)、THF (75 mL) 和(S)-(-)- α -甲基苄胺 (CAS號2627-86-3) (2.50 g) 的混合物中，並且在室溫下攪拌過夜。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中，並且將有機層用飽和氯化鈉水性溶液洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由NH矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈無色液體的標題化合物 (6.47 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 4.39 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.03 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7$ Hz, 2H)。

【0162】 (16b) (S)-5-氯-7-((1-苯基乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將5N氫氧化鈉水性溶液 (15 mL) 添加至(S)-5-氯-7-((1-苯基乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (6.45 g) 和乙醇 (100 mL) 的混合物中，並且在50°C 下加熱攪拌30分鐘。在冷卻後，添加5N鹽酸 (14 mL) 和水並且在室溫下攪拌。將沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌並且在減壓下乾燥。獲得呈白色固體的標題化合物 (5.81 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.66 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 5.03 (五重峰, $J = 7$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.79 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 13.40 (br.s, 1H)。

【0163】 (16c) 2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-氯-7-(((S)-1-苯基乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯的合成

將三乙胺 (2.5 mL) 添加至(S)-5-氯-7-((1-苯基乙基)(胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (1 g)、DMF (20 mL)、HOBT (0.7 g)、WSC (1 g) 和2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯鹽酸鹽 (0.7 g) 的混合物中，並且在室溫下攪拌23小時。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中。將有機層用飽和氯化鈉水性溶液洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈無色液體的標題化合物 (1.02 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.72 - 0.79 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.50 - 1.60 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2.27 - 2.39 (m, 2H), 3.47 - 3.52 (m, 1H), 3.84 - 4.09 (m, 5H), 5.01 - 5.08 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J = 8, 2$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.58 (br.s, 1H)。

【0164】 (16d) 2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-氯-7-(異丁基((S)-1-苯基乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯的合成

將1-碘-2-甲基丙烷 (1.5 mL) 添加至2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-氯-7-(((S)-1-苯基乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯 (1.02 g)、DMF (10 mL) 和碳酸鈉 (2 g) 的混合物中，並且在70°C下攪拌14小時。將反應混合物冷卻並且添加乙酸乙酯和水。將有機層用飽和氯化鈉水性溶液洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得呈黃色固體的標題化合物 (0.46 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.71 (m, 3H), 0.73 (m, 1H), 0.80 (m, 3H), 1.15 (m, 3H), 1.48 - 1.56 (m, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.24 - 2.35 (m, 2H), 2.79 - 2.87 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 15, 5$ Hz, 1H), 3.50 (dt, $J = 12, 5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.94 (m, 2H), 4.00 - 4.07 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 11, 4$ Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.57 (s, 0.5H), 6.58 (s, 0.5H), 6.84 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 5H)。

【0165】 (16e) 2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(7-(異丁基((S)-1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯的合成

將2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-氯-7-(異丁基((S)-1-苯基乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯 (0.050 g)、甲苯 (0.9 mL)、2N 碳酸鈉水性溶液 (0.12 mL)、3,4,5-三氟苯基硼酸 (0.020 g) 和四(三苯基膦)鈦 (0) (0.015 g) 在100°C下攪拌17小時。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物的粗產物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.78 (m, 3H), 0.89 (m, 3H), 0.92 - 0.96 (m, 1H), 1.24 (m, 3H), 1.47 - 1.56 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.21 - 2.34 (m, 2H), 2.81 - 2.93 (m, 2H), 3.64 (dt, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 12, 7$ Hz, 1H), 6.25 - 6.36 (m, 2H), 7.13 (s, 0.5H), 7.14 (s, 0.5H), 7.28 - 7.54 (m, 5H), 7.66 (m, 2H)。

【0166】 (16f) 2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(7-(異丁基((S)-1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸的合成

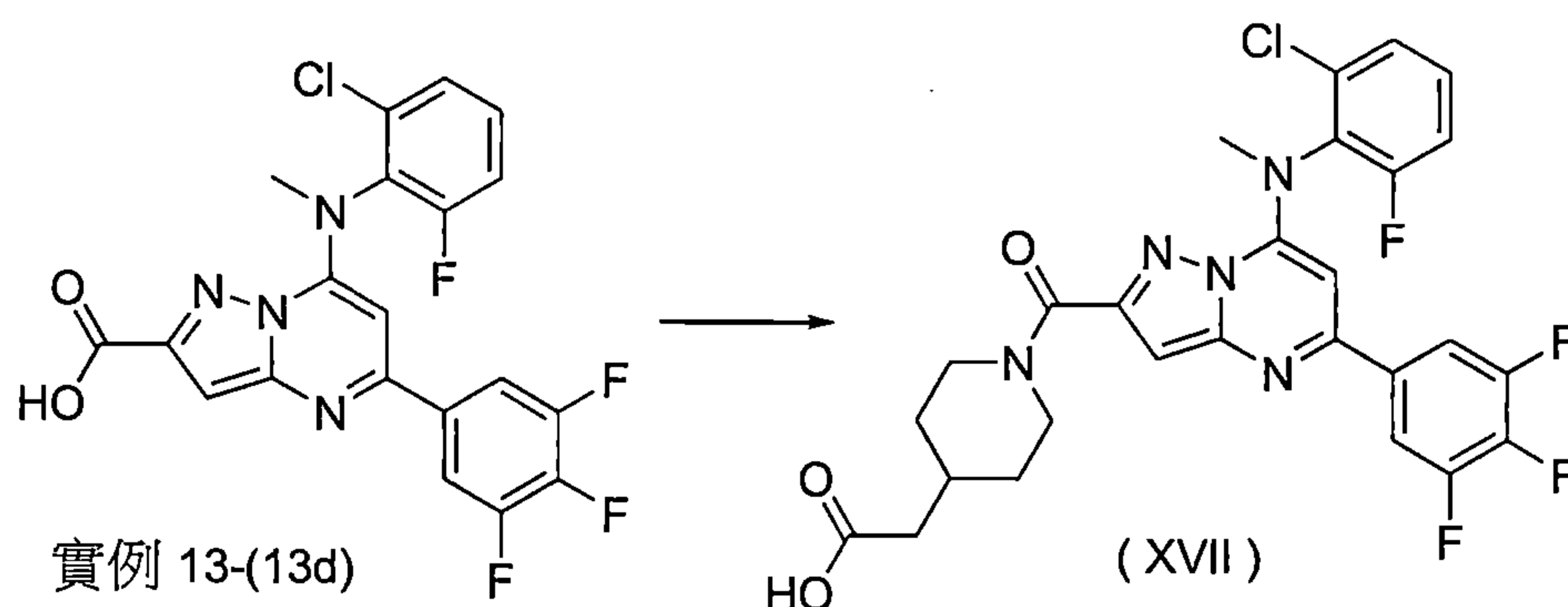
將5N氫氧化鈉水性溶液 (0.15 mL) 添加至在 (16e) 中獲得的
2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(7-(異丁基((S)-1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并

[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸乙酯的粗產物和乙醇 (1 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌1小時。添加5N鹽酸 (0.15 mL) 和水，將沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌並且在減壓下乾燥。獲得呈白色固體的標題化合物 (0.042 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.78 (m, 3H), 0.90 (m, 3H), 0.93 - 0.98 (m, 1H), 1.48 - 1.54 (m, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 2.27 - 2.38 (m, 2H), 2.82 - 2.93 (m, 2H), 3.64 (dt, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 3.96 (br.d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.35 (s, 0.5H), 6.36 (s, 0.5H), 7.12 (s, 0.5H), 7.13 (s, 0.5H), 7.27 - 7.34 (m, 5H), 7.66 (m, 2H)。

【0167】 實例17

2-(1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸的合成



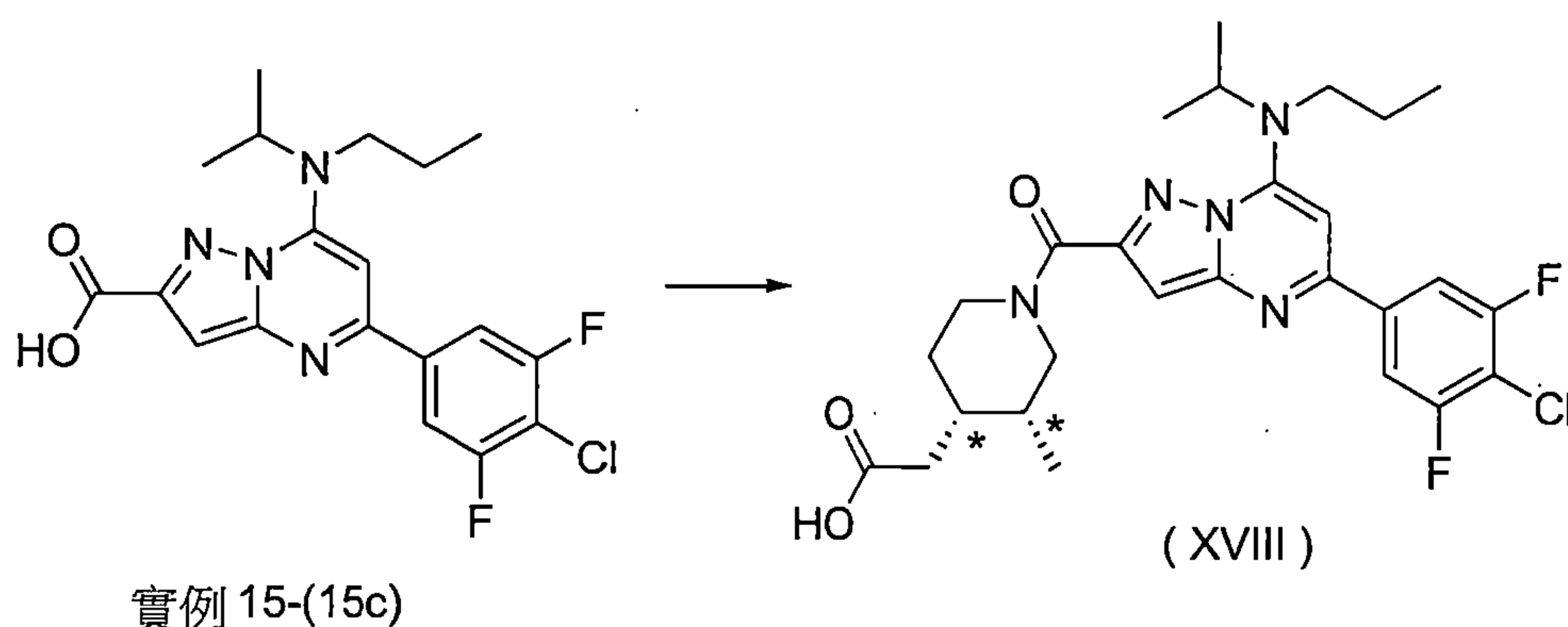
【0168】 在40°C下將7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (實例13 - (13d)) (0.023 g)、4-哌啶乙酸乙酯 (CAS號 59184-90-6) (0.012 g)、HOBT (0.012 g)、WSC (0.015 g)、三乙胺 (0.030 mL) 和DMF (2 mL) 攪拌3小時。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得2-(1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)

胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧基)哌啶-4-基)乙酸乙酯的粗產物。向其中添加乙醇 (1.5 mL) 和5N氫氧化鈉水性溶液 (0.100 mL) 並且在室溫下攪拌1小時，向其中添加5N鹽酸。將反應混合物在減壓下濃縮並且將殘餘物藉由反相高效液相層析法 (乙腈-水系統) 純化以獲得標題化合物 (22 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.83 - 0.97 (m, 1H), 1.13 (qd, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 1.91 - 2.05 (m, 1H), 2.15 - 2.32 (m, 2H), 2.67 - 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.18 (br.t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 8.00 - 8.09 (m, 2H)。

【0169】 實例18

2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸的合成



【0170】 將三乙胺 (0.060 mL) 添加至5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (0.030 g) (實例15 - (15c))、2-((3R*,4S*)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸異丙酯鹽酸鹽 (0.020 g) (生產實例5)、HOBT (0.028 g)、WSC (0.040 g) 和DMF (0.6 mL) 的混合物中，並且在室溫下攪拌17小時。將水和乙酸乙酯添加至反應混合物以分離有機層，將其在氮氣流下濃縮。將殘餘

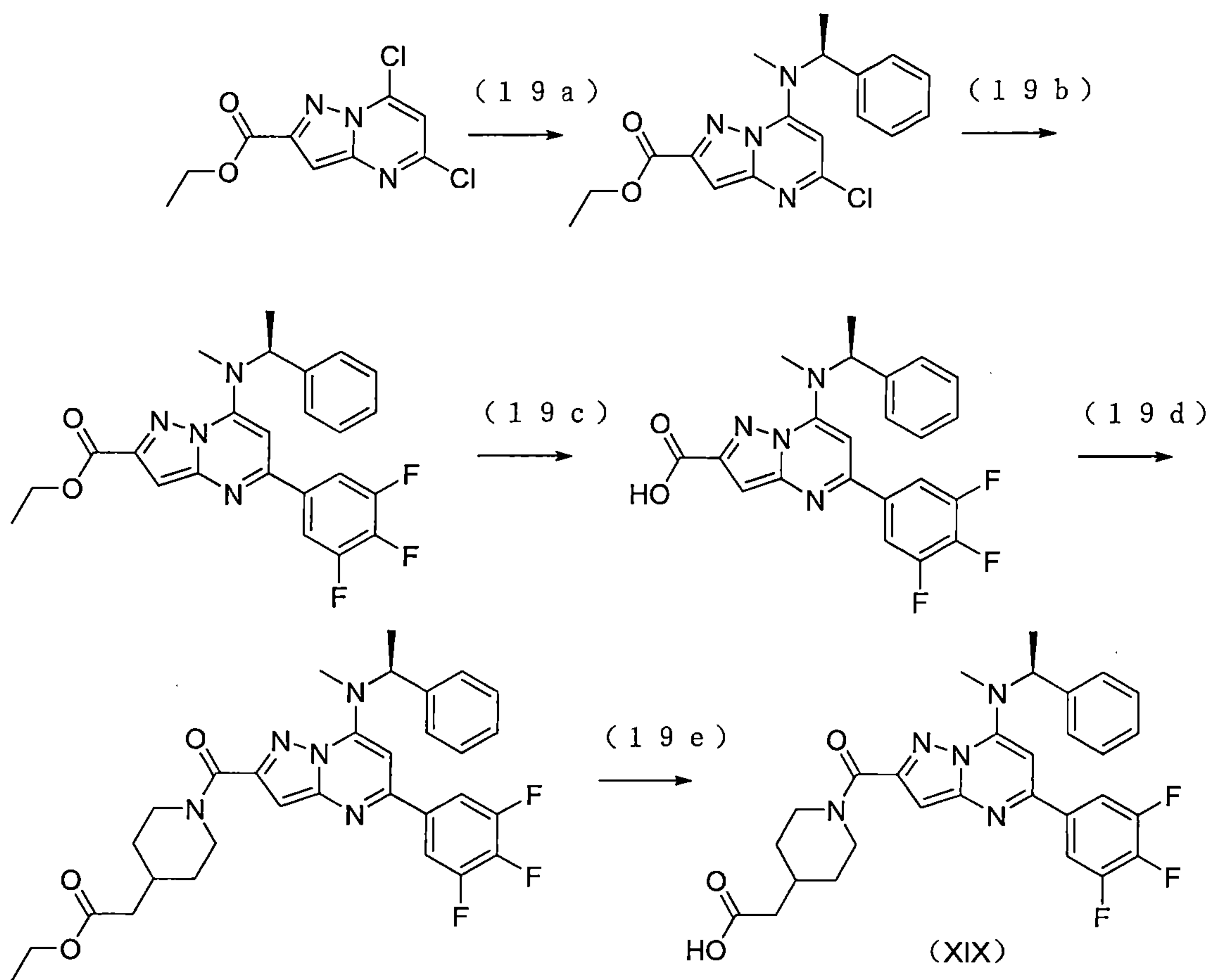
物藉由矽膠柱層析法（庚烷-乙酸乙酯系統）純化以獲得2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸異丙酯的粗產物。向其中添加乙醇（0.700 mL）和5N氫氧化鈉水性溶液（0.100 mL）並且在室溫下攪拌3.5小時，向其中添加5N鹽酸（0.100 mL）。將沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌並且在減壓下乾燥以獲得標題化合物（36 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 旋轉異構物的混合物) δ : 0.73 - 0.87 (m, 6H), 1.23 - 1.29 (m, 6H), 1.40 - 1.58 (m, 4H), 1.83 - 2.22 (m, 4H), 2.99 - 3.44 (m, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 2H), 3.99 - 4.31 (m, 2H), 4.95 - 5.06 (m, 1H), 6.72 (s, 0.45H), 6.74 (s, 0.55H), 6.99 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9$ Hz, 2H)。

質譜 (ESI) m/z : 548 ($M + H$) $^+$

【0171】 參考實例1

(S)-2-(1-(7-(甲基(1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸的合成



【0172】 (19a) (S)-5-氯-7-(甲基(1-苯基乙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將(S)-N-甲基-1-苯乙胺 (CAS號19131-99-8) (1.716 g) 和三乙胺 (3.22 mL) 添加至5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (3 g) 在THF (95 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯和水以分離溶液。將有機層用鹽水洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (4.08 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.75 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 4.43 (qd, $J = 7, 1$ Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.60 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.28 - 7.45 (m, 5H)。

【0173】 (19b) (S)-7-(甲基(1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯的合成

將2N碳酸鈉水性溶液 (40 mL) 添加至(S)-5-氯-7-(甲基(1-苯基甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (13.95 g)、甲苯 (150 mL)、乙醇 (15 mL)、3,4,5-三氟苯基硼酸 (7.5 g) 和四(三苯基膦)鈣(0) (2.5 g) 的混合物中，並且在100°C下攪拌75分鐘。將乙酸乙酯和水添加至反應混合物中，將其過濾以去除沈澱物。將濾液分離，將有機層用鹽水洗滌並且隨後經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (16.23 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.78 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2.91 (s, 3H), 4.45 (qd, $J = 7, 3$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.68 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 3H), 7.42 - 7.45 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 9, 7$ Hz, 2H)。

【0174】 (19c) (S)-7-(甲基(1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸的合成

將水 (5 mL) 和4N氫氧化鋰水性溶液 (0.653 mL) 添加至(S)-7-(甲基(1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸乙酯 (0.791 g) 在1,4-二噁咻 (40 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌3天。在減壓下去除溶劑，將水 (20 mL) 添加至殘餘物，在攪拌的時候向其中添加5N鹽酸 (0.5 mL)。將沈澱物藉由過濾收集，在減壓下乾燥以獲得標題化合物 (678 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.69 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2.91 (s, 3H), 6.77 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 8.18 - 8.22 (m, 2H), 13.30 (br.s, 1H)。

【0175】 (19d) (S)-2-(1-(7-(甲基(1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成

將HOBT (2.68 g)、WSC (3.35 g)、4-哌啶乙酸乙酯 (CAS號59184-90-6) (2.226 g)和三乙胺(4.18 mL)依次添加至(S)-7-(甲基(1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸 (4.26 g) 在DMF (50 mL) 中的溶液，並且在室溫下攪拌15小時。將乙酸乙酯 (500 mL) 添加至反應混合物中，並且將有機層用水 (300 mL) 洗滌3次並經無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (庚烷-乙酸乙酯系統) 純化以獲得標題化合物 (5.175 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.07 - 1.12 (m, 1H), 1.22 - 1.34 (m, 4H), 1.50 - 1.63 (m, 1H), 1.70 - 1.72 (m, 3H), 1.80 - 1.86 (m, 1H), 2.02 - 2.09 (m, 1H), 2.13 - 2.25 (m, 2H), 2.76 - 2.83 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.99 - 3.07 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4.54 - 4.61 (m, 1H), 4.72 - 4.88 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.73 - 6.84 (m, 1H), 6.93 - 6.95 (m, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 5H), 7.66 - 7.73 (m, 2H)。

【0176】 (19e) (S)-2-(1-(7-(甲基(1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸的合成

將(S)-2-(1-(7-(甲基(1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸乙酯 (1.42 g)、乙醇 (10 mL) 和4N氫氧化鋰水性溶液 (1.225 mL) 的混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘餘物用1,4-二噁咻稀釋，向其中添加4N氫氧化鋰水性溶液 (1.2 mL)，並且將混合物在50°C下加熱攪拌90分鐘。將反應混合物在減壓下濃縮，並且將殘餘物用乙酸乙酯稀釋以分離各溶劑。將有機層用1N氫氧化鈉水性溶液萃取，將水層合

併並且用乙酸乙酯洗滌。將水層用2N鹽酸中和並且用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾掉，並且將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用二乙醚：甲醇（3：1）溶液稀釋並且進行超音波處理。將沈澱物藉由過濾收集並且在減壓下乾燥以獲得標題化合物（1.134 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 旋轉異構物的混合物) δ : 1.05 - 1.38 (m, 2H), 1.50 - 1.66 (m, 1H), 1.69 - 1.73 (m, 3H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 1.97 - 2.11 (m, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 2H), 2.75 - 2.84 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.98 - 3.07 (m, 1H), 4.54 - 4.65 (m, 1H), 4.73 - 4.81 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.71 - 6.86 (m, 1H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 5H), 7.66 - 7.74 (m, 2H)。

【0177】 （參考實例2）

2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸的X射線衍射實驗

將在實例10 - (10n) 中獲得的固體2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸溶解在甲醇中並且用乙腈作為儲蓄池藉由蒸汽擴散法重結晶。使用所得的單晶進行X射線衍射實驗。將晶體學數據和結構分析結果示於表1中，並且將原子座標數據示於表2中。該等結果了標題化合物的絕對結構。

【0178】 [表1]

測量溫度	100 K
波長	1.54187 Å
晶系，空間群	四方晶系， $P4_12_12$
晶格常數	$a = 10.07760 (8) \text{ Å}$ $c = 56.3508 (7) \text{ Å}$
體積	$5722.88 (10) \text{ Å}^3$
Z值，計算的密度	8, 1.397 g/cm^3

晶體大小	0.2 × 0.2 × 0.1 mm
總反射數/獨特的反射數	36332/5658
完整性	98.4%
相位測定	直接法 (SHELXT 2014/5版)
精製方法	F ² 的最小二乘法
數據量/參數量	5658/383
擬合優度	1.054
R值 (所有數據)	0.0558
R值 (I > 2σ (I))	0.0549
Flack參數	0.021 (5)
最大和最小差異峰	1.09和-0.50 e/Å ³

【0179】 [表2]

原子	x	y	z	Beq
C18	0.22435 (12)	1.18031 (10)	0.76648 (2)	3.54 (2)
F7	0.4747 (3)	1.0360 (3)	0.77268 (5)	3.89 (5)
F9	0.0801 (3)	1.0411 (3)	0.72860 (4)	3.56 (5)
F26	0.4086 (5)	0.2758 (5)	0.71424 (8)	7.69 (11)
O30	0.8904 (3)	0.5016 (3)	0.64474 (5)	2.82 (5)
O37	0.8890 (3)	0.1675 (3)	0.68629 (6)	3.74 (6)
O41	1.0257 (3)	-0.2595 (3)	0.68278 (6)	3.65 (6)
O42	0.9183 (3)	-0.2401 (3)	0.64825 (6)	3.17 (5)
N13	0.5061 (3)	0.5220 (3)	0.68112 (6)	2.31 (5)
N14	0.5701 (3)	0.4396 (3)	0.66596 (6)	2.35 (5)
N18	0.5449 (3)	0.7086 (3)	0.70694 (6)	2.49 (5)
N19	0.2959 (3)	0.4237 (4)	0.67562 (8)	3.41 (7)
N31	0.7970 (3)	0.2975 (3)	0.64425 (6)	2.41 (5)
C1	0.3639 (4)	0.8225 (4)	0.72514 (7)	2.43 (6)
C2	0.4429 (4)	0.8765 (4)	0.74272 (7)	2.71 (6)
C3	0.3979 (4)	0.9838 (4)	0.75560 (7)	2.75 (6)
C4	0.2756 (4)	1.0421 (4)	0.75118 (7)	2.63 (6)
C5	0.1986 (4)	0.9859 (4)	0.73357 (7)	2.73 (6)
C6	0.2383 (4)	0.8765 (4)	0.72066 (7)	2.52 (6)
C10	0.4149 (4)	0.7127 (4)	0.71002 (7)	2.50 (6)
C11	0.3251 (4)	0.6201 (4)	0.69996 (8)	2.92 (7)
C12	0.3707 (4)	0.5195 (4)	0.68562 (8)	2.83 (7)
C15	0.6980 (4)	0.4784 (4)	0.66795 (7)	2.31 (6)
C16	0.7161 (4)	0.5825 (4)	0.68390 (7)	2.44 (6)

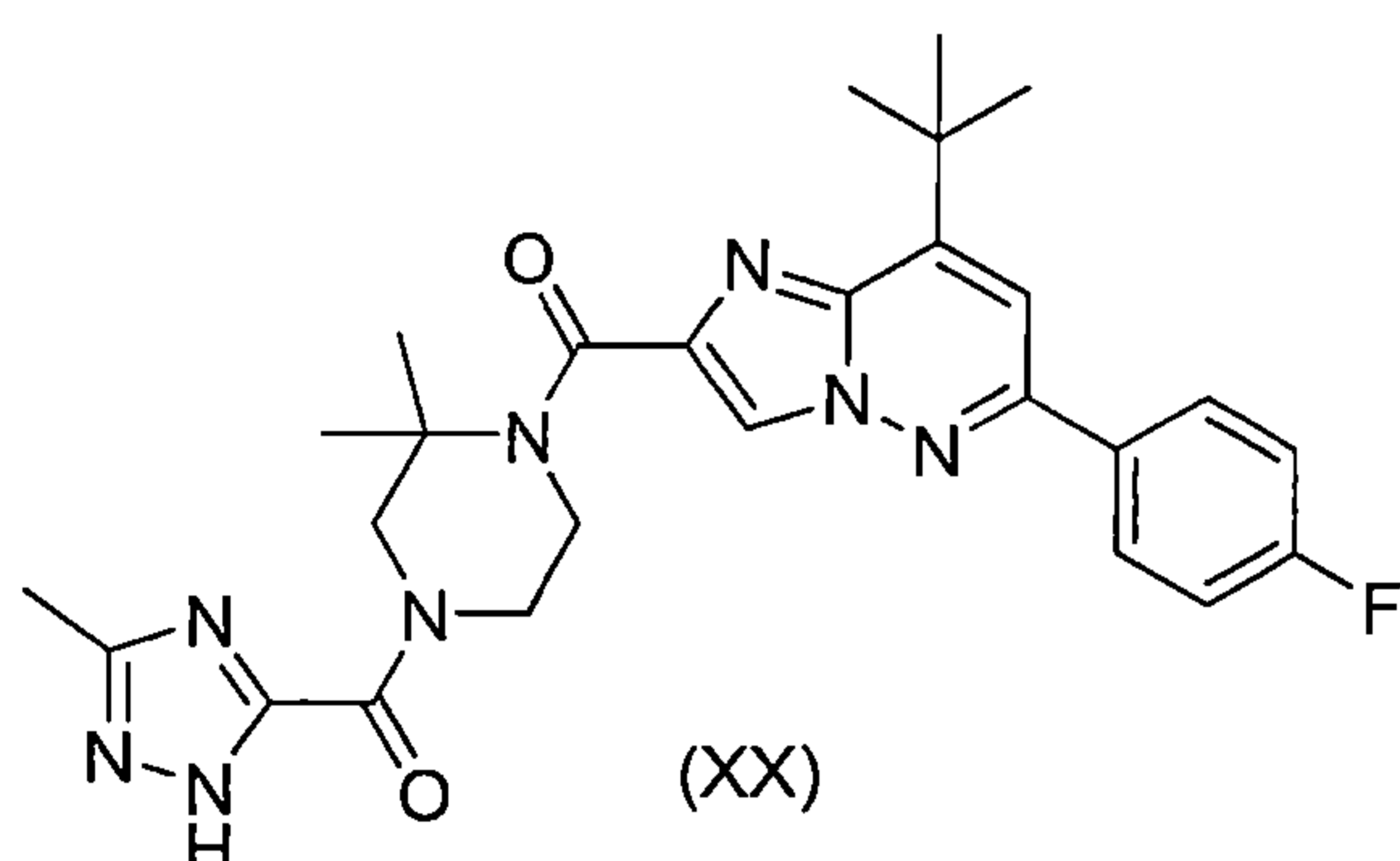
C17	0.5904 (4)	0.6122 (4)	0.69233 (7)	2.35 (6)
C20	0.3443 (4)	0.2896 (4)	0.67243 (9)	3.28 (8)
C21	0.3962 (5)	0.2189 (5)	0.69117 (10)	3.92 (9)
C22	0.4368 (5)	0.0866 (5)	0.68811 (12)	4.72 (11)
C23	0.4222 (6)	0.0297 (5)	0.66631 (13)	5.28 (14)
C24	0.3727 (5)	0.0979 (5)	0.64723 (12)	4.75 (13)
C25	0.3334 (4)	0.2318 (5)	0.65018 (10)	3.75 (9)
C27	0.2849 (4)	0.3080 (4)	0.63103 (7)	2.51 (6)
C28	0.1509 (5)	0.4311 (6)	0.67950 (15)	6.24 (18)
C29	0.8015 (4)	0.4240 (3)	0.65189 (7)	2.30 (6)
C32	0.7215 (4)	0.1909 (4)	0.65550 (8)	2.62 (6)
C33	0.8179 (4)	0.0975 (4)	0.66828 (8)	3.03 (7)
C34	0.9203 (4)	0.0409 (4)	0.65113 (9)	3.17 (7)
C35	0.9901 (4)	0.1539 (4)	0.63775 (8)	3.13 (7)
C36	0.8918 (4)	0.2507 (4)	0.62672 (8)	2.84 (7)
C38	0.8171 (6)	0.1866 (6)	0.70746 (10)	4.94 (11)
C39	1.0218 (5)	-0.0476 (4)	0.66358 (12)	4.46 (11)
C40	0.9887 (4)	-0.1923 (4)	0.66628 (8)	3.07 (7)

【0180】 測試實例1細胞內鈣濃度測量

將添加有3%胎牛血清（3% FBS）的使用DMEM培養基（英傑公司（Invitrogen））培養的人胚腎細胞系HEK293細胞製備為具有 2×10^5 個細胞/mL的濃度，並且塗板在I型膠原包被的384-孔黑色板（透明底）（格瑞納公司（Greiner））中以便成為25 μ L/孔並且在CO₂培養箱中培養過夜。將用Hanks-20 mM Hepes緩衝液（pH 7.4）製備的FLIPR鈣分析套組（kit）（分子裝置公司（Molecular Devices））添加至細胞中以便成為25 μ L/孔並且在CO₂培養箱中培養1小時。將用Hanks-20 mM Hepes緩衝液（pH 7.4）製備為5U/mL作為終濃度（BAEE單位）的胰蛋白酶（西格瑪奧德里奇公司（SIGMA-ALDRICH），目錄號：T8816，酶學委員會編號3.4.21.4）添加至384-孔深孔聚丙烯板（格瑞納公司（Greiner））以成為激動劑試劑板。在使用FDSS6000（濱松光子學有限公司

(Hamamatsu Photonics K.K.)) 測量前30分鐘，將用Hanks-20 mM HEPES緩衝液 (pH 7.4) 製備的測試化合物添加至細胞以便成為8 μ L/孔。將添加了測試化合物的細胞板和試劑板放置在FDSS6000上，從試劑板添加22 μ L/孔激動劑溶液，並且用CCD攝像機測量細胞內鈣濃度的變化。測量在37°C下進行120秒，並且使用FDSS6000的內置384-孔自動分液器進行試劑從試劑板向細胞板的添加。

表3顯示了測試化合物對細胞內鈣升高的抑制活性 (IC₅₀ (nM))。注意，表3中的參考實例1係在以上參考實例1中合成的由式 (XIX) 表示的化合物 (在下文中，也被稱為化合物 (XIX))。此外，表3中的“比較化合物”係在專利文獻4中所描述的、由以下式 (XX) 表示的化合物 (I-343；在下文中，也被稱為化合物 (XX))。



【0181】 [表3]

實例	對細胞內鈣升高的抑制活性 (IC ₅₀ (nM))
1	2.57
2	7.54
3	8.73
4	7.32
5	2.45
6	2.79
7	1.74
8	25.11
9	4.90
10	3.46
11	6.88

12	4.77
13	4.00
14	5.08
15	12.82
16	26.32
17	3.27
18	7.38
參考實例1	8.27
比較化合物	24.21

【0182】 測試實例2小鼠中PAR2激動劑誘發的唾液分泌的測量

將測試化合物添加至添加了2% DMSO的0.5%羧甲基纖維素溶液以便具有0.3 mg/mL的終濃度，從而製備包含該測試化合物的給藥溶液。使用口腔探測器和注射器，將包含該測試化合物的給藥溶液（10 mL/kg）口服地給予至6 - 10週齡的C57BL/6J雄性小鼠（查理斯河（Charles River））。在給予該測試化合物後45分鐘，將10 mL/kg的20%（w/v）的尿烷溶液腹膜內給予至小鼠，然後將該小鼠麻醉。在給予該測試化合物60分鐘後，將10 mL/kg的0.1 mg/mL SLIGRL-NH₂（SEQ ID NO: 2）溶液作為PAR2激動劑腹膜內給予並且將棉球立即放入小鼠的口腔內以收集唾液。在給予PAR2激動劑後10分鐘，將棉球移除並稱重以測量分泌的唾液的量。

表4顯示了該測試化合物對PAR2依賴性唾液分泌的抑制活性（%）注意，表4中的參考實例1係化合物 (XIX)。此外，表4中的比較化合物係化合物 (XX)。

【0183】 [表4]

實例	對PAR2依賴性唾液分泌的抑制活性（%）
1	91.5
2	91.3
3	86.7
4	87.1
5	94.5
6	97.0

7	96.0
8	98.1
9	96.0
10	92.2
11	97.8
12	98.8
13	95.0
14	92.5
15	91.1
16	98.2
17	94.9
18	95.1
參考實例1	95.9
比較化合物	98.0

【0184】 測試實例3 小鼠皮炎模型中的評估

將測試化合物添加至0.5%羧甲基纖維素溶液以便具有0.3 mg/mL的終濃度，從而製備包含該測試化合物的給藥溶液。所使用的半抗原係2,4-二硝基氟苯（DNFB，日本和光純化學工業有限公司（Wako Pure Chemical Industries））。

經2天的時間向6-10週齡的BALB/c雄性小鼠（查理斯河（Charles River））的剃光的腹部區域施用用丙酮和橄欖油以2：1的體積比的混合溶劑稀釋至0.4%的二十五（25） μ L的DNFB溶液以產生致敏作用。在致敏作用後4天，在第一天，向小鼠的右耳廓施用用丙酮和橄欖油以2：1的體積比的混合溶劑稀釋至0.2%的20 μ L的DNFB溶液以誘發皮炎。在誘發皮炎後8小時，將包含該測試化合物的給藥溶液（10 mL/kg）口服地給予至小鼠。在誘發皮炎後的當天，使用測厚儀測量小鼠的右耳廓厚度以評估該測試化合物的作用。

表5顯示了該測試化合物對耳腫脹的抑制活性（%）。注意，表5中的參考實例1係化合物 (XIX)。

【0185】 [表5]

實例	對耳腫脹的抑制活性 (%)
7	61.6
10	52.9
15	17.4
參考實例1	22.3

【0186】 測試實例4在模型小鼠中對腸炎的評估

一般而言，已知腸道長度在腸炎期間較短（Maxwell, J.R.等人，Curr. Protoc. Pharmacol. [現代藥理學試驗方案] 第5章：第5.58單元，2009）。測量腸炎模型中的腸道長度以評估該測試化合物的效果。

將測試化合物添加至0.5%羧甲基纖維素溶液以便具有0.1 mg/mL的終濃度，從而製備包含該測試化合物的給藥溶液。所使用的半抗原係4-乙氧基亞甲基-2-苯基嘓唑-5-酮（OXA，西格瑪奧德里奇公司（SIGMA-ALDRICH））。

向6-10週齡的BALB/c雄性小鼠（查理斯河（Charles River））的剃光的腹部區域施用用乙醇稀釋至0.3%的一百（100） μ L的OXA溶液以產生致敏作用。在致敏作用後5天，將OXA直腸內給予以誘發腸炎反應。更具體地，將用於口服給藥的裝備有探測器的注射器插入藉由吸入濃度為4%-5%的異氟醚麻醉的小鼠的肛門，並且將50 μ L的用50%乙醇/50%蒸餾水的溶劑調節至1%的OXA溶液給予到直腸中。

在誘發腸炎前1小時和誘發腸炎後的當天，將包含該測試化合物的給藥溶液（10 mL/kg）口服給予（總共2次）至小鼠。在誘發腸炎後2天，將小鼠藉由頸椎脫位術安樂死，並隨後收集盲腸至肛門以使用尺規測量結腸和直腸的組合長度，從而評估該測試化合物的作用。

表6顯示了該測試化合物對腸縮短的抑制活性(%)注意。表6中的參考實例1係化合物(XIX)。

【0187】 [表6]

實例	對腸縮短的抑制活性 (%)
1	60.4
2	69.7
5	105.5
6	79.6
8	55.0
13	62.2
16	74.5
參考實例1	37.3

【0188】 測試實例5用於蟎抗原誘發的特應性皮炎的模型

已知藉由將蟎抗原施用於Nc小鼠誘發的皮炎模型表現出高度類似於人類特應性皮炎的臨床症狀和組織學發現 (Allergology International [國際過敏性學], 56, p 139-148 (2007))。觀察模型的皮炎狀況以評估該測試化合物對皮炎的效果。

<方法>

在異氟醚吸入麻醉下，將4 w/v% SDS溶液 (0.15 mL/小鼠) 第一次施用於8週齡雄性NC/NgaTndCrlj小鼠 (日本查理斯河實驗室公司 (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) 的背部區域和耳廓區域。在施用4 w/v% SDS溶液 (0.15 mL/小鼠) 後約3小時，將1 mL聚丙稀一次性注射器 (泰爾茂公司 (Terumo Corporation)) 裝滿Biostir AD (Biostir公司) 作為施用於背部區域和耳廓區域的蟎抗原軟膏劑 (0.1 mL/小鼠)。每2天或3天，藉由相同的方法，將4 w/v% SDS溶液 (0.15 mL/小鼠) 和Biostir AD總共施用8次 (包括初次施用) 以誘發皮炎。

誘發皮炎後，觀察施用位點的皮膚狀況（除瘙癢行為外的評價），並且基於人類特應性皮炎的臨床症狀的評估標準對下述皮炎發現1)至5)進行評分。注意，皮炎發現1)至5)的分數有：0：無症狀；1：輕度；2：中度；以及3：重度。每個個體的皮炎分數係皮炎發現1)至5)的總和。隨機地進行分組（每組15隻小鼠）以致於每組具有基本上相同（無統計學顯著差異）的平均皮炎分數（總共）和平均體重。

從進行分組當天起14天，每天一次（總共14次）向小鼠口服給予包含測試化合物的給藥溶液（10 mL/kg）。給藥溶液係包含10 mmol/L氫氧化鈉的0.5%羧甲基纖維素溶液，並且製成具有0.3、1或3 mg/mL的測試化合物濃度的3種溶液。在開始給藥後的分組當天（第0天）、4天、7天、11天和14天的早上，對於他所有病例觀察在蟎抗原給予位點的皮膚狀況以便對皮炎發現再次進行評分。

表7顯示了在開始給藥後0天、4天、7天、11天和14天的分數。

<皮炎發現>

1) 瘙癢行為：觀察行為2分鐘，在此期間觀察誘發位點處的瘙癢行為。

0：無症狀：誘發位點處無瘙癢行為的狀況

1：輕度：連續瘙癢行為在此期間看到2次或更多次，但累計不超過約1分鐘。

2：中度：行為超過約1分鐘但累計不超過約1.5分鐘。

3：重度：連續瘙癢行為累計超過約1.5分鐘或持續2分鐘。

2) 發紅-出血：在誘發位點處觀察到發紅和出血症狀。

0：無症狀：在誘發位點處無發紅或出血症狀的狀況。

1：輕度：在誘發位點處鑒定出發紅和出血症狀或沒有鑒定出由連續抓撓引起的出血的局部狀況。

2：中度：鑒定出分散在誘發位點周圍的發紅和出血症狀或局部鑒定出由連續抓撓引起的發紅和出血症狀的狀況。

3：重度：在整個誘發位點鑒定出發紅和出血症狀或連續抓撓遍佈於廣範圍的發紅和出血症狀的狀況。

3) 腫脹：對耳廓誘發位點進行定量觀察。

0：無症狀：對右耳廓或左耳廓沒有鑒定出增厚的狀況。

1：輕度：右耳廓或左耳廓有輕微增厚的狀況。

2：中度：雙耳廓明顯增厚和浮腫的狀況。

3：重度：雙耳廓鑒定出明顯增厚、浮腫和變形並且當用手指觸摸時感覺發硬的狀況。

4) 抓痕-組織缺損：在誘發位點處觀察到抓痕和組織缺損症狀。

0：無症狀：在誘發位點處沒有鑒定出抓痕或組織缺損的狀況。

1：輕度：在誘發位點鑒定出局部抓痕和組織缺損、或者鑒定出非連續性抓痕但是沒有鑒定出組織缺損的狀況。

2：中度：鑒定出分散在誘發位點周圍的抓痕和組織缺損、或者鑒定出小規模的連續抓痕但是沒有鑒定出組織缺損的狀況。

3：重度：在整個誘發位點鑒定出抓痕和組織缺損症狀、或者連續抓痕遍佈於廣範圍並鑒定出組織缺損的狀況。

5) 痂形成-乾燥：在誘發位點處觀察到痂形成和乾燥症狀。

0：無症狀：在誘發位點處沒有痂形成或乾燥症狀的狀況。

1：輕度：在誘發位點處鑒定出局部痂形成和乾燥症狀並且在誘發位點處鑒定出輕微皮膚發白和角質剝落的狀況。

2：中度：分散在周圍的痂形成和乾燥症狀、或者在誘發位點處可清晰鑒定的角質剝落的狀況。

3：重度：鑒定出痂形成和乾燥症狀、或者在整個誘發位點可清晰鑒定的角質剝落的狀況。

【0189】 [表7]

評估日期（開始給藥後）	0	4	7	11	14	
運載體	9.8 ± 0.5	9.5 ± 0.5	9.4 ± 0.6	8.1 ± 0.8	8.2 ± 0.8	
實例10	3 mg/kg	9.7 ± 0.5	9.1 ± 0.5	8.6 ± 0.7	6.7 ± 0.7	5.4 ± 0.7
	10 mg/kg	9.3 ± 0.6	8.6 ± 0.9	7.7 ± 0.8	7.1 ± 1.0	5.9 ± 0.9
	30 mg/kg	9.3 ± 0.6	8.7 ± 0.7	7.8 ± 0.8	6.5 ± 0.8	5.0 ± 0.8

【0190】 測試實例6由帶狀剝離誘發的皮膚屏障破壞的小鼠模型

使用由帶狀剝離誘發的皮膚屏障破壞的模型評估測試化合物對皮膚屏障功能的效果。經皮失水（TEWL）係皮膚屏障功能的評估指示物（Journal of Investigative Dermatology [研究型皮膚病學雜誌]，126，p 2074-2086（2006））。

<方法>

對7週齡雄性Hos: HR-1小鼠（星野試驗動物公司（Hoshino Laboratory Animals, Inc.））進行測試（對於每個處理n = 10）。對於口服給藥，如下製備具有不同濃度的測試化合物溶液。

(1) 使用含有1.7 mmol/L氫氧化鈉的0.5%甲基纖維素溶液製備測試化合物溶液使得測試化合物濃度為1 mg/mL。

(2) 將在(1)中製備的測試化合物溶液用0.5%甲基纖維素溶液稀釋以製備測試化合物溶液使得測試化合物的濃度為0.3 mg/mL。

在給予測試化合物之前測量TEWL（稱為TEWL[前]）。在測量TEWL[前]之後，口服給予如在(1)或(2)中所調整的測試化合物溶液（劑量：10 mL/kg）。在測試化合物給予後1小時，藉由帶狀剝離處理破壞小鼠腹部區域的皮膚屏障。測量就在帶狀剝離後的TEWL和在帶狀剝離後1小時的TEWL（分別稱為TEWL[0小時]、TEWL[1小時]）。根據以下公式計算屏障恢復%。

屏障恢復%

$$= \{(\text{TEWL}[0\text{小時}] - \text{TEWL}[1\text{小時}] / (\text{TEWL}[0\text{小時}] - \text{TEWL}[\text{前}]))\} * 100$$

將結果表示為屏障恢復%的平均±標準差。對於統計學分析，使用鄧尼特（Dunnett's）多重比較檢驗，並且將 $p < 0.05$ 確定為統計學顯著差異。

<結果>

表8顯示了結果。給予本發明的化合物增加了屏障恢復%。結果表明本發明的化合物在皮膚屏障破壞模型中的有效性。

【0191】 [表8]

處理		屏障恢復%
運載體		13.1 ± 3.0
實例10	3 mg/kg	24.2 ± 8.1
	10 mg/kg	53.5 ± 4.9*

* $p < 0.05$ ，相對於運載體（鄧尼特檢驗）

工業實用性

【0192】 如上所述，根據本發明的吡唑并[1,5-a]嘓啶化合物或其藥學上可接受的鹽具有PAR2抑制作用。此外，根據本發明的化合物證明了對PAR2依賴性唾液分泌的抑制作用以及對在小鼠上與皮炎相關的耳廓腫脹的抑制活性。因此，根據本發明的化合物具有被用作用於涉及PAR2的炎性皮膚疾病（例如特應

性皮炎、接觸性皮炎、皮膚濕疹、牛皮癬和干性皮膚皮炎)的治療劑的潛力。而且，根據本發明的化合物證明了在小鼠腸炎模型中對腸縮短的抑制作用。因此，根據本發明的化合物還具有被用作用於涉及PAR2的炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病和傳染性腸炎)的治療劑的潛力。

序列表

序列表

<110> 衛材R&D管理有限公司 (Eisai R&D Management Co. Ltd.)
<120> 吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物

<130> FP17-0171-00

<150> JP2016-169507

<151> 2016-08-31

<160> 2

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> PAR2激動劑

<400> 1

Val Lys Gly Ile Leu Ser
1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> PAR2激動劑

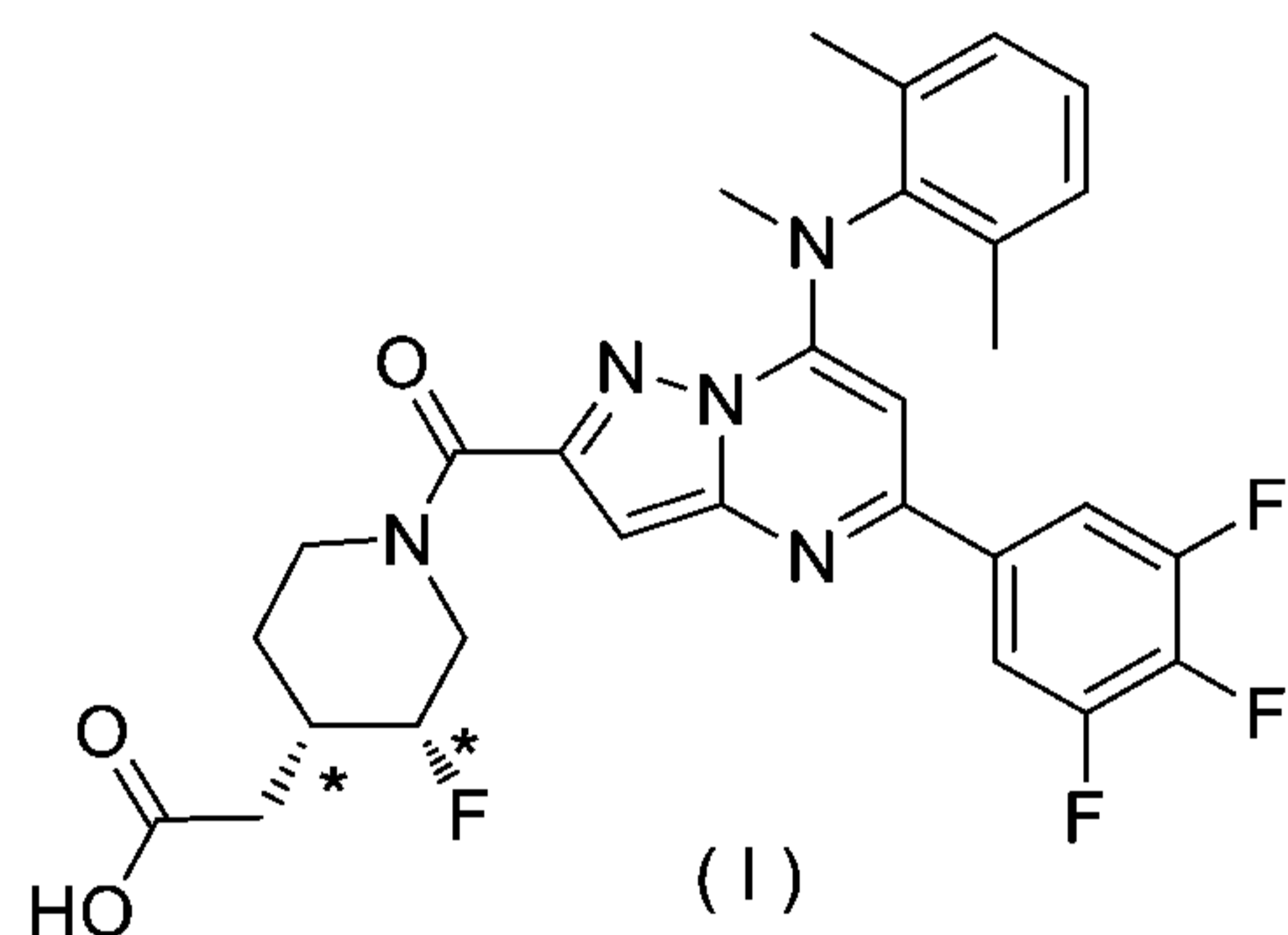
<400> 2

Leu Arg Gly Ile Leu Ser
1 5

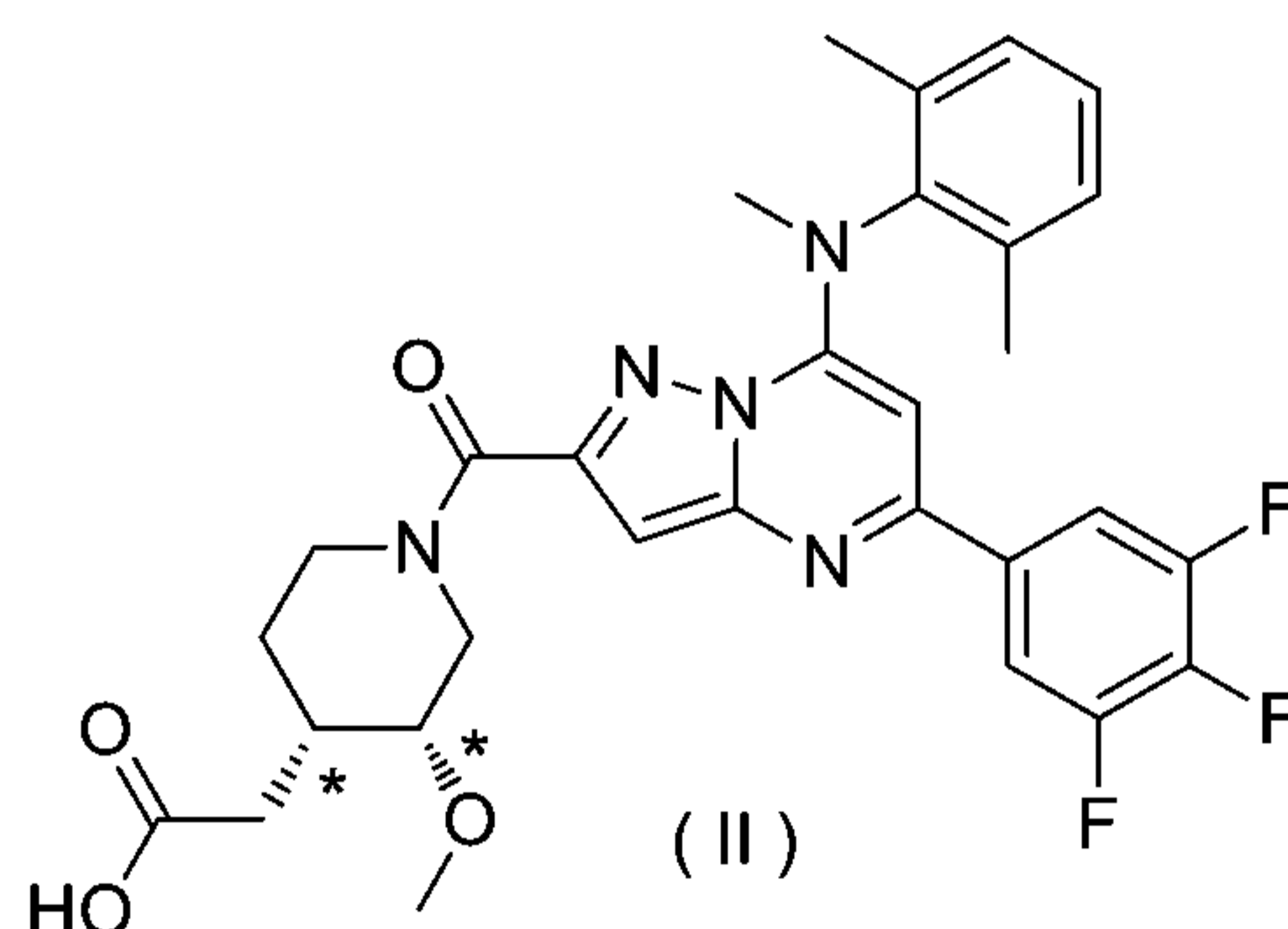
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種化合物或其藥學上所容許之鹽，該化合物係選自以下之群中：

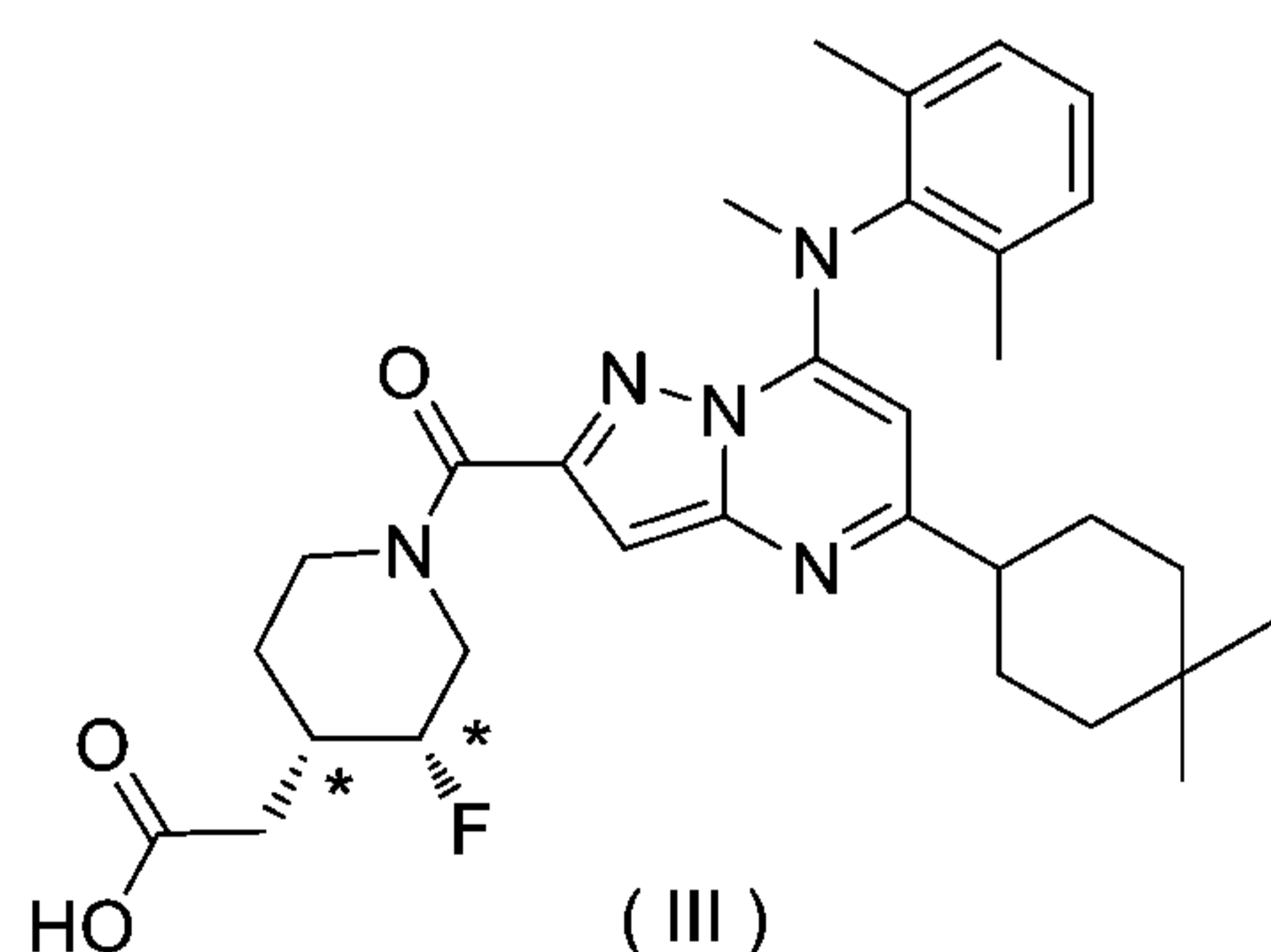
由化學式 (I) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸



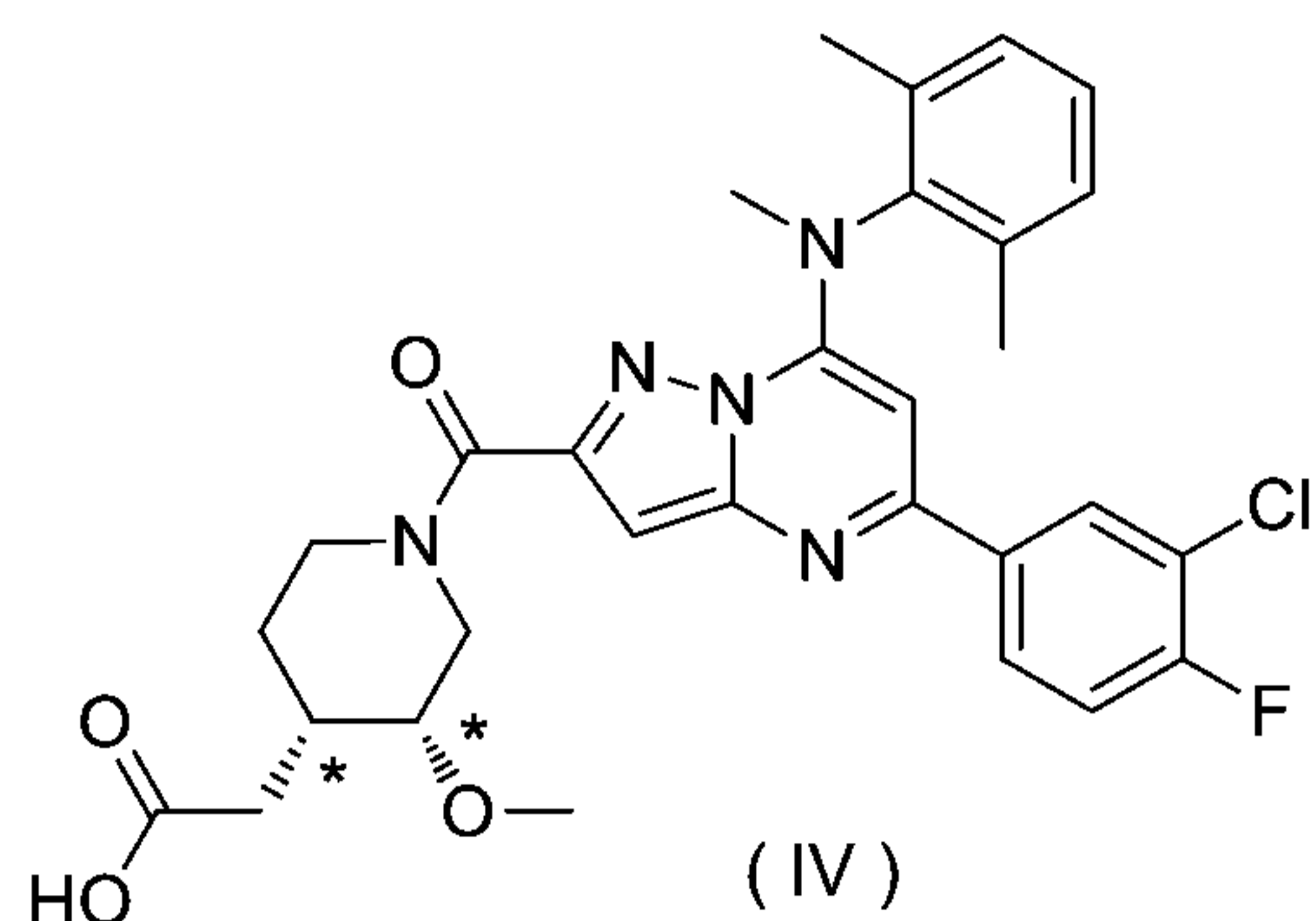
由化學式 (II) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸



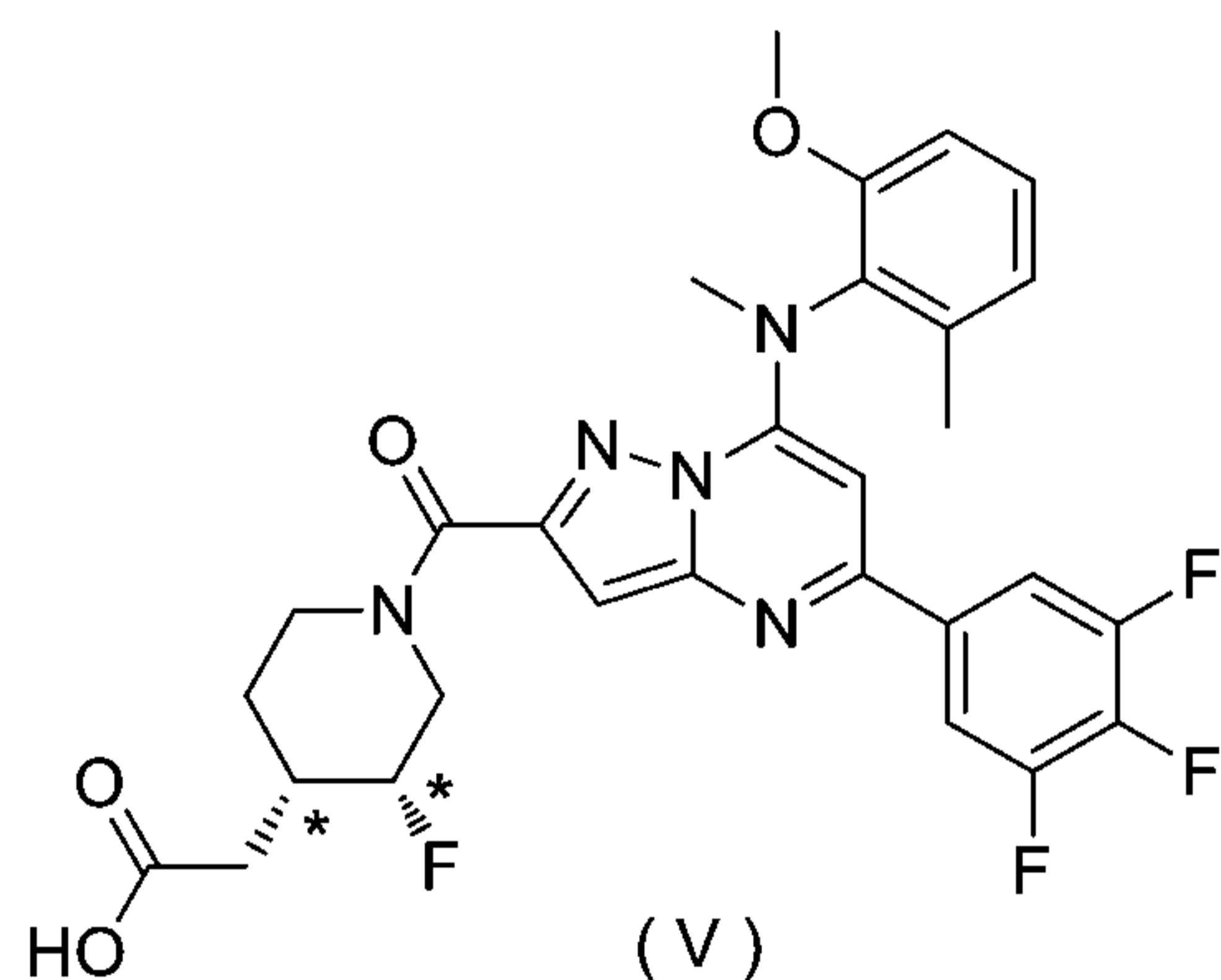
由化學式 (III) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4,4-二甲基環己基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸



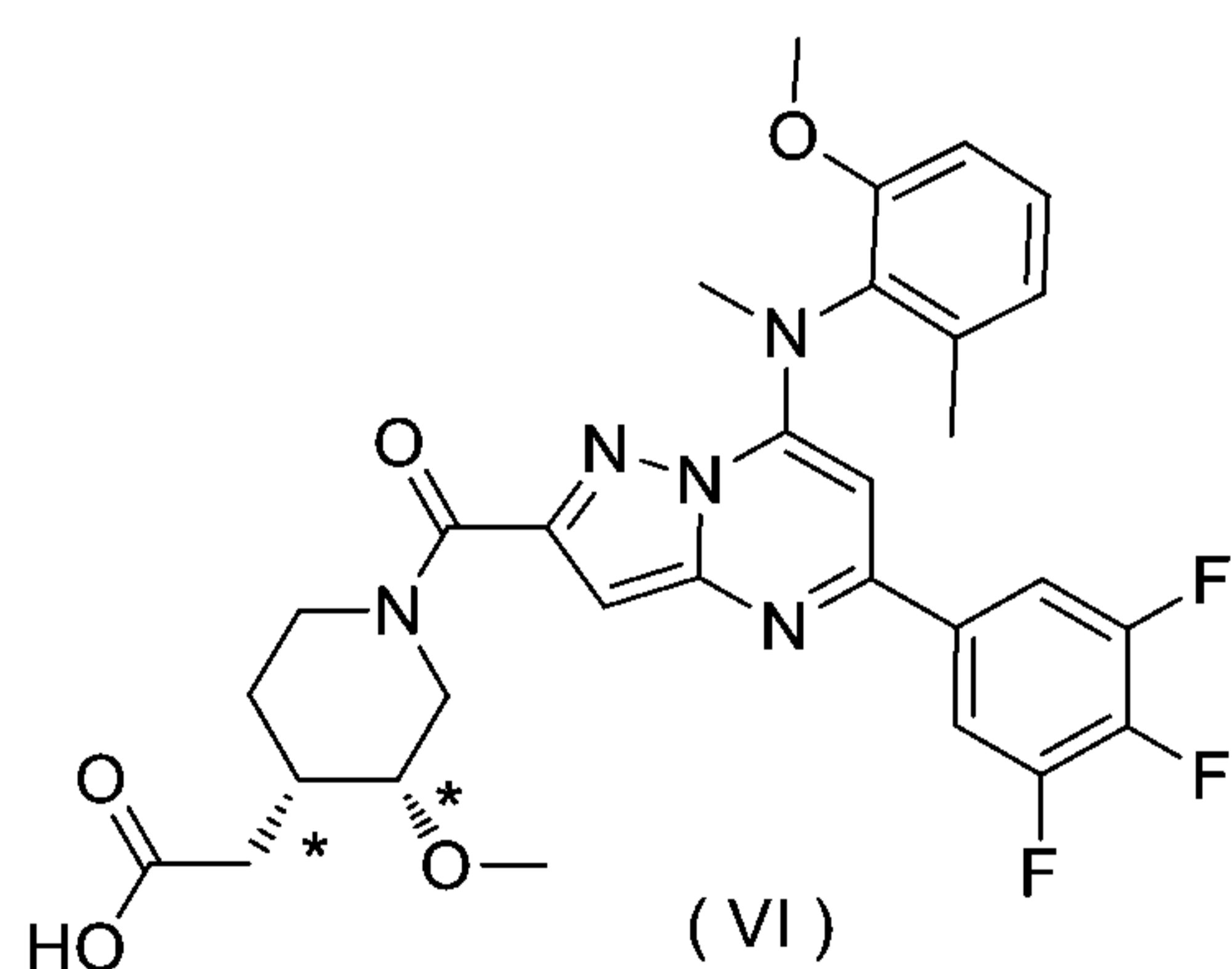
由化學式 (IV) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(3-氯-4-氟苯基)-7-((2,6-二甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸



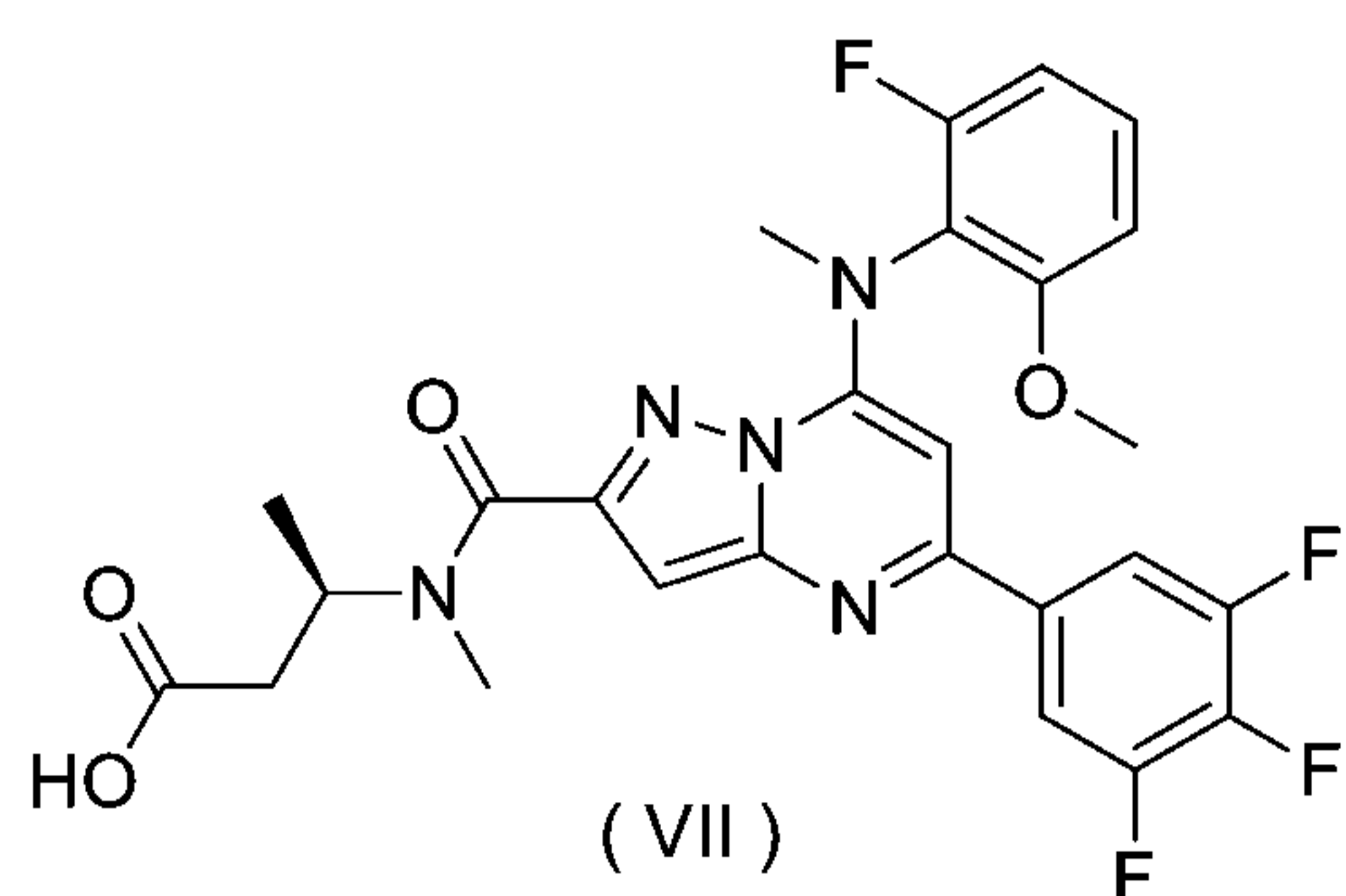
由化學式 (V) 表示的2-((3R*,4S*)-3-氟-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸



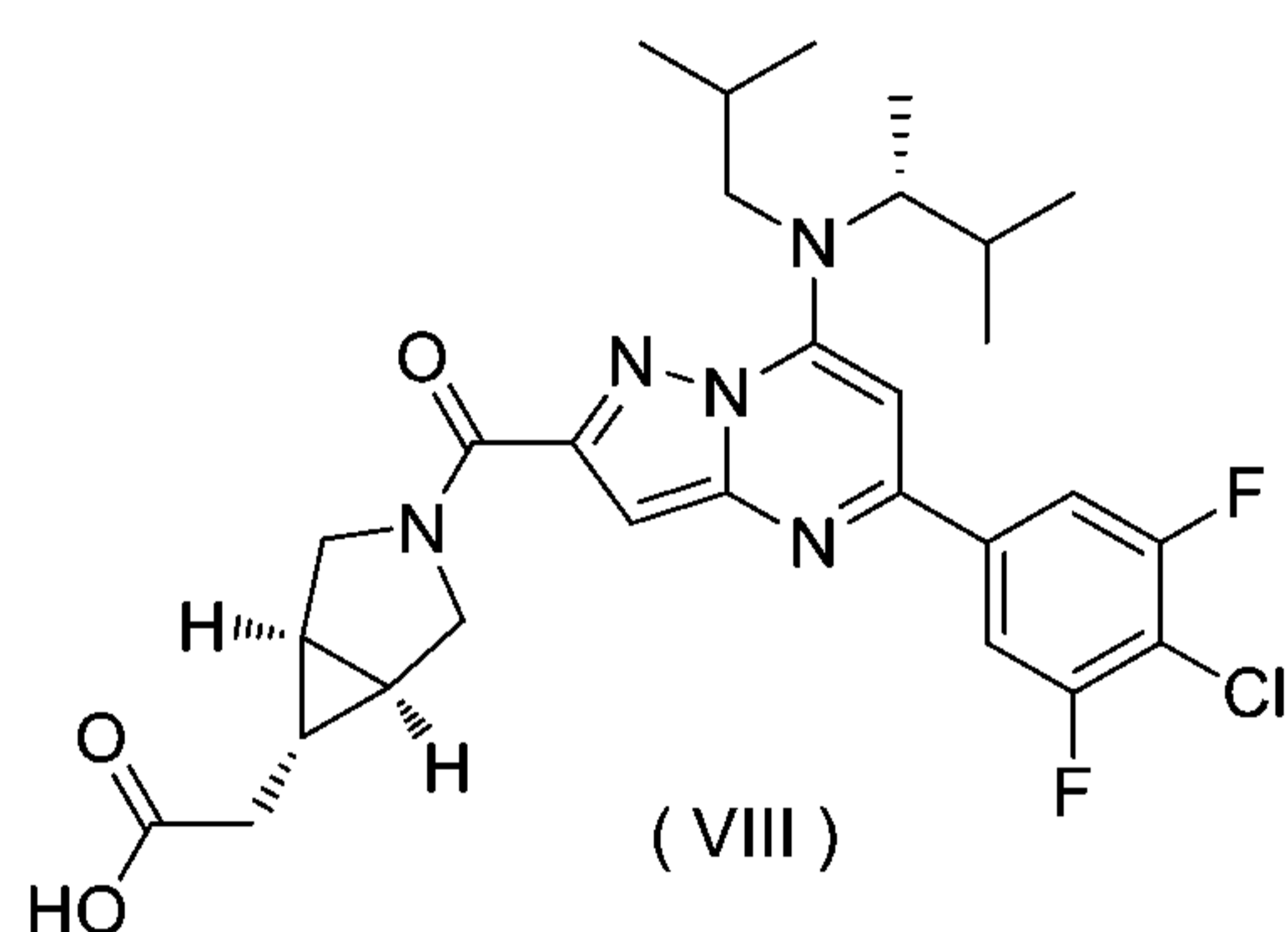
由化學式 (VI) 表示的2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸



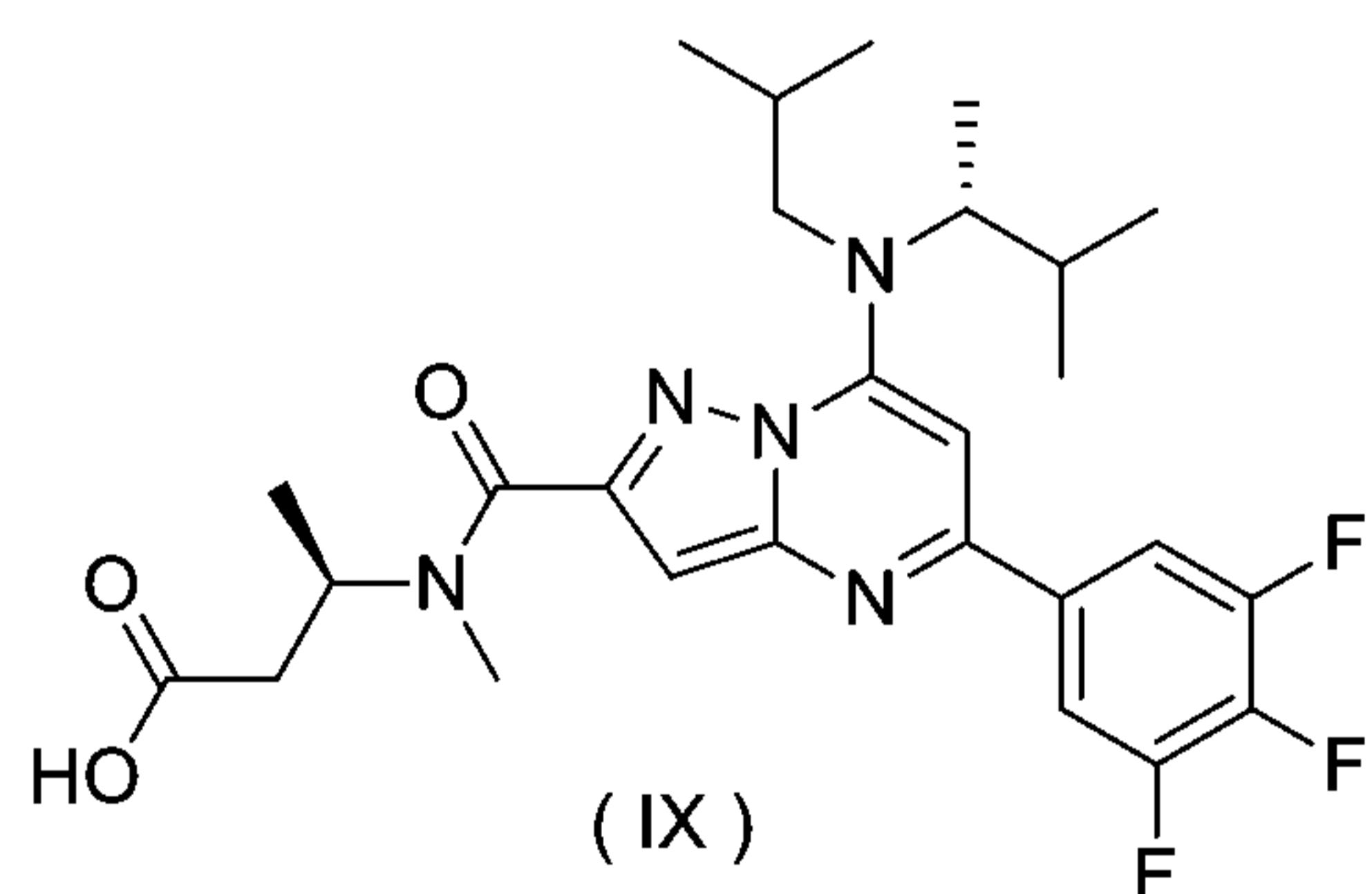
由化學式 (VII) 表示的(R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸



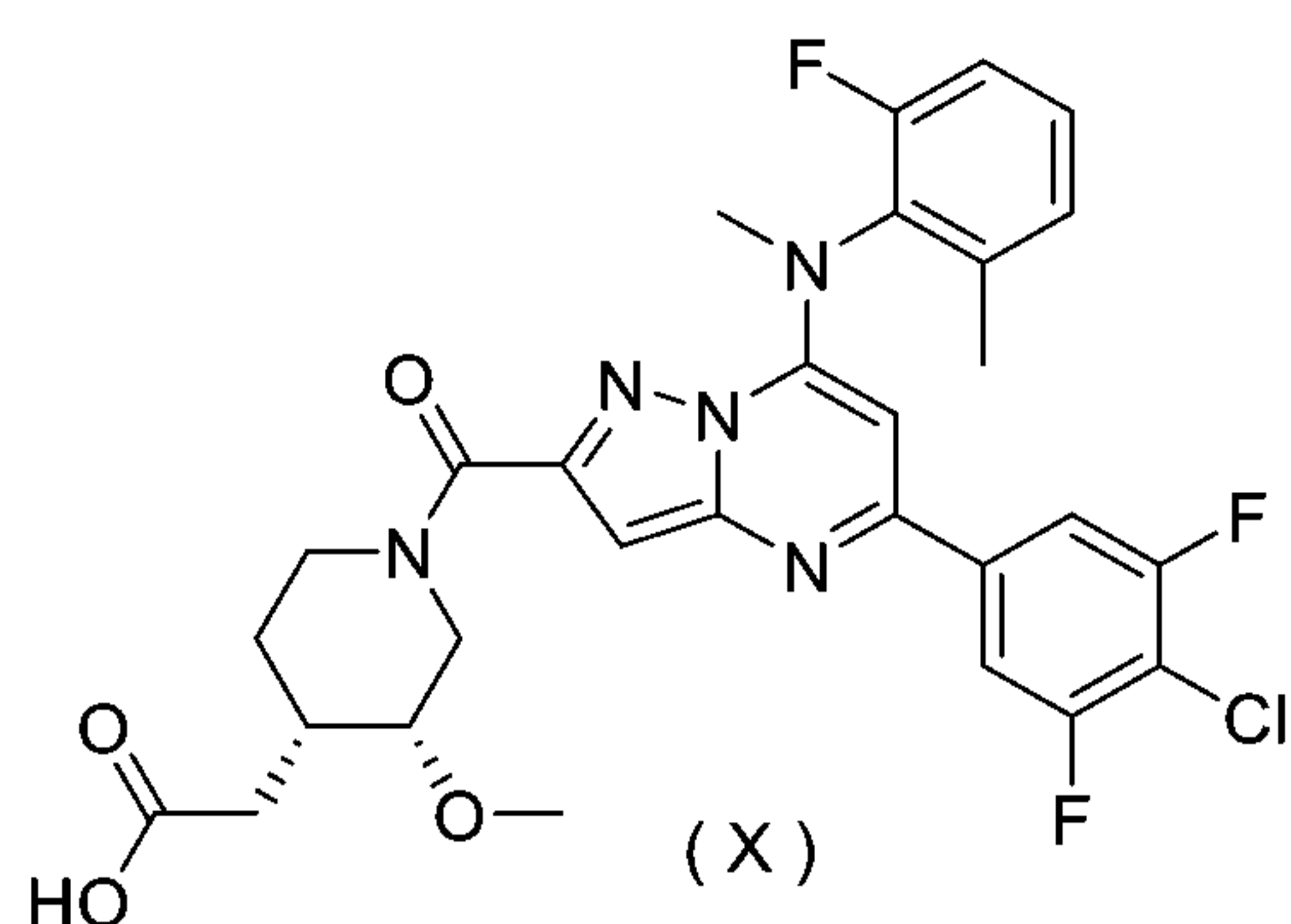
由化學式 (VII) 表示的2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸



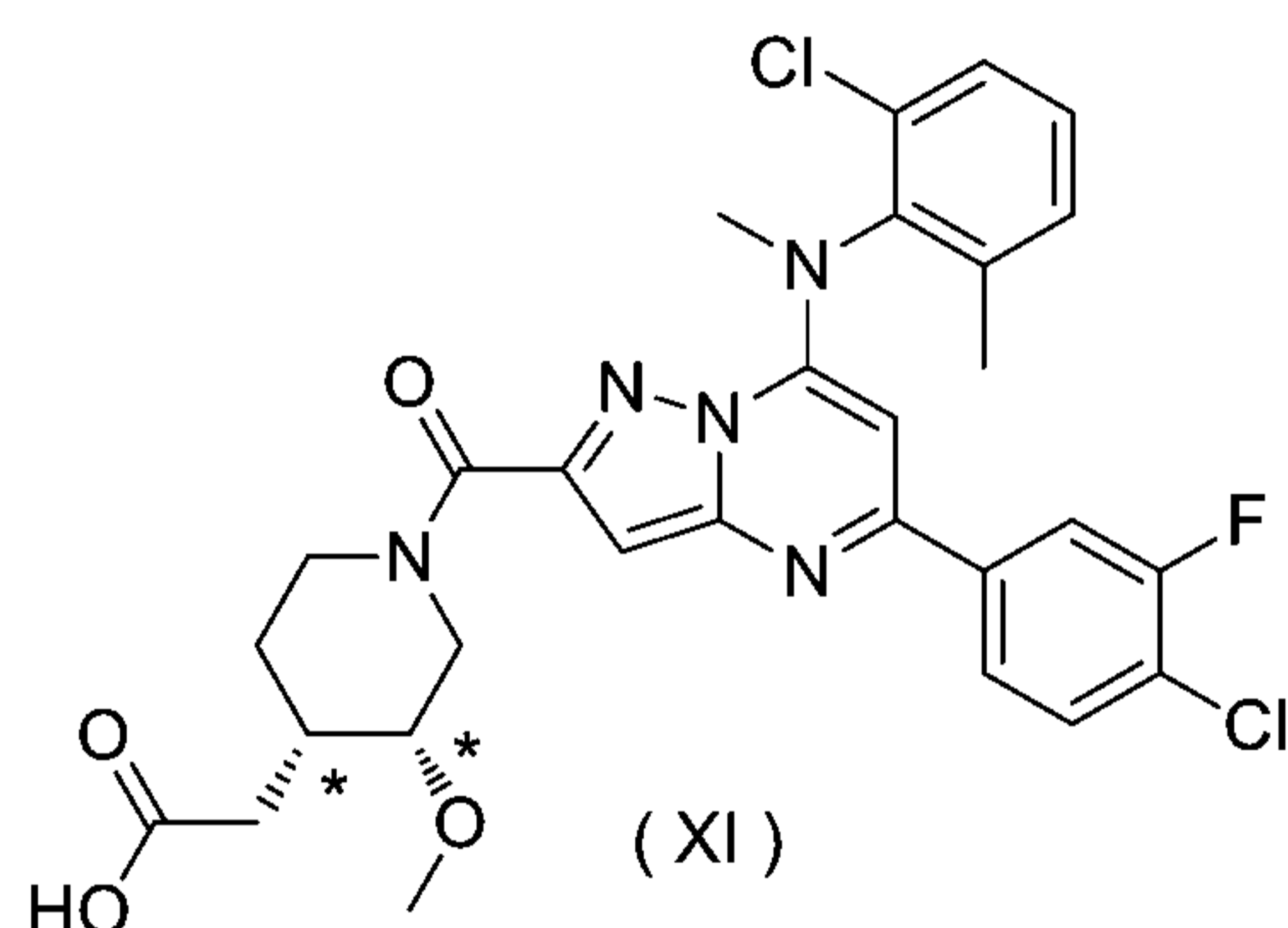
由化學式 (IX) 表示的(R)-3-(7-(異丁基((R)-3-甲基丁烷-2-基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸



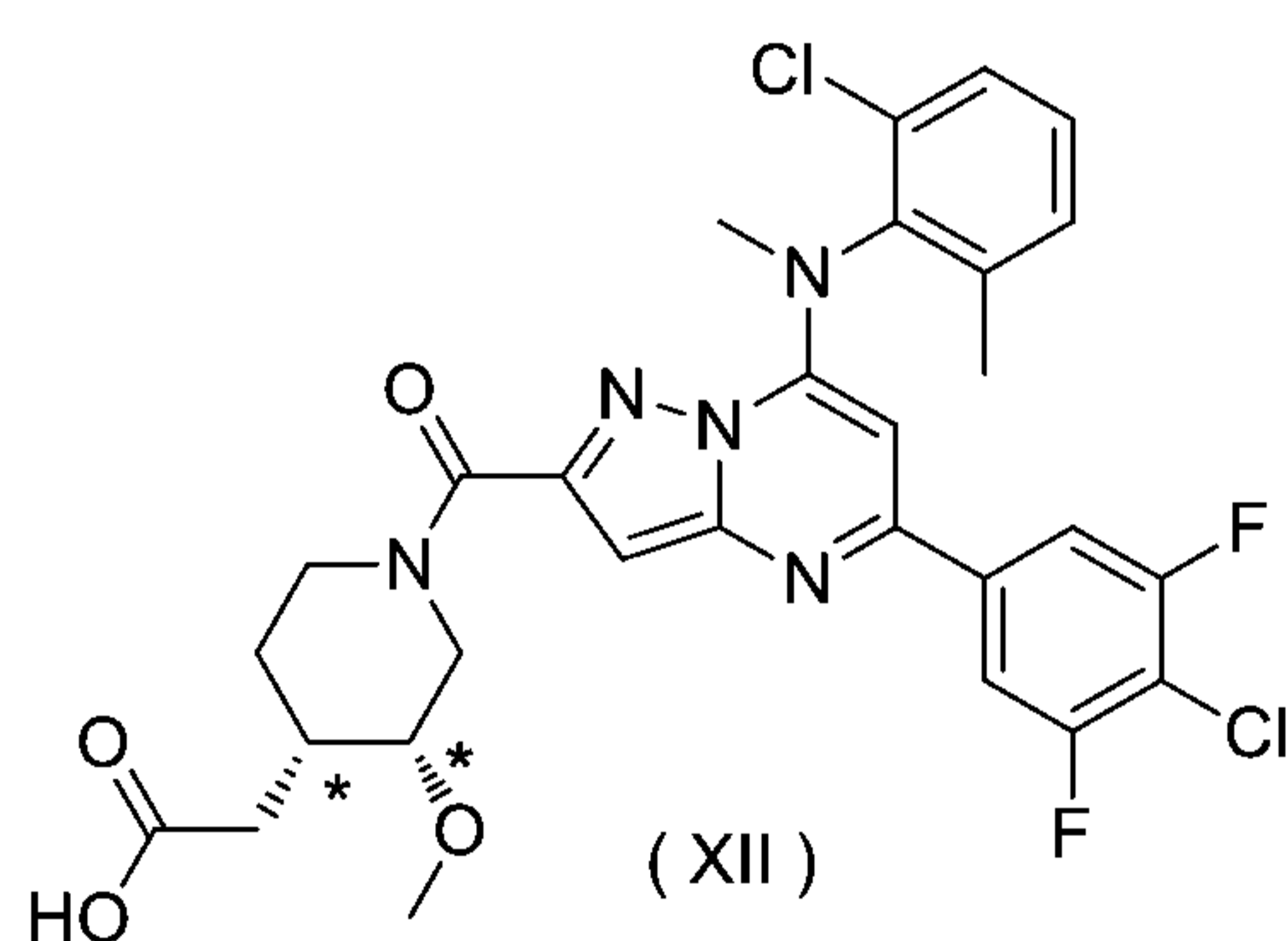
由化學式 (X) 表示的2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸



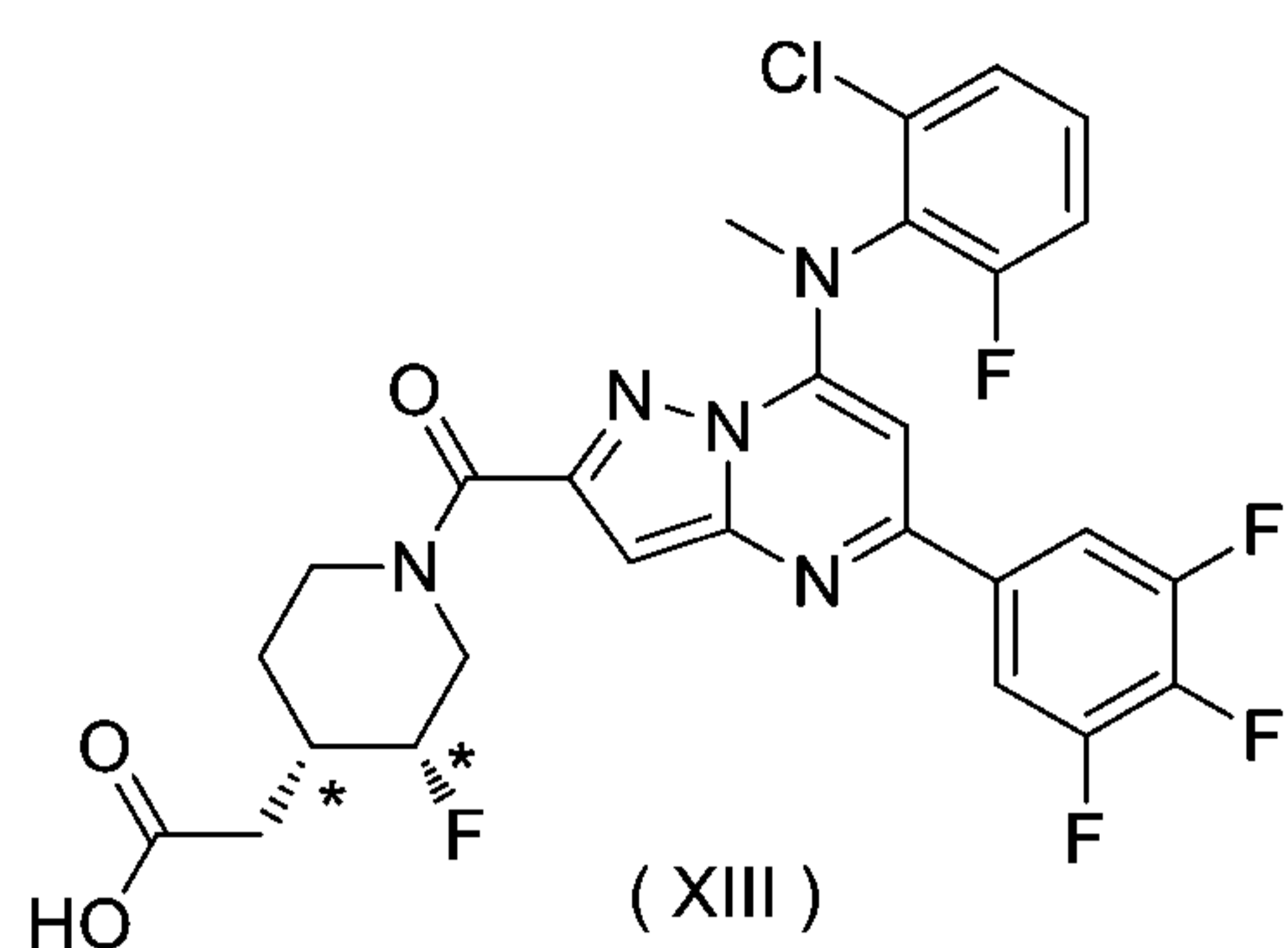
由化學式 (XI) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3-氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸



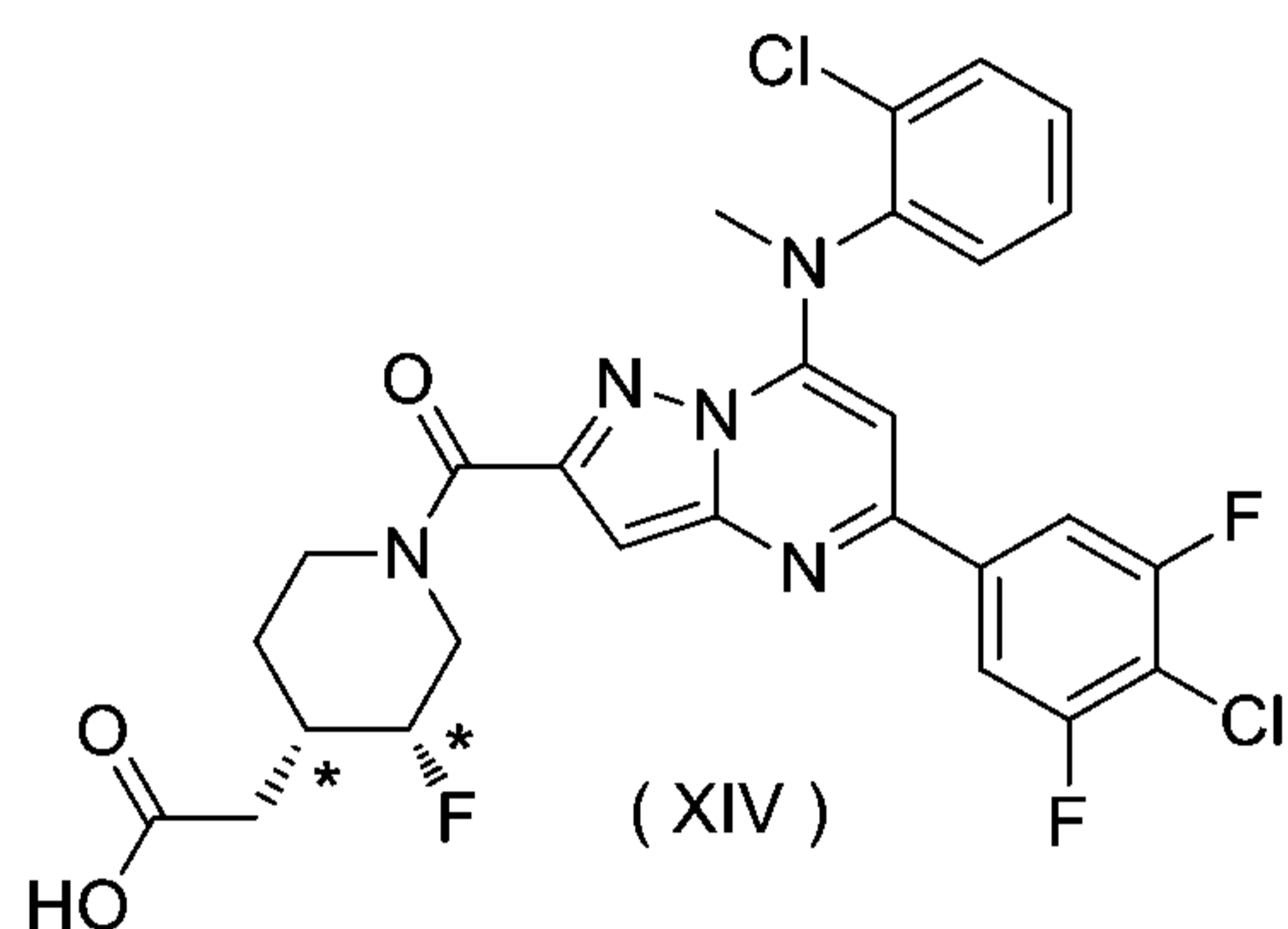
由化學式 (XII) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸



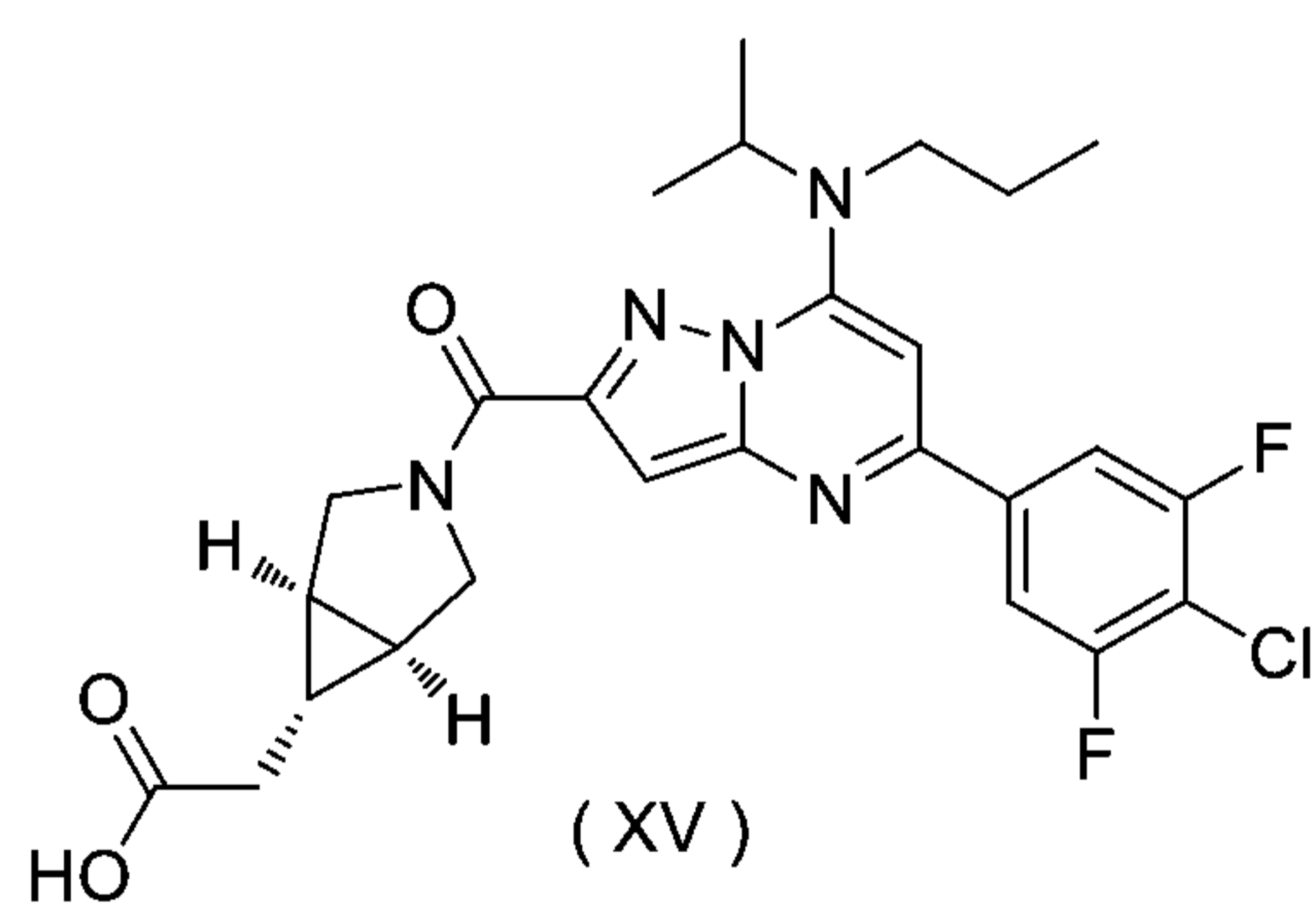
由化學式 (XIII) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸



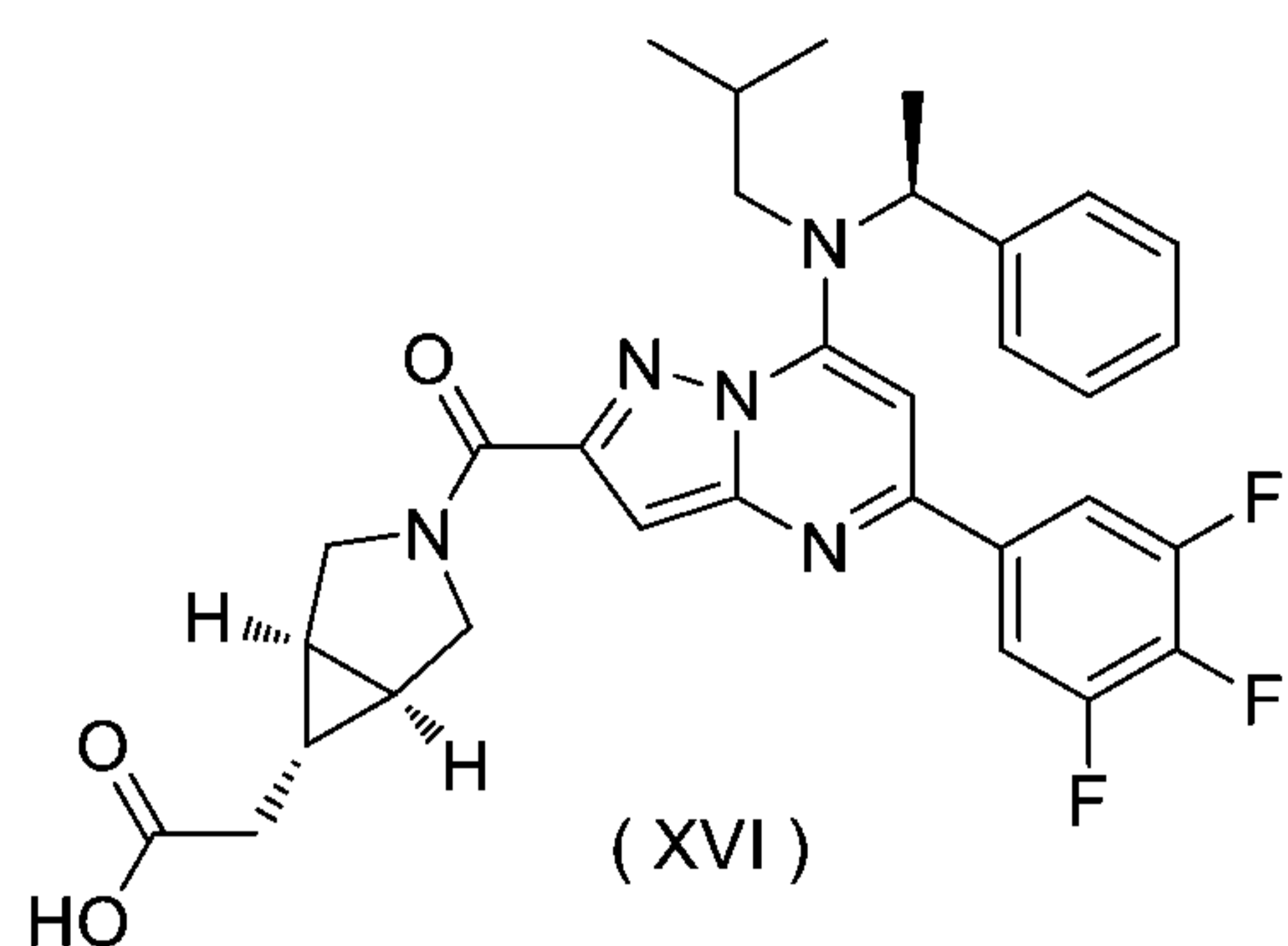
由化學式 (XIV) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氯苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氟哌啶-4-基)乙酸



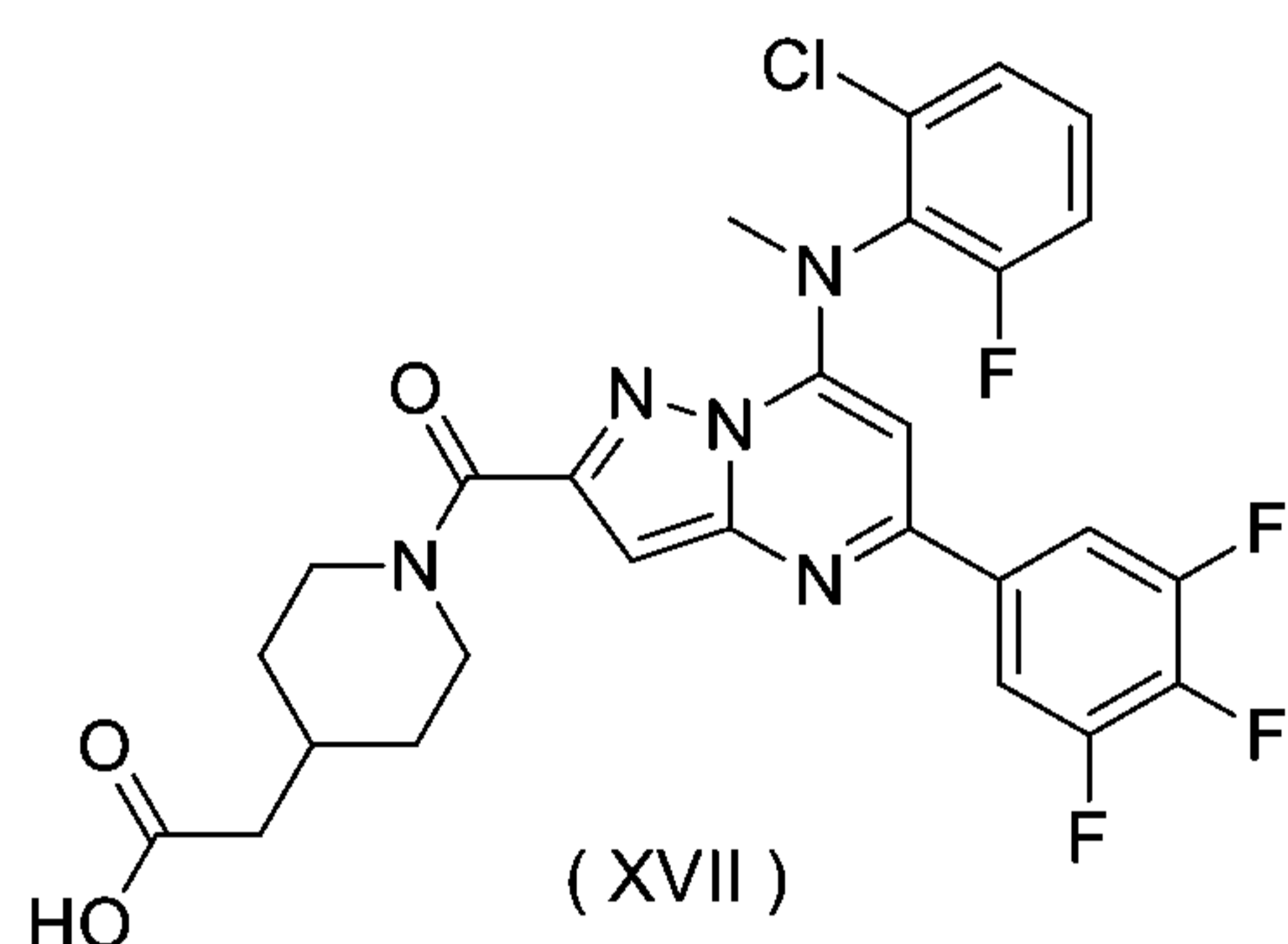
由化學式 (XV) 表示的2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸



由化學式 (XVI) 表示的2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(7-(異丁基((S)-1-苯基乙基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸

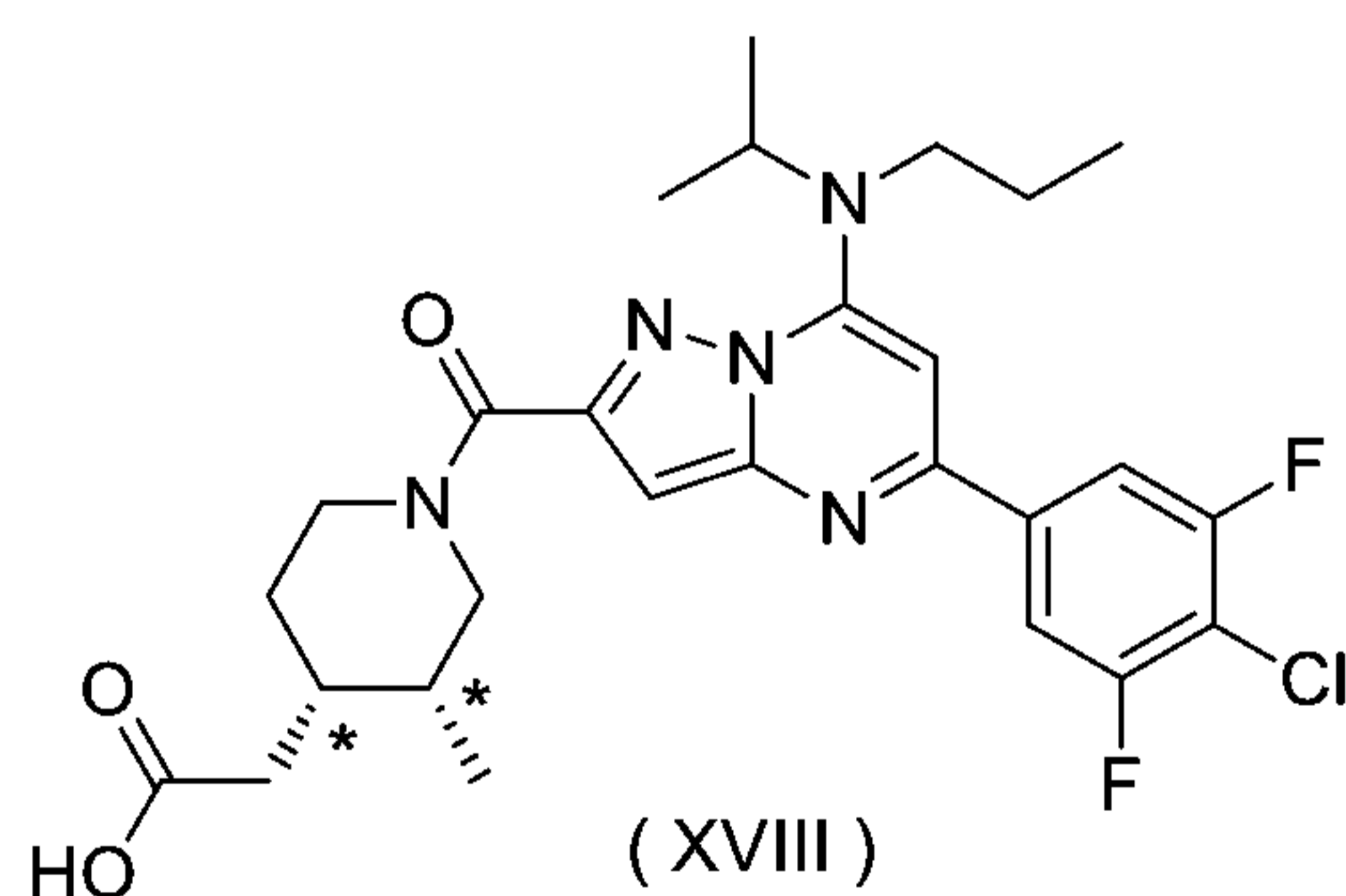


由化學式 (XVII) 表示的2-(1-(7-((2-氯-6-氟苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸

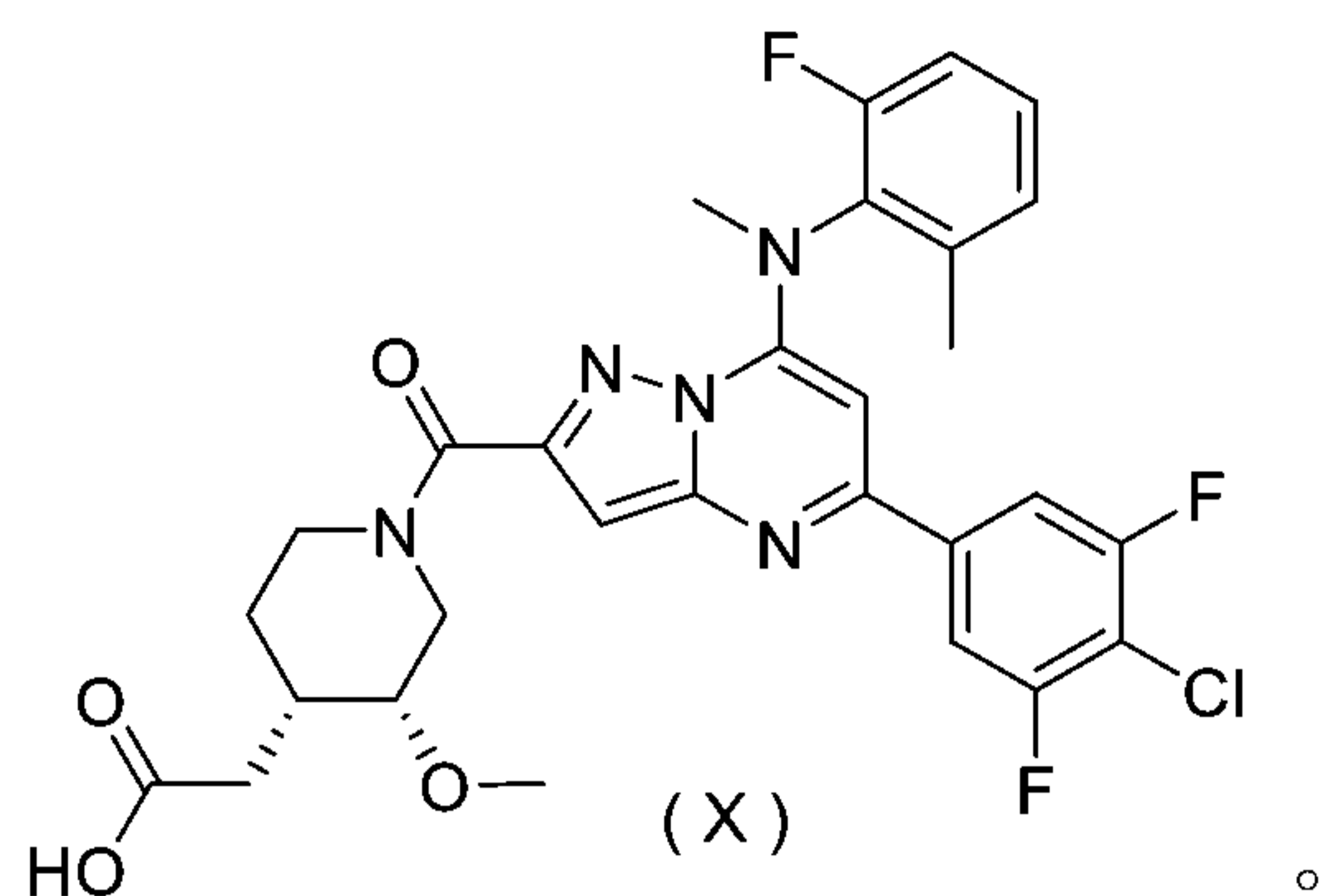


以及

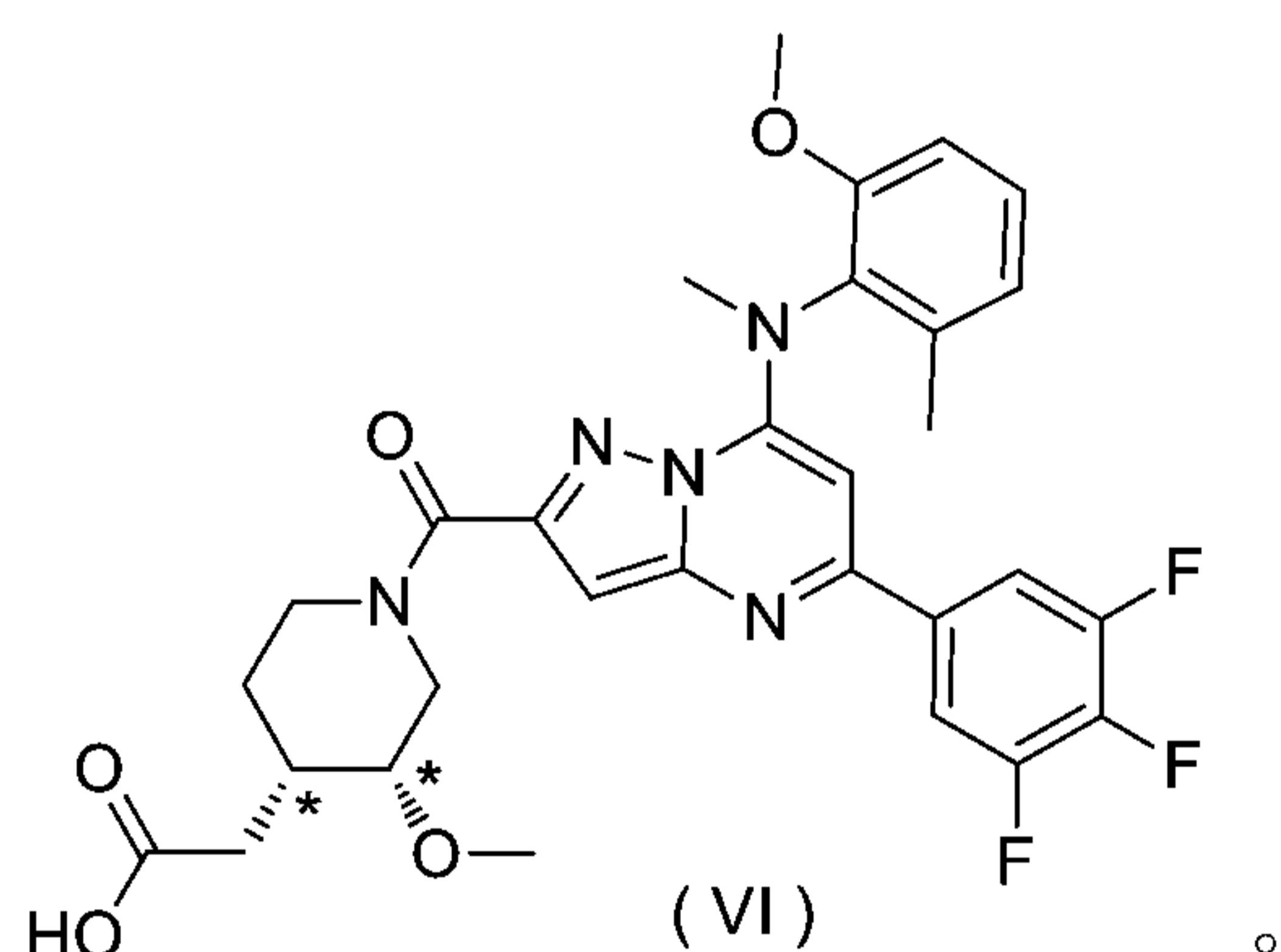
由化學式 (XVIII) 表示的2-((3R*,4S*)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸



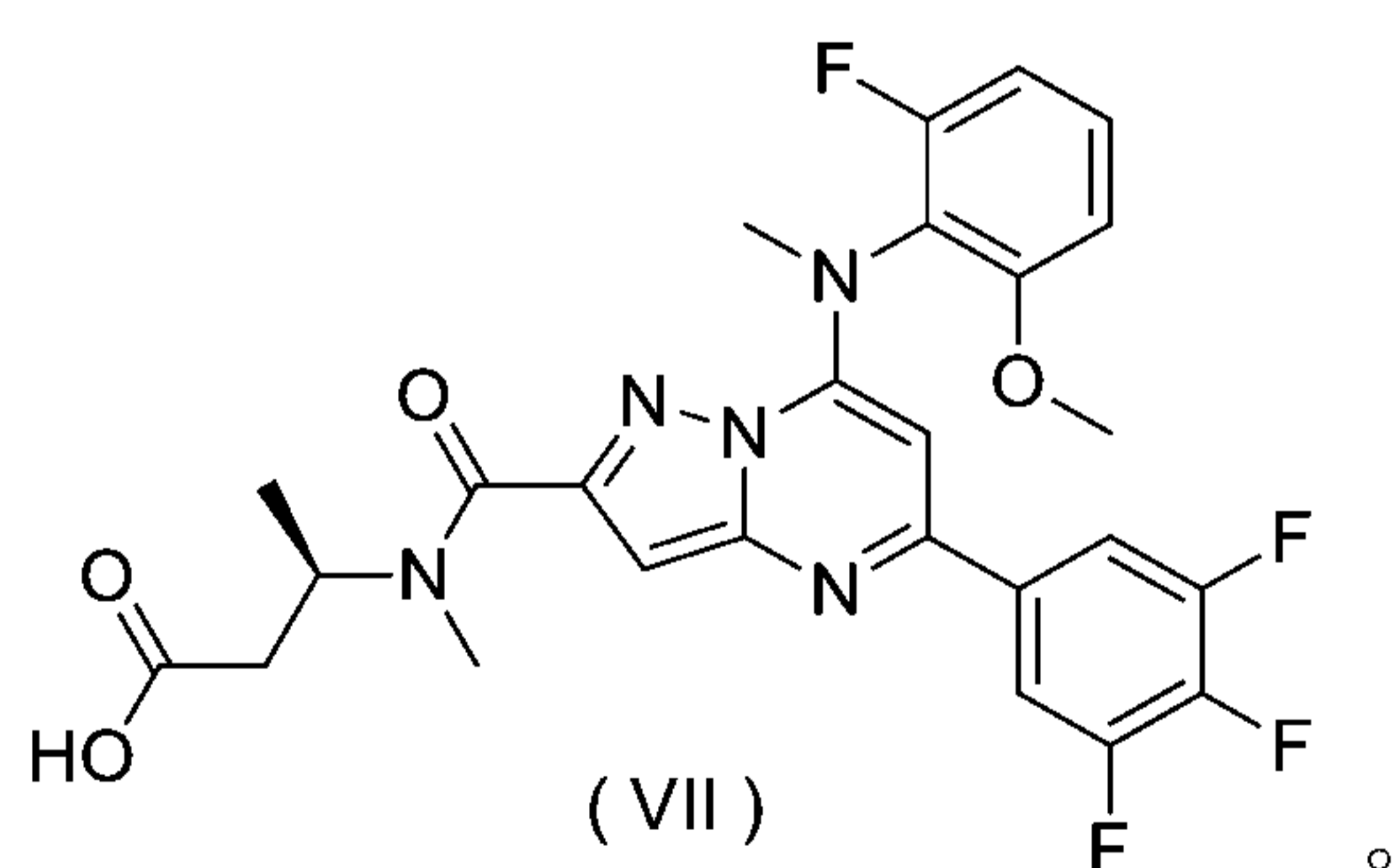
【第2項】 一種化合物或其藥學上可接受的鹽，該化合物係下述化學式(X)表示的2-((3R,4S)-1-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-((2-氟-6-甲基苯基)(甲基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-甲氧基哌啶-4-基)乙酸



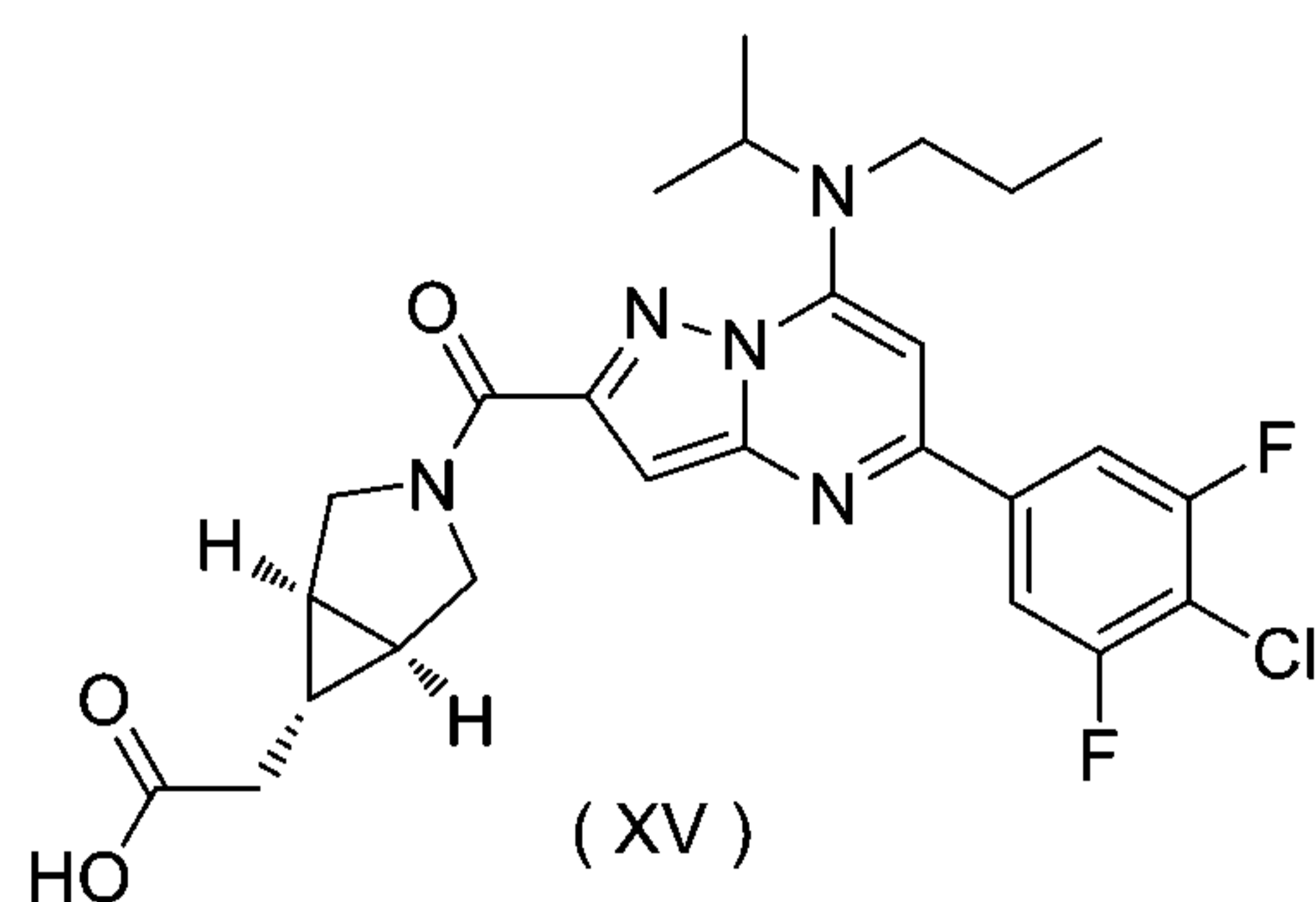
【第3項】 一種化合物或其藥學上可接受的鹽，該化合物係下述化學式(VI)表示的2-((3R*,4S*)-3-甲氧基-1-(7-((2-甲氧基-6-甲基苯基)(甲基)胺基)-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸



【第4項】 一種化合物或其藥學上可接受的鹽，該化合物係下述化學式(VII)表示的(R)-3-(7-((2-氟-6-甲氧基苯基)(甲基)胺基)-N-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醯胺)丁酸



【第5項】 一種化合物或其藥學上可接受的鹽，該化合物係下述化學式(XV)表示的2-((1 α ,5 α ,6 α)-3-(5-(4-氯-3,5-二氟苯基)-7-(異丙基(丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-6-基)乙酸



【第6項】 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1項至申請專利範圍第5項中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【第7項】 如申請專利範圍第6項所述之醫藥組成物，用於治療炎性皮膚病或炎性腸病。

【第8項】 如申請專利範圍第7項所述之醫藥組成物，其中該炎性皮膚病係特應性皮炎。

【第9項】 如申請專利範圍第7項所述之醫藥組成物，其中該炎性皮膚病係接觸性皮炎。

【第10項】 如申請專利範圍第7項所述之醫藥組成物，其中該炎性皮膚病係皮膚濕疹。

【第11項】 如申請專利範圍第7項所述之醫藥組成物，其中該炎性皮膚病係牛皮癬。

【第12項】 如申請專利範圍第7項所述之醫藥組成物，其中該炎性皮膚病係乾性皮膚皮炎。

【第13項】 如申請專利範圍第7項所述之醫藥組成物，其中該炎性腸病係潰瘍性結腸炎。

【第14項】 如申請專利範圍第7項所述之醫藥組成物，其中該炎性腸病係克羅恩氏病。

【第15項】 如申請專利範圍第7項所述之醫藥組成物，其中該炎性腸病係傳染性腸炎。