



(21)申請案號：098141555

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D473/34 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/18 美國

61/138,589

(71)申請人：美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：奧斯圖 彼得 查爾斯 ASTLES, PETER CHARLES (GB)；蓋迪特 羅莎貝拉

GUIDETTI, ROSSELLA (IT)；提德威 邁可 韋德 TIDWELL, MICHAEL WADE

(US)；霍林希德 尚恩 派翠克 HOLLINSHEAD, SEAN PATRICK (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2004/037823A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 0 頁

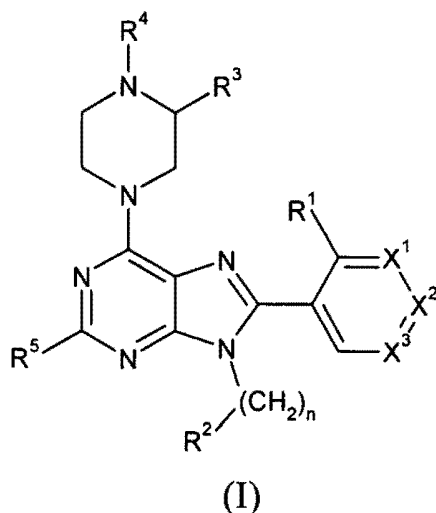
(54)名稱

嘌呤化合物

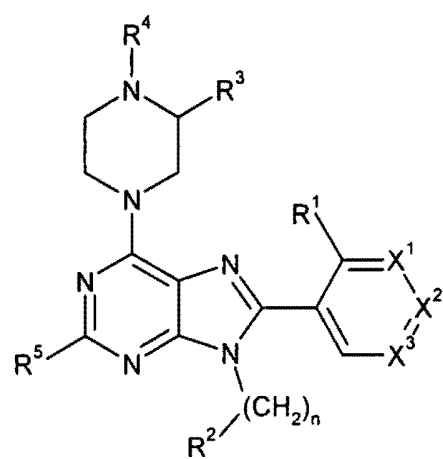
PURINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於一種下列通式化合物及醫藥組合物，其係用於治療疼痛：



A compound of the formula:



(I) ;

and pharmaceutical compositions for the treatment of pain.

六、發明說明：

【先前技術】

由於當前之經口藥劑存在相關之副作用，因此仍然需要發展用於治療疼痛之替代性療法。

大麻素受體CB₁與CB₂屬於G蛋白偶聯受體(GPCR)群組。CB₁受體同時表現於中樞系統及周邊系統，而CB₂主要表現於周邊系統，且大部份表現於免疫細胞及組織。

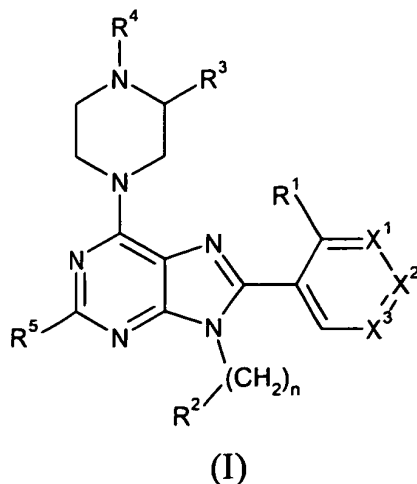
最近之文獻已概括說明CB₂受體之藥理學及治療潛力(Br. J. Pharmacol. (2008) 153, 319-334)，認為CB₂為治療疼痛(特定言之發炎性及神經病變性疼痛)之治療標靶。

CB₂促效劑(特定言之CB₂-選擇性促效劑)為治療疼痛提供標靶，且其產生之由中樞系統介導的副作用有限。

WO 2004/037823提供一種嘌呤化合物及其作為大麻素受體配位體(特定言之CB₁受體拮抗劑)上之用途。

【發明內容】

本發明提供一種下列通式化合物、或其醫藥上可接受的鹽：



其中，

R^1 係選自 H、F、Cl、 C_1 - C_2 烷基、 CF_3 、環丙基、 OCH_3 、 OCF_3 及 CN；

R^2 係選自四氫呋喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁烷-1-羧酸甲酯及四氫噻吩-1,1-二氧化物；

R^3 為 H 或與 R^4 組合，形成稠環吡咯啉-2-酮；

R^4 係選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 氟烷基、環丙基及 $COCH_3$ ；

R^5 係選自 H、 CH_3 及 CF_3 ；

n 為 0 或 1；

X^1 與 X^3 係獨立地選自 N、CH 及 CR^6 ；

X^2 係選自 CH 及 CR^6 ；

限定條件為 X^1 、 X^2 及 X^3 中僅有一者可不為 CH；

R^6 係選自 F、Cl、 CF_3 、 OCH_3 及 OCF_3 。

已發現本發明化合物於活體外係 CB_2 受體之促效劑。本發明之較佳化合物顯示比現有之 CB_2 促效劑更強之效力。本發明之更佳化合物為 CB_2 -選擇性促效劑。本發明之最佳化合物顯示比現有之 CB_2 促效劑更強之 CB_2 選擇性。

本發明提供一種包含本發明化合物、或其醫藥上可接受的鹽、及醫藥上可接受的稀釋劑或載劑之醫藥組合物。

本發明提供一種用於療法之通式 I 化合物，或其醫藥上可接受的鹽。本發明亦提供一種用於治療疼痛(特定言之骨關節疼痛)之通式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽。在本發明之另一態樣中，提供一種以通式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽於製造用於治療疼痛(特定言之骨關節疼

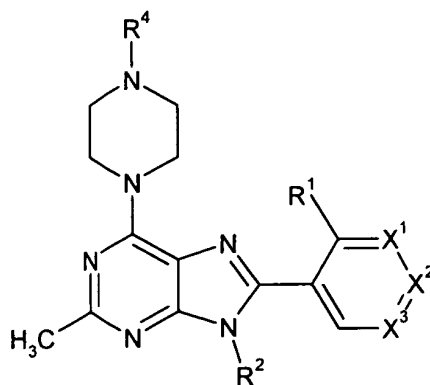
痛)之醫藥上的用途。

本發明提供一種治療疼痛之方法，其包含對有需要的人類或動物投與有效量之通式I化合物、或其醫藥上可接受的鹽。本發明亦提供一種治療骨關節疼痛之方法，其包含對有需要的人類或動物投與有效量之通式I化合物，或其醫藥上可接受的鹽。

本發明提供一種用於療法之醫藥組合物，其包含本發明化合物、或其醫藥上可接受的鹽。本發明提供一種用於疼痛(特定言之骨關節疼痛)之醫藥組合物，其包含本發明化合物、或其醫藥上可接受的鹽。

本發明化合物較佳用於治療疼痛，特定言之發炎性疼痛，更特定言之關節疼痛，最特定言之骨關節疼痛。

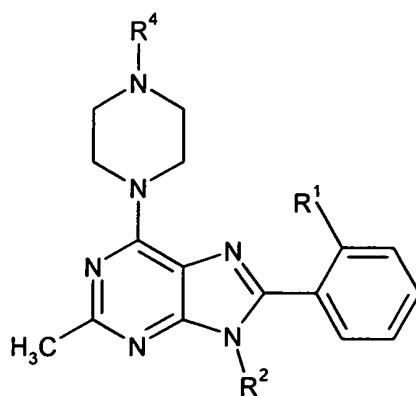
本發明化合物之較佳化合物種類為如下通式化合物、或其醫藥上可接受的鹽：



(II) ;

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X^1 、 X^2 及 X^3 為如文中定義。

本發明化合物之較佳化合物種類為如下通式化合物、或其醫藥上可接受的鹽：



(III)

其中 R^1 、 R^2 與 R^4 如文中定義。

以某些通式 I、II 或 III 化合物群組較佳。下列選項闡述該等較佳群組：

- 1) R^1 為 Cl、 C_1 - C_2 烷基、 CF_3 、環丙基或 OCF_3 ；
- 2) R^1 為 Cl、甲基或乙基；
- 3) R^1 為 Cl；
- 4) R^2 為四氫呋喃基或四氫吡喃基；
- 5) R^2 為四氫呋喃基；
- 6) R^2 為四氫吡喃基；
- 7) R^3 為 H；
- 8) R^4 為 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 氟烷基或環丙基；
- 9) R^4 為甲基、乙基、2-氟乙基或環丙基；
- 10) R^4 為甲基或乙基；
- 11) R^5 為 CH_3 ；
- 12) X^1 、 X^2 及 X^3 係獨立地選自 CH 及 CR^6 ，其中 R^6 係選自 Cl、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 ；
- 13) X^1 、 X^2 及 X^3 為 CH；
- 14) n 為 0；

- 15) R^3 為 H 且 R^5 為 CH_3 ;
- 16) R^1 為 Cl、甲基或乙基 ; 且 R^4 為甲基、乙基、2-氟乙基或環丙基 ;
- 17) R^1 為 Cl、甲基或乙基 ; R^2 為四氫呋喃基或四氫哌喃基 ; 且 R^4 為甲基、乙基、2-氟乙基或環丙基 ;
- 18) R^1 為 Cl ; R^2 為四氫呋喃基或四氫哌喃基 ; 且 R^4 為甲基、乙基、2-氟乙基或環丙基 ;
- 19) R^1 為 Cl ; R^2 為四氫呋喃基或四氫哌喃基 ; 且 R^4 為甲基或乙基 ;
- 20) R^1 為 Cl ; R^2 為四氫呋喃基或四氫哌喃基 ; 且 R^4 為甲基或乙基 ; X^1 、 X^2 及 X^3 係獨立地選自 CH 及 CR^6 , 其中 R^6 係選自 Cl、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 。

各本發明化合物之醫藥上可接受的鹽係涵蓋於本申請案之範圍內。

本發明之較佳化合物包含 8-(2-氯-吡啶-3-基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤、2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-(2-三氟甲基-苯基)-9H-嘌呤、2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-8-(2-三氟甲基-苯基)-9H-嘌呤、2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-8-鄰甲苯基-9H-嘌呤、8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(S)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤、8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤、8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-

嘌呤、及8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基甲基)-9H-嘌呤、或其醫藥上可接受的鹽。

【實施方式】

如本說明書通篇所用，應瞭解，當基團由「如文中定義」修飾時，則該基團包含首次出現且最廣泛之定義，以及該基團之個別及所有特定定義。

如上及本發明闡述部份通篇所用，除非另外指出，否則下列術語具有下列定義：

如文中所用，術語C₁-C₂烷基係指甲基或乙基；

如文中所用，術語C₁-C₂氟烷基係指如文中所定義之C₁-C₂烷基，其中一或多個氫被氟置換，且包含三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳之C₁-C₂氟烷基為2-氟乙基。

如文中所用，術語「醫藥上可接受的鹽」係指大體上對生物體無毒之本發明化合物之鹽。該等鹽及其一般製造方法係相關技術中熟知。參見例如P. Stahl等人，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002)；及J. Pharm. Sci. 66, 2-19 (1977)。較佳之醫藥上可接受的鹽為鹽酸鹽及磷酸鹽。

本發明之實施例包含文中提供之實例，且雖然所提供之實例可能為其中一種掌性或構像形式、或其鹽，但本發明之其他實例包含所闡述實例之所有其他立體異構形式及/或構像形式，及其醫藥上可接受的鹽。

如文中所用，術語「CB₂-選擇性促效劑」或「CB₂-選擇

性」係指選擇針對CB₂之效力高於針對CB₁之效力之化合物。較佳之本發明化合物顯示 ≥ 100 倍CB₂-選擇性。更佳之本發明化合物顯示 ≥ 500 倍CB₂-選擇性。最佳之本發明化合物顯示 ≥ 1000 倍CB₂-選擇性。

較佳將本發明化合物調配成經多種途徑投與之醫藥組合物。該等化合物較佳用於經口投與。該等醫藥組合物及其製備方法係相關技術中熟知。參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A, Gennaro等人編輯，第19版，Mack出版公司，1995)。

提供下列反應圖、製程及實例以更充分地闡明本發明之操作。該等反應圖、製程及實例之步驟中所適用之反應條件係相關技術中熟知，且包括替換溶劑及試劑之對反應條件的適宜修改係於熟習此項技術者能力範圍內。

更進一步，熟習此項技術者應瞭解，在一些情形中，引入基團之順序並不嚴格。如習此相關技藝之化學專家咸瞭解，製造式I化合物所需步驟的特定順序取決於特定之待合成化合物、起始物、及經取代基團之相對不安定性。熟習此項技術者咸瞭解並非所有的取代基皆與所有反應條件相容。可藉由相關技術中熟知之方法，在合成過程之適宜點保護或修改該等化合物。

適宜的保護基團包含彼等闡述於 T.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991(下文稱為「Greene」)中者。Greene指出習此相關技藝之人士用於「保護」及「脫

除保護」之適宜保護基團之適宜條件。

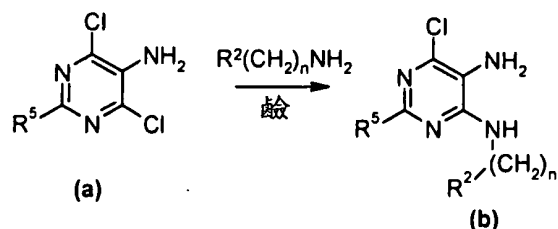
若需要時，本發明之中間物及終產物可進一步利用諸如再結晶法或於例如矽膠或礬土之固體擔體上之層析法之常用技術純化。

本發明化合物通常使用 AutoNom 2000 命名。

文中所用之縮寫係如下定義：

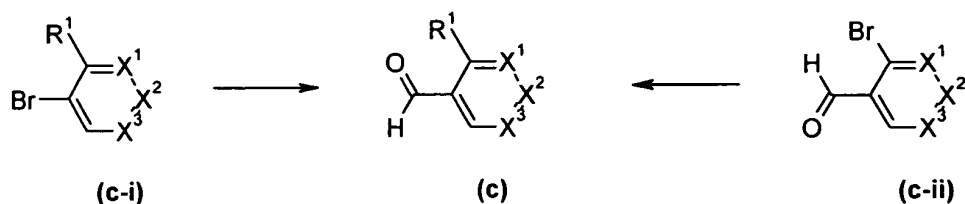
「鹽水」意指飽和氯化鈉水溶液；「BSA」意指牛血清白蛋白；「DDQ」意指 2,3-二氯-5,6-二氫基-1,4 苯醌；「DMEA」意指 N-乙基二甲基胺；「EDTA」意指乙二胺四乙酸；「EtOH」意指乙醇；「GCMS」意指氣相層析術-質譜術；「GDP」意指鳥嘌呤核苷二磷酸；「HEPES」意指 4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸；「IPA」意指 2-丙醇；「IPAm」意指 2-丙胺；「L.R.」意指限量試劑；「MeOH」意指甲醇；「PTSA」意指對甲苯磺酸；「SCX」意指基於矽石之強陽離子性交換樹脂管柱、拋棄式卡管或同等物；「SFC」意指超臨界流體層析術。

反應圖 A



令起始物嘧啶(a)與經適宜取代之胺及諸如二異丙基乙基胺或三乙基胺之適宜鹼，於諸如異丙醇之適宜溶劑中，於高溫下反應，產生化合物(b)。

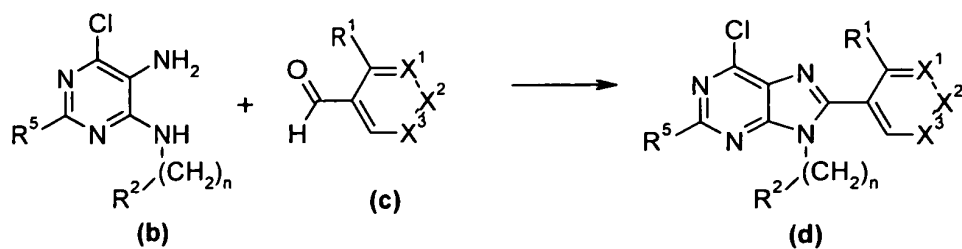
反應圖 B



令起始物溴化物(c-i)與諸如正丁基鋰之強鹼以及N,N-二甲基甲醯胺於降溫下，於諸如無水乙醚之適宜溶劑中反應，產生化合物(c)。

採用鈴木(Suzuki)耦合條件，於高溫下，令起始物醛(c-ii)與 R^1 之二羥硼酸衍生物、諸如(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)鈀(II)氯化物或 $Pd(OAc)_2$ 之適宜的催化劑、及諸如氟化鉍之適宜鹼，在諸如1,4-二噁烷或甲苯之適宜溶劑中反應，產生化合物(c)。

反應圖 C



於高溫下，令起始物嘓啶(b)與醛(c)(其中 X^1 至 X^4 係獨立地選自CH及 CR^6)及諸如對甲苯磺酸或承載在矽石上之15%氯化鐵之適宜酸，在諸如1,4-二噁烷或甲苯之適宜溶劑中反應。過濾並濃縮反應混合物，隨後在降溫下，與DDQ在諸如二氯甲烷之適宜溶劑中反應，產生嘓吟(d)。

令起始物嘓啶(b)與醛(c)(其中 X^1 至 X^4 之其中之一為N)及

諸如對甲苯磺酸之適宜酸，於諸如甲苯之適宜溶劑中，在高溫下反應。過濾並濃縮反應混合物，隨後於高溫下與亞硫醯氯反應，產生嘌呤(d)。

一般製程 2-1：

將含嘧啶(b)(1.0當量，L.R.)、醛(c)(2.0當量)、及承載在矽石上之15%氯化鐵(200重量%，基於L.R.計)混合物之1,4-二噁烷溶液加熱至100℃，並持續16小時。冷卻並通過矽藻土濾除矽石，於減壓下濃縮濾液，產生殘質。於0℃下，將殘質溶解於無水二氯甲烷並添加DDQ(1.0當量)。使其回升至室溫並攪拌。反應完成後，以二氯甲烷稀釋反應混合物，先後以15%氫氧化鈉水溶液、水、及鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並於減壓下濃縮，產生殘質。藉由矽膠快速層析純化殘質，產生嘌呤(d)。

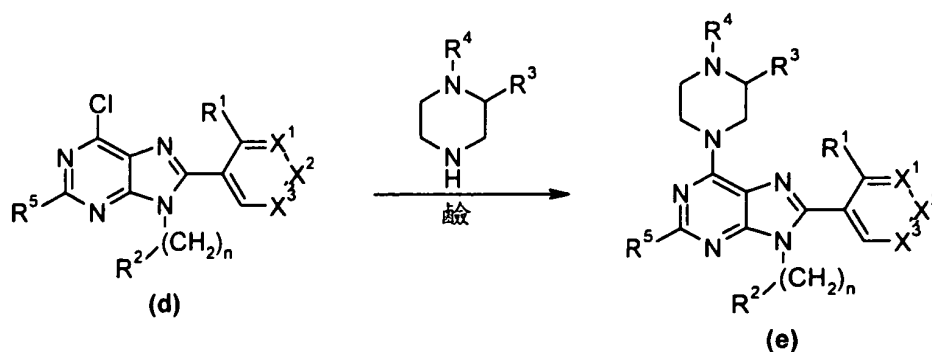
一般製程 2-2：

於回流下加熱含嘧啶(b)(1.0當量，L.R.)、醛(c)(2當量)、對甲苯磺酸(10重量%，基於L.R.計)、及分子篩(200重量%，基於L.R.計)之甲苯溶液16小時。冷卻，並通過矽藻土濾除分子篩，於減壓下濃縮濾液，產生殘質。於0℃下，將殘質溶解於無水二氯甲烷，並添加DDQ(1.0當量)。使其回升至室溫並攪拌。反應完成時，以二氯甲烷稀釋反應混合物，先後以1 N氫氧化鈉溶液、水及鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並減壓濃縮，產生殘質。藉由矽膠快速層析純化，產生嘌呤(d)。

一般製程 2-3：

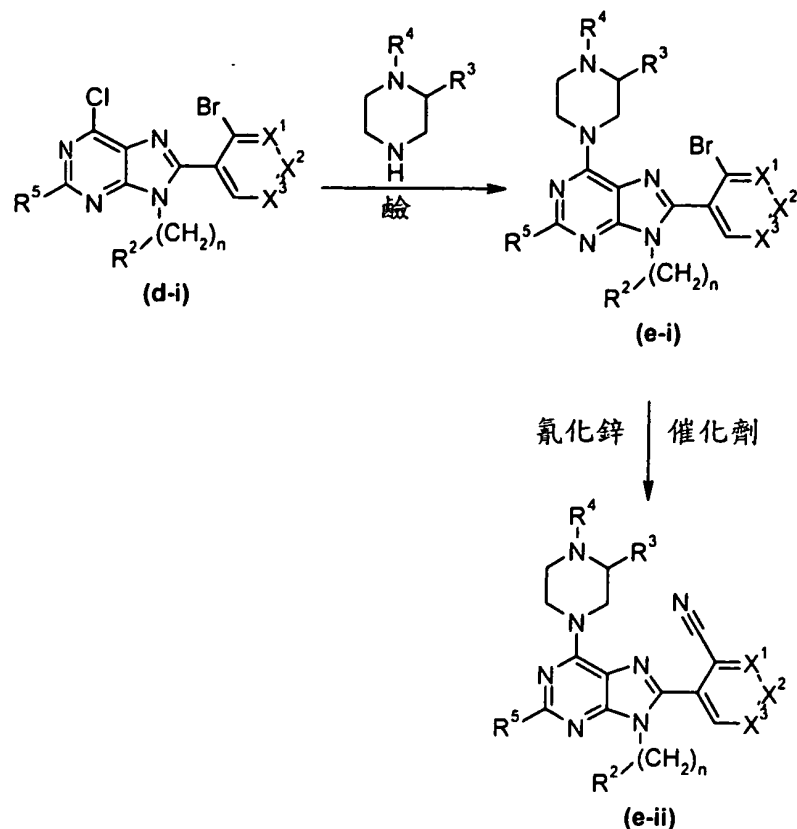
在反應容器中添加嘧啶(b)(1.0當量，L.R.)、醛(c)(1.1當量)、甲苯、及對甲苯磺酸單水合物(0.05當量)。在100℃下，氮氣中攪拌1小時。冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，並於減壓下濃縮。隨後，於室溫下，在氮氣中將亞硫鹽氣(純物質/溶劑)緩慢添加至油狀粗產物(亞胺)。於回流下攪拌30分鐘。冷卻至室溫，並於減壓下濃縮。添加甲苯後減壓移除，重覆兩次。將其溶解於二氯甲烷並以飽和碳酸氫鈉水溶液緩慢鹼化。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並減壓濃縮。藉由矽膠快速層析純化，產生嘌呤(d)。

反應圖D



於高溫下，令起始物嘌呤(d)與經適宜取代的哌嗪及諸如三乙基胺之適宜鹼，於諸如乙醇之適宜溶劑中反應，產生化合物(e)。

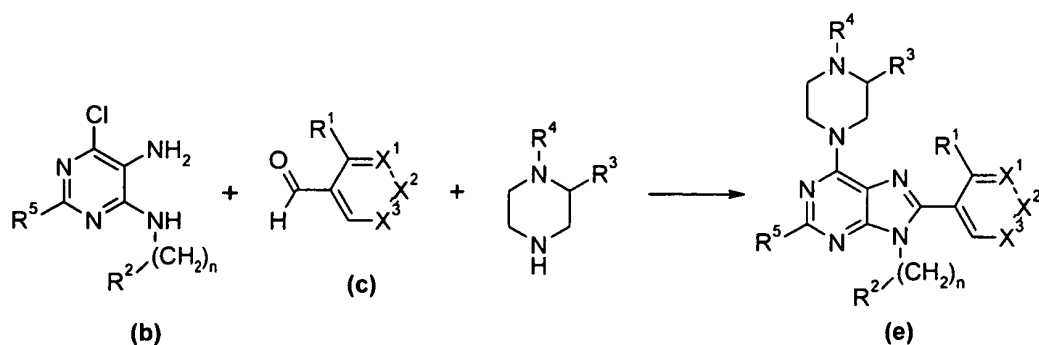
反應圖 E



於高溫下，令起始物嘌呤(d-i)與經適宜取代的哌嗪及諸如三乙基胺之適宜鹼，於諸如乙醇之適宜溶劑中反應，產生化合物(e-i)。

於高溫下，令嘌呤(e-i)與氰化鋅及諸如Pd(PPh₃)₄之適宜催化劑及諸如N,N-二甲基甲醯胺之適宜溶劑反應，產生化合物(e-ii)。

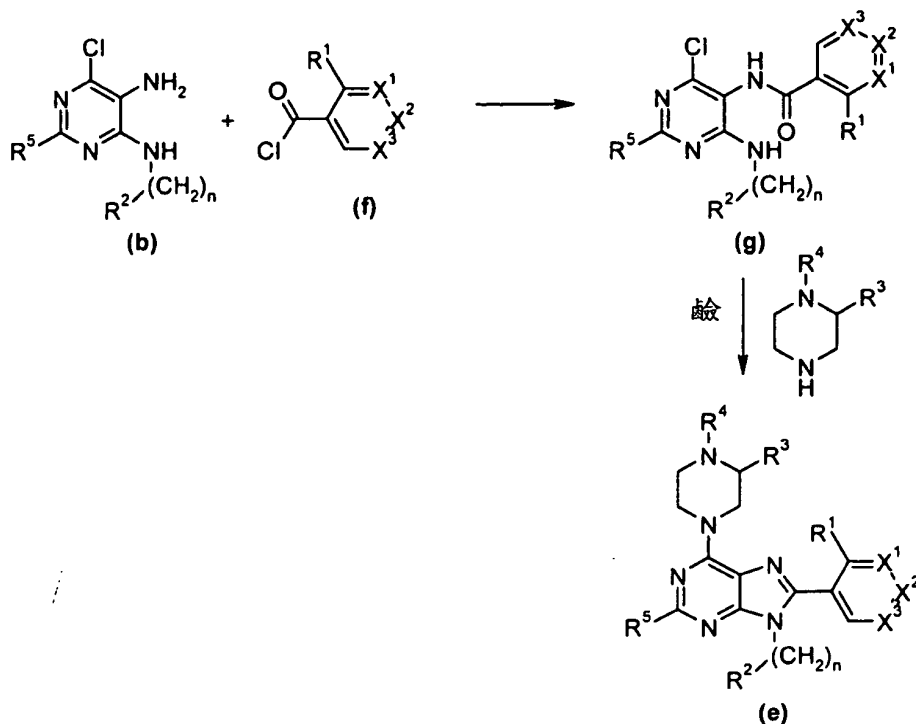
反應圖 F



於高溫下，令起始物嘧啶(b)與醛(c)、經適宜取代的哌

嗟及諸如硝基苯或乙酸之適宜氧化劑，於諸如甲氧基苯或二甲基亞砷之適宜溶劑中反應，產生化合物(e)。

反應圖 G

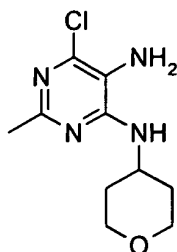


於降溫下，令起始物嘧啶(b)與經適宜取代之醯基氯(f)，於諸如二甲基乙醯胺之適宜溶劑中反應，產生化合物(g)。

於高溫及加壓下，令嘧啶(g)與經適宜取代之哌嗪及諸如二異丙基乙基胺之適宜鹼，於諸如異丙醇之適宜溶劑中反應，產生化合物(e)。

製備物 1：

6-氯-2-甲基-N⁴-(四氫-哌喃-4-基)-嘧啶-4,5-二胺

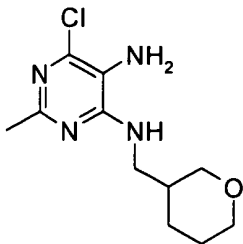
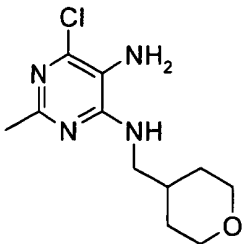
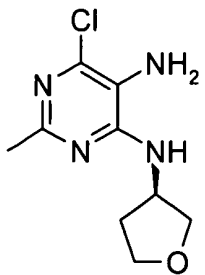


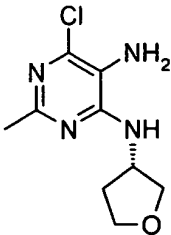
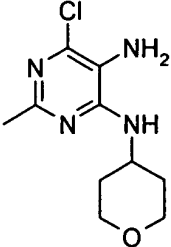
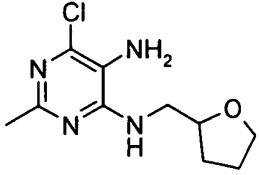
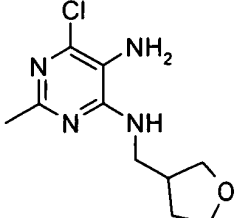
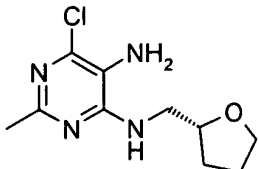
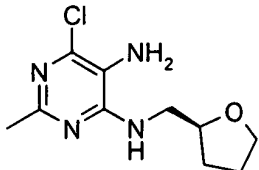
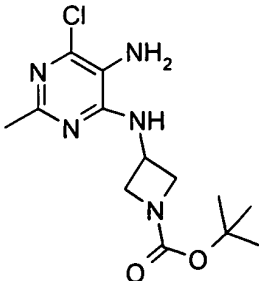
在 150°C 下，於密封試管內加熱含 4,6-二氯-2-甲基-嘧啶-

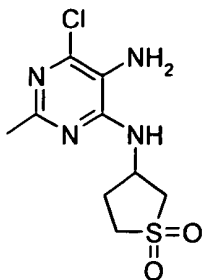
5-基胺 (0.008 mol, 1.5 g, 1.0 當量)、4-胺基四氫哌喃 (0.012 mol, 1.27 g, 1.5 當量)、及 N,N-二異丙基乙基胺 (0.0092 mol, 1.1 g, 1.1 當量) 之 2-丙醇 (80 mL) 溶液。將反應混合物冷卻至室溫，並於減壓下移除 2-丙醇，產生殘質。將殘質溶解於二氯甲烷，並先後以水及鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並於減壓下濃縮，產生殘質。以二氯甲烷：甲醇 96：4 為洗脫液，於矽膠管柱上純化殘質，產生標題化合物。MS (m/z): 243.41 (M+1)。

可依據反應圖 A，採用適宜胺，基本上如製備物 1 所述，製得表 1 中之製備物 2 至 12。

表 1.

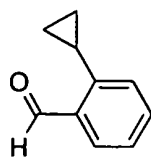
製備物 編號	結構式	化學名稱	物理數據
2		6-氯-2-甲基-N*4*(四氫- 哌喃-3-基甲基)-嘓啶- 4,5-二胺	MS (m/z): 257 (M+1)
3		6-氯-2-甲基-N*4*(四氫- 哌喃-4-基甲基)-嘓啶- 4,5-二胺	MS (m/z): 257 (M+1)
4		6-氯-2-甲基-N*4*-(R)-四 氫-呋喃-3-基-嘓啶-4,5- 二胺	MS (m/z): 229 (M+1)

5		6-氯-2-甲基-N*4*-(S)-四 氫-咪喃-3-基-嘧啶-4,5- 二胺	MS (m/z): 229 (M+1)
6		6-氯-2-甲基-N*4*-(四 氫-咪喃-4-基)-嘧啶-4,5- 二胺	MS (m/z): 243 (M+1)
7		6-氯-2-甲基-N*4*-(四氫- 咪喃-2-基甲基)-嘧啶- 4,5-二胺	
8		6-氯-2-甲基-N*4*-(四氫- 咪喃-3-基甲基)-嘧啶- 4,5-二胺	MS (m/z): 243 (M+1)
9		6-氯-2-甲基-N*4*-(R)- 1-(四氫-咪喃-2-基)甲 基]-嘧啶-4,5-二胺	MS (m/z): 243 (M+1)
10		6-氯-2-甲基-N*4*-(S)-1- (四氫-咪喃-2-基)甲 基]-嘧啶-4,5-二胺	MS (m/z): 243 (M+1)
11		3-(5-胺基-6-氯-2-甲基- 嘧啶-4-基胺基)-氮雜環 丁烷-1-甲酸第三丁基酯	MS (m/z): 314 (M+1)

12		6-氯-N ⁴ -(1,1-二側氧基-四氫-1λ ⁶ -噻吩-3-基)-2-甲基-嘧啶-4,5-二胺	MS (m/z): 277 (M+1)
----	---	--	------------------------

製備物 13：

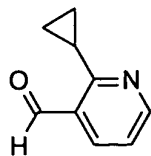
2-環丙基-苯甲醛



將 2-溴-苯甲醛 (10.810 毫莫耳，1.264 mL)、環丙基二羧硼酸 (14.053 毫莫耳，1.207 g)、三鹼價磷酸鉀 N-水合物 (37.834 毫莫耳，8.031 g)、三環己基膦 (1.081 毫莫耳，303.139 mg)、甲苯 (283.654 毫莫耳，30.000 mL)、及水 (83.263 毫莫耳，1.500 mL) 添加至 60 mL 之反應玻璃小瓶。隨後將混合物中之氣體完全除去。隨後添加 Pd(OAc)₂ (540.482 μmol, 121.343 mg)，且將混合物放置於氮氣中，並加熱至 100°C。2 小時後，冷卻至室溫，並以乙酸乙酯 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 稀釋。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並於減壓下濃縮。以己烷：二氯甲烷 20-50% 為溶離液，藉由矽膠層析法純化，產生標題化合物。¹H NMR (400.31 MHz, CDCl₃): 10.57 (s, 1H), 7.78 (dd, J=1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.45 (td, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.77-0.73 (m, 2H)。

製備物 14：

2-環丙基-吡啶-3-甲醛



向 40 mL 反應小玻璃瓶添加 3 mL 之 1,4-二噁烷及攪拌棒。5 分鐘內，利用氮氣去除氣體。隨後，向該小玻璃瓶添加 2-溴菸鹼醛 (645.134 μmol , 120.000 mg)、環丙基二羥硼酸 (1.290 毫莫耳，110.831 mg)、及氟化鉍 (1.935 毫莫耳，293.995 mg)。隨後再次利用氮氣排除小玻璃瓶中之氣體。隨後，添加 (1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)鉍(II)氯化物 (32.257 μmol , 26.342 mg)，並於氮氣中，將反應混合物加熱至 100°C。反應完成後，將該混合物冷卻至室溫，經過矽藻土填料，使用乙酸乙酯過濾，產生標題化合物。GCMS (m/z): 146 (M)。

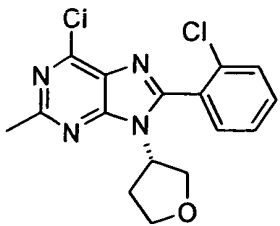
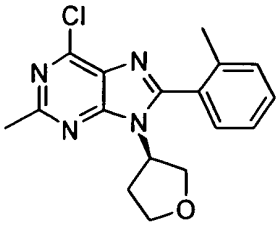
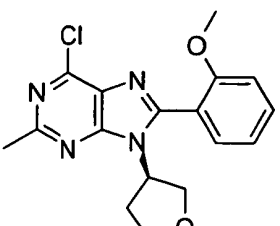
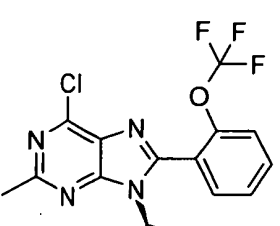
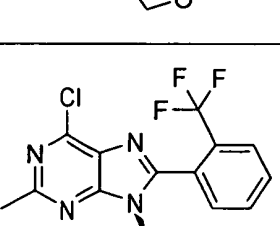
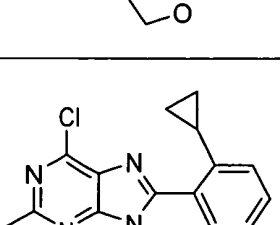
可依據反應圖 C，採用經適宜取代的嘧啶，利用如表 2 中所列出之適宜一般製程 2-1 至 2-3，製得表 2 中之製備物 15 至 47。

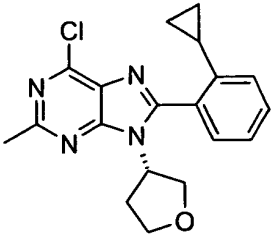
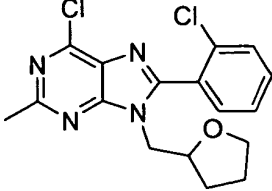
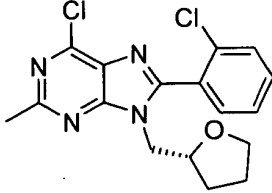
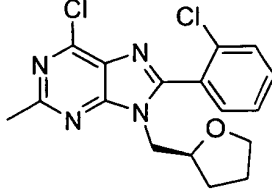
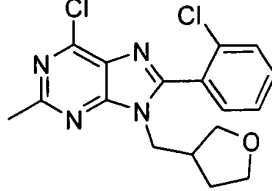
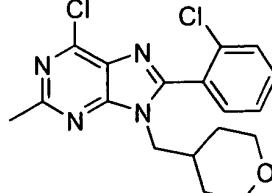
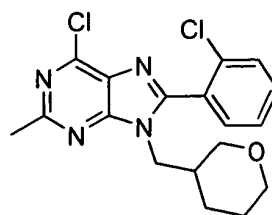
表 2.

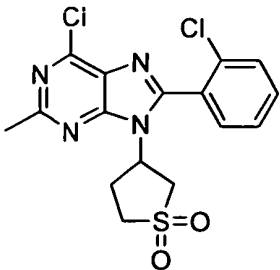
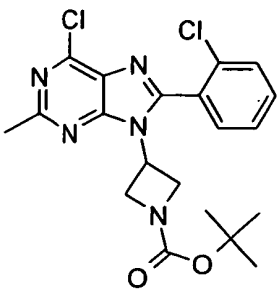
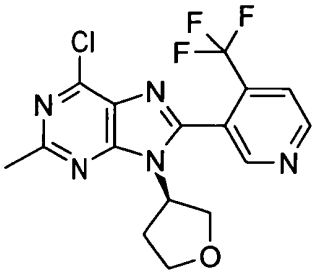
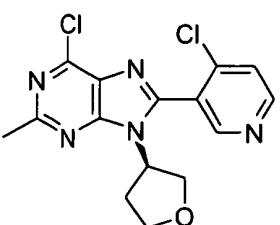
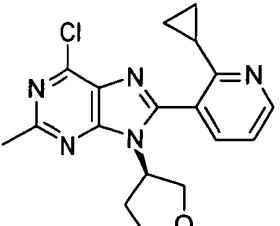
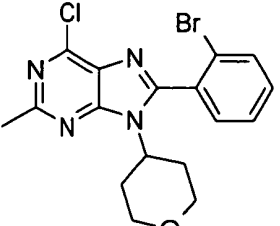
製備物 編號	結構式	化學名稱	物理數據	一般 製程
15		6-氯-8-(2-氯-苯基)- 2-甲基-9-(四氫-哌 喃-4-基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1

16		6-氯-8-(2-環丙基-苯基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 369 (M+1)	2-1
17		6-氯-8-(2-氯-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 393 (M+1)	2-1
18		6-氯-8-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 381 (M+1)	2-1
19		6-氯-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-(2-三氟甲氧基-苯基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 413 (M+1)	2-1
20		6-氯-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-(3-三氟甲氧基-苯基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 413 (M+1)	2-1

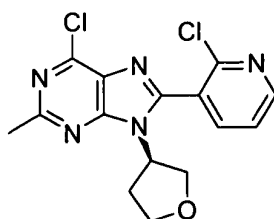
21		6-氯-8-(3-氯-苯基)- 2-甲基-9-(四氢-哌喃-4-基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1
22		6-氯-8-(3-甲氧基- 苯基)-2-甲基-9-(四 氢-哌喃-4-基)-9H- 嘌呤	MS (m/z): 359 (M+1)	2-1
23		6-氯-8-(2-氯-3-氟- 苯基)-2-甲基-9-(四 氢-哌喃-4-基)-9H- 嘌呤	MS (m/z): 381 (M+1)	2-1
24		6-氯-2-甲基-9-(四 氢-哌喃-4-基)-8-(2- 三氟甲基-苯基)- 9H-嘌呤	MS (m/z): 397 (M+1)	2-1
25		6-氯-2-甲基-9-(四 氢-哌喃-4-基)-8-(3- 三氟甲基-苯基)- 9H-嘌呤	MS (m/z): 397 (M+1)	2-1
26		6-氯-8-(2-氯-苯基)- 2-甲基-9-(R)-四氢- 呋喃-3-基-9H-嘌呤	MS (m/z): 349 (M+1)	2-1

27		6-氯-8-(2-氯-苯基)- 2-甲基-9-(S)-四氢- 呋喃-3-基-9H-嘌呤	MS (m/z): 349 (M+1)	2-1
28		6-氯-2-甲基-9-(R)- 四氢-呋喃-3-基-8- 邻甲基-9H-嘌呤	MS (m/z): 329 (M+1)	2-1
29		6-氯-8-(2-甲氧基- 苯基)-2-甲基-9- (R)-四氢-呋喃-3- 基-9H-嘌呤	MS (m/z): 345 (M+1)	2-1
30		6-氯-2-甲基-9-(R)- 四氢-呋喃-3-基-8- (2-三氟甲氧基-苯 基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 399 (M+1)	2-1
31		6-氯-2-甲基-9-(R)- 四氢-呋喃-3-基-8- (2-三氟甲基-苯 基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 385 (M+1)	2-1
32		6-氯-8-(2-环丙基- 苯基)-2-甲基-9- (R)-四氢-呋喃-3- 基-9H-嘌呤	MS (m/z): 355 (M+1)	2-1

33		6-氯-8-(2-环丙基-苯基)-2-甲基-9-(S)-四氢-呋喃-3-基-9H-嘌呤	MS (m/z): 355 (M+1)	2-1
34		6-氯-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-(四氢-呋喃-2-基甲基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1
35		6-氯-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-[(R)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-9H-嘌呤	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1
36		6-氯-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-9H-嘌呤	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1
37		6-氯-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-(四氢-呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 363 (M+1)	2-2
38		6-氯-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-(四氢-呋喃-4-基甲基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 377 (M+1)	2-2
39		6-氯-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-(四氢-呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 377 (M+1)	2-1

40		6-氯-8-(2-氯-苯基)- 9-(1,1-二側氧基-四 氫-1λ*6*-噻吩-3- 基)-2-甲基-9H-嘌呤	MS (m/z): 397 (M+1)	2-1
41		3-[6-氯-8-(2-氯-苯 基)-2-甲基-嘌呤-9- 基]-氮雜環丁烷-1- 甲酸第三丁基酯	MS (m/z): 434 (M+1)	2-2
42		6-氯-2-甲基-9-(R)- 四氫-呋喃-3-基-8- (4-三氟甲基-吡啶- 3-基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 384 (M+1)	2-3
43		6-氯-8-(4-氯-吡啶- 3-基)-2-甲基-9-(R)- 四氫-呋喃-3-基- 9H-嘌呤	MS (m/z): 352 (M+1)	2-3
44		6-氯-8-(2-環丙基- 吡啶-3-基)-2-甲基- 9-(R)-四氫-呋喃-3- 基-9H-嘌呤	MS (m/z): 356 (M+1)	2-3
45		8-(2-溴-苯基)-6-氯- 2-甲基-9-(四氫-嘓 喃-4-基)-9H-嘌呤	MS (m/z): 409 (M+1)	2-1

—



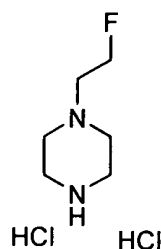
•

鈉乾燥、過濾、並於減壓下濃縮。以己烷：丙酮為溶離液，藉由矽膠層析法純化，產生標題化合物。(648 mg)。

MS (m/z): 350 (M+1)。

製備物 49：

1-(2-氟-乙基)-哌嗪鹽酸鹽



步驟 1：

向反應容器添加 N-第三丁氧基羰基哌嗪(8.590 毫莫耳，1.600 g)、碳酸鉀(25.771 毫莫耳，3.562 g)、碘化鈉(催化劑)(66.714 μmol ，10.000 mg)、1,4-二噁烷(234.262 毫莫耳，20.000 mL)、1-溴-2-氟乙烷(9.449 毫莫耳，704.029 μL)、及攪拌棒。於回流下加熱並攪拌過夜。反應完成時，冷卻至室溫，並減壓濃縮。以乙酸乙酯及水分溶。分離有機層，並經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並減壓濃縮，產生純 4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-甲酸第三丁基酯。GCMS (m/z): 232 (M)。

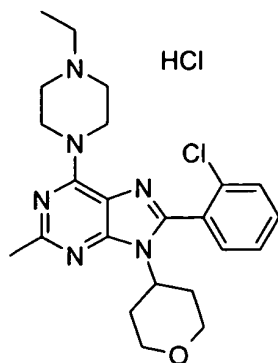
步驟 2：

於室溫下，氮氣中，將含 4 N HCl 之 1,4-二噁烷(86.096 毫莫耳，21.524 mL)溶液添加至經攪拌之含 4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-甲酸第三丁基酯(8.610 毫莫耳，2.000 g)之無水二氯甲烷(60 mL)溶液中。於氮氣中攪拌過夜。減壓濃縮，

產生標題化合物(8.679毫莫耳，1.780 g)。MS (m/z): 133 (M+1)。

實例 1：

8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽



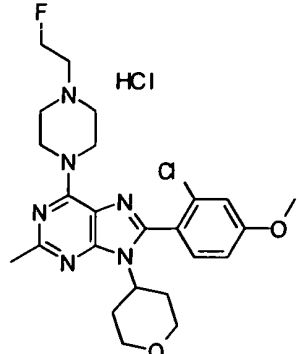
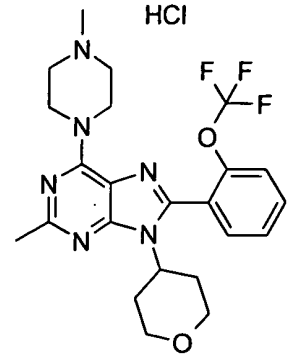
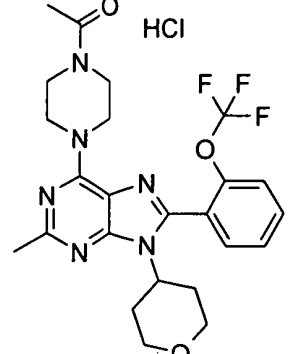
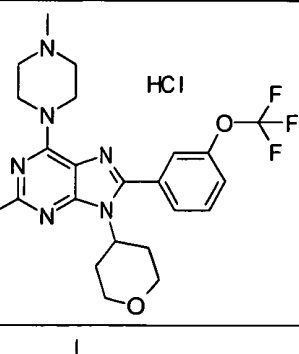
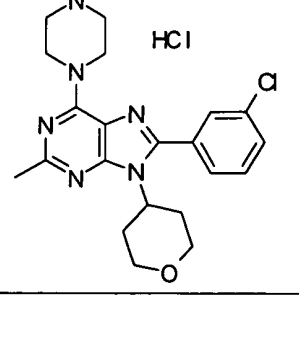
於回流下加熱含6-氯-8-(2-氯苯基)-2-甲基-9-(四氫-2H-哌喃-4-基)-9H-嘌呤(0.0005 mol，0.2 g)、N-乙基哌嗪(0.0006 mol，0.069 g，1.1當量)、及三乙基胺(0.0006 mol，0.061 g，1.1當量)之乙醇(5.0 mL)溶液20小時。或者，使用微波輻射加熱反應物。反應完成後，減壓濃縮該反應混合物。殘質溶於無水二氯甲烷，先後以飽和碳酸氫鈉溶液、水、及鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並減壓濃縮，產生殘質。以己烷：丙酮90:10為溶離液，藉由矽膠層析法純化，產生游離鹼。於0℃下，將HCl(2 M之乙醇溶液)(1.0當量)添加至溶解於乙醚(5 mL)中之游離鹼(0.23 g，0.500 mmol)，並於室溫下攪拌2小時。過濾沉澱並以乙醚洗滌。於真空下乾燥沉澱，產生標題化合物(0.2 g)。MS (m/z): 441.28 (M+1)。或者將游離鹼溶解

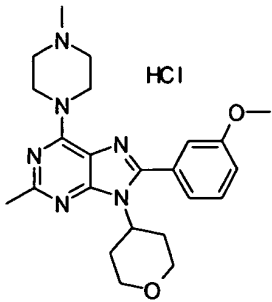
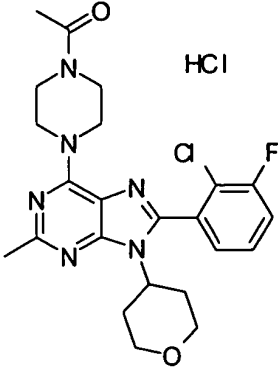
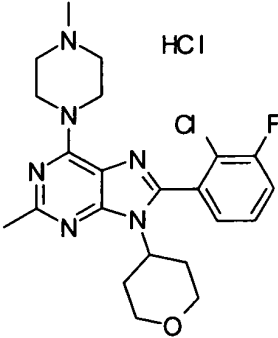
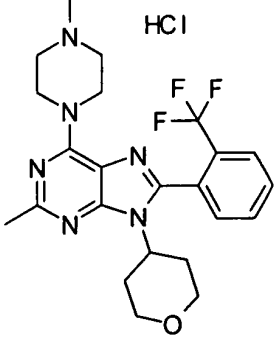
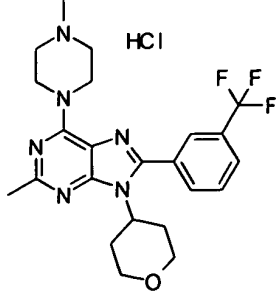
於丙酮、1:1乙腈：水、或另一種適宜有機溶劑中，隨後在攪拌下添加HCl水溶液或HCl醚溶液，製得HCl鹽。隨後凍乾，產生鹽酸鹽。

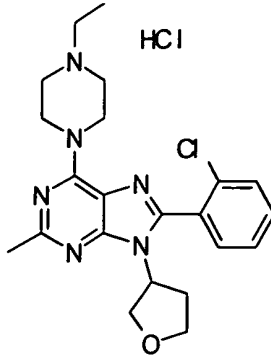
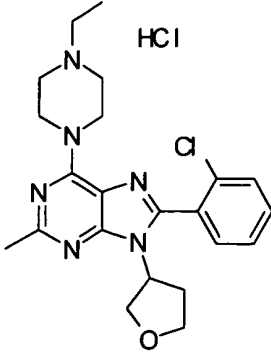
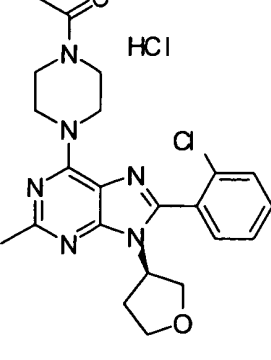
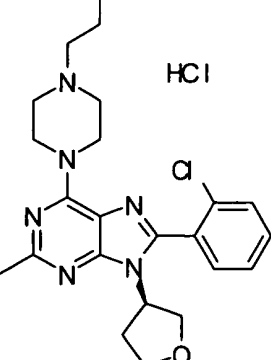
可依據反應圖D，利用經適宜取代之噁吟及經適宜取代之嘧啶，基本上如實例1中所述，製得表3中之實例2至72。

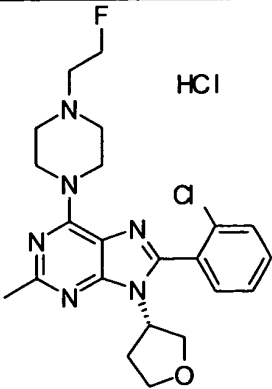
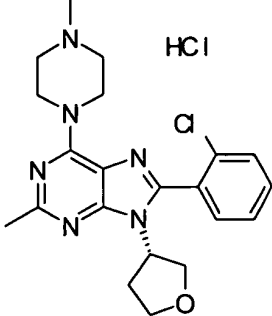
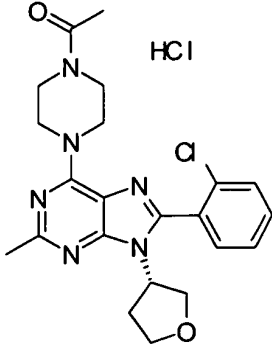
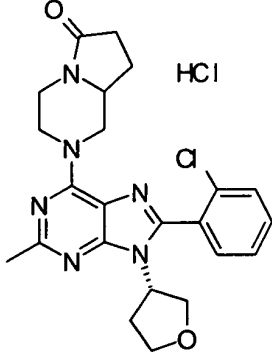
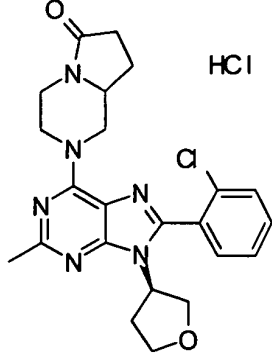
表 3.

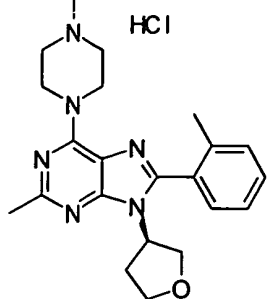
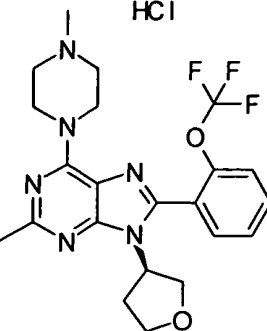
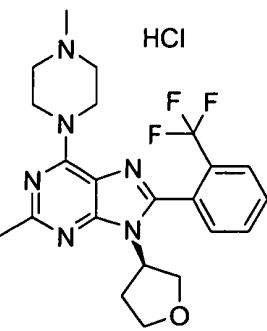
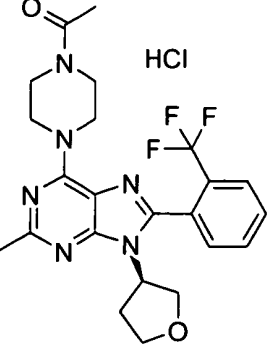
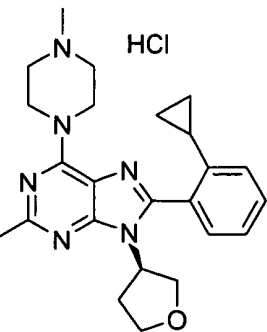
實例 編號	結構式	化學名稱	物理數據
2		1-{4-[8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-基}-乙酮鹽酸鹽	MS (m/z): 455 (M+1)
3		8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 427 (M+1)
4		8-(2-氯-苯基)-6-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 459 (M+1)

10		8-(2-氯-4-甲氧基-苯基)-6-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-9-(四氢-哌喃-4-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 489 (M+1)
11		2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-(2-三氟甲氧基-苯基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 477 (M+1)
12		1-{4-[2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-(2-三氟甲氧基-苯基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-基}-乙酮鹽酸鹽	MS (m/z): 505 (M+1)
13		2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-(3-三氟甲氧基-苯基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 477 (M+1)
14		8-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 427 (M+1)

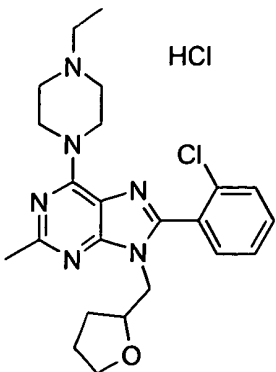
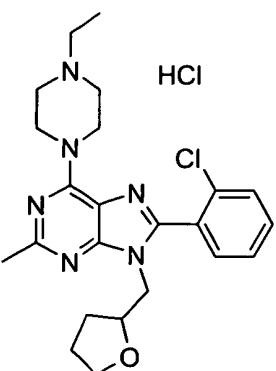
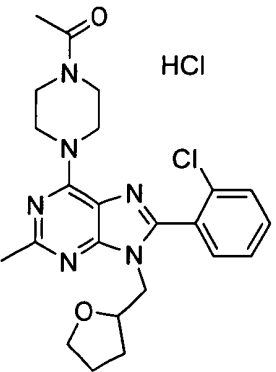
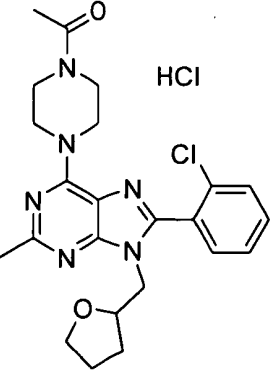
15		8-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 423 (M+1)
16		1-{4-[8-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-基}-乙酮鹽酸鹽	MS (m/z): 473 (M+1)
17		8-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 445 (M+1)
18		2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-(2-三氟甲基-苯基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 461 (M+1)
19		2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-(3-三氟甲基-苯基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 461 (M+1)

20		8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氢-咪唑-3-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽，異構體1 ^b	MS (m/z): 427 (M+1)
21		8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氢-咪唑-3-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽，異構體2 ^b	MS (m/z): 427 (M+1)
22		1-{4-[(R)-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-四氢-咪唑-3-基-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-基}-乙酮鹽酸鹽	MS (m/z): 441 (M+1)
23		8-(2-氯-苯基)-6-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-9-(R)-四氢-咪唑-3-基-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 445 (M+1)

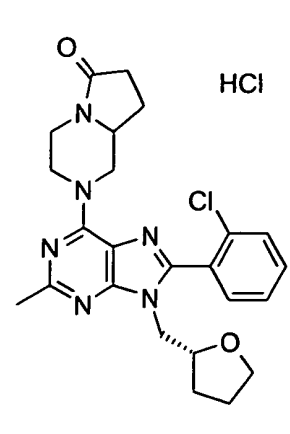
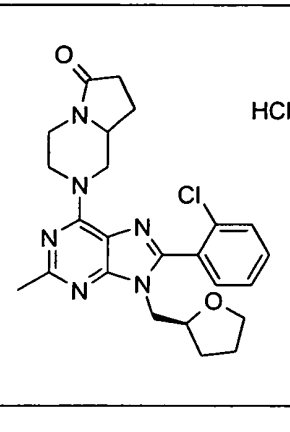
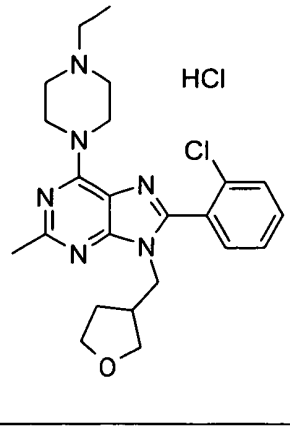
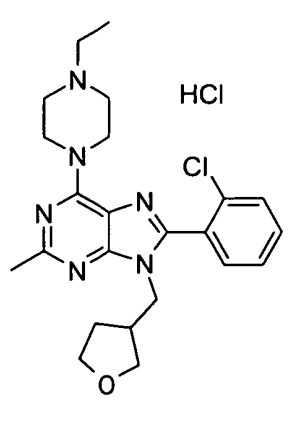
24		8-(2-氯-苯基)-6-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-9-(S)-四氢-呋喃-3-基-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 445 (M+1)
25		8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(S)-四氢-呋喃-3-基-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 413 (M+1)
26		1-{4-[(S)-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-四氢-呋喃-3-基-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-基}-乙酮鹽酸鹽	MS (m/z): 441 (M+1)
27		2-[(S)-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-四氢-呋喃-3-基-9H-嘌呤-6-基]-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮鹽酸鹽，異構體1 ^c	MS (m/z): 453 (M+1)
28		2-[(R)-8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-四氢-呋喃-3-基-9H-嘌呤-6-基]-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮鹽酸鹽，異構體1 ^d	MS (m/z): 453 (M+1)

29		2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-咪喃-3-基-8-鄰甲苯基-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 393 (M+1)
30		2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-咪喃-3-基-8-(2-三氟甲氧基-苯基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 463 (M+1)
31		2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-咪喃-3-基-8-(2-三氟甲基-苯基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 447 (M+1)
32		1-{4-[(R)-2-甲基-9-四氫-咪喃-3-基-8-(2-三氟甲基-苯基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪-1-基}-乙酮鹽酸鹽	MS (m/z): 475 (M+1)
33		8-(2-環丙基-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-咪喃-3-基-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 419 (M+1)

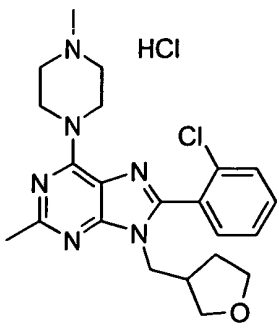
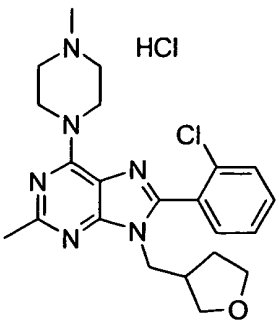
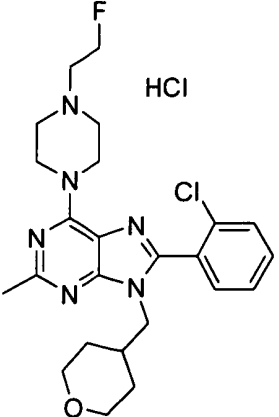
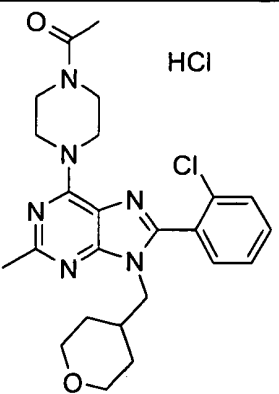


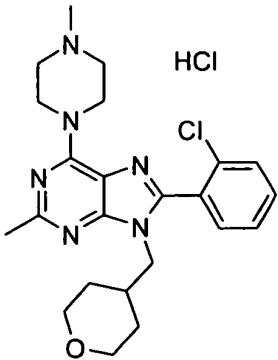
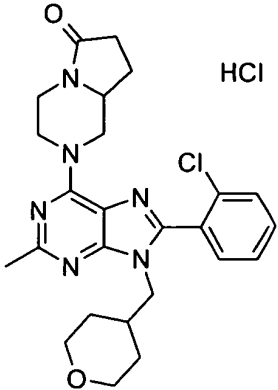
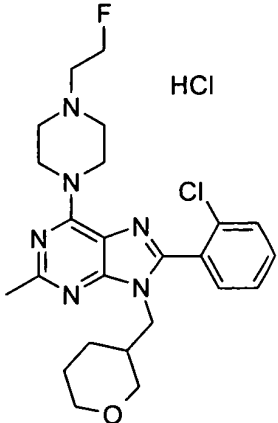
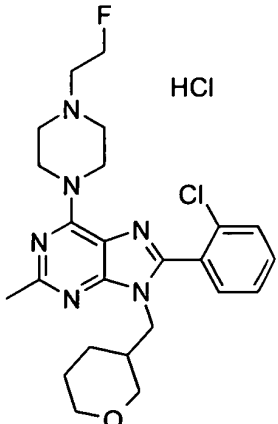
39		8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基- 哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四 氫-呋喃-2-基甲基)-9H-嘌 呤鹽酸鹽，異構體1 ^e	MS (m/z): 441 (M+1)
40		8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基- 哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四 氫-呋喃-2-基甲基)-9H-嘌 呤鹽酸鹽，異構體2 ^e	MS (m/z): 441 (M+1)
41		1-{4-[8-(2-氯-苯基)-2-甲 基-9-(四氫-呋喃-2-基甲 基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪- 1-基}-乙酮鹽酸鹽	MS (m/z): 455 (M+1)
42		1-{4-[8-(2-氯-苯基)-2-甲 基-9-(四氫-呋喃-2-基甲 基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪- 1-基}-乙酮鹽酸鹽，異構 體1 ^f	MS (m/z): 455 (M+1)

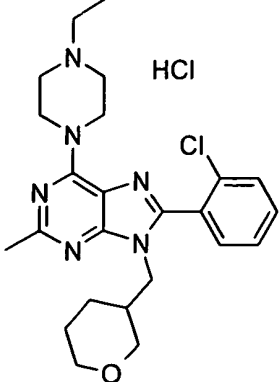
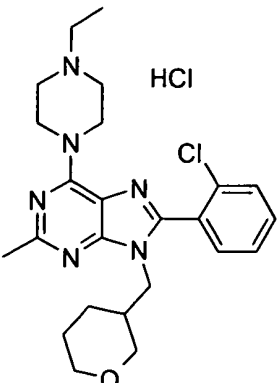
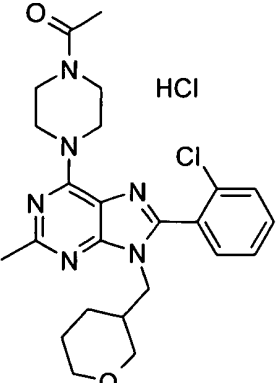
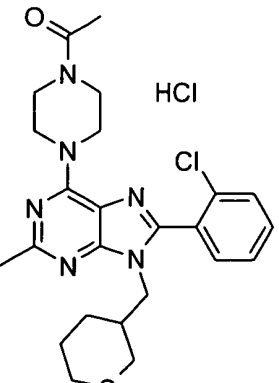


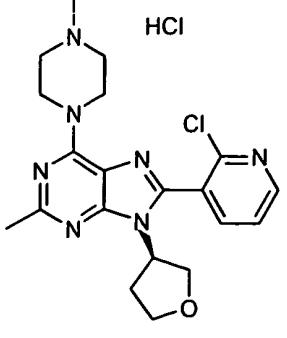
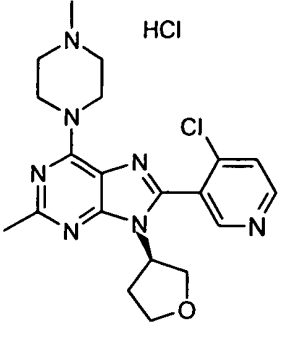
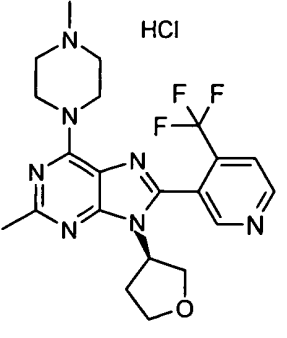
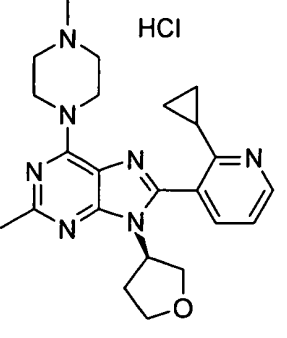
48	 HCl	2-{8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-[(R)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-9H-嘌呤-6-基}-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮鹽酸鹽	MS (m/z): 467 (M+1)
49	 HCl	2-{8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-9H-嘌呤-6-基}-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮鹽酸鹽，異構體 ^{1g}	MS (m/z): 467 (M+1)
50	 HCl	8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氢-呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤鹽酸鹽，異構體 ^{1h}	MS (m/z): 441 (M+1)
51	 HCl	8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氢-呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤鹽酸鹽，異構體 ^{2h}	MS (m/z): 441 (M+1)

144329.doc

56		8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-咪嗪-1-基)-9-(四氢-咪喃-3-基甲基)-9H-嘌呤鹽酸鹽，異構體1 ^k	MS (m/z): 427 (M+1)
57		8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-咪嗪-1-基)-9-(四氢-咪喃-3-基甲基)-9H-嘌呤鹽酸鹽，異構體2 ^k	MS (m/z): 427 (M+1)
58		8-(2-氯-苯基)-6-[4-(2-氟-乙基)-咪嗪-1-基]-2-甲基-9-(四氢-咪喃-4-基甲基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 473 (M+1)
59		1-{4-[8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-(四氢-咪喃-4-基甲基)-9H-嘌呤-6-基]-咪嗪-1-基}-乙酮鹽酸鹽	MS (m/z): 469 (M+1)

60		8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氢-咪喃-4-基甲基)-9H-嘌呤 呤鹽酸鹽	MS (m/z): 441 (M+1)
61		2-[8-(2-氯-苯基)-2-甲基-9-(四氢-咪喃-4-基甲基)-9H-嘌呤-6-基]-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮鹽酸鹽，異構體2 ¹	MS (m/z): 481 (M+1)
62		8-(2-氯-苯基)-6-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-9-(四氢-咪喃-3-基甲基)-9H-嘌呤鹽酸鹽，異構體1 ^m	MS (m/z): 473 (M+1)
63		8-(2-氯-苯基)-6-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基]-2-甲基-9-(四氢-咪喃-3-基甲基)-9H-嘌呤鹽酸鹽，異構體2 ^m	MS (m/z): 473 (M+1)

64		8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基- 哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四 氢-吡喃-3-基甲基)-9H-嘌 呤鹽酸鹽，異構體1 ⁿ	MS (m/z): 455 (M+1)
65		8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基- 哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四 氢-吡喃-3-基甲基)-9H-嘌 呤鹽酸鹽，異構體2 ⁿ	MS (m/z): 455 (M+1)
66		1-{4-[8-(2-氯-苯基)-2-甲 基-9-(四氢-吡喃-3-基甲 基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪- 1-基}-乙酮鹽酸鹽，異構 體1 ^o	MS (m/z): 469 (M+1)
67		1-{4-[8-(2-氯-苯基)-2-甲 基-9-(四氢-吡喃-3-基甲 基)-9H-嘌呤-6-基]-哌嗪- 1-基}-乙酮鹽酸鹽，異構 體2 ^o	MS (m/z): 469 (M+1)

73		8-(2-氯-吡啶-3-基)-2-甲基-6-(4-甲基-吡嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 414 (M+1)
74		8-(4-氯-吡啶-3-基)-2-甲基-6-(4-甲基-吡嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 414 (M+1)
75		2-甲基-6-(4-甲基-吡嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-8-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 448 (M+1)
76		8-(2-環丙基-吡啶-3-基)-2-甲基-6-(4-甲基-吡嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 420 (M+1)

上標a至r代表掌性分離條件：首先自分析掌性管柱溶離出異構體1，隨後自掌性管柱溶離出異構體2。

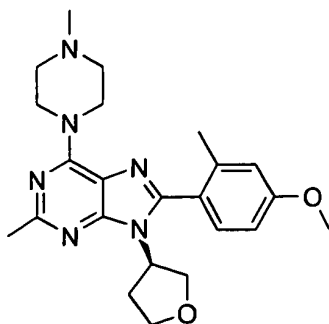
a. RegisPack SFC，溶離液：10% EtOH(0.2% IPAm)/CO₂

b. Chiralpak AS-H，溶離液：100% MeOH(0.2% DMEA)

- c. Chiralpak AD-H, 溶離液: 40:60 IPA: 庚烷(0.2% DMEA)
- d. Chiralpak AD-H SFC, 溶離液: 20% IPA(0.2% IPAm)/CO₂
- e. Chiralpak AD-H SFC, 溶離液: 7% MeOH(0.2% IPAm)/CO₂
- f. Chiralpak AS-H, 溶離液: 100% EtOH
- g. Chiralpak AD-H, 溶離液: 30:70 IPA: 庚烷(0.2% DMEA)
- h. Chiralpak AD-H SFC, 溶離液: 10% EtOH(0.2% IPAm)/CO₂
- I. Chiralcel OJ-H SFC, 溶離液: 10% MeOH(0.2% IPAm)/CO₂
- J. Chiralpak AD-H SFC, 溶離液: 10% EtOH (0.2% IPAm)/CO₂
- k. Chiralpak AD-H, 溶離液: 15: 85 IPA: 庚烷(0.2 DMEA)
- l. Chiralpak AD-H SFC, 溶離液: 20% MeOH(0.2% IPAm)/CO₂
- m. Chiralpak AD-H SFC, 溶離液: 10% EtOH (0.2% IPAm)/CO₂
- n. Chiralpak AD-H SFC, 溶離液: 10% EtOH (0.2% IPAm)/CO₂
- o. Chiralpak AS-H SFC, 溶離液: 10% MeOH(0.2% IPAm)/CO₂
- p. Chiralpak AD-H, 溶離液: 5:95 EtOH: 庚烷(0.2% DMEA)
- q. Chiralpak AS-H, 溶離液: 100% MeOH(0.2% DMEA)
- r. Chiralpak AS-H, 溶離液: 100% MeOH(0.2% DMEA)

實例 77:

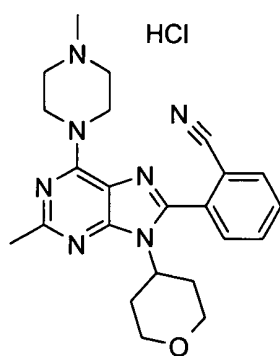
8-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤



將 6-氯-2-甲基-N⁴-(R)-四氫-呋喃-3-基-嘧啶-4,5-二胺 (0.100 g, 0.402 mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯甲醛 (0.091 g, 0.603 mmol)、N-甲基哌嗪 (0.044 g, 0.443 mmol) 及硝基苯 (0.050 g, 0.402 mmol) 溶解於甲氧基苯 (1.2 mL)，並於 140°C 下加熱 2 天。隨後於室溫下攪拌 3 天。隨後，於減壓下濃縮，並分溶於 2 N HCl 水溶液及二氯甲烷之間，以二氯甲烷洗滌。鹼化水溶液相至 pH 12，並以二氯甲烷萃取。將有機物裝載至 5 g SCX-2 管柱，以甲醇洗滌，隨後以含 2 N 氨之甲醇溶液溶離產物。藉由製備性高壓液相層析法純化，隨後自水/乙腈中凍乾，產生呈游離鹼之標題化合物。MS (m/z): 423 (M+1)。

實例 78

2-[2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-呋喃-4-基)-9H-嘌呤-8-基]-苯甲腈鹽酸鹽



步驟 1：

於 90°C 下加熱含 8-(2-溴苯基)-6-氯-2-甲基-9-(四氫-2H-呋喃-4-基)-9H-嘌呤 (0.0023 mol, 1.0 g)、1-甲基哌嗪 (0.0025 mol, 0.25 g, 1.1 當量) 及三乙基胺 (0.0025 mol,

0.25 g, 1.1當量)之乙醇(10.0 mL)溶液16小時。於減壓下濃縮反應混合物。將殘質溶解於無水二氯甲烷並先後以飽和碳酸氫鈉溶液、水、及鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮產生殘質。以二氯甲烷：甲醇97:3為溶離液，藉由矽膠層析法純化，產生8-(2-溴-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤(0.71 g)。其即可用於下一步驟。

步驟2：

向微波反應容器添加8-(2-溴-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤(0.0015 mol, 0.7 g)、氯化鋅(0.0022 mol, 0.256 g, 1.5當量)、及無水N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)。以氮氣去除容器中之氣體三次。添加Pd(PPh₃)₄ (0.0001 mol, 0.17 g, 0.1當量)，並再以氮氣去除氣體三次。密封反應容器，並於150°C下微波輻射1小時。將反應混合物冷卻至室溫，以水中止該反應混合物之反應，並以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層，經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並在減壓下濃縮，產生殘質。於矽膠管柱上，以二氯甲烷：甲醇99:1溶離，純化殘質，產生游離鹼。於0°C下，將HCl (2 M乙醚溶液)(0.026 g, 0.0007 mol, 1.0當量)添加至含2-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-9-(四氫-2H-哌喃-4-基)-9H-嘌呤-8-基)苯甲腈(0.3 g, 0.0007 mol)混合物之乙醚溶液(5 mL)，並於室溫下攪拌2小時。過濾沉澱，以乙醚洗滌，並真空乾燥，產生標題化合物。MS (m/z): 418.29 (M+1)。

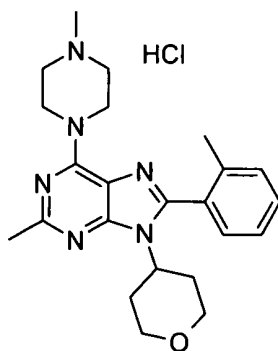
可依據反應圖E，利用經適宜取代之嘌呤，基本上藉由與實例78相同之製程，經歷兩個步驟，製得表4中之實例79至80。

表4.

實例編號	結構式	化學名稱	物理數據
79		2-[(R)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤-8-基]-苯甲腈鹽酸鹽	MS (m/z): 404(M+1)
80		2-[(S)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤-8-基]-苯甲腈鹽酸鹽	MS (m/z): 404(M+1)

實例81：

2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-鄰甲苯基-9H-嘌呤鹽酸鹽

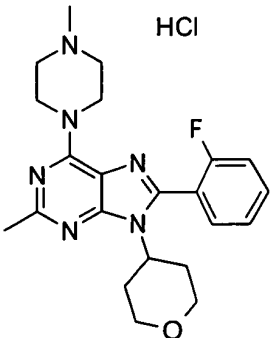
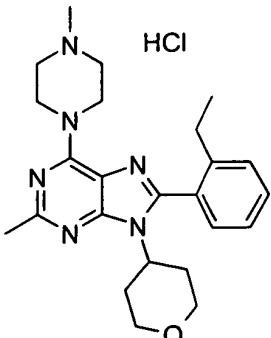


向含6-氯-2-甲基-N⁴-(四氫-哌喃-4-基)-嘧啶-4,5-二胺(1 g, 4.12毫莫耳)之二甲亞碲(5 mL)溶液添加鄰甲苯醛

(4.12 mmol)、N-甲基哌嗪(4.12 mmol)，且隨後添加乙酸(9.89毫莫耳，566.635 μL)。將該反應物加熱至90℃，敞口放置於空氣中8小時。將材料裝入先經前處理之SCX管柱，並以7 N氨之甲醇溶液溶離，蒸發溶劑，且藉由反相層析術純化粗產物。向該材料添加1當量4 M HCl之1,4-二噁烷溶液。蒸發過量溶劑，產生標題化合物。MS (m/z): 407 (M+1)。

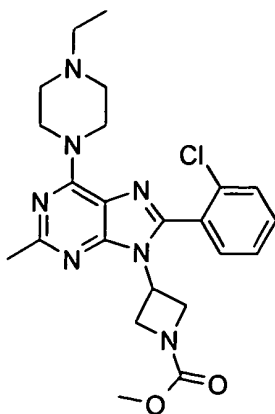
可依據反應圖F，利用適宜的嘧啶、醛、及哌嗪，基本上如實例81所述製得表5中之實例82至83。

表 5.

實例編號	結構式	化學名稱	物理數據
82		8-(2-氟-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 411 (M+1)
83		8-(2-乙基-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤鹽酸鹽	MS (m/z): 421 (M+1)

實例 84：

3-[8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-嘌呤-9-基]-氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯



步驟 1：

於 90℃ 下，加熱含 3-(6-氯-8-(2-氯苯基)-2-甲基-9H-嘌呤-9-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯 (0.012 mol, 5.5 g)、N-乙基哌嗪 (0.013 mol, 1.59 g, 1.1 當量)、及三乙胺 (0.013 mol, 1.41 g, 1.1 當量) 之乙醇 (25.0 mL) 溶液 16 小時。於減壓下濃縮反應混合物。將殘質溶解於無水二氯甲烷。以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並於減壓下濃縮，產生殘質。以二氯甲烷：甲醇 98:2 為溶離液，藉由矽膠層析術純化殘質，產生 3-(8-(2-氯苯基)-6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲基-9H-嘌呤-9-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯 (3.0 g)。MS (m/z): 512.31 (M+1)。

步驟 2：

於 0℃ 下，將三氟乙酸 (15 mL) 添加至含 3-(8-(2-氯苯基)-6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲基-9H-嘌呤-9-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯 (0.005 mol, 3.0 g) 之二氯甲烷 (15 mL) 溶液，並於室溫下攪拌 2 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液中止反應混合物之反應，並以二氯甲烷萃取。有機層經過無水硫

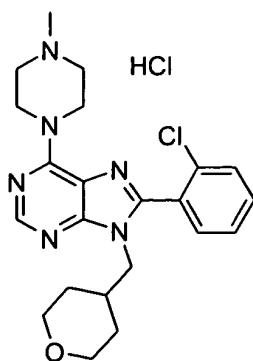
酸鈉乾燥、過濾、並於減壓下濃縮，產生 9-(氮雜丁烷-3-基)-8-(2-氯苯基)-6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲基-9H-嘌呤 (2.4 g)。MS (m/z): 412.22 (M+1)。

步驟 3：

於 0°C 下，將氯甲酸甲酯 (0.0024 mol, 0.22 g, 2.5 當量) 添加至含 9-(氮雜丁烷-3-基)-8-(2-氯苯基)-6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲基-9H-嘌呤 (0.0009 mol, 0.4 g) 及吡啶 (2 mL) 之無水二氯甲烷 (2 mL) 溶液，並於室溫下攪拌 2 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液中止反應混合物之反應，隨後以二氯甲烷萃取。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾並於減壓下濃縮，產生殘質。以二氯甲烷：甲醇 98:2 為溶離液，藉由矽膠層析術純化殘質，產生標題化合物游離鹼 (0.155 g)。MS (m/z): 470.63 (M+1)。

實例 85：

8-(2-氯-苯基)-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基甲基)-9H-嘌呤鹽酸鹽



步驟 1：

在微波反應小玻璃瓶中添加 4,6-二氯-嘧啶-5-基胺 (12.20

毫莫耳，2.00 g)、異丙醇(5 mL)、C-(四氫-哌喃-4-基)-甲基胺(14.63毫莫耳，1.69 g)，及N,N-二異丙基乙基胺(15.85毫莫耳，2.76 mL)。伴隨攪拌，於140℃，以高吸收模式微波輻射2小時。蒸發溶劑，以二氯甲烷溶解殘質，產生6-氯-N⁴-(四氫-哌喃-4-基甲基)-嘧啶-4,5-二胺。

步驟2：

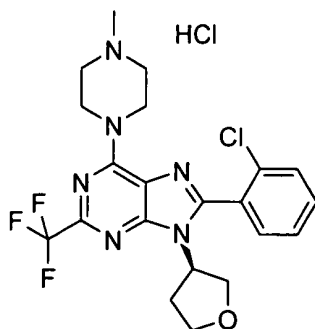
根據一般製程2-1，利用6-氯-N⁴-(四氫-哌喃-4-基甲基)-嘧啶-4,5-二胺製得6-氯-8-(2-氯-苯基)-9-(四氫-哌喃-4-基甲基)-9H-嘌呤。

步驟3：

利用與實例1相同之製程，但以N-甲基哌嗪代替6-氯-8-(2-氯-苯基)-9-(四氫-哌喃-4-基甲基)-9H-嘌呤，製得鹽酸鹽，產生標題化合物。MS (m/z): 427 (M+1)。

實例86：

8-(2-氯-苯基)-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-2-三氟甲基-9H-嘌呤鹽酸鹽



步驟1：

在微波反應容器中添加4,6-二氯-2-三氟甲基-嘧啶-5-基胺(4.31毫莫耳，1.00 g)、異丙醇(3 mL)、(R)-(四氫-呋喃-

3-基)胺(5.17毫莫耳，639.24 mg)、二異丙基乙基胺(12.93毫莫耳，2.26 mL)。於140℃下，在攪拌下，採用高吸收模式輻射2小時。於減壓下進行濃縮，溶解於二氯甲烷，並以水(2×150 mL)洗滌。有機層經過硫酸鎂乾燥，並蒸發，產生棕色油。以己烷：乙酸乙酯0-100%為溶離液，藉由矽膠層析術進行純化，產生6-氯-N⁴-(R)-四氫-呋喃-3-基-2-三氟甲基-嘧啶-4,5-二胺。

步驟2：

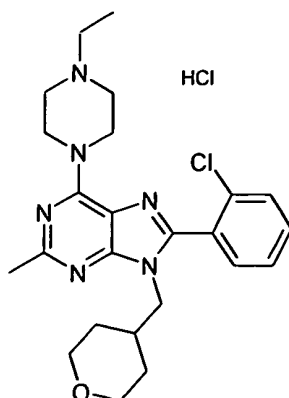
以承載在矽石上之15%氯化鐵(8.56毫莫耳，1.39 g)處理含6-氯-N⁴-(R)-四氫-呋喃-3-基-2-三氟甲基-嘧啶-4,5-二胺(2.67毫莫耳，0.756 g)及2-氯-苯甲醛(2.94毫莫耳，331.39 μL)之無水1,4-二噁烷(10 mL)溶液，並於100℃下加熱過夜。通過矽藻土過濾，並以乙酸乙酯洗滌。蒸發濾液，獲得6-氯-8-(2-氯-苯基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-2-三氟甲基-9H-嘌呤。

步驟3：

利用與實例1相同之製程，但以N-甲基哌嗪替代6-氯-8-(2-氯-苯基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-2-三氟甲基-9H-嘌呤，製備鹽酸鹽，得到標題化合物。MS (m/z): 467 (M+1)。

實例87：

8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基甲基)-9H-嘌呤鹽酸鹽



步驟 1：

在配備回流冷凝器、氮氣入口及攪拌棒的 1 L 圓底燒瓶中，將 5-氨基-4,6-二氯-2-甲基嘧啶 (25 g, 140 mmol)、4-氨基甲基四氫哌喃鹽酸鹽 (36.2 g, 239 mmol)、三乙基胺 (57 mL, 407.3 mmol) 溶解於異丙醇 (280 mL)，並加熱至回流。42 小時後，使其冷卻至室溫。於減壓下移除溶劑，並將所得殘質溶解於二氯甲烷 (300 mL) 中。先後以水 (2×150 mL) 及鹽水 (150 mL) 洗滌有機相，經過無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發，獲得 6-氯-2-甲基-N-4-(四氫-哌喃-4-基甲基)-嘧啶-4,5-二胺 (38 g)。MS (m/z): 257/259 (M+1)。

步驟 2：

在室溫下，於配備溫度計、冷凝器及燒結玻璃空氣入口之三頸 1 L 圓底燒瓶中，將 6-氯-2-甲基-N-4-(四氫-哌喃-4-基甲基)-嘧啶-4,5-二胺 (37.6 g, 146.4 mmol) 及三氟甲烷磺酸銅 (II) (26.5 g, 73.2 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (585 mL)。隨後添加三乙基胺 (41 mL, 293 mmol)、N-乙基哌嗪 (20.6 mL, 161.1 mmol) 及 2-氯苯甲醛 (24.7 mL, 219.7 mmol)，並在攪拌及注入空氣下，使混合物加熱至 100°C。

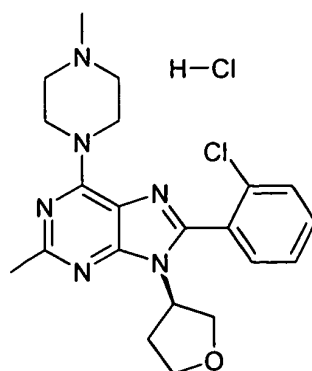
經5.5小時後，停止加熱，並冷卻至室溫。以乙酸乙酯(1 L)稀釋，並先後以飽和碳酸氫鈉水溶液(1×200 mL)及氫氧化銨(1×200 mL)洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾、並蒸發，產生棕色油，並經矽膠層析術(含4%甲醇之二氯甲烷溶液)純化，產生8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基甲基)-9H-嘌呤(17.6 g)。MS (m/z): 455/457 (M+1)。

步驟3：

於室溫下，攪拌含8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基甲基)-9H-嘌呤(5.23 g, 11.5 mmol)之乙醚(45 mL)溶液，並添加氯化氫(4 N 1,4-二噁烷中, 2.9 mL, 11.5 mmol)。經2小時後，藉由過濾收集所得固體，且以乙醚洗滌。真空乾燥，產生標題化合物(5.4 g)。MS (m/z): 455/457 (M+1- HCl)。

實例88：

8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤鹽酸鹽



步驟1：

在配備回流冷凝器、攪拌棒及氮氣入口之1 L圓底燒瓶中，組合5-氨基-4,6-二氯-2-甲基嘧啶(20 g, 112.3 mmol)、(R)-(四氫-呋喃-3-基)胺鹽酸鹽(20.8 g, 168.5 mmol)、三乙基胺(45 mL, 325.81 mmol)及異丙醇(225 mL)，並在磁力攪拌下加熱至回流。4天後，停止加熱，並使其冷卻至室溫。於減壓下移除溶劑，並將所得殘質溶解於二氯己烷(300 mL)，且先後以水(2×150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發，產生6-氯-2-甲基-N⁴-(R)-四氫-呋喃-3-基-嘧啶-4,5-二胺(23.1 g)。MS (m/z): 229/231 (M+1)。

步驟2：

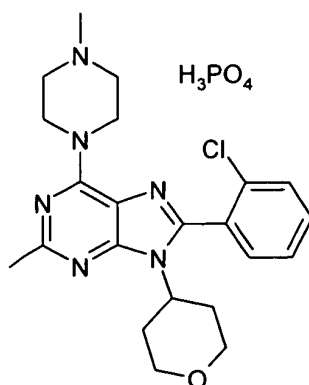
將6-氯-2-甲基-N⁴-(R)-四氫-呋喃-3-基-嘧啶-4,5-二胺(23.1 g, 101 mmol)、2-氯苯甲醛(17.0 mL, 151.5 mmol)、N-甲基哌嗪(12.3 mL, 111.12 mmol)及硝基苯(10.3 mL, 101.01 mmol)溶解於甲氧基苯(300 mL)中，並在敞口下加熱至130°C(內部溫度)。經36小時後，將該混合物冷卻至室溫，並倒至SCX-2樹脂(80 g)填料上，並以甲醇(500 mL)溶離，隨後以含3.5 N氨之甲醇(500 mL)溶液溶離。移除含氨之甲醇溶液溶離份中之溶劑，產生棕色油，且以二氯甲烷：甲醇3-20%為溶離液，藉由矽膠層析術純化，產生8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤深色油狀物(10.1 g)。MS (m/z): 413/415 (M+1)。

步驟3：

將 8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤(8.62 g, 20.9 mmol)溶解於乙醚(105 mL)，並以氯化氫(4 N二噁烷溶液，5.2 mL，20.88 mmol)處理。攪拌混合物15小時，過濾，並收集所形成之固體。該操作產生自由流動之黃色固體。隨後，將該物質中之大部份轉移至圓底燒瓶，並放置於真空中，產生標題化合物(7.33 g)。MS (m/z): 413/415 (M+1-HCl), $[\alpha]_D^{20}=+27^\circ$ (於二氯甲烷中 c=0.256)。

實例 89：

8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-呋喃-4-基)-9H-嘌呤磷酸鹽



步驟 1：

在 300 mL 玻璃加壓反應器中，組合 5-胺基-4,6-二氯-2-甲基嘧啶(20.0 g, 97%, 109.0 mmol)、4-胺基四氫呋喃鹽酸鹽(21.0 g, 152.6 mmol)、二-異丙基乙胺(57.0 mL, 326.9 mmol)及異丙醇(100 mL)。嚴密密封該加壓容器，開始攪拌，並使加熱控制點設定在 100°C。於 100°C 下攪拌該混合物 24 小時。將反應器內容物冷卻至 60°C，釋放容器之

壓力，並添加 4-氨基四氫吡喃鹽酸鹽 (2.25 g, 16.3 mmol)。再次密封該容器，將內容物之內部溫度加熱至 100 °C，且再攪拌 24 小時。將該反應混合物冷卻至室溫，釋放反應器之壓力，並將內容物轉移至回收燒瓶。於減壓下濃縮混合物，直至其原始體積之約 1/3。添加水 (200 mL) 及乙酸乙酯 (200 mL)，並將所得混合物轉移至分液漏斗。分離層，以乙酸乙酯 (100 mL) 再萃取水溶液層，並合併所有有機層。先後以水 (2×100 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌，隨後使有機層經過無水硫酸鈉乾燥、於減壓下濃縮，產生 6-氯-2-甲基-N⁴-(四氫-2H-吡喃-4-基)-嘧啶-4,5-二胺灰白色固體 (25.0 g)。MS (m/z): 243/245 (M+1)。

步驟 2：

於氮氣氛圍下，在 500 mL 三頸燒瓶中，將 6-氯-2-甲基-N⁴-(四氫-2H-吡喃-4-基)-嘧啶-4,5-二胺 (24.4 g, 100.4 mmol) 溶解於二甲基乙醯胺 (175 mL)。將所得溶液冷卻至 0-5 °C。藉由添加用漏斗，於 20 分鐘內，添加 2-氯苯甲醯氯 (15.5 mL, 122.4 mmol)，並使內部溫度維持在 10 °C 以下。以二甲基乙醯胺 (1.0 mL) 沖洗添加用漏斗。整夜攪拌所得混合物，同時任其自行回升至室溫。向第二個 500 mL 燒瓶添加冰冷之去離子水 (250 mL)，隨後在 20 分鐘內，將反應混合物轉移至該冷水中。攪拌所得之漿液 2 小時。過濾固體，以冷水 (120 mL) 洗滌，並於 50 °C 下真空乾燥過夜，產生 2-氯-N-(4-氯-2-甲基-6-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)-嘧啶-5-基) 苯甲醯胺灰白色固體 (33.1 g)。MS (m/z): 381/382

(M+1)。

步驟3：

於1 L Parr反應器中，組合2-氯-N-(4-氯-2-甲基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-嘓啶-5-基)苯甲醯胺(45.0 g，118.0 mmol)、1-甲基哌嗪(23.0 mL，207.0 mmol)、二-異丙基乙基胺(23.0 mL，131.9 mmol)及異丙醇(225 mL)。密封反應器，開始攪拌，並使熱控制點設定至160℃。在內部溫度達到160℃後，攪拌該混合物24小時。將反應器內容物冷卻至60℃，釋放容器之壓力，並將內容物轉移至配備頂部攪拌裝置之2 L燒瓶中。採用異丙醇(25.0 mL)沖洗反應燒瓶，並合併沖洗液與主要溶液。於30分鐘內，添加冷的去離子水(780 mL)至該混合物，並攪拌所得沉澱30分鐘。過濾混合物，以去離子水(2×270 mL)洗滌固體，並於漏斗上抽氣乾燥。於45℃下，進一步乾燥該產物，過夜，產生8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫哌喃-4-基)-9H-嘌呤灰白色固體(44.8 g)。MS (m/z): 427/429 (M+1)。

步驟4：

在設置用於回流之50 mL三頸燒瓶中組合8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫哌喃-4-基)-9H-嘌呤(3.0 g，7.1 mmol)及無水乙醇(24 mL)。將所得懸浮液加熱至70℃，並於25分鐘內，添加含85%磷酸(0.49 mL，7.2 mmol)之無水乙醇(6.0 mL)溶液。於70℃下，攪拌該混合物45分鐘，緩慢冷卻至周溫，且再攪拌2小時。過濾混合

物，以無水乙醇(6 mL)沖洗所得濾餅並抽氣乾燥。於55℃下進一步乾燥該產物過夜，產生標題化合物白色晶體固體(3.6 g)。MS (m/z): 427/429 (M+1)。

活體外CB₁與CB₂之功能性檢測

利用基於SPA之GTP- γ -³⁵S結合檢測法，依促效劑模式測試實例化合物。所有檢測組分係於由20 mM HEPES、100 mM NaCl、5 mM MgCl₂ (pH 7.4，於室溫下)組成之檢測緩衝液中製得。於包含BSA(最終百分比0.125%)之檢測緩衝液中進行半對數化合物稀釋。對於CB₁檢測，利用全膜捕捉技術，而對於CB₂檢測，利用經修改之抗體捕捉技術(先前闡述於DeLapp等人，J Pharmacol Exp Ther 289:946-955, 1999)，在96孔模式中，測量GTP- γ -³⁵S結合量。於室溫下進行所有的培養。

CB₁：

將hCB₁-CHO膜、GDP(終濃度1 μ M)、及皂素(終濃度10 μ g/mL)添加至檢測緩衝液，並均質化。將經稀釋之化合物、GTP- γ -³⁵S(終濃度500 nM)及細胞膜添加至檢測平板，並培養30分鐘。隨後依1 mg/個孔添加小麥胚芽凝集素SPA珠，並密封平板，經渦轉混合，並再培養1小時。隨後於700 x g下，使平板離心10分鐘，隨後利用閃爍計數器對每孔進行計數1分鐘。

CB₂-Sf9：

將hCB₂-Sf9膜及GDP(終濃度1 μ M)添加至檢測緩衝液，並均質化。將稀釋後之化合物及膜添加至檢測平板，並預

培養15分鐘。隨後添加GTP- γ - 35 S(終濃度500 nM)，且再培養35分鐘。隨後添加含Nonidet P40洗滌劑(最終百分比0.2%)、抗-Gi抗體(最終稀釋度1:362)、及1.25 mg抗-兔抗體閃爍親近測試珠之混合物。隨後密封平板，經渦轉混合，並再培養2小時，隨後如對於CB₁之操作，進行離心並計數。

為分析數據，首先減去所有孔中之背景值。相對於全促效劑(甲極樂醯胺(methanandamide))反應校正促效劑/反促效劑劑量反應數據，測定促效劑效力百分比。利用包含Activity Base及XLFit3之四參數羅吉斯減少擬合分析數據。

大體上如上述對所有化合物實例進行測試，且發現其每一個對CB₂均具有 ≤ 100 nM之相對EC₅₀數值。實例61對CB₂之相對EC₅₀數值為18 nM，且對CB₁為1950 nM。

因此，本發明化合物顯示活體外CB₂活性。另外，本發明化合物對CB₂顯示比對CB₁更高之選擇性，因此其發展出由中樞系統介導之副作用的可能性小。

獲自人類及大鼠CB₂受體對3H-CP55940之置換作用

採用經稍微修改之Felder等人(Mol. Pharmacol. 48:443-450, 1995)之方法。具體言之，藉由離心洗滌獲自穩定表現或暫時表現人類或大鼠CB₂受體之細胞膜均質物，並於含50 mM Tris HCl (pH 7.4)、5 mM MgCl₂、2.5 mM EDTA、及0.1% BSA之緩衝液中稀釋。以1 μ M CP55940定義3H-CP55940之特異性結合。在Tris、MgCl₂、EDTA、

BSA緩衝液中，在體積300 μ l中，於1%二甲基亞砷存在下，於室溫下培養90分鐘，測試一定範圍濃度之化合物置換特異性3H-CP55940結合之能力。以冷的Tris緩衝液對經含0.5%聚乙烯吡咯啉酮、0.1%聚山梨醇酯20之水溶液預處理之Unifilter 96-孔微分析板進行三次洗滌。隨後將反應混合物轉移至過濾平板，隨後立即藉由快速過濾終止培養，並各以200 μ l冷的Tris緩衝液沖洗三次。在過濾平板乾燥後，對每個孔添加microscint 20，密封平板並計數，以確定每分鐘之衰變數。繪製置換曲線，並利用Graphpad Prism確定所得之 K_i 數值。

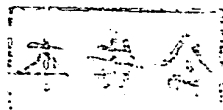
實例76對人類受體之 K_i 數值為33.9 nM，且對大鼠受體的 K_i 數值為31.3 nM。

因此，於活體外，本發明化合物對人類及大鼠CB₂受體皆顯示結合性。

單碘乙酸鹽(MIA)模式

對於所有研究，注射MIA時，均使用約8週齡之雄性Lewis大鼠，以MIA模式測定疼痛。按每個籠子2或3隻分組飼養大鼠，並維持恒定溫度與12小時光照/12小時黑暗循環。除採集數據期間外，動物總能自由取食與飲水。

在標準MIA模式中，對各鼠之右膝注射含0.3 mg MIA之50 μ l生理食鹽水溶液，並對左膝注射50 μ l生理食鹽水。利用雙足平衡測試法，在注射MIA後之不同時間(通常不在注射MIA後之頭10天)測試疼痛。該測試法測試經MIA及生理食鹽水注射之膝蓋之間的後腳掌重量承受上之差異，且



每一測試值為每次持續測試1秒之三次不同測試值之平均值。

對於關於CB₂促效劑之研究，將大鼠隨機分配至劑量組(n=5或6隻)，且隨後以研究化合物投與一次。錯開15分鐘對各鼠投藥，並在預定之投藥後時間(通常為2小時)，利用雙足平衡測試法測量疼痛。通常進行4組研究，一組載劑組(含1%羧甲基纖維素之水加0.25%聚山梨醇酯80溶液)與三組化合物組，其可為投與單劑單一化合物或投與三劑同一化合物。記錄經生理食鹽水及MIA注射之膝蓋之間的重重量承受上的差異結果，並在載劑處理組動物及化合物處理組動物之間進行統計學比較，以評估化合物在該模式中對膝蓋疼痛之效力。

基本上如上述對實例88進行測試，並發現對比於載劑組，經口投與0.3及1 mg/kg劑量顯著減輕疼痛。

因此，研究顯示本發明化合物適用於治療疼痛，特定言之關節疼痛。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98/41555

※ 申請日：98.12.4

※ IPC 分類：

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

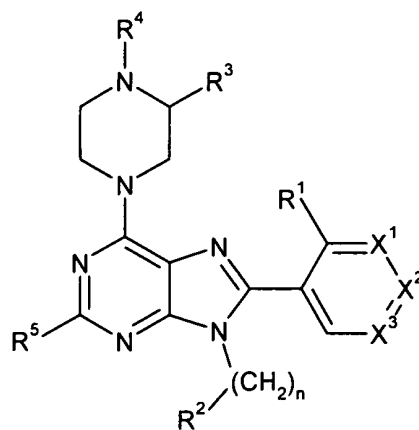
一、發明名稱：(中文/英文)

嘌呤化合物

PURINE COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

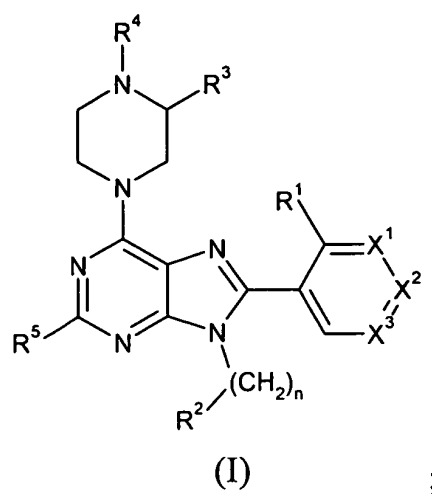
本發明係關於一種下列通式化合物及醫藥組合物，其係用於治療疼痛：



(I)

三、英文發明摘要：

A compound of the formula:

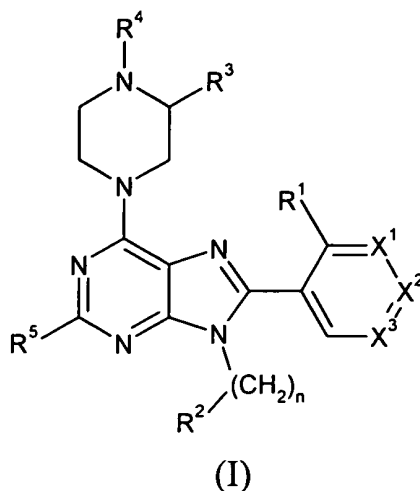


and pharmaceutical compositions for the treatment of pain.



七、申請專利範圍：

1. 一種下列通式化合物、或其醫藥上可接受的鹽：



其中，

R^1 係選自 H、F、Cl、 C_1 - C_2 烷基、 CF_3 、環丙基、 OCH_3 、 OCF_3 及 CN；

R^2 係選自四氫呋喃基、四氫哌喃基、氮雜環丁烷-1-羧酸甲酯及四氫噻吩-1,1-二氧化物；

R^3 為 H 或與 R^4 組合，形成稠環吡咯啉-2-酮；

R^4 係選自 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 氟烷基、環丙基及 $COCH_3$ ；

R^5 係選自 H、 CH_3 及 CF_3 ；

n 為 0 或 1；

X^1 與 X^3 係獨立地選自 N、CH 及 CR^6 ；

X^2 係選自 CH 及 CR^6 ；

限定條件為 X^1 、 X^2 及 X^3 中僅一者可不為 CH；

R^6 係選自 F、Cl、 CF_3 、 OCH_3 及 OCF_3 。

2. 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1

係選自 Cl、C₁-C₂烷基、CF₃、環丙基及 OCF₃。

3. 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R¹ 為 Cl。
4. 如請求項 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 n 為 0。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R² 係選自四氫呋喃基及四氫吡喃基。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R³ 為 H。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R⁴ 係選自 C₁-C₂烷基、C₁-C₂氟烷基、環丙基。
8. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R⁴ 係選自 C₁-C₂烷基。
9. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 R⁵ 為 CH₃。
10. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 X¹、X² 及 X³ 係獨立地選自 CH 及 CR⁶，其中 R⁶ 係選自 F、Cl、CF₃、OCH₃ 及 OCF₃。
11. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其中 X¹、X² 及 X³ 分別為 CH。
12. 如請求項 1 之化合物，其係選自 8-(2-氯-吡啶-3-基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤、2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-8-(2-三氟甲基-苯基)-9H-嘌呤、2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-

基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-8-(2-三氟甲基-苯基)-9H-嘌呤、2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-8-鄰甲苯基-9H-嘌呤、8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(S)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤、8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(R)-四氫-呋喃-3-基-9H-嘌呤、8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤、及8-(2-氯-苯基)-6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-甲基-9-(四氫-哌喃-4-基甲基)-9H-嘌呤、或該等化合物之醫藥上可接受的鹽。

13. 如請求項1之化合物，其係8-(2-氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-(四氫-哌喃-4-基)-9H-嘌呤、或其醫藥上可接受的鹽。
14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、及醫藥上可接受的稀釋劑或載劑。
15. 如請求項1至4、12及13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其係於療法中使用。
16. 如請求項1至4、12及13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其係用於治療疼痛。
17. 如請求項16之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，其係用於治療骨關節疼痛。
18. 一種以如請求項1至4、12及13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽於製造用於治療疼痛之藥物上之用途。

19. 如請求項18之用途，其係用於治療骨關節疼痛。
20. 一種於療法中使用之醫藥組合物，其包含如請求項1至4、12及13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽。
21. 一種用於治療疼痛之醫藥組合物，其包含如請求項1至4、12及13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受的鹽。
22. 如請求項21之醫藥組合物，其係用於治療骨關節疼痛。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

