發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97124782

※ 申請日期：97.7.1

※IPC 分類：

A61K	31/4178	2006.01
A61K	31/4523	2006.01
A61K	31/506	2006.01
C07D	403/06	2006.01
C07D	401/14	2006.01
A61P	9/10.	2006.01
A61P	3/10.	2006.01
A61P	11/06.	2006.01
A61P	1/00	2006.01

一、發明名稱：（中文/英文）

新穎咪唑衍生物

NEW IMIDAZOLE DERIVATIVES

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：（中文/英文）

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：（共 8 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 喬漢斯　艾比
   AEBI, JOHANNES
2. 艾佛瑞　賓傑利
   BINGGELI, ALFRED
3. 路克　葛林
   GREEN, LUKE
4. 基多　哈特曼
   HARTMANN, GUIDO
5. 漢斯　P　麥瑞奇
   MAERKI, HANS P.
6. 派崔吉歐　麥提
   MATTEI, PATRIZIO
7. 法比恩　瑞可林
   RICKLIN, FABIENNE
8. 奧利佛　羅契
   ROCHE, OLIVIER

國　籍：（中文/英文）

1. 瑞士　SWITZERLAND
2. 瑞士　SWITZERLAND
3. 英國　U.K.
4. 德國　GERMANY
5. 瑞士　SWITZERLAND
6. 瑞士　SWITZERLAND
7. 法國　FRANCE
8. 法國　FRANCE

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年07月02日；07111552.1

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

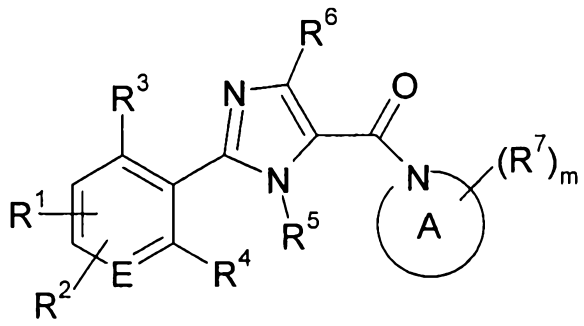
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

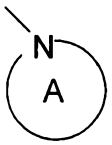
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之新穎咪唑衍生物，



(I)

其中



為雜環基，其為具有四至八個環原子之非芳族單環狀基團，其中一或兩個環原子為氮原子，其餘環原子為碳原子；

E 為N或CH，其限制條件為R^1或R^2可藉由置換H而連接至C；

R^1與R^2 獨立地為氫、鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷氧基或視情況經取代之雜環基；

其限制條件為R^1與R^2中之一者不為氫；

R^3及R^4 獨立地為氫、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷氧基或鹵素；

R^5 為C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基或C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基；

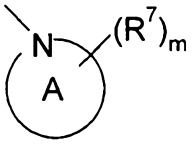
R^6 為氫、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、三甲基矽烷基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、三甲基矽烷基C_{2-6}烯基、三甲基矽烷基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之苯基-甲氧基-C_{1-6}烷基；

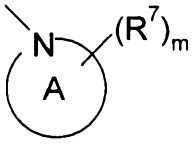
m 為0、1、2、3或4；

R^7 在連接至環碳原子時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、鹵素、氰基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之苯基-C_{1-6}烷基、視情況經取代之雜芳基-C_{1-6}烷基、視情況經取代之雜環基-C_{1-6}烷基、硝基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基或C_{1-6}烷基磺醯基或視情況經一或兩個獨立地選

自由下列基團組成之群之取代基取代的胺基：C_{1-6}烷基、雜烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基及視情況經取代之雜環基；

在連接至環氮原子時，獨立地為氫、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基或視情況經取代之C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜環基C_{1-6}烷基；

其限制條件為  含有至少一個不與羰基或雜原子直接鍵結之氮原子；且

 不含有與雜原子直接鍵結之氮原子；

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽。

較佳地E為CH，其限制條件為R^1或R^2可藉由置換H而連接至C，且R^1及R^2獨立地為氫、鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷氧基。

此外，本發明係關於一種製造上述化合物之方法；含有該等化合物之醫藥製劑；此等化合物用於製造醫藥製劑之用途。

【先前技術】

式(I)化合物為CCR2受體(趨化因子受體2/單核細胞趨化

蛋白1受體)拮抗劑且亦為CCR-5受體(趨化因子受體5)及/或CCR-3受體(趨化因子受體3)拮抗劑。趨化因子為充當白血球之化學引誘劑之小的分泌型促發炎性細胞激素家族。其促進白血球回應發炎性信號自血管床運輸至周圍組織中。趨化性在趨化因子與受體(GPCR)結合後，藉由啟始包括增加Ca通量、抑制cAMP產生、細胞骨架重排、整合素及細胞運動性過程之活化及黏著蛋白質表現增加之信號轉導路徑而起始。

認為促發炎性趨化因子牽涉於動脈粥樣硬化及其他具有發炎性組分之重要疾病的進展中，該等疾病如類風濕性關節炎、哮喘、多發性硬化症、移植排斥反應及缺血再灌注損傷，其中在腎病及周邊血管病中具有特別顯著之作用。認為單核細胞趨化性蛋白1為經由單核細胞上及一些T淋巴細胞上之CCR2受體介導此等疾病中之發炎過程的主要受刺激趨化因子。此外，論及MCP-1/CCR2與代謝症候群進展至肥胖及糖尿病性疾病之更嚴重階段相關。

CCR2亦經由其與用作病毒進入宿主細胞中之輔助受體的CCR5之雜二聚化而與HIV感染相關聯且因此與自體免疫疾病過程相關聯。

因此，CCR2可為用於治療周圍血管病，且更特定言之用於治療患有重症肢體缺血之患者的新藥之標靶。此外，用於此適應症之新穎CCR2藥物研發之研究結果及經驗可促進治療動脈粥樣硬化之後續研發。存在大量來自具有wt或apoE-/-或LDL-R-/-背景之MCP-1及CCR2 ko小鼠動物模

型之資訊，該等資訊證明MCP-1/CCR2路徑對於單核細胞/巨噬細胞募集為必需且對內膜增生及動脈粥樣硬化病變之形成及穩定性亦為必需。此外，許多報導描述在人類損傷後及各種發炎過程(包括血管床中之發炎過程)中牽涉到MCP-1/CCR2路徑。

【發明內容】

本發明提供新穎式(I)化合物，其為對CCR-3及CCR-5亦具有一些拮抗活性之CCR2受體拮抗劑。

除非另有指示，否則闡明以下定義以說明且定義用以描述本文中本發明之各種術語的含義及範疇。

術語"雜原子"意謂氮原子、氧原子或硫原子。

術語"鹵素"或"鹵基"意謂氟、氯、溴及碘，其中氯及氟在鹵基-烷基中較佳，且溴及碘在鹵基-芳基部分中較佳。

術語"C_{1-6}烷基"(單獨或與其他基團組合)意謂具有1至6個碳原子之支鏈或直鏈單價烷基。此術語進一步由諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基之基團來例示。C_{1-4}烷基或C_{1-3}烷基更佳。

術語"羥基C_{1-6}烷基"意謂經一或多個，較佳一個羥基取代之C_{1-6}烷基。

術語"鹵基C_{1-6}烷基"意謂經一或多個相同或不同之鹵素原子取代之C_{1-6}烷基。

術語"C_{1-6}伸烷基"(單獨或與其他基團組合)意謂具有1至6個碳原子之支鏈或直鏈飽和二價烴基，諸如亞甲基、伸乙基、四甲基伸乙基。

術語"C_{3-7}環烷基"(單獨或與其他基團組合)意謂具有3至7個環碳之飽和單價單環烴基，例如環丙基、環丁基、環己基。

術語"C_{1-6}烷氧基"(單獨或與其他基團組合)意謂基團R'-O-，其中R'為C_{1-6}烷基。

術語"鹵基C_{1-6}烷氧基"(單獨或與其他其團組合)意謂經一或多個，較佳一至三個鹵素取代之C_{1-6}烷氧基。

術語"C_{2-6}烯基"(單獨或與其他基團組合)意謂包含碳-碳雙鍵，具有2至6個碳原子之直鏈或支鏈烴殘基。此術語進一步由諸如乙烯基、2-丙烯基之基團例示。

術語"羥基C_{2-6}烯基"或"C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基"意謂分別經一或多個，較佳一或兩個羥基或C_{1-6}烷氧基取代之C_{2-6}烯基。最佳為羥基C_{3-6}烯基及C_{1-6}烷氧基C_{3-6}烯基。

術語"C_{2-6}炔基"(單獨或與其他基團組合)意謂包含碳-碳參鍵，具有2至6個碳原子之直鏈或支鏈烴殘基。此術語進一步由諸如乙炔基、2-丙炔基之基團例示。

術語"羥基C_{2-6}炔基"或"C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基"意謂分別經一或多個，較佳一或兩個羥基或C_{1-6}烷氧基取代之C_{2-6}炔基。最佳為羥基C_{3-6}炔基及C_{1-6}烷氧基C_{3-6}炔基。

術語"醯基"意謂R-C(O)-，其中R為C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基或C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基。

術語"雜烷基"意謂經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群的取代基取代之C_{1-6}烷基：硝基、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、甲醯基、醯基、羧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞

磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺甲醯基、胺基及經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基。

術語"雜烷氧基"意謂經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代的C_{1-6}烷氧基：硝基、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、甲醯基、醯基、羧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺甲醯基、胺基及經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基。

術語"雜環基"意謂具有四至七個環原子之非芳族單環狀基團，其中一至三個環原子為獨立地選自N、O及$S(O)_n$(其中n為0至2之整數)之雜原子，其餘環原子為C。

術語"雜芳基"意謂具有一至三個獨立地選自N、O及S之環雜原子，其餘環原子為C之具有5或6個環原子之芳族單環狀基團。

術語"視情況經取代之C_{3-7}環烷基"意謂視情況經一至三個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代的C_{3-7}環烷基：C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、硝基、胺基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及-NHCO-C_{1-6}烷基。

術語"視情況經取代之苯基"意謂視情況經一至三個獨立

地選自由下列基團組成之群之取代基取代的苯基：C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、硝基、胺基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及-NHCO-C_{1-6}烷基。

術語"視情況經取代之雜環基"意謂視情況經一至三個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代之雜環基：C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、硝基、胺基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及-NHCO-C_{1-6}烷基。

術語"視情況經取代之雜芳基"意謂視情況經一至三個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代的雜芳基：C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷

氧基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、硝基、胺基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及-NHCO-C_{1-6}烷基。

術語"C_{1-6}烷基磺醯基"、"C_{1-6}烷基亞磺醯基"及"C_{1-6}烷基硫基"(單獨或與其他基團組合)分別意謂C_{1-6}烷基-SO_2-、C_{1-6}烷基-SO-及C_{1-6}烷基-S-。

上文給出定義之化學基團之較佳基團為在實例中特別例示之彼等基團。

式(I)化合物可形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。該等醫藥學上可接受之鹽的實例為式(I)化合物與生理上相容之無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、亞硫酸或磷酸)或與有機酸(諸如甲烷磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、酒石酸、丁二酸或水楊酸)之鹽。術語"醫藥學上可接受之鹽"係指該等鹽。

"可選"或"視情況"意謂隨後所述之事件或情況可能但並非必需出現，且意謂該描述包括事件或情況發生之情形及事件或情況未發生之情形。舉例而言，"視情況經烷基取代之芳基"意謂烷基可能但並非必需存在，且該描述包括芳基經烷基取代之情況及芳基未經烷基取代之情況。

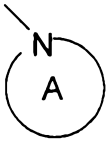
"醫藥學上可接受之賦形劑"意謂適用於製備醫藥組合物之賦形劑，其通常安全、無毒且在生物學方面或其他方面皆非不合需要，且包括對於獸醫用途以及人類醫藥用途而

言均可接受之賦形劑。如說明書及申請專利範圍中所用之"醫藥學上可接受之賦形劑"包括一種及一種以上該賦形劑。

具有相同分子式但性質或其原子之鍵結順序或其原子空間排列不同的化合物稱為"異構體"。原子在空間中排列不同的異構體稱為"立體異構體"。彼此非鏡像的立體異構體稱為"非對映異構體"且彼此位不重疊鏡像的彼等立體異構體稱為"對映異構體"。當化合物具有不對稱中心時，例如在碳原子與4個不同基團鍵結之情況下，可能存在一對對映異構體。對映異構體可由其不對稱中心之絕對構型表徵，且由Cahn、Ingold及Prelog之R-及S-定序規則或由分子使偏振光平面旋轉之方式來描述，且命名為右旋或左旋(亦即，分別為(+)或(-)異構體)。對掌性化合物可以個別對映異構體形式存在或以其混合物形式存在。含有等比例之對映異構體的混合物稱"外消旋混合物"。

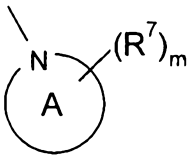
式(I)化合物可具有一或多個不對稱中心。除非另外指出，否則說明書及申請專利範圍中之特定化合物的描述或命名意欲包括個別對映異構體及其混合物(外消旋混合物或其他混合物)，以及個別差向異構體及其混合物。用於測定立體化學及分離立體異構體的方法為此項技術中所熟知(參見"Advanced Organic Chemistry"，第4版，第4章，J. March, John Wiley及Sons, New York, 1992中之論述)。

儘管此前已描述本發明之最廣泛定義，但某些式(I)化合物較佳。

i) 在式(I)化合物中， 較佳為吡咯啶-1-基、哌啶-1-基或[1,4]二氮雜環庚烷-1-基，更佳為哌啶-1-基。

ii) 在式(I)化合物中，m較佳為1。

iii) 在式(I)化合物中，R^7較佳為羥基C_{1-6}烷基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基或視情況經取代之雜環基，更佳為視情況經取代之雜環基，尤其為吡咯啶-1-基或2-羥基甲基-吡咯啶-1-基。

iv) 在式(I)化合物中， 較佳為4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基或4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基。

v) 在式(I)化合物中，R^1與R^2較佳為氫、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷氧基且另一者為C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷氧基。更佳地R^1與R^2中之一者為氫且另一者為C_{1-6}烷基，諸如正己基；鹵基C_{1-6}烷基，諸如三氟甲基；或鹵基C_{1-6}烷氧基，諸如三氟甲氧基。

vi) 在式(I)化合物中，R^3與R^4較佳獨立地為氫或C_{1-6}烷氧基，更佳地R^3與R^4皆為氫。

vii) 在式(I)化合物中，R^5較佳為C_{1-6}烷基，更佳為甲基。

viii) 在式(I)化合物中，R^6較佳為氫、C_{1-6}烷基、三甲基矽烷基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、三甲基矽烷基C_{2-6}烯基、三甲基矽烷基C_{2-6}炔基、視

情況經取代之C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基-C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之苯基-甲氧基-C_{1-6}烷基，更佳為氫、C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}炔基或C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、三甲基矽烷基C_{2-6}炔基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之苯基-C_{1-6}甲氧基-C_{1-6}烷基，此外更佳地R^6為C_{2-6}炔基、鹵素、氰基或視情況經取代之雜芳基，尤其R^6為吡啶基、嘧啶基、碘、乙炔基或氰基。

ix) 本發明之較佳化合物為式(I)化合物，其為

[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-嘧啶-5-基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[5-乙炔基-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

1-甲基-5-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-羰基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑-4-腈、

[3-甲基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-

基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮、

[4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮、

[4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮，或

[4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[3-甲基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮、

[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮、

[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[5-(2-胺基-嘧啶-5-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[5-(6-胺基-吡啶-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[3-環丙基-5-(1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯

基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[3-環丙基-5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[3-環丙基-5-(1*H*-[1,2,3]三唑-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮、

[3-環丙基-5-(2-羥基-吡啶-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮，或

[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

通用合成程序

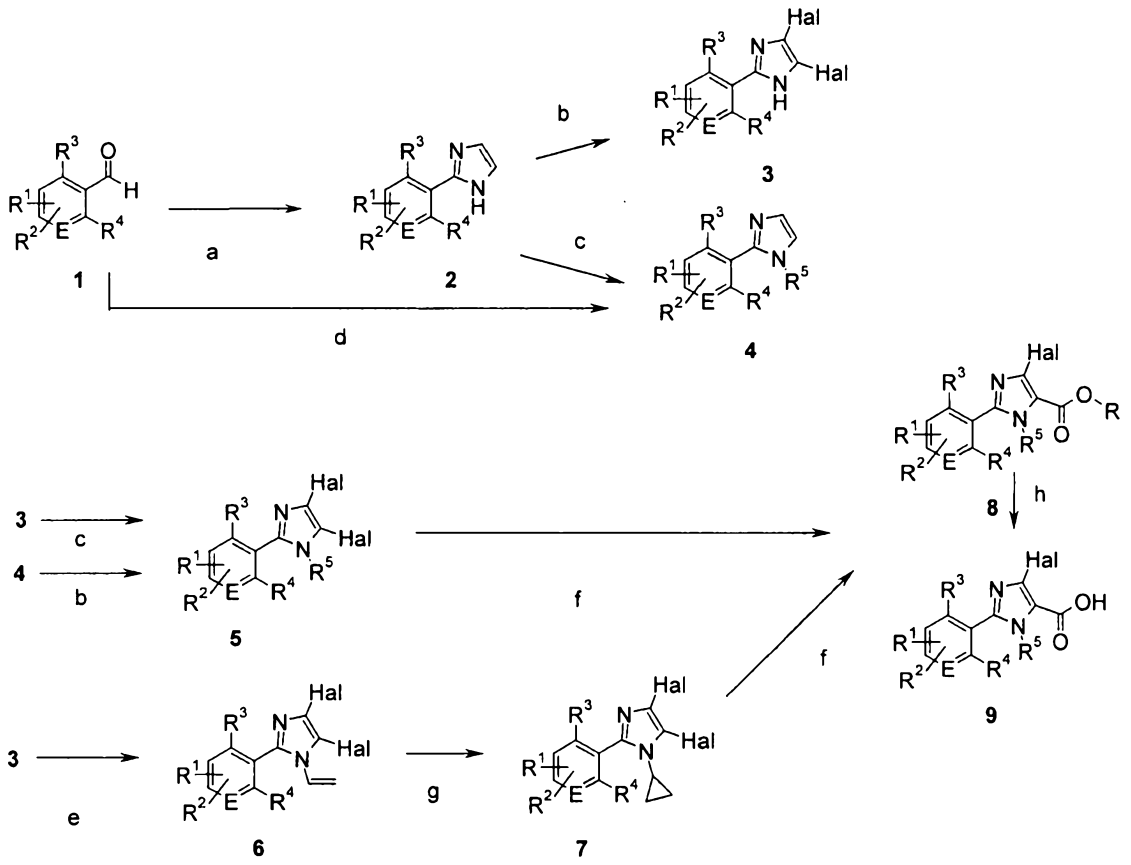
式(I)化合物可藉由此項技術中已知之方法，藉由以下給出之方法，藉由實例中所給出之方法或藉由類似方法來製造。個別反應步驟之適當反應條件為熟習此項技術者所已知。起始物質可購得或為已知或可藉由以下給出之方法或藉由實例中所描述之方法，或藉由此項技術中已知之方法製備。

通式(I)之化合物之合成描述於流程4、流程5及流程6中。流程1-3描述中間物之合成。

醛**1**(流程1)為已知或可藉由此項技術中已知之方法製備，例如具有等於烷-1-炔基之取代基之醛可藉由與烷-1-炔在邵納蓋西拉反應(Sonogashira reaction)條件下反應而由攜有溴或碘官能基之醛製備，邵納蓋西拉反應條件：在室溫與約100℃之間於哌啶中以碘化銅(I)及肆(三苯基膦)-鈀(0)處理。存在於醛**1**中之任何取代基視情況可在合成之

任何步驟中，例如藉由使雙鍵或參鍵氫化為單鍵而改質。接著可藉由較佳在約0℃下於甲醇中以含水乙二醛及含水氫氧化銨處理而由醛**1**形成咪唑**2**(步驟a)。

流程1



(在流程1中，Hal、E、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如上文所定義。R為C_{1-6}烷基。)

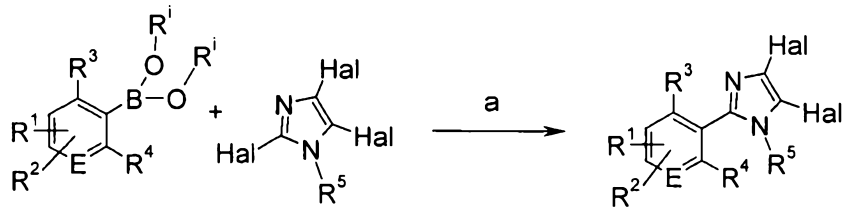
將咪唑**2**或**4**二鹵化為二鹵基咪唑**3**或**5**可(例如)在約RT下於乙醇中使用碘及硫酸銀，在約50℃之溫度下於諸如乙腈之溶劑中使用N-氯代丁二醯亞胺[Pringle, W. C.; Peterson, J. M.; Xie, L.; Ge, P.; Gao, Y.; Ochterski, J. W.; Lan, J. *PCT Int. Appl.* (2006) WO 2006089076 A2]，或較佳在RT下於如氯仿之溶劑中使用溴來進行(步驟b)。咪唑**2**或**3**之N-

烷基化可(例如)較佳在0℃與約140℃之間(視所使用之烷基化劑之反應性而定)，於諸如*N,N*-二甲基甲醯胺之溶劑中，藉助於諸如氫化鈉或碳酸鉀之鹼，使用烷基鹵化物或烷基烷烴或芳基磺酸酯來進行，且得到N-烷基咪唑**4**或**5**(步驟c)。或者，經取代之咪唑**4**可藉由在約0℃與溶劑回流溫度之間之溫度範圍內，於諸如甲醇或乙醇之溶劑中，使用含水乙二醛及含水氫氧化銨或乙酸銨、氯化銨或碳酸銨及第一胺處理而由醛**1**直接製備[Matsuoka, Y.; Ishida, Y.; Sasaki, D.; Saigo, K. *Tetrahedron* (2006), 62(34), 8199-8206](步驟d)。

N-乙烯基咪唑**6**可藉由使咪唑**3**與1,2-二溴乙烷及50% NaOH、溴化四丁基銨較佳在回流條件下反應[Seley, K. L.; Januszczyk, P.; Hagos, A.; Zhang, L.; Dransfield, D. T. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4877-4883]或較佳在約120℃下，在碳酸鉀存在下於*N,N*-二甲基甲醯胺中與甲苯-4-磺酸2-氯-乙基酯反應(烷基化，隨後消除)來製備(步驟e)。接著可(例如)在-15℃與RT之間之溫度範圍內，較佳在諸如二氯乙烷之溶劑中，或在二氯乙烷與二甲氧基乙烷之溶劑混合物中，(例如)使用二乙基鋅及氯-碘-甲烷或二碘-甲烷進行N-乙烯基咪唑**6**之環丙烷化[類似於Maligres, P. E.; Waters, M. M.; Lee, J.; Reamer, R. A.; Askin, D.; Ashwood, M. S.; Cameron, M. *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 1093-1101及Vu, T. C.; Brzozowski, D. B.; Fox, R.; Godfrey, J. D., Jr.; Hanson, R. L.; Kolotuchin, S. V.; Mazzullo, J. A., Jr.; Patel, R. N.;

Wang, J.; Wong, K.; Yu, J.; Zhu, J.; Magnin, D. R.; Augeri, D. J.; Hamann, L. G. *PCT Int. Appl.* (2004), WO 2004052850 A2](步驟g)。在諸如四氫呋喃之溶劑中，以正丁基鋰(較佳在-78℃下)或以烷基格林納試劑(Grignard reagent)(較佳在-50℃與RT之間)處理二鹵基-咪唑**5**或**7**得到在與經取代咪唑氮原子相鄰之咪唑碳原子處攜有金屬原子之金屬化中間物[Butz, R. H. J.; Lindell, S. D. *Synthesis and Chemistry of 4,5-Dimagnesioimidazole Dianions. J. Org. Chem.* 2002, *67*, 2699-2701]。接著該等中間物在分別與碳酸二烷基酯或二氧化碳在-78℃與RT之間之溫度下(在鋰化之情況下)或在-50℃與RT之間或高溫下(在咪唑鎂加合物之情況下)反應時形成加合物**8**或**9**(步驟f)。接著可(例如)藉由在RT或高溫下於四氫呋喃/甲醇/水中使用氫氧化鋰使酯**8**皂化得到酸**9**(步驟h)。

流程2



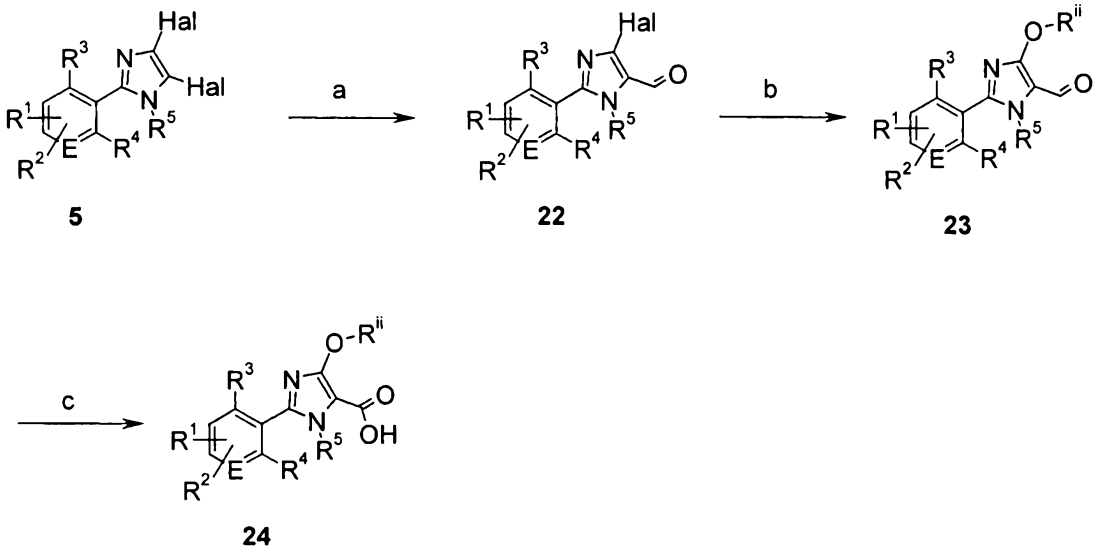
11 **12** **5** 。

(在流程2中，Hal、E、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如上文所定義。)

作為流程1中所述合成之替代，如(例如)[Pringle, W. C.; Peterson, J. M.; Xie, L.; Ge, P.; Gao, Y.; Ochterski, J. W.;

Lan, J. *PCT Int. Appl.* (2006) WO 2006089076 A2]中所述，二鹵基-芳基咪唑**5**可在較佳80℃與100℃之間之溫度範圍內，在諸如甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物及含水或不含水鹼之溶劑中，由三鹵基-咪唑**12**及芳基硼酸衍生物**11**(R^i獨立地為氫、C_{1-6}烷基或兩個R^i共同形成C_{1-6}伸烷基)及催化劑(諸如肆-(三苯基膦)-鈀(0))製備(步驟a)。

流程3

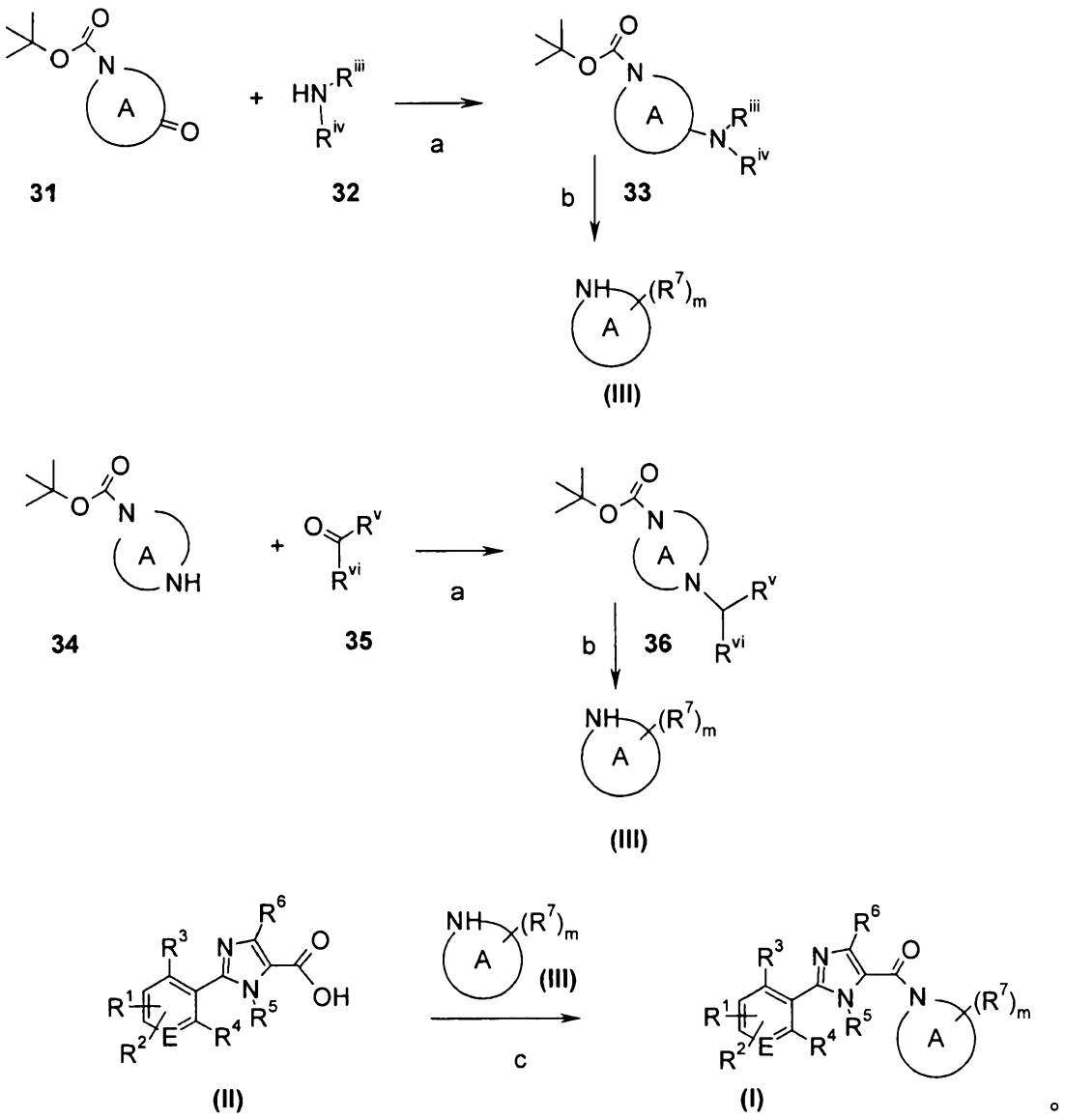


(在流程3中，Hal、E、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如上文所定義。R^{ii}為C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基或雜烷基。)

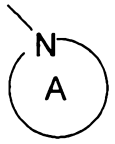
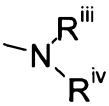
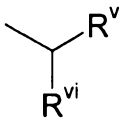
可將二鹵基-咪唑**5**轉化為各別之鋰或鎂金屬化衍生物(如流程1中關於化合物**5**及**7**所述)。接著該等中間物在與*N,N*-二甲基甲醯胺在-78℃與RT之間的溫度下(在鋰化之情況下)或在-50℃與RT之間或高溫下(在咪唑鎂加合物之情況下)反應時形成醛**22**(步驟a)。在約80℃與約140℃之間之溫度範圍內，在諸如氫氧化鈉之鹼存在下，以醇鈉或醇鉀或以醇處理醛**22**(較佳使用具有等於氯或溴之鹵素之醛**22**)得

到醚化合物**23**[Kleemann, H-W.; Lang, H. J.; Schwark, J-R.; Petry, S.; Weichert, A. *Ger. Offen.* (2000), DE 19832428 A1](步驟b)。接著可(例如)較佳在室溫下，在2-甲基-2-丁烯存在下，於第三丁醇/水2:1中以亞氯酸鈉、二氫磷酸鈉-二水合物；於乙腈/水中以硝酸銀、氫氧化鈉；或於甲醇/乙酸中以氧化錳(IV)、氰化鈉將醛**23**氧化為酸**24**，得到隨後可經皂化之甲基酯(步驟c)。

流程4



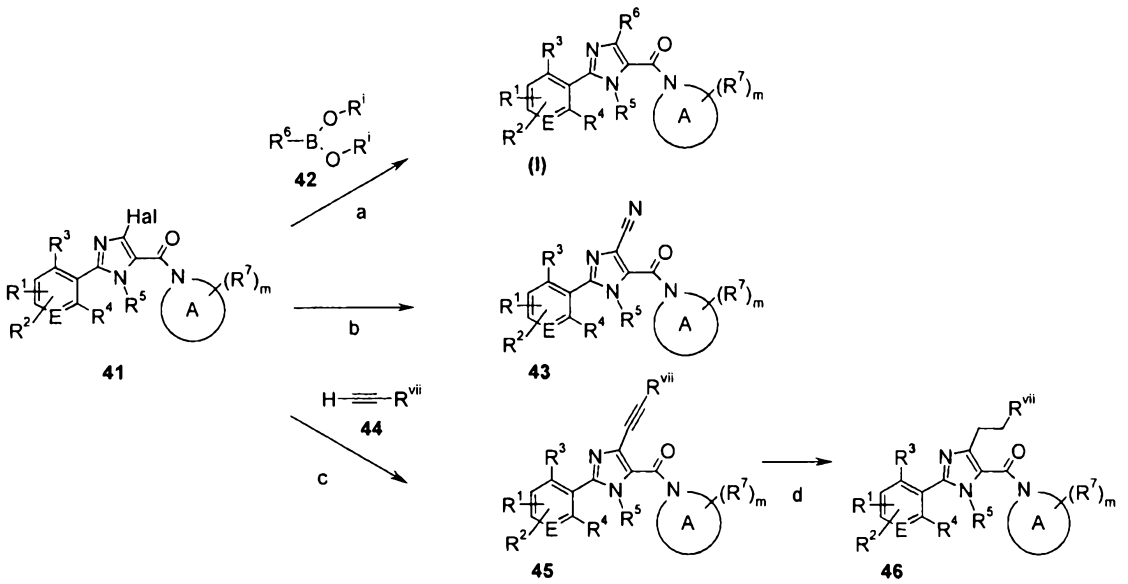
。

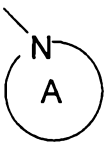
(在流程4中，、m、E、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如上文所定義。為雜環基，其為具有四至八個環原子之非芳族單環狀基團，其中兩個環原子為氮原子，其餘環原子為碳原子。R^{iii}與R^{iv}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、雜烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基或視情況經取代之雜環基或為視情況經取代之雜環基。為C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基或視情況經取代之C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜環基C_{1-6}烷基。)

第二胺(III)(流程4)為已知，可藉由於此項技術中已知之方法或描述於實例中之方法製備，或可(例如)藉由在約RT之溫度下，在諸如1,2-二氯-乙烷之溶劑中，在乙酸及諸如三乙胺之可能之鹼存在下，使用三乙醯氧基-硼氫化鈉、氰基-硼氫化鈉或硼烷-吡啶錯合物作為試劑來(例如)以第二胺**32**還原胺化酮**31**或以酮**35**還原胺化第二胺**34**來製備(步驟a)。該還原胺化產生經Boc保護之加合物**33**或**36**，隨後將加合物藉由明確程序(如例如具有或不具有額外溶劑之三氟乙酸或氯化氫乙醇溶液)去保護得到第二胺(III)(步驟b)。接著可藉由偶合方法(諸如於*N,N*-二甲基甲醯胺中使用六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓

(HATU)、三乙胺)或藉由使咪唑羧酸(II)首先與乙腈中之2-氯-4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪及*N*-甲基嗎啉反應，隨後添加第二胺(III)而使咪唑羧酸(II)與第二胺(III)偶合(0℃至RT)(步驟c)。

流程5

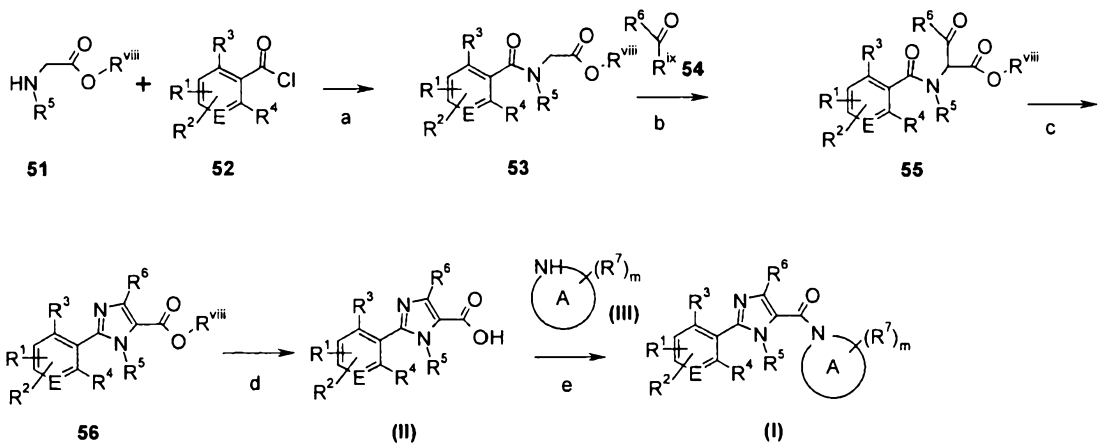


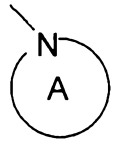
(在流程5中，、m、E、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如上文所定義。R^{vii}為C_{1-4}烷基、鹵基C_{1-4}烷基、雜烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基C_{1-4}烷基、視情況經取代之苄氧基甲基、視情況經取代之苄氧基甲基-C_{1-4}烷基，其中雜烷基意謂經一或多個獨立地選自由羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基或經二C_{1-6}烷基取代之胺基組成之群的取代基取代之C_{1-4}烷基。)

經取代之咪唑(I)、**43**、**45**及**46**(流程5)可藉由此項技術中熟知之方法，由鹵基咪唑**41**製備。較佳在約70℃與約

130℃之間之溫度範圍內，在諸如甲苯或*N,N*-二甲基甲醯胺之溶劑中，在諸如肆-(三苯基膦)-鈀之催化劑存在下且在諸如磷酸鉀之鹼存在下，與硼酸**42**進行*Suzuki*偶合產生咪唑(I)(R^i獨立地為氫、C_{1-6}烷基或兩個R^i共同形成C_{1-6}伸烷基)(步驟a)。較佳在130℃與150℃之間之溫度範圍內，在諸如*N,N*-二甲基甲醯胺之溶劑中，在肆-(三苯基膦)-鈀存在下與氰化鋅偶合得到氰基咪唑**43**(步驟b)。較佳在50℃與80℃之間之溫度範圍內，較佳在諸如*N,N*-二甲基甲醯胺之溶劑中，在碘化銅(I)、肆-(三苯基膦)-鈀、碘化四丁基銨及三乙胺存在下，與含有末端乙炔官能基之試劑**44**進行邵納蓋西拉偶合得到攜有炔系取代基之咪唑**45**(步驟c)。視情況可藉由使用(例如)PtO_2作為催化劑氫化來將炔系取代基中之參鍵還原為單鍵(步驟d)。視情況，R^{vii}可經進一步改質，例如可較佳在0℃與50℃之間之溫度範圍內，在諸如*N,N*-二甲基甲醯胺之溶劑中，在諸如氫化鈉之鹼存在下使攜有羥基官能基之R^{vii}部分與苄基鹵化物反應來連接苄基醚官能基。

流程6



(在流程6中，、m、E、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如上文中所定義。R^{viii}為C_{1-4}烷基，R^{ix}為鹵素、咪唑-1基或-O-(吡咯啶-2,5-二酮-1基)。)

或者，經取代之咪唑(I)可藉由如流程6中所述之反應順序來製備。較佳在室溫下，在如飽和碳酸氫鈉溶液之鹼存在下，在如二氯甲烷之溶劑中使甘胺酸酯**51**與酸氯化物**52**反應得到醯基甘胺酸化合物**53**(步驟a)。可較佳在-30℃與室溫之間之溫度範圍內，使視情況藉由在-78℃與-30℃之間之溫度下與雙(三甲基矽烷)胺基鋰反應獲得之醯基甘胺酸化合物**53**之烯醇鹽與經活化酸衍生物**54**縮合得到中間物**55**(步驟b)。中間物**55**與三氟乙酸銨在約110℃之溫度下反應以形成咪唑酯**56**(步驟c)。(例如)在回流下以於乙醇中之氫氧化鈉使咪唑酯56皂化得到酸(II)(步驟d)，如流程4所述可將酸(II)與胺(III)偶合為醯胺(I)(步驟c)。

除流程1-6中明確描述之反應步驟以外，視情況可在所述合成之任何階段，於任何取代基處進行額外已明確之合成結構改質，例如引入及移除保護基。

如上所述，式(I)化合物為對CCR-3及CCR-5亦具有一些拮抗活性之CCR-2受體拮抗劑。因此，此等化合物經由阻斷CCR-2刺激而防止各種白血球群體遷移。因此，其可用於治療及/或預防發炎性及/或過敏性疾病，諸如周圍動脈阻塞性疾病、重症肢體缺血、易損動脈粥樣硬化斑塊患者、不穩定心絞痛、充血性心力衰竭、左心室肥厚、缺血

再灌注損傷、中風、心肌症、再狹窄、類風濕性關節炎、糖尿病腎病、大腸急躁症、克羅恩氏病(Crohns' disease)、多發性硬化症、神經痛、動脈粥樣化血栓形成及/或糖尿病/CLI之灼熱/潰瘍或哮喘。

預防及/或治療發炎性疾病，尤其周圍動脈阻塞性疾病或動脈粥樣化血栓形成為較佳適應症。

因此，本發明亦係關於包含如上文所定義之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

同樣，本發明涵蓋如上所述之化合物，其係用作治療活性物質，尤其用作用於治療及/或預防發炎性及/或過敏性疾病之治療活性物質，特定言之用作用於治療及/或預防下列疾病之治療活性物質：周圍動脈阻塞性疾病、重症肢體缺血、易損動脈粥樣硬化斑塊患者、不穩定心絞痛、充血性心力衰竭、左心室肥厚、缺血再灌注損傷、中風、心肌症、再狹窄、類風濕性關節炎、糖尿病腎病、大腸急躁症、克羅恩氏病、多發性硬化症、神經痛、動脈粥樣化血栓形成、糖尿病/CLI之灼熱/潰瘍及過敏、哮喘。

本發明亦係關於如上所述之化合物用於製備藥物之用途，該等藥物係用於治療性及/或預防性治療發炎性及/或過敏性疾病，特定言之用於治療性及/或預防性治療周圍動脈阻塞性疾病、重症肢體缺血、易損動脈粥樣硬化斑塊患者、不穩定心絞痛、充血性心力衰竭、左心室肥厚、缺血再灌注損傷、中風、心肌症、再狹窄、類風濕性關節炎、糖尿病腎病、大腸急躁症、克羅恩氏病、多發性硬化

症、神經痛、動脈粥樣化血栓形成、糖尿病/CLI之灼熱/潰瘍及哮喘。該等藥物包含如上所述之化合物。

本發明亦係關於用於製造式(I)化合物之方法及中間物以及用於製造中間物之方法。

本發明化合物之CCR-2受體拮抗活性可藉由以下檢定證明。

受體結合檢定

使用來自穩定過度表現人類CCR2B之CHOK1-CCR2B-A5細胞(Euroscreen)之膜進行結合檢定。

藉由將細胞於10 mM Tris(pH 7.4)、1 mM EDTA、0.05 mM苯甲脒、亮抑蛋白酶肽6 mg/L中均質化且在1000 g下分離碎片來製備膜。接著將膜在100000 g下，於50 mM Tris(pH 7.4)、$MgCl_2$ 10 mM、EGTA 1 mM、甘油10%、苯甲脒0.05 mM、亮抑蛋白酶肽6 mg/l中分離。

對於結合，將CCR2拮抗劑化合物以於50 mM HEPES(pH 7.2)、1 mM $CaCl_2$、5 mM $MgCl_2$、0.5% BSA、0.01% NaN_3中之各種濃度連同100 pM ^{125}I-MCP-1(PerkinElmer，2200 Ci/mmol)一起添加至約5 fMol CCR2膜中，且在室溫下培育1小時。對於非特異性對照，添加57.7 nM MCP-1(R&D Systems或在Roche製備)。將膜經由GF/B(玻璃纖維過濾器；PerkinElmer)盤收集，以0.3%聚伸乙基亞胺、0.2% BSA平衡，風乾且藉由於頂部計數器(topcounter)(NXT Packard)中計數來測定結合。將特異性結合定義為總結合減去非特異性結合且通常代表總結合之約90-95%。將拮抗

活性表示為抑制50%特異性結合所需之抑制劑濃度(IC_{50})。

鈣動員檢定

將穩定過度表現人類趨化因子受體2同功異型物B之CHOK1-CCR2B-A5細胞(來自Euroscreen)於補充有5% FBS、100 U/ml盤尼西林(penicillin)、100 μg/ml鏈黴素、400 μg/ml G418及5 μg/ml嘌呤黴素之營養漢姆氏F12(Nutrient Hams F12)培養基中培養。

對於檢定，使細胞在37℃及5% CO_2下，於384孔黑色透明平底聚苯乙烯盤(Costar)中生長隔夜。以DMEM、20 mM Hepes、2.5 mM丙磺舒(probenecid)、0.1% BSA(DMEM檢定緩衝液)洗滌後，使細胞在30℃下於相同DMEM檢定緩衝液中負載4 μM Fluo-4歷時2小時。移除過量染料且將細胞以DMEM檢定緩衝液洗滌。384孔化合物培養盤係以具有或不具有各種濃度測試化合物之DMEM檢定緩衝液/0.5% DMSO製備。通常測試化合物之促效劑活性及拮抗劑活性。

將測試化合物添加至檢定盤中且以FLIPR(488 nm激發；510-570 nm發射；Molecular Devices)以螢光形式監測促效劑活性歷時80秒。在30℃下培育20-30 min後，添加20 nM MCP-1(R&D；Roche)且再次監測螢光歷時80秒。將胞內鈣之增加報導為促效劑暴露後之最大螢光減去暴露前之基礎螢光。將拮抗劑活性表示為抑制50%特異性鈣增加所需之抑制劑濃度。

通式(I)化合物在Ca動員檢定或在受體結合檢定中對

CCR2展現0.1 nM至10 μM，較佳1 nM至1.5 μM之IC_{50}值。下表展示一些所選本發明化合物在鈣動員檢定中之量測值。

實例	IC_{50}(μM)
1	0.12
3	0.13
13	0.035
18	0.075

實例	IC_{50}(μM)
25	0.071
36	0.018
22	0.090
46	0.16

式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可用作例如呈用於腸內、非經腸或局部投藥之醫藥製劑形式之藥物。其可(例如)以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬質及軟質明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式(例如)經口投與；(例如)以栓劑形式經直腸投與；(例如)以注射溶液或懸浮液或輸注溶液形式非經腸投與或(例如)以軟膏、乳膏或油狀物形式局部投與。經口投藥較佳。

醫藥製劑之製備可以任何熟習此項技術者熟知之方式藉由使視情況與其他治療上有價值之物質組合之所述式I化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽與合適、無毒、惰性、治療相容之固體或液體載劑物質及(若需要)常見之醫藥佐劑一起製成蓋倫(galenical)投藥形式來實現。

合適載劑物質不僅為無機載劑物質且亦為有機載劑物質。因此，例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽可用作用於錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬質明膠膠囊之載劑物質。用於軟質明膠膠囊之合適載劑物質為(例如)植物油、蠟、脂肪及半固體及液體多元醇(然而視活

性成份之性質而定，在軟質明膠膠囊之情況下可能不需要載劑)。用於製備溶液及糖漿之合適載劑物質為(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖。用於注射溶液之合適載劑物質為(例如)水、醇、多元醇、甘油及植物油。用於栓劑之合適載劑物質為(例如)天然油或硬化油、蠟、脂肪及半液體或液體多元醇。用於局部製劑之合適載劑物質為甘油酯、半合成及合成甘油酯、氫化油、液體蠟、液體石蠟、液體脂肪醇、固醇、聚乙二醇及纖維素衍生物。

考慮常用之穩定劑、防腐劑、濕潤劑及乳化劑、稠度改良劑、香味改良劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝物質、增溶劑、著色劑及遮蔽劑及抗氧化劑作為醫藥佐劑。

視待控制之疾病、患者之年齡及個別病狀及投藥模式而定，式(I)化合物之劑量可在寬泛限度內變化，且當然在各特定情況下應符合個體需要。對於成年患者而言，考慮約1至1000 mg，尤其約1至300 mg之每日劑量。視疾病之嚴重程度及精確藥物動力學概況而定，可以一或若干每日劑量單位(例如以1至3個劑量單位)投與化合物。

醫藥製劑適宜地含有約1-500 mg，較佳1-100 mg之式(I)化合物。

【實施方式】

以下實例用於更詳細地說明本發明。然而，其並不意欲以任何方式限制其範疇。

實例

縮寫：

AcOH=乙酸，BOC=第三丁氧基羰基，BuLi=丁基鋰，CDI=1,1-羰基二咪唑，CH_2Cl_2=二氯甲烷，DCE=1,2-二氯乙烷，DIBALH=氫化二異丁基鋁，DCC=N,N'-二環己基碳化二醯亞胺，DMA=*N,N*-二甲基乙醯胺，DMAP=4-二甲基胺基吡啶，DMF=*N,N*-二甲基甲醯胺，EDCI=*N*-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，EtOAc=乙酸乙酯，EtOH=乙醇，Et_2O=乙醚，Et_3N=三乙胺，eq=當量，HATU=六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓、HOBT=1-羥基苯并三唑，Huenig氏鹼=iPr_2NEt=*N*-乙基二異丙基胺，LAH=氫化鋰鋁，LDA=二異丙基醯胺鋰，$LiBH_4$=硼氫化鋰，MeOH=甲醇，NaI=碘化鈉，Red-Al=雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉，RT=室溫，TBDMSCl=第三丁基二甲基矽烷基氯，TFA=三氟乙酸，THF=四氫呋喃，quant=定量。

概述

所有反應均係在氬下進行。

中間物1

2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸

A) 3-己-1-炔基-苯甲醛

在RT下將10.0 g(54.05 mmol)3-溴-苯甲醛於150 ml哌啶中之溶液以1.029 g(5.40 mmol)碘化銅(I)及6.246 g(5.40 mmol)肆-(三苯基膦)-鈀處理且接著使混合物溫至60℃。10 min後，經1小時逐滴添加9.30 ml=6.66 g(81.07 mmol)己-1-炔於150 ml哌啶中之溶液。30 min後，使油浴溫度穩步增

加至80℃。接著將反應混合物在80℃下攪拌15小時且隨後使其冷卻至RT。蒸發溶劑且將殘餘物傾入碎冰中，以HCl(37%)酸化至pH值為2-3，且以EtOAc萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(正庚烷/EtOAc 1:0至97:3)純化得到8.78 g(87%)呈黃色油狀之標題化合物。MS: 186.2 (M^+)。

B) 2-(3-己-1-炔基-苯基)-1H-咪唑

將8.60 g(46.17 mmol)3-己-1-炔基-苯甲醛於200 ml MeOH中之溶液以60.47 ml=55.02 g(392.5 mmol)氫氧化銨(水中25%)處理，且冷卻至0℃。接著，在0℃與8℃之間將34.29 ml=43.55 g(300 mmol)乙二醛溶液(水中40%)逐滴添加至此混合物中。接著將反應保持在0℃下歷時68小時且隨後傾入碎冰中且以EtOAc萃取四次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至96:4)純化殘餘物得到5.33 g(51%)呈淺棕色固體狀之標題化合物。MS: 225.2 (MH^+)。

C) 2-(3-己基-苯基)-1H-咪唑

將6.15 g(27.4 mmol)2-(3-己-1-炔基-苯基)-1*H*-咪唑於140 ml MeOH中之溶液以1.46 g(1.4 mmol)Pd-C(10%)處理且在RT下以H_2(1巴)氫化1小時。藉由過濾移除催化劑後，蒸發溶劑。將殘餘物藉由急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至98:2)純化得到5.92 g(95%)呈淺棕色固體狀之標題化合物。MS: 229.2 (MH^+)。

D) 2-(3-己基-苯基)-4,5-二碘-1H-咪唑

在22℃與25℃之間，將5.60 g(24.52 mmol)2-(3-己基-苯基)-1*H*-咪唑於250 ml MeOH或EtOH中之溶液以8.265 g(26.24 mmol)硫酸銀處理，隨後以小份添加13.072 g(51.5 mmol)碘。1小時後，添加約6 ml硫代硫酸鈉溶液(水中0.1莫耳濃度)直至反應混合物之顏色由深棕色變為黃色。接著將混合物傾入碎冰中且以EtOAc萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2)純化得到8.45 g(72%)呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 480.9 (MH^+)。

E) 2-(3-己基-苯基)-4,5-二碘-1-甲基-1H-咪唑

在0℃下，將8.45 g(17.6 mmol)2-(3-己基-苯基)-4,5-二碘-1*H*-咪唑於150 ml DMF中之溶液以0.805 g(18.5 mmol)氫化鈉(礦物油中55%分散液)處理，15 min後，在0℃下逐滴添加1.52 ml=3.47 g(24.2 mmol)碘甲烷於25 ml DMF中之溶液。2小時後，將反應混合物傾入碎冰中且以EtOAc萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(正庚烷/EtOAc 1:0至4:1)純化得到7.52 g(87%)呈淺紅色油狀之標題化合物。MS: 495.1 (MH^+)。

F) 2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3H-咪唑-4-甲酸

將7.27 g(14.7 mmol)2-(3-己基-苯基)-4,5-二碘-1-甲基-1*H*-咪唑於150 ml THF中之溶液冷卻至-75℃；接著在低於-70℃下逐滴添加11.95 ml(19.1 mmol)正丁基鋰溶液(正己烷中1.6莫耳濃度)。30 min後，將反應混合物以過量固體二

氧化碳處理，且隨後溫至RT。接著將其傾入碎冰中且EtOAc萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至4:1)純化殘餘物得到2.97 g(49%)呈淺紅色油狀之標題化合物。MS: 411.2 ($[M-H]^-$)。

中間物2

((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽

A) 4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將5.98 g(30.0 mmol)4-側氧基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及3.55 ml=3.64 g(36.0 mmol)(R)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇於60.0 ml EtOH中之溶液以60.0 ml 1,2-二氯乙烷處理，接著以4.50 ml(36 mmol)硼烷-吡啶錯合物(8莫耳濃度)處理。接著將4.46 ml=4.68 g(78.0 mmol)乙酸添加至此溶液中。在RT下攪拌16小時後，將反應混合物傾入碎冰中，接著以碳酸鈉溶液將pH值調節至9-10，且以EtOAc萃取混合物兩次；將經合併有機相以水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至8:2)純化得到7.69 g(90%)呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 285.1 (MH^+)。

B) ((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽

在RT下將8.80 g(30.9 mmol)4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯於200 ml EtOH中之溶液以15.5 ml(62.0 mmol)於1,4-二噁烷中之鹽酸(4莫耳濃度)處理且將混合物加熱至100℃。兩小時後，蒸發溶劑且將殘餘物自

MeOH/MeCN及Et_2O中再結晶得到6.53 g(82%)呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 185.1 (MH^+)。

中間物3

1-環丙基甲基-4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑

在RT下將3.712 g(8.0 mmol)4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑(類似於關於中間物1B及1D所述之程序，藉由i)將3-三氟甲基-苯甲醛轉化為2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；ii)使2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑碘化得到4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑而製備)、0.266 g(1.6 mmol)碘化鉀及3.317 g(24 mmol)碳酸鉀於50 ml DMF中之懸浮液以0.95 ml=1.35 g(10.0 mmol)1-(溴甲基)環丙烷處理；接著使反應混合物溫至120℃。3小時後，將其傾入碎冰中且以EtOAc萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(正庚烷/EtOAc 1:0至4:1)純化得到2.63 g(63%)呈淺紅色油狀之標題化合物。MS: 518.7 (MH^+)。

中間物4

1-環丙基-4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑

A) 1-環丙基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑

將8.17 ml=6.62 g(113.6 mmol)環丙胺及8.90 g(113.6 mmol)乙酸銨添加至6.80 g(37.9 mmol)3-(三氟甲基)苯甲醛於60 ml MeOH中之溶液中且使反應混合物冷卻至0℃。在攪拌下添加9.59 ml=16.49 g(113.6 mmol)乙二醛溶液(於水中40%)且接著使反應溫至50℃。冷卻至RT後，蒸發溶劑且

將殘餘物溶解於水及Et_2O中。將反應混合物以Et_2O萃取三次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2)純化得到1.96 g(21%)呈淺紅色油狀之標題化合物。MS: 253.1 (MH^+)。

B) 1-環丙基-4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑

在22℃與25℃之間，將2.45 g(9.71 mmol)1-環丙基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑於100 ml EtOH中之溶液以3.27 g(10.39 mmol)硫酸銀處理，隨後以小份添加5.18 g(20.4 mmol)碘。3小時後，添加約12 ml硫代硫酸鈉溶液(於水中0.1莫耳濃度)直至反應混合物之顏色由深棕色變為黃色。接著將混合物傾入碎冰中且以EtOAc萃取三次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(正庚烷/EtOAc 9:1至85:5)純化得到1.96 g(40%)呈無色油狀之標題化合物。MS: 504.9 (MH^+)。

中間物5

4,5-二溴-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑

向9.40 g(41.2 mmol)2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑(實例19)於300 ml $CHCl_3$中之懸浮液中添加4.23 ml=13.17 g(82.4 mmol)溴於$CHCl_3$(100 ml)中之溶液。在RT下攪拌3小時後，將反應混合物傾入碎冰中且將各相分離。將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2)純化得到7.60 g(48%)呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 384.8 (MH^+, 2Br, 最低質量峰)。

中間物6

苯甲酸(S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基甲酯

A) 4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將10.0 g(50.2 mmol)4-側氧基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及6.00 ml=6.15 g(60.2 mmol)(S)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇於100.0 ml EtOH中之溶液以100.0 ml 1,2-二氯乙烷處理，隨後以7.53 ml(60.2 mmol)硼烷-吡啶錯合物(8莫耳濃度)處理。接著將7.46 ml=7.84 g(130.5 mmol)乙酸添加至此溶液中。在RT下攪拌16小時後，將反應混合物傾入碎冰中，接著以碳酸鈉溶液將pH值調節至9-10且以EtOAc萃取混合物兩次；將經合併有機相以水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至9:1)純化得到10.4 g(73%)呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 285.1 (MH^+)。

B) 4-((S)-2-苯甲醯氧基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

在RT下將3.35 g(11.8 mmol)4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於55 ml THF中且以0.57 g(13.0 mmol)氫化鈉(礦物油中55%)處理。逐滴添加1.68 ml=2.03 g(14.1 mmol)苯甲醯氯，且持續攪拌2小時。接著將反應混合物傾入碎冰中且以EtOAc萃取三次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至95:5)純化得到2.80 g(61%)呈黃色油狀之標題化合物。MS: 389.3 (MH^+)。

C) 苯甲酸(S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基甲酯

向2.78 g(7.2 mmol)4-((S)-2-苯甲醯氧基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯於80 ml CH_2Cl_2中之溶液中逐滴添加5.83 ml TFA(於水中90%)。16小時後，將反應混合物傾入碎冰中；接著以碳酸鈉溶液將pH值調節至9-10且將混合物以CH_2Cl_2萃取三次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物藉由急驟管柱層析[CH_2Cl_2(以NH_3飽和)及MeOH 1:0至9:1]純化得到1.96 g(95%)呈黃色油狀之標題化合物。MS: 289.1 (MH^+)。

中間物7

3-環丙基-5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

A) 環丙基胺基-乙酸乙酯

向10 g(0.18 mol)環丙胺於50 ml EtOH中之溶液中添加7 g(0.04 mol)溴乙酸乙酯且攪拌反應1 h。接著使反應蒸發至乾燥，再溶解於CH_2Cl_2中，以水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮以提供6 g(定量)呈無色油狀之標題化合物。MS: 144.1 (MH^+)。

B) [環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯

向4.9 g(34 mmol)環丙胺基-乙酸乙酯於50 ml CH_2Cl_2及25 ml飽和碳酸氫鈉中之用力攪拌溶液中添加8.4 g(37 mmol)4-(三氟甲氧基)苯甲醯氯於10 ml CH_2Cl_2中之溶液且攪拌反應1 h。接著將有機相分離，以硫酸鈉乾燥且濃縮。以急驟管柱層析[正庚烷/EtOAc 1:9至3:7]純化提供8.9 g(80%)呈無色油狀之標題化合物。MS: 332.1 (MH^+)。

C) 2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丁

酸乙酯

在Ar下向冷卻至-78℃之6.6 ml(於THF中1 M，7 mmol)六甲基二矽烷基疊氮鋰溶液中逐滴添加2.0 g(6 mmol)[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯於10 ml THF中之溶液。將混合物攪拌1 h，隨後添加0.7 g乙酸酐且使混合物達到室溫。2 h後，將反應以EtOAc稀釋，以飽和氯化銨溶液洗滌，將有機相以硫酸鈉乾燥且濃縮。以急驟管柱層析[正庚烷/EtOAc 1:9至3:7]純化提供0.3 g(13%)呈無色油狀之標題化合物。MS: 374.2 (MH^+)。

D) 3-環丙基-5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

向於5 ml MeOH中之0.15 g(0.4 mmol)2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丁酸乙酯中添加0.2 g(1.5 mmol)三氟乙酸銨。蒸發MeOH且將殘餘物加熱至110℃歷時4 h。將經冷卻之殘餘物於飽和碳酸氫鈉溶液與CH_2Cl_2之間分溶。將有機相以硫酸鈉乾燥且濃縮。以急驟管柱層析[正庚烷/EtOAc 3:7至1:1]純化提供0.1 g(73%)呈無色固體狀之標題化合物。MS: 355.2 (MH^+)。

E) 3-環丙基-5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

向於3 ml EtOH中之0.1 g(0.3 mmol)3-環丙基-5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯中添加61微升6 M氫氧化鈉溶液(0.4 mmol)且將混合物加熱至回流歷時6 h。接著蒸發溶劑，添加1 M鹽酸溶液且藉由過濾分離所得沈澱，提供0.06 g(62%)呈白色固體狀之標題化合物。MS:

327.1 (MH^+)。

中間物8

3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸鈉鹽

A) 2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-3-吡啶-3-基-丙酸乙酯

向在Ar下冷卻至-78℃之12.7 ml(於THF中1 M，13 mmol)六甲基二矽烷基疊氮鋰溶液中逐滴添加3.8 g(12 mmol)[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯(中間物7B)於20 ml THF中之溶液。使混合物達到-30℃且攪拌1 h。將0.6 g(5 mmol)菸鹼酸單獨添加至於10 ml CH_2Cl_2中之0.8 g(5 mmol)1,1-羰基二咪唑中且攪拌混合物1 h，隨後將其濃縮至乾燥。將粗殘餘物在Ar下再溶解於10 ml THF中且冷卻至-30℃。接著藉由套管將中間物7B(上述)之烯醇鹽溶液添加至粗咪唑溶液中且使混合物達到室溫。2 h後，將反應以EtOAc稀釋，以飽和氯化銨溶液洗滌，將有機相以硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析[正庚烷/EtOAc 1:1]純化提供1.2 g(58%)呈橘黃色油狀之標題化合物。MS: 437.2 (MH^+)。

B) 3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

向於10 ml EtOH中之1.2 g(3 mmol)2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-3-吡啶-3-基-丙酸乙酯中添加1.4 g(11 mmol)三氟乙酸銨。蒸發EtOH且將殘餘物加

熱至110℃歷時4 h。將經冷卻之殘餘物於飽和碳酸氫鈉溶液與CH_2Cl_2之間分溶。將有機相以硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析[正庚烷/EtOAc 3:7至1:1]純化提供0.9 g(80%)呈無色固體狀之標題化合物。MS: 418.2 (MH^+)。

C) 3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸鈉鹽

向於5 ml EtOH中之0.9 g(2 mmol)3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯中添加0.4 ml 6 M氫氧化鈉溶液(2 mmol)且將混合物加熱至回流歷時6 h。接著蒸發溶劑，提供1.0 g(定量)呈白色固體狀之標題化合物。MS: 390.1 (MH^+)。

中間物9

3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

A) 3-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丙酸乙酯

類似於中間物8A，藉由使[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯(中間物7B)與6-(苄氧基)菸鹼酸反應來製備標題化合物，無色油狀物(1.5 g，62%)。MS: 543.2 (MH^+)。

B) 3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

向於5 ml EtOH中之1.4 g(3 mmol)3-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-

丙酸乙酯中添加1.4 g(10 mmol)三氟乙酸銨。蒸發EtOH且將殘餘物加熱至110℃歷時16 h。將經冷卻之殘餘物於飽和碳酸氫鈉溶液與CH_2Cl_2之間分溶。將有機相以硫酸鈉乾燥且濃縮。將粗殘餘物再溶解於10 ml EtOH中，添加一大勺10%活性炭上鈀，且在氫氣氛下攪拌混合物1 h。接著將混合物經Hyflo過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析[MeOH/EtOAc 4:96至1:9]純化提供0.8 g(70%)呈無色固體狀之標題化合物。MS: 434.2 (MH^+)。

C) 3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

向於3 ml EtOH中之0.8 g(1.8 mmol)3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯中添加0.6 ml 6 M氫氧化鈉溶液(3.8 mmol)且將混合物加熱至回流歷時16 h。接著蒸發溶劑，添加1 M鹽酸溶液，且藉由過濾分離所得沈澱提供0.7 g(94%)呈白色固體狀之標題化合物。MS: 406.1 (MH^+)。

中間物10

3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸鈉鹽

A) 2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-3-側氧基-丙酸乙酯

類似於中間物8A，藉由使[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯(中間物7B)與2-甲基硫基-嘧啶-5-甲酸反應製備標題化合物，無色油狀物(0.7 g，32%)

(Arukwe, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand. Ser. B*; 1986; 764-767)。MS: 484.2 (MH^+)。

B) 3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

標題化合物係直接類似於中間物8B，藉由與三氟乙酸銨反應而由2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-3-側氧基-丙酸乙酯製備。MS: 465.1 (MH^+)。

C) 3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸鈉鹽

標題化合物係類似於實例8C由3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯製備。MS: 437.1 (MH^+)。

中間物11

[3-環丙基-5-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

A) 2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-3-側氧基-丙酸乙酯

類似於中間物8A藉由使[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯(中間物7B)與6-二苄基胺基-菸鹼酸反應製備標題化合物，無色油狀物(0.7 g，32%)(Aminopyridines. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (1979), JP 54041881)。MS: 632.3 (MH^+)。

B) 3-環丙基-5-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧

基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

標題化合物係直接類似於中間物8B，藉由與三氟乙酸銨反應而由2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-3-側氧基-丙酸乙酯製備。MS: 613.2 (MH^+)。

C) 3-環丙基-5-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸鈉鹽

標題化合物係類似於關於中間物8C所述之程序而由3-環丙基-5-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯製備。MS: 585.2 (MH^+)。

D) [3-環丙基-5-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

向0.12 g(0.2 mmol)3-環丙基-5-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸鈉鹽及0.03 g (0.2 mmol)4-吡咯啶-1-基-哌啶於1 ml DMF中之溶液中添加83微升(0.6 mmol)三乙胺及0.08 g(0.2 mmol)HATU。攪拌混合物1 h，其後將其蒸發至乾燥，將殘餘物於CH_2Cl_2與飽和碳酸氫鈉溶液之間分溶，將有機相以硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析[MeOH/CH_2Cl_2 5:95]純化提供0.1 g (79%)呈無色固體狀之標題化合物。MS: 721.3 (MH^+)。

中間物12

[5-(1-苄基-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

A) 1-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸乙酯

向於15 ml DMF中之1.3 g(10 mmol)1*H*-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯中添加2.8 g(20 mmol)碳酸鉀及1.9 g(11 mmol)苄基溴。將混合物攪拌16 h，其後將其過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟管柱層析[正庚烷/EtOAc 1:2]純化提供1.2 g(55%)呈無色固體狀之標題化合物。MS: 218.0 (MH^+)。

B) 1-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸

向於10 ml EtOH中之1.2 g(6 mmol)1-苄基-1*H*-[1,2,4]三唑-3-甲酸乙酯中添加1.4 ml(8 mmol)6 M氫氧化鈉溶液。將混合物攪拌16 h，其後將其濃縮，接著添加1 M鹽酸溶液，且過濾所得沈澱，提供1.1 g(99%)標題化合物。MS: 204.1 (MH^+)。

C) 3-(1-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丙酸乙酯

類似於中間物8A，藉由使[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯(中間物7B)與1-苄基-1*H*-[1,2,4]三唑-3-甲酸反應製備標題化合物，無色油狀物(1.1 g，50%)。MS: 517.2 (MH^+)。

D) 5-(1-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

標題化合物係直接類似於中間物8B，藉由與三氟乙酸銨反應而由3-(1-苄基-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丙酸乙酯製備。MS: 498.2 (MH^+)。

E) 5-(1-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲

氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

標題化合物係類似於中間物9C而由5-(1-苄基-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯製備。MS: 468.2 ($M-H^-$)。

F) [5-(1-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

標題化合物係類似於中間物11D由5-(1-苄基-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸製備。MS: 606.2 (MH^+)。

中間物13

[5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

A) 3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丙酸乙酯

類似於中間物8A，藉由使[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯(中間物7B)與1-苄基-1*H*-吡唑-4-甲酸反應製備標題化合物，無色油狀物(0.9 g，41%)(Kalla R. V.; Elzein E.; Perry T.; Li X.; Palle V.; Varkhedkar V.; Gimbel A.; Maa T.; Zeng D.; Zablocki J. *Journal of Medicinal Chemistry* (2006), 49(12), 3682-92)。MS: 516.1 (MH^+)。

B) 5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

標題化合物係直接類似於中間物8B，藉由與三氟乙酸銨

反應而由3-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丙酸乙酯製備。MS: 497.2 (MH^+)。

C) 5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

標題化合物係類似於中間物9C而由5-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯製備。MS: 469.1 (MH^+)。

D) 5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

標題化合物係類似於中間物11D而由5-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸製備。MS: 605.3 (MH^+)。

中間物14

[5-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

A) 1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸

標題化合物係類似於中間物12B而由1-苄基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-甲酸甲酯(Kacprzak, K. *Synlett* (2005), (6), 943-946)製備。MS: 204.1 (MH^+)。

B) 3-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丙酸乙酯

類似於中間物8A，藉由使[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯(中間物7B)與1-苄基-1*H*-[1,2,3]三

唑-4-甲酸反應來製備標題化合物，無色油狀物(0.6 g，27%)。MS: 517.1 (MH^+)。

C) 5-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

標題化合物係直接類似於中間物8B，藉由與三氟乙酸銨反應而由3-(1-苄基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-基)-2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丙酸乙酯製備。MS: 498.1 (MH^+)。

D) 5-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

標題化合物係類似於中間物9C而由5-(1-苄基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯製備。MS: 470.1 (MH^+)。

E) [5-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

標題化合物係類似於中間物11D而由5-(1-苄基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸製備。MS: 606.2 (MH^+)。

中間物15

3-環丙基-5-甲基-2-(3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

A) (第三丁氧基羰基-環丙基-胺基)-乙酸乙酯

向於50 ml CH_2Cl_2中之5.5 g(38 mmol)環丙基胺基-乙酸乙酯(中間物7A)中添加8.0 g(38 mmol)Boc酐且攪拌混合物

1 h。蒸發溶劑且藉由經由矽膠塞過濾純化(溶離劑EtOAc/正庚烷1:1)提供8.8 g(94%)呈無色油狀之標題化合物。MS: 244.1 (MH^+)。

B) 2-(第三丁氧基羰基-環丙基-胺基)-3-側氧基-丁酸乙酯

向在Ar下冷卻至-78℃之63 ml(於THF中1 M，63 mmol)六甲基二矽烷基疊氮鋰溶液中逐滴添加7.3 g(30 mmol)(第三丁氧基羰基-環丙基-胺基)-乙酸乙酯於10 ml THF中之溶液。使混合物達到-40℃且攪拌1 h。接著添加2.3 ml(30 mmol)乙醯氯，且使混合物經1 h達到室溫，其後藉由添加至10%檸檬酸溶液中來中止反應。接著將混合物以EtOAc萃取，以硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析[正庚烷/EtOAc 1:9至2:8]純化提供5.8 g(67%)呈無色油狀之標題化合物，該標題化合物為起始物質部分污染。MS: 286.1 (MH^+)。

C) 2-環丙基胺基-3-側氧基-丁酸乙酯鹽酸鹽

向6.4 g(23 mmol)2-(第三丁氧基羰基-環丙基-胺基)-3-側氧基-丁酸乙酯中添加10 ml於二噁烷中之4 M鹽酸且攪拌混合物2 h。接著添加乙醚且藉由過濾分離3.5 g(70%)產物。MS: 186.0 (MH^+)。

D) 3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯甲酸

標題化合物係類似於中間物12B，由3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯甲酸乙酯(Belfield, A. J.; Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Ratcliffe, P. D. *Tetrahedron* (1999), 55(46), 13285-13300)製備。MS: 274.0 ($M-H^-$)。

E) 3-環丙基-5-甲基-2-(3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯

向0.4 g(2 mmol)2-環丙基胺基-3-側氧基-丁酸乙酯鹽酸鹽、0.6 g(2 mmol)3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯甲酸、0.4 g(2 mmol)EDCI及0.3 g(2 mmol)HOBT中添加2 ml DMF及0.6 ml(4 mmol)三乙胺。攪拌混合物3 h，其後藉由蒸發移除溶劑，接著將殘餘物再溶解於EtOAc中，以10%檸檬酸溶液，飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥且再濃縮以提供0.8 g(93%)粗2-[環丙基-(3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯甲醯基)-胺基]-3-側氧基-丁酸乙酯。將此物質再溶解於5 ml EtOH中且添加1 g(8 mmol)三氟乙酸銨。蒸發溶劑且將殘餘物加熱至130℃歷時16 h。將經冷卻殘餘物於飽和碳酸氫鈉溶液與CH_2Cl_2之間分溶。將有機相以硫酸鈉乾燥且濃縮。以急驟管柱層析[正庚烷/EtOAc 6:4]純化提供0.4 g(55%)呈無色固體狀之標題化合物。MS: 424.2 (MH^+)。

F) 3-環丙基-5-甲基-2-(3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

標題化合物係類似於中間物9C由3-環丙基-5-甲基-2-(3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸乙酯製備。MS: 396.2 (MH^+)

中間物16

3-環丙基-5-呋喃-2-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

A) 3-環丙基-5-呋喃-2-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-

4-甲酸乙酯

在氬下，將1.071 g(3.23 mmol)[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯(中間物7B)於10.0 ml THF中之溶液中逐滴添加至冷卻至-70℃之3.5 ml LiHMDS(於THF中之1 M溶液，3.5 mmol)中。將反應混合物在-70℃下攪拌10 min且在-30℃下攪拌1小時。接著，在-30℃下，逐滴添加0.167 g(1.28 mmol)呋喃-2-羰基氯於10.0 ml THF中之溶液，且將反應混合物在-30℃下攪拌1小時且接著使其經2小時達到RT。將棕色溶液於飽和NH_4Cl溶液與EtOAc之間分溶。將有機相以鹽水洗滌，且將含水相以EtOAc萃取。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮。藉由管柱層析(EtOAc/正庚烷1:1)純化殘餘物得到0.3 g [環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯與2-[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-3-呋喃-2-基-3-側氧基-丙酸乙酯之1:2混合物。將此混合物(0.30 g，最大0.47 mmol)及0.368 g(2.81 mmol)三氟乙酸銨在室溫下在5 ml EtOH中攪拌10 min；接著蒸發溶劑且將棕色油狀物在110℃下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至RT且於CH_2Cl_2與飽和$NaHCO_3$溶液之間分溶，以CH_2Cl_2萃取含水相。將有機層經硫酸鎂乾燥，蒸發且層析(矽膠，EtOAc/正庚烷1:4)提供0.098 g(49%)呈白色粉末狀之標題化合物。MS: 407.2 (MH^+)。

B) 3-環丙基-5-呋喃-2-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

將0.076 g(1.87 mmol)3-環丙基-5-呋喃-2-基-2-(4-三氟甲

氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯及0.013 g(5.42 mmol)LiOH於4 ml THF、2 ml MeOH及2 ml H_2O中之溶液在80℃下攪拌4.5小時。接著將反應混合物冷卻至RT，以EtOAc稀釋且以10% $KHSO_4$溶液及鹽水洗滌。以EtOAc萃取含水相兩次。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮得到69 mg(96%)呈白色粉末狀之標題化合物。MS: 377.1 (MH^+)。

中間物17

5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

A) 5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸甲酯

在RT下將1.826 g(5.0 mmol)5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(實例72)於20 ml DMF中之攪拌溶液以2.073 g(15.0 mmol)碳酸鉀處理，隨後添加0.62 ml=1.42 g(10.0 mmol)碘甲烷。70小時後，將反應混合物傾入碎冰中且以Et_2O萃取兩次，將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(正庚烷/CH_2Cl_2 1:0至0:1)純化得到1.77 g(93%)呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 379.0 (MH^+, 1Br)。

B) [5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-甲醇

將5.62 ml(5.6 mmol)氫化鋰鋁溶液(於THF中1莫耳濃度)緩慢添加至冷卻至-70℃之3.55 g(9.4 mmol)5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸甲酯於100 ml THF中之溶液中。使反應混合物溫至0℃且在30 min後冷卻至-50℃，且以i)EtOAc，ii)H_2O及iii)HCl(1 N)水解；溫至RT

後，將其以EtOAc萃取兩次，將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(正庚烷/EtOAc 9:1至1:1)純化得到3.25 g(99%)呈無色固體狀之標題化合物。MS: 351.0 (MH^+, 1Br)。

C) 5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲醛

以小份將2.80 g(8.0 mmol)[5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲醇於120 ml EtOAc中之溶液以4.85 g(55.8 mmol)氧化錳(IV)處理，將反應混合物在RT下攪拌2小時且在50℃下攪拌5小時，接著將其冷卻至RT且過濾(藉助於矽藻土(dicalite))且蒸發溶劑得到2.813 g(定量)呈無色油狀之標題化合物。MS: 349.0 (MH^+, 1Br)。

D) 5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲醛

將1.00 g(2.9 mmol)5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲醛於25 ml MeOH中之溶液以3.20 ml(17.3 mmol)甲醇鈉溶液(於MeOH中5.4莫耳濃度)處理且接著在回流下攪拌48小時。冷卻至RT後，蒸發溶劑，添加冷水及EtOAc且接著將混合物以EtOAc萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。以急驟管柱層析(正庚烷/EtOAc 4:1至1:1)純化殘餘物得到0.926 g(定量)呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 301.1 (MH^+)。

E) 5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸甲酯

將0.300 g(1.0 mmol)5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲醛於40 ml MeOH中之攪拌溶液以0.25

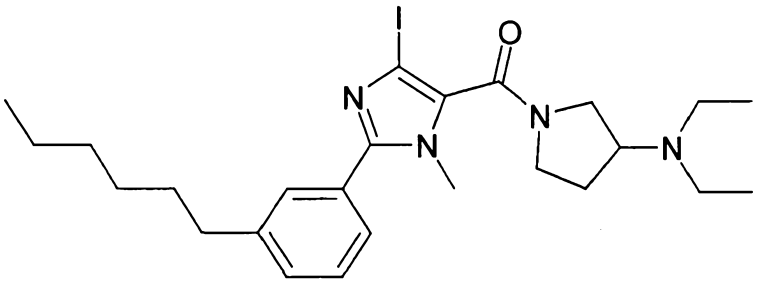
g(5.0 mmol)氰化鈉及0.09 ml=0.096 g(1.6 mmol)AcOH處理，隨後以2.03 g(21 mmol)氧化錳(IV)處理。將反應混合物在回流下攪拌8小時，接著冷卻至RT且過濾；將溶劑藉由蒸發移除，且將冷水及EtOAc添加至殘餘物中。以EtOAc萃取混合物兩次，將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。以急驟管柱層析(正庚烷/EtOAc 9:1至4:1)純化殘餘物得到0.29 g 5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲醛與5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸甲酯之約1:1混合物[MS: 331.3 (MH^+)]。

F) 5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸

將0.27 g 5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲醛與5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲酸甲酯之混合物(約1:1)於10 ml THF/MeOH 1:1中之攪拌溶液以0.49 ml(0.5 mmol)LiOH溶液(H_2O中1.0莫耳)處理且將混合物在RT下攪拌34天。接著將其傾入碎冰中，以HCl(1.0 N)酸化且以$MeCl_2$萃取；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至4:1)純化得到0.056 g(經兩步驟約22%)標題化合物，該標題化合物在未經進一步表徵之情況下使用。

實例1

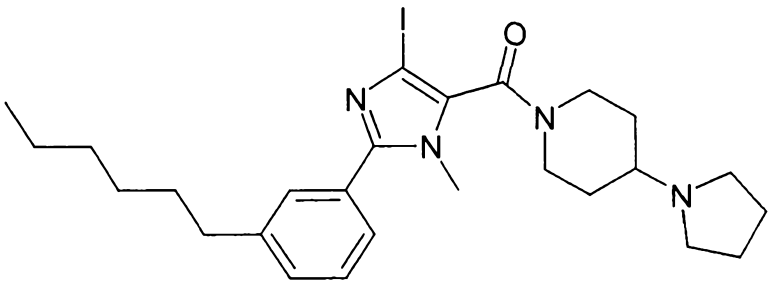
(外消旋)-(3-二乙胺基-吡咯啶-1-基)-[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮



將0.41 g(1.0 mmol)2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物1)於10 ml MeCN中之溶液以0.192 g(1.1 mmol)2-氯-4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪處理且冷卻至0℃。添加0.33 ml=0.30 g(3.0 mmol)*N*-甲基嗎啉且在0℃下再持續攪拌2小時。接著添加0.159 g(1.1 mmol)(外消旋)-二乙基-吡咯啶-3-基-胺於5 ml MeCN中之溶液且使反應混合物達到RT。在RT下攪拌18小時後，將其傾入碎冰中且以EtOAc萃取兩次，將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至4:1)純化得到0.39 g(73%)呈淺棕色油狀之標題化合物。MS: 537.3 (MH^+)。

實例2

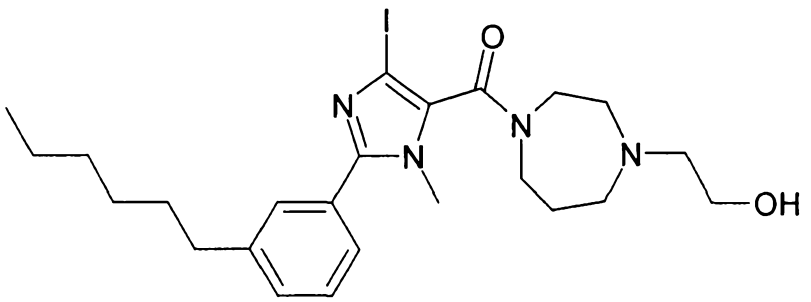
[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



將7.20 g(17.5 mmol)2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物1)溶解於290 ml DMF中且以6.846 g(17.5 mmol)HATU處理。添加7.30 ml=5.30 g(52.4 mmol)Et_3N且在30 min後，添加2.72 g(17.5 mmol)4-吡咯啶-1-基-哌啶於70 ml DMF中之溶液。16小時後，將反應混合物傾入碎冰中且以Et_2O萃取三次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至9:1)純化殘餘物得到8.65 g(90%)呈淺棕色泡沫狀之標題化合物。MS: 549.3 (MH^+)。

實例3

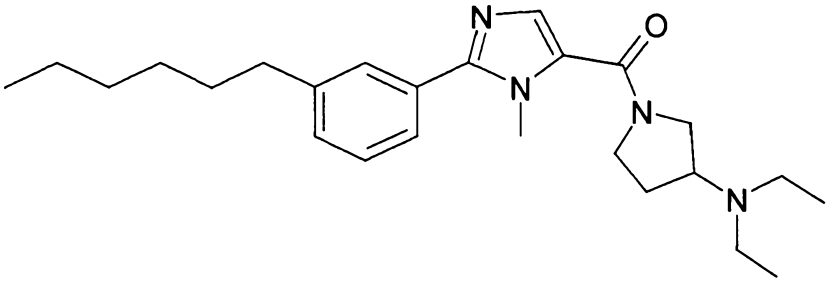
[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-(2-羥基-乙基)-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基]-甲酮



類似於關於實例1所述之程序，由2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物1)及2-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基-乙醇得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 539.3 (MH^+)。

實例4

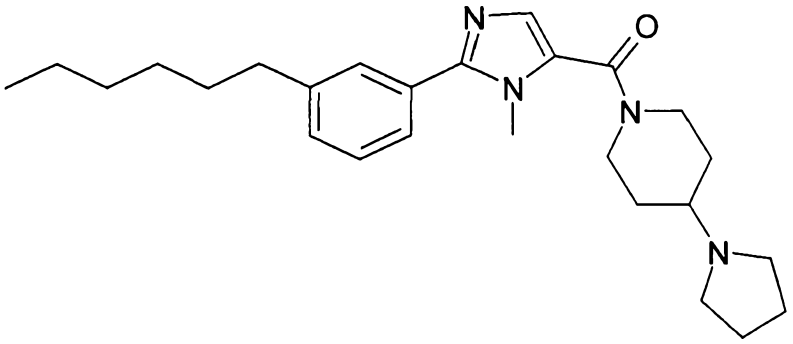
(外消旋)-(3-二乙胺基-吡咯啶-1-基)-[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮



將0.230 g(0.43 mmol)(外消旋)-(3-二乙胺基-吡咯啶-1-基)-[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮(實例1)於10 ml MeOH中之溶液以0.091 g(0.1 mmol)Pd-C(10%)處理且接著在RT下將反應混合物以H_2(1巴)氫化2小時。藉由過濾移除催化劑後，完全蒸發溶劑得到0.17 g(96%)呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 411.2 (MH^+)。

實例5

[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

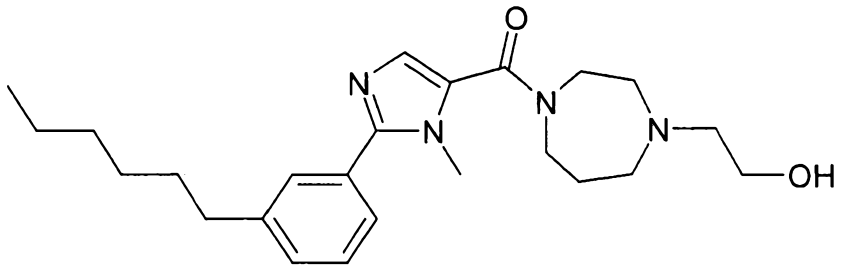


類似於關於實例4所述之程序，將[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)氫化得到呈淺黃色膠狀之標題化合物。MS: 423.4

(MH^+)。

實例6

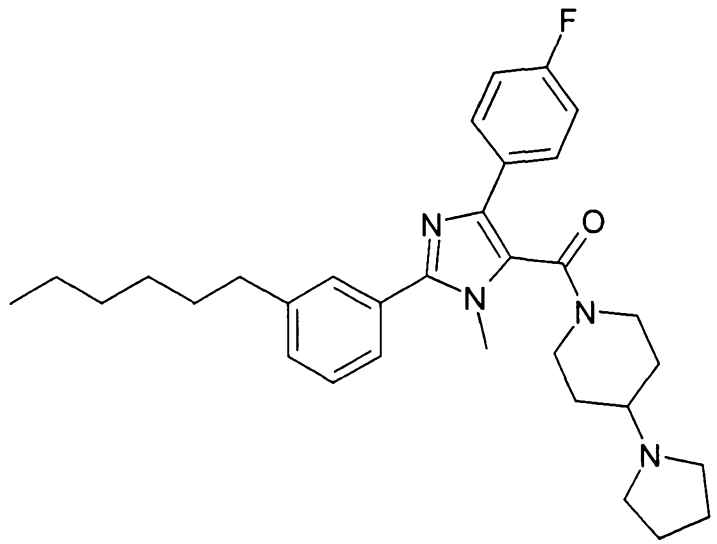
[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-(2-羥基-乙基)-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基]-甲酮



類似於關於實例4所述之程序，將[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-(2-羥基-乙基)-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基]-甲酮(實例3)氫化得到呈淺棕色膠狀之標題化合物。MS: 413.4 (MH^+)。

實例7

[5-(4-氟-苯基)-2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

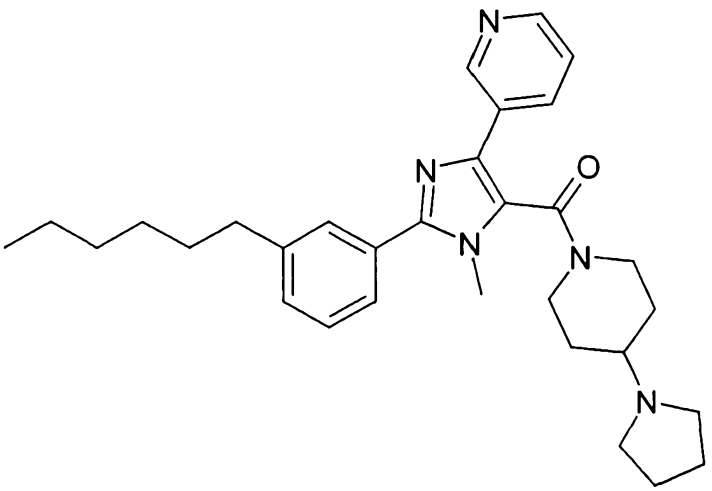


向0.275 g(0.50 mmol)[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-

咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)及0.140 g(1.0 mmol)4-氟苯基硼酸於10 ml DMF中之溶液中逐滴添加2.50 ml磷酸三鉀(於水中2 M)，隨後添加0.029 g(0.025 mmol)肆-(三苯基膦)-鈀。將此反應混合物在80℃下攪拌兩小時且隨後冷卻至RT，接著傾入碎冰中且以CH_2Cl_2萃取三次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至9:1)純化殘餘物得到0.20 g(76%)呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 517.4 (MH^+)。

實例8

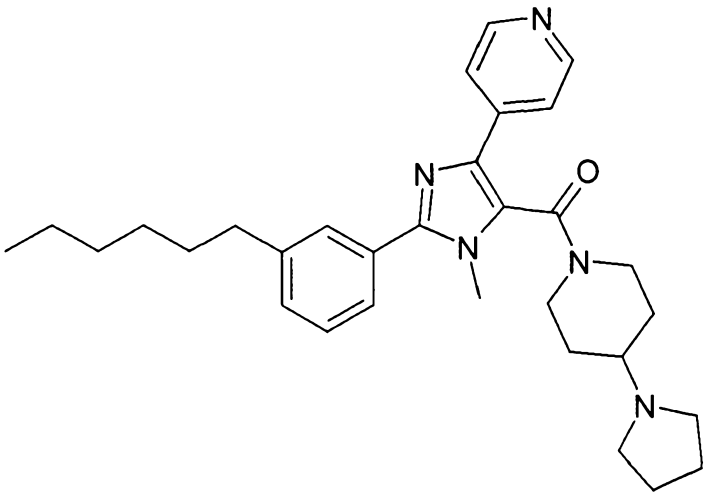
[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-吡啶-3-基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於實例7中所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與吡啶-3-基-硼酸反應得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 500.3 (MH^+)。

實例9

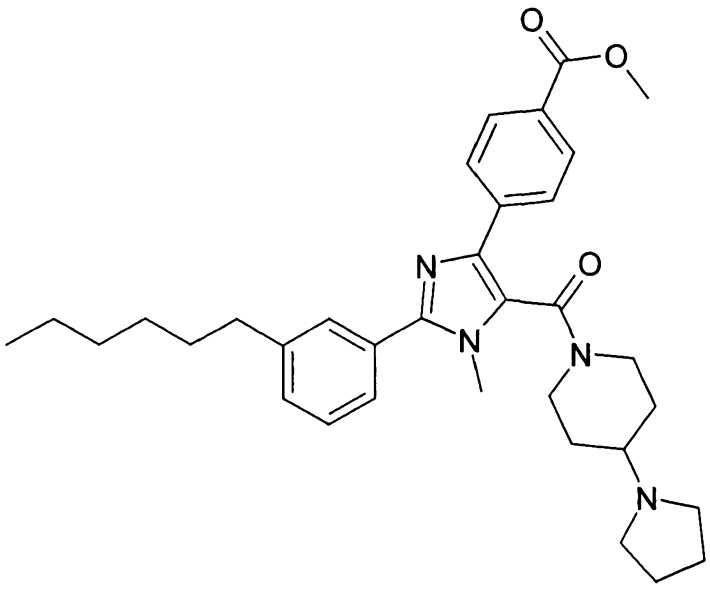
[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-吡啶-4-基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與吡啶-4-基-硼酸反應得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 500.3 (MH^+)。

實例10

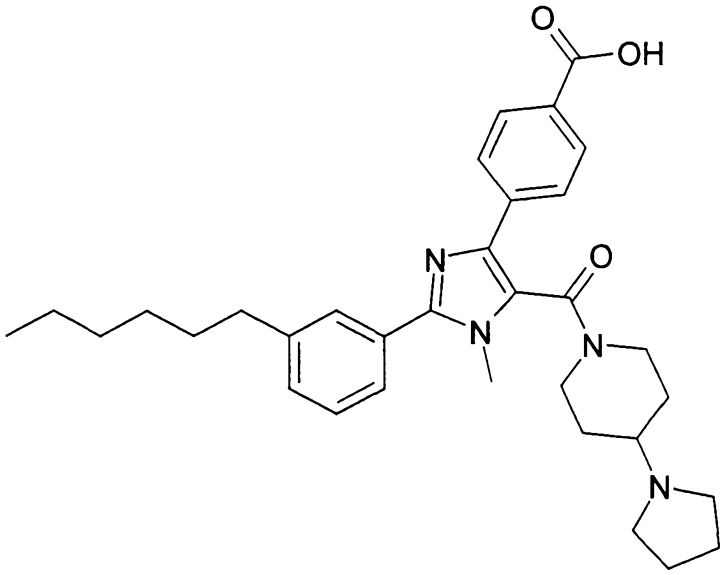
4-[2-(3-己基-苯基)-1-甲基-5-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-羰基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯甲酸甲酯



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與(4-甲氧基羰基苯基)硼酸反應得到呈淺棕色油狀之標題化合物。MS: 557.3 (MH^+)。

實例11

4-[2-(3-己基-苯基)-1-甲基-5-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-羰基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯甲酸

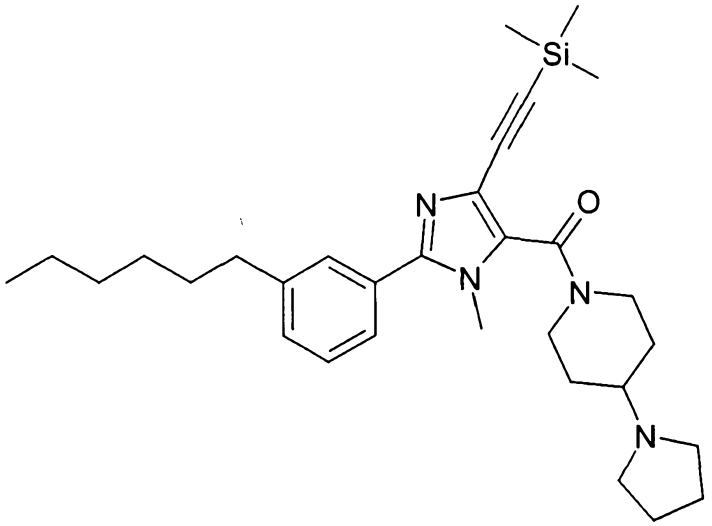


向0.15 g(0.27 mmol)4-[2-(3-己基-苯基)-1-甲基-5-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-羰基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯甲酸甲酯(實例10)於10 ml THF/MeOH 1:1中之溶液中逐滴添加0.67 ml(0.67 mmol)氫氧化鋰溶液(於水中1莫耳濃度)且將反應混合物加熱至50℃。10小時後，蒸發溶劑且將殘餘物傾入碎冰中，以HCl(於水中25%)酸化，且以CH_2Cl_2/2-丙醇4:1萃取兩次，將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至9:1)純化得到0.13

g(89%)呈淺棕色固體狀之標題化合物。MS: 541.2 ($[M-H]^-$)。

實例12

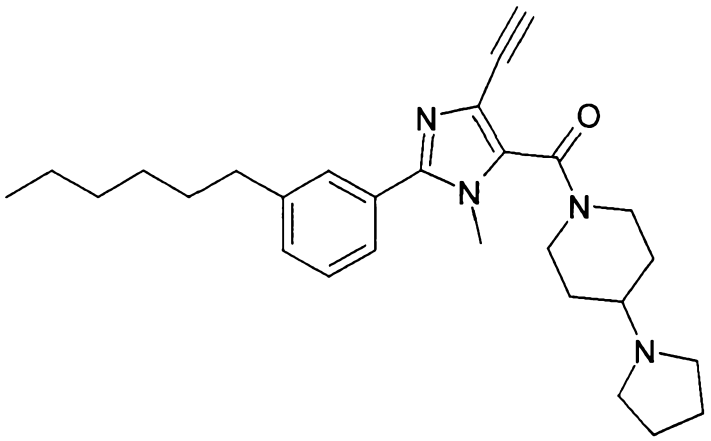
[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



向0.55 g(1.00 mmol)[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)、0.057 g(0.3 mmol)碘化銅(I)、0.117 g(0.1 mmol)肆-(三苯基膦)-鈀及1.134 g(3.00 mmol)碘化四丁基銨於10 ml DMF中之懸浮液中添加2.027 ml=1.471 g(14.5 mmol)Et_3N。在RT下攪拌30 min後，添加0.57 ml=0.394 g(4.0 mmol)三甲基矽烷基乙炔且將反應加熱至70℃歷時1小時且隨後冷卻至RT。接著將反應混合物傾入碎冰中且以EtOAc萃取兩次，將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至9:1)純化得到0.52(100%)呈棕色油狀之標題化合物。MS: 519.4 (MH^+)。

實例13

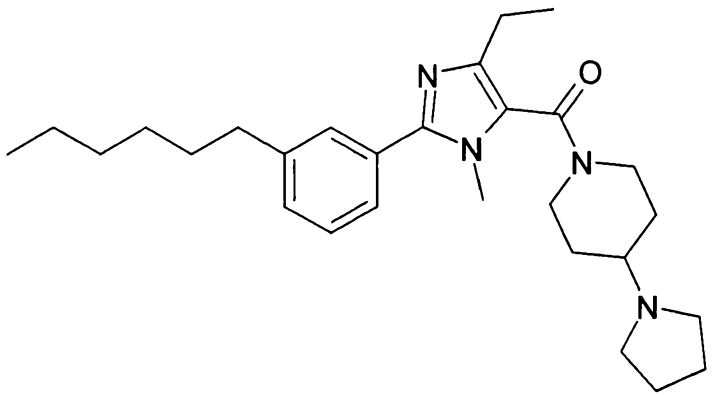
[5-乙炔基-2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



向0.52 g(1.00 mmol)[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例12)於10 ml EtOH:THF 5:1中之溶液中添加0.277 g(2.0 mmol)固體碳酸鉀且在RT下攪拌反應混合物18小時。接著將其傾入碎冰中，以HCl(水中25%)酸化，且以CH_2Cl_2萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至9:1)純化殘餘物得到0.27 g(60%)呈淺棕色固體狀之標題化合物。MS: 447.4 (MH^+)。

實例14

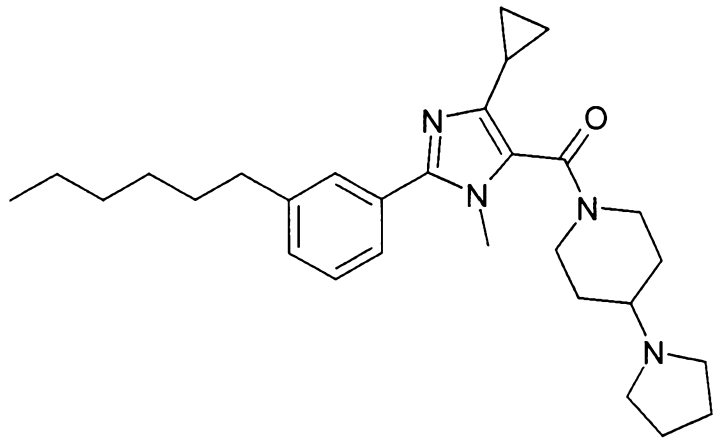
[5-乙基-2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



將0.13 g(0.29 mmol)[5-乙炔基-2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例13)於5 ml MeOH中之溶液以0.031 g(0.03 mmol)Pd-C(10%)處理且接著在RT下將反應混合物以H_2(1巴)氫化2小時。藉由過濾移除催化劑後，蒸發溶劑。以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至4:1)純化殘餘物得到0.12 g(92%)呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 451.1 (MH^+)。

實例15

[5-環丙基-2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

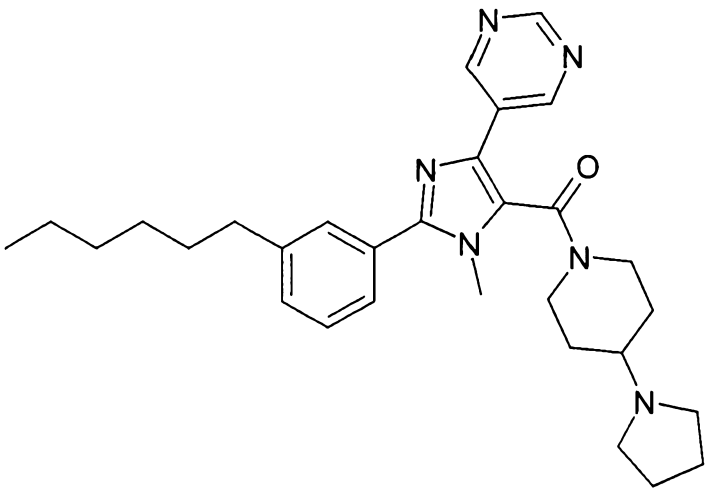


將0.275 g(0.50 mmol)[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-

咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)、0.086 g(1.0 mmol)環丙基硼酸及0.573 g(2.7 mmol)磷酸三鉀於10 ml甲苯中之懸浮液以0.30 ml水處理，隨後以0.031 g(0.11 mmol)三環己基膦及0.012 g(0.055 mmol)乙酸鈀處理。將此反應混合物加熱至100℃，在此溫度下攪拌18小時且隨後冷卻至RT。接著將反應混合物傾入碎冰中且以EtOAc萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至4:1)純化殘餘物得到0.077 g(33%)呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 463.4 (MH^+)。

實例16

[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-嘧啶-5-基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

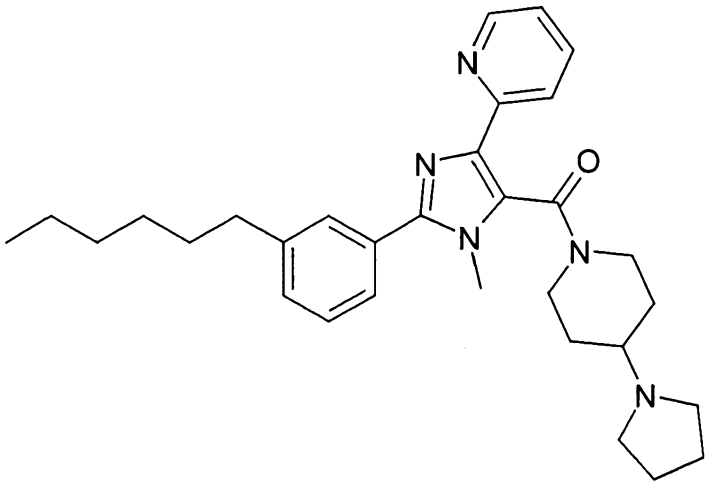


類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈淺黃色油狀之標題化

合物。MS: 501.3 (MH^+)。

實例17

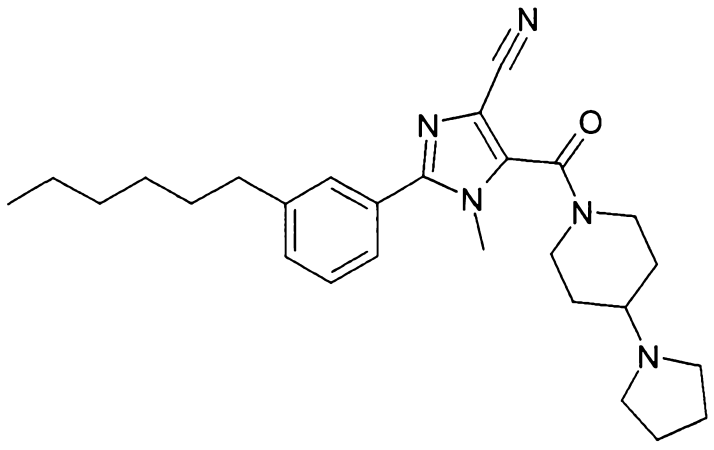
[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-吡啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與吡啶-2-基-硼酸反應得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 500.0 (MH^+)。

實例18

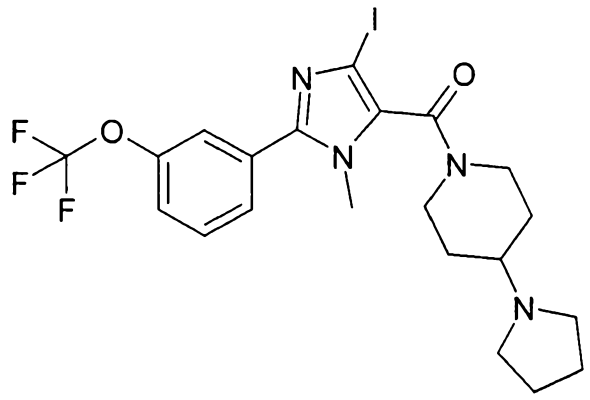
2-(3-己基-苯基)-1-甲基-5-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-羰基)-1*H*-咪唑-4-腈



將0.275 g(0.50 mmol)[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)於10 ml DMF中之溶液以0.118 g(1.0 mmol)氰化鋅及0.058 g(0.05 mmol)肆-(三苯基膦)-鈀處理。將此反應混合物加熱至150℃，在此溫度下攪拌8小時，且隨後冷卻至RT。接著將其傾入碎冰中，且以CH_2Cl_2萃取三次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 1:0至9:1)純化殘餘物得到0.18 g(81%)呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 448.2 (MH^+)。

實例19

[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

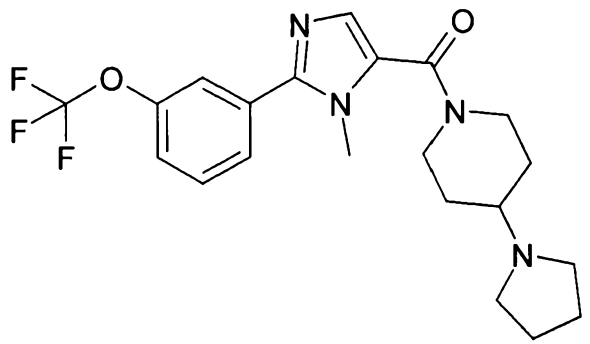


類似於關於中間物1B、1D-F所述之程序及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)將3-三氟甲氧基-苯甲醛轉化為2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑；ii)使2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑碘化得到4,5-二碘-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑；iii)使4,5-二碘-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑甲基化得到4,5-二碘-1-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-

1*H*-咪唑；iv)使4,5-二碘-1-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑羧化得到5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；v)使5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈淺黃色泡沫狀之標題化合物而獲得。MS: 549.1 (MH^+)。

實例20

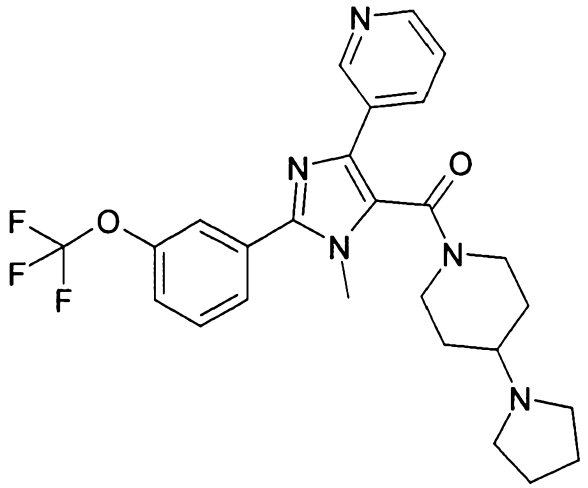
[3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例4所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例19)氫化得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物。MS: 423.2 (MH^+)。

實例21

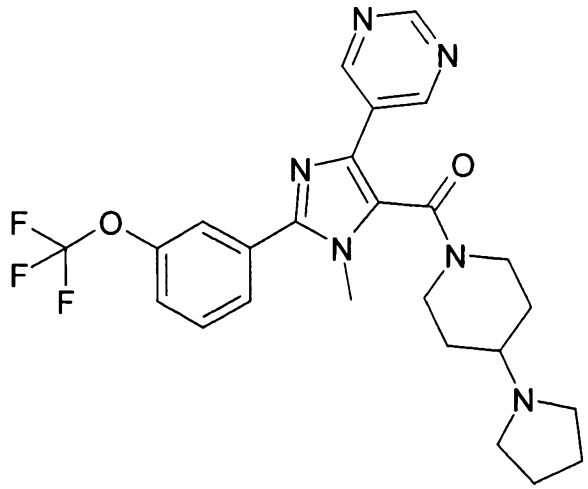
[3-甲基-5-吡啶-3-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例19)與吡啶-3-基-硼酸反應得到呈無色泡沫狀之標題化合物。MS: 500.1 (MH^+)。

實例22

[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

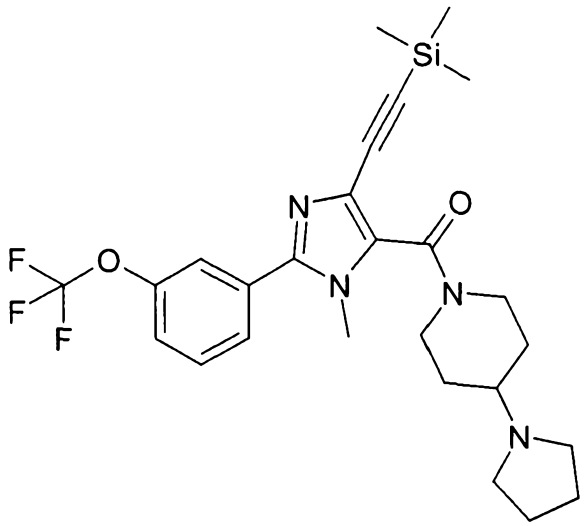


類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例19)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈無色泡沫狀

之標題化合物。MS: 501.1 (MH^+)。

實例23

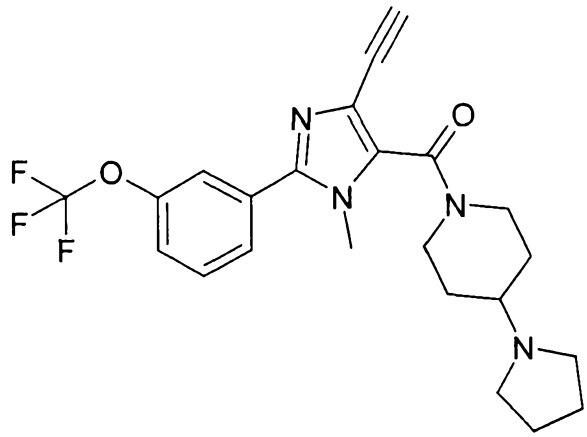
[3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-5-三甲基矽烷基乙炔基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例12所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例19)與三甲基矽烷基乙炔反應得到呈深棕色膠狀之標題化合物。MS: 519.2 (MH^+)。

實例24

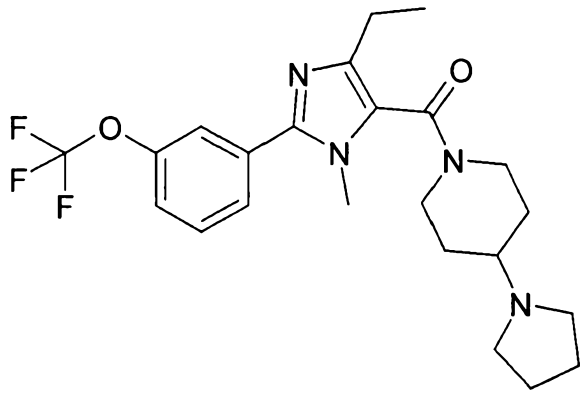
[5-乙炔基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例13所述之程序，使[3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-5-三甲基矽烷基乙炔基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例23)與碳酸鉀反應得到呈無色泡沫狀之標題化合物。MS: 447.2 (MH^+)。

實例25

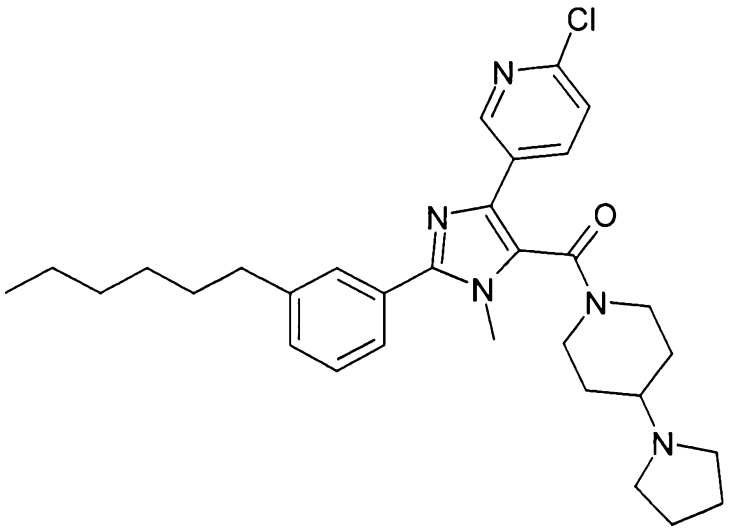
[5-乙基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例14所述之程序，使[5-乙炔基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例24)氫化得到呈淺黃色泡沫狀之標題化合物。MS: 451.2 (MH^+)。

實例26

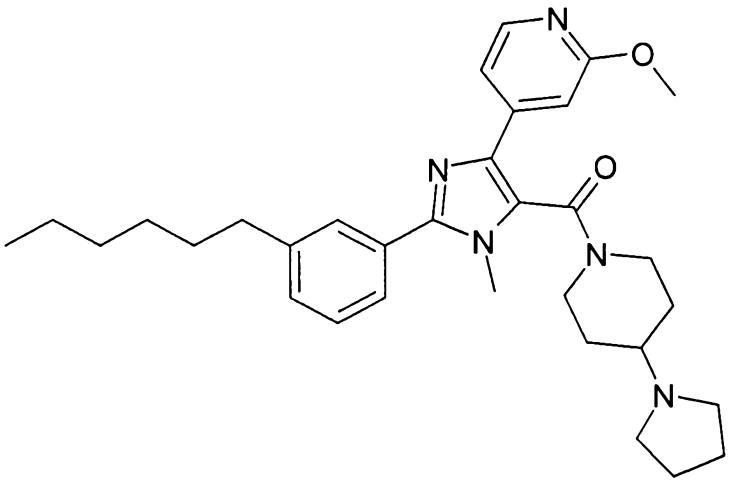
[5-(6-氯-吡啶-3-基)-2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與6-氯-吡啶-3-基-硼酸反應得到呈淺黃色膠狀之標題化合物。MS: 534.3 (MH^+, 1Cl)。

實例27

[2-(3-己基-苯基)-5-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

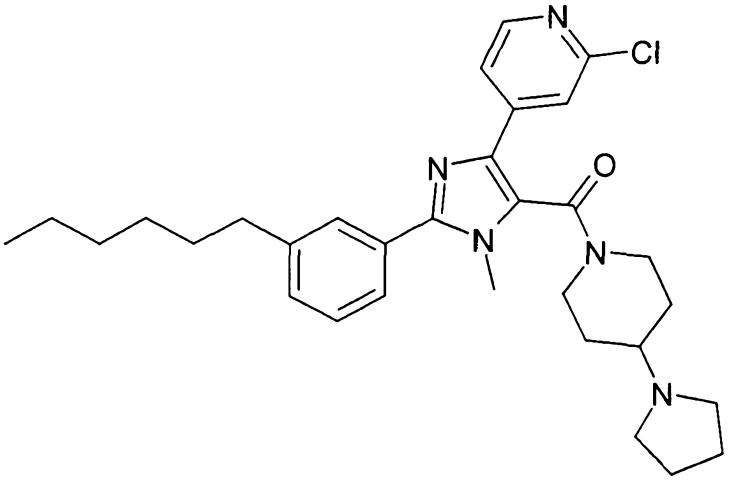


類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與2-甲氧基-吡啶-4-基-硼酸反應得到呈淺黃色膠狀

之標題化合物。MS: 530.3 (MH^+)。

實例28

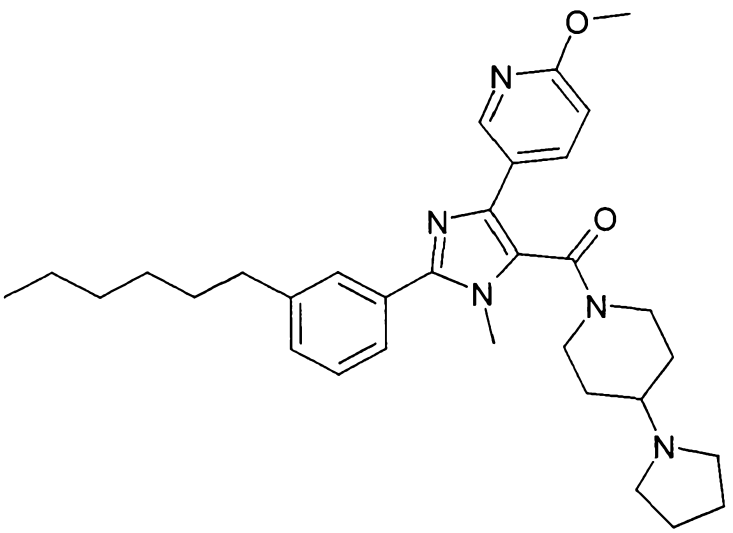
[5-(2-氯-吡啶-4-基)-2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與2-氯-吡啶-4-基-硼酸反應得到呈淺黃色膠狀之標題化合物。MS: 534.3 (MH^+, 1Cl)。

實例29

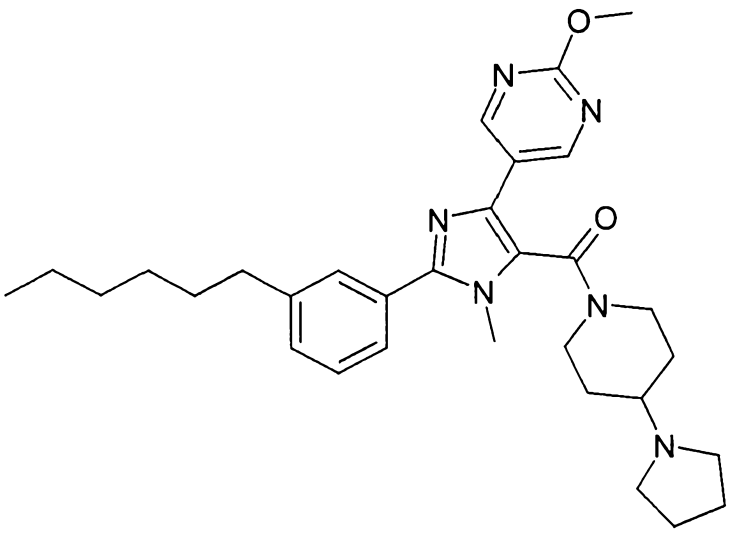
[2-(3-己基-苯基)-5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與6-甲氧基-吡啶-3-基-硼酸反應得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 530.3 (MH^+)。

實例30

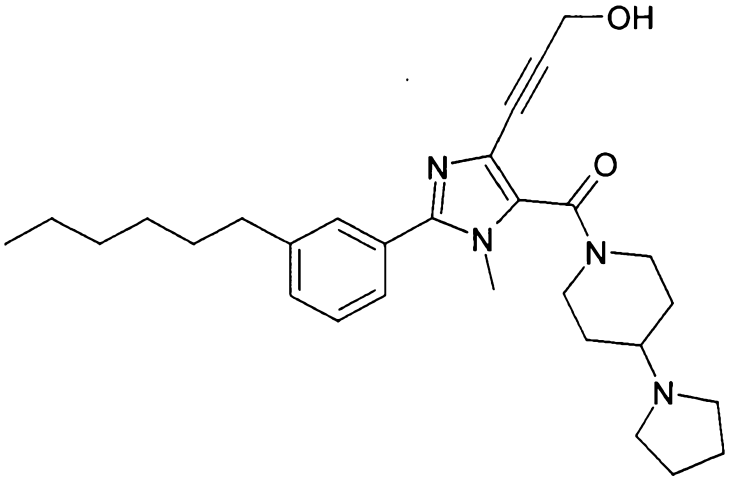
[2-(3-己基-苯基)-5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與2-甲氧基-嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈黃色油狀之標題化合物。MS: 531.5 (MH^+)。

實例31

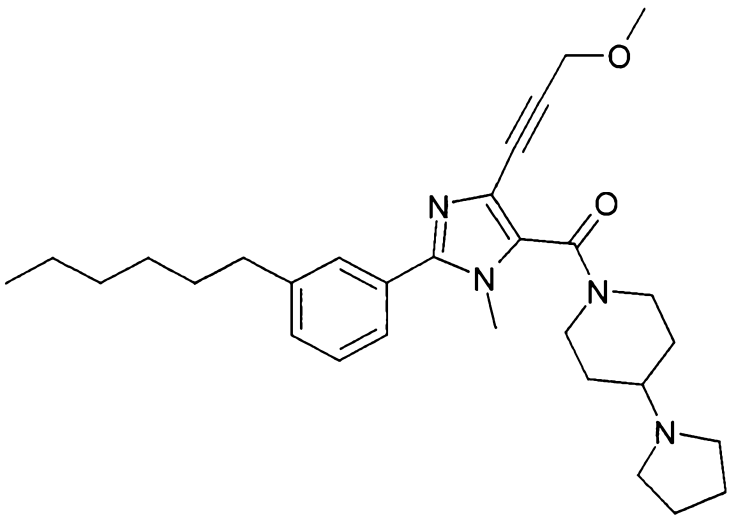
[2-(3-己基-苯基)-5-(3-羥基-丙-1-炔基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例12中所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與丙-2-炔-1-醇反應得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 477.3 (MH^+)。

實例32

[2-(3-己基-苯基)-5-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

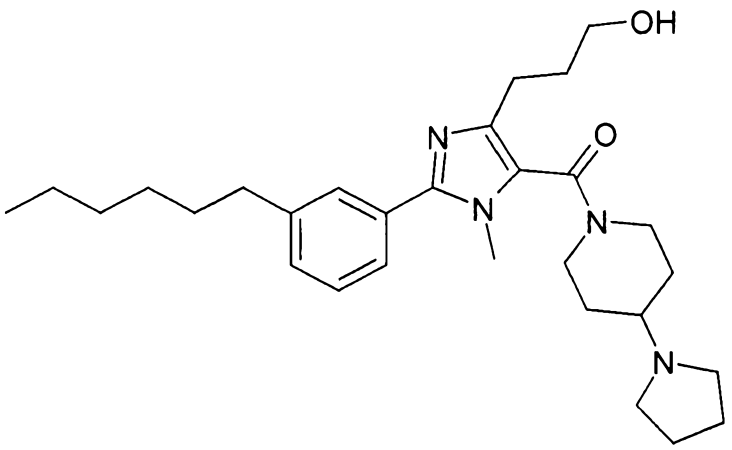


類似於關於實例12所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例2)與3-甲氧基-丙炔反應得到呈淺黃色油狀之標題化

合物。MS: 491.4 (MH^+)。

實例33

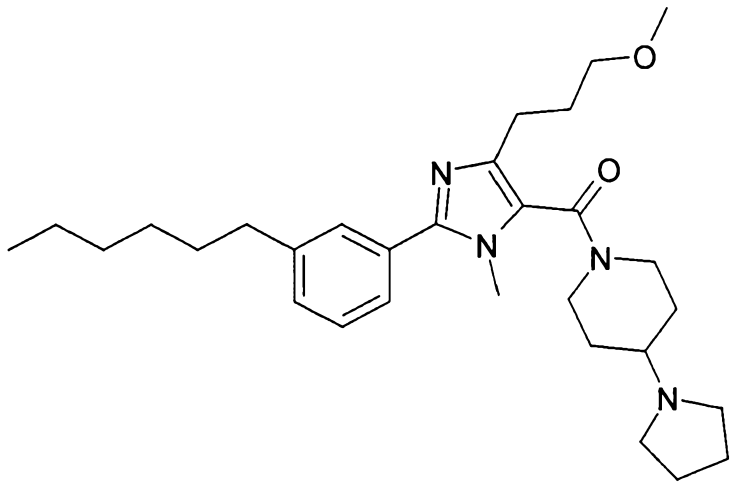
[2-(3-己基-苯基)-5-(3-羥基-丙基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例14所述之程序，使用氧化鉑作為催化劑，使[2-(3-己基-苯基)-5-(3-羥基-丙-1-炔基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例31)氫化得到呈黃色油狀之標題化合物。MS: 481.4 (MH^+)。

實例34

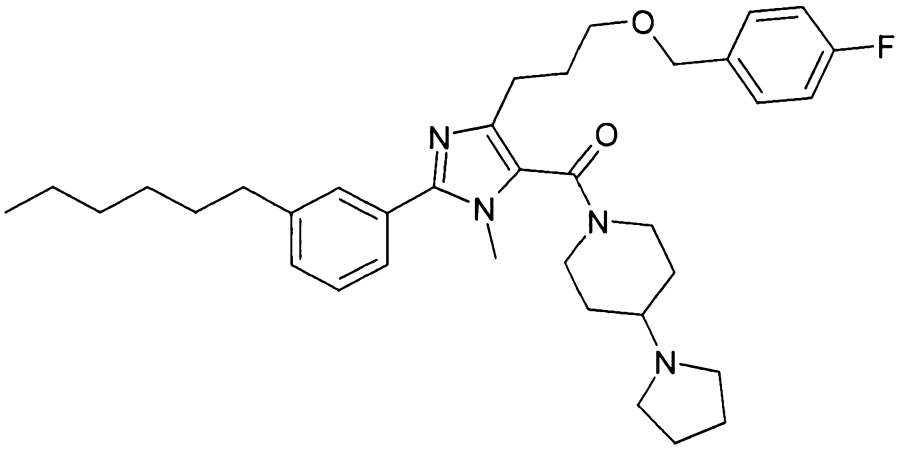
[2-(3-己基-苯基)-5-(3-甲氧基-丙基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例14所述之程序，使用氧化鉑作為催化劑使[2-(3-己基-苯基)-5-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例32)氫化得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 495.4 (MH^+)。

實例35

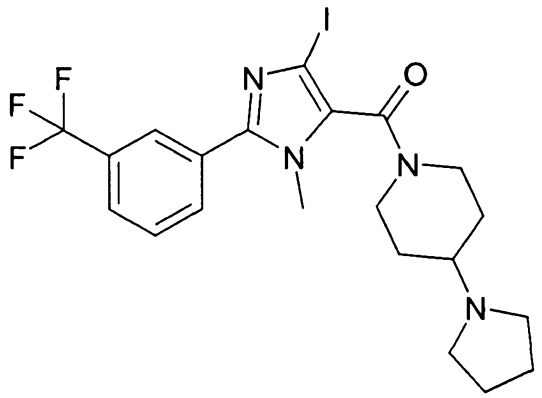
[5-[3-(4-氟-苄氧基)-丙基]-2-(3-己基-苯基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



在RT下將0.200 g(0.42 mmol)[2-(3-己基-苯基)-5-(3-羥基-丙基)-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例33)及0.107 ml=0.162 g(0.83 mmol)4-氟苄基溴於5.0 ml DMF中之溶液以0.036 g(0.83 mmol)氫化鈉(於礦物油中之55%分散液)處理。攪拌125小時後，將反應混合物傾入碎冰中且以CH_2Cl_2萃取兩次，將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 98:2至4:1)純化殘餘物得到0.063 g(26%)呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 589.0 (MH^+)。

實例36

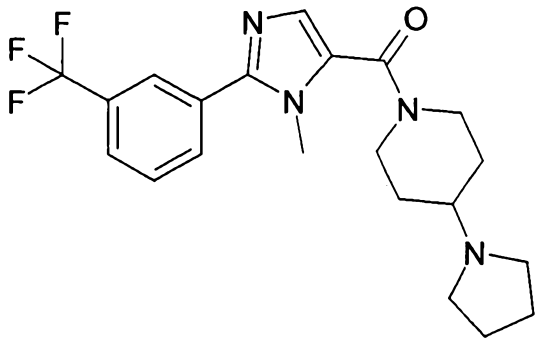
[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於中間物1B、1D-F所述之程序及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)使3-三氟甲基-苯甲醛轉化為2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；ii)使2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑碘化得到4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；iii)使4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑甲基化得到4,5-二碘-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；iv)使4,5-二碘-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑羧化得到5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；v)使5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈淺黃色泡沫狀之標題化合物來獲得。MS: 533.1 (MH^+)。

實例37

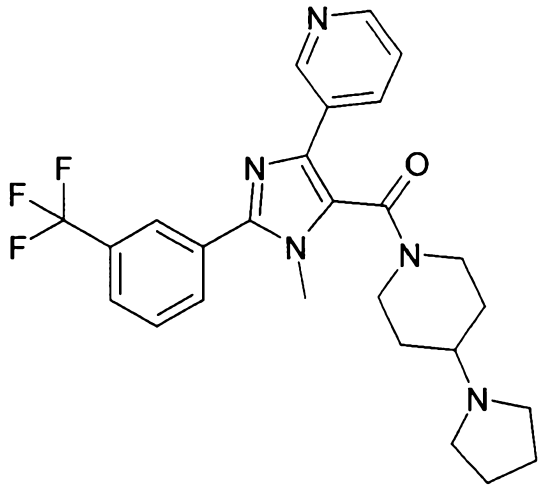
[3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例4所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例36)氫化得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 407.3 (MH^+)。

實例38

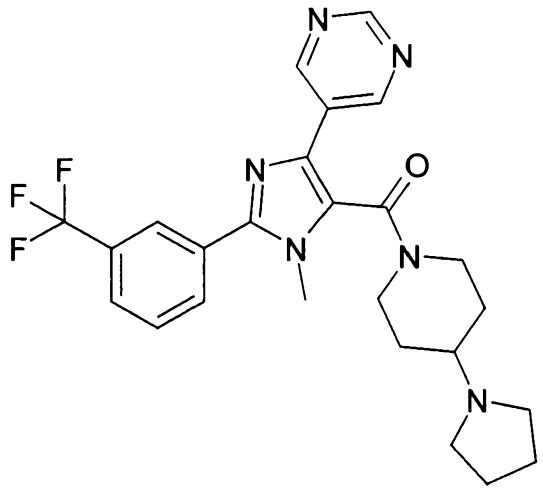
[3-甲基-5-吡啶-3-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例36)與吡啶-3-基-硼酸反應得到呈無色油狀之標題化合物。MS: 484.4 (MH^+)。

實例39

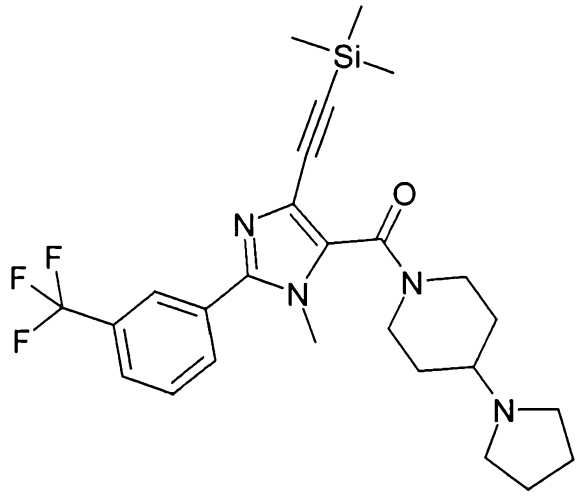
[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例36)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 485.3 (MH^+)。

實例40

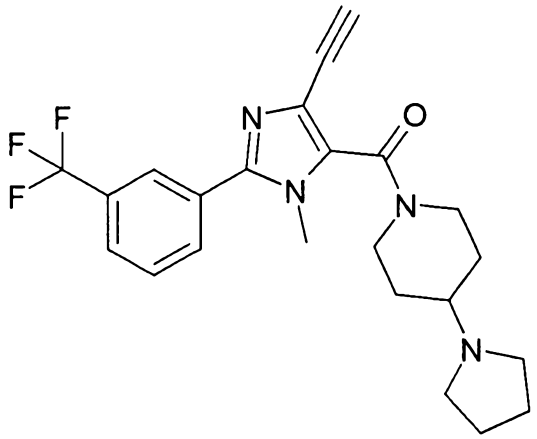
[3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-5-三甲基矽烷基乙炔基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例12所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例36)與三甲基矽烷基乙炔反應得到呈棕色油狀之標題化合物。MS: 503.3 (MH^+)。

實例41

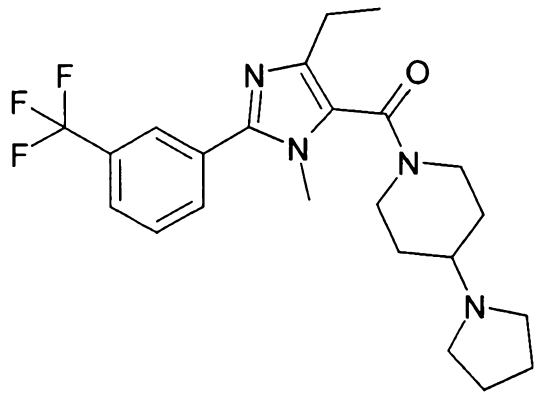
[5-乙炔基-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例13所述之程序，使[3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-5-三甲基矽烷基乙炔基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例40)與碳酸鉀反應得到呈黃色油狀之標題化合物。MS: 431.4 (MH^+)。

實例42

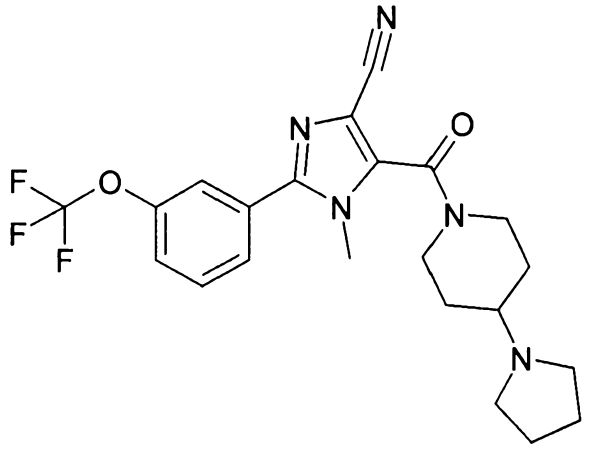
[5-乙基-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例14所述之程序，使用氧化鉑作為催化劑使[5-乙炔基-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例41)氫化得到呈黃色泡沫狀之標題化合物。MS: 435.3 (MH^+)。

實例43

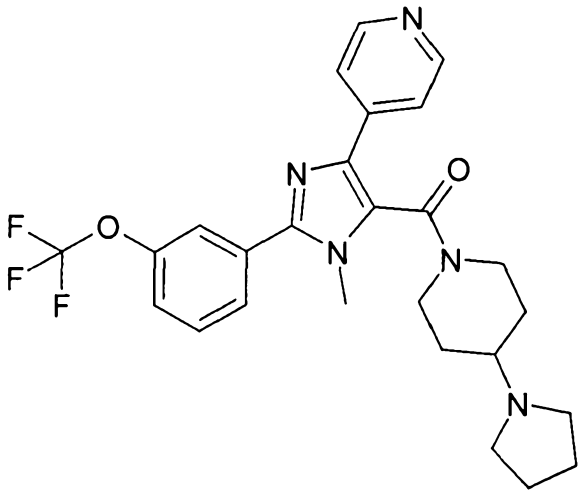
1-甲基-5-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-羰基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑-4-腈



類似於關於實例18所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例19)與於DMF中之氰化鋅及肆-(三苯基膦)-鈀反應得到呈無色泡沫狀之標題化合物。MS: 448.2 (MH^+)。

實例44

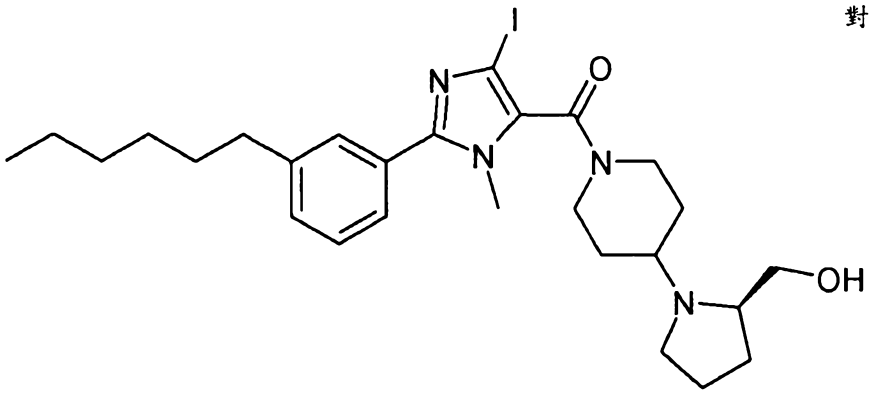
[3-甲基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例19)與吡啶-4-基-硼酸反應得到呈無色油狀之標題化合物。MS: 500.2 (MH^+)。

實例45

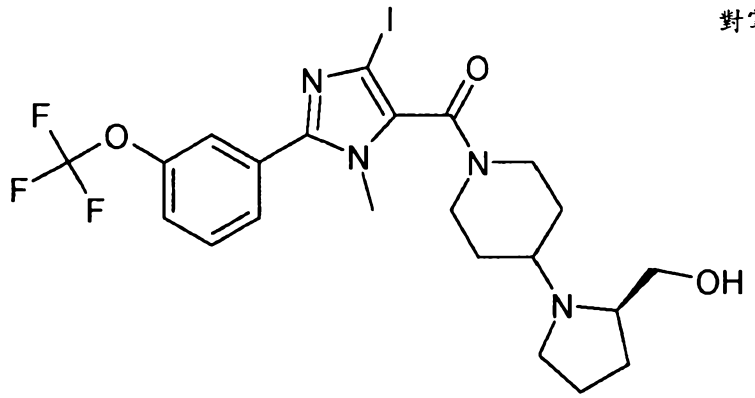
[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，由2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物1)及((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)得到呈淺紅色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 579.3 (MH^+)。

實例46

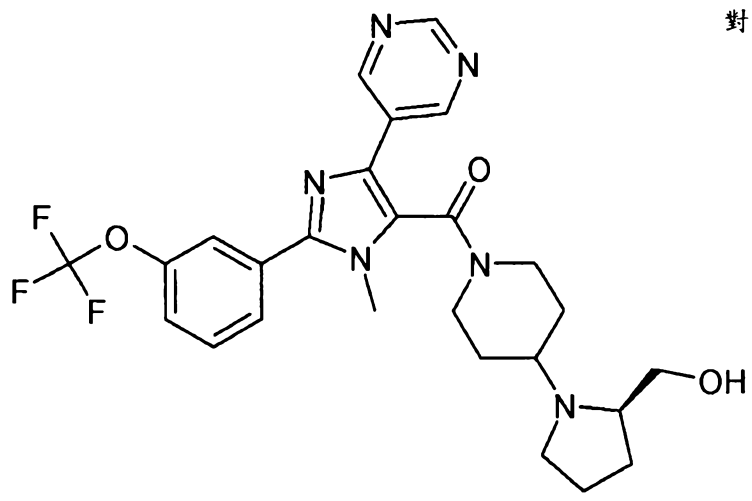
[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，由5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(實例19)及((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)得到呈淺紅色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 579.3 (MH^+)。

實例47

[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮

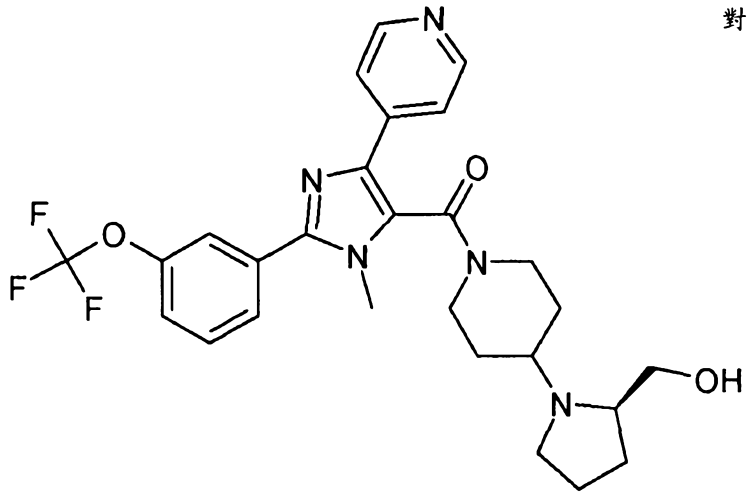


類似於關於實例7所述之程序，使[4-((R)-2-羥基甲基-吡

咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮(實例46)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 531.3 (MH^+)。

實例48

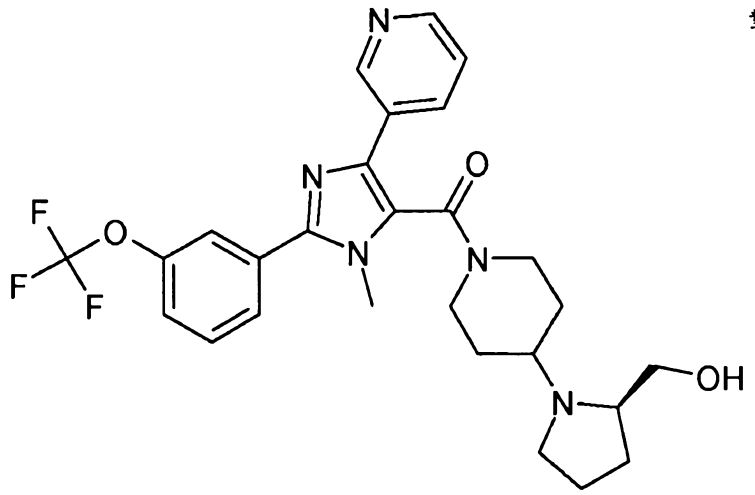
[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[3-甲基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮(實例46)與吡啶-4-基-硼酸反應得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 530.2 (MH^+)。

實例49

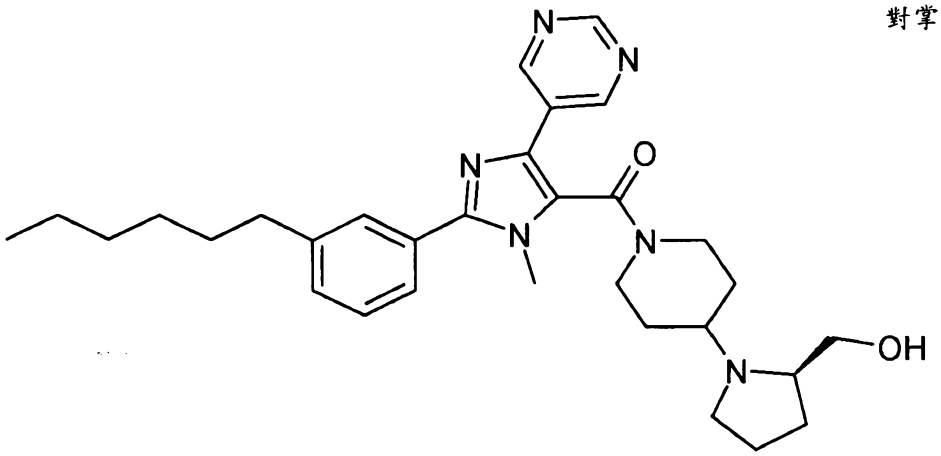
[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[3-甲基-5-吡啶-3-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮(實例46)與吡啶-3-基-硼酸反應得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物。MS: 530.3 (MH^+)。

實例50

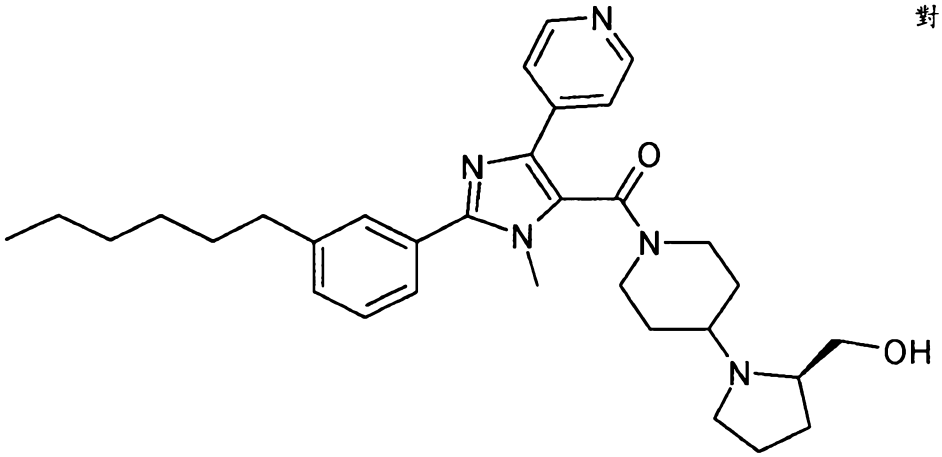
[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-嘧啶-5-基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮(實例45)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 531.3 (MH^+)。

實例51

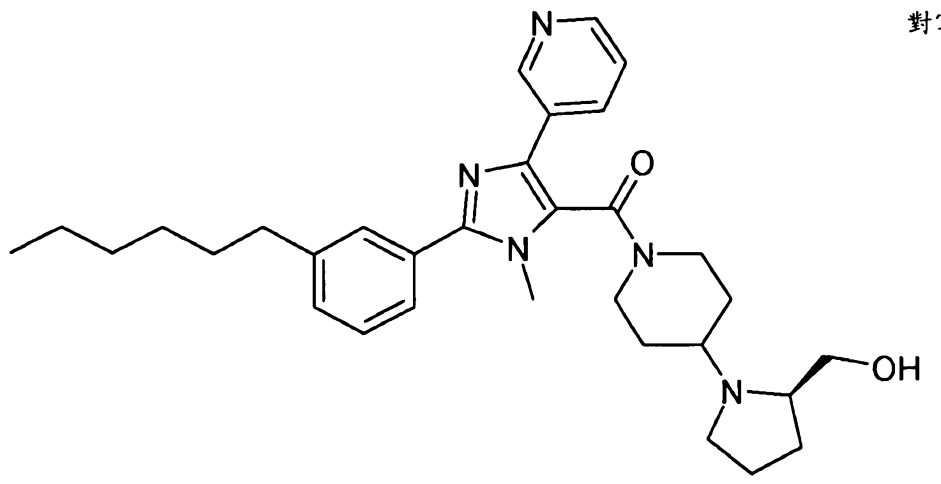
[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-吡啶-4-基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮(實例45)與吡啶-4-基-硼酸反應得到呈淺黃色油狀之標題化合物。MS: 530.2 (MH^+)。

實例52

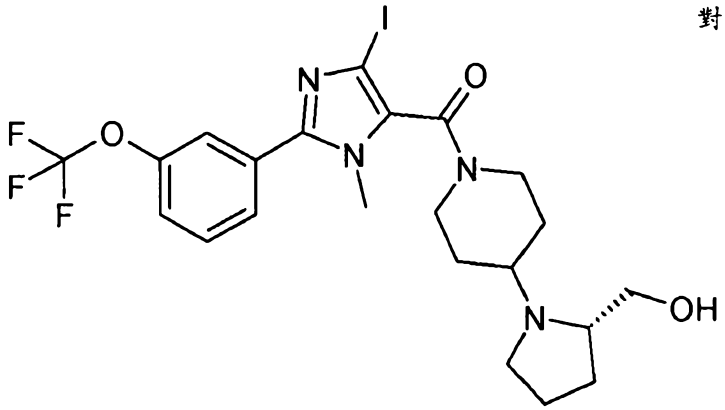
[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-吡啶-3-基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮(實例45)與吡啶-3-基-硼酸反應得到呈淺棕色油狀之標題化合物。MS: 530.3 (MH^+)。

實例53

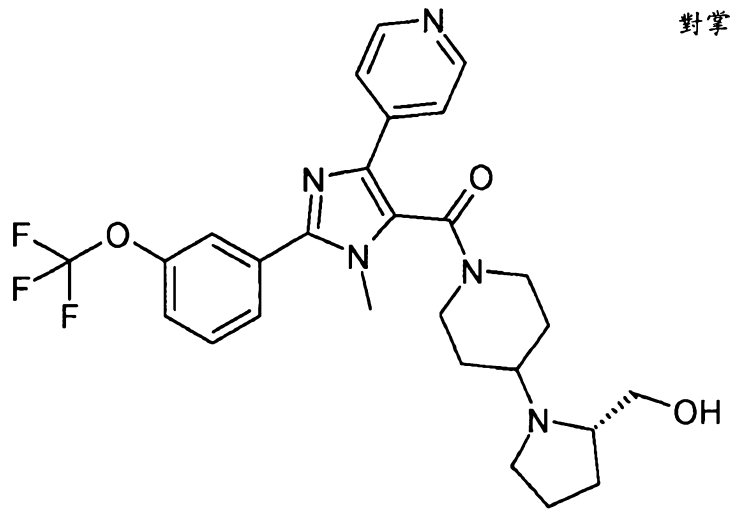
[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，由5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(實例19)與((S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽[如關於((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)所述，但由(S)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇起始製備]得到呈棕色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 579.1 (MH^+)。

實例54

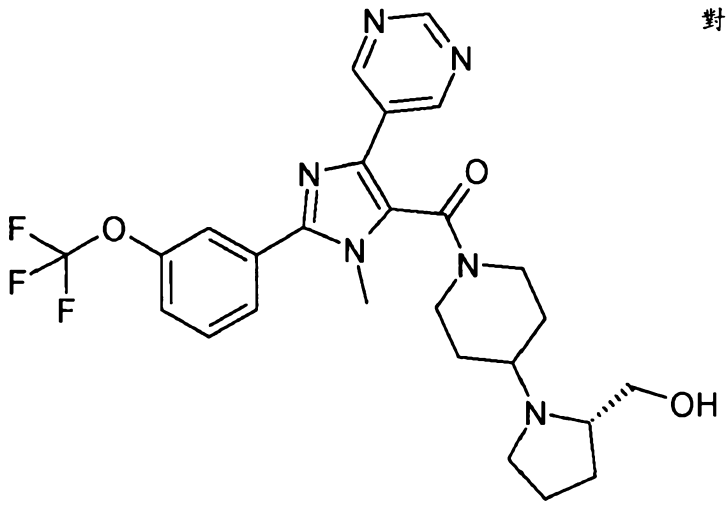
[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[3-甲基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮(實例53)與吡啶-4-基-醋酸反應得到呈無色泡沫狀之標題化合物。MS: 530.1 (MH^+)。

實例55

[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮

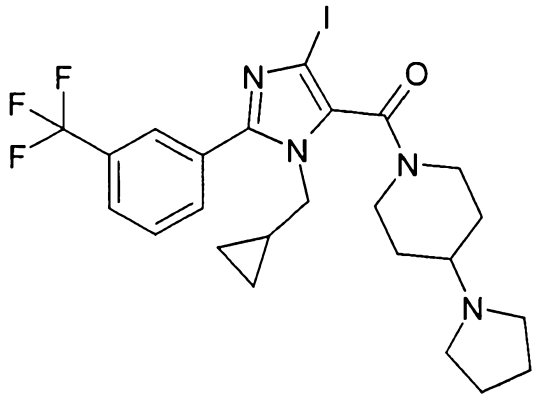


類似於關於實例7所述之程序，使[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯

基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮(實例53)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈淺棕色油狀之標題化合物。MS: 531.1 (MH^+)。

實例56

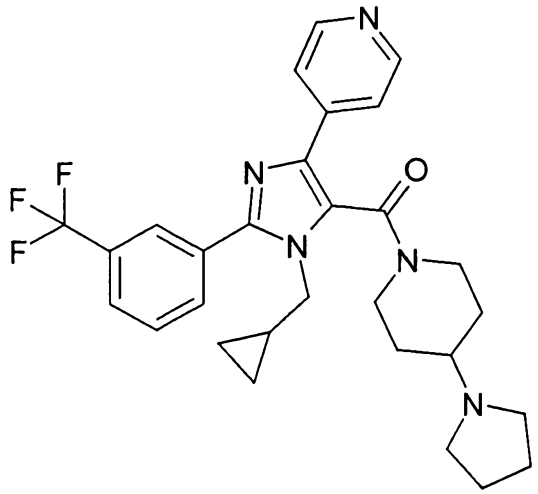
[3-環丙基甲基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於中間物1F所述之程序及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)使1-環丙基甲基-4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑(中間物3)羧化得到3-環丙基甲基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；ii)使3-環丙基甲基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈淺黃色固體狀之標題化合物而獲得。MS: 573.2 (MH^+)。

實例57

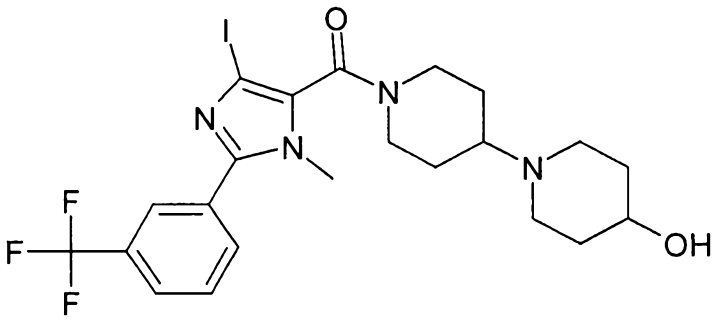
[3-環丙基甲基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[3-環丙基甲基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例56)與吡啶-4-基-硼酸反應得到呈淺黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 524.5 (MH^+)。

實例58

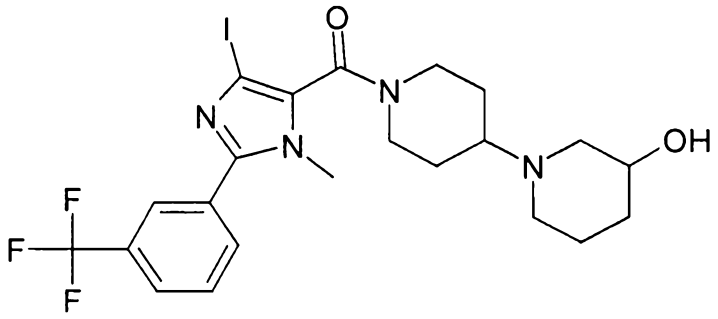
(4-羥基-[1,4']聯哌啶基-1'-基)-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，使5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(實例36)與[1,4']聯哌啶基-4-醇偶合得到呈淺紅色固體狀之標題化合物。MS: 563.2 (MH^+)。

實例59

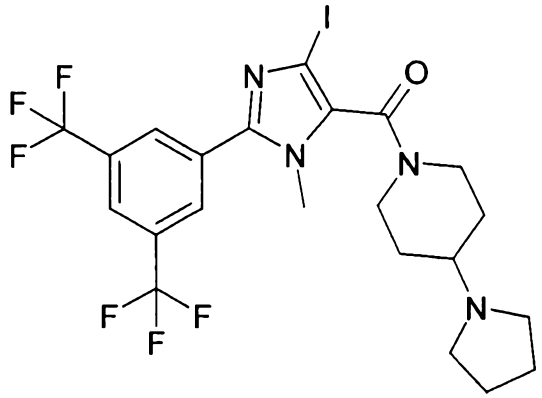
(外消旋)-(3-羥基-[1,4']聯哌啶基-1'-基)-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，使5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(實例36)與(外消旋)-[1,4']聯哌啶基-3-醇偶合得到呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 563.2 (MH^+)。

實例60

[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

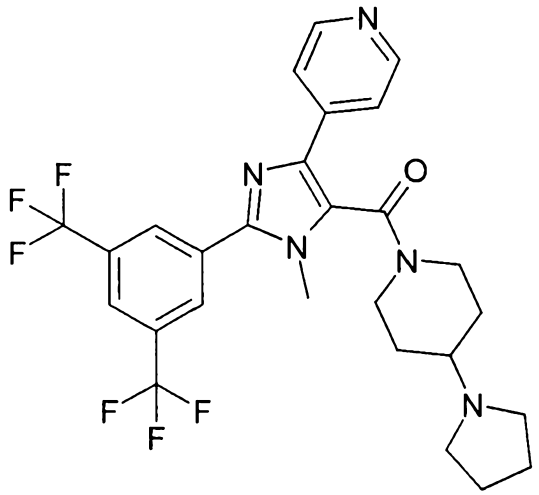


類似於關於中間物1B、1D-F所述之程序，及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)將3,5-雙-三氟甲基-苯甲醛轉化為2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；ii)將2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑碘化為2-(3,5-雙-三氟甲基-苯

基)-4,5-二碘-1*H*-咪唑；iii)使2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-4,5-二碘-1*H*-咪唑甲基化得到2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-4,5-二碘-1-甲基-1*H*-咪唑；iv)使2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-4,5-二碘-1-甲基-1*H*-咪唑羧化得到2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸；v)使2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈淺棕色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 601.1 (MH^+)。

實例61

[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-吡啶-4-基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

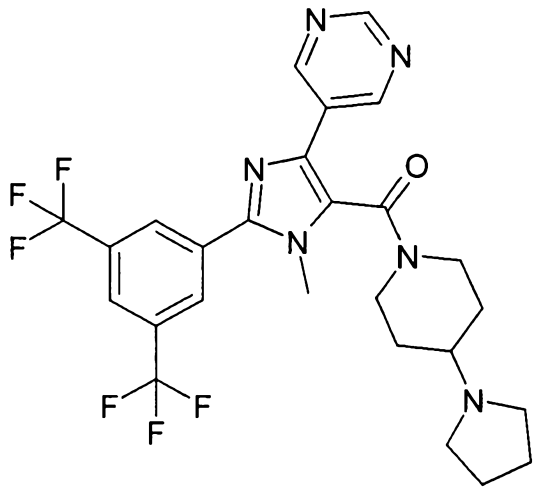


類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例60)與吡啶-4-基-硼酸反應得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 552.1 (MH^+)。

實例62

[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-嘧啶-5-基-3*H*-咪唑-

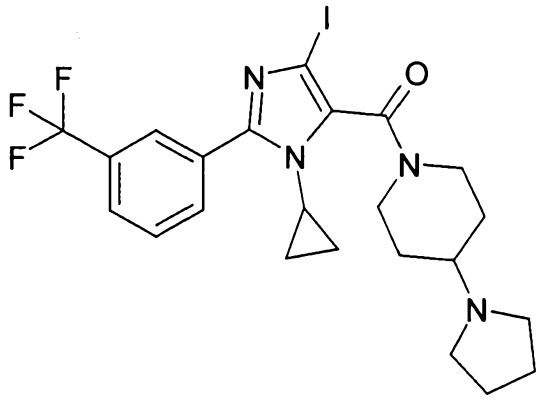
4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例60)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 553.1 (MH^+)。

實例63

[3-環丙基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

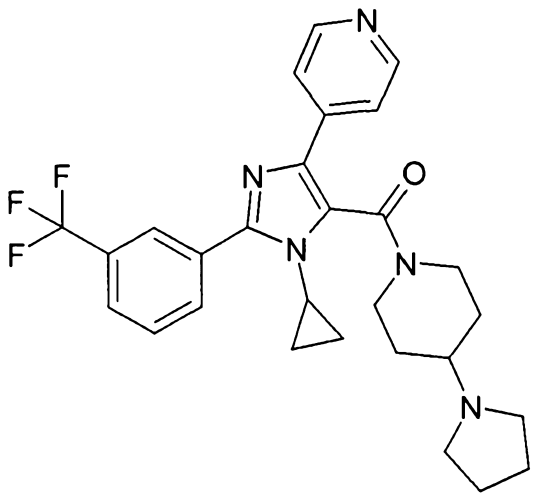


類似於關於中間物1F所述之程序及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)使1-環丙基-4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑(中間物4)羧化得到3-環丙基-5-碘-2-(3-

三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；ii)使3-環丙基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物來獲得。MS: 559.2 (MH^+)。

實例64

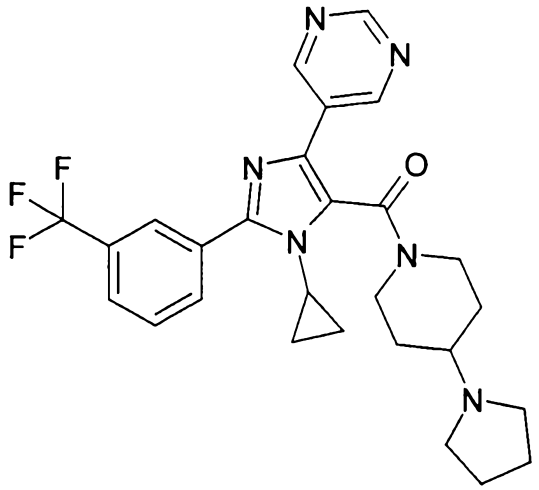
[3-環丙基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[3-環丙基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例63)與吡啶-4-基-硼酸反應得到呈淺棕色油狀之標題化合物。MS: 510.3 (MH^+)。

實例65

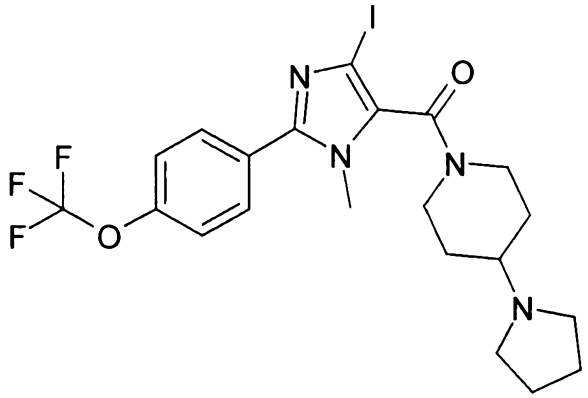
[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[3-環丙基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例63)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈淺黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 511.2 (MH^+)。

實例66

[5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

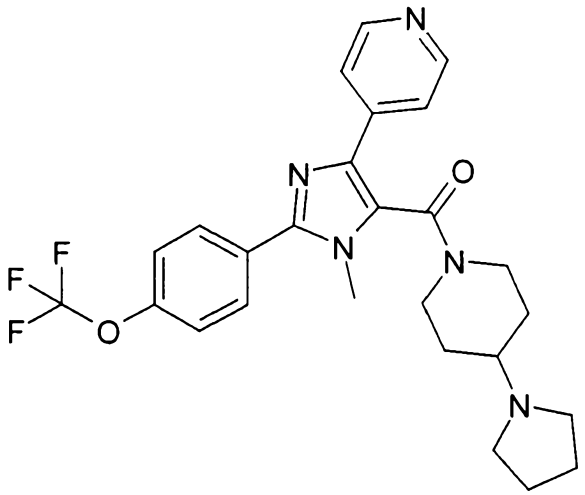


類似於關於中間物1B、1D-F所述之程序及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)使4-三氟甲氧基-苯甲醛轉化為2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑；ii)使2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑碘化為4,5-二碘-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-

1*H*-咪唑；iii)使4,5-二碘-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑甲基化得到4,5-二碘-1-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑；iv)使4,5-二碘-1-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑羧化得到5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；v)使5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 549.3 (MH^+)。

實例67

[3-甲基-5-吡啶-4-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

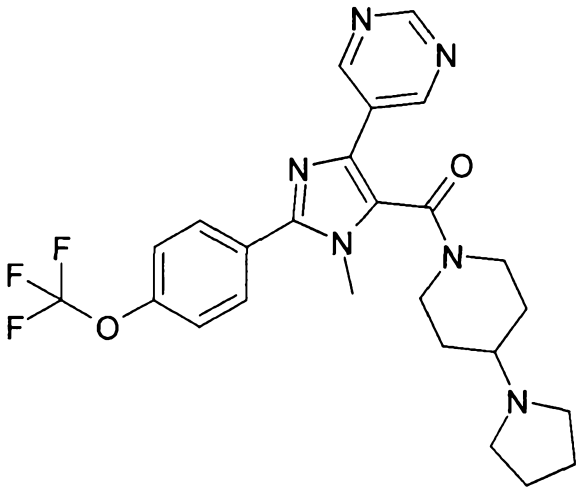


類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例66)與吡啶-4-基-硼酸反應得到呈淺棕色固體狀之標題化合物。MS: 500.2 (MH^+)。

實例68

[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-

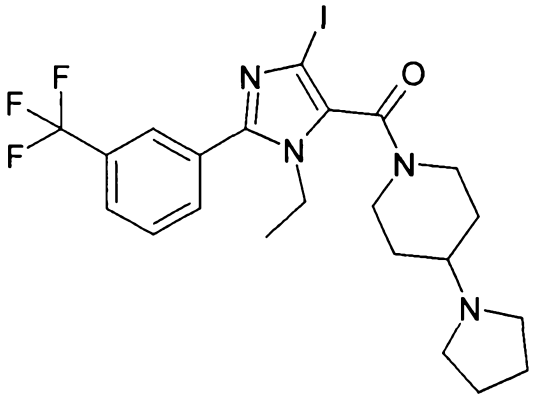
基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例66)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 501.1 (MH^+)。

實例69

[3-乙基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

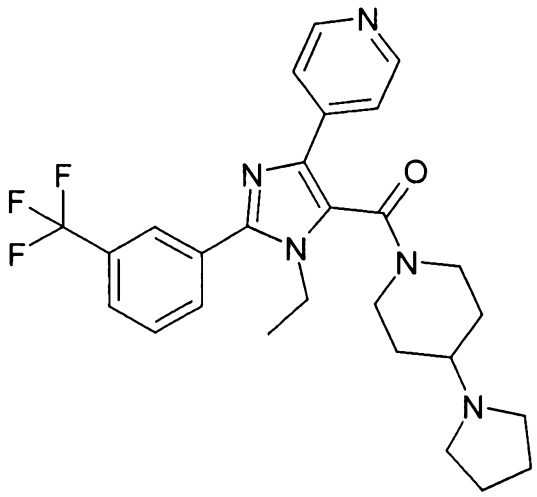


類似於關於中間物3、中間物1F所述之程序及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)使4,5-二碘-2-(3-三氟甲

基-苯基)-1*H*-咪唑烷基化得到1-乙基-4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；ii)使1-乙基-4,5-二碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑羧化得到3-乙基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；iii)使3-乙基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈灰白色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 547.1 (MH^+)。

實例70

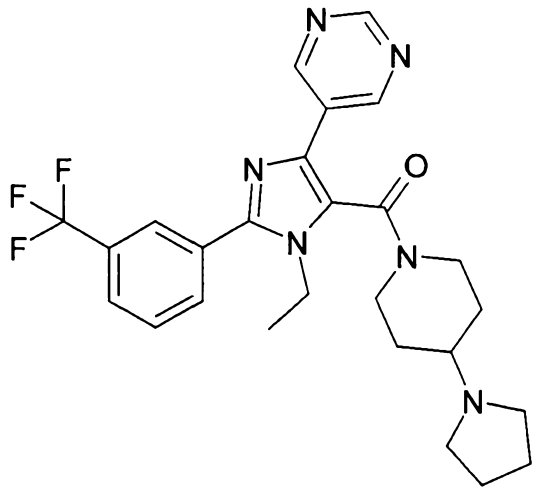
[3-乙基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[3-乙基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例69)與吡啶-4-基-硼酸反應得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 498.1 (MH^+)。

實例71

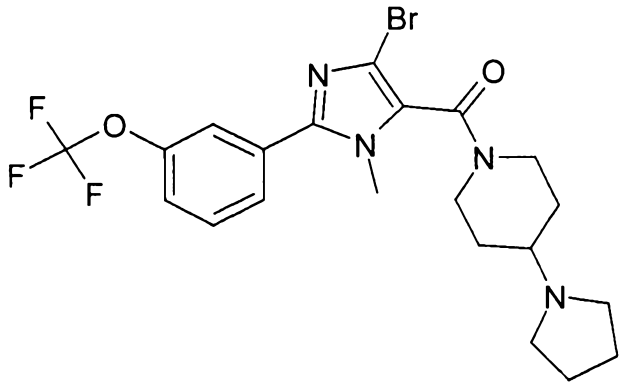
[3-乙基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[3-乙基-5-碘-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例69)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 499.2 (MH^+)。

實例72

[5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

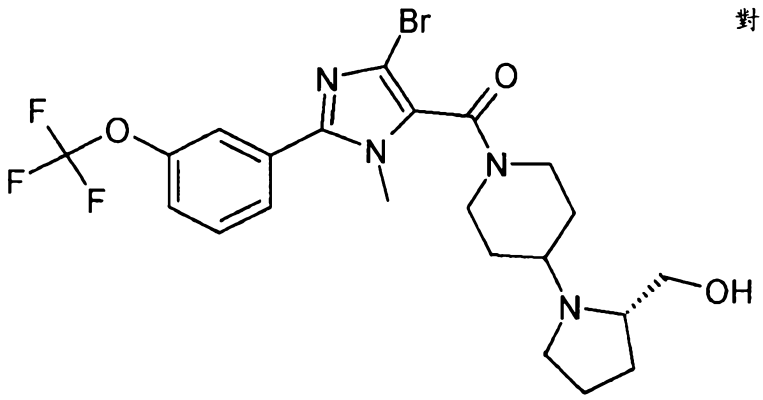


類似於關於中間物1E及1F所述之程序及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)以甲基碘使4,5-二溴-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑(中間物5)烷基化得到4,5-二溴-1-

甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑；ii)使4,5-二溴-1-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑羧化得到5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；iii)使5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 501.0 (MH^+, 1Br)。

實例73

[5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮



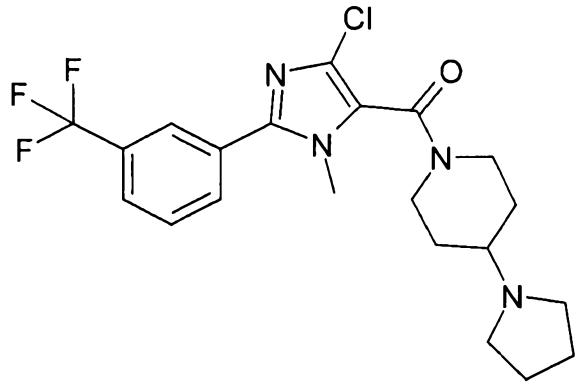
對掌性

將0.15 g(0.24 mmol)苯甲酸(S)-1-{1-[5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-羰基]-哌啶-4-基}-吡咯啶-2-基甲酯[類似於關於實例2所述之程序，由5-溴-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(實例72)及苯甲酸(S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基甲酯(中間物6C)製備]於10 ml THF / MeOH 1:1中之溶液以0.59 ml(0.59 mmol)LiOH溶液(於H_2O中1.0莫耳濃度)處理且將混合物在RT下攪拌20小時。接著將其傾入碎冰中，以HCl(1.0 N)酸化且以EtOAc萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸

發。以急驟管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 98:2至4:1)純化殘餘物得到0.128 g(定量)呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 531.0 (MH^+, 1Br)。

實例74

[5-氯-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

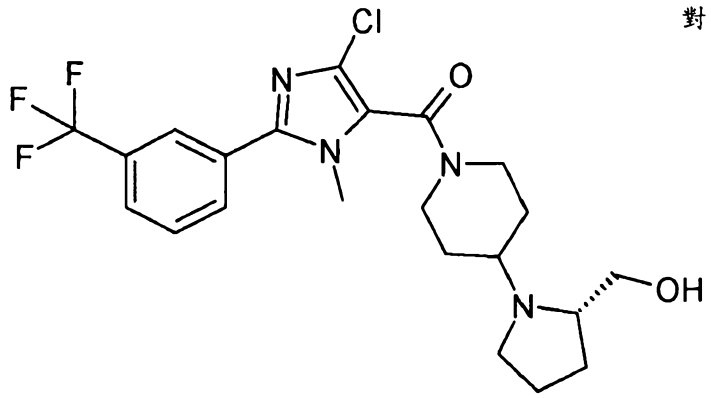


類似於關於實例7，關於中間物1F及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由以下反應序列獲得：i)2-溴-4,5-二氯-1-甲基-1*H*-咪唑[Ali, A.; Napolitano, J. M.; Deng, Q.; Lu, Z.; Sinclair, P. J.; Taylor, G. E.; Thompson, Ch. F.; Quraishi, N.; Smith, C. J.; Hunt, J. A.; Dowst, A. A.; Chen, Y-H.; Li, H. *PCT Int. Appl.* (2006), 288 pp., WO 2006014413 A1]與3-三氟甲基-苯基硼酸之*Suzuki*反應得到4,5-二氯-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；ii)使4,5-二氯-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑羧化得到5-氯-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；iii)使5-氯-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈灰白色固體狀之標題化合物。MS:

441.3 (MH^+, 1Cl)。

實例75

[5-氯-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮

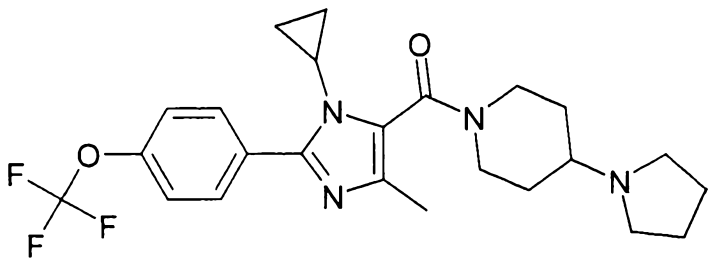


對掌性

類似於關於實例73之程序，將苯甲酸(S)-1-{1-[5-氯-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-羰基]-哌啶-4-基}-吡咯啶-2-基甲酯[類似於關於實例2所述之程序由5-氯-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(實例74)及苯甲酸(S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基甲酯(中間物6C)製備]皂化得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 471.2 (MH^+, 1Cl)。

實例76

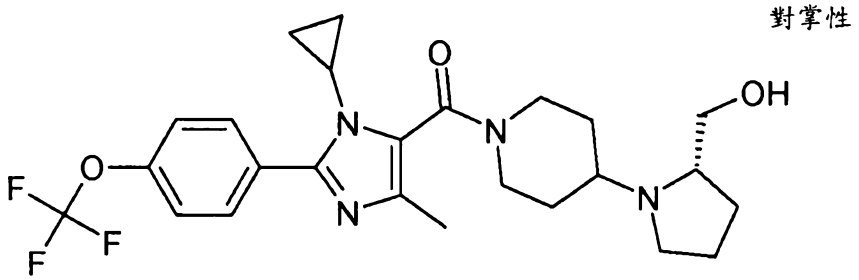
[3-環丙基-5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物7)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 463.3 (MH^+)。

實例77

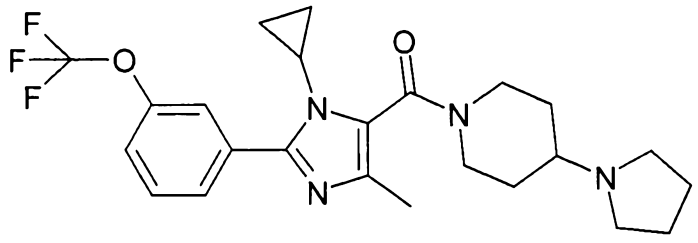
[3-環丙基-5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物7)與((S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽[如關於((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)所述，但由(S)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇起始製備]偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 493.3 (MH^+)。

實例78

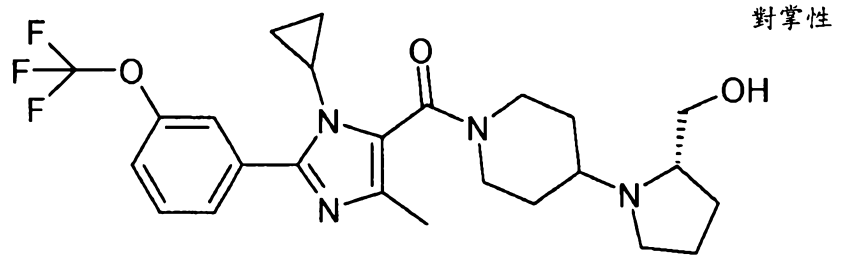
[3-環丙基-5-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(類似於關於製備中間物7所述之序列，但在步驟7B中使用3-三氟甲氧基-苯甲醯氯替代4-三氟甲氧基-苯甲醯氯而製備)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 463.3 (MH^+)。

實例79

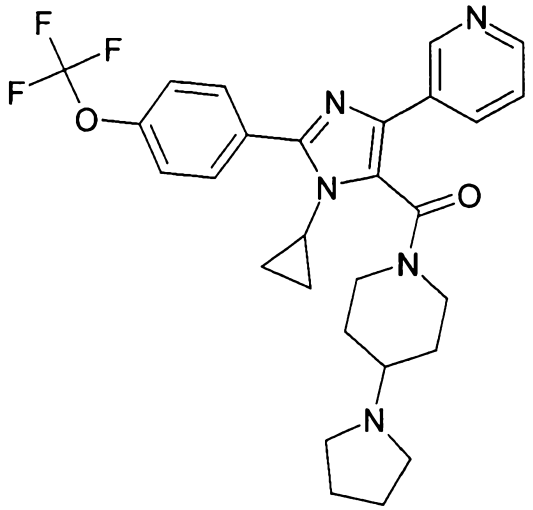
[3-環丙基-5-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(參見實例78)與((S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽[如關於((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)所述，但由(S)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇起始製備]偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 493.3 (MH^+)。

實例80

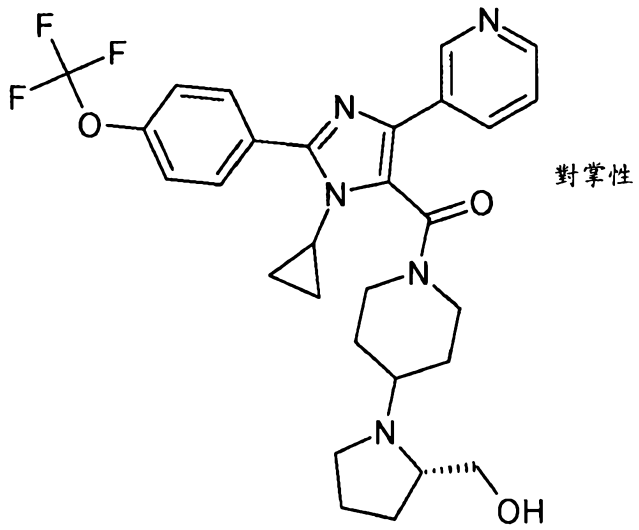
[3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸鈉鹽(中間物8)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 526.4 (MH^+)。

實例81

[3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮

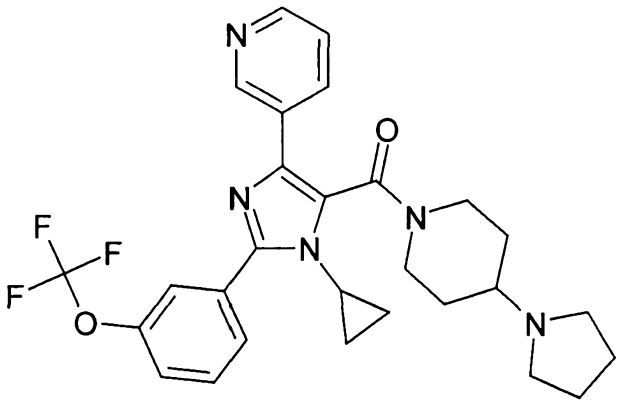


類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲

酸鈉鹽(中間物8)與((S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽[如關於((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)所述，但由(S)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇起始製備]偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 556.4 (MH^+)。

實例82

[3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

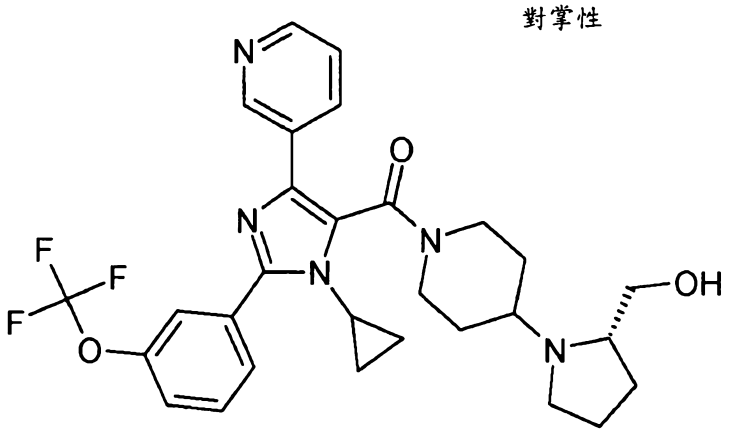


類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸鈉鹽(類似於關於中間物8之製備所述之序列，但在步驟8A中使用[環丙基-(3-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯替代[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯來製備)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 526.4 (MH^+)。

實例83

[3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮

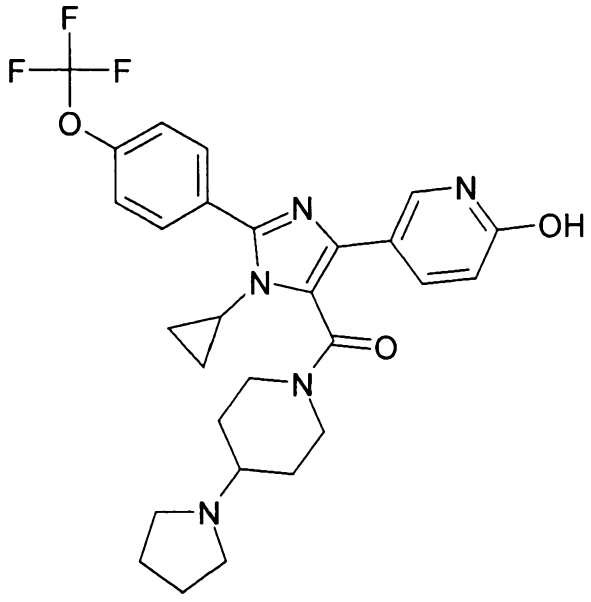
對掌性



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸鈉鹽(參見實例82)與((S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽[如關於((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)所述，但由(S)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇起始製備]偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 556.4 (MH^+)。

實例84

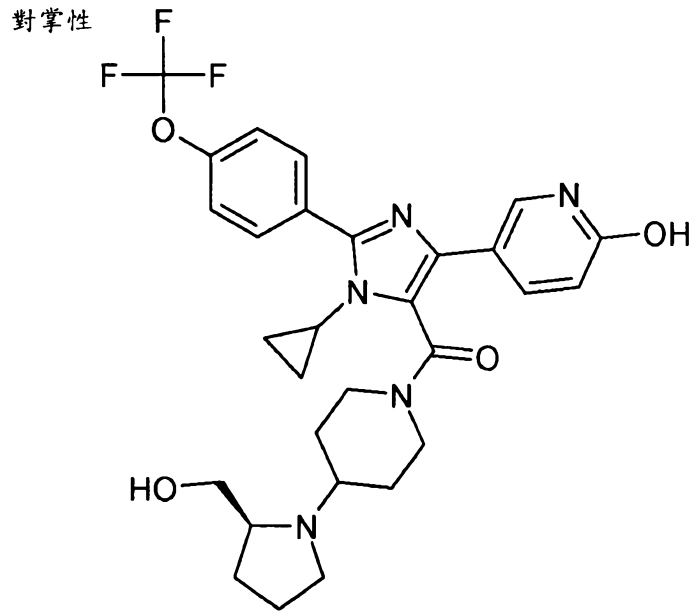
[3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物9)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 542.4 (MH^+)。

實例85

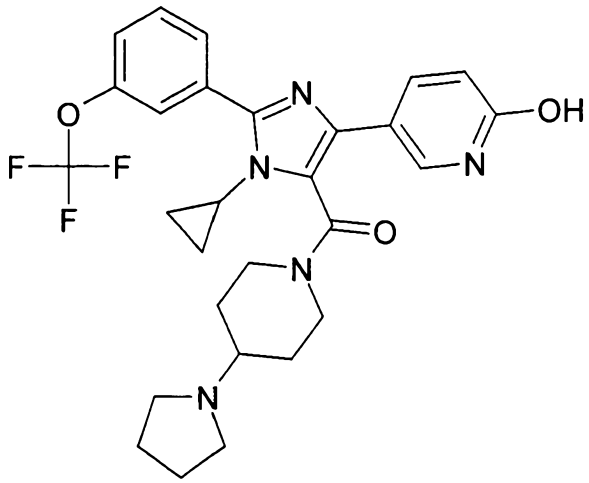
[3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物9)與((S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽[如關於((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)所述，但由(S)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇起始製備]偶合得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 572.4 (MH^+)。

實例86

[3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

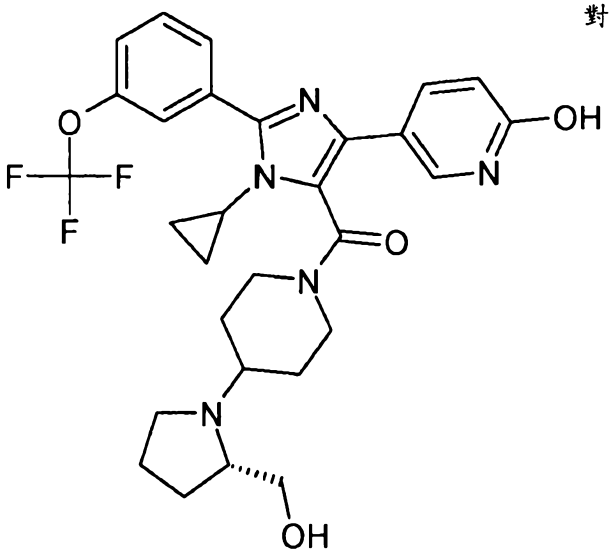


類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(類似於關於中間物9之製備所述之序列，在步驟9A中使用[環丙基-(3-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯替代[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯而製備)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 542.4 (MH^+)。

實例87

[3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮

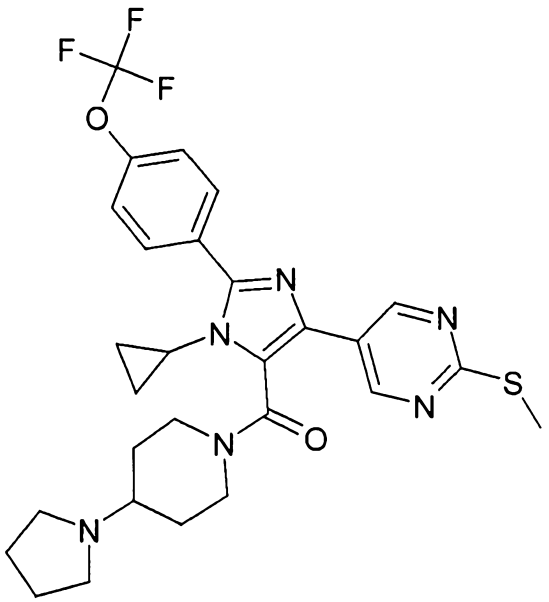
對掌性



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-(6-羥基-吡啶-3-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(參見實例86)與((S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽[如關於((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)所述，但由(S)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇起始製備]偶合得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 572.4 (MH^+)。

實例88

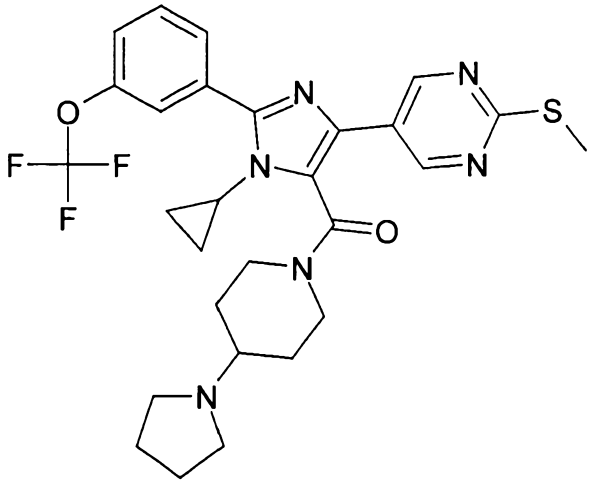
[3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸鈉鹽(中間物10)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 573.2 (MH^+)。

實例89

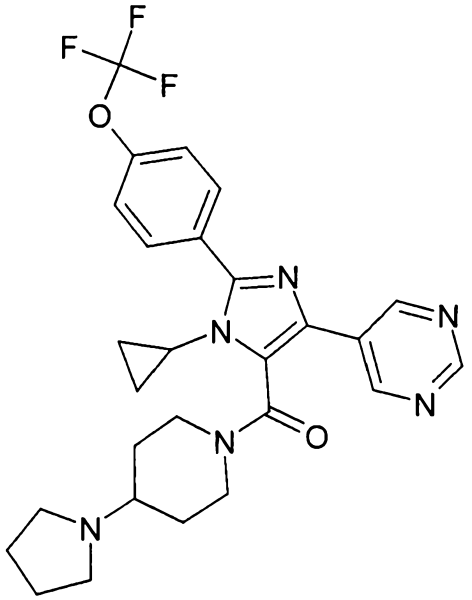
[3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸鈉鹽(類似於關於製備中間物10所述之序列，但於步驟10A中使用[環丙基-(3-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯替代[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯來製備)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 573.2 (MH^+)。

實例90

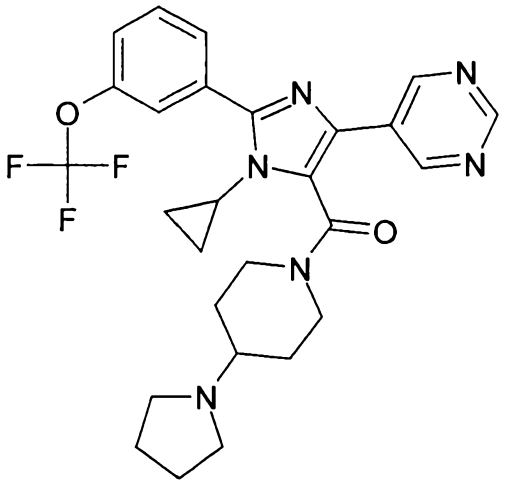
[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



向0.08 g(0.14 mmol)[3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例88)於1 ml EtOH中之溶液中添加一大勺雷尼鎳(Rainey nickel)。將混合物攪拌15分鐘，其後將反應經由Hyflo過濾且濃縮。以急驟管柱層析[CH_2Cl_2/MeOH 8:2]純化提供0.03 g(38%)呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 527.2 (MH^+)。

實例91

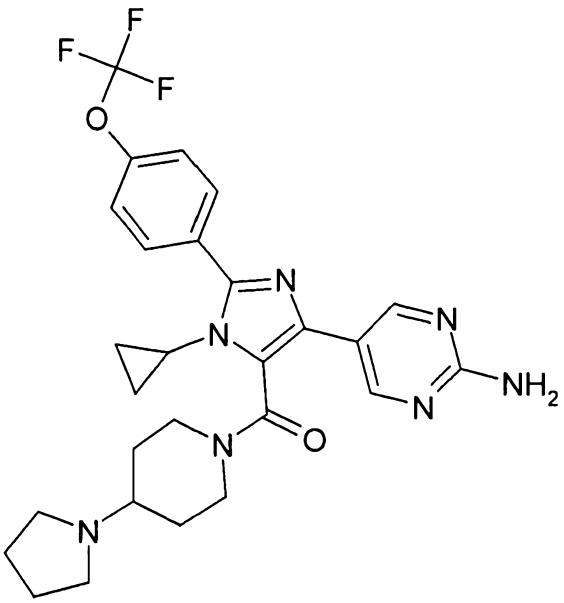
[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例90所述之程序，將[3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例89)以於乙醇中之雷尼鎳處理得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 527.2 (MH^+)。

實例92

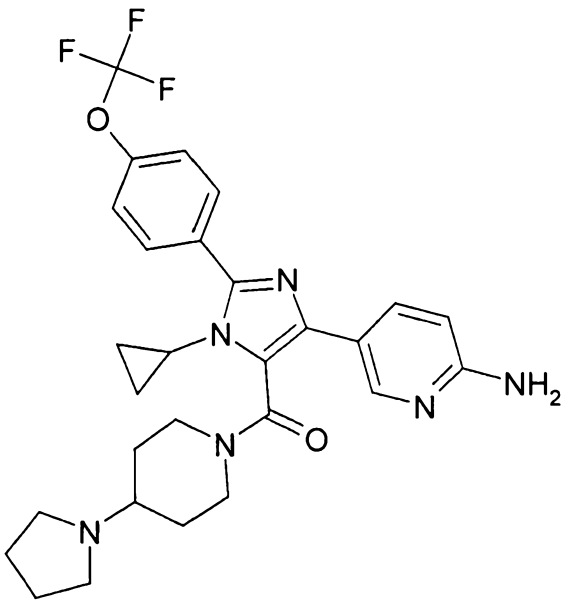
[5-(2-胺基-嘧啶-5-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



將0.06 g(0.1 mmol)[3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例88)溶解於1 ml DMA及0.5 ml單水合肼中。將混合物加熱至100℃歷時24小時，其後將溶劑蒸發，接著將其再溶解於EtOH中且添加一大勺雷尼鎳。將混合物攪拌1 h，其後將其經由Hyflo過濾且濃縮。以急驟管柱層析[CH_2Cl_2/MeOH 8:2]純化提供0.01 g(17%)呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 542.2(MH^+)。

實例93

[5-(6-胺基-吡啶-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

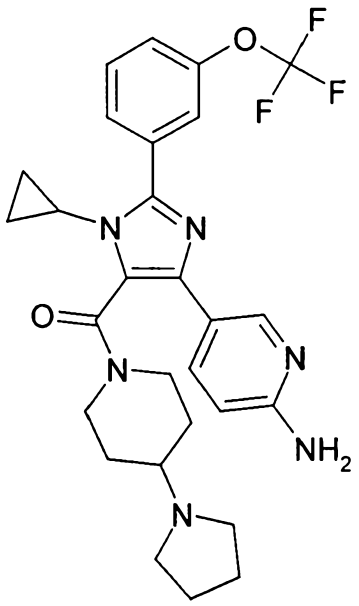


將0.2 g(0.2 mmol)[3-環丙基-5-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(中間物11)溶解於3 ml HBr/乙酸中且將混合物加熱至100℃歷時24 h。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於

CH_2Cl_2中，以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥且濃縮。以急驟管柱層析[CH_2Cl_2/MeOH 8:2]純化提供0.05 g (39%)呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 541.2 (MH^+)。

實例94

[5-(6-胺基-吡啶-3-基)-3-環丙基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

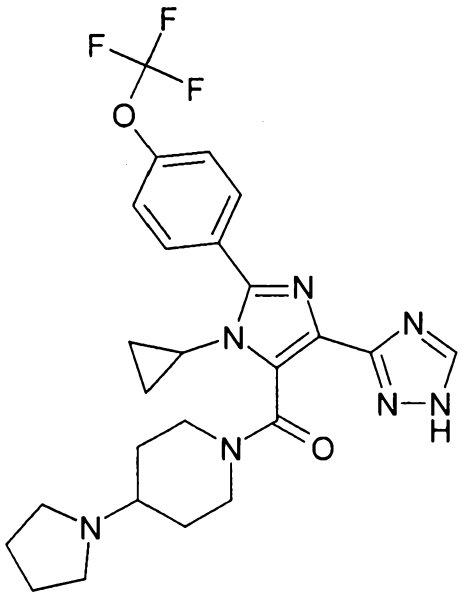


類似於關於實例93描述之程序，標題化合物係藉由在100℃下使[3-環丙基-5-(6-二苄基胺基-吡啶-3-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(類似於關於製備中間物11所述之序列，但在步驟11A中使用[環丙基-(3-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯替代[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯來製備)與HBr/乙酸反應而以黃色非晶形固體形式獲

得。MS: 541.2 (MH^+)。

實例95

[3-環丙基-5-(1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

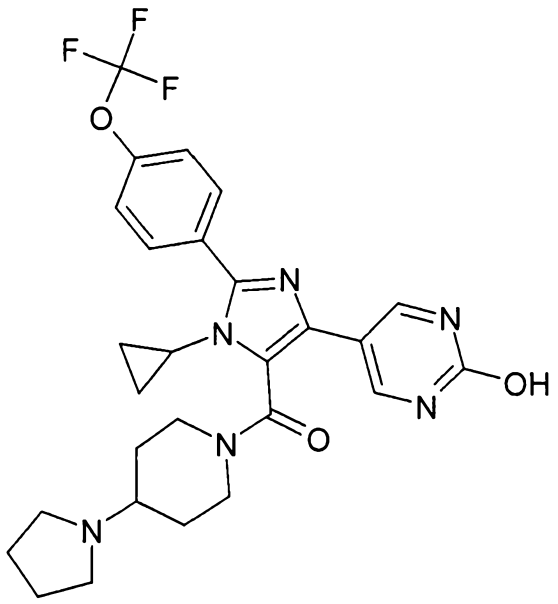


將藉由添加幾滴25% HCl而變為酸性之0.07 g(0.1 mmol)[5-(1-苄基-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(中間物12)及一大勺10%活性炭上鈀於1 ml MeOH中之溶液在一個大氣壓之氫氣下攪拌16 h。接著將混合物經Hyflo過濾，濃縮且將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中。將有機相以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥且濃縮。以急驟管柱層析[CH_2Cl_2/MeOH 9:1至8:2]純化提供0.04 g(64%)呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 516.2 (MH^+)。

實例96

[3-環丙基-5-(2-羥基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-

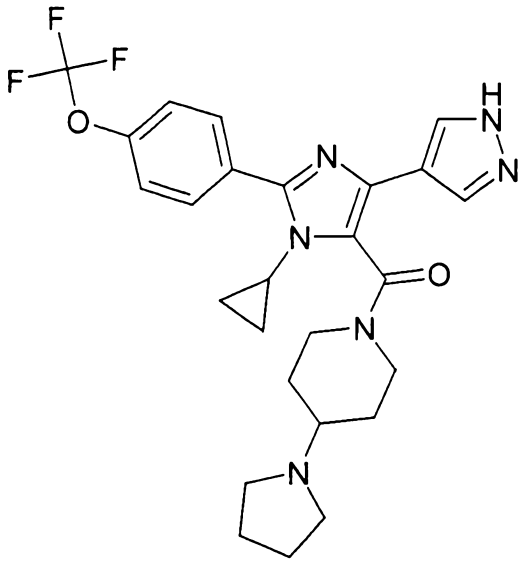
3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



將0.06 g(0.1 mmol)[3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例88)及0.1 ml 6 M氫氧化鈉溶液於0.5 ml DMSO中之溶液加熱至100℃歷時3 h。使用Isolute SPE 103濾筒移除DMSO，且以製備型HPLC純化粗產物提供0.01 g(22%)呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 543.2 (MH^+)。

實例97

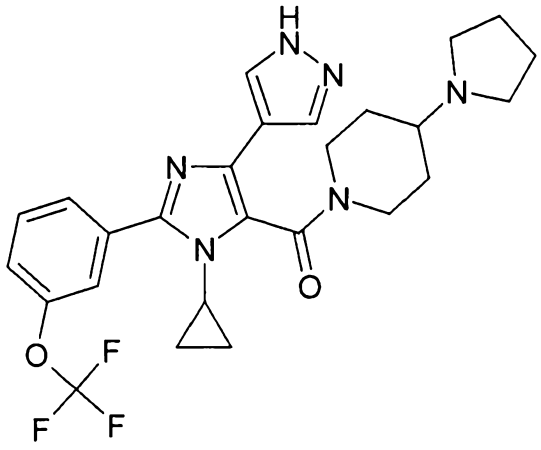
[3-環丙基-5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於實例95中所述之程序，標題化合物係藉由以10%碳上鈀氫化由[5-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(中間物13)得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 515.2 (MH^+)。

實例98

[3-環丙基-5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

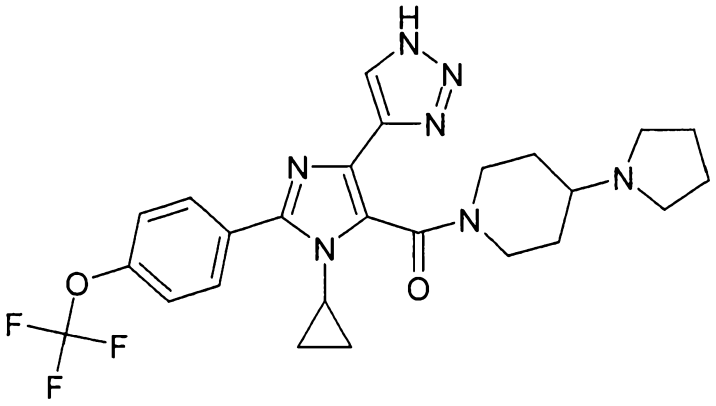


類似於描述於實例95中之程序，標題化合物係藉由以10%碳上鈀氫化由[5-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-3-環丙基-2-

(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(類似於關於中間物13之製備所述之序列，但於步驟13A中使用[環丙基-(3-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯替代[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯而製備)得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 515.2 (MH^+)。

實例99

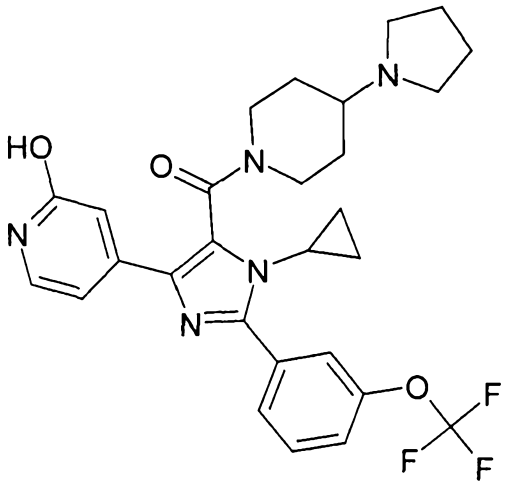
[3-環丙基-5-(1*H*-[1,2,3]三唑-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於實例95中所述之程序，標題化合物係藉由以10%碳上鈀氫化由[5-(1-苄基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(中間物14)得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 516.2 (MH^+)。

實例100

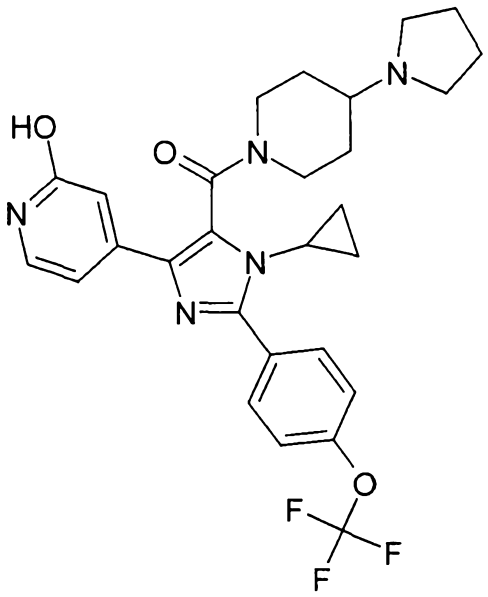
[3-環丙基-5-(2-羥基-吡啶-4-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-(2-羥基-吡啶-4-基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(類似於關於中間物9之製備所述之序列，但在步驟9A中使用[環丙基-(3-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯替代[環丙基-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-胺基]-乙酸乙酯且使用2-苄氧基-異菸鹼酸替代6-苄氧基-菸鹼酸來製備)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 542.2 (MH^+)。

實例101

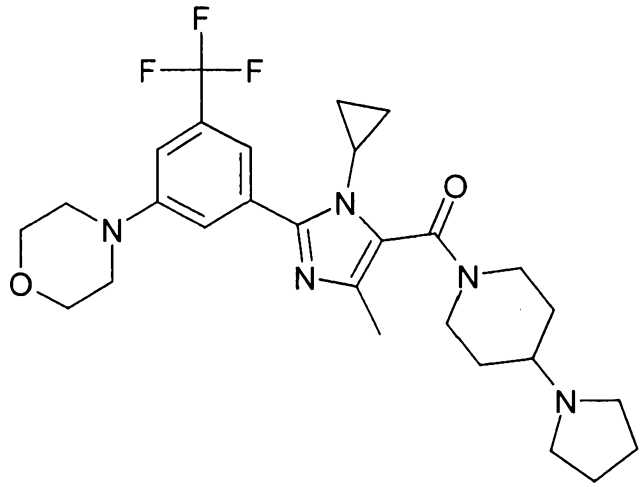
[3-環丙基-5-(2-羥基-吡啶-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-(2-羥基-吡啶-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(類似於關於中間物9之製備所述之序列，但在步驟9A中使用2-苄氧基-異菸鹼酸替代6-苄氧基-菸鹼酸)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 542.2 (MH^+)。

實例102

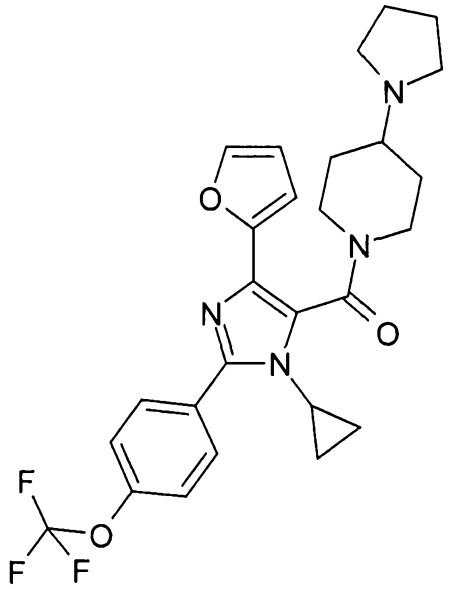
[3-環丙基-5-甲基-2-(3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-甲基-2-(3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物15)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 532.2 (MH^+)。

實例103

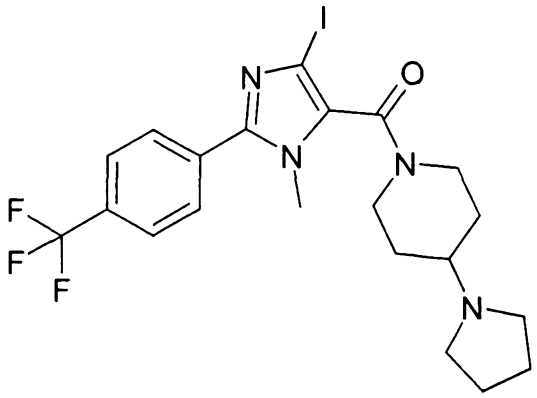
[3-環丙基-5-呋喃-2-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使3-環丙基-5-呋喃-2-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物16)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈淺棕色油狀之標題化合物而獲得。MS: 515.3 (MH^+)。

實例104

[5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

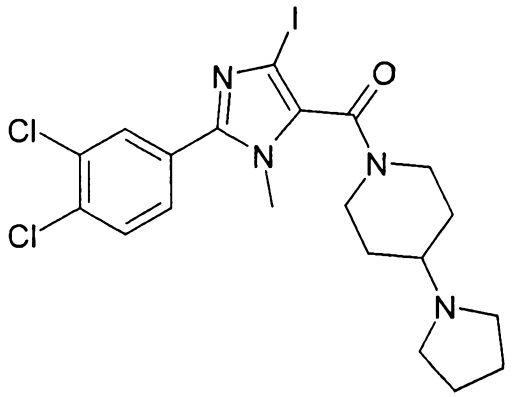


類似於關於中間物1B、1D-F所述之程序及關於實例2所

述之程序，標題化合物係藉由i)將4-三氟甲基-苯甲醛轉化為2-(4-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；ii)將2-(4-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑碘化得到4,5-二碘-2-(4-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；iii)將4,5-二碘-2-(4-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑甲基化得到4,5-二碘-1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑；iv)將4,5-二碘-1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1*H*-咪唑羧化得到5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；v)使5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈黃色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 533.2 (MH^+)。

實例105

[2-(3,4-二氯-苯基)-5-碘-3-甲基-*3H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

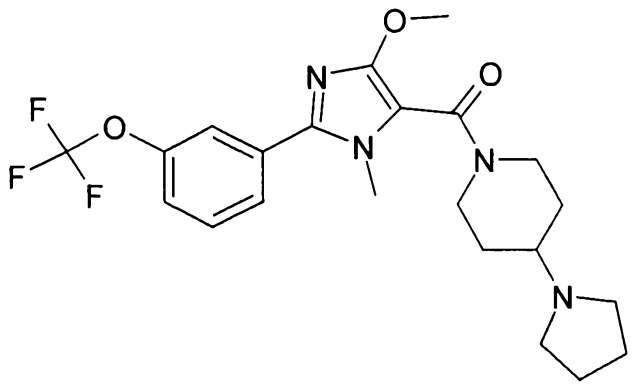


類似於關於中間物1B、1D-F所述之程序，及關於實例2所述程序，標題化合物係藉由i)將3,4-二氯-苯甲醛轉化為2-(3,4-二氯-苯基)-1*H*-咪唑；ii)使2-(3,4-二氯-苯基)-1*H*-咪唑碘化得到2-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二碘-1*H*-咪唑；iii)將2-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二碘-1*H*-咪唑甲基化得到2-(3,4-二氯-

苯基)-4,5-二碘-1-甲基-1*H*-咪唑；iv)將2-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二碘-1-甲基-1*H*-咪唑羧化得到2-(3,4-二氯-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸；v)使2-(3,4-二氯-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈淺棕色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 533.1 (MH^+, 2Cl)。

實例106

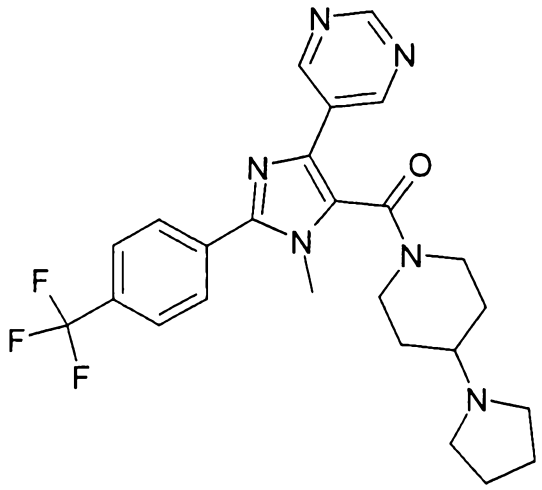
[5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由使5-甲氧基-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸(中間物17)與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈淺棕色油狀之標題化合物而獲得。MS: 453.3 (MH^+)。

實例107

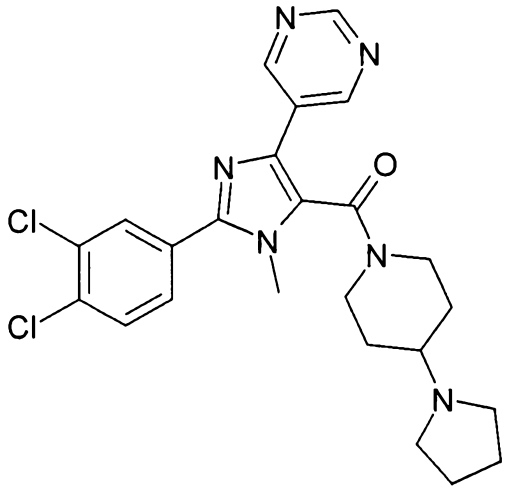
[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例104)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 485.3 (MH^+)。

實例108

[2-(3,4-二氯-苯基)-3-甲基-5-嘧啶-5-基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

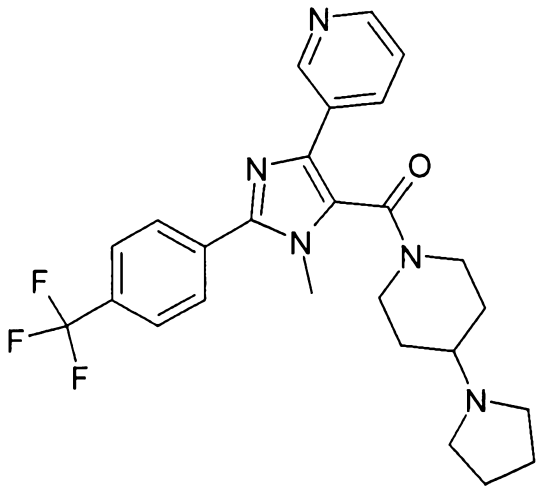


類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3,4-二氯-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例105)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈無色非晶形固體狀

之標題化合物。MS: 485.3 (MH^+, 2Cl)。

實例109

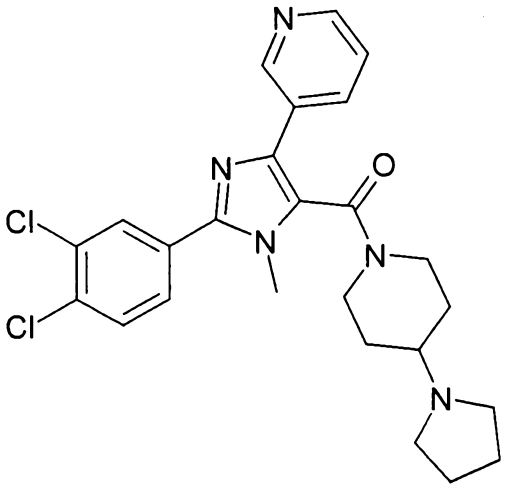
[3-甲基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例104)與吡啶-3-基-硼酸反應得到呈淺黃色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 484.3 (MH^+)。

實例110

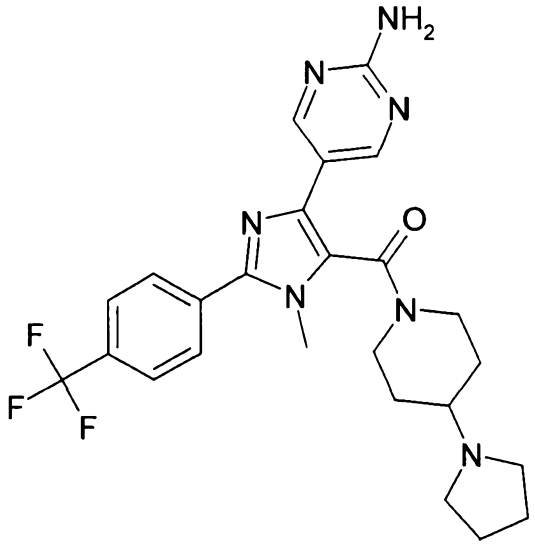
[2-(3,4-二氯-苯基)-3-甲基-5-吡啶-3-基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[2-(3,4-二氯-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例105)與吡啶-3-基硼酸反應得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 484.3 (MH^+, 2Cl)。

實例111

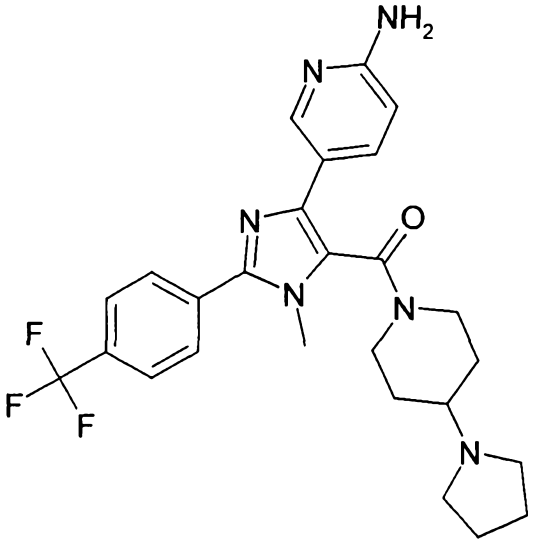
[5-(2-胺基-嘧啶-5-基)-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例104)與2-胺基-嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈無色固體狀之標題化合物。MS: 499.7 (MH^+)。

實例112

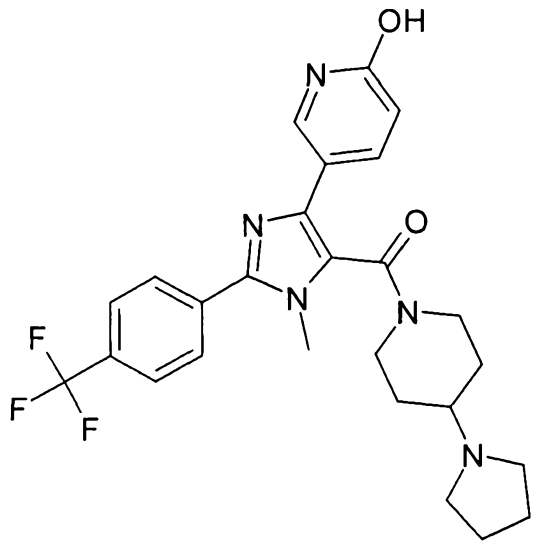
[5-(6-胺基-吡啶-3-基)-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例104)與6-胺基-吡啶-3-基-硼酸反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 499.2 (MH^+)。

實例113

[5-(6-羥基-吡啶-3-基)-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

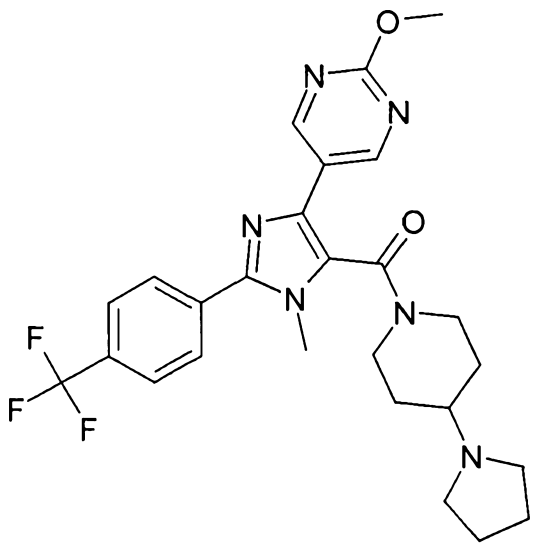


類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(4-三

氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例104)與6-羥基-吡啶-3-基-硼酸頻哪醇酯反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: 500.2 (MH^+)。

實例114

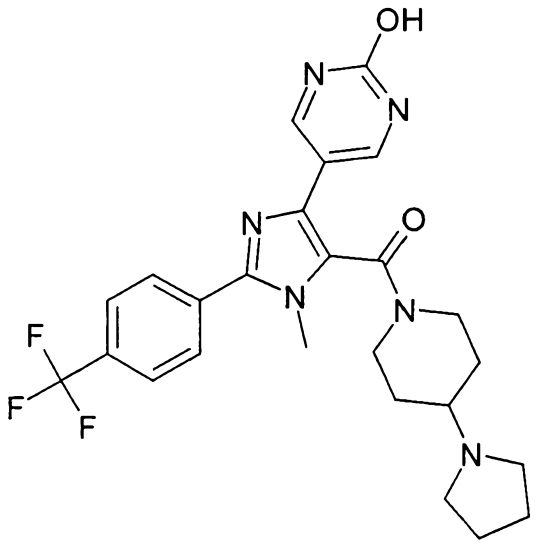
[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例104)與2-甲氧基-嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。MS: 515.3 (MH^+)。

實例115

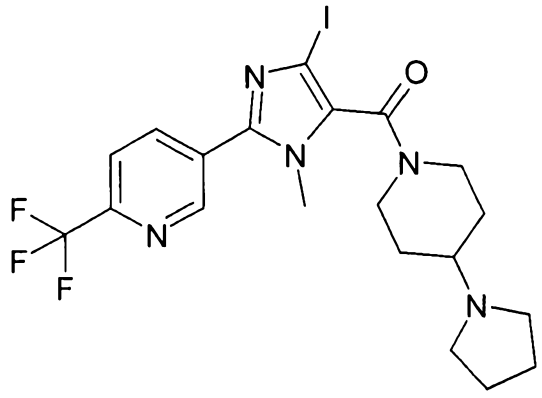
[5-(2-羥基-嘧啶-5-基)-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



將0.25 g(0.49 mmol)[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例114)於10 ml $MeCl_2$中之溶液冷卻至0℃；接著添加0.97 ml(1.0毫莫耳)三溴化硼溶液(於$MeCl_2$中1.0莫耳濃度)且使反應混合物溫至RT。3小時後，將其傾入碎冰中，以碳酸氫鈉水溶液中和，接著以$MeCl_2$萃取兩次；將有機相以水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發得到0.089 g(37%)呈黃色固體狀之標題化合物。MS: 501.2 (MH^+)。

實例116

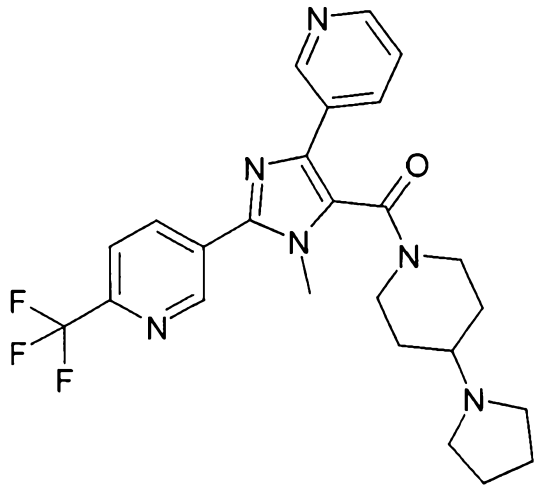
[5-碘-3-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於中間物1B、1D-F所述之程序及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)將6-三氟甲基-吡啶-3-甲醛轉化為5-(1*H*-咪唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶；ii)將5-(1*H*-咪唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶碘化得到5-(4,5-二碘-1*H*-咪唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶；iii)將5-(4,5-二碘-1*H*-咪唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶甲基化得到5-(4,5-二碘-1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶；iv)將5-(4,5-二碘-1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶羧化得到5-碘-3-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；v)使5-碘-3-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與4-吡咯啶-1-基-哌啶偶合得到呈灰白色非晶形固體狀之標題化合物而獲得。MS: 534.1 (MH^+)。

實例117

[3-甲基-5-吡啶-3-基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮

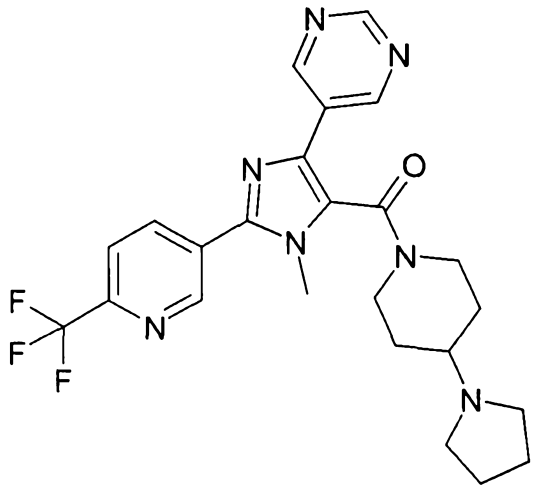


類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(6-三

氟甲基-吡啶-3-基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例116)與吡啶-3-基-硼酸反應得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 485.4 (MH^+)。

實例118

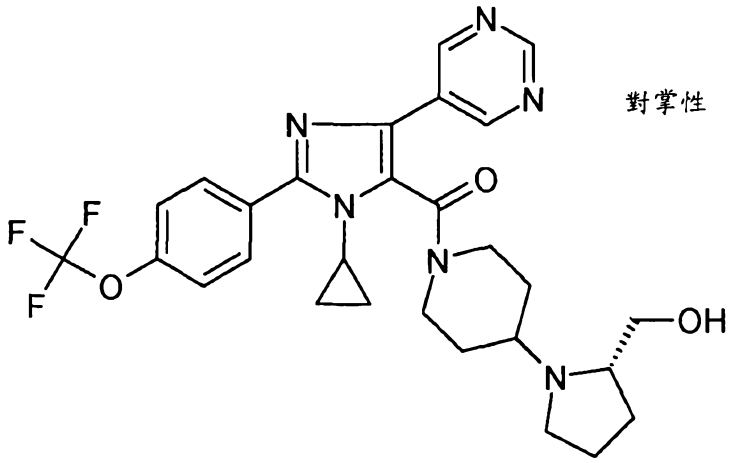
[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮



類似於關於實例7所述之程序，使[5-碘-3-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮(實例116)與嘧啶-5-基-硼酸反應得到呈無色非晶形固體狀之標題化合物。MS: 486.3 (MH^+)。

實例119

[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮



類似於關於實例90，中間物9C所述之程序及關於實例2所述之程序，標題化合物係藉由i)以於乙醇中之雷尼鎳處理3-環丙基-5-(2-甲基硫基-嘧啶-5-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯(中間物10B)得到3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯；ii)將3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸乙酯皂化得到3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸；iii)使3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-甲酸與((S)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽[如關於((R)-1-哌啶-4-基-吡咯啶-2-基)-甲醇二鹽酸鹽(中間物2)所述，但由(S)-(-)-吡咯啶-2-基-甲醇起始製備]偶合得到呈淺黃色固體狀之標題化合物而獲得。MS: 557.2 (MH^+)。

實例A

含有以下成份之薄膜包衣錠劑可以習知方式製造：

成份	**每錠劑**	
核：		
式(I)化合物	10.0 mg	200.0 mg

微晶纖維素	23.5 mg	43.5 mg
無水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
聚乙烯吡咯酮K30	12.5 mg	15.0 mg
羥基乙酸澱粉鈉	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸鎂	1.5 mg	4.5 mg
(核重量)	120.0 mg	350.0 mg
薄膜包衣：		
羥丙基甲基纖維素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石	1.3 mg	2.6 mg
氧化鐵(黃色)	0.8 mg	1.6 mg
二氧化鈦	0.8 mg	1.6 mg

將活性成份篩分且與微晶纖維素混合且將混合物以聚乙烯吡咯啶酮於水中之溶液造粒。將顆粒與羥基乙酸澱粉鈉及硬脂酸鎂混合且壓縮以得到分別為120 mg或350 mg之核。將核用上文所提及之薄膜包衣之水溶液/懸浮液塗覆。

實例B

含有以下成份之膠囊可以習知方式製造：

成份	**每膠囊**
式(I)化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

將組份篩分且混合且填充至第2號尺寸膠囊內。

實例C

注射溶液可具有以下組成：

式(I)化合物	3.0 mg
聚乙二醇400	150.0 mg
乙酸	適量添加至pH 5.0
注射溶液用水	補足至1.0 ml

將活性成份溶解於聚乙二醇400與注射用水(部分)之混合物中。以乙酸將pH值調節為5.0。藉由添加剩餘量之水將體積調節為1.0 ml。將溶液過濾，使用適當超量填充至小瓶中且滅菌。

實例D

含有以下成份之軟質明膠膠囊可以習知方式製造：

膠囊內容物	
式(I)化合物	5.0 mg
黃色蠟	8.0 mg
氫化大豆油	8.0 mg
部分氫化植物油	34.0 mg
大豆油	110.0 mg
膠囊內容物重量	165.0 mg
明膠膠囊	
明膠	75.0 mg
甘油85%	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg(乾物質)
二氧化鈦	0.4 mg
黃色氧化鐵	1.1 mg

將活性成份溶解於其他成份之溫熔融物中且將該混合物填充至適當尺寸之軟質明膠膠囊中。根據常用程序處理經填充之軟質明膠膠囊。

實例E

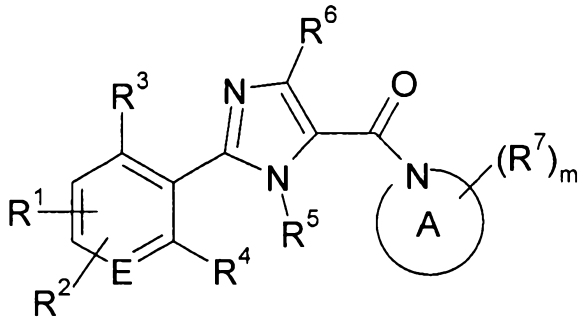
含有以下成份之藥囊可以習知方式製造：

式(I)化合物	50.0 mg
乳糖，精細粉末	1015.0 mg
微晶纖維素(AVICEL PH 102)	1400.0 mg
羧甲基纖維素鈉	14.0 mg
聚乙烯吡咯啶酮K 30	10.0 mg
硬脂酸鎂	10.0 mg
調味添加劑	1.0 mg

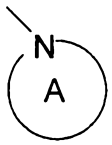
將活性成份與乳糖、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉混合且以聚乙烯吡咯啶酮於水中之混合物造粒。將顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合且填充至藥囊中。

五、中文發明摘要：

本發明係關於新穎之式(I)咪唑衍生物，

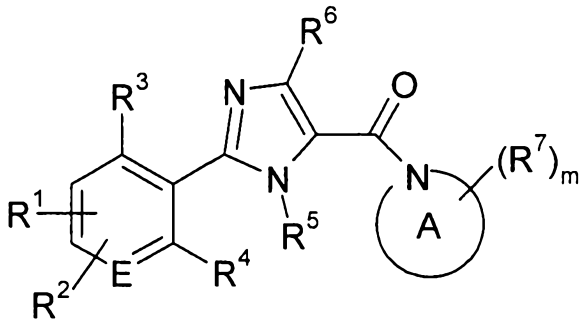


(I)

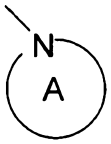
其中  、m、E、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如說明書及申請專利範圍中所定義，以及其生理學上可接受之鹽。此等化合物為CCR-2受體、CCR-5受體及/或CCR-3受體之拮抗劑且可用作藥物。

六、英文發明摘要：

The invention is concerned with novel imidazole derivatives of formula (I),

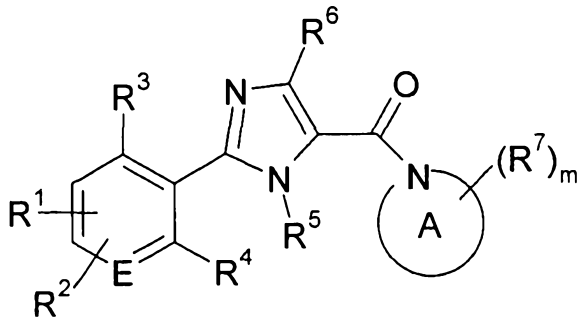


(I)

wherein , m, E, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as defined in the description and in the claims, as well as physiologically acceptable salts thereof. These compounds are antagonists of CCR-2 receptor, CCR-5 receptor and/or CCR-3 receptor and can be used as medicaments.

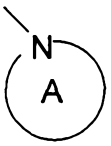
十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



(I)，

其中



為雜環基，其為具有四至八個環原子之非芳族單環狀基團，其中一或兩個環原子為氮原子，其餘環原子為碳原子；

E 為N或CH，其限制條件為R^1或R^2可藉由置換H而連接至C；

R^1及R^2 獨立地為氫、鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷氧基或視情況經取代之雜環基；

其限制條件為R^1及R^2中之一者不為氫；

R^3及R^4 獨立地為氫、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷氧基或鹵素；

R^5 為C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基或C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基；

R^6 為氫、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、三甲基矽烷基

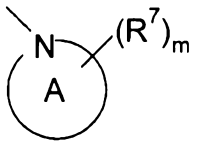
C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、三甲基矽烷基C_{2-6}烯基、三甲基矽烷基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之苯基-甲氧基-C_{1-6}烷基；

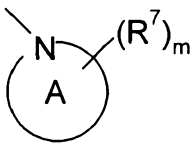
m　為0、1、2、3或4；

R^7　在連接至環碳原子時係獨立地為氫、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、鹵素、氰基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之苯基-C_{1-6}烷基、視情況經取代之雜芳基-C_{1-6}烷基、視情況經取代之雜環基-C_{1-6}烷基、硝基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基或C_{1-6}烷基磺醯基或視情況經一或兩個獨立地選自由下列基團組成

之群之取代基取代的胺基：C_{1-6}烷基、雜烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基及視情況經取代之雜環基；

在連接至環氮原子時係獨立地為氫、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基或視情況經取代之C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜環基C_{1-6}烷基；

其限制條件為  含有至少一個不與羰基或雜原子直接鍵結之氮原子；且

 不含與雜原子直接鍵結之氮原子；

或其前藥或醫藥學上可接受之鹽；

其中除非另外指出，否則

術語"雜環基"意謂具有四至七個環原子之非芳族單環狀基團，其中一至三個環原子為獨立地選自N、O及$S(O)_n$(其中n為0至2之整數)之雜原子，其餘環原子為C；

術語"雜芳基"意謂具有5或6個環原子，具有一至三個獨立地選自N、O及S之環雜原子，其餘環原子為C之芳族單環狀基團；

術語"視情況經取代之C_{3-7}環烷基"意謂視情況經一至三個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代的C_{3-7}環烷基：C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、硝基、胺基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及-NHCO-C_{1-6}烷基；

術語"視情況經取代之苯基"意謂視情況經一至三個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代的苯基：C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、硝基、胺基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及-NHCO-C_{1-6}烷基；

術語"視情況經取代之雜環基"意謂視情況經一至三個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代的雜環基：C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯

基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、硝基、胺基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及-NHCO-C_{1-6}烷基；

術語"視情況經取代之雜芳基"意謂視情況經一至三個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代的雜芳基：C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、鹵基C_{1-6}烷氧基、雜烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、硝基、胺基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基、羧基、甲醯基、醯基、C_{1-6}烷氧基羰基、胺甲醯基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基羰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基及-NHCO-C_{1-6}烷基；

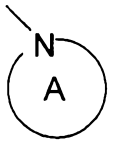
術語"雜烷基"意謂經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代的C_{1-6}烷基：硝基、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、甲醯基、醯基、羧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺甲醯基、胺基及經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基；

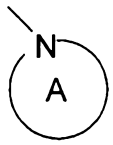
術語"雜烷氧基"意謂經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代的C_{1-6}烷氧基：硝基、羥基、氰基、C_{1-6}烷氧基、甲醯基、醯基、羧基、C_{1-6}烷基硫

基、C_{1-6}烷基亞磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、胺甲醯基、胺基及經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基；

術語"醯基"意謂R-C(O)-，其中R為C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基或C_{3-7}環烷基C_{1-6}烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中E為CH，其限制條件為R^1或R^2可藉由置換H而連接至C，且R^1及R^2獨立地為氫、鹵素、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷氧基。

3. 如請求項2之化合物，其中  為吡咯啶-1-基、哌啶-1-基或[1,4]二氮雜環庚烷-1-基。

4. 如請求項2之化合物，其中  為哌啶-1-基。

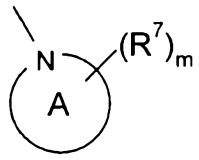
5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中m為1。

6. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^7為羥基C_{1-6}烷基、經單或二C_{1-6}烷基取代之胺基或視情況經取代之雜環基。

7. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^7為視情況經取代之雜環基。

8. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^7為吡咯啶-1-基或2-羥基甲基-吡咯啶-1-基。

9. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中：



為4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基或4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基。

10. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^1及R^2中之一者為氫、C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷氧基且另一者為C_{1-6}烷基、鹵基C_{1-6}烷基或鹵基C_{1-6}烷氧基。

11. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^1及R^2中之一者為氫且另一者為正己基、三氟甲基或三氟甲氧基。

12. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^3及R^4獨立地為氫或C_{1-6}烷氧基。

13. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^3及R^4為氫。

14. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^5為C_{1-6}烷基或C_{3-7}環烷基。

15. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^5為甲基。

16. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^6為氫、C_{1-6}烷基、三甲基矽烷基C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}烯基、羥基C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基C_{2-6}炔基、三甲基矽烷基C_{2-6}烯基、三甲基矽烷基C_{2-6}炔基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基-C_{1-6}烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之苯基-甲氧基-C_{1-6}烷基。

17. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^6為氫、C_{1-6}烷基、雜烷基、C_{2-6}炔基、羥基C_{2-6}炔基或C_{1-6}烷氧基C_{2-6}

炔基、三甲基矽烷基C_{2-6}炔基、視情況經取代之C_{3-7}環烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之苯基-C_{1-6}甲氧基-C_{1-6}烷基。

18. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^6為C_{2-6}炔基、鹵素、氰基或視情況經取代之雜芳基。

19. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^6為吡啶基、嘧啶基、碘、乙炔基或氰基。

20. 如請求項1之化合物，其為

[2-(3-己基-苯基)-3-甲基-5-嘧啶-5-基-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[5-乙炔基-3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

1-甲基-5-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-羰基)-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-1*H*-咪唑-4-腈；

[3-甲基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[2-(3-己基-苯基)-5-碘-3-甲基-3*H*-咪唑-4-基]-[4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮；

[4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[5-碘-3-甲基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮；

[4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮；

[4-(2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-[3-甲基-5-吡啶-4-基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-甲酮；

[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(3-三氟甲基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[3-甲基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[3-環丙基-5-吡啶-3-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮；

[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[5-(2-胺基-嘧啶-5-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[5-(6-胺基-吡啶-3-基)-3-環丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[3-環丙基-5-(1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[3-環丙基-5-(1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-

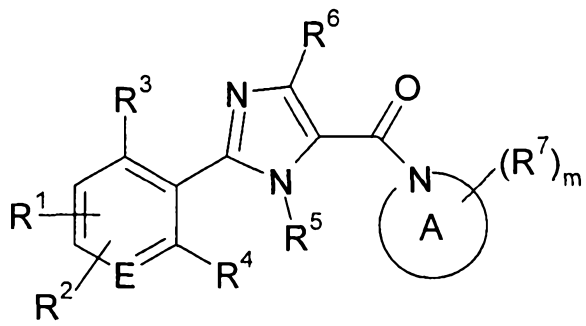
3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[3-環丙基-5-(1*H*-[1,2,3]三唑-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；

[3-環丙基-5-(2-羥基-吡啶-4-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-(4-吡咯啶-1-基-哌啶-1-基)-甲酮；或

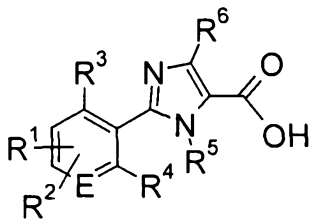
[3-環丙基-5-嘧啶-5-基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-3*H*-咪唑-4-基]-[4-((S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

21. 一種製造式(I)化合物之方法：



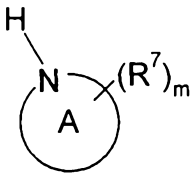
(I)，

其包含使下式化合物



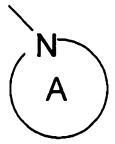
(II)，

與下式化合物



，

反應之步驟，

其中  、m、E、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係如請求項1中所定義。

22. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1-19中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

23. 如請求項1-4中任一項之化合物，其係用作治療活性物質。

24. 如請求項1-4中任一項之化合物，其係用作用於治療及/或預防可由CCR-2受體拮抗劑、CCR-3受體拮抗劑或CCR-5受體拮抗劑治療之疾病之治療活性物質。

25. 一種如請求項1-20中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於治療性治療及/或預防性治療可由CCR-2受體拮抗劑、CCR-3受體拮抗劑或CCR-5受體拮抗劑治療之疾病之藥物。

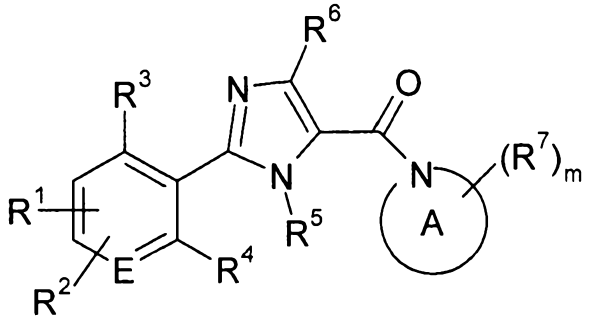
26. 如請求項25之用途，其中該疾病為周圍動脈阻塞性疾病、重症肢體缺血、易損動脈粥樣硬化斑塊患者、不穩定心絞痛、充血性心力衰竭、左心室肥厚、缺血再灌注損傷、中風、心肌症、再狹窄、類風濕性關節炎、糖尿病腎病、大腸急躁症、克羅恩氏病(Crohns' disease)、多發性硬化症、神經痛、動脈粥樣化血栓形成及/或糖尿病/CLI之灼熱/潰瘍或哮喘。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)