



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201817724 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 16 日

- (21) 申請案號：106129714 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 31 日
- (51) Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01) C07D403/14 (2006.01)
 A61K31/4439 (2006.01) A61P19/02 (2006.01)
 A61P35/00 (2006.01) A61P37/02 (2006.01)
- (30) 優先權：2016/09/02 英國 1614934.6
- (71) 申請人：英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產權有限公司 (英國) GLAXOSMITHKLINE
 INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED (GB)
 英國
- (72) 發明人：巴斯特 安卓 BAXTER, ANDREW (GB)；布朗 約翰 亞歷山大 BROWN, JACK
 ALEXANDER (GB)；赫斯特 大衛 HIRST, DAVID (GB)；杭佛瑞 飛利浦
 HUMPHREYS, PHILIP (GB)；瓊斯 凱瑟琳 JONES, KATHERINE (GB)；帕托
 維波庫瑪爾 甘堤海 PATEL, VIPULKUMAR KANTIBHAI (GB)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：3 共 147 頁

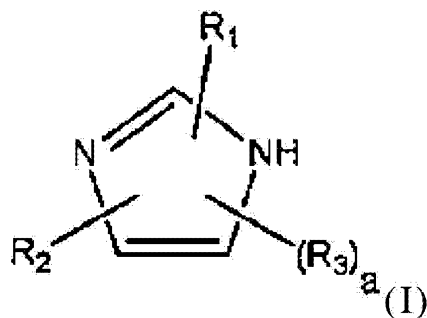
(54) 名稱

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

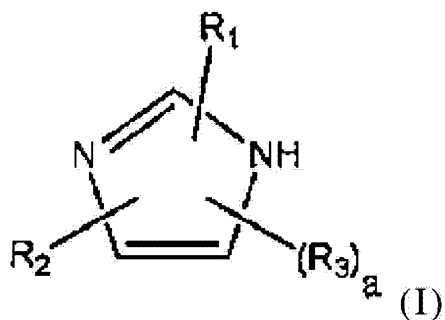
(57) 摘要

本發明係關於式(I)化合物及其鹽，



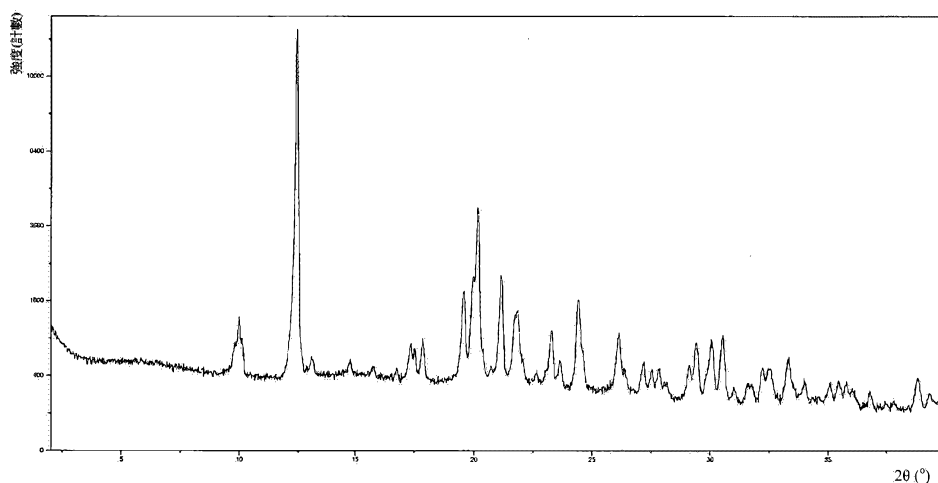
其中 R₁、R₂、R₃ 及 a 係如本文中所定義。已發現式(I)化合物及其鹽抑制含有溴結構域之蛋白質之 BET 家族與例如乙醯化離胺酸殘基之結合且因此可用於療法中，例如用於治療自體免疫及發炎性疾病，例如類風濕性關節炎；及癌症。

Compounds of formula (I) and salts thereof:



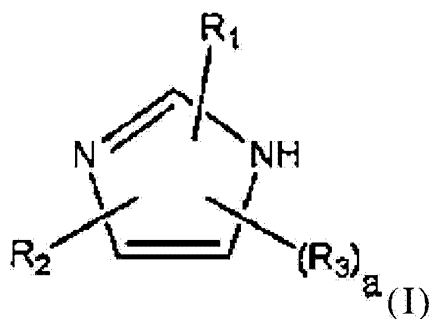
wherein R_1 , R_2 , R_3 and a are as defined herein. Compounds of formula (I) and salts thereof have been found to inhibit the binding of the BET family of bromodomain containing proteins to, for example, acetylated lysine residues and thus may have use in therapy, for example in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, and cancers.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物

【英文發明名稱】

CHEMICAL COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於化合物、含有其之組合物及其用於治療各種病症、尤其發炎及自體免疫疾病(例如類風濕性關節炎)及癌症之用途。

【先前技術】

真核生物體之基因體在細胞核內高度有序。雙鏈體DNA之長鏈纏繞於組蛋白之八聚體(最通常包含組蛋白H2A、H2B、H3及H4之兩個拷貝)周圍以形成核小體。然後此基本單元藉由核小體之聚集及摺疊進一步壓縮而形成高凝聚染色質結構。一系列不同凝聚狀態係可能的，且此結構之緊密度在細胞週期期間變化，在細胞分裂過程期間最密實。染色質結構在調節基因轉錄中起關鍵作用，但高凝聚染色質不能有效進行轉錄調節。染色質結構受一系列組蛋白(尤其組蛋白H3及H4)之轉譯後修飾控制，且該等修飾最通常位於延伸出核心核小體結構之組蛋白尾部內。該等修飾包括乙醯化、甲基化、磷酸化、泛素化及SUMO化。該等表觀遺傳標記係由特定酶書寫及擦除，該等酶將標籤放置於組蛋白尾部內之特定殘基上，藉此形成表觀遺傳密碼，其然後由細胞解譯以容許調節基因表現。

組蛋白乙醯化最通常與基因轉錄之活化相關，此乃因修飾藉由改變靜電使DNA與組蛋白八聚體之相互作用鬆弛。除此物理變化以外，特定蛋白質識別並結合至組蛋白內之乙醯化離胺酸殘基以讀取表觀遺傳密碼。

溴結構域係蛋白質內之較小(約110個胺基酸)之獨特結構域，該等蛋白質在組蛋白背景中通常但非排他地結合至乙醯化離胺酸殘基。已知存在約50種蛋白質之家族含有溴結構域，且其在細胞內具有多種功能。

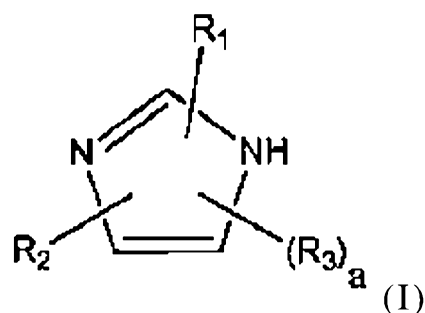
含有溴結構域之蛋白質之BET家族包含4種蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)，其含有能夠結合至兩個緊密靠近之乙醯化離胺酸殘基之串聯溴結構域，從而增加相互作用之特異性。自每一BET蛋白質之N末端編號，串聯溴結構域通常標記結合結構域1 (Binding Domain 1, BD1)及結合結構域2 (BD2) (Chung等人，J Med. Chem., 2011, 54, 3827-3838)。

抑制BET蛋白質與乙醯化離胺酸殘基之結合具有改善若干種疾病進展之潛力，該等疾病包括(但不限於)癌症(Dawson M.A.等人，Nature, 2011: 478(7370):529-33；Wyce, A.等人，Oncotarget. 2013: 4(12):2419-29)、敗血症(Nicodeme E.等人，Nature, 2010: 468(7327):1119-23)、自體免疫及發炎性疾病(例如類風濕性關節炎及多發性硬化) (Mele D.A.等人，Journal of Experimental Medicine, 2013: 210(11):2181-90)、心臟衰竭(Anand P.等人，Cell, 2013: 154(3):569-82)及肺纖維化(Tang X.等人，Molecular Pharmacology, 2013: 83(1) : 283-293)。

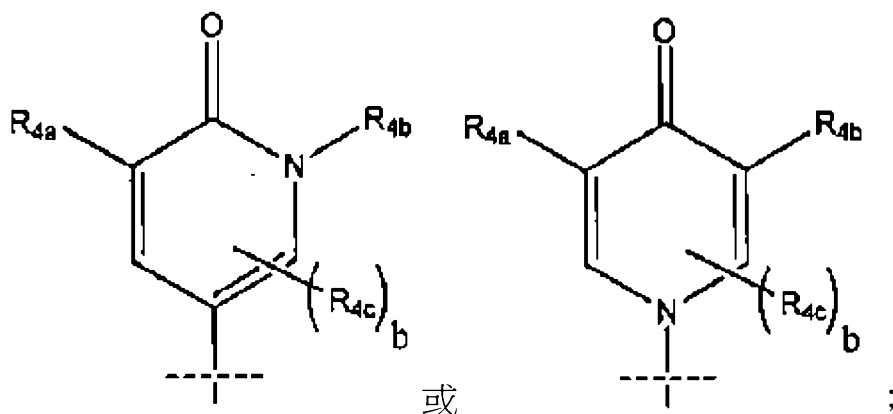
業內需要抑制溴結構域活性之化合物、尤其抑制BET蛋白質與乙醯化離胺酸殘基之結合且因此可用於治療(例如)自體免疫及發炎性疾病以及癌症之化合物。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明提供式(I)化合物，或其鹽：



其中



R_1 表示

或

;

R_2 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、雜環烷基或 $-CHR_5(CH_2)_cR_6$ ；

每一 R_3 係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-NR_7COR_8$ 、 $-OCOR_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-SO_2NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、 $-R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 及 $-OR_8$ ，條件係當 a 係 2 時，一個 R_3 係選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基；

R_{4a} 係氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NR_9R_{10}$ ；

R_{4b} 係氫或 C_{1-3} 烷基；

每一 R_{4c} 係獨立地選自由以下各項組成之群： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 及 $-NR_9R_{10}$ ；

R_5 係氫、 C_{1-3} 烷基或 $-(CH_2)_dOR_{11}$ ；

R_6 係氫、 C_{1-3} 烷基、 $-(CH_2)_dOR_{11}$ 、 C_{3-7} 環烷基或雜環烷基，其中該

等C₁₋₃烷基、-(CH₂)_dOR₁₁、C₃₋₇環烷基、雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基取代：C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵素、-CH₂OH、-COOH及-COCH₃；

R₇係氫或C₁₋₃烷基，且R₈係-Y-Z，或當R₃係-CONR₇R₈時，R₇及R₈連同其附接之氮一起可形成雜環烷基，其中該雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下各項之基團取代：C₁₋₃烷基、鹵素、-NH₂、-CH₂NH₂、-CO₂H、-OH、-CN及-CH₂OH；

Y係鍵或C₁₋₃伸烷基，其中該C₁₋₃伸烷基可視情況經一或兩個獨立地選自C₁₋₃烷基之基團取代；

Z係氫、C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-SO₂NR₁₂R₁₃、-NR₁₂SO₂R₁₃、-SO₂R₁₂或-NR₁₂R₁₃，其中C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下各項之基團取代：C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵素、-NH₂、-CH₂NH₂、-CO₂H、-OH、-CN及-CH₂OH；

每一R₉係獨立地選自氫或CH₃；

每一R₁₀係獨立地選自氫或C₁₋₃烷基；

R₁₁係氫或C₁₋₃烷基；

R₁₂係氫或C₁₋₃烷基；

R₁₃係氫或C₁₋₃烷基；

a表示0、1或2；

b表示0、1或2；

每一c及d獨立地表示0或1。

已發現，本發明之化合物抑制含有溴結構域之蛋白質之結合；具體

而言，含有溴結構域之蛋白質之**BET**家族與(例如)乙醯化離胺酸殘基之結合。因此，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可具有療法用途，例如用於治療自體免疫及發炎性疾病(例如類風濕性關節炎)以及癌症。

本發明進一步係關於藉助抑制含有溴結構域之蛋白質(例如含有溴結構域之蛋白質之**BET**家族成員)之功能治療自體免疫及發炎性疾病以及癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【圖式簡單說明】

圖1顯示實例30a之X射線粉末繞射圖案。

圖2顯示實例30a之拉曼光譜(Raman spectrum)。

圖3顯示實例30a之熱重分析熱譜圖(TGA)。

【實施方式】

定義

如本文中所使用，術語「溴結構域」係指結合乙醯化離胺酸殘基之進化上及結構上保守之模組(長度為大約110個胺基酸)，例如於組蛋白之N末端尾部上之彼等。其係發現作為遠為更大之含有溴結構域之蛋白質(**BCP**)之部分的蛋白質結構域，其中之許多具有調節基因轉錄及/或染色質重塑之作用。人類基因體編碼至少57個溴結構域。

如本文中所使用，術語「**BET**」係指含有溴結構域之蛋白質之溴結構域及超末端結構域家族，其包括**BRD2**、**BRD3**、**BRD4**及**BRDT**。

如本文中所使用，術語「**BET**抑制劑」係指能夠抑制一或多種含有

溴結構域之BET蛋白質家族(例如BRD2、BRD3、BRD4或BRDT)與(例如)乙醯化離胺酸殘基之結合之化合物。

如本文中所使用，術語「烷基」係指具有指定數目之碳原子之直鏈或具支鏈飽和烴鏈。舉例而言， C_{1-6} 烷基係指具有1至6個碳原子之烷基。除非另有說明，否則烷基未經取代。術語「烷基」包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(正丙基及異丙基)、丁基(正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基)、戊基及己基。

如本文中所使用，術語「伸烷基」係指衍生自(例如)1至3個碳原子之直鏈或具支鏈飽和烴鏈之二價基團(C_{1-3} 伸烷基)。伸烷基之實例包括- CH_2- 、- CH_2CH_2- 及- $CH_2CH_2CH_2-$ 。

如本文中所使用，術語「烷氧基」係指-O-烷基，其中「烷基」於上文定義。

如本文中所使用，術語「 C_{3-7} 環烷基」係指具有3個(環丙基)、4個(環丁基)、5個(環戊基)、6個(環己基)或7個(環庚基)碳原子之飽和單環烴環。

如本文中所使用，術語「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。

如本文中所使用，術語「雜環烷基」係指3至7員飽和或不飽和單環或二環，其必須含有1或2個非碳原子，該等非碳原子係選自氮、氧及硫。雜環烷基可含有一或多個C(O)、S(O)或 SO_2 基團。然而，雜環烷基不係芳香族。含有一個以上之雜原子之雜環烷基可含有不同雜原子。「5或6員雜環烷基」係指5或6員飽和或不飽和單環，其必須含有1或2個非碳原子，該等非碳原子係選自氮、氧及硫。雜環烷基包括(但不限於)吡咯啉、六氫吡啉、六氫吡嗪、氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫-2H-吡喃、嗎啉、嗎啉-

3-酮、六氫吡啶-2-酮、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、硫代嗎啉及硫代嗎啉1,1-二氧化物。

如本文中所使用，術語「芳基」係指單環或二環芳香族烴基團。芳基包括(例如)苯基及萘基。

如本文中所使用，術語「雜芳基」係指含有一或多個選自S、N及O之雜原子之單環或二環芳香族基團。可用於本發明中之雜芳基之說明性實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、二氫苯并二氧雜環己二烯基、苯并噻吩基、吲嗪基、吲哚基、異吲哚基、二氫吲哚基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并噁唑基、二氫苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、二氫苯并異噻唑基、吲唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并三唑基、三唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、喹啶基、吡啶基、吡嗪基、喹啶基、1,5-萘啶基、1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、1,8-萘啶基及喋啶基。

如本文中所使用，片語「視情況經取代」指示基團可未經取代或經一或多個如本文中所定義之取代基取代。關於基團之「經取代」指示附接至基團內成員原子之氫原子由一個所定義之取代基替代。

如本文中所使用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留標的化合物之期望生物學活性且展現最小之不期望毒物學效應之鹽。該等醫藥上可接受之鹽可在化合物之最終分離及純化期間原位製備或藉由單獨使經純化之化合物以其游離酸或鹼形式分別與適宜鹼或酸反應製備。此外，式(I)化

合物之醫藥上可接受之鹽可在游離酸或鹼形式之進一步處理期間製備，例如在製造成醫藥調配物期間原位製備。

如本文中所使用，術語「治療」係指病狀之預防、改善或穩定指定病狀、減少或消除病狀之症狀、減緩或消除病狀之進展及預防或延遲先前患病患者或個體之病狀復發。在一個實施例中，治療係指改善或穩定指定病狀、減少或消除病狀之症狀或減緩或消除病狀之進展。

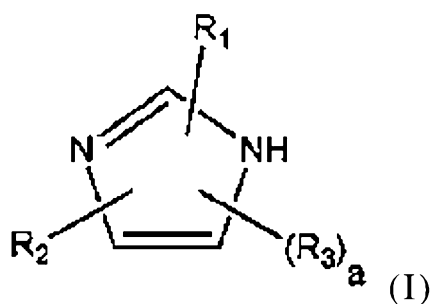
如本文中所使用，術語「治療有效量」係指式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽將在動物或人體中引發期望生物學反應之量。

如本文中所使用，術語「個體」係指動物或人體。

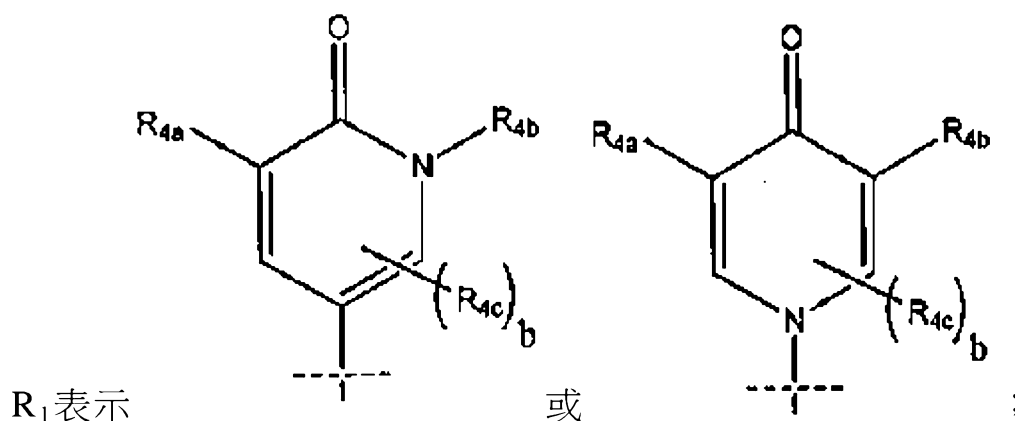
應理解，本文對「本發明之化合物」之提及意指呈游離鹼或呈鹽(例如醫藥上可接受之鹽)之式(I)化合物。

本發明之說明

在第一態樣中，本發明提供式(I)化合物，或其鹽：



其中



R_2 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、雜環烷基或 $-CHR_5(CH_2)_cR_6$ ；

每一 R_3 係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-NR_7COR_8$ 、 $-OCOR_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-SO_2NR_7R_8$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、 $-R_8$ 、 $-NR_7R_8$ 及 $-OR_8$ ，條件係當 a 係 2 時，一個 R_3 係選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基；

R_{4a} 係氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NR_9R_{10}$ ；

R_{4b} 係氫或 C_{1-3} 烷基；

每一 R_{4c} 係獨立地選自由以下各項組成之群： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 及 $-NR_9R_{10}$ ；

R_5 係氫、 C_{1-3} 烷基或 $-(CH_2)_dOR_{11}$ ；

R_6 係氫、 C_{1-3} 烷基、 $-(CH_2)_dOR_{11}$ 、 C_{3-7} 環烷基或雜環烷基，其中該等 C_{1-3} 烷基、 $-(CH_2)_dOR_{11}$ 、 C_{3-7} 環烷基、雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基取代： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 及 $-COCH_3$ ；

R_7 係氫或 C_{1-3} 烷基，且 R_8 係 $-Y-Z$ ，或當 R_3 係 $-CONR_7R_8$ 時， R_7 及 R_8 連同其附接之氮一起可形成雜環烷基，其中該雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自以下各項之基團取代： C_{1-3} 烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 及 $-CH_2OH$ ；

Y 係鍵或 C_{1-3} 伸烷基，其中該 C_{1-3} 伸烷基可視情況經一或兩個獨立地選自 C_{1-3} 烷基之基團取代；

Z 係氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-

$\text{SO}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 或 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ，其中 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自以下各項之基團取代： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 及 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

每一 R_9 係獨立地選自氫或 CH_3 ；

每一 R_{10} 係獨立地選自氫或 C_{1-3} 烷基；

R_{11} 係氫或 C_{1-3} 烷基；

R_{12} 係氫或 C_{1-3} 烷基；

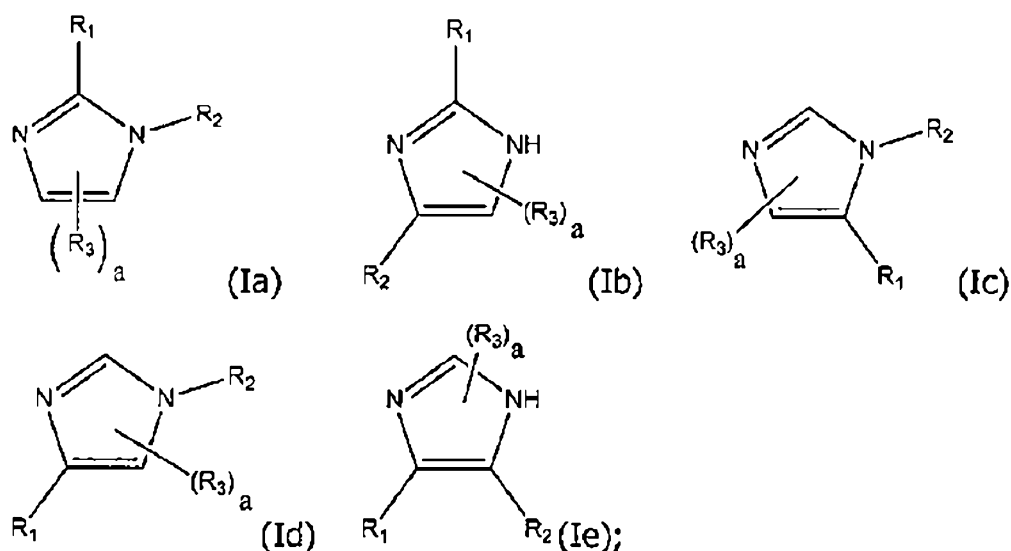
R_{13} 係氫或 C_{1-3} 烷基；

a表示0、1或2；

b表示0、1或2；

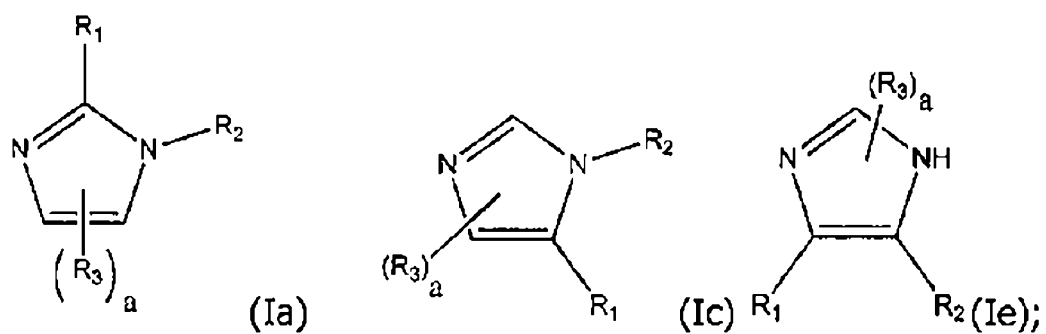
每一c及d獨立地表示0或1。

在一個實施例中，本發明提供式(Ia)-(Ie)之化合物，或其鹽：



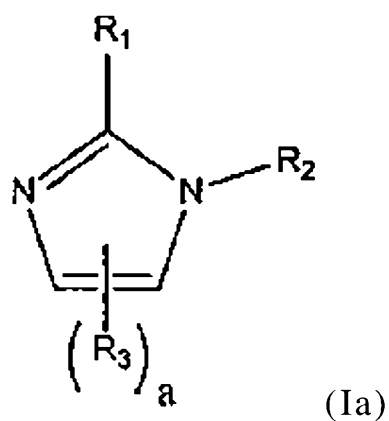
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及a係如上文對於式(I)化合物所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)、(Ic)或(Ie)之化合物，或其鹽：



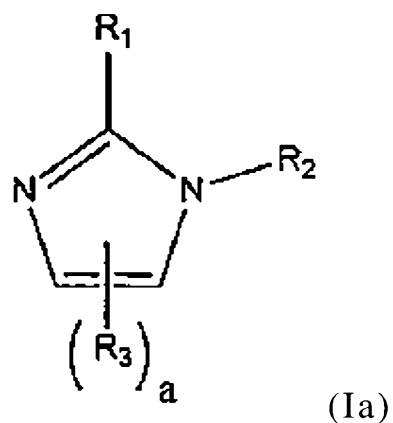
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，或其鹽：

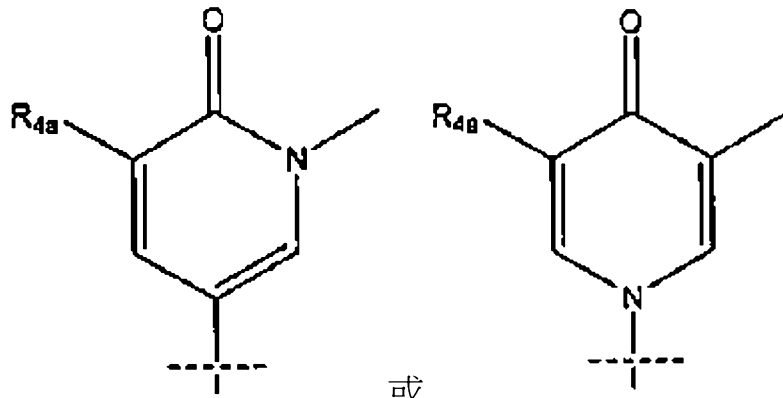


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義。

在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物，或其鹽：



其中



R_1 表示

或

;

R_2 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、雜環烷基或- $CHR_5(CH_2)_cR_6$;

每一 R_3 係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、-NO₂、-CONR₇R₈、-NR₇COR₈、-OCOR₈、-CO₂R₈、-SO₂NR₇R₈、-NR₇SO₂R₈、-SO₂R₈、-R₈、-NR₇R₈及-OR₈，條件係當a係2時，一個 R_3 係選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基；

R_{4a} 係氫、CH₃或OCH₃；

R_5 係氫、 C_{1-3} 烷基或-(CH₂)_dOR₁₁；

R_6 係氫、 C_{1-3} 烷基、-(CH₂)_dOR₁₁、 C_{3-7} 環烷基或雜環烷基，其中該等 C_{1-3} 烷基、-(CH₂)_dOR₁₁、 C_{3-7} 環烷基、雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基取代： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、-CH₂OH、-COOH及-COCH₃；

R_7 係氫或 C_{1-3} 烷基，且 R_8 係-Y-Z，或當 R_3 係-CONR₇R₈時， R_7 及 R_8 連同其附接之氮一起可形成雜環烷基，其中該雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下各項之基團取代： C_{1-3} 烷基、鹵素、-NH₂、-CH₂NH₂、-CO₂H、-OH、-CN及-CH₂OH；

Y係鍵或 C_{1-3} 伸烷基，其中該 C_{1-3} 伸烷基可視情況經一或兩個獨立地

選自C₁₋₃烷基之基團取代；

Z係氫、C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-SO₂NR₁₂R₁₃、-NR₁₂SO₂R₁₃、-SO₂R₁₂或-NR₁₂R₁₃，其中C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自以下各項之基團取代：C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵素、-NH₂、-CH₂NH₂、-CO₂H、-OH、-CN及-CH₂OH；

R₁₁係氫或C₁₋₃烷基；

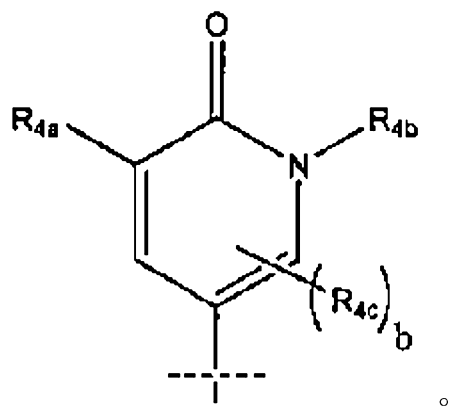
R₁₂係氫或C₁₋₃烷基；

R₁₃係氫或C₁₋₃烷基；

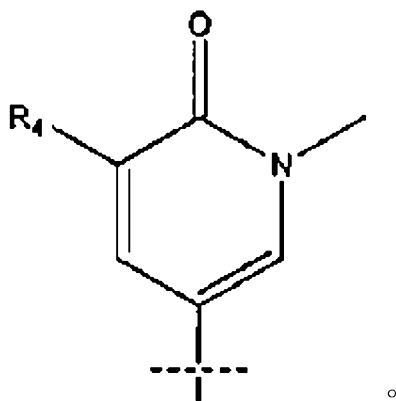
a表示0、1或2；

每一c及d獨立地表示0或1。

在一個實施例中，R₁表示



在一個實施例中，R₁表示



在另一實施例中， R_2 係氫或 C_{1-6} 烷基。

在另一實施例中， R_2 係雜環烷基。

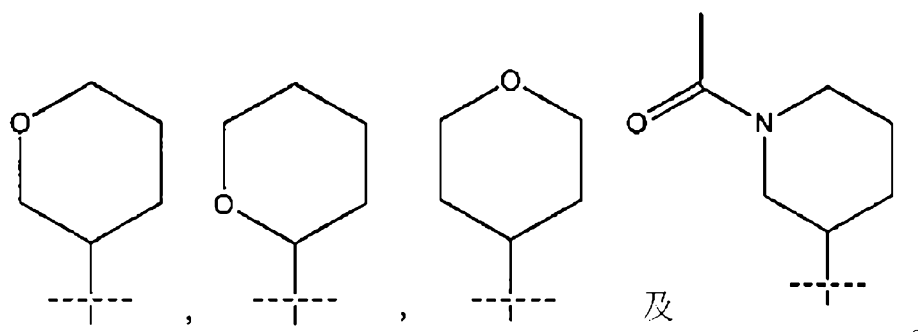
在另一實施例中， R_2 表示基團- $CHR_5(CH_2)_cR_6$ 。

在另一實施例中， R_5 係氫。

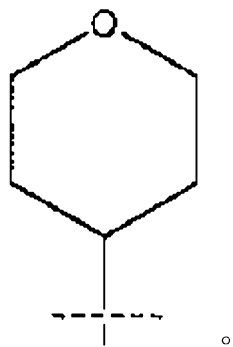
在另一實施例中， R_5 係- $(CH_2)_dOR_{11}$ 。

在另一實施例中， R_6 係雜環烷基。

在另一實施例中， R_6 係選自由以下各項組成之群：

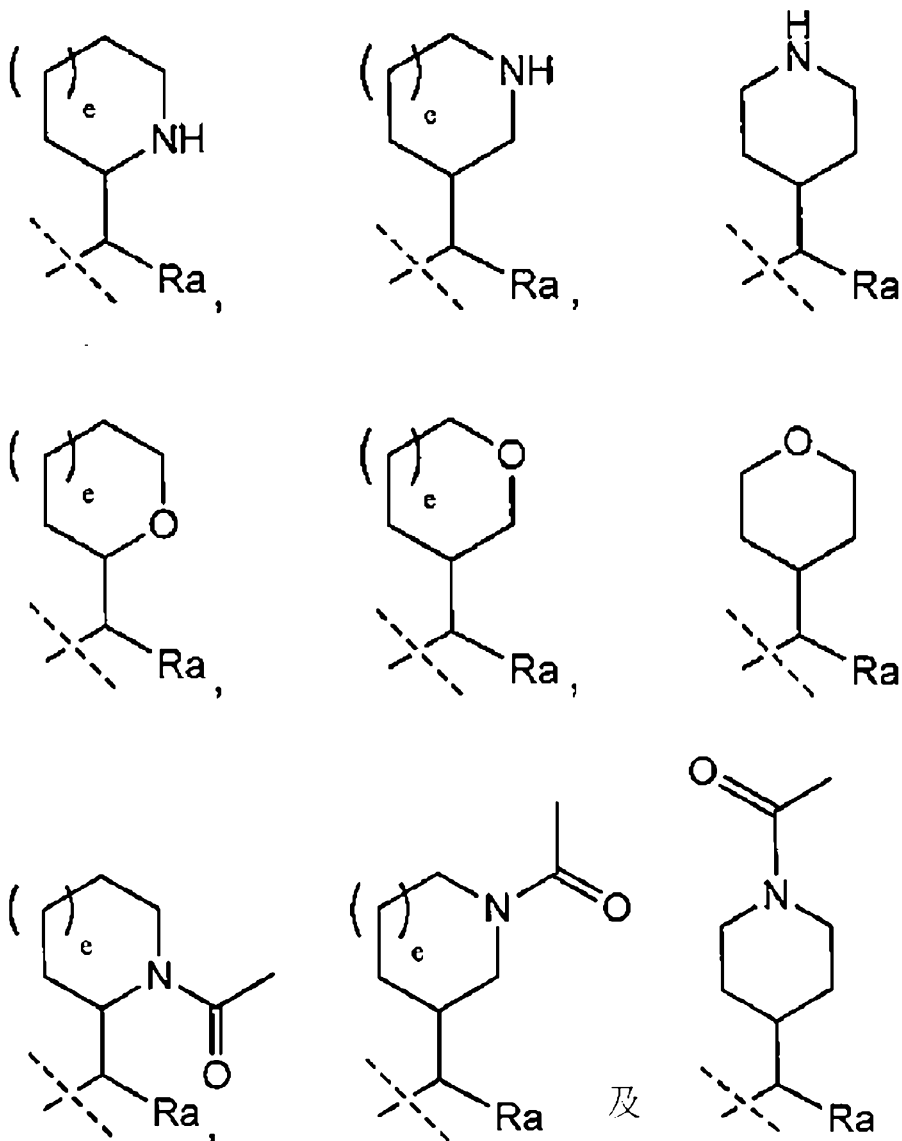


在另一實施例中， R_6 係



在另一實施例中， c 係0。

在另一實施例中， R_2 係選自由以下各項組成之群：



其中Ra係氫或C₁₋₃烷基；且e係0或1。

在另一實施例中，R₂係-CHR₅(CH₂)_cR₆，R₅係-(CH₂)_dOR₁₁，b係0且R₆係-(CH₂)_dOR₁₁。

在另一實施例中，R₅及R₆二者均表示-CH₂OCH₃。

在另一實施例中，R_{4a}係氫、CH₃或-OCH₃。

在另一實施例中，R_{4a}係CH₃或-OCH₃。

在另一實施例中，R_{4a}係CH₃。

在另一實施例中，R_{4b}係C₁₋₃烷基。

在另一實施例中，R_{4b}係CH₃。

在另一實施例中，b係0。

在另一實施例中，R_{4a}係氫、CH₃或-OCH₃，R_{4b}係CH₃且b係0。

在另一實施例中，a係0。

在另一實施例中，a係1且R₃係選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基。

在另一實施例中，R₃係鹵素。

在另一實施例中，R₃係氯。

在另一實施例中，R₃位於咪唑環上之4位。

在另一實施例中，a係2且每一R₃係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基。

在另一實施例中，每一R₃係獨立地選自由以下各項組成之群：氯、溴、CH₃及-CN。

在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物，其不包括：

5-(1-(環氧乙烷-2-基甲基)-1H-咪唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮；

5-(1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-羥基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

5-(5-(氮雜環丁-3-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮；

5-(5-羥基-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

5-(5-羥基-4-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮；

1-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸；

3-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-2(1H)-酮；

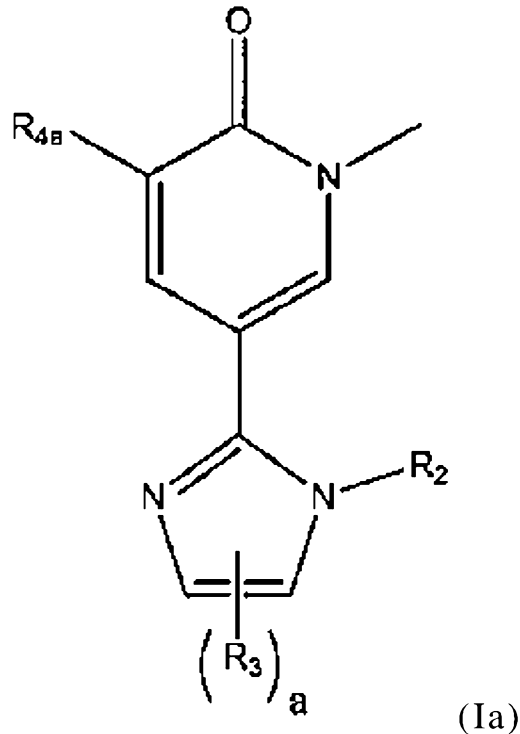
5-(1-乙基-1H-咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮；

3-甲基-5-(1-丙基-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

3-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；及

5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，或其鹽：



其中

R_2 係 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環烷基或 $-CHR_5(CH_2)_cR_6$ ；

每一 R_3 係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-CN$ 及 C_{1-3} 烷基；

R_{4a} 係氫、 CH_3 或 OCH_3 ；

R_5 係氫、 C_{1-3} 烷基或 $-(CH_2)_dOR_{11}$ ；

R_6 係氫、 C_{1-3} 烷基、 $-(CH_2)_dOR_{11}$ 或雜環烷基，其中該等 C_{1-3} 烷基、 $-(CH_2)_dOR_{11}$ 及雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基取代： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 及 $COCH_3$ ；

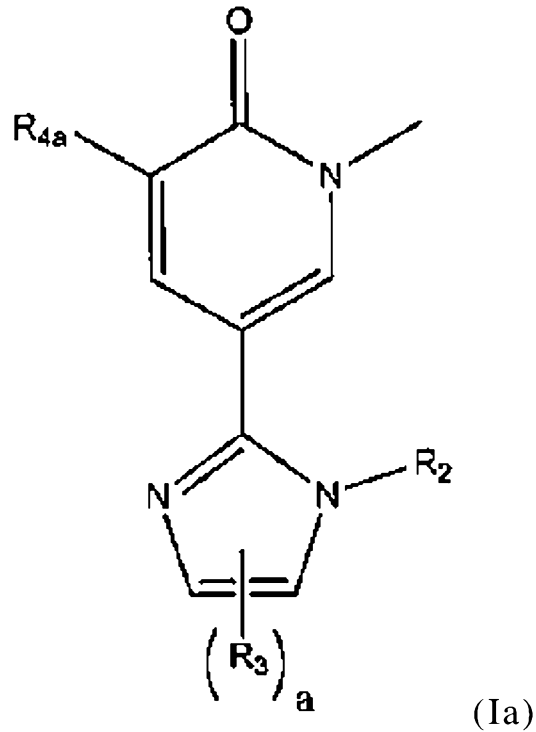
R_{11} 係氫或 C_{1-3} 烷基；

a表示0、1或2；

c係0或1；且

每一d獨立地表示0或1。

在一個實施例中，本發明提供式(Ia)化合物：



其中

R_2 表示基團- $CHR_5(CH_2)_cR_6$ ；

每一 R_3 係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、 C_{1-3} 烷基及
 C_{1-3} 烷氧基；

R_{4a} 係 CH_3 或- OCH_3 ；

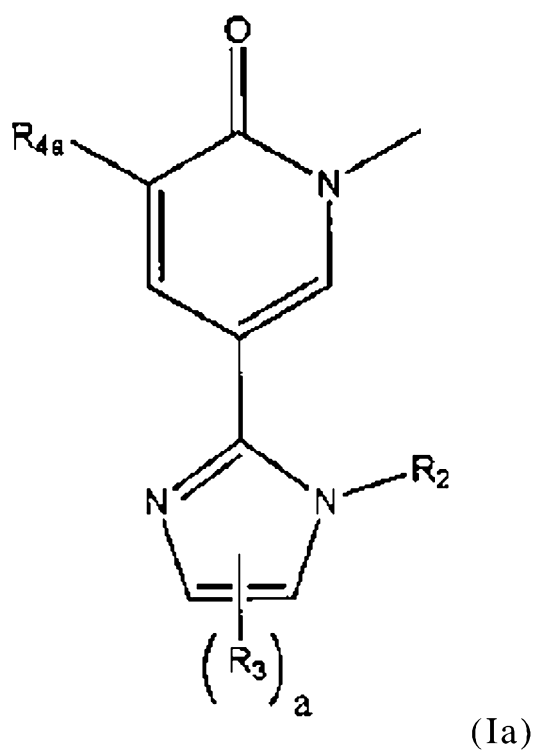
R_5 係氫或 C_{1-3} 烷基；

R_6 係雜環烷基；

a係0、1或2；且

c係0或1。

在一個實施例中，本發明提供式(Ia)化合物：



其中

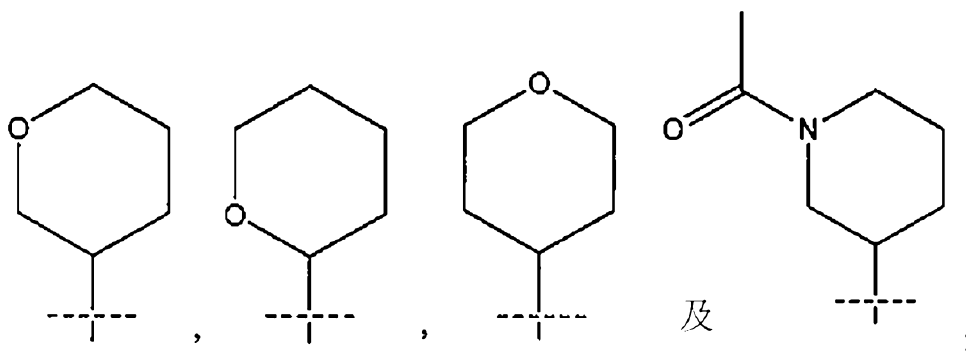
R_2 表示基團- $CHR_5(CH_2)_cR_6$ ；

每一 R_3 係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、 C_{1-3} 烷基及
 C_{1-3} 烷氧基；

R_{4a} 係 CH_3 或- OCH_3 ；

R_5 係氫或 C_{1-3} 烷基；

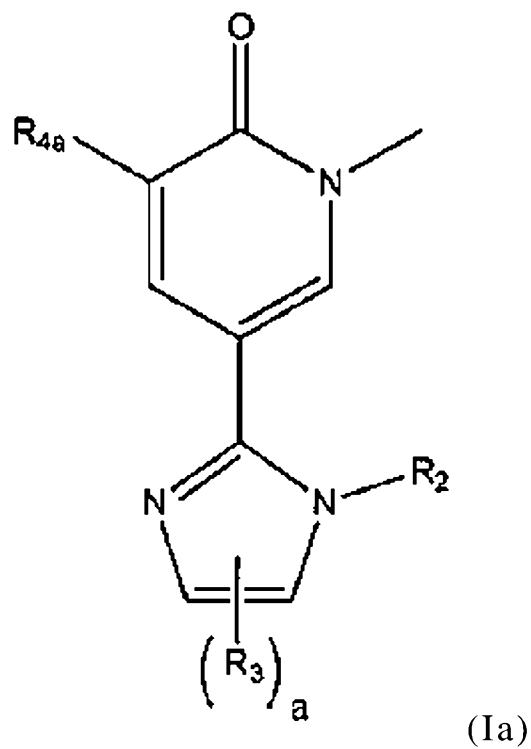
R_6 係選自由以下各項組成之群：



a 係0、1或2；且

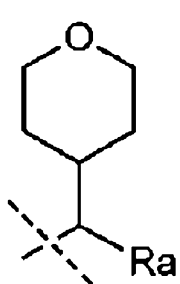
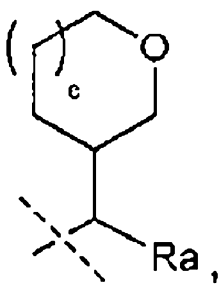
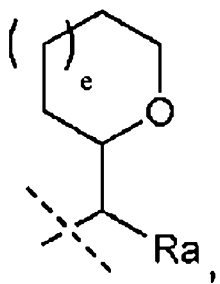
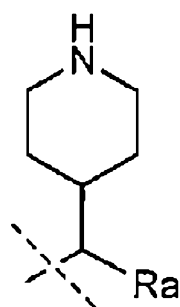
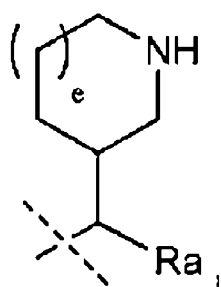
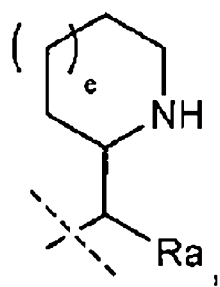
c 係0或1。

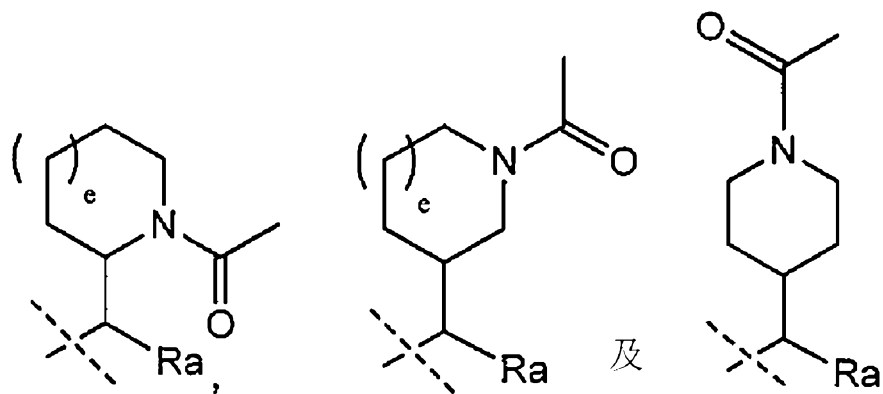
在一個實施例中，本發明提供式(Ia)化合物：



其中

R₂係選自由以下各項組成之群：





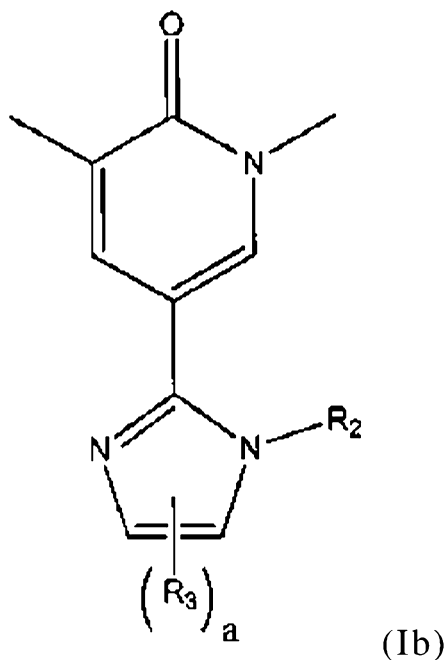
其中Ra係氫或C₁₋₃烷基；且e係0或1；

每一R₃係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基；

R_{4a}係CH₃或-OCH₃；且

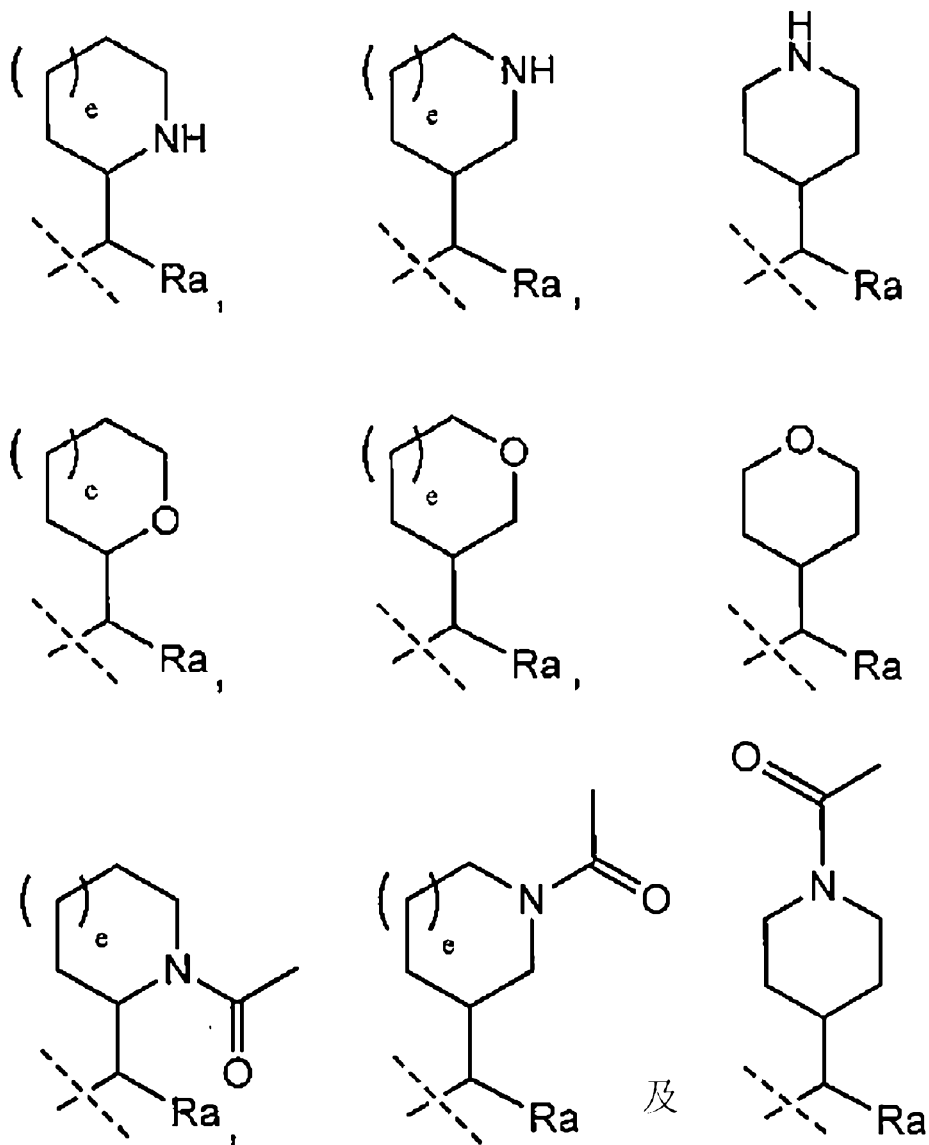
a係0、1或2。

在一個實施例中，本發明提供式(Ib)化合物：



其中

R₂係選自由以下各項組成之群：

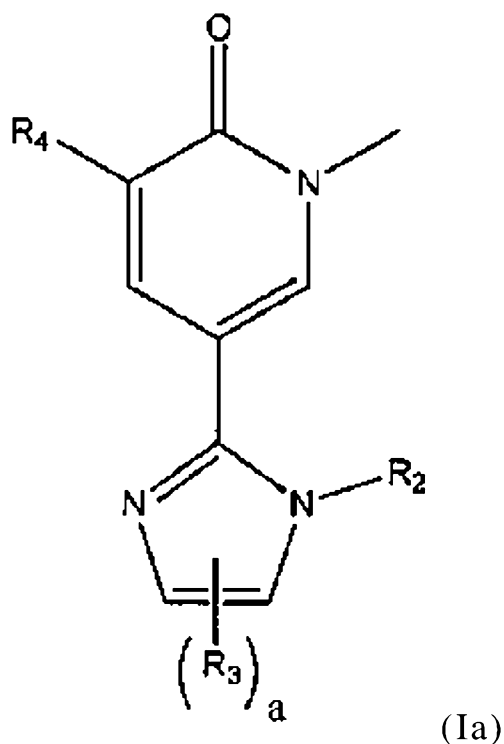


其中 R_a 係氫或 C_{1-3} 烷基；且 e 係0或1；

R_3 係選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基；且

a 係1。

在一個實施例中，本發明提供式(Ia)化合物：



其中

R_2 表示基團- $CHR_5(CH_2)_cR_6$ ；

每一 R_3 係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、 C_{1-3} 烷基及
 C_{1-3} 烷氧基；

R_4 係 CH_3 或- OCH_3 ；

R_5 係- $(CH_2)_dOR_{11}$ ；

R_6 係- $(CH_2)_dOR_{11}$ ；

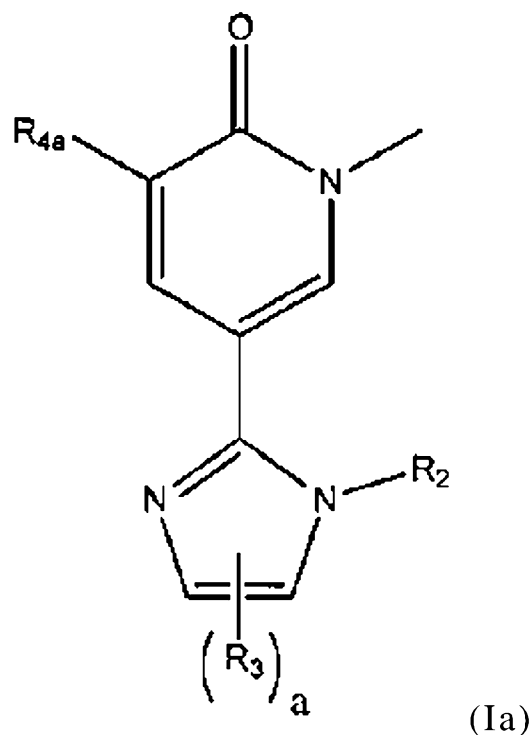
每一 R_{11} 獨立地表示 C_{1-3} 烷基；

a 係0、1或2；

c 係0；且

d 係0或1。

在一個實施例中，本發明提供式(Ia)化合物：



其中

R_2 表示基團- $CHR_5(CH_2)_cR_6$ ，其中 R_5 及 R_6 二者均表示- CH_2OCH_3 ；

每一 R_3 係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN及 C_{1-3} 烷基；

R_{4a} 係 CH_3 或- OCH_3 ；

a 係0、1或2；且

c 係0。

式(I)化合物之具體實例係：

5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-溴-1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-溴-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-異丁基-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

(R)-1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

(S)-1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

1,3-二甲基-5-(1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

1,3-二甲基-5-(1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯；

5-(5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醯胺；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-4,5-二甲腈；

5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-(4-溴苯基)-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡

啉-2(1H)-酮；

(R)-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

(S)-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

(R)-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

(S)-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

(R)-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

(S)-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啉-2(1H)-酮；

(R)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡

啖-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡

啖-2(1H)-酮；

5-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)-1,3-二甲基吡啖-2(1H)-酮；

外消旋-1-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二
甲基吡啖-4(1H)-酮；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啖-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)
甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啖-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)
甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲基酯；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啖-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)
甲基)-1H-咪唑-4-甲酸；

外消旋-5-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二
甲基吡啖-2(1H)-酮；

外消旋-1-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二
甲基吡啖-4(1H)-酮；

1-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡
啖-4(1H)-酮；

5-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡
啖-2(1H)-酮；

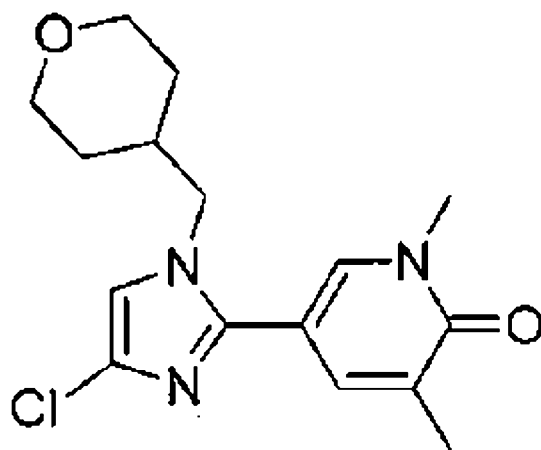
外消旋-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啖-3-基)甲基)-4-溴-1H-咪唑-2-基)-
1,3-二甲基吡啖-2(1H)-酮；

1-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡啖-

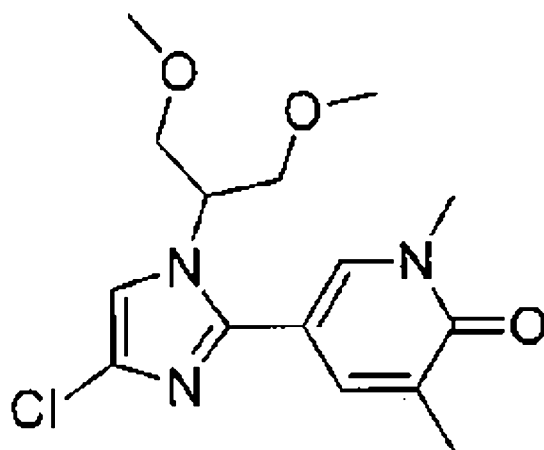
4(1H)-酮；及

1-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮或其鹽。

在另一實施例中，本發明提供為5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之化合物或其鹽，其具有下式：



在另一實施例中，本發明提供為5-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之化合物或其鹽，其具有下式：



在本發明之另一實施例中，式(I)化合物係呈游離鹼形式。在一個實施例中，呈游離鹼形式之式(I)化合物係實例1至42之化合物中之任一者。

式(I)化合物之鹽包括醫藥上可接受之鹽及醫藥上不可接受但可用於

製備式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽之鹽。

在本發明之一個實施例中，式(I)化合物係呈醫藥上可接受之鹽之形式。在一個實施例中，實例1至42中任一者之化合物係呈醫藥上可接受之鹽之形式。

式(I)化合物可含有酸性或鹼性官能基，且因此熟習此項技術者將瞭解可製備式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽。本發明之化合物之醫藥上可接受之鹽可具有(例如)改良之穩定性、溶解性及/或結晶性，從而促進開發作為醫藥。

式(I)化合物可含有鹼性官能基且藉由用適宜酸(無機酸或有機酸)處理可能夠形成醫藥上可接受之酸加成鹽。代表性之醫藥上可接受之酸加成鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、胺基磺酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、羥基乙酸鹽、苯乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、異丁酸鹽、戊酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬來酸鹽、丙烯酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、柳酸鹽、對胺基柳酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、庚酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、鄰乙醯氧基苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、萘甲酸鹽、羥基萘甲酸鹽、扁桃酸鹽、鞣酸鹽、甲酸鹽、硬脂酸鹽、抗壞血酸鹽、棕櫚酸鹽、油酸鹽、丙酮酸鹽、雙羥萘酸鹽、丙二酸鹽、月桂酸鹽、戊二酸鹽、麩胺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、甲烷磺酸鹽(甲磺酸鹽(mesylate))、乙烷磺酸鹽(乙磺酸鹽(esylate))、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽(苯磺酸鹽(besylate))、對胺基苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽(甲苯磺酸鹽(tosylate))及萘-2-磺酸鹽。在另一實施例中，醫藥上可接受之鹽係1,2-乙烷二磺酸(乙二磺酸鹽(edisylate))鹽。

式(I)化合物可含有酸性官能基且適宜之醫藥上可接受之鹽包括此等酸性官能基之鹽。代表性之鹽包括醫藥上可接受之金屬鹽，例如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁及鋅鹽；醫藥上可接受之有機一級、二級及三級胺，包括脂肪族胺、芳香族胺、脂肪族二胺及羥基烷基胺，例如甲胺、乙胺、2-羥基乙胺、二乙胺、TEA、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺及環己基胺。

對於適宜鹽之綜述，參見 Berge 等人，*J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)。本發明在其範圍內包括所有可能之化學計量及非化學計量形式之式(I)化合物之鹽。

鹽可使用業內所熟知之技術來形成，例如藉由自溶液沈澱隨後過濾或藉由將溶劑蒸發來實施。

應瞭解，許多有機化合物可與溶劑形成複合物，該等化合物於該等溶劑中反應或自其沈澱或結晶。該等複合物稱為「溶劑合物」。舉例而言，與水之複合物稱為「水合物」。具有高沸點之溶劑及/或具有形成氫鍵之高傾向之溶劑(例如水、乙醇、異丙醇及N-甲基吡咯啉酮)可用於形成溶劑合物。鑑別溶劑合物之方法包括(但不限於) NMR 及微量分析。式(I)化合物或其鹽可以溶劑合物形式及非溶劑合物形式存在。

在一個實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮一水合物之結晶形式。

結晶水合物已藉由X射線粉末繞射(XRPD)、拉曼光譜學及熱重分析(TGA)表徵。

X射線粉末繞射(XRPD)

數據係使用Ni濾波Cu Ka (45 kV/40 mA)輻射及 0.02° 2θ 之步長以及X'celeratorTM RTMS (實時多帶(Real Time Multi-Strip))檢測器在

PANalytical X'Pert Pro繞射計上獲得。入射束側上之構形：固定發散狹縫(0.25°)、0.04拉德(rad) Soller狹縫、抗散射狹縫(0.25°)及10 mm束遮罩。繞射束側上之構形：固定發散狹縫(0.25°)及0.04拉德Soller狹縫。

FT-拉曼光譜學

拉曼光譜係利用配備有1064 nm Nd:YVO₄激發雷射、InGaAs及液體N₂冷卻之Ge檢測器及MicroStage之Nicolet NXR9650或NXR 960光譜儀(Thermo Electron)收集。所有光譜均使用Happ-Genzel切趾函數及2級填充零(2-level zero-filling)藉助玻璃罩以4 cm⁻¹解析度64次掃描獲得。

熱重分析(TGA)

除非另有說明，否則TGA熱譜圖係利用TA Instruments Q500熱重分析儀在Al盤中以15°C/min在40 mL/min N₂吹掃下獲得。

在另一實施例中，5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮一水合物之結晶形式具有實質上如圖1中所示之X射線粉末繞射圖案。

實例30a之特徵性XRPD角度及d間距記錄於表1中。對於每一峰歸屬，誤差範圍係大約± 0.1° 2θ。峰強度可由於較佳定向因不同試樣而不同。使用PANalytical Highscore Plus軟體來量測峰位置。

表1：實例30a之特徵性XRPD角度及d間距

實例30a	
2θ / °	d間距/ Å
10.0	8.9
12.4	7.1
13.1	6.8
14.8	6.0
15.8	5.6

17.9	5.0
19.6	4.5
20.2	4.4
21.2	4.2
23.3	3.8
24.4	3.6

在另一實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式，其具有在10.0、12.4、13.1、14.8、15.8、17.9、19.6、20.2、21.2、23.3及24.4度之 2θ 值($\pm 0.1^\circ$ 2θ 實驗誤差)處具有特定峰之X射線粉末繞射圖案，如表1中所示。

在另一實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式，其具有在選自由10.0、12.4、13.1、14.8、15.8、17.9、19.6、20.2、21.2、23.3及24.4度組成之群之 2θ 值($\pm 0.1^\circ$ 2θ 實驗誤差)處具有至少九個特定峰之X射線粉末繞射圖案。

在另一實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式，其具有在選自由10.0、12.4、13.1、14.8、15.8、17.9、19.6、20.2、21.2、23.3及24.4度組成之群之 2θ 值($\pm 0.1^\circ$ 2θ 實驗誤差)處具有至少八個或至少七個或至少六個或至少五個或至少四個特定峰之X射線粉末繞射圖案。

在另一實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式，其具有在選自由10.0、12.4、13.1、14.8、15.8、17.9、19.6、20.2、21.2、23.3及24.4度組成之群之 2θ 值($\pm 0.1^\circ$ 2θ 實驗誤差)處具有至少三個特定峰之X射線粉末繞射圖案。

在另一實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式，其具有實質上如圖2中所示之FT拉曼光譜。

在另一實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式，其特徵在於在上文所闡述之條件下獲得之FT-拉曼光譜包含在 440 cm^{-1} 、 485 cm^{-1} 、 528 cm^{-1} 、 730 cm^{-1} 、 794 cm^{-1} 、 804 cm^{-1} 、 919 cm^{-1} 、 977 cm^{-1} 、 1015 cm^{-1} 、 1051 cm^{-1} 、 1101 cm^{-1} 、 1158 cm^{-1} 、 1231 cm^{-1} 、 1262 cm^{-1} 、 1277 cm^{-1} 、 1299 cm^{-1} 、 1326 cm^{-1} 、 1362 cm^{-1} 、 1440 cm^{-1} 、 1472 cm^{-1} 、 1488 cm^{-1} 、 1569 cm^{-1} 、 1595 cm^{-1} 、 1657 cm^{-1} 、 2843 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 2948 cm^{-1} 、 3122 cm^{-1} 之峰，其中每一條帶位置之誤差範圍係大約 $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ 。

在另一實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式，其特徵在於在上文所闡述之條件下獲得之FT-拉曼光譜包含至少八個選自由 440 cm^{-1} 、 485 cm^{-1} 、 528 cm^{-1} 、 730 cm^{-1} 、 794 cm^{-1} 、 804 cm^{-1} 、 919 cm^{-1} 、 977 cm^{-1} 、 1015 cm^{-1} 、 1051 cm^{-1} 、 1101 cm^{-1} 、 1158 cm^{-1} 、 1231 cm^{-1} 、 1262 cm^{-1} 、 1277 cm^{-1} 、 1299 cm^{-1} 、 1326 cm^{-1} 、 1362 cm^{-1} 、 1440 cm^{-1} 、 1472 cm^{-1} 、 1488 cm^{-1} 、 1569 cm^{-1} 、 1595 cm^{-1} 、 1657 cm^{-1} 、 2843 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 、 2948 cm^{-1} 、 3122 cm^{-1} 組成之群之峰，其中每一條帶位置之誤差範圍係大約 $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ 。

在另一實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式，其特徵在於在上文所闡述之條件下獲得之FT-拉曼光譜包含 977 cm^{-1} 、 1595 cm^{-1} 及 1657

cm^{-1} 之峰，其中每一條帶位置之誤差範圍係大約 $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 。

在另一實施例中，提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式，如熟習此項技術者將理解，其特徵在於分析數據之任一組合表徵上文所提及之實施例。

在另一實施例中，提供具有以下之化合物

a) 實質上如圖1中所示之X射線粉末繞射圖案(XRPD)；及/或

b) 在10.0、12.4、13.1、14.8、15.8、17.9、19.6、20.2、21.2、23.3及24.4度之 2θ 值($\pm 0.1^\circ$ 2θ 實驗誤差)處具有特定峰之X射線粉末繞射圖案(XRPD)；及/或

(c) 實質上如圖2中所示之FT 拉曼光譜。

熟習此項技術者熟知且理解，所採用之設備、濕度、溫度、粉末晶體之定向及涉及獲得X射線粉末繞射(XRPD)圖案之其他參數可引起繞射圖案中線之外觀、強度及位置之一些可變性。本文中所提供之「實質上如圖1中所示之」X射線粉末繞射圖案係熟習此項技術者將視為表示具有與提供圖1之XRPD圖案之化合物晶形相同之化合物之XRPD圖案。即，XRPD圖案可與圖1一致，或更可能地，其可具有些許不同。此一XRPD圖案可不一定顯示本文中所呈現之任一繞射圖案之每一線，及/或可顯示由於涉及獲得數據之條件差異所引起之該等線之外觀、強度或位置偏移之輕微變化。藉由比較其XRPD圖案，熟習此項技術者能夠確定結晶化合物之樣品是否具有與本文中所揭示之形式相同之形式或不同之形式。舉例而言，熟習此項技術者可將5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式樣品之XRPD圖案與圖1疊加，且使用此項技術中之專門技術及知識，容易地確定樣品之

XRPD圖案是否實質上如圖1中所示。若XRPD圖案實質上如圖1中所示，則樣品形式可容易地且準確地鑑別為具有與本發明之化合物相同之形式。

此外，熟習此項技術者亦熟知且理解，所採用之設備、濕度、溫度、粉末晶體之定向及涉及獲得拉曼光譜之其他參數可引起光譜中峰之外觀、強度及位置之一些可變性。本文中所提供之「實質上如圖2中所示之」拉曼光譜係熟習此項技術者將視為表示具有與提供圖2之拉曼光譜之化合物晶形相同之化合物之拉曼光譜。即，拉曼光譜可與圖2一致，或更可能地，其可具有些許不同。此一拉曼光譜可不一定顯示本文中所呈現之任一光譜之每一峰，及/或可顯示由於涉及獲得數據之條件差異所引起之該等峰之外觀、強度或位置偏移之輕微變化。藉由比較其拉曼光譜，熟習此項技術者能夠確定結晶化合物之樣品是否具有與本文中所揭示之形式相同之形式或不同之形式。舉例而言，熟習此項技術者可將5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮之結晶一水合物形式樣品之拉曼光譜與圖2疊加，且使用此項技術中之專門技術及知識，容易地確定樣品之拉曼光譜是否實質上如圖2中所示。若XRPD圖案係實質上如圖1中所示，則樣品形式可容易地且準確地鑑別為具有與本發明之化合物相同之形式。

在較佳實施例中，水合物係呈結晶形式。水合物之非晶形式(例如非晶形一水合物)亦形成本發明之一部分。對於結晶水合形式，結晶度大於約60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一個實施例中，結晶度大於99%。

本發明之某些化合物可以互變異構形式存在。應理解，本發明涵蓋本發明化合物之所有互變異構物，不論作為個別互變異構物抑或作為其混

合物。

本發明之化合物可呈結晶或非晶形形式。本發明之化合物之熱力學上最穩定之結晶形式尤其受關注。

本發明之化合物之結晶形式可使用多種習用分析技術表徵並區分，該等技術包括(但不限於) X射線粉末繞射(XRPD)、紅外光譜(IR)、拉曼光譜、差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及固態核磁共振(ssNMR)。

本發明亦包括式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之所有適宜之同位素變化形式。式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之同位素變化形式係定義為其中至少一個原子由具有相同原子序數但原子質量不同於通常在自然界中發現之原子質量的原子替代者。可併入至本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、氟及氯之同位素，例如分別為²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F及³⁶Cl。式(I)化合物或其鹽或溶劑合物之某些同位素變化形式(例如其中併入放射性同位素(例如³H或¹⁴C)者)可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。含氫(即³H)及碳-14(即¹⁴C)同位素因其易於製備及可檢測性而尤佳。此外，用諸如氘(即²H)之同位素進行取代因具有更強之代謝穩定性從而可提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量需要減少，且因此在一些情況下可能較佳。式(I)化合物或其醫藥鹽之同位素變化形式通常可藉由習用程序(例如藉由說明性方法或藉由下文實例中所闡述之製備)使用適宜試劑之適當同位素變化形式來製備。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心(亦稱為手性中心)，且因此可作為個別鏡像異構物、非鏡像異構物或其他立體異構形式或作為其混合物存在。手性中心(例如手性碳原子)亦可存在於取

代基(例如烷基)中。在未指定存在於式(I)化合物中或本文中所說明之任何化學結構中之手性中心之立體化學的情形下，結構意欲涵蓋所有個別立體異構物及其所有混合物。因此，含有一或多個手性中心之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可用作外消旋混合物、富含鏡像異構物之混合物或鏡像異構純之個別立體異構物。

含有一或多個不對稱中心之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之個別立體異構物可藉由熟習此項技術者已知之方法來拆分。舉例而言，此拆分可藉由以下來實施：(1) 藉由形成非鏡像異構鹽、複合物或其他衍生物；(2) 藉由與立體異構物特異性試劑之選擇性反應，例如藉由酶催氧化或還原；或(3) 藉由手性環境中之氣相-液相或液相層析，例如在手性載體(例如具有結合之手性配體之二氧化矽)上或在手性溶劑存在下。熟習此項技術者應瞭解，在藉由上述分離程序中之一者將期望立體異構物轉化為另一化學實體之情形下，需要另一步驟來釋放期望形式。或者，可藉由不對稱合成使用光學活性試劑、受質、觸媒或溶劑或藉由不對稱轉換將一種鏡像異構物轉化為另一鏡像異構物來合成特定立體異構物。

在一個實施例中，本發明之化合物能夠抑制四種已知之含有溴結構域之BET蛋白質家族(例如BRD2、BRD3、BRD4及BRDt)中之一或多者與(例如)乙醯化離胺酸殘基之結合。在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽能夠抑制BRD4與其同源乙醯化離胺酸殘基之結合。本發明之化合物可具有改良之優於已知BET抑制劑之特徵，例如，某些化合物可具有以下性質中之一或多者：

- (i) 強效BET抑制活性；
- (ii) 優於BET蛋白質家族以外之其他已知含有溴結構域之蛋白質之

選擇性；

(iii) 優於其他BET家族成員之針對特定BET家族成員之選擇性；

(iv) 對於任一給定BET家族成員針對一個結合結構域(即BD1優於BD2或反之亦然)之選擇性；

(v) 改良之可研發性(例如期望溶解性特徵、藥物動力學及藥效學)；或

(vi) 降低之副作用特性。

用途之說明

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係BET抑制劑，且因此可具有治療效用，其用於治療與全身性或組織發炎、對感染或低氧之發炎反應、細胞活化及增殖、脂質代謝、纖維化相關之各種疾病或病狀，及用於預防及治療病毒感染。

BET抑制劑可用於治療多種急性或慢性自體免疫或發炎性病狀，例如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、牛皮癬關節炎、脊椎關節炎、全身性紅斑狼瘡、肺動脈高血壓(PAH)、多發性硬化、發炎性腸病(克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、哮喘、慢性阻塞性氣道疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、濕疹、皮炎(包括特應性皮炎)、禿髮、白斑病、大皰性皮膚病、腎炎、血管炎、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、抑鬱症、薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、涎腺炎、視網膜中央靜脈阻塞、視網膜分枝靜脈阻塞、歐文-加斯症候群(Irvine-Gass syndrome)(白內障後及外科手術後)、色素性視網膜炎、扁平部睫狀體炎、烏槍彈樣視網膜脈絡膜病變、黃斑前膜、囊性黃斑水腫、旁中心凹毛細管擴張(parafoveal

telangiectasis)、牽引性黃斑部病變、玻璃體黃斑牽引症候群、視網膜剝離、視神經視網膜炎、特發性黃斑水腫、視網膜炎、乾眼病(乾燥性角膜結膜炎(keratoconjunctivitis Sicca))、春季角膜結膜炎、特應性角膜結膜炎、葡萄膜炎(例如前葡萄膜炎、全葡萄膜炎、後葡萄膜炎、葡萄膜炎相關性黃斑水腫)、鞏膜炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫、年齡相關性黃斑營養不良、肝炎、胰臟炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、急性酒精性肝炎、慢性酒精性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、硬化、蔡爾茲-普硬化(Childs-Pugh cirrhosis)、自體免疫性肝炎、暴發性肝炎、慢性病毒性肝炎、慢性肝病、系統性硬皮症、具有相關間質性肺病之系統性硬皮症、類肉狀瘤病、神經系統結節病、艾迪森氏病(Addison's disease)、垂體炎、甲狀腺炎、I型糖尿病、巨細胞性動脈炎、腎炎(包括狼瘡腎炎)、器官受損之血管炎(例如腎小球腎炎)、血管炎(包括巨細胞性動脈炎)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、結節性多動脈炎(Polyarteritis nodosa)、貝賽特氏病(Behcet's disease)、川崎氏病(Kawasaki disease)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、壞疽性膿皮病、器官受損之血管炎、慢性器官移植排斥及移植器官之急性排斥BET抑制劑用於治療類風濕性關節炎及NASH之用途尤其受關注。

在一個實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀係經由調節APO-A1之脂質代謝病症，例如高膽固醇血症、動脈粥樣硬化及阿茲海默氏病。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀係呼吸病症，例如哮喘或慢性阻塞性氣道疾病。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀係全身性發炎病症，例如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化或發炎性腸病(克隆氏病及潰瘍性結腸炎)。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀係多發性硬化。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫或發炎性病狀係I型糖尿病。

BET抑制劑可用於治療疾病或病狀，該等疾病或病狀涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應，例如敗血症、急性敗血症、敗血症症候群、敗血性休克、內毒素血症、全身性發炎反應症候群(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能障礙症候群、中毒性休克症候群、急性肺損傷、ARDS (adult respiratory distress syndrome, 成人呼吸窘迫症候群)、急性腎衰竭、暴發性肝炎、燒傷、急性胰臟炎、手術後症候群、結節病、赫克斯海默反應(Herxheimer reaction)、腦炎、脊髓炎、腦膜炎、瘧疾及與病毒感染相關之SIRS (例如流感、帶狀皰疹、單純皰疹及冠狀病毒)。在一個實施例中，涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應之疾病或病狀係急性敗血症。

BET抑制劑可用於治療與缺血-再灌注損傷相關之病狀，例如心肌梗塞、腦血管缺血(中風)、急性冠狀動脈症候群、腎再灌注損傷、器官移植、冠狀動脈旁路移植、心-肺旁路程序、肺、腎、肝、胃腸或周邊肢栓塞。

BET抑制劑可用於治療纖維化病狀，例如特發性肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、術後狹窄、癥痕瘤癥痕形成、硬皮病(包括硬斑病)、心臟

纖維化及囊性纖維化。

BET抑制劑可用於治療病毒感染，例如單純疱疹感染及再活化、冷皰、帶狀疱疹感染及再活化、水痘、帶狀疱疹、人類乳頭瘤病毒(human papilloma virus, HPV)、人類免疫缺失病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、子宮頸贅瘤形成、腺病毒感染(包括急性呼吸性疾病)、痘病毒感染(例如牛痘及天花)及非洲豬瘟病毒。在一個實施例中，病毒感染係皮膚或子宮頸上皮之HPV感染。在另一實施例中，病毒感染係潛伏HIV感染。

BET抑制劑可用於治療癌症，其包括血液癌(例如白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤)、上皮癌(包括肺癌、乳癌及結腸癌)、中線癌、間質癌、肝癌、腎癌及神經腫瘤。

BET抑制劑可用於治療一或多種選自以下各項之癌症：腦癌(神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤、班-佐症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、考登病(Cowden disease)、萊爾米特-杜卡羅斯病(Lhermitte-Duclos disease)、乳癌、發炎乳癌、結腸直腸癌、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、髓母細胞瘤、結腸癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、鱗狀細胞癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肉瘤癌、骨肉瘤、骨巨細胞腫瘤、甲狀腺癌、淋巴母細胞性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、毛細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性球性白血病、急性淋巴母細胞性T細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞大細胞白血病、外套細胞白血病、多發性骨髓瘤、成巨核細胞白血病、急性成巨核細胞白血病、前髓細胞性白血病、混合性白血病、紅白血

病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴母細胞性T細胞淋巴瘤、柏基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、尿道上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食管癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、GIST (胃腸道間質瘤)、NUT-中線癌及睪丸癌。

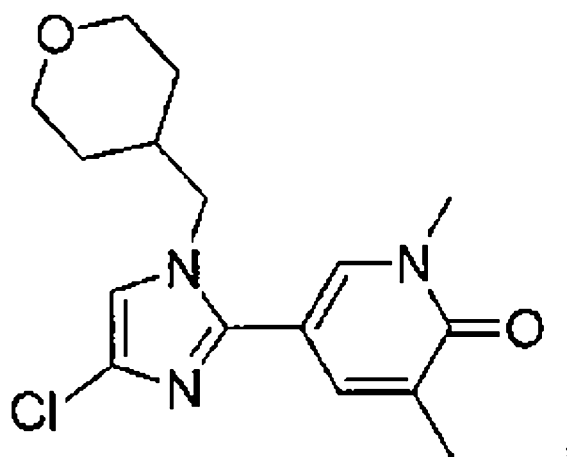
在一個實施例中，癌症係白血病，例如選自以下各項之白血病：急性單核球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病及混合性白血病(MLL)。在另一實施例中，癌症係NUT-中線癌。在另一實施例中，癌症係多發性骨髓瘤。在另一實施例中，癌症係肺癌，例如小細胞肺癌(SCLC)。在另一實施例中，癌症係神經母細胞瘤。在另一實施例中，癌症係柏基特氏淋巴瘤。在另一實施例中，癌症係子宮頸癌。在另一實施例中，癌症係食管癌。在另一實施例中，癌症係卵巢癌。在另一實施例中，癌症係乳癌。在另一實施例中，癌症係結腸直腸癌。在另一實施例中，癌症係前列腺癌。在另一實施例中，癌症係去勢抵抗性前列腺癌。

在一個實施例中，適用BET抑制劑之疾病或病狀係選自與全身性發炎反應症候群相關之疾病，例如敗血症、燒傷、胰臟炎、嚴重創傷、出血及缺血。在此實施例中，可在診斷時投與BET抑制劑以降低以下各項之發病率：SIRS、休克發作、多器官功能障礙症候群，其包括急性肺損傷、ARDS、急性腎、肝、心臟或胃腸損傷及死亡之發作。在另一實施例中，可在與高風險之敗血症、出血、廣泛組織損傷、SIRS或MODS (多器官功能障礙症候群)相關之手術或其他程序之前投與BET抑制劑。在特定實施

例中，適用BET抑制劑之疾病或病狀係敗血症、敗血症症候群、敗血性休克及內毒素血症。在另一實施例中，BET抑制劑適用於治療急性或慢性胰臟炎。在另一實施例中，BET抑制劑適用於治療燒傷。

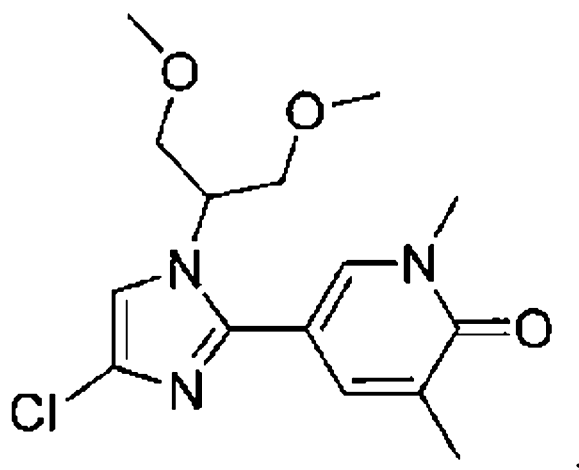
在另一態樣中，本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。

在一個實施例中，本發明提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮，其具有下式：



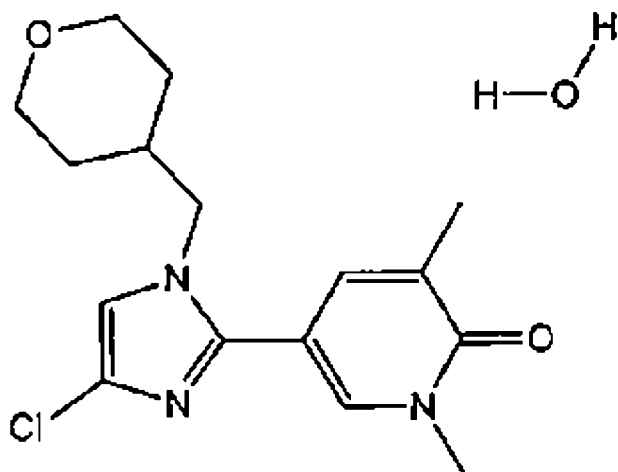
或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。

在另一實施例中，本發明提供5-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮，其具有下式：



或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。

在一個實施例中，本發明提供5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮一水合物，其具有下式：



其用於療法中。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療溴結構域抑制劑、尤其BET抑制劑適用之疾病或病狀，包括上文所列示之每一及所有適應症。

在另一態樣中，本發明亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療自體免疫及發炎性疾病以及癌症。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療類風濕性關節炎。在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療療法抵抗性類風濕性關節炎。

在另一態樣中，本發明係關於自體免疫或發炎性疾病或癌症之治療方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於治療類風濕性關節炎之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之

用途，其用於製造用於治療自體免疫或發炎性疾病或癌症之藥劑。

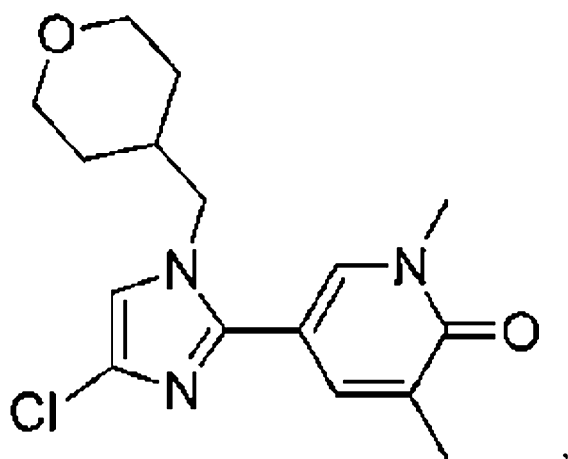
在另一態樣中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療類風濕性關節炎之藥劑。

醫藥組合物/投與途徑/劑量

儘管可將式(I)化合物以及其醫藥上可接受之鹽作為粗化學品投與用於療法中，但通常將活性成分作為醫藥組合物呈遞。

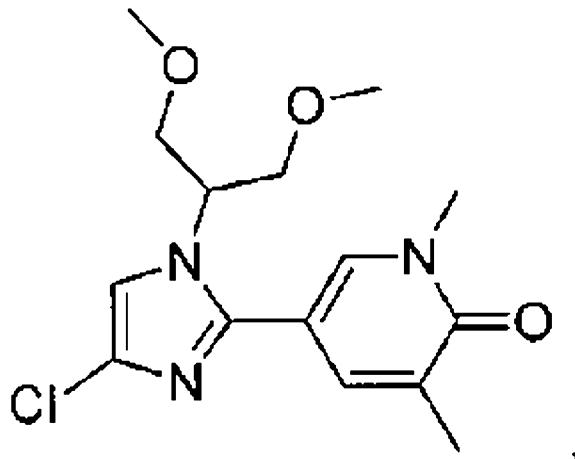
在另一態樣中，提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。在另一態樣中，提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

在另一實施例中，提供醫藥組合物，其包含5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮，該化合物具有下式：



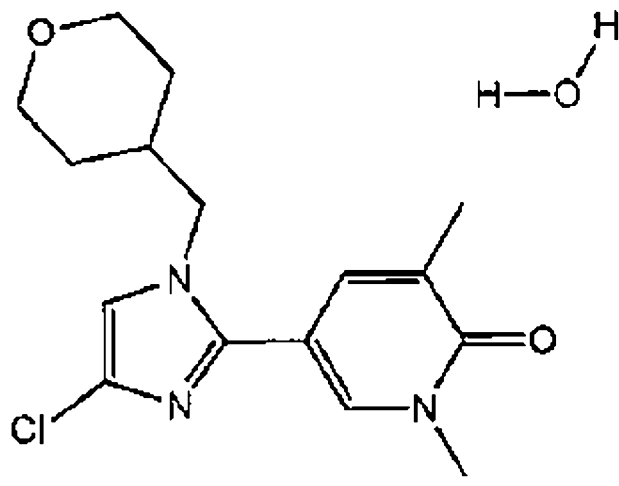
或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

在另一態樣中，提供醫藥組合物，其包含5-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮，該化合物具有下式：



或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

在另一實施例中，提供醫藥組合物，其包含5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮一水合物，該化合物具有下式：



及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

該(等)賦形劑必須為醫藥上可接受的且與組合物之其他成分相容。根據本發明之另一態樣，亦提供用於製備醫藥組合物之方法，其包括混合式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之賦形劑。醫藥組合物可用於治療本文中所闡述疾病中之任一者。

由於式(I)化合物意欲用於醫藥組合物中，故應容易地理解，其較佳各自以實質上純形式(例如至少85%純、尤其至少98%純(針對重量基以重

量%表示))提供。

醫藥組合物可以每單位劑量含有預定量之活性成分之單位劑型呈遞。較佳之單位劑量組合物係含有活性成分之日劑量或亞劑量或其適當份數之彼等。因此，此等單位劑量可每天投與一次以上。

醫藥組合物可適於藉由任何適當途徑投與，例如藉由經口(包括經頰或舌下)、經直腸、吸入、鼻內、局部(包括經頰、舌下或經皮)、經眼(包括局部、眼內、結膜下、鞏膜上、特農囊下(sub-Tenon))、經陰道或非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內或皮內)途徑。此等組合物可藉由藥學技術中已知之任一方法(例如藉由使活性成分與一或多種賦形劑締合)來製備。

本發明之化合物、具體而言5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮及其水合(例如一水合物)形式，可具有支持經口及IV輸注二者之pK特徵，例如在人類中每天一次。

在一個態樣中，醫藥組合物適於經口投與。

在另一態樣中，醫藥組合物適於靜脈內投與。

適於經口投與之醫藥組合物可作為以下呈遞：離散單元，例如膠囊或錠劑；粉末或顆粒；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用泡沫或攪打起泡物質；或水包油型液體乳液或油包水型液體乳液。

適於併入至錠劑或膠囊中之粉末可藉由將化合物減小至適宜微細大小(例如藉由微粉化)並與相似製備之醫藥賦形劑(例如可食用之碳水化合物，例如澱粉或甘露醇)混合來製備。亦可存在(例如)矯味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

膠囊可藉由製備如上文所闡述之粉末混合物並填充成型明膠外殼來製得。可在填充操作之前將助流劑及潤滑劑(例如膠質二氧化矽、滑石、

硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇)添加至粉末混合物。亦可添加崩解劑或增溶劑(例如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉)以在攝入膠囊時改良藥劑之可用性。

此外，若期望或需要，亦可向混合物中併入適宜黏合劑、助流劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、崩解劑及著色劑。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及諸如此類。用於該等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及諸如此類。錠劑係藉由(例如)製備粉末混合物、製粒或擊壓、添加潤滑劑及崩解劑並壓製成錠劑來調配。粉末混合物係藉由混合經適當粉碎之化合物與如上文所闡述之稀釋劑或鹼及視情況黏合劑(例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、或聚乙烯吡咯啉酮)、溶液阻滯劑(例如石蠟)、再吸收加速劑(例如四級鹽)及/或吸收劑(例如膨潤土、高嶺土(kaolin)或磷酸氫鈣)來製備。粉末混合物可藉由用黏合劑(例如糖漿、澱粉膏糊、阿卡迪亞(acadia)黏液或纖維素或聚合物材料之溶液)潤濕並加壓穿過網篩來製粒。作為製粒之替代方案，可使粉末混合物通過錠劑機且結果係使成形不佳之團塊破碎製成顆粒。可藉助添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油對顆粒進行潤滑以防止黏至錠劑形成模具。然後將經潤滑混合物壓製成錠劑。亦可將式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽與自由流動之惰性賦形劑組合並直接壓製成錠劑而不經歷製粒或擊壓步驟。亦可提供由蟲膠之密封包衣、糖或聚合物材料之包衣及蠟之拋光包衣組成之透明或不透明保護包衣。可將染料添加至該等包衣中以區分不同單位劑量。

諸如溶液、糖漿及酞劑之口服液可以劑量單位形式製備，以使得給定量含有預定量之化合物。糖漿可藉由將化合物溶解於經適當調味之水溶液中來製備，而酞劑係藉助使用無毒性醇媒劑來製備。懸浮液可藉由將化合物分散於無毒性媒劑中來調配。亦可添加增溶劑及乳化劑(例如乙氧基化異硬脂基醇及聚氧化乙烯山梨醇醚)、防腐劑、矯味添加劑(例如薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人工甜味劑)及類似物。

用於經口投與之組合物可經設計以提供改良之釋放曲線，以便維持或以其他方式控制治療活性劑之釋放。

若適當，用於經口投與之劑量單位組合物可經微囊化。可藉由(例如)在聚合物、蠟或類似物中塗覆或包埋微粒材料來製備組合物以延長或維持釋放。

可將用於經鼻或吸入投與之醫藥組合物方便地調配為氣溶膠、溶液、懸浮液、凝膠或乾粉。

對於適宜及/或適於吸入投與之醫藥組合物，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽較佳呈藉由(例如)微粉化獲得之粒徑減小形式。大小減小(例如微粉化)化合物或鹽之較佳粒徑限定於D50值為約0.5微米至約10微米(例如如使用雷射繞射所量測)。

對於適宜及/或適於吸入投與之醫藥組合物，該醫藥組合物可為乾粉組合物或氣溶膠調配物，該氣溶膠調配物包含活性物質於醫藥上可接受之水性或非水性溶劑中之溶液或微細懸浮液。乾粉組合物可包含粉末基質，例如乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露醇或澱粉、式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽(較佳呈粒徑減小形式，例如呈微粉化形式)及視情況性能改質劑(例如L-白胺酸或另一胺基酸)及/或硬脂酸之金屬鹽(例如硬脂酸鎂或硬脂

酸鈣)。較佳地，乾粉可吸入組合物包含乳糖(例如乳糖一水合物)及式(I)化合物或其鹽之乾粉摻合物。

在一個實施例中，適於吸入投與之乾粉組合物可併入至複數個提供於藥劑包上之密封劑量容器中，該(等)藥劑包安裝於適宜吸入裝置內部。容器可一次一個地可破裂、可剝離或可以其他方式打開，且乾粉組合物之劑量係藉由在吸入裝置之管口上吸入投與，如業內所已知。藥劑包可採用多種不同形式，例如盤形或長形條帶。代表性吸入裝置係DISKHALER™吸入器裝置、DISKUS™吸入裝置及ELLIPTA™吸入裝置，其由GlaxoSmithKline銷售。DISKUS™吸入裝置闡述於(例如) GB 2242134A中，且ELLIPTA™吸入裝置闡述於(例如) WO 2003/061743 A1、WO 2007/012871 A1及/或WO 2007/068896 A1中。

適於非經腸投與之醫藥組合物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及可使組合物與預期受體之血液等滲之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。該等組合物可以單位劑量或多劑量容器(例如，密封安瓿及小瓶)呈遞且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需在即將使用前添加無菌液體載劑(例如，注射用水)。臨時配製注射溶液及懸浮液可自無菌粉末、顆粒及錠劑來製備。

適於局部投與之醫藥組合物可調配為軟膏、乳膏、懸浮液、乳液、洗液、粉末、溶液、膏糊、凝膠、發泡體、噴霧、氣溶膠或油。此等醫藥組合物可包括習用添加劑，其包括(但不限於)防腐劑、有助於藥物滲透之溶劑、共溶劑、潤膚劑、推進劑、黏度改質劑(膠凝劑)、表面活性劑及載劑。在一個實施例中，提供適於局部投與之醫藥組合物，其包含組合物重量之介於0.01% - 10%之間、或介於0.01% - 1%之間之式(I) - (XVI)化合

物或其醫藥上可接受之鹽。

對於眼或其他外部組織(例如口腔及皮膚)之治療而言，組合物較佳作為局部軟膏、乳膏、凝膠、噴霧或發泡體施加。活性成分在調配於軟膏中時可與石蠟或水可混溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成分可於乳膏中與水包油型乳膏基質或油包水型基質調配在一起。適於局部投與眼之醫藥組合物包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適宜載劑、尤其水性溶劑中。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量將取決於多個因素，包括(例如)個體之年齡及體重、需要治療之精確病狀及其嚴重程度、調配物之性質及投與途徑，且最終將由主治醫師或獸醫斷定。在醫藥組合物中，以游離鹼計算，用於經口投與之每一劑量單位較佳含有0.01 mg至1000 mg、更佳0.5 mg至100 mg之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，本發明之化合物係以0.5 mg至20 mg (例如10 mg至20 mg)之日劑量經口投與。在另一實施例中，本發明之化合物係以0.5 mg至10 mg (例如5 mg至10 mg)之日劑量靜脈內投與。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可單獨使用或與其他治療劑組合使用。因此，根據本發明之組合療法包含投與至少一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及使用至少一種另一治療活性劑。式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及其他治療活性劑可以單一醫藥組合物形式一起投與或分開投與，且在分開投與時，此可同時發生或以任何順序依序發生。

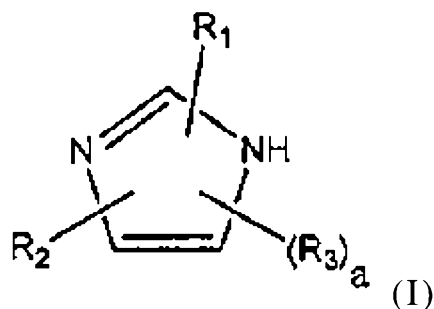
在另一態樣中，提供組合產品，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及一或多種其他治療活性劑及視情況一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

熟習此項技術者應明瞭，若適當，其他治療成分可以鹽形式、例如以鹼金屬或胺鹽形式或以酸加成鹽形式或以溶劑合物(例如水合物)形式使用，以使治療成分之活性及/或穩定性及/或物理特徵(例如溶解性)最佳化。亦應明瞭，若適當，治療成分可以光學純形式使用。

上文所提及之組合可方便地以醫藥組合物之形式呈現使用且由此醫藥組合物包含如上文所定義之組合以及醫藥上可接受之賦形劑。

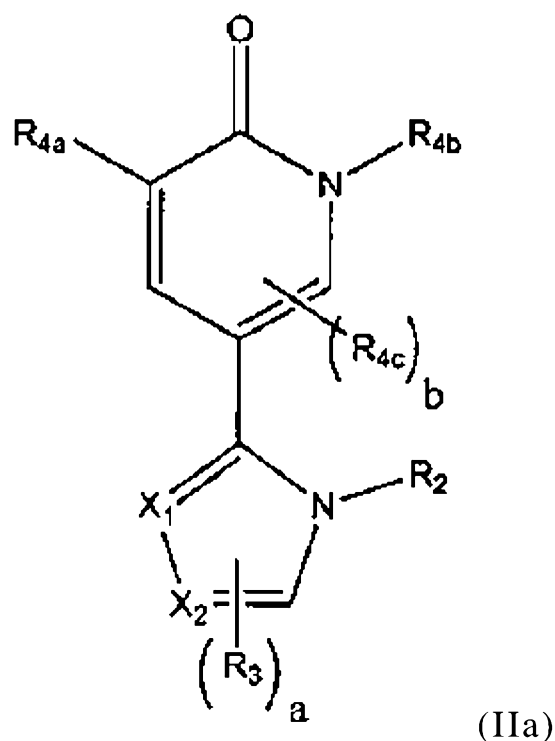
一般合成途徑

式(I)化合物及其鹽可藉由下文所闡述之方法來製備，此構成本發明之其他態樣。

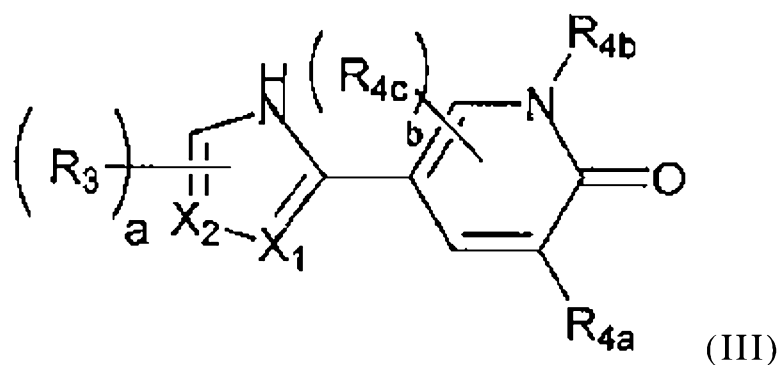


其中R₁、R₂、R₃及a係如上文對於式(I)化合物所定義。

因此，提供製備式(IIa)化合物之方法：

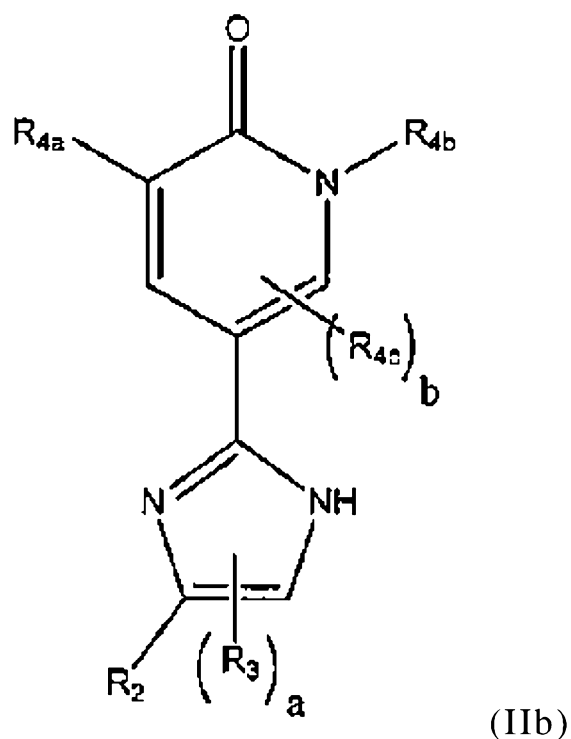


該方法包含使式(III)化合物烷基化：

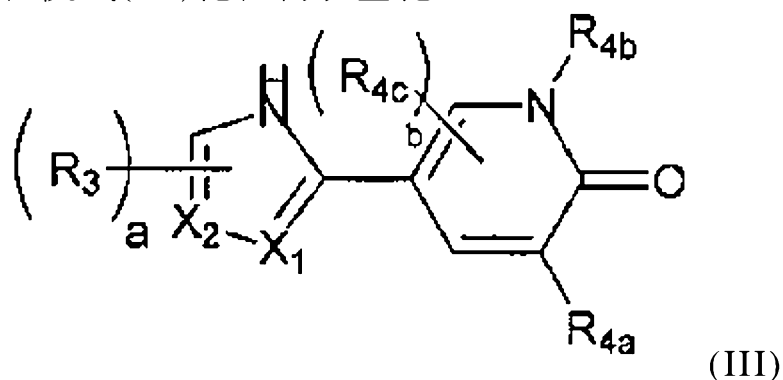


其中 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 b 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義，且 X_1 及 X_2 各自表示CH或N，條件係當 X_1 係N時， X_2 係CH且反之亦然。舉例而言，將式(III)化合物溶解於適宜溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺)中，然後在烷基鹵存在下經適宜鹼處理且在適宜溫度下加熱適當時間以在純化後給出式(IIa)化合物，其中 R_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 b 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義。

進一步提供製備式(IIb)化合物之方法：

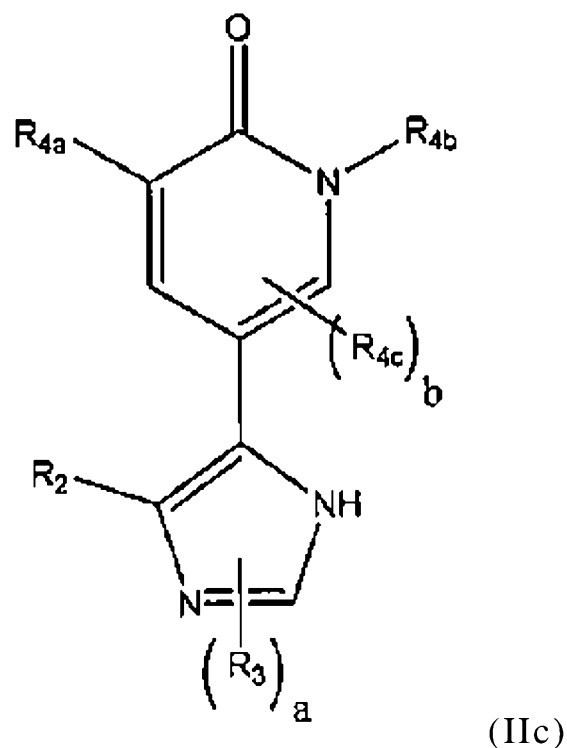


該方法包含使式(III)化合物烷基化：

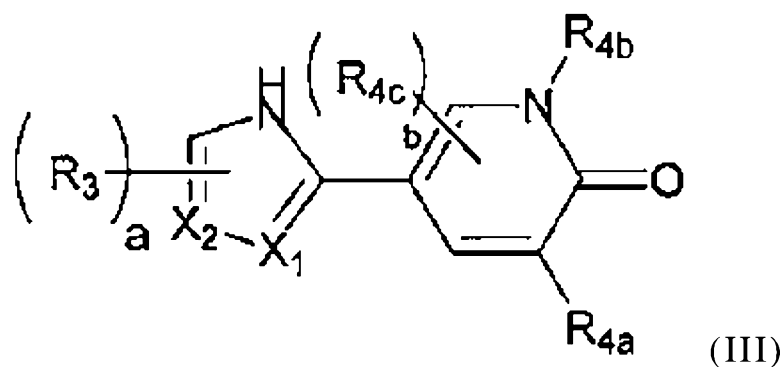


其中 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 b 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義，且 X_1 係N且 X_2 係CH。舉例而言，將式(III)化合物溶解於適宜溶劑(例如二甲基亞砜)中，然後在醇存在下經適宜試劑(例如 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 、對甲苯磺酸及巯基乙酸甲酯)處理並在適宜溫度下經藍光輻照適當時間以在純化後給出式(IIb)化合物，其中 R_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 b 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義。

進一步提供製備式(IIc)化合物之方法：

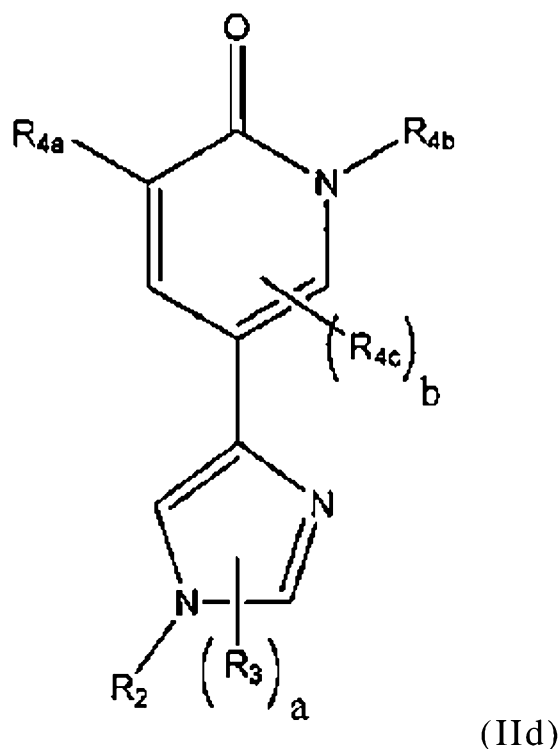


該方法包含使式(III)化合物烷基化：

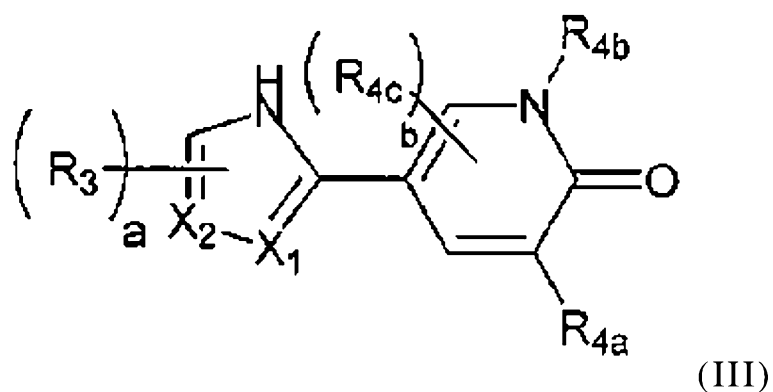


其中 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 b 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義，且 X_1 係CH且 X_2 係N。舉例而言，將式(III)化合物溶解於適宜溶劑(例如二甲基亞砜)中，然後在醇存在下經適宜試劑(例如 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 、對甲苯磺酸及巯基乙酸甲酯)處理並在適宜溫度下經藍光輻照適當時間以在純化後給出式(IIc)化合物，其中 R_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 b 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義。

進一步提供製備式(IIId)化合物之方法：

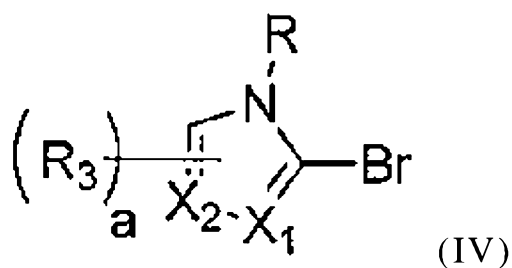


該方法包含使式(III)化合物烷基化：

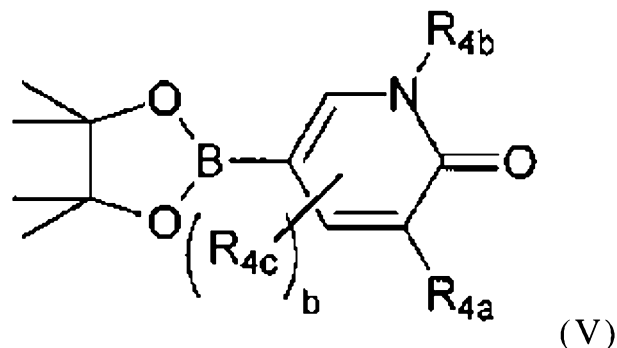


其中 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 b 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義，且 X_1 係CH且 X_2 係N。舉例而言，將式(III)化合物溶解於適宜溶劑(例如N、N-二甲基甲醯胺)中，然後在烷基鹵存在下經適宜鹼處理且在適宜溫度下加熱適當時間以在純化後給出式(IIId)化合物，其中 R_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 b 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義。

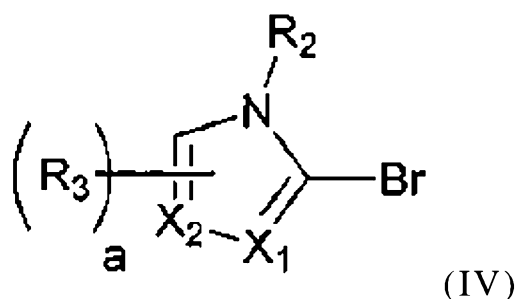
提供製備式(III)化合物之方法，該方法包含交叉偶合式(IV)化合物：



其中 R_3 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義且 R 視情況係氫或適宜保護基團，例如[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基縮醛。 X_1 及 X_2 係如上文對於式(II)化合物所定義。舉例而言，可將式(IV)化合物溶解於溶劑混合物(例如1,4-二噁烷/水)中，然後在鈀觸媒及適宜鹼(例如碳酸鉀)存在下經式(V)之適宜偶合配偶體處理，在適宜溫度下加熱適當時間以在純化後(若適當，適宜去保護後)給出式(III)化合物。上文所提及之偶合配偶體具有通式(V)，其中 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 及 b 係如式(I)化合物所定義。



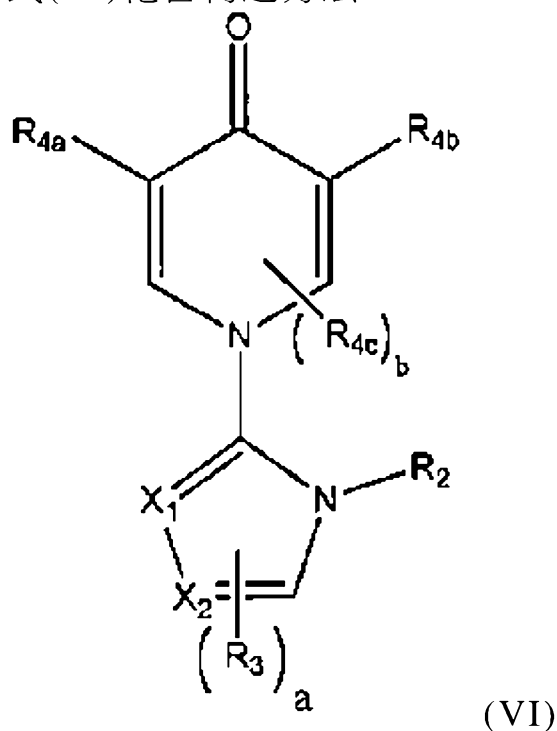
提供製備式(II)化合物之方法，該方法包含交叉偶合式(IV)化合物：



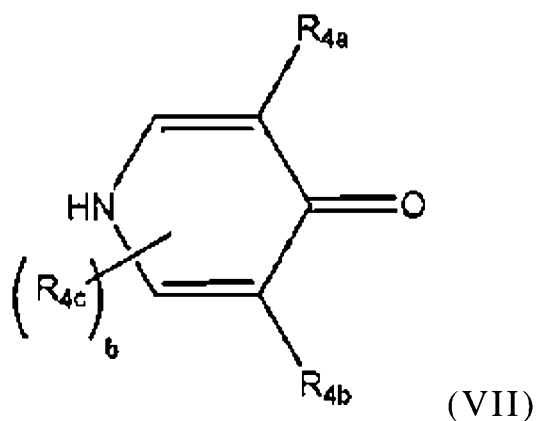
其中 R_2 、 R_3 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義。 X_1 及 X_2 係如上文對於式(II)化合物所定義。舉例而言，可將式(IV)化合物溶解於溶劑混合物(例如1,4-二噁烷/水)中，然後在鈀觸媒及適宜鹼(例如碳酸鉀)存在下經式(V)之適宜偶合配偶體處理，在適宜溫度下加熱適當時間以在純化後給

出式(II)化合物。上文所提及之偶合配偶體具有通式(V)，其中 R_4 係如式(I)化合物所定義。

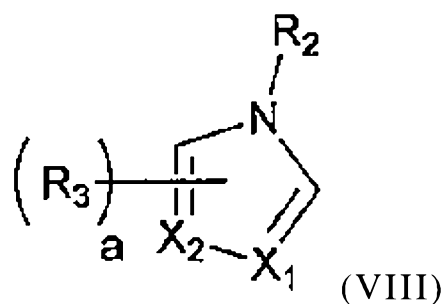
進一步提供製備式(VI)化合物之方法：



該方法包含交叉偶合上文之式(IV)化合物。舉例而言，可將式(IV)化合物溶解於適宜溶劑(例如二甲基亞砜)中，且然後在銅觸媒存在下經式(VII)之適宜偶合配偶體處理，在適宜溫度下加熱適當時間以在純化後給出式(VI)化合物。

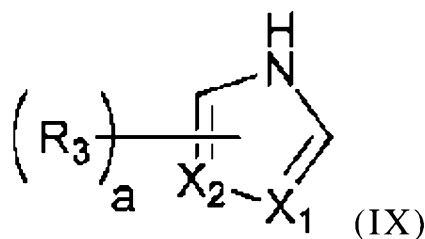


提供製備式(IV)化合物之方法，該方法包含溴化式(VIII)化合物：



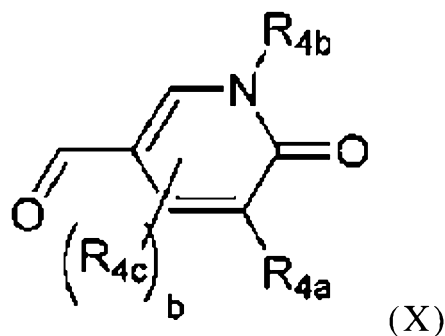
其中 R_2 、 R_3 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義。舉例而言，可將式(VIII)化合物溶解於諸如THF之溶劑中，然後經適宜鹼(例如 $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$)、隨後溴化劑(例如 CBr_4)處理。然後將混合物在適宜溫度下攪拌適當時間以在純化後給出式(IV)化合物。

提供製備式(VIII)化合物之方法，該方法包含使式(IX)化合物烷基化：



其中將式(IX)化合物溶解於適宜溶劑(例如 N,N -二甲基甲醯胺)中，然後在烷基鹵存在下經適宜鹼(例如碳酸鉀)處理，且在適宜溫度下加熱適當時間以在純化後給出式(VIII)化合物，其中 R_3 及 a 係如上文對於式(I)化合物所定義。

提供製備式(IIa)化合物之方法，該方法包含使式(X)化合物環化：



其中將式(X)化合物溶解於適宜溶劑(例如氯仿)中，且然後在適宜酸

(例如乙酸)存在下經含有如上文對於式(I)化合物所定義之 R_3 之適宜胺及含有如上文對於式(I)化合物所定義之 R_3 之適宜1,3-二羰基化合物處理。然後將混合物在適宜溫度下加熱適當時間以在純化後給出式(IIa)化合物。

提供製備式(I)化合物之方法，該方法包含使式(I)化合物官能化，其中 R_3 係適宜官能基，例如腓。此等化合物可(例如)藉由水解官能化，且若適當，進一步偶合以給出式(I)化合物，其中 R_2 、 R_3 及 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 係如上文對於式(I)化合物所定義。

某些取決於具體 R_3 及 R_4 取代基之式(V)、(VII)、(IX)及(X)之化合物可自(例如) Sigma Aldrich購得。

縮寫

CBr ₄	四溴化碳
CV	管柱體積
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙基酯
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EtOAc	乙酸乙酯
g	克
h	小時 HPLC 高效液相層析
iPrOH	異丙醇
L	公升
LCMS	液相層析-質譜

MDAP	質量定向自動製備型HPLC
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
min	分鐘
mg	毫克
MHz	百萬赫
mL	毫升
mM	毫莫耳
nm	奈米
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
ppm	百萬分率
RT	室溫
TBME	第三丁基甲醚
THF	四氫呋喃
TMAD	四甲基偶氮二甲醯胺
TMPMgCl•LiCl	2,2,6,6-四甲基六氫吡啶基氯化鎂氯化鋰錯合物
TMS-Cl	三甲基氯矽烷
t _{RET}	滯留時間
s	秒
μm	微米

實驗詳情

LCMS

系統A：

UPLC分析係在40°C下在Acquity UPLC CSH C18管柱(50 mm × 2.1 mm i.d. 1.7 μm 填料直徑)上進行。

所採用之溶劑係：

A = 甲酸於水中之0.1% v/v 溶液。

B = 甲酸於MeCN中之0.1% v/v 溶液。

所採用之梯度係：

時間(min)	流量(mL/min)	A%	B%
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV檢測係自210 nm至350 nm波長之總和信號。

注射體積：0.5 μL

MS條件

MS：Waters ZQ

電離模式：交替掃描正負電噴霧

掃描範圍：100 AMU至1000 AMU

掃描時間：0.27 s

掃描間延遲：0.10 s

系統B：

UPLC分析係在40°C下在Acquity UPLC CSH C18管柱(50 mm × 2.1 mm i.d. 1.7 μm 填料直徑)上進行。

所採用之溶劑係：

A = 於水中之10 mM碳酸氫銨，用氨溶液調整至pH 10。

B = MeCN。

所採用之梯度係：

時間(min)	流量(mL/min)	A%	B%
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.50	1	5	95
1.90	1	5	95
2.00	1	97	3

UV檢測係自210 nm至350 nm波長之總和信號。

注射體積：0.3 μ L

MS條件

MS：Waters ZQ

電離模式：交替掃描正負電噴霧

掃描範圍：100 AMU至1000 AMU

掃描時間：0.27 s

掃描間延遲：0.10 s

系統C：

UPLC分析係在40°C下在Acquity UPLC CSH C18管柱(50 mm \times 2.1 mm i.d. 1.7 μ m填料直徑)上進行。

所採用之溶劑係：

A = 於水中之0.1% v/v三氟乙酸。

B = 於MeCN中之0.1% v/v三氟乙酸。

所採用之梯度係：

時間(min)	流量(mL/min)	A%	B%
0	1	95	5
1.50	1	5	95
1.90	1	5	95
2.00	1	95	5

UV檢測係自210 nm至350 nm波長之總和信號。

注射體積：0.5 μ L

MS條件

MS：Waters ZQ

電離模式：正電噴霧

掃描範圍：100 AMU至1000 AMU

掃描時間：0.27 s

掃描間延遲：0.05 s

系統D：

UPLC分析係在35°C下在Xbridge C18管柱(50 mm \times 4.6 mm i.d. 2.5 μ m填料直徑)上進行。

所採用之溶劑係：

A = 於水中之5 mM碳酸氫銨(pH 10)。

B = 乙腈

所採用之梯度係：

時間(min)	流量(mL/min)	A%	B%
0	1.3	95	5
0.5	1.3	95	5
1.0	1.3	85	15
3.3	1.3	2	98
5.2	1.3	2	98

5.5	1.3	95	5
6.0	1.3	95	5

UV檢測係自200 nm至400 nm波長之總和信號。

注射體積：3.0 μ L

MS條件

MS：Waters Quattro micro

電離模式：交替掃描正負電噴霧

掃描範圍：100 AMU至1000 AMU

掃描時間：0.50 s

掃描間延遲：0.10 s

質量定向自動製備型HPLC (MDAP)

質量定向自動製備型HPLC係在下文給出之條件下進行。UV檢測係自210 nm至350 nm波長之平均信號且在質譜儀上使用交替掃描正負模式電噴霧離子化記錄質譜。

方法A

方法A係在環境溫度下在Xselect CSH C18管柱(通常150 mm \times 30 mm i.d. 5 μ m填料直徑)上進行。所採用之溶劑係：

A = 甲酸於水中之0.1% v/v溶液。

B = 甲酸於乙腈中之0.1% v/v溶液。

方法B

方法B係在環境溫度下在Xselect CSH C18管柱(通常150 mm \times 30 mm i.d. 5 μ m填料直徑)上進行。所採用之溶劑係：

A=於水中之10 mM碳酸氫銨，用氨調整至pH 10

B = 乙腈。

方法C

方法C係在環境溫度下在Xselect CSH管柱(通常150 mm × 30 mm i.d. 5 μm 填料直徑)上進行。所採用之溶劑係：

A = TFA於水中之0.1% v/v溶液

B = TFA於乙腈中之0.1% v/v溶液。

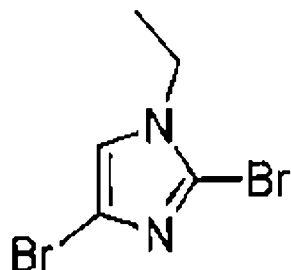
¹H NMR

¹H NMR光譜在具有冷凍探針之Bruker AVII+ 400 MHz光譜儀上於CDCl₃、CD₃OD或DMSO-d₆中並參照0.00 ppm處之TMS記錄。

中間體製備

除非另有說明，否則用於製備中間體及實例之起始材料可自(例如)PharmaTech及Sigma Aldrich購得。

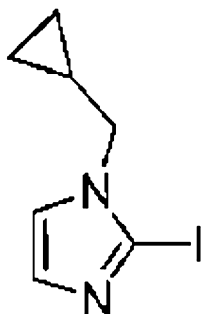
中間體1：2,4-二溴-1-乙基-1H-咪唑



在氮氣氛下，將氫化鈉(0.575 g, 14.39 mmol)添加至含有無水DMF (5 mL)之使用冰浴冷卻之燒瓶。幾分鐘之後，逐份添加2,4-二溴-1H-咪唑 (2.5 g, 11.07 mmol) (由於試劑顯示差的溶解性，故在添加中途添加DMF (5 mL))，隨後緩慢添加溴乙烷(1 mL, 13.40 mmol)。將所得混合物在氮下攪拌，用冰浴冷卻30 min，然後使其達到RT並攪拌17 h。添加冰-水混合物使混合物淬滅並用EtOAc (×3)萃取，將有機物合併並用鹽水洗滌 (×3)，在Na₂SO₄上乾燥並在減壓下去除揮發物，得到3.01 g之流涎油。將粗產物在340 g Si柱上利用於環己烷中之0-20% Et₂O經20 CV溶析進行純

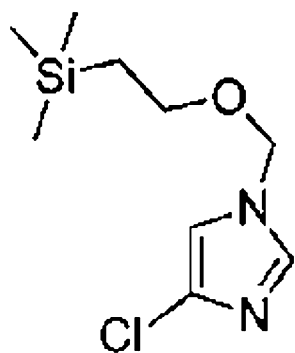
化。2,5-二溴-1-乙基-1H-咪唑首先溶析，隨後為**標題化合物**。在每一情形下，將相關部分合併並在減壓下去除揮發物，得到呈白色黏性固體之**標題化合物**(1.75 g, 6.89 mmol, 62.3%)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.82 \text{ min}$ ； MH^+ 253, 255, 257。

中間體2：1-(環丙基甲基)-2-碘-1H-咪唑



將2-碘-1H-咪唑(1.0 g, 5.16 mmol)、(溴甲基)環丙烷(766 mg, 551 μL , 5.67 mmol)及碳酸鉀(2.14 g, 15.47 mmol)於丙酮(20 mL)中之混合物在回流下加熱24 h。過濾經冷卻之反應混合物，並將溶劑自濾液蒸發，獲得呈黃色油狀物之**標題化合物**(1.12 g, 4.51 mmol, 88%)。此不經進一步純化即使用。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.39 \text{ min}$ ； MH^+ 249。

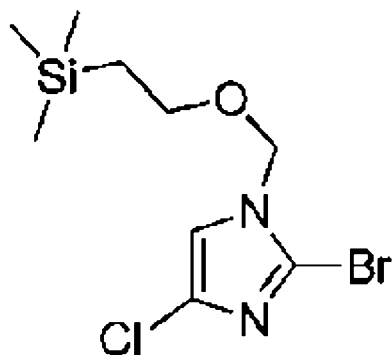
中間體3：4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑



將4-氯-1H-咪唑(2 g, 19.51 mmol)及碳酸鉀(5.39 g, 39.0 mmol)添加至含有攪拌棒之圓底燒瓶並藉由排空-再填充置於氬氣氛下。添加DMF (25 mL)，重複對容器之排空-再填充並攪拌混合物，之後添加於DMF (25

mL)中之(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(6.91 mL, 39.0 mmol)。將反應容器置於氮氣氛下並在RT下攪拌。3.5 h後，將反應混合物繼續進行處理。用20 mL水使反應混合物淬滅，並在減壓下將溶劑去除。將殘餘物溶解於50 mL EtOAc中，並用30 mL水、然後30 mL鹽水洗滌。使有機層通過疏水玻料並將溶劑在減壓下去除。將樣品加載於最少量之二氯甲烷中，並藉由梯度溶析管柱層析使用120 g 二氧化矽柱，用0-30%乙酸乙酯-環己烷溶劑系統溶析進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發，獲得呈淺黃色油狀物之**標題化合物**(2.37 g)。LCMS：(系統A)： $t_{RET} = 1.16$ min； MH^+ 233, 235。

中間體4：2-溴-4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑

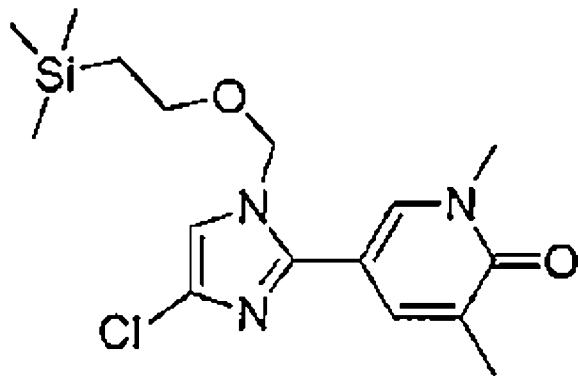


在氮氣氛下在0°C下向4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體3，2.00 g，8.59 mmol)於THF (22 mL)中之經攪拌溶液逐滴添加1 M TMPMgCl·LiCl (12.89 mL, 12.89 mmol)。將反應在此溫度下攪拌1 h，且然後經5 min逐滴添加於THF (20 mL)中之 CBr_4 (5.70 g, 17.18 mmol)。使反應緩慢升溫至RT並再攪拌3 h。藉由添加 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(5 mL)使反應淬滅並用DCM(3×5 mL)萃取。藉助疏水過濾器乾燥合併之有機層並在真空中去除溶劑。將粗製樣品溶解於DCM (10 mL)中並直接加載至120 g 二氧化矽管柱(用己烷預洗滌)上。藉由急速管柱層析利用環己烷至於環己烷中之30% EtOAc經30 CV溶析進行

純化，得到呈淺棕色油狀物之**標題化合物**(1.86 g, 5.67 mmol, 66%)。

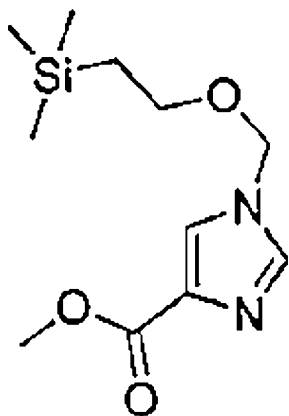
LCMS：(系統A)： $t_{\text{RET}} = 1.30 \text{ min}$ ； MH^+ 311, 313, 315。

中間體5：5-(4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



向兩個20 mL微波小瓶添加碳酸鉀(1 g, 7.24 mmol)、1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如)Milestone PharmaTech購得, 0.863 g, 3.47 mmol)及2-溴-4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備, 參見中間體4, 0.9 g, 2.89 mmol)、1,4-二噁烷(10 mL)及水(2.5 mL)並用氮吹掃5 min。添加四(三苯基膦)鈀(0) (0.100 g, 0.087 mmol), 將小瓶密封, 並用氮再吹掃5 min。將反應在微波反應器中在110°C下攪拌1 h。將兩個小瓶合併並在真空中將溶劑去除, 將粗製殘餘物溶於乙酸乙酯(20 mL)中並藉助矽藻土過濾(用3×20 mL EtOAc洗滌)。在真空中去除溶劑。將粗製殘餘物溶解於DCM (10 mL)中並加載至120 g二氧化矽管柱(用環己烷預洗滌)上。藉由急速管柱層析利用100%環己烷至100% EtOAc經30 CV溶析進行純化, 得到呈淡黃色固體之**標題化合物**(921 mg, 2.60 mmol, 45%)。LCMS：(系統A)： $t_{\text{RET}} = 1.16 \text{ min}$ ； MH^+ 354, 356。

中間體6：1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯



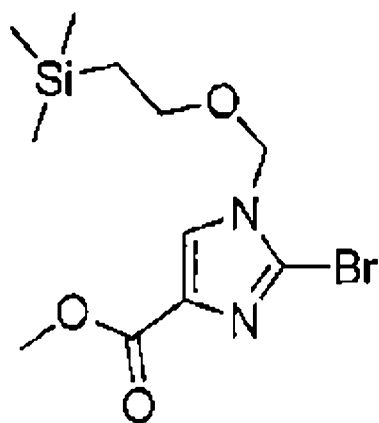
將1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(2 g, 15.86 mmol)及碳酸鉀(4.38 g, 31.7 mmol)添加至含有攪拌棒之圓底燒瓶，並藉由排空-再填充置於氮氣氛下。添加丙酮(20 mL)，重複對容器之排空-再填充並攪拌混合物，之後添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(3.37 mL, 19.03 mmol)。將反應容器置於氮氣氛下並在RT下攪拌過夜。再添加0.33當量之(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(0.926 mL, 5.23 mmol)並使反應再繼續4 h。添加40 mL水使反應混合物淬滅並用EtOAc (40 mL)萃取，添加10 mL鹽水以防止形成三相溶液。再用3×40 mL EtOAc萃取水層。將有機層合併，通過疏水玻料，並將溶劑在減壓下去除。將樣品溶解於DCM中並藉由急速層析使用二氧化矽120 g柱，使用10-75%乙酸乙酯-環己烷之溶劑系統經25 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發，獲得以下兩種產物：

1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲基酯(1.45 g)。

LCMS (系統B)： $t_{RET} = 1.10$ min； MH^+ 257。

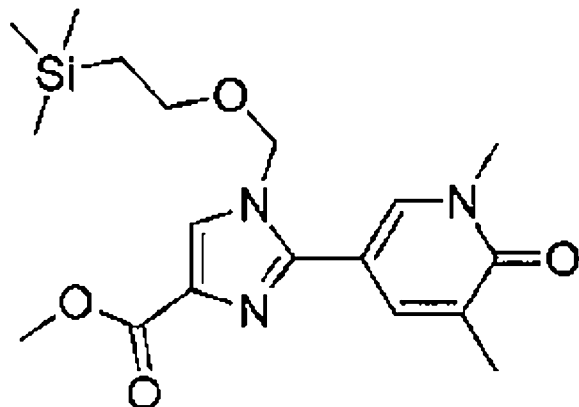
1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(標題化合物) (1.34 g)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 1.02$ min； MH^+ 257。

中間體7：2-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯



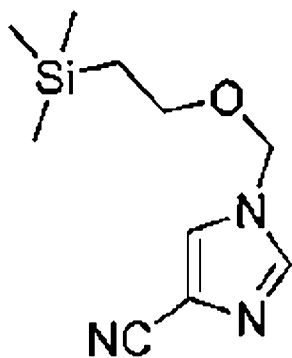
將1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(對於實例製備，參見中間體6，297 mg，1.158 mmol)添加至含有三氟甲苯(6 mL)之圓底燒瓶。一旦溶解，即添加偶氮二異丁腈(9.51 mg, 0.058 mmol)及N-溴琥珀醯亞胺(227 mg, 1.274 mmol)，並將燒瓶置於氮氣氛下。將反應混合物在65°C下攪拌過夜。用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)使反應混合物淬滅並用EtOAc (2×20 mL)萃取。將有機層合併，並將溶劑在減壓下去除。將樣品加載於DCM中並藉由管柱層析使用二氧化矽柱(80 g)利用乙酸乙酯-環己烷溶劑系統[10-20%，1CV；20%，7CV；20-100%，3CV；100%，3CV]進行純化。將適當部分合併並在真空中去除溶劑，得到呈白色固體之標題化合物(206 mg, 0.61 mmol, 53%)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 1.16$ min； MH^+ 335, 337。

中間體8：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯



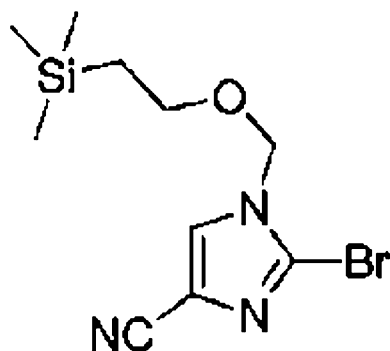
將1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech購得, 1.739 g, 6.98 mmol)、2-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(對於實例製備, 參見中間體7, 1.56g, 4.65 mmol)及碳酸鉀(1.929 g, 13.96 mmol)添加至含有攪拌棒之5 mL微波小瓶。將1,4-二噁烷(15 mL)及甲醇(5 mL)添加至小瓶, 用氮將小瓶吹掃5 min, 之後添加四(三苯基膦)鈀(0) (0.161 g, 0.140 mmol)。在用氮再吹掃5 min之後, 將小瓶加蓋並在微波中在100°C下加熱1 h。向微波小瓶再添加0.5當量之1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備, 參見中間體3, 0.580 g, 2.326 mmol)及1 mol%之四(三苯基膦)鈀(0) (0.054 g, 0.047 mmol), 其再用氮吹掃10 min並返回至微波在100°C下再加熱1 h。來自反應混合物之溶劑係藉由在減壓下蒸發。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中並藉助Celite[®]過濾以去除任何水溶性雜質, 在減壓下去除溶劑。將樣品加載於DCM中並藉由管柱層析使用二氧化矽管柱(120 g)利用乙酸乙酯-環己烷溶劑系統[25-75%, 15CV; 75%, 10CV]進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發, 獲得粗產物。將粗產物再溶解於乙酸乙酯(30 mL)中, 並用8部分之水/鹽水(30 mL/10 mL)洗滌, 直至所有痕量雜質已自有機層去除為止。使有機層通過疏水玻料並將溶劑在減壓下去除, 產生呈米色固體之**標題化合物**(1.76 g)。LCMS (系統B): $t_{RET} = 1.06$ min; MH^+ 378。

中間體9: 1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈



將1H-咪唑-4-甲腈(1 g, 10.74 mmol)及碳酸鉀(2.97 g, 21.49 mmol)添加至含有攪拌棒之圓底燒瓶並藉由排空-再填充置於氮氣氛下。添加丙酮(10 mL)，重複對容器之排空-再填充並攪拌混合物，之後添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(2.28 mL, 12.89 mmol)。將反應容器置於氮氣氛下並在RT下攪拌48 h。將溶劑在減壓下去除，並將殘餘物溶解於30 mL EtOAc中，然後用30 mL水及20 mL鹽水洗滌。用EtOAc (2×30 mL)萃取合併水層。合併有機層並通過疏水玻料，在減壓下去除溶劑。將樣品溶解於DCM中並利用梯度溶析急速層析使用80 g二氧化矽柱使用10-75%乙酸乙酯-環己烷之溶劑系統經20 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發，獲得呈澄清油狀物之**標題化合物**(1.61 g)，其除了主要之4-甲腈產物以外亦含有約10%之5-甲腈區域異構物。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 1.08$ min； MH^+ 224。

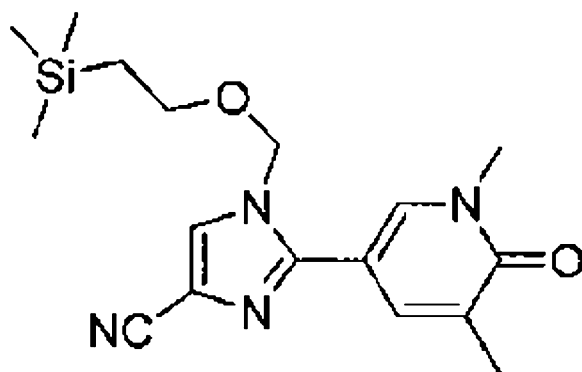
中間體10：2-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈



將1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(對於實例製備，

參見中間體9，1.41 g，6.31 mmol)添加至含有THF (30 mL)及攪拌棒之圓底燒瓶。一旦溶解，即添加NBS (1.236 g, 6.94 mmol)，將燒瓶置於氮氣氛下。將反應混合物加熱至60°C，並攪拌過夜。向反應混合物再添加0.25當量之NBS (0.281 g, 1.578 mmol)，並將反應在60°C下再攪拌5 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物再溶解於EtOAc (30 mL)中。用水(30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌反應混合物並用EtOAc (2×30 mL)萃取水層。使合併之有機層通過疏水玻料並將溶劑在減壓下去除。將樣品自甲醇溶液吸收至Florisil[®]上，並藉由梯度溶析管柱層析使用80 g 二氧化矽柱使用0-50%乙酸乙酯-環己烷溶劑系統進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發，獲得呈渾濁油狀物之**標題化合物**(943 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 1.25$ min； MH^+ 未檢出。

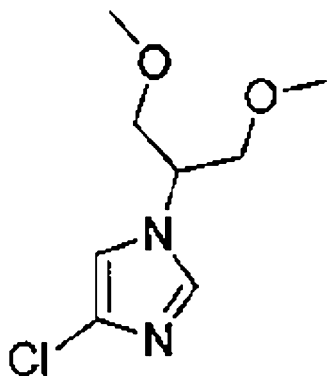
中間體11：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈



將1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech購得，1166 mg，4.68 mmol)、2-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(對於實例製備，參見中間體10，943 mg，3.12 mmol)及碳酸鉀(1294 mg, 9.36 mmol)添加至含有攪拌棒之5 mL微波小瓶。將1,4-二噁烷(15 mL)及水(5 mL)添加至小

瓶，用氮將小瓶吹掃5 min，之後添加四(三苯基膦)鈀(0) (108 mg, 0.094 mmol)。在用氮再吹掃5 min之後，將小瓶加蓋並在微波中在110°C下加熱1 h。藉由在減壓下蒸發去除溶劑。將殘餘物再溶解於乙酸乙酯中並藉助Celite[®]過濾，再在減壓下去除溶劑。將樣品加載於DCM中並使用梯度溶析管柱層析利用80 g二氧化矽柱使用5-75%乙酸乙酯-環己烷溶劑系統經20 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發，獲得呈白色固體之**標題化合物**(551 mg)。亦分離出第二種較不純之批料。將此樣品溶解於EtOAc (30mL)中並用水(8×50 mL)重複洗滌直至在有機層中雜質不再可見為止。所獲得之經純化之第二批為白色固體(297 mg)。LCMS (系統B) : $t_{\text{RET}} = 1.11 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 354$ 。

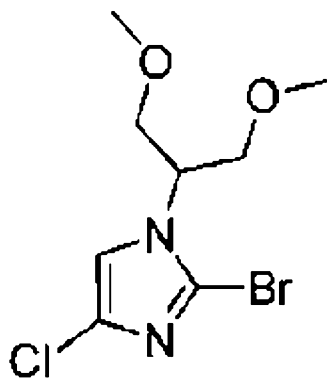
中間體12：4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑



在0°C下將三-正丁基膦(2.407 mL, 9.75 mmol)及4-氯-1H-咪唑(100 mg, 0.975 mmol)溶解於甲苯(10 mL)中。添加1,3-二甲氧基丙-2-醇(1.161 mL, 9.75 mmol)，隨後添加TMAD (840 mg, 4.88 mmol)並在此溫度下將反應攪拌10 min。然後將反應加熱至60°C持續8 h，然後在80°C下再加熱16 h。將溶劑在真空中去除，並藉由MDAP (方法B)純化粗製殘餘物，得到為3:1氯區域異構物混合物之呈無色油狀物之產物(126 mg, 0.585 mmol, 60%)。將樣品(100 mg)溶解於1:1 MeOH:DMSO (3 mL)中並藉由MDAP

(方法C)進行純化。在真空中將溶劑蒸發，產生呈澄清油狀物之第一(不期望)區域異構物(15 mg)。將溶劑廢液在減壓下蒸發並將殘餘物萃取至EtOAc (100 mL)中，之後用飽和NaHCO₃溶液及鹽水(100 mL ea.)洗滌。在減壓下自有機層去除溶劑。將此樣品溶解於1:1 MeOH:DMSO (3 mL)中並藉由MDAP (方法C)進行純化。在減壓下將溶劑濃縮並添加飽和NaHCO₃溶液來中和。將第二產物萃取至EtOAc (2× 100 mL)中並在減壓下去除溶劑，產生呈澄清油狀物之第二區域異構物(標題化合物) (65 mg)。LCMS (系統B)：t_{RET} = 0.71 min；MH⁺ 205, 207。

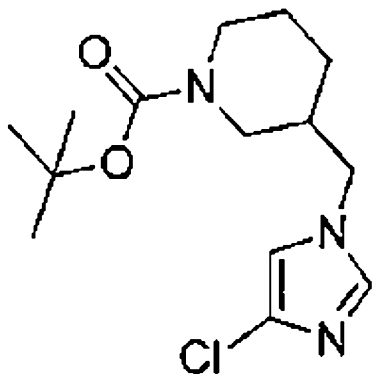
中間體13：2-溴-4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑



在氮氣氛下於乾燥2-5 mL微波小瓶中製備4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體12，64 mg，0.313 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液並冷卻至0°C。逐滴添加TMPMgCl•LiCl (於THF/甲苯中1 M) (0.469 mL, 0.469 mmol)並將反應攪拌1 h。在氮下於第二個乾燥微波小瓶中製備CBr₄ (207 mg, 0.625 mmol)於THF (1 mL)中之溶液，並藉由注射器將此溶液逐滴轉移至第一反應容器。使反應混合物達到RT並在氮下再攪拌4 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物再溶解於EtOAc (50 mL)中。將此用飽和NaHCO₃溶液(50 mL)洗滌，之後使有機層通過疏水玻璃料並在減壓下將溶劑去除。將樣品溶解於1:1 MeOH:DMSO (3 mL)中並

藉由MDAP (方法B)進行純化。將溶劑在真空中蒸發，獲得呈黃色油狀物之**標題化合物**(55 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.89 \text{ min}$ ； MH^+ 283, 285, 287。

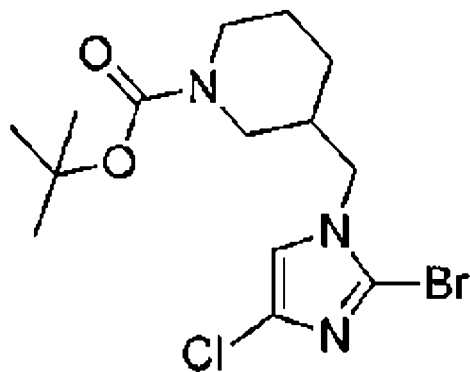
中間體14：外消旋-3-((4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



在氮下將4-氯-1H-咪唑(2 g, 19.51 mmol)、DIPEA (6.81 mL, 39.0 mmol)及 K_2CO_3 (5.39 g, 39.0 mmol)合併於DMF (100 mL)中並攪拌5 min。添加3-(溴甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(7.60 g, 27.3 mmol)並將反應加熱至 100°C 持續過夜。使反應冷卻並過濾，然後在真空中濃縮，獲得黃色半固體。將殘餘物溶於MeOH (20 mL)中，並將8 mL施加至60 g C-18二氧化矽，其利用2 CV之於(水+ 0.1%甲酸)中之0% (MeCN + 0.1%甲酸)溶析，然後經10 CV、然後5 CV保持於50%下之0-50% (MeCN + 0.1%甲酸)溶析。將適當部分合併並在真空中濃縮，獲得呈澄清油狀物之**標題化合物**(批料1)。使用相同梯度及120 g二氧化矽管柱使剩餘粗產物純化(粗製溶液略微渾濁，因此添加幾滴水以使其溶解)。將適當部分在真空中濃縮，獲得澄清油狀物。使用120 g二氧化矽管柱及上文所闡述之溶析條件將此油狀物進一步純化。將適當部分在真空中濃縮，獲得呈澄清油狀物之**標題化合物**(批料2)。將混合部分(來自上文所闡述之純化)合併並在真

空中濃縮，獲得黃色油狀物。將此溶於最少量之MeOH中並分成兩部分，且使用與上文相同之梯度各自在120 g二氧化矽管柱上進行純化。將來自管柱之適當部分合併並在真空中濃縮，獲得呈黃色油狀物之**標題化合物** (批料3)。將三批**標題化合物**合併於最少量之MeOH中，且然後在真空中濃縮，獲得呈黃色油狀物之單批**標題化合物**(3.57 g)。LCMS (系統B) t_{RET} , 1.05 min, $MH^+ = 300, 302$ 。

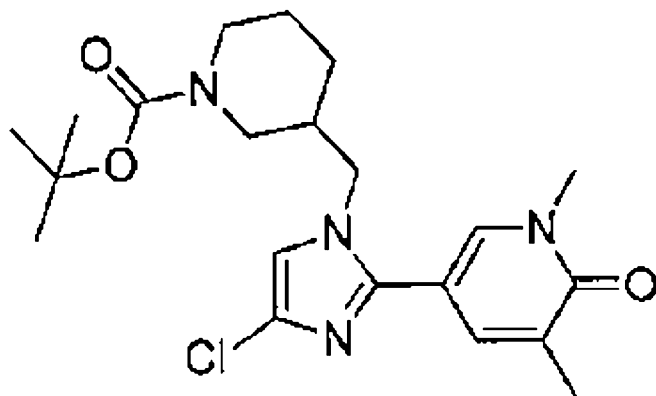
中間體15：外消旋-3-((2-溴-4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



在氮下將3-((4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (中間體14, 3.565 g, 11.89 mmol)溶於THF (30 mL)中並於冰浴中冷卻。經約10 min逐滴添加TMPMgCl·LiCl (於THF中1 M) (17.84 mL, 17.84 mmol)並將反應攪拌30 min。逐滴添加於THF (30 mL)中之CBr₄ (7.89 g, 23.78 mmol)，並將反應攪拌並升溫過夜。將反應於冰浴中冷卻，並用飽和 NaHCO₃ (50 mL)淬滅，然後用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(250 mL)洗滌，然後藉助疏水玻料溶析並在真空中濃縮，獲得棕色油狀物。將該油狀物溶於最少量之DCM中並分成兩部分。將每一部分施加至100 g SNAP柱，並利用2 CV之於環己烷中之0%乙酸乙酯溶析，然後經10 CV、然後5 CV保持於50%下之0-50%乙酸乙酯溶析。將來自每

一管柱之適當部分合併並在真空中濃縮，獲得呈深橙色油狀物之**標題化合物**(3.606 g, 76%)。LCMS (系統B) t_{RET} , 1.20 min, $MH^+ = 378, 380, 382$ 。

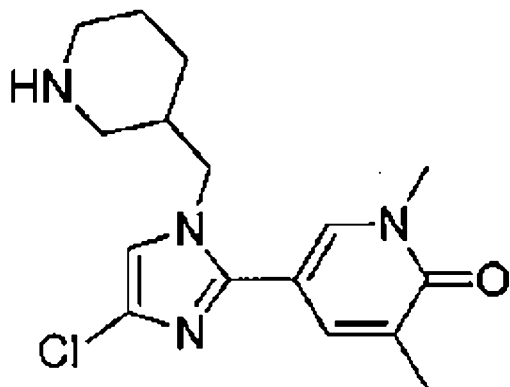
中間體16 外消旋-3-((4-氯-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



將3-((2-溴-4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(對於實例製備，參見中間體15，3.6 g，9.51 mmol)溶於1,4-二噁烷(24 mL)及水(6 mL)中。使氮鼓泡穿過溶液10 min，且然後添加1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如)Milestone PharmaTech購得，4.74 g，19.01 mmol)、 K_2CO_3 (3.94 g, 28.5 mmol)及四(三苯基膦)鈾(0) (0.549 g, 0.475 mmol)。在氮下將反應加熱至 $110^\circ C$ 持續4 h。使反應冷卻並用EtOAc (50 mL)稀釋，然後藉助Celite[®]過濾。用EtOAc (25 mL)洗滌濾餅，並用水及鹽水(各自100 mL)洗滌濾液，經 Na_2SO_4 乾燥，藉助疏水玻料過濾並在真空中濃縮，產生橙色油狀物。將於最少量之DCM中之粗產物施加至340 g SNAP柱，並利用2 CV之於環己烷中之10% (3:1 EtOAc:EtOH)溶析，然後經10 CV、然後5 CV保持於60%下之10-60% (3:1 EtOAc:EtOH)溶析。將適當部分在真空中濃縮，獲得呈乳霜狀泡沫之**標題化合物**(3.317 g, 79%)。LCMS (系統B) t_{RET} , 1.20

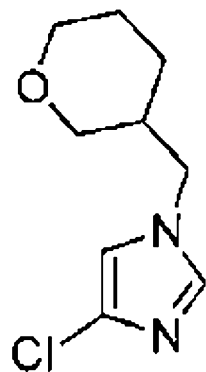
min, $MH^+ = 421, 423$ 。

中間體17：外消旋-5-(4-氯-1-(六氫吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將3-((4-氯-2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(對於實例製備，參見中間體16，2.8176 g, 6.69 mmol)溶於DCM (50 mL)中，並添加TFA (10 mL, 130 mmol)。將反應在RT下攪拌1 h。在真空中去除溶劑，且將殘餘物溶於MeOH中並施加至20 g SCX柱，其用MeOH、然後於MeOH中之2 N NH_3 (各自100 mL)溶析。將經於MeOH中之2 N NH_3 溶析之部分在真空中濃縮，獲得呈黃色油狀物之**標題化合物**(1.99 g, 88%)。LCMS (系統B) t_{RET} , 0.68 min, $MH^+ = 321, 323$ 。

中間體18：外消旋-4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑

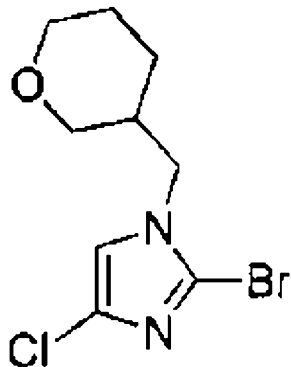


向經攪拌之4-氯-1H-咪唑(6 g, 58.5 mmol)及碳酸鉀(16.18 g, 117 mmol)添加3-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(15.72 g, 88 mmol)於無水DMF (200

mL)中之溶液，將所得混合物在氮氣氛下在100°C下攪拌16 h。將反應混合物在真空中濃縮並將殘餘物分配於水(800 mL)與乙酸乙酯(800 mL)之間。分離有機相，並將水相用乙酸乙酯(250 mL)反萃取。將合併之有機萃取物乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮，獲得粗產物(12.19 g)。將粗產物溶解於乙酸乙酯中並在二氧化矽柱(330 g)上使用0-10%乙醇-乙酸乙酯(+1% Et₃N)梯度經12 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發以提供標題化合物(7.99 g, 68%)。LCMS (系統B)：t_{RET} = 0.70 min；MH⁺ 201, 203。

另外，在真空中將適當部分濃縮之後，提供5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑(1.85 g, 16%)。LCMS (系統B)：t_{RET} = 0.74 min；MH⁺ 201, 203。

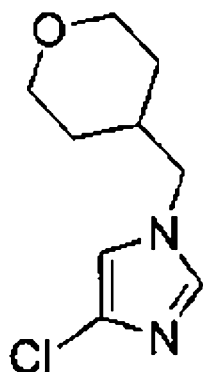
中間體19：外消旋-2-溴-4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑



在氮氣氛下在0°C下向4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體18，7.98 g，39.8 mmol)於無水THF (80 mL)中之經攪拌溶液經30 min逐滴添加於THF/甲苯(80 mL，80 mmol)中之1.0 M TMPMgCl.LiCl。將所得棕色混合物在0°C下攪拌1 h。向該反應混合物經20 min逐滴添加CBr₄ (39.6 g, 119 mmol)於無水THF (55 mL)中之溶液。然後使反應混合物升溫至RT (去除冰浴)，且再攪拌16 h。藉由冷卻

(反應燒瓶置於冷水浴中)小心地添加水(20 mL)來使反應淬滅。藉由過濾去除微粒物質(淬滅後形成)並用乙酸乙酯(100 mL)洗滌濾餅。將合併之濾液在真空中濃縮，獲得黏性棕色油狀物(37 g)。將殘餘物分配於乙酸乙酯(500 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(500 mL)之間。分離有機相，並用乙酸乙酯(250 mL)反萃取水相。然後用2 N鹽酸水溶液(2×500 mL)萃取合併之有機萃取物。將有機相用鹽水(250 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮，獲得棕色油狀物(21.7 g)。使用固體氫氧化鈉將水相調整至pH > 14，並用乙酸乙酯(2×500 mL)進行萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(250 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並在真空中濃縮，獲得棕色油狀物(4.06 g)。將分離之棕色油狀物合併並溶解於DCM中，且在二氧化矽柱(330 g)上使用0-50%乙酸乙酯+1% Et₃N-環己烷梯度經12 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發以提供呈棕色油狀物之**標題化合物**(9.113 g, 82%)。LCMS (系統B)：t_{RET} 0.88 min；MH⁺ = 279, 281, 283。

中間體20：4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑

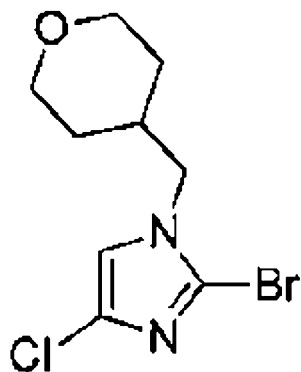


向經攪拌之4-氯-1H-咪唑(27.2 g, 265 mmol)及碳酸鉀(73.3 g, 531 mmol)添加4-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(66.5 g, 371 mmol)於無水DMF (1000 mL)中之溶液，將所得混合物在氮氣氛下在100°C之內部溫度下攪拌18 h。在冷卻至RT之後，將反應混合物過濾並用MeCN (50 mL)洗滌濾餅。

將合併之濾液在真空中濃縮，獲得存在一些微粒物質之棕色油狀物。將此殘餘物與乙酸乙酯(200 mL)一起研磨並過濾。用乙酸乙酯(50 mL)洗滌濾餅。將合併之濾液在真空中濃縮，獲得棕色油狀物(59.65 g)。將該油狀物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，並在二氧化矽柱(1.5 Kg)上使用0-10%乙醇-乙酸乙酯(+1% Et₃N)梯度經12 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發，以提供呈橙色油狀物之**標題化合物**(29.4 g, 55%)。LCMS (系統B) t_{RET} 0.67 min, MH⁺ = 201, 203。

另外，在真空中濃縮相關部分，提供呈橙色油狀物之**5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑**(8.47 g, 16%)。LCMS (系統B) t_{RET} 0.71 min; MH⁺ = 201, 203。

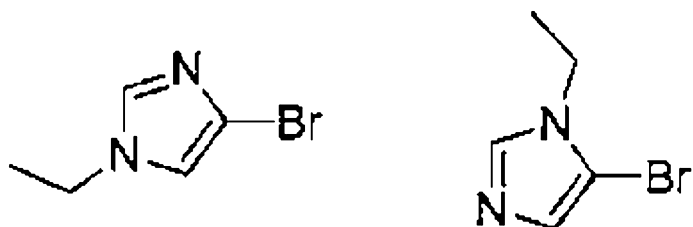
中間體21：2-溴-4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑



在氮氣氛下在0°C下向4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體20，28.64 g，143 mmol)於無水THF (250 mL)中之經攪拌溶液經45 min逐滴添加於THF/甲苯(186 mL, 186 mmol)中之1.0 M TMPMgCl•LiCl溶液，維持內部溫度為0-4°C。使所得溶液升溫至RT (去除冰浴)並在RT下攪拌60 min。經60 min向反應混合物逐滴添加CBr₄ (61.5 g, 186 mmol)於無水THF (250 mL)中之溶液，維持內部溫度為17-24°C。將所得棕色溶液在RT下攪拌2.5 h。藉由緩慢添加水(65

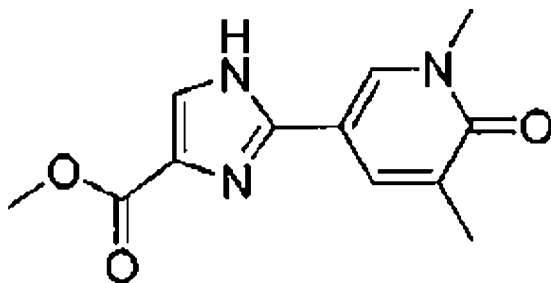
mL)使反應淬滅。過濾所得懸浮液，並用乙酸乙酯(800 mL)洗滌濾餅。將合併濾液在真空中濃縮以獲得半固體棕色膠狀物。將膠狀物分配於水(1 L)與乙酸乙酯(800 mL)之間，分離有機相，並用乙酸乙酯(400 mL)進一步萃取水相。將合併之有機萃取物乾燥(MgSO_4)，過濾並在真空中濃縮，獲得黏性棕色油狀物(76.4 g)。將該油狀物溶解於DCM中，並在二氧化矽柱(750 g)上使用0-50%乙酸乙酯+1% Et_3N -環己烷梯度經12 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發至棕色固體(30.8 g)。將此固體與石油醚40-60 (50 mL)一起研磨。傾析母液，並將所得固體在真空中乾燥以提供呈棕色固體之**標題化合物**(29.8 g, 75%)。LCMS (系統B) t_{RET} , 0.84 min, $\text{MH}^+ = 279, 281, 283$ 。

中間體22：4-溴-1-乙基-1H-咪唑與5-溴-1-乙基-1H-咪唑之3:1混合物



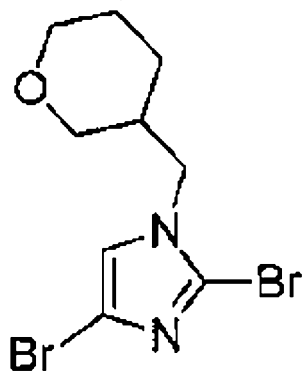
將4-溴-1H-咪唑(3.0 g, 20.4 mmol)、碳酸鉀(8.46 g, 61.2 mmol)及碘乙烷(4.78 g, 2.47 mL, 30.6 mmol)於丙酮(30 mL)中之混合物回流24 h。過濾經冷卻之反應混合物並自濾液蒸發溶劑。殘餘物進行層析[0-10%乙醇/乙酸乙酯]，獲得呈無色油狀物之**標題化合物**(480 mg)。LCMS (系統B) $t_{\text{RET}} = 0.61$ min及 0.67 min； $\text{MH}^+ = 175, 177$ 及 $175, 177$ 。

中間體23：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯



將2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(對於實例製備，參見中間體8，1.76 g，4.66 mmol)添加至含有攪拌棒之圓底燒瓶並溶解於無水甲醇(20 mL)中。藉由排空-再填充用氮吹掃燒瓶，並將三甲基矽基氨(11.92 mL，93 mmol)添加至反應混合物。將反應混合物在氮氣氛下在40°C下攪拌18 h。將溶劑在減壓下去除，且將粗產物兩次再溶解於甲醇(30 mL)中並在真空中去除溶劑。將粗產物加載於甲醇中並藉由SPE使用20 g磺酸(SCX)柱利用甲醇、隨後於甲醇中之2 M氨之依序溶劑溶析進行純化。將適當部分合併並將溶劑在真空中去除，獲得呈白色固體之**標題化合物**(773 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.56$ min； MH^+ 248。

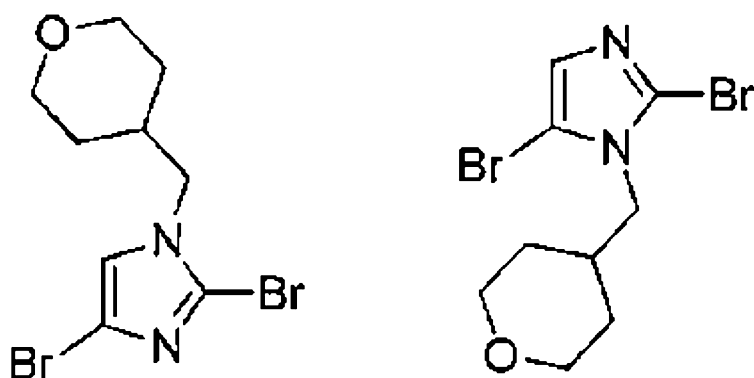
中間體24：外消旋-2,4-二溴-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑



向溶解於DMF (3.8 mL)中之2,4-二溴-1H-咪唑(300 mg，1.328 mmol)溶液添加3-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.192 mL，1.461 mmol)及碳酸鉀(551 mg，3.98 mmol)。用氮吹掃反應混合物並在微波輻照下在100°C下攪拌45 min。在減壓下去除溶劑，並將殘餘物溶解於EtOAc (15 mL)中。

將有機層用飽和碳酸氫鈉溶液(15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌，並用EtOAc (2 × 15 mL)萃取水層。將有機層合併，通過疏水玻料並在減壓下去除溶劑以得到黃色油狀物。將所得殘餘物溶解於3 mL DCM中，並使用40 g正相二氧化矽管柱用環己烷至於環己烷中之30% EtOAc (+ 1% NEt₃)進行溶析來純化，得到呈無色油狀物之**標題化合物**(160 mg)。LCMS (系統A)：
 $t_{RET} = 0.88 \text{ min}$ ；MH⁺ 323, 325, 327。

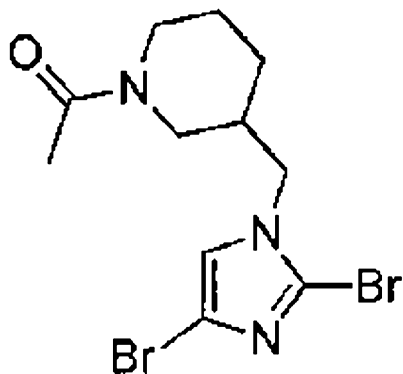
中間體25：2,4-二溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑與2,5-二溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑之3:1混合物



向溶解於DMF (2.5 mL)中之2,4-二溴-1H-咪唑(200 mg, 0.885 mmol)溶液添加碳酸鉀(367 mg, 2.66 mmol)及4-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.128 mL, 0.974 mmol)，並將反應混合物在微波輻照下在100°C下攪拌45 min。用水(10 mL)稀釋反應混合物，並用EtOAc (3 × 10 mL)進行萃取。將有機層用鹽水溶液(10 mL)洗滌，然後通過疏水玻料並在真空中濃縮以得到橙色油狀物。將所得殘餘物溶解於3 mL DCM中，並使用12 g正相二氧化矽管柱用環己烷至於環己烷中之50% EtOAc (+ 1% NEt₃)進行溶析來純化，獲得呈黃色油狀物之**標題化合物**(193 mg)。LCMS (系統A)：
 $t_{RET} = 0.84 \text{ min}$ ；MH⁺ 323, 325, 327。

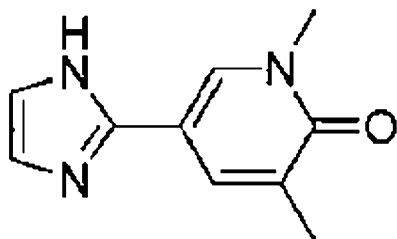
中間體26：外消旋-1-(3-((2,4-二溴-1H-咪唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙

酮



將1-(3-(溴甲基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮(366 mg, 1.664 mmol)、2,4-二溴-1H-咪唑(300 mg, 1.328 mmol)及碳酸鉀(556 mg, 4.02 mmol)溶解於乙腈(6 mL)中。反應係在氮下進行並在80°C下磁力攪拌17 h。藉助Celite[®]過濾反應混合物並用乙酸乙酯(20 mL)洗滌。然後在真空中將溶劑蒸發以得到橙色油狀物。將殘餘物溶解於3 mL DCM中並加載至40 g 二氧化矽管柱上。用EtOAc (+1% NEt₃)至於EtOAc (+1% NEt₃)中之5%乙醇溶析，得到粗產物。將殘餘物再溶解於MeOH:DMSO之1:1溶液中並藉由MDAP (方法C)進行純化，獲得呈無色油狀物之**標題化合物**(162 mg)。LCMS (系統C)：t_{RET} = 0.74 min；MH⁺ 364, 366, 368。

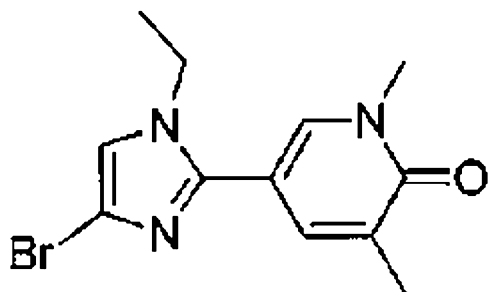
實例1：5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



在氮下在RT下向經攪拌之2-溴-1H-咪唑(21.0 g, 138 mmol)、1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech Inc購得，38.0 g，152 mmol)及碳酸鉀(57.4 g, 415 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)及水(60 mL)中之經脫氣溶液以一次

裝填添加固體四(三苯基磷)鈣(0)(8.00 g, 6.92 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 16 h。藉助 Celite® 墊過濾反應混合物並分離濾液。用於 DCM 中之 10% MeOH (2×100 mL) 再萃取水層。將合併之有機層用鹽水溶液 (100 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得呈棕色膠狀物之粗產物。將粗產物與於二乙醚中之 10% DCM (2×50 mL) 一起研磨。過濾所得固體並在減壓下乾燥，得到呈乳霜狀固體之粗製化合物。將此化合物與二乙醚一起研磨並藉助 Celite® 墊過濾且在減壓下乾燥，得到呈乳霜狀固體之標題化合物 (23.0 g, 120 mmol, 87%)。LCMS (系統 D) : $t_{RET} = 2.14 \text{ min}$; MH^+ 190。

實例 2 : 5-(4-溴-1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

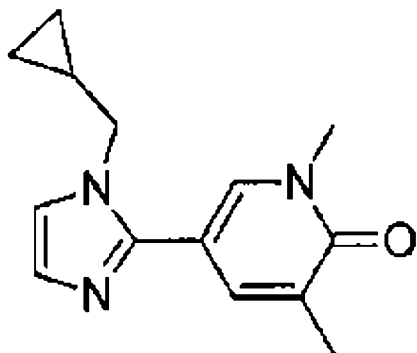


在小燒瓶中，將 THF (5 mL) 添加至參(4-氟苯基)膦(0.797 g, 2.52 mmol)及二乙醯氧基鈣(0.283 g, 1.260 mmol)，將所得混合物攪拌 5 min，然後添加至含有 2,4-二溴-1-乙基-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體 1，3.2 g，12.60 mmol)、磷酸鉀(8.03 g, 37.8 mmol)及 1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech 購得，10.1 g, 15.0 mmol)之 250 mL RB 燒瓶。將所得混合物在回流下加熱 88 h。使反應冷卻，然後分配於 EtOAc 與水之間，用 EtOAc 萃取水性部分，合併有機物並使用 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下去除揮發物以得到油狀物。粗製品藉由矽膠層析在 100 g 管柱上使用於乙酸乙酯中之 0-50% (3:1 (乙酸乙酯:乙醇)) 梯度經 10 CV 進行純化。將相關

部分合併，得到呈油狀物之**標題化合物**(1.178g, 3.98 mmol, 31.6%)。

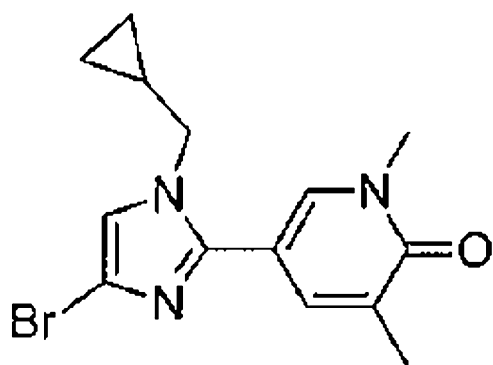
LCMS (系統B) : $t_{RET} = 0.73$ min ; MH^+ 296, 298。

實例3 : 5-(1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech購得, 50 mg, 0.2 mmol)、1-(環丙基甲基)-2-碘-1H-咪唑(對於實例製備, 參見中間體2, 50 mg, 0.2 mmol)、碳酸鉀(139 mg, 1.0 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(14 mg, 10 mol%)於乙醇(2 mL)及甲苯(2 mL)中之混合物在微波中在120°C下加熱30 min。將經冷卻之反應混合物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋並藉助Celite[®]過濾。將溶劑自濾液蒸發並將殘餘物進行層析[0-10%乙醇/乙酸乙酯], 獲得呈無色膠狀物之**標題化合物**(10 mg, 0.041 mmol, 20%)。LCMS (系統A) : $t_{RET} = 0.43$ min ; MH^+ 244。

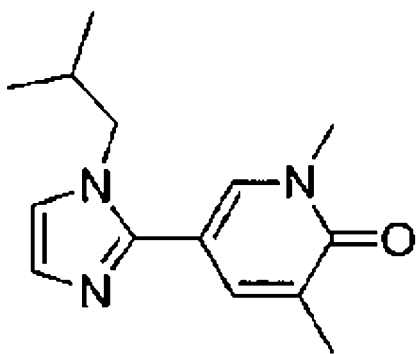
實例4 : 5-(4-溴-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將5-(1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於

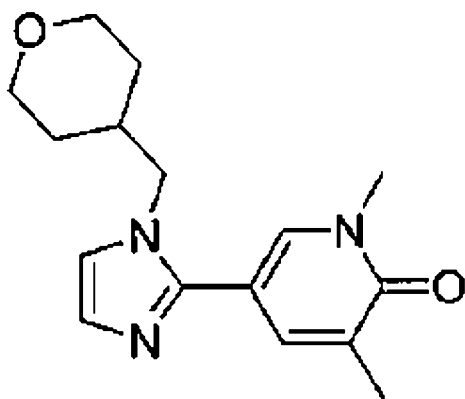
實例製備，參見實例3，33 mg，0.123 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液冷卻至0°C並用N-溴琥珀醯亞胺(22 mg, 0.124 mmol)進行處理。將反應混合物在0°C下攪拌1 h。蒸發溶劑並將殘餘物進行層析[0- 10%乙醇/乙酸乙酯]，獲得呈黃色油狀物之**標題化合物**(29 mg, 0.090 mmol, 73%)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.84$ min； MH^+ 322, 324。

實例5：5-(1-異丁基-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



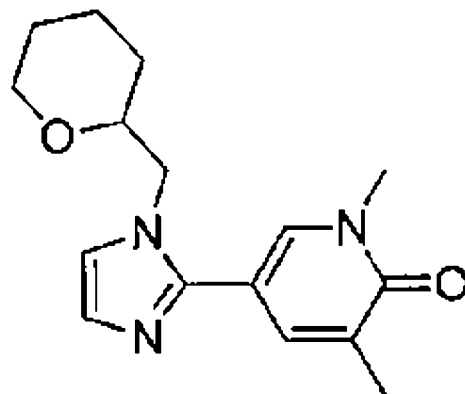
將5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例1，0.114g，0.6mmol)溶解於DMF (2.4 mL)中。將0.6 mL (0.15 mmol)之該溶液添加至1-溴-2-甲基丙烷(0.2 mmol)。添加碳酸鉀(0.041 g，0.300 mmol)。將反應容器密封並在50°C下攪拌18 h。將溫度增加至70°C。2 h後，將2當量 DIPEA (0.35 mL)與另外1當量之碳酸鉀(0.041 g, 0.300 mmol)及1當量1-溴-2-甲基丙烷(0.2 mmol)一起添加至反應混合物。將反應在70°C下攪拌3 h。將反應容器密封並使用初始600W在微波中加熱至90°C持續30 min。在使反應冷卻至RT後，藉由MDAP (方法B)純化樣品。將溶劑在氮流下乾燥，獲得**標題化合物**(20 mg, 0.081 mmol, 49%)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.43$ min； MH^+ 246。

實例6：1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮



將5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例1，0.114g，0.6mmol)溶解於DMF (2.4 mL)中。將0.6 mL (0.15 mmol)之該溶液添加至4-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.2 mmol)。添加碳酸鉀(0.041 g，0.300 mmol)。將反應容器密封並在50°C下攪拌18 h。將溫度增加至70°C。2 h後，將2當量 DIPEA (0.35 mL)與另外1當量之碳酸鉀(0.041 g，0.30 mmol)及1當量 4-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.2 mmol)一起添加至反應混合物。將反應在70°C下攪拌3 h。將反應容器密封並使用初始600W在微波中加熱至90°C持續30 min。在使反應冷卻至RT之後，藉由MDAP (方法B)純化樣品。將溶劑在氮流下乾燥，獲得**標題化合物**(8.3 mg, 0.029 mmol, 17%)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.34$ min； MH^+ 288。

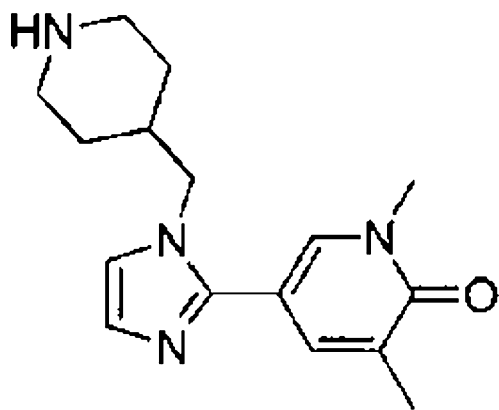
實例7：外消旋-1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮



將5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見

實例1，0.114g，0.6mmol)溶解於DMF (2.4 mL)中。將0.6 mL (0.15 mmol)之該溶液添加至外消旋-2-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.2 mmol)。添加碳酸鉀(0.041 g，0.300 mmol)。將反應容器密封並在50°C下攪拌18 h。將溫度增加至70°C。2 h後，將2當量 DIPEA (0.35 mL)與另外1當量之碳酸鉀(0.041 g, 0.30 mmol)及1當量外消旋-2-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.2 mmol)一起添加至反應混合物。將反應在70°C下攪拌3 h。將反應容器密封並使用初始600W在微波中加熱至90°C持續30 min。在使反應冷卻至RT之後，藉由MDAP (方法B)純化樣品。將溶劑在氮流下乾燥，獲得標題化合物(5.7 mg, 0.029 mmol, 12%)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.46$ min； MH^+ 288。

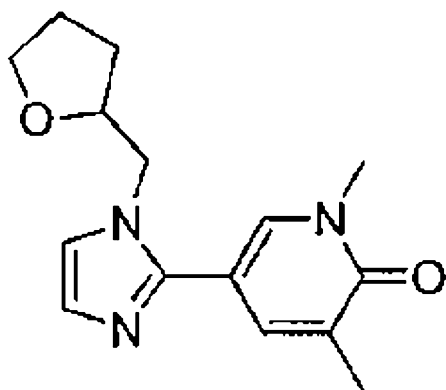
實例8：1,3-二甲基-5-(1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮



將5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例1，0.114 g，0.6 mmol)溶解於DMF (2.4 mL)中。將0.6 mL (0.15 mmol)之該溶液添加至4-(溴甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.2 mmol)。添加碳酸鉀(0.041 g，0.300 mmol)及二甲基亞砷(DMSO) (0.2 mL)。將反應容器密封並使用初始600W在微波中加熱至90°C持續30 min。在使反應冷卻至RT之後，藉由MDAP (方法B)純化於反應溶劑

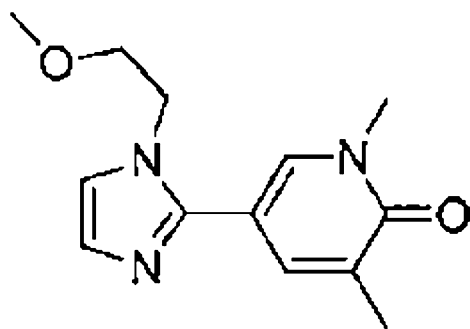
(DMF, DMSO)中之樣品。將溶劑在氮流下乾燥，獲得Boc-產物。添加0.5 mL於1,4-二噁烷中之4 M HCl並使樣品靜置過夜。去除溶劑。將樣品溶解於DMSO (0.8 mL)中並藉由MDAP (方法B)進行純化。將溶劑在氮流下乾燥，獲得**標題化合物**(3.9 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.56$ min； MH^+ 286。

實例9：外消旋-1,3-二甲基-5-(1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮



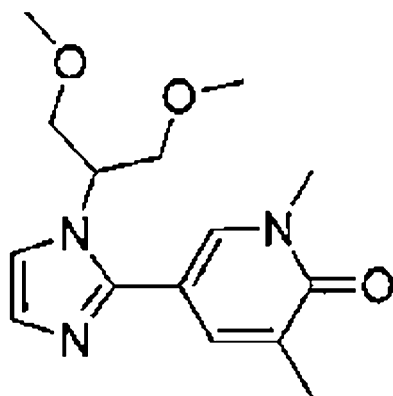
將氫化鈉(80 mg, 2 mmol)及5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例1，0.284 g，1.5 mmol)溶解於DMF (6 mL)中，並將混合物在22°C下攪拌15 min。然後將0.6 mL之該混合物添加至2-(溴甲基)四氫呋喃(0.15 mmol)。將反應容器密封並在22°C下攪拌18 h。18 h後，將另一當量之氫化鈉(0.008 g, 0.20 mmol)添加至反應並將反應在22°C下攪拌2 h。利用0.3 mL MeOH使反應淬滅。樣品藉由MDAP (方法B)進行純化。將溶劑在氮流下乾燥，獲得**標題化合物**(3.2 mg, 0.012 mmol, 7%)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.64$ min； MH^+ 274。

實例10：5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將氫化鈉(0.053 g, 1.32 mmol)及5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例1，0.114 g，0.6 mmol)溶解於DMF (2.4 mL)中，並將混合物在22°C下攪拌15 min。然後將0.6 mL混合物(0.15 mmol核心物質，0.33 mmol氫化鈉)添加至1-溴-2-甲氧基乙烷(0.2 mmol)。將反應容器密封並在22°C下攪拌18 h。利用0.3 mL MeOH使反應淬滅。藉由MDAP (方法B)純化於DMF/MeOH中之樣品。將溶劑在氮流下乾燥，獲得標題化合物(5.4 mg, 13%)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.27$ min； MH^+ 248。

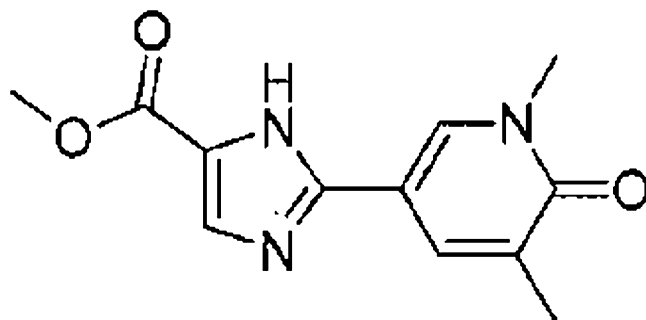
實例11：5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



在黑暗中向5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例1，50 mg，0.264 mmol)、1,3-二甲氧基丙-2-醇(0.035 mL, 0.291 mmol)及三苯基膦(76 mg, 0.291 mmol)於無水THF (0.5 mL)中之經攪拌溶液添加DIAD (0.057 mL, 0.291 mmol)。將反應在氮氣氛下在RT下

攪拌過夜。再添加2當量之1,3-二甲氧基丙-2-醇(0.063 mL, 0.529 mmol)及三苯基膦(139 mg, 0.529 mmol)，用氮將反應混合物吹掃5 min，之後添加2當量DIAD (0.103 mL, 0.529 mmol)。在40°C下攪拌5 h之後，轉化仍受限，因此再添加2當量之1,3-二甲氧基丙-2-醇(0.063 mL, 0.529 mmol)及2當量之DIAD (0.103 mL, 0.529 mmol)，將反應在微波中在50°C下加熱1 h。在減壓下去除溶劑，並將殘餘物溶解於1:1 MeCN:DMSO (6 mL)中，並藉由2×MDAP (方法B)進行純化。將溶劑在氮流下乾燥併合併含有產物之部分。將樣品溶解於1:1 MeCN:DMSO (0.9 mL)中，並藉由MDPA (方法B)進行純化。再一次檢查含有產物之部分並乾燥，其中雜質仍明顯可見。水性萃取之後，亦未能去除雜質，使樣品經受進一步純化。將5 mg材料溶解於DMSO (3 mL)中。將3000 µL注射物注入CSH C18 150×30 mm，5 µm管柱上，其使用於10 mM碳酸氫銨水溶液(用氮調整至pH 10)中之0-99% MeCN梯度以40 mL/min經41 min溶析。蒸發後，獲得2 mg呈白色固體之標題化合物。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.66$ min； MH^+ 292。

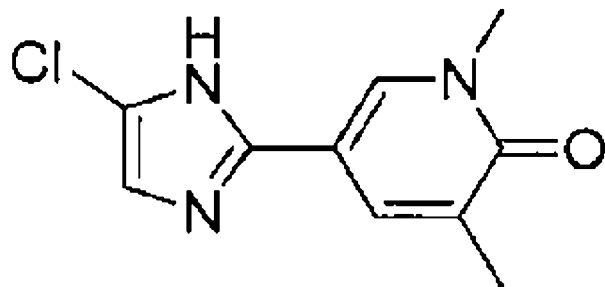
實例12：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲基酯



將2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(對於實例製備，參見中間體8，1.76

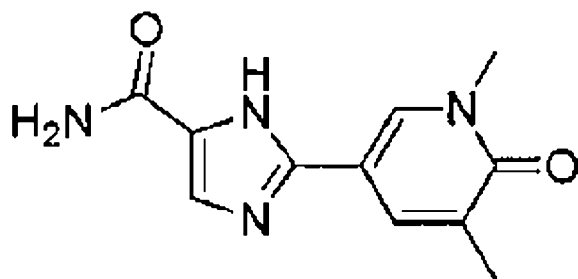
g, 4.66 mmol)添加至含有攪拌棒之圓底燒瓶並溶解於無水甲醇(20 mL)中。藉由排空-再填充用氮吹掃燒瓶，並將三甲基矽基氯(11.92 mL, 93 mmol)添加至反應混合物。將反應混合物在氮氣氛下在40°C下攪拌18 h。將溶劑在減壓下去除，且將粗產物兩次再溶解於甲醇(30 mL)中並在真空中去除溶劑。將粗產物加載於甲醇中並藉由SPE使用20 g磺酸(SCX)柱利用甲醇、隨後於甲醇中之2 M氨之依序溶劑溶析進行純化。將適當部分合併並在真空中去除溶劑，獲得呈白色固體之**標題化合物**(773 mg, 3.13mmol, 67%)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.56$ min； MH^+ 248。

實例13：5-(5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



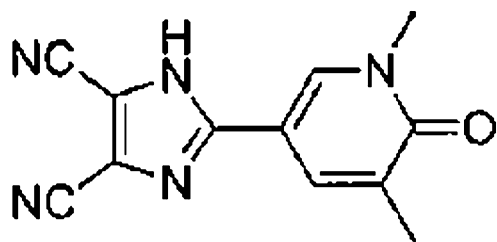
將5-(4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見中間體5，538 mg, 1.44 mmol)添加至含有攪拌棒之圓底燒瓶並溶解於無水甲醇(6 mL)中。藉由排空-再填充吹掃燒瓶，並將TMS-Cl (3.8 mL, 29.7 mmol)添加至反應混合物。將反應混合物在40°C下攪拌過夜。將另一部分TMS-Cl (3.8 mL, 29.7 mmol)添加至反應混合物並將反應在40°C下攪拌過夜。在減壓下去除溶劑。為去除任何殘餘雜質且產生呈游離鹼而非鹽之產物，將粗產物加載於甲醇中並藉由SPE在磺酸(SCX) 2 g柱上以使用甲醇、2 M氨/甲醇之依序溶劑溶析進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發，獲得**標題化合物**(324 mg)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.57$ min； MH^+ 224, 226。

實例14：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醯胺



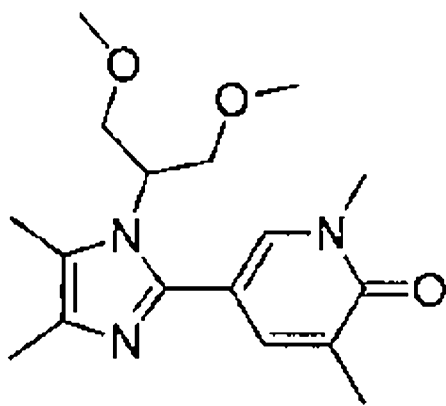
將2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲腈(對於實例製備，參見中間體11，848 mg，2.462 mmol)添加至含有攪拌棒之圓底燒瓶並溶解於無水甲醇(10 mL)中。藉由排空-再填充吹掃燒瓶，並將TMS-Cl (6.29 mL, 49.2 mmol)添加至反應混合物。將反應混合物在氮氣氛下在40°C下攪拌過夜。使用甲醇(2×30 mL)之隨後添加及重複溶劑蒸發來嘗試確保去除任何高沸點之副產物。將粗產物溶解於甲醇中並藉由SPE在20 g磺酸(SCX)柱上利用使用甲醇、2 M氨/甲醇之依序溶劑溶析進行純化。將含有產物之部分合併並將溶劑在減壓下去除。將樣品部分溶解於3 mL MeOH:DMSO中並過濾。樣品藉由MDAP (方法B)進行純化。將溶劑在氮流下乾燥，獲得兩批具有不同屬性之產物。將來自初始過濾之殘餘物溶解於6 mL H₂O (+最少量之2 M HCl)中並藉由MDAP (方法C)進行純化。將溶劑在氮流下乾燥，獲得3批具有不同屬性之產物。將來自3次運行之相當產物部分合併。獲得290 mg呈白色固體之產物。將20 mg溶解於1:1 MeOH:DMSO (0.9 mL)中並藉由MDAP (方法B)進行純化。在氮流下去除溶劑，獲得呈白色固體之標題化合物(14 mg)。LCMS (系統B)：t_{RET} = 0.44 min；MH⁺ 233。

實例15：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-4,5-二甲腈



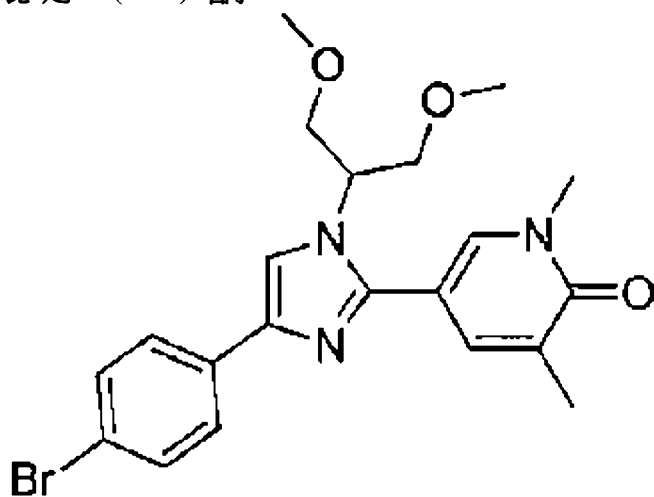
將1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(1472 mg, 5.91 mmol)、2-溴-1H-咪唑-4,5-二甲腈(776 mg, 3.94 mmol)及碳酸鉀(1361 mg, 9.85 mmol)添加至5 mL含有攪拌棒之微波小瓶。將1,4-二噁烷(15 mL)及水(5 mL)添加至小瓶，用氮將小瓶吹掃5 min，之後添加四(三苯基膦)鈀(0) (137 mg, 0.118 mmol)。在用氮再吹掃5 min之後，將小瓶加蓋並在微波中在110°C下加熱1 h。藉助Celite[®]過濾混合物並將溶劑在減壓下去除。攪拌殘餘物以形成於乙酸乙酯中之懸浮液，然後藉助Celite[®]過濾並再用乙酸乙酯進行洗滌。將具有低溶劑度之產物用甲醇沖洗通過柱至單獨之圓底燒瓶中。無機鹼保持存在，經由黏附至porelite聚合物並隨後洗滌之嘗試純化並不成功。將部分溶解於甲醇中，過濾以去除任何porelite，並將溶劑在減壓下去除，過濾，且將濾液乾燥以產生初批產物(101 mg)。濾餅中仍明顯存在產物，將此懸浮於乙醇中並過濾，再用乙醇洗滌以分離進一步之產物。自濾液去除溶劑產生第二個較大批之**標題化合物**(885 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.57$ min； MH^+ 240。

實例16：5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將二乙醯(50 mg, 0.581 mmol)、1,3-二甲氧基丙-2-胺(83 mg, 0.697 mmol)、乙酸銨(53.7 mg, 0.697 mmol)、1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(88 mg, 0.581 mmol)及乙酸(0.166 mL, 2.90 mmol)之混合物溶於氯仿(0.2 mL)中。將反應容器密封並在微波反應器中加熱至140°C持續10 min。將樣品原樣注射並藉由MDAP (方法B)進行純化。將溶劑在氮流下乾燥，獲得標題化合物(16 mg)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.42$ min； MH^+ 320。

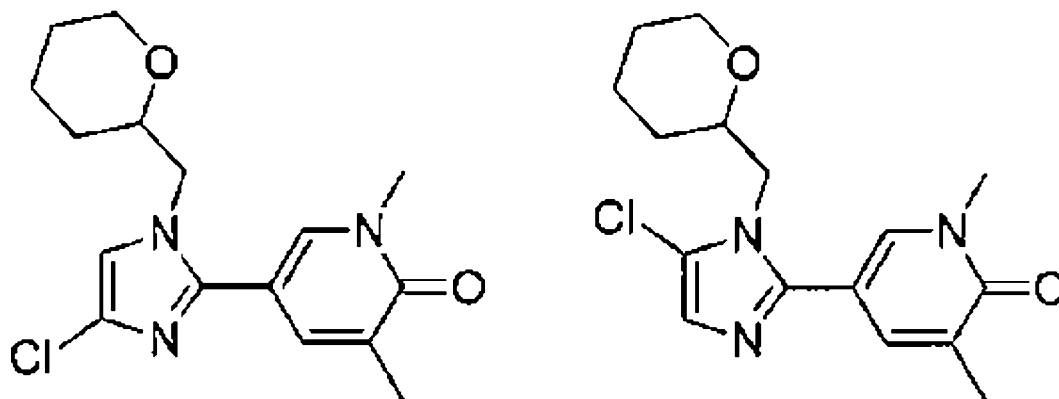
實例17：5-(4-(4-溴苯基)-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將溶解於氯仿(0.2 mL)中之乙酸銨(38 mg, 0.493 mmol)、2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮(92 mg, 0.331 mmol)、1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(50 mg, 0.331 mmol)、1,3-二甲氧基丙-2-胺(42.3 μ L, 0.331 mmol)

之混合物置入4 mL玻璃小瓶中並添加乙酸(50 μ L, 0.873 mmol)。將反應容器密封並在微波反應器中加熱至130°C持續10 min。將樣品用DMSO (1 mL)稀釋，分成兩個注射物(各自約0.7 mL)並藉由MDAP (方法B)進行純化。將溶劑在氮流下乾燥以獲得產物。將樣品溶解於DMSO (0.6 mL)中並藉由MDAP (方法A)進行純化。將溶劑在氮流下乾燥，獲得呈白色固體之標題化合物(8.8 mg)。LCMS (系統A)： t_{RET} = 0.84 min； MH^+ 446, 448。

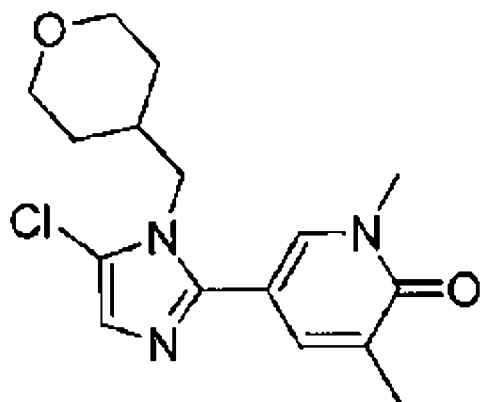
實例18及19：外消旋-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(實例18)及外消旋-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(實例19)



在0°C下向5-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例13，40 mg，0.161 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液添加氫化鈉(12.88 mg, 0.322 mmol)。將反應攪拌30 min，然後添加2-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.021 mL, 0.161 mmol)。使反應升溫至RT並在RT下攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑。將固體溶解於DMF (0.8 mL)中並轉移至微波小瓶。添加碳酸鉀(44.5 mg, 0.322 mmol)、2-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.062 mL, 0.483 mmol)及DIPEA (0.056 mL, 0.322 mmol)。將反應容器密封並加熱至100°C持續2 h。將反應攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑。

將樣品溶解於1:1 MeOH:DMSO (1 mL)中並藉由MDAP (甲酸)進行純化。收集兩種異構物並保持分離。將溶劑在真空中蒸發並在氮流下進一步乾燥。將主要異構物溶解於MeOH中，並添加至SCX管柱且用MeOH、隨後於MeOH中之2 M氨溶析。將適當部分在真空中蒸發並在氮流下進一步乾燥。將樣品溶解於1 mL MeOH中並藉由MDAP (高pH) 進行純化。將溶劑在氮流下乾燥，獲得**標題化合物**(實例18) (4.6 mg)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.87$ min； MH^+ 322, 324。將次要異構物溶解於MeOH中，並添加至SCX管柱且用MeOH、隨後於MeOH中之2 M氨進行溶析。將適當部分在真空中蒸發並在氮流下進一步乾燥，獲得**標題化合物**(實例19) (4 mg)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.70$ min； MH^+ 322。

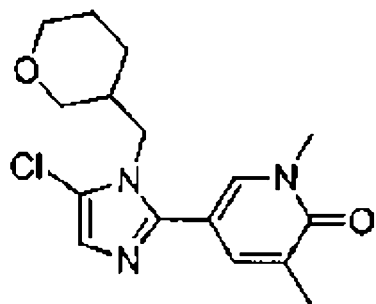
實例20：5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



在0°C下向5-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例13，40 mg，0.179 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液添加氫化鈉(17.88 mg, 0.447 mmol)。將反應攪拌30 min，然後添加4-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.035 mL, 0.268 mmol)。使反應升溫至RT並再攪拌18 h。用甲醇(2 mL)使反應淬滅並在真空中去除溶劑。於2-5 mL微波小瓶中將反應混合物再溶解於DMF (2 mL)中，並添加4-(溴甲基)四氫-2H-

吡喃(0.071 mL, 0.537 mmol)、碳酸鉀(49.4 mg, 0.358 mmol)及DIPEA (0.062 mL, 0.358 mmol)且將反應加熱至100°C持續18 h。在真空中去除溶劑並將粗製殘餘物溶解於DMSO/MeOH (1.8 mL)中。藉由MDAP (高pH)純化得到呈無色膜狀物之**標題化合物**(3.8 mg, 10.63 μ mol, 6%)。LCMS (系統A) : $t_{RET} = 0.56$ min ; MH^+ 322, 324。亦分離出呈無色膜狀物之另一異構物(實例30) (22 mg)。

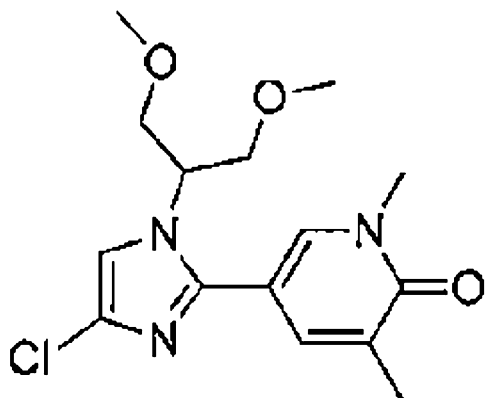
實例21：外消旋-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



在0°C下向5-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例13，40 mg，0.179 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液添加氫化鈉(17.88 mg, 0.447 mmol)。將反應攪拌30 min，然後添加3-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.034 mL, 0.268 mmol)。使反應升溫至RT並再攪拌18 h。用甲醇(2 mL)使反應淬滅並在真空中去除溶劑。於2-5 mL微波小瓶中將反應再溶解於DMF (2 mL)中，並添加DIPEA (0.062 mL, 0.358 mmol)、碳酸鉀(49.4 mg, 0.358 mmol)及3-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.067 mL, 0.537 mmol)，且將反應加熱至100°C持續18 h。在真空中去除溶劑並將粗製殘餘物再溶解於DMSO/MeOH (1.8 mL)中且過濾。溶液藉由MDAP (方法A)進行純化，得到呈無色膜狀物之產物(4.4 mg, 0.012 mmol, 7%)。LCMS (系統A) : $t_{RET} = 0.59$ min ; MH^+ 322, 324。亦可分

離出呈無色膜狀物之另一異構物(實例27) (20 mg)。

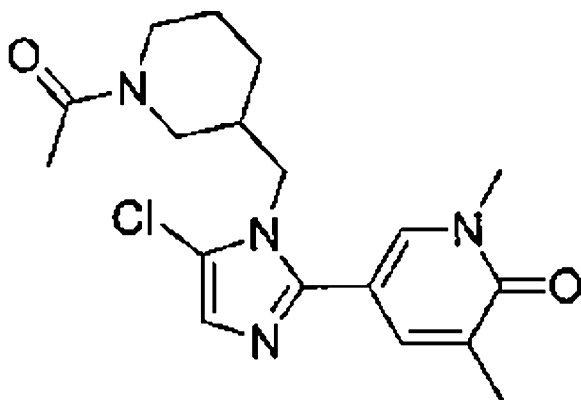
實例22：5-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(73.8 mg, 0.296 mmol)、2-溴-4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體13，56 mg，0.197 mmol)及碳酸鉀(68.2 mg, 0.494 mmol)添加至5 mL含有攪拌棒之微波小瓶。將1,4-二噁烷(0.75 mL)及甲醇(0.25 mL)添加至小瓶，用氮將小瓶吹掃5 min，之後添加四(三苯基膦)鈣(0) (6.85 mg, 5.92 μ mol)。在用氮再吹掃5 min之後，將小瓶加蓋並在微波中在100°C下加熱1 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物溶於EtOAc (20 mL)中。藉助Celite[®]過濾溶液並在減壓下將溶劑自濾液去除。將樣品溶解於1:1 MeOH:DMSO (0.9 mL)中並藉由MDAP (高pH)進行純化。將溶劑在氮流下乾燥以獲得粗產物。嘗試進一步純化；將樣品加載於iPrOH中並藉由SPE在1 g磺酸(SCX)柱上使用依序溶劑iPrOH、2 M氨/iPrOH進行純化。此未能去除3%之雜質，且將部分再合併，在減壓下去除溶劑。將樣品(ca. 60 mg)溶解於12 mL DMSO中。使用於碳酸氫銨水溶液(用氨調整至pH 10)中之15-99% MeCN梯度將3000 μ L注射物注入CSH C18 150 \times 30 mm，5 μ m管柱上。合併純淨部分並在黑暗中在氮流下在RT下吹

掃，以便去除MeCN。將殘餘水性混合物附接至旋轉蒸發器(無真空)且在黑暗中在丙酮及固體CO₂浴中旋轉30分鐘，以便在弗洛倫薩燒瓶(Florentine flask)內獲得儘可能薄之冰膜。用箔覆蓋含有冷凍混合物之燒瓶並凍乾過夜以獲得無色固體。將此固體轉移至預稱重之小瓶，使用揮發性溶劑(4×DCM；15 mL)以避免蒸發期間之升溫。藉由在RT下氮吹掃去除溶劑並將殘餘非晶形泡沫再溶解於DCM (ca. 3 mL)中且用正己烷(ca. 12 mL)沈澱。藉由在RT下氮吹掃去除溶劑並繼續蒸發過夜以獲得呈非晶形且無色固體之**標題化合物**(40 mg)。LCMS (系統B)：t_{RET} = 0.82 min；MH⁺ 326, 328。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.82 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (1H, m), 3.31 (s, 6H), 2.15 (s, 3H)。

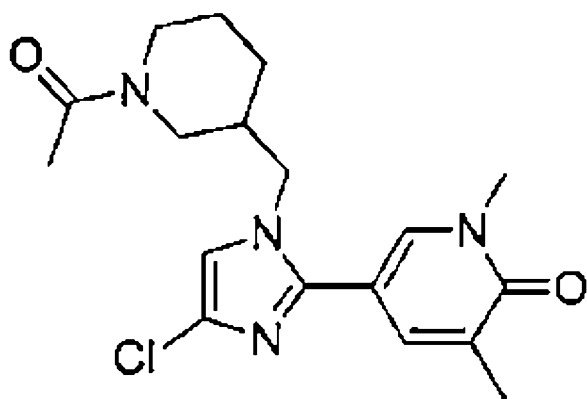
實例23：外消旋-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



於含有攪拌棒之微波小瓶中將5-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例13，150 mg，0.671 mmol)溶解於DMF (4 mL)中，並用氮吹掃10 min。添加1-(3-(溴甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮(221 mg, 1.006 mmol)，並將溶液加熱至80°C。將反應混合物在氮氣氛下攪拌過夜。再向反應混合物添加1-(3-(溴甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮

(59.0 mg, 0.268 mmol)，將其在80°C下再攪拌7 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物再溶解於EtOAc中。藉助Celite[®]過濾溶液並溶解於1:1 MeOH:DMSO (3 mL)中，且藉由MDAP (方法C)進行純化。將溶劑在真空中蒸發，獲得呈淺黃色油狀物之**標題化合物**(35 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.72$ min； MH^+ 363, 365。亦可分離出呈淺黃色油狀物之另一異構物(實例24) (116 mg)。

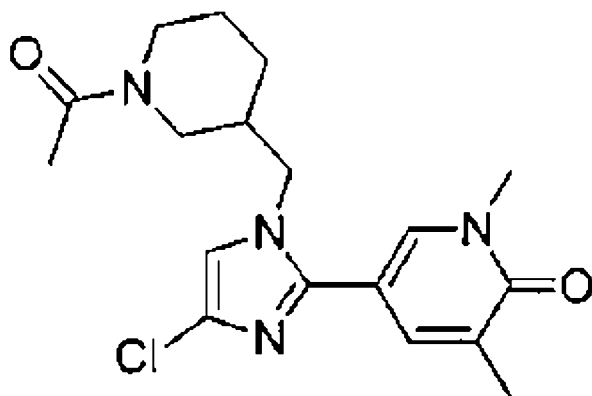
實例24：外消旋-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將5-(4-氯-1-(六氫吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見中間體17，2.348 g，7.32 mmol)溶於DCM (35 mL)中。添加Et₃N (3.06 mL, 21.96 mmol)，隨後添加AcCl (0.781 mL, 10.98 mmol)，並在RT下攪拌30 min。用飽和NaHCO₃ (50 mL)使反應淬滅 並攪拌10 min。萃取有機層並藉助疏水玻料過濾，然後在真空中濃縮以獲得呈橙色泡沫狀物之粗製**標題化合物**。將於最少量之DCM中之粗產物施加至100 g 二氧化矽柱，並利用2 CV之於DCM中之甲醇中之0.5% 2 M NH₃溶析，然後經10 CV、然後5 CV保持於8%下之於MeOH中之0.5-8% 2 M NH₃溶析。將適當部分在真空中濃縮，在真空中與Et₂O共蒸發之後獲得呈乳霜狀固體之**標題化合物**(2.3422 g)。LCMS (系統B)：

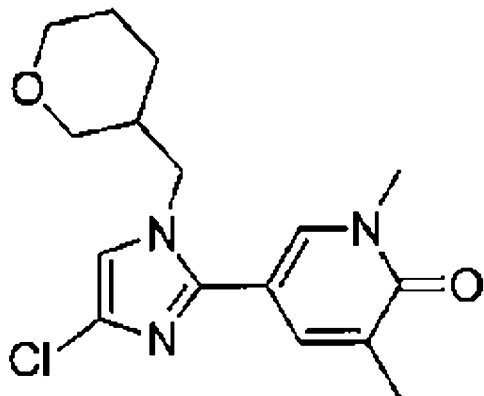
$t_{\text{RET}} = 0.72 \text{ min}$; MH^+ 363, 365 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.44 (1H, d), 7.33-7.34 (1H, m), 6.91 (1H, s), 4.15-4.20 (1H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 3.71-3.77 (1H, m), 3.62-3.66 (4H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 2.67-2.73 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.88-1.95 (1H, m), 1.64-1.77 (2H, m), 1.43-1.51 (2H, m), 1.13-1.20 (1H, m) 。

實例25及26：5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮單一鏡像異構物



外消旋-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(約2.3 g)係藉由製備型手性HPLC使用2 cm × 25 cm Chiralpak IB (10 μm)管柱來純化。純化約2.3 g之材料，其中將約100 mg材料一次性溶解於2 mL EtOH中。將1 mL溶液一次性注射至管柱上並以20% EtOH/庚烷，流速= 20 mL/min，波長215nm運行。將來自10.5-12 min (鏡像異構物1)、12-13.5 min (混合)及來自13.5-17.5 min (鏡像異構物2)之部分彙集並蒸發以獲得實例25 (鏡像異構物1，1.06 g，>99.5%手性純度)及實例26 (鏡像異構物2，830 mg，>99.5%手性純度)。手性純度係藉由分析型手性HPLC使用4.6 mm id × 25 cm Chiralpak IB管柱以20% EtOH/庚烷，流速= 1.0mL/min，波長215 nm運行來確認；鏡像異構物1 t_{RET} 約17 min，鏡像異構物2 t_{RET} 約19 min。

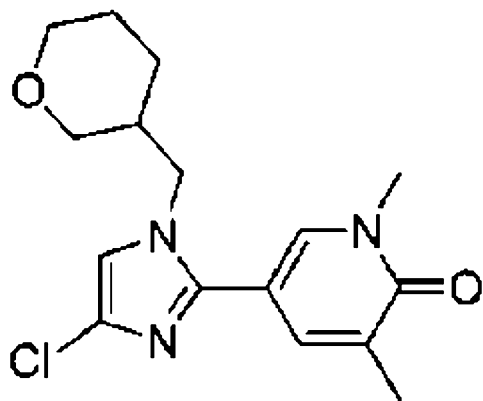
實例27：外消旋-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將外消旋-2-溴-4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體19，9.1 g，32.6 mmol)、1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech購得，12 g，48.2 mmol)、碳酸鉀(13.50 g，98 mmol)及四(三苯基膦)鈹(0) (1.00 g，0.865 mmol)於1,4-二噁烷(66 mL)及水(22.00 mL)中之經脫氣混合物在氮氣氛下在回流下攪拌20 h。藉助Celite[®]墊過濾反應混合物並用乙酸乙酯(50 mL)洗滌濾餅。將合併之濾液在真空中濃縮並將殘餘物分配於乙酸乙酯(200 mL)與水(200 mL)之間。分離有機相，並用乙酸乙酯(2×150 mL)反萃取水相(乳液)。將合併之有機萃取物用鹽水(200 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮為棕色膠狀物(16.0 g)。將該膠狀物溶解於乙酸乙酯中並在二氧化矽柱(330 g)上使用0-30%乙醇-乙酸乙酯+1% Et₃N梯度經12 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發以獲得米黃色黏性泡沫狀物(8.58 g)。將此膠狀物與TBME (約100 mL)一起研磨。將所得懸浮液過濾並在真空中乾燥灰白色固體以提供**標題化合物**(7.16 g，68%)。LCMS (系統B)：t_{RET} = 0.77 min；MH⁺ 322, 324。在真空中濃縮來自研磨之母液以獲得棕色油狀物。將該油狀物溶解於乙酸乙酯

中並在二氧化矽柱(80 g)上使用0-30%乙醇+1% Et₃N-乙酸乙酯梯度經12 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發，且將所得泡沫狀物與TBME (約15 mL)一起研磨。將所得懸浮液過濾並將固體在真空中乾燥以提供呈灰白色固體之另一批**標題化合物**(485 mg, 5%)。LCMS (系統B)：
 $t_{RET} = 0.77 \text{ min}$ ； MH^+ 322, 324。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.84 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.21 (dd, $J=7.7, 11.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.24-1.35 (m, 1H)。

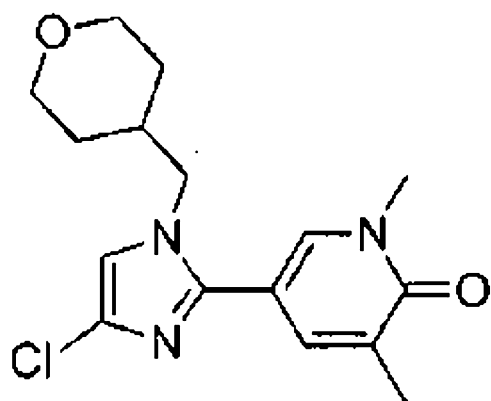
實例28及29：5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮單一鏡像異構物



將外消旋-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例27，1 g)溶解於乙醇(10 mL)中並使其經受使用Chiralpak AD-H (250×30 mm)管柱之手性製備型層析。將250 μ L溶液一次性注射至管柱上並以85%庚烷(+0.2% v/v異丙胺)及15%乙醇(+0.2% v/v異丙胺)，流速= 42.5 mL/min (45巴)，280 nm之UV二極體陣列運行。含有第一溶析異構物之部分係在18.2 min與20.7 min之間收集。含有第二溶析異構物之部分係在21.7 min與26 min之間收

集。將合併之異構物部分蒸發至乾燥以獲得實例29 (鏡像異構物1, 431 mg, 99.9%手性純度)及實例30 (鏡像異構物2, 447 mg, 97.3%手性純度)。手性純度係藉由分析型手性HPLC使用Chiralpak AD-H 250x4.6 mm管柱以庚烷:EtOH:異丙基胺85:15:0.2, 流速= 1 mL/min, 波長250 nM運行來確認; 鏡像異構物1 t_{RET} 約20 min, 鏡像異構物2 t_{RET} 約23.5 min。

實例30: 5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將2-溴-4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備, 參見中間體21, 29.8 g, 107 mmol)、1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech購得, 31.9 g, 128 mmol)、碳酸鉀(44.2 g, 320 mmol)及四(三苯基膦)鈦(0) (0.616 g, 0.533 mmol)於3:1 1,4-二噁烷:水(280 mL)中之經攪拌脫氣混合物在回流下加熱20 h。藉助Celite[®]塞過濾反應混合物, 並用乙酸乙酯(100 mL)洗滌濾餅。將合併之濾液在真空中濃縮並將殘餘物分配於乙酸乙酯(500 mL)與水(500 mL)之間。分離有機相, 並用乙酸乙酯(2x300 mL)反萃取水相。將合併之有機相在真空中濃縮以獲得粗產物(39.9 g)。將粗產物溶解於於乙酸乙酯之10% MeOH中, 並在二氧化矽柱(750 g)上使用0-25%乙醇-乙酸乙酯+1% Et₃N梯度經15 CV進行純化。將適當部分合併

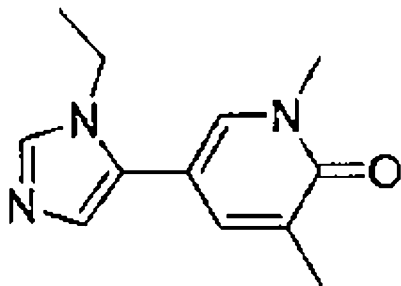
並在真空中濃縮且與TBME一起共沸以獲得極淺黃色之固體(批料1, 22.5 g)及紅色油狀物(批料2, 5.1 g)。將批料1與TBME (約300 mL)一起研磨, 過濾並將固體在真空中乾燥以獲得灰白色固體(批料3, 21.39 g)。將濾液在真空中濃縮以提供批料4 (1.2 g)。將批料2及4合併, 溶解於乙酸乙酯中並在二氧化矽柱(330 g)上使用0-25%乙醇+1% Et₃N梯度經12 CV進行純化。將適當部分合併並在真空中蒸發以獲得紅色膠狀物。將此膠狀物與TBME一起研磨, 過濾並將固體在真空中乾燥以獲得灰白色固體(批料5, 3.25 g)。將來自此批料之濾液在真空中濃縮並與TBME一起研磨, 過濾並將固體在真空中乾燥以提供呈灰白色固體之**標題化合物**(批料6, 0.637 g)。將批料3及5合併並溶解於甲醇(500 mL)中, 且用SiliaMetS硫醇(44.4 g, 53.3 mmol)處理。將所得混合物在50°C下攪拌2 h。冷卻後, 藉助Celite[®]過濾懸浮液並將濾液在真空中濃縮以獲得黃色膠狀物。將此膠狀物與TBME (約500 mL)一起研磨, 藉由過濾收集固體。用TBME (100 mL)洗滌濾餅並在真空中乾燥10天以提供**標題化合物**(批料7, 21.04 g)。LCMS (系統B): t_{RET} = 0.74 min; MH⁺ 322, 324。¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ (ppm) 7.88 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.52 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.89 (d, J=7.4 Hz, 2H), 3.77 (br dd, J=11.2, 4.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.15 - 3.23 (m, 2H), 2.01 - 2.09 (m, 3H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 1.27 - 1.34 (m, 2H), 1.11 (qd, J=12.2, 4.5 Hz, 2H)。將來自上文研磨之濾液(提供批料6者)在真空中濃縮並再次與TBME一起研磨。藉由過濾收集固體並在真空中乾燥以提供呈灰白色固體之**標題化合物**(批料8, 2.21 g)。LCMS (系統B): t_{RET} = 0.74 min; MH⁺ 322, 324。

實例30a: 5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲

基吡啶-2(1H)-酮水合物之製備

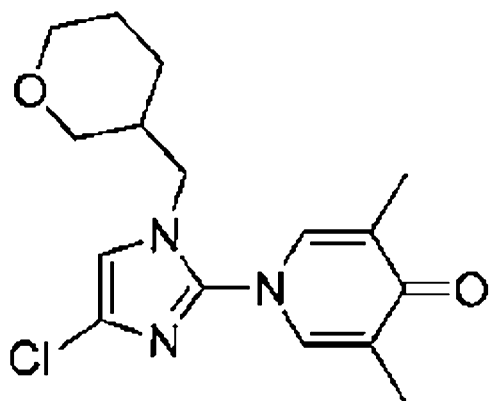
將5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(對於實例製備，參見實例30) (9.2 g)添加至含有水(100 mL)之250 mL RB燒瓶並在30°C下攪拌過夜。藉由真空過濾在布氏漏斗(Büchner funnel)上分離漿液並再循環濾液以洗滌燒瓶及產物。將濾餅在環境溫度及濕度下空氣乾燥過夜以獲得呈白色結晶固體之**標題化合物**(9.1 g)。

實例31：5-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



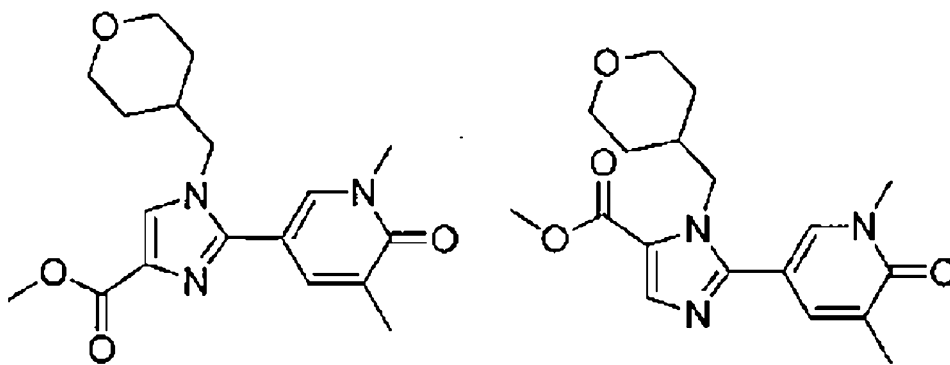
將1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech購得，678 mg，2.72 mmol)、4-溴-1-乙基-1H-咪唑與5-溴-1-乙基-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體22，476 mg，2.72 mmol)之3:1混合物、碳酸鉀(1.88 g, 13.6 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(191 mg, 0.272 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(8 mL)及水(2 mL)中之混合物在微波中在80°C下加熱2 h。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋經冷卻之反應混合物，藉助Celite[®]過濾。使濾液經硫酸鈉乾燥並蒸發。殘餘物進行層析[0-20%乙醇/乙酸乙酯]以獲得粗產物，其藉由高pH MDAP (方法B)再純化，獲得呈無色油狀物之**標題化合物**(12 mg)。LCMS (系統B)：
 $t_{RET} = 0.55 \text{ min}$ ； MH^+ 218。

實例32：外消旋-1-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮



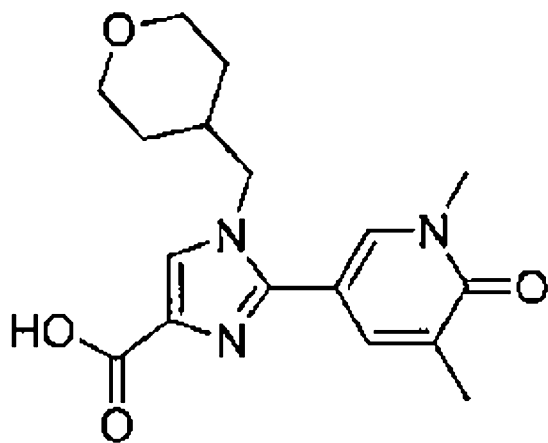
將外消旋-2-溴-4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體19，100 mg，0.358 mmol)、3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮(132 mg，1.073 mmol)、碘化銅(I)(6.8 mg，0.036 mmol)及碳酸鉀(99 mg，0.715 mmol)合併於DMSO (2 mL)中。用氮吹掃反應混合物並加熱至110°C持續17 h。再向反應混合物添加碘化銅(I) (6.8 mg，0.036 mmol)且再繼續加熱24 h。使反應混合物冷卻並藉助Celite[®]過濾，用EtOAc (10 mL)洗滌。用水(10 mL)洗滌濾液並用EtOAc (2 × 10 mL)再萃取水性部分。使合併之有機物通過疏水玻料並將所得濾液在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於MeOH:DMSO之1:1溶液中並藉由MDAP (方法B)進行純化，得到呈白色固體之標題化合物(22 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.76$ min； MH^+ 322, 324。

實例33及34：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(實例33)及2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲基酯(實例34)



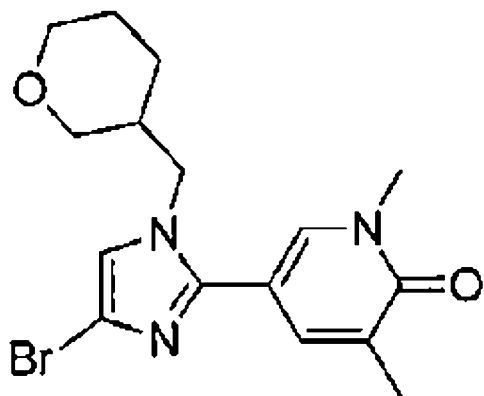
在氮下將2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(對於實例製備，參見中間體23，250 mg，1.011 mmol)懸浮於DMF (10 mL)中。添加碳酸鉀(279 mg, 2.022 mmol)、然後4-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(253 mg, 1.416 mmol)，並將反應加熱至100°C經週末。使反應冷卻並分配於EtOAc與水(各自20 mL)之間。用EtOAc (20 mL)再萃取水性部分並使合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，藉助疏水玻料過濾並在真空中濃縮以產生橙色油狀物。將於最少量之DCM中之粗產物施加至10 g SNAP柱並用20-100% (3:1 EtOAc:EtOH)溶析。在真空中濃縮適當部分以獲得粗產物，該粗產物藉由MDAP (方法A)進行純化，獲得呈澄清油狀物之標題化合物(24 mg，實例33及2 mg，實例34)。LCMS (系統B)：t_{RET} = 0.65 min；MH⁺ 346 (實例33)；LCMS (系統B)：t_{RET} = 0.74 min；MH⁺ 346 (實例34)。

實例35：2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸



將2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯(對於實例製備，參見實例33，50 mg，0.145 mmol)溶於甲醇(2 mL)及THF (2 mL)中。添加LiOH (0.724 mL, 0.724 mmol)並將反應加熱至50°C持續2 h。使反應冷卻，用2 N HCl酸化且然後在真空中濃縮以獲得黃色半固體。MDAP純化(方法A)獲得呈乳霜狀固體之標題化合物(26 mg)。LCMS (系統A)： $t_{RET} = 0.42$ min； MH^+ 332。

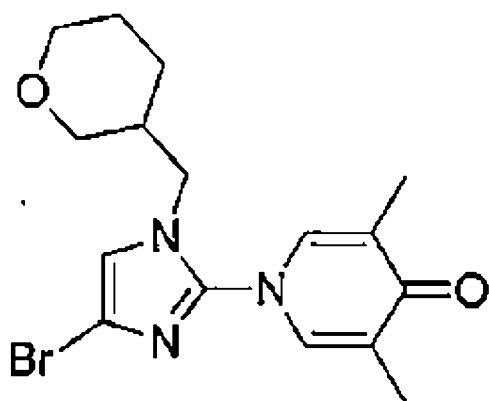
實例36：外消旋-5-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將外消旋-2,4-二溴-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體24，60 mg，0.185 mmol)、1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech購得，60 mg，0.241 mmol)、四(三苯基膦)鈣(0) (1 mg，

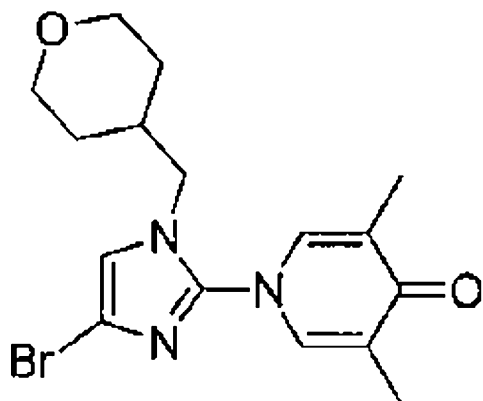
0.926 μmol)及碳酸鉀(77 mg, 0.556 mmol)於1,4-二噁烷(0.45 mL)及水(0.15 mL)中之混合物在微波中加熱至 100°C 持續1 h。藉助Celite[®]過濾反應混合物並用乙酸乙酯(20 mL)進行洗滌。然後在真空中將溶劑蒸發以得到橙色油狀物。將殘餘物再溶解於MeOH:DMSO之1:1溶液中並藉由MDAP (方法B)進行純化，得到呈白色固體之標題化合物(27 mg)。LCMS (系統A)： $t_{\text{RET}} = 0.74 \text{ min}$ ； MH^+ 366, 368。

實例37：外消旋-1-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮



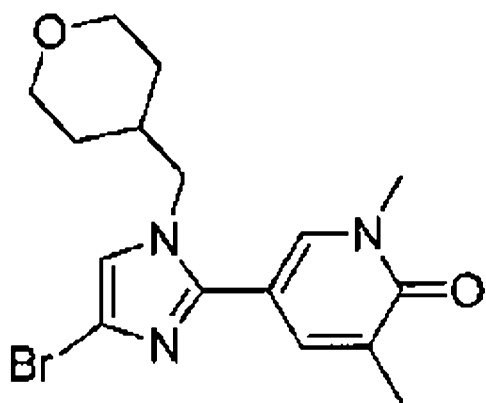
將外消旋-2,4-二溴-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體24，55 mg，0.170 mmol)、3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮(63 mg, 0.509 mmol)、碘化銅(I)(3. mg, 0.017 mmol)及碳酸鉀(47 mg, 0.339 mmol)合併於DMSO (1.5 mL)中。用氮吹掃反應混合物並加熱至 110°C 。使反應混合物冷卻並藉助Celite[®]過濾，用EtOAc (10 mL)洗滌。用水(10 mL)洗滌濾液並用EtOAc ($2 \times 10 \text{ mL}$)再萃取水性部分。使合併之有機物通過疏水玻料並將所得濾液在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於MeOH:DMSO之1:1溶液中並藉由MDAP (方法B)進行純化，得到呈白色固體之標題化合物 (16 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.78 \text{ min}$ ； MH^+ 366, 368。

實例38：1-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮



將2,4-二溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑與2,5-二溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體25，60 mg，0.185 mmol)之3:1混合物、3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮(68.4 mg, 0.556 mmol)、碘化銅(I)(3.5 mg, 0.019 mmol)及碳酸鉀(51 mg, 0.370 mmol)合併於DMSO (1.5 mL)中。用氮吹掃反應混合物且然後加熱至110 °C持續19 h。再添加碘化銅(I) (3.5 mg, 0.019 mmol)及碳酸鉀(51 mg, 0.370 mmol)，並將反應混合物在110 °C下再攪拌23 h。再添加碘化銅(I)(3.5 mg, 0.019 mmol)及碳酸鉀(51 mg, 0.370 mmol)，並將反應混合物在110 °C下再攪拌3 h。使反應混合物冷卻並藉助Celite[®]過濾，用EtOAc (10 mL)洗滌並將所得濾液在真空中濃縮，得到28 mg橙色油狀物。將殘餘物再溶解於MeOH:DMSO之1:1溶液中並藉由MDAP (方法B)進行純化，得到呈無色油狀物之**標題化合物**(2 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.75$ min； MH^+ 366, 368。

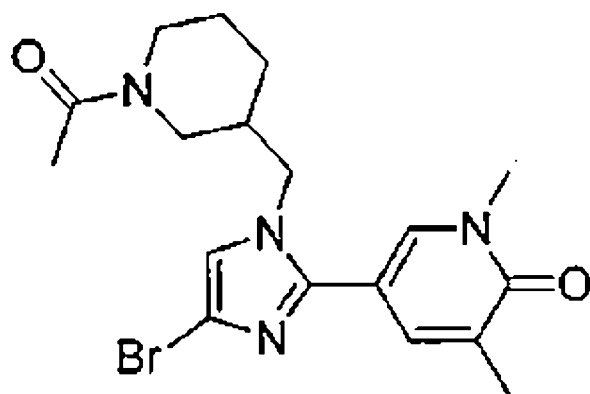
實例39：5-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



將於1,4-二噁烷(0.39 mL)及水(0.13 mL)中之2,4-二溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑及2,5-二溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體25，50 mg，0.154 mmol)之3:1混合物、1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如) Milestone PharmaTech購得，50 mg，0.201 mmol)、四(三苯基膦)鈦(0) (0.9 mg, 0.772 μ mol)及碳酸鉀(64 mg, 0.463 mmol)在微波中加熱至100°C持續1 h。再添加碳酸鉀(64 mg, 0.463 mmol)及四(三苯基膦)鈦(0) (0.9 mg, 0.772 μ mol)，並將反應混合物在微波中再加熱至100°C持續1 h。用水(10 mL)稀釋反應混合物，並用EtOAc (3 \times 10 ml)萃取。用鹽水溶液(10 ml)洗滌有機層，然後使其通過疏水玻料並在真空中濃縮以得到無色油狀物。將所得殘餘物溶解於3 mL DCM中，並使用12 g正相二氧化矽管柱利用EtOAc (+ 1% NEt₃)至25%乙醇溶析進行純化以得到無色油狀物。殘餘物藉由製備型HPLC (XBridge Shield RP18 150 \times 30 mm，5 μ m，rt，0-99% MeOH /於水中之0.1%甲酸梯度經41 min，40 mL/min流速，來自波長210 nm- 350 nm之UV檢測總和信號)進一步純化，獲得呈無色油狀物之**標題化合物**(7 mg)。LCMS (系統B)：t_{RET} = 0.76 min；MH⁺ 366, 368。

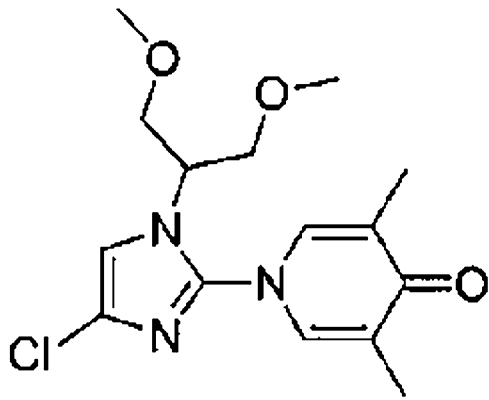
實例40：外消旋-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-溴-1H-咪唑-2-

基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮



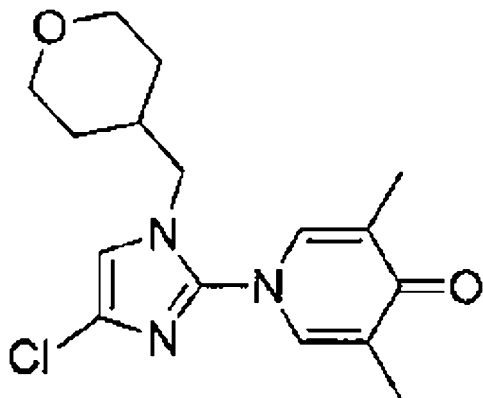
將外消旋-1-(3-((2,4-二溴-1H-咪唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮(對於實例製備，參見中間體26，64 mg，0.175 mmol)、1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(可自(例如)Milestone PharmaTech購得，44 mg，0.175 mmol)、四(三苯基磷)鈣(0) (1 mg, 0.877 μ mol)及碳酸鉀(73 mg, 0.526 mmol)於1,4-二噁烷(0.450 mL)及水(0.15 mL)中之混合物在微波中加熱至100 $^{\circ}$ C持續1 h。藉助Celite[®]過濾反應混合物並用乙酸乙酯(20 mL)進行洗滌。然後在真空中將溶劑蒸發以得到橙色油狀物。將殘餘物再溶解於MeOH:DMSO之1:1溶液中，並藉由MDAP (方法B)進行純化以得到呈白色固體之粗產物。將殘餘物再溶解於MeOH:DMSO之1:1溶液中，並藉由MDAP (方法B)進行再純化，得到呈無色油狀物之**標題化合物**(15 mg)。LCMS (系統B)： t_{RET} = 0.72 min； MH^+ 407, 409。

實例41：1-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮



將3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮(70.4 mg, 0.571 mmol)、碘化銅(I)(3.6 mg, 0.019 mmol)、碳酸鉀(52.6 mg, 0.381 mmol)及2-溴-4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體13，54 mg, 0.190 mmol)與無水DMSO (0.5 mL)合併。將反應混合物在110°C下加熱65 h。使反應混合物冷卻並藉助Celite[®]過濾且用EtOAc (約15 mL)洗滌。用水(15 mL)洗滌濾液並用EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。使合併之有機層通過疏水玻料並將濾液在真空中濃縮以獲得粗產物。將粗產物溶解於MeOH:DMSO之1:1混合物中並藉由MDAP (方法B)進行純化，得到呈灰白色固體之**標題化合物**(11 mg)。LCMS (系統B)： $t_{RET} = 0.84$ min； MH^+ 326, 328。

實例42：1-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮



將3,5-二甲基吡啶-4(1H)-酮(132 mg, 1.073 mmol)、碘化銅(I)(12

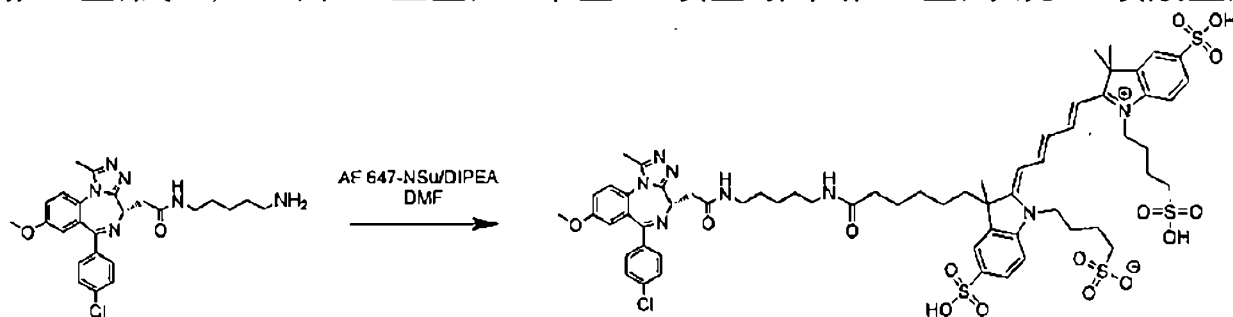
mg, 0.063 mmol)、碳酸鉀(99 mg, 0.715 mmol)及2-溴-4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑(對於實例製備，參見中間體21，100 mg，0.358 mmol)與無水DMSO (1 mL)合併。將反應混合物在110°C下加熱，攪拌100 h。將碘化銅(12 mg, 0.063 mmol)添加至反應，將其再攪拌24 h。使反應混合物冷卻至室溫並藉助Celite[®]過濾，用EtOAc (約30 mL)洗滌。用水(15 mL)洗滌濾液並用EtOAc (3 × 15 mL)萃取水層。使合併之有機層通過疏水玻料，並將濾液在真空中濃縮以獲得黃色油狀物。將粗產物溶解於MeOH:DMSO (0.8 mL)之1:1混合物中並藉由MDAP (方法B)進行純化，得到呈白色固體之**標題化合物**(14.5 mg)。LCMS (系統B)： $t_{\text{RET}} = 0.73 \text{ min}$ ； MH^+ 322, 324。

生物數據

時間解析螢光共振能量轉移(Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer, TR-FRET)分析

利用時間解析螢光共振能量轉移(TR-FRET)競爭分析評價溴結構域結合。為實現此方法，將已知高親和性之泛-BET相互作用小分子用Alexa Fluor[®] 647 (其為遠紅外螢光染料(參考化合物X))標記。參考化合物X用作溴結構域結合之報告物(reporter)且係TR-FRET對之受體螢光團組分。偶聯至抗6*His抗體之鎂螯合物在TR-FRET對(PerkinElmer AD0111)中用作供體螢光團。抗6*His抗體選擇性地結合至添加至本研究中所使用之每一含有BET串聯溴結構域之蛋白質構築體之胺基末端之六組胺酸純化表位。當供體與受體螢光團緊密靠近(介於20-80 Å之間)時產生TR-FRET信號，其在此分析中係藉由將參考化合物X結合至含有溴結構域之蛋白質而實現。

參考化合物X：4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-4-基)乙醯胺基)戊基)胺基)-6-側氧基己基)-2-((2E,4E)-5-(3,3-二甲基-5-磺基-1-(4-磺丁基)-3H-吡啶-1-鎊-2-基)戊-2,4-二烯-1-亞基)-3-甲基-5-磺基吡啶-1-基)丁烷-1-磺酸鹽)



向N-(5-胺基戊基)-2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-4-基)乙醯胺(對於製備，參見參考化合物J，WO2011/054848A1，1.7 mg，3.53 μmol)於DMF (40 μL)中之溶液添加亦於DMF (100 μL)中之AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg，1.966 μmol)溶液。將混合物用DIPEA (1 μl，5.73 μol)鹼化並在渦旋混合器上攪動過夜。將反應混合物蒸發至乾燥。將固體溶解於MeCN/水/AcOH (5/4/1，<1 mL)中，過濾並施加至Phenomenex Jupiter C18製備型管柱且利用以下梯度溶析(A = 於水中之0.1%三氟乙酸，B= 0.1% TFA/90% MeCN/10%水)：流速= 10 mL/min.，AU = 20/10 (214 nm)：5-35%，t=0 min：B = 5%；t=10 min：B = 5%；t=100 min：B = 35%；t=115 min：B = 100% (Sep. grad: 0.33%/min)

主要組分係在範圍26-28%B內溶析，但似乎由兩個峰組成。藉由分析型HPLC (Spherisorb ODS2，1%至35%經60 min)分析應含有「兩種」組分之中間部分(F1.26)：於28%B下溶析單一組分。將部分F1.25/26及27合併並蒸發至乾燥。與DMF一起轉移，蒸發至乾燥，與無水乙醚一起研

磨並將藍色固體在<0.2毫巴下乾燥過夜：1.54 mg。分析型HPLC (Sphersisorb ODS2，1%至35%B，經60 min)：MSM10520-1：[M+H]⁺ (obs)：661.8/-，與M-29一致。對於1320.984之計算質量(其為M-29)，此相當於[(M+2H)/2]⁺。此係Alexa Fluor 647染料之標準出現形式且表示在質譜儀條件下兩個亞甲基之理論損失。

分析原理：為產生TR-FRET信號，供體螢光團藉由λ337 nm下之雷射激發，此隨後導致在λ618 nm處之發射。若受體螢光團緊密靠近，則可發生能量轉移，此導致Alexa Fluor® 647在λ665 nm處發射。在競爭劑化合物存在下，參考化合物X與溴結構域之結合可被替代。若發生替代，則受體螢光團不再靠近供體螢光團，此防止螢光能量轉移，且隨後防止Alexa Fluor® 647發射在λ665 nm處之損失。

式(I)化合物與參考化合物X對於與BET家族(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)結合之競爭係使用跨越溴結構域1 (BD1)及溴結構域2 (BD2)二者之蛋白質截短物來評價。為監測與BD1或BD2結合之差異，在乙醯離胺酸結合袋中獲得關鍵酪胺酸至丙胺酸之單殘基突變。為驗證此方法，針對每一BET家族成員產生雙殘基突變體串聯結構域蛋白質。利用螢光偏振方法，測定單突變體及雙突變體之每一者對於參考化合物X之結合親和力。與未突變之野生型串聯BET蛋白質相比，雙突變體串聯蛋白質對於參考化合物X之親和力大大降低(Kd降低>1000倍)。單突變之溴結構域串聯蛋白質對於參考化合物X之親和力與相應未突變之BET蛋白質均等。該等數據表明，酪胺酸至丙胺酸之單突變將突變溴結構域與參考化合物X之間之相互作用之Kd降低> 1000倍。在TR-FRET競爭分析中，參考化合物X係以相當於未突變溴結構域之Kd之濃度使用，此確保不會檢測到在突變溴結

構域處之結合。

蛋白質產生：將重組人類溴結構域[(BRD2 (1-473) (Y113A) 及 (Y386A)、BRD3 (1-435) (Y73A)及(Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A)及 (Y390A)及BRDT (1-397) (Y66A)及(Y309A)]在大腸桿菌(*E. coli*)細胞中表現(對於BRD2/3/4在pET15b載體中且對於BRDT在pET28a載體中)，其中在N-末端具有6-His標記。將經His標記之溴結構域糰粒重新懸浮於50 mM HEPES (pH7.5)、300 mM NaCl、10 mM咪唑及1 μ L/mL蛋白酶抑制劑混合劑中且使用音波處理自大腸桿菌細胞提取並使用鎳瓊脂糖高效管柱純化，洗滌蛋白質且然後以0-500 mM咪唑之線性梯度用緩衝液50 mM HEPES (pH7.5)、150 mM NaCl、500 mM咪唑經20個管柱體積進行溶析。最終純化係藉由Superdex 200製備級粒徑篩析管柱來完成。將經純化之蛋白質儲存在-80°C下20 mM HEPES pH 7.5及100mM NaCl中。藉由肽質量指紋譜來確認蛋白質屬性且藉由質譜來確認預測分子量。

針對溴結構域BRD2、3、4及T之方案，BD1 + BD2突變體TR-FRET競爭分析：將所有分析組分溶解於由50 mM HEPES pH7.4、50 mM NaCl、5%甘油、1 mM DTT及1 mM CHAPS構成之分析緩衝液中。將參考化合物X於含有20 nM單突變體含有串聯溴結構域之蛋白質之分析緩衝液中稀釋至相當於此溴結構域之2*Kd之濃度。於Greiner 384孔黑色低體積微量滴定板中將含有溴結構域及參考化合物X之溶液添加至測試化合物或DMSO媒劑(在此分析中使用最多0.5% DMSO)之劑量反應稀釋液且隨後在RT下培育30分鐘。將等體積之3 nM抗6*His鎳螯合物添加至所有孔，隨後在室溫下再培育30分鐘。使用Perkin Elmer Multimode讀板儀，藉由在 λ 337 nm下激發供體螢光團且隨後在50 μ sec延遲之後，分別在

$\lambda 615$ nm及 $\lambda 665$ nm下量測供體及受體螢光團之發射來檢測TR-FRET。為對照該等分析，在每個微量滴定板上包括16個孔，各自為未經抑制(DMSO媒劑)及經抑制(WO 2011/054846A1之實例11之 $10 \times IC_{50}$ 濃度)之反應。

然後應用以下形式之四參數曲線擬合：

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

其中「a」係最小值，「b」係希爾斜率(Hill slope)，「c」係 pIC_{50} 且「d」係最大值。

結果：所有實例均在上文BRD4分析中進行測試，且發現在BRD4 BD1分析中平均 pIC_{50} 係在5.2至7.8範圍內且在BRD4 BD2分析中平均 pIC_{50} 係在4.4至6.3範圍內。在BRD4 BD1分析中發現實例30之平均 pIC_{50} 為7.1 (n=22)且在BRD4 BD2分析中平均 pIC_{50} 為5.9 (n=16)。在BRD4 BD1分析中發現實例22之平均 pIC_{50} 為7.3且在BRD4 BD2分析中平均 pIC_{50} 為5.7。

實例1、3、5、6、7、25、29及30係在BRD2及BRDT分析中進行測試且發現在BRD2 BD1分析中平均 pIC_{50} 係在5.1至7.9範圍內，在BRD2 BD2分析中平均 pIC_{50} 係在4.3至6.0範圍內，在BRDT BD1分析中平均 pIC_{50} 係在4.9至7.4範圍內，且在BRDT BD2分析中平均 pIC_{50} 係在4.6至5.7範圍內。在BRDT BD2分析中，實例1之平均 pIC_{50} 為 <4.3 。實例25、29及30係在BRD3分析中進行測試，且發現在BRD3 BD1分析中平均 pIC_{50} 係在7.1至7.7範圍內，在BRD3 BD2分析中平均 pIC_{50} 係在6.0至6.6範圍內。

自人類全血量測LPS誘導之MCP-1產生

藉由類鐸受體之激動劑(例如細菌脂多醣(LPS))之單核細胞之活化可產生關鍵發炎介體(包括MCP-1)。廣泛認為此等途徑對大量自體免疫及發炎性病徵之病理生理至關重要。將血液採集於含有肝素鈉(Leo Pharmaceuticals)之管中(10單位肝素/mL血液)。準備含有1 μ L於100% DMSO中之測試樣品之96孔化合物板(由於供體可變性，兩個重複)。將130 μ L全血分配至96孔化合物板之每一孔中並於37°C、5% CO₂下培育30 min。向化合物板之每一孔添加10 μ L於PBS中製得之脂多醣(來自傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhosa*); L6386) (200 ng/mL最終分析濃度)。然後將板置於37°C、5% CO₂下之加濕原代細胞培育箱中18-24小時。向含有血液之化合物板之所有孔添加140 μ L PBS。然後將板密封並在2500 rpm下離心10 min。將25 μ L細胞上清液置於預塗覆有人類MCP-1捕獲抗體之96孔MSD板中。將板密封並置於600 rpm下之振盪器上1小時(r.t)。向MSD板之每一孔添加25 μ L經MSD SULFO-TAGTM試劑標記之抗人類MCP-1抗體(將50 \times 儲存液用稀釋劑100以1:50稀釋，最終分析濃度為1 μ g/mL)。然後將板重新密封並再振盪1小時，之後用PBS洗滌。然後向每一孔添加150 μ L 2 \times MSD讀取緩衝液T (將儲存液4 \times MSD讀取緩衝液T用去離子水以50:50稀釋)且在MSD Sector成像儀6000上對板進行讀取。自數據生成每一化合物之濃度反應曲線且計算pIC₅₀值。

結果：所有實例(實例2至4、31、33、34、38至40除外)均在上文分析中進行測試且發現平均pIC₅₀係在4.7至7.5範圍內。實例35之平均pIC₅₀為<4.7。實例30之平均pIC₅₀為6.9。實例22之平均pIC₅₀為7.0。該等數據表明，在上文全血分析中測試之溴結構域抑制劑抑制關鍵發炎介質MCP-1之產生。

三硝基苯酚-鑰孔帽貝血藍蛋白(TNP-KLH)誘導之免疫球蛋白-1 (IgG1)產生小鼠分析

T細胞依賴性小鼠免疫模型係代表T細胞依賴性抗原鑰孔帽貝血藍蛋白2,4,6硝基苯酚(KLH-TNP)之免疫活化之活體內機制模型。投與KLH-TNP引發抗體反應，其涉及T及B細胞與樹突細胞之間之基礎免疫細胞相互作用。分析實例30抑制小鼠中三硝基苯酚-鑰孔帽貝血藍蛋白(TNP-KLH)誘導之免疫球蛋白-1 (IgG1)產生之能力。將雄性CD1小鼠(Charles River Laboratories)分配為4組(n=7隻/組)並指定特定投用方案。治療係經14天投用時期單次經口投與1% (w/v)甲基纖維素(aq 400)，或在0及4 h每日兩次(BID) 1.5 mg/kg、5 mg/kg或15 mg/kg化合物。在本研究之第1天，在經口投與化合物後1小時，每一小鼠接受TNP-KLH (100 ug/kg)之單一濃注腹膜內(ip)投與。在第1天之1、4及8小時及在初始每日經口投與後第7天及第11天之1 h經由尾靜脈或在第14天經由心臟穿刺(終點樣品)採集系列血液樣品。將自第7天、第11天及第14天之血液樣品收穫之血清冷凍於-80°C下。在整個生活期內在任一治療組中均未觀察到有害副作用。在分析當天，將血清解凍至室溫且使用TNP ELISA (內部研發)量測IgG1之含量並在SpectraMax 190分光光度計(Molecular Devices, CA)上讀取。生成平均IgG1值且計算與相應媒劑處理組相比用化合物處理後第14天之平均IgG1減少%。藉由方差分析(ANOVA)、之後使用5.04版Graphpad Prism (Graphpad軟體，San Diego, CA)進行鄧尼特(Dunnett)多重比較t-測試計算顯著性程度。統計學差異測定為***P < 0.01。結果示於表1中。

此模型中所展示之抗發炎活性視為活體內關鍵機制之代表，為治療自體免疫及發炎性病狀之進展提供支持。

表1. 實例30在TNP-KLH誘導之IgG1產生小鼠分析中之效能

參數	劑量組			
	媒劑	實例30 1.5 mg/kg, BID	實例30 5.0 mg/kg, BID	實例30 15 mg/kg, BID
第14天IgG1 (µg/mL)	5.86 ± 3.44	5.01 ± 3.30	0.85 ± 1.18	0.03 ± 0.03
自媒劑之 IgG1減少%	-	0	86***	99***



201817724

申請日：
IPC 分類：

【發明摘要】

【中文發明名稱】

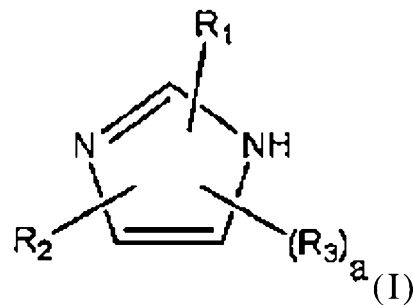
化合物

【英文發明名稱】

CHEMICAL COMPOUNDS

【中文】

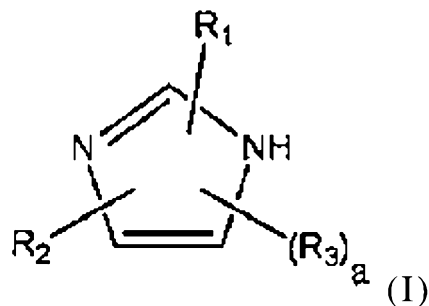
本發明係關於式(I)化合物及其鹽，



其中R₁、R₂、R₃及a係如本文中所定義。已發現式(I)化合物及其鹽抑制含有溴結構域之蛋白質之BET家族與例如乙醯化離胺酸殘基之結合且因此可用於療法中，例如用於治療自體免疫及發炎性疾病，例如類風濕性關節炎；及癌症。

【英文】

Compounds of formula (I) and salts thereof:



wherein R₁, R₂, R₃ and a are as defined herein. Compounds of formula (I) and salts thereof have been found to inhibit the binding of the BET family of bromodomain containing proteins to, for example,

acetylated lysine residues and thus may have use in therapy, for example in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis; and cancers.

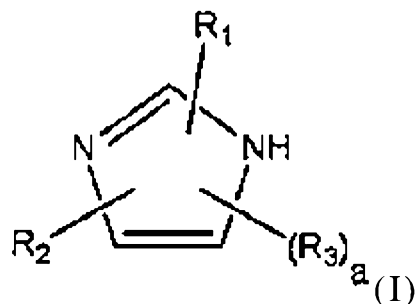
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

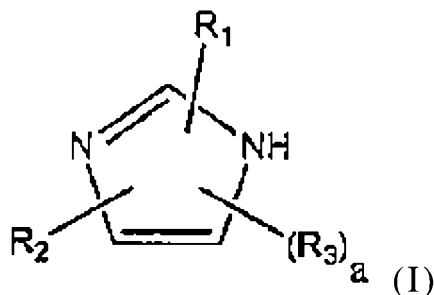
【特徵化學式】



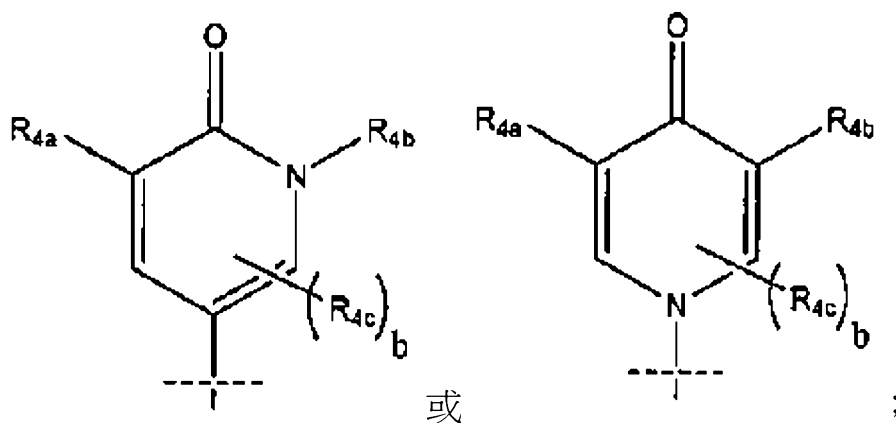
【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物或其鹽，



其中



R₁表示

或

;

R₂ 係氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 環烷基、雜環烷基或 -CHR₅(CH₂)_cR₆；

每一R₃係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-NO₂、-CONR₇R₈、-NR₇COR₈、-OCOR₈、-CO₂R₈、-SO₂NR₇R₈、-NR₇SO₂R₈、-SO₂R₈、-R₈、-NR₇R₈及-OR₈，條件係當a係2時，一個R₃係選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基；

R_{4a}係氫、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵素、-CN、-OH、-NR₉R₁₀；

R_{4b}係氫或C₁₋₃烷基；

每一R_{4c}係獨立地選自由以下各項組成之群：C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、

鹵素、-CN、-OH及-NR₉R₁₀；

R₅係氫、C₁₋₃烷基或-(CH₂)_dOR₁₁；

R₆係氫、C₁₋₃烷基、-(CH₂)_dOR₁₁、C₃₋₇環烷基或雜環烷基，其中該等C₁₋₃烷基、-(CH₂)_dOR₁₁、C₃₋₇環烷基、雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自由以下各項組成之群之取代基取代：C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵素、-CH₂OH、-COOH及-COCH₃；

R₇係氫或C₁₋₃烷基且R₈係-Y-Z，或當R₃係-CONR₇R₈時，R₇及R₈連同其附接之氮一起可形成雜環烷基，其中該雜環烷基可視情況經一或兩個獨立地選自以下各項之基團取代：C₁₋₃烷基、鹵素、-NH₂、-CH₂NH₂、-CO₂H、-OH、-CN及-CH₂OH；

Y係鍵或C₁₋₃伸烷基，其中該C₁₋₃伸烷基可視情況經一或兩個獨立地選自C₁₋₃烷基之基團取代；

Z係氫、C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-SO₂NR₁₂R₁₃、-NR₁₂SO₂R₁₃、-SO₂R₁₂或-NR₁₂R₁₃，其中C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基可視情況經一或兩個獨立地選自以下各項之基團取代：C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵素、-NH₂、-CH₂NH₂、-CO₂H、-OH、-CN及-CH₂OH；

R₉係氫或CH₃；

R₁₀係氫或C₁₋₃烷基；

R₁₁係氫或C₁₋₃烷基；

R₁₂係氫或C₁₋₃烷基；

R₁₃係氫或C₁₋₃烷基；

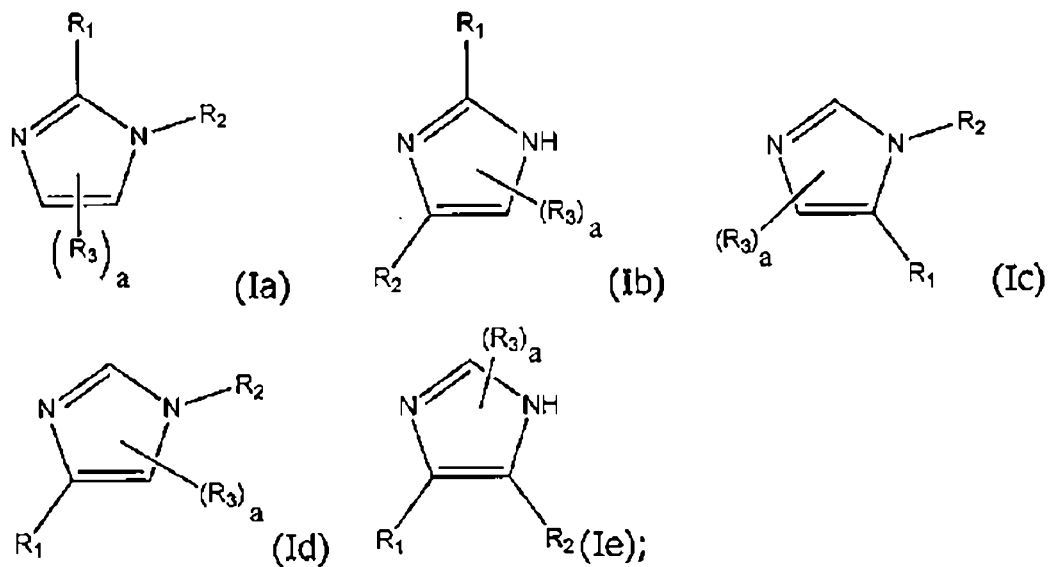
a表示0、1或2；

b表示0、1或2；

每一c及d獨立地表示0或1。

【第2項】

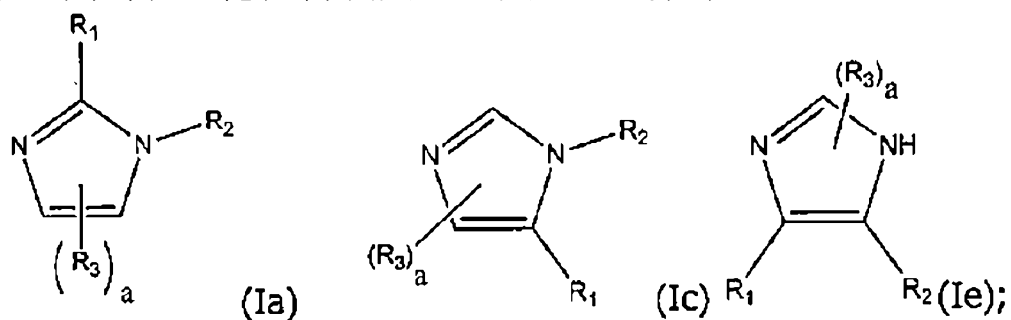
如請求項1之化合物或其鹽，其包含式(Ia)至(Ie)之化合物：



其中R₁、R₂、R₃及a係如請求項1中所定義。

【第3項】

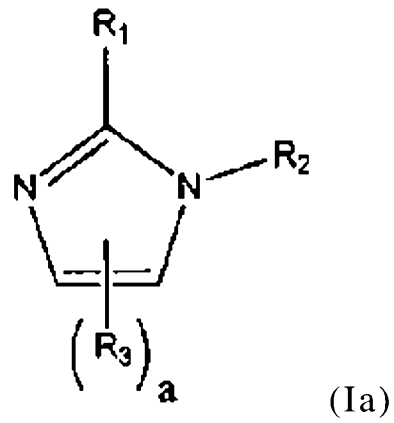
如請求項1之化合物或其鹽，其包含式(Ia)、(Ic)或(Ie)之化合物：



其中R₁、R₂、R₃及a係如請求項1中所定義。

【第4項】

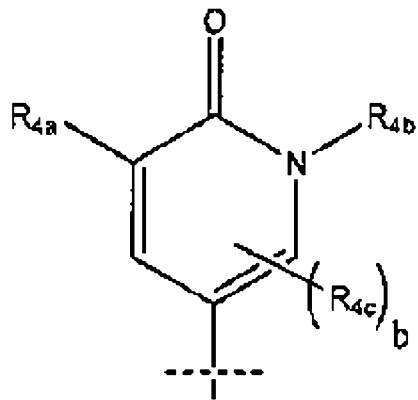
如請求項1之化合物或其鹽，其包含式(Ia)化合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 a 係如請求項1中所定義。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_1 表示



【第6項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_2 係氫或 C_{1-6} 烷基。

【第7項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_2 係雜環烷基。

【第8項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_2 表示基團- $CHR_5(CH_2)_cR_6$ 。

【第9項】

如請求項8之化合物或其鹽，其中 R_5 係氫。

【第10項】

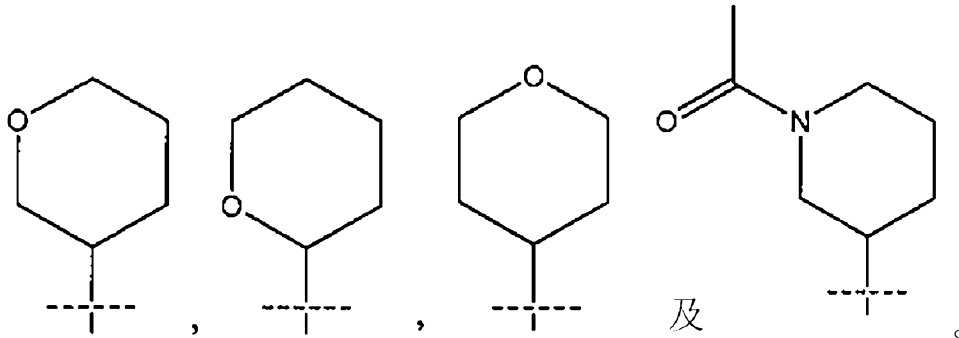
如請求項8之化合物或其鹽，其中 R_5 係 $-(CH_2)_dOR_9$ 。

【第11項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_6 係雜環烷基。

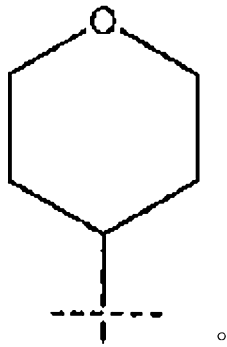
【第12項】

如請求項11之化合物或其鹽，其中 R_6 係選自由以下各項組成之群：



【第13項】

如請求項12之化合物或其鹽，其中 R_6 係

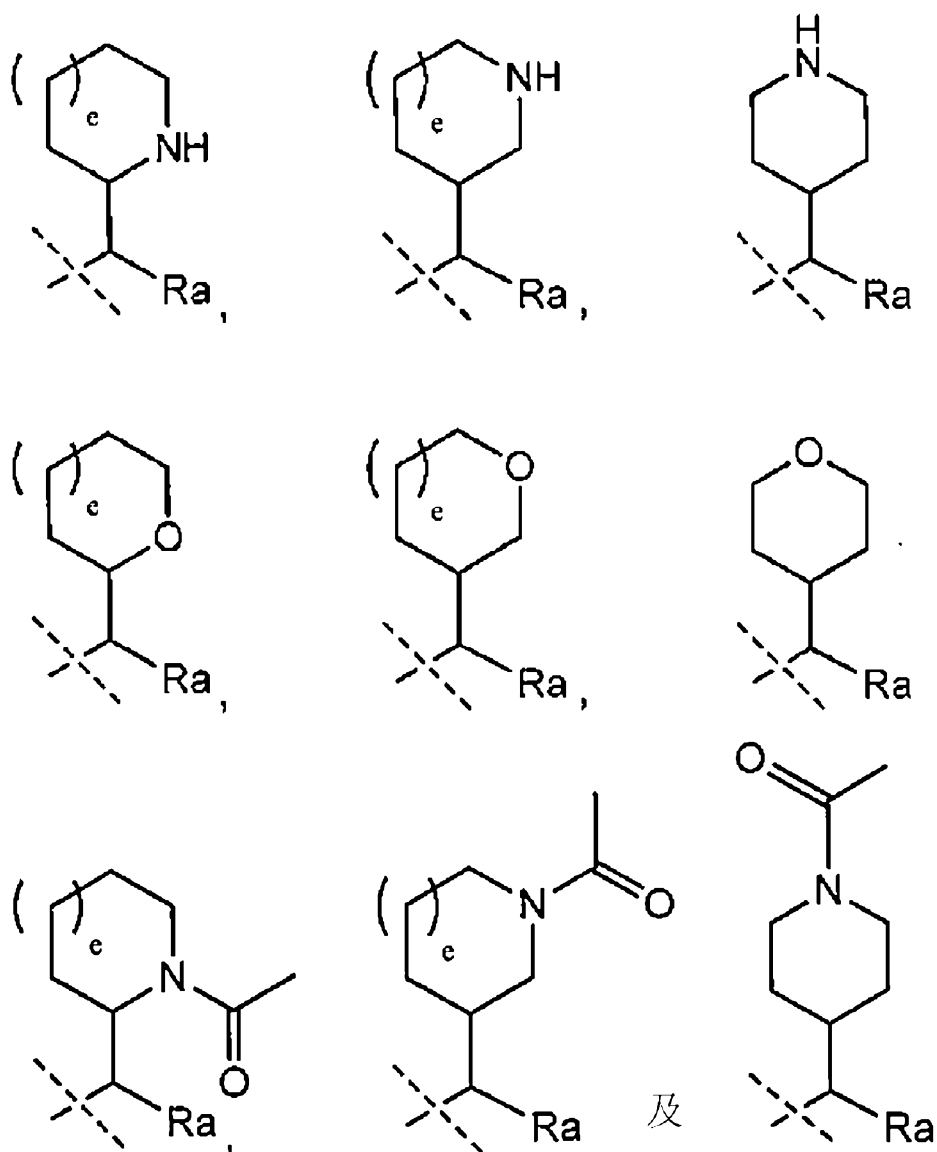


【第14項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 c 係0。

【第15項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_2 係選自由以下各項組成之群：



其中 R_a 係氫或 C_{1-3} 烷基；且 e 係0或1。

【第16項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_2 係- $CHR_5(CH_2)_cR_6$ ， R_5 係- $(CH_2)_dOR_9$ ， b 係0且 R_6 係- $(CH_2)_dOR_9$ 。

【第17項】

如請求項16之化合物或其鹽，其中 R_5 及 R_6 二者均表示- CH_2OCH_3 。

【第18項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_{4a} 係 CH_3 或- OCH_3 。

【第19項】

如請求項18之化合物或其鹽，其中 R_{4a} 係 CH_3 。

【第20項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_{4b} 係 C_{1-3} 烷基。

【第21項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 R_{4b} 係 CH_3 。

【第22項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 b 係0。

【第23項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 a 係0。

【第24項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 a 係1且 R_3 係選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基。

【第25項】

如請求項24之化合物或其鹽，其中 R_3 係鹵素。

【第26項】

如請求項25之化合物或其鹽，其中 R_3 係氯。

【第27項】

如請求項24之化合物或其鹽，其中 R_3 位於咪唑環之4位。

【第28項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中 a 係2且每一 R_3 係獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基。

【第29項】

如請求項28之化合物或其鹽，其中每一 R_3 係獨立地選自由以下各項

組成之群：氯、溴、CH₃及-CN。

【第30項】

如請求項1之化合物，其係選自由以下各項組成之群

5-(1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-溴-1-乙基-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-溴-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-異丁基-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

(R)-1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

(S)-1,3-二甲基-5-(1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

1,3-二甲基-5-(1-(六氫吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

1,3-二甲基-5-(1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲基酯；

5-(5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醯胺；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1H-咪唑-4,5-二甲脞；

5-(1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-(4-溴苯基)-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(5-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-5-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二

甲基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-氯-1H-咪唑-2-基)-1,3-二

甲基吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡

啶-2(1H)-酮；

(R)-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲

基吡啶-2(1H)-酮；

(S)-5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基

吡啶-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡

啶-2(1H)-酮；

5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡

啶-2(1H)-酮；

5-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

外消旋-1-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二

甲基吡啶-4(1H)-酮；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)

甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲基酯；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)

甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲基酯；

2-(1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)

甲基)-1H-咪唑-4-甲酸；

外消旋-5-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二

甲基吡啶-2(1H)-酮；

外消旋-1-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二

甲基吡啶-4(1H)-酮；

1-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡
啶-4(1H)-酮；

5-(4-溴-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡
啶-2(1H)-酮；

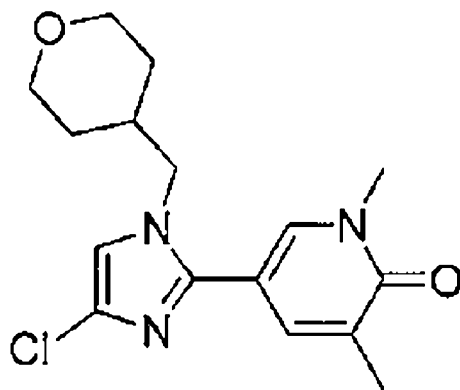
外消旋-5-(1-((1-乙醯基六氫吡啶-3-基)甲基)-4-溴-1H-咪唑-2-基)-
1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮；

1-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡啶-
4(1H)-酮；及

1-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基吡
啶-4(1H)-酮或其鹽。

【第31項】

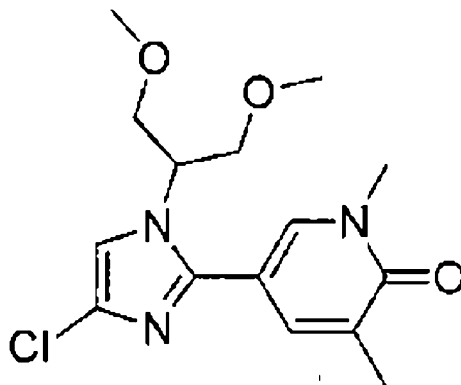
如請求項1之化合物或其鹽，其係5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲
基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮，其具有下式：



或其鹽。

【第32項】

如請求項1之化合物或其鹽，其係5-(4-氯-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮，其具有下式：



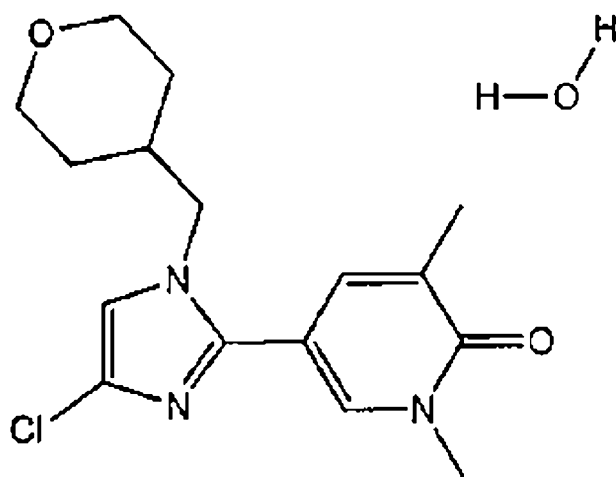
或其鹽。

【第33項】

如請求項1至4及30至32中任一項之化合物或其鹽，其係呈醫藥上可接受之鹽之形式。

【第34項】

如請求項1之化合物或其鹽，其係5-(4-氯-1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮一水合物，其具有下式：



【第35項】

如請求項34之化合物或其鹽，其係呈結晶形式。

【第36項】

如請求項35之化合物或其鹽，其具有

c)實質上如圖1中所示之X射線粉末繞射圖案(XRPD)；及/或

d)在10.0、12.4、13.1、14.8、15.8、17.9、19.6、20.2、21.2、23.3及24.4度之 2θ 值($\pm 0.1^\circ$ 2θ 實驗誤差)處具有特定峰之X射線粉末繞射圖案(XRPD)；及/或

e)實質上如圖2中所示之FT拉曼光譜(FT Raman spectrum)。

【第37項】

如請求項1至4、30至32及34至36中任一項之化合物或其鹽，其係呈游離鹼形式。

【第38項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至37中任一項之化合物或其鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【第39項】

如請求項1至4、30至32及34至36中任一項之化合物或其鹽，其用於療法中。

【第40項】

如請求項1至4、30至32及34至36中任一項之化合物或其鹽，其用於治療類風濕性關節炎。

【第41項】

一種如請求項1至37中任一項之化合物或其鹽之用途，其用於製造用於治療類風濕性關節炎之藥劑。

【第42項】

一種如請求項1至37中任一項之化合物或其鹽之用途，其用於製造用於治療自體免疫或發炎性疾病或癌症之藥劑。

