



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I710560 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：105135436

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

(30)優先權：2015/11/03 美國

62/250,113

(71)申請人：美商施萬生物製藥研發 I P 有限責任公司 (美國) THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC (US)

美國

(72)發明人：費瑟里 保羅 R FATHEREE, PAUL R. (US)；傑柯森 約翰 R JACOBSEN, JOHN R. (US)；柏索里爾 安-瑪莉 BEAUSOLEIL, ANNE-MARIE (CA)；布蘭德 蓋瑞 E L BRANDT, GARY E. L. (US)；佛羅瑞 梅莉沙 FLEURY, MELISSA (CA)；姜嵐 JIANG, LAN (CN)；史密斯 卡梅朗 SMITH, CAMERON (US)；蘇利文 史蒂芬 D E SULLIVAN, STEVEN D.E. (US)；凡歐丹 羅利珍 VAN ORDEN, LORI JEAN (US)；寇森 彼瑞 珍 COLSON, PIERRE-JEAN (FR)；法斯 吉尼 提摩西 FASS, GENE TIMOTHY (US)；瑞帕達 麥洛史夫 RAPTA, MIROSLAV (SK)；班傑明 諾瓦 BENJAMIN, NOAH (US)；代布洛斯 瑪塔 DABROS, MARTA (US)；泰拉狄 凡凱特 R THALLADI, VENKAT R. (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/014567A1

審查人員：謝敏哲

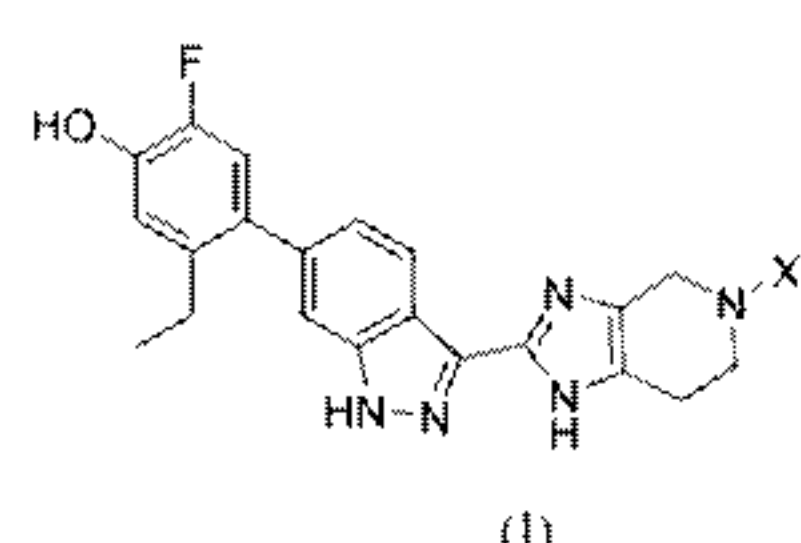
申請專利範圍項數：32 項 圖式數：4 共 113 頁

(54)名稱

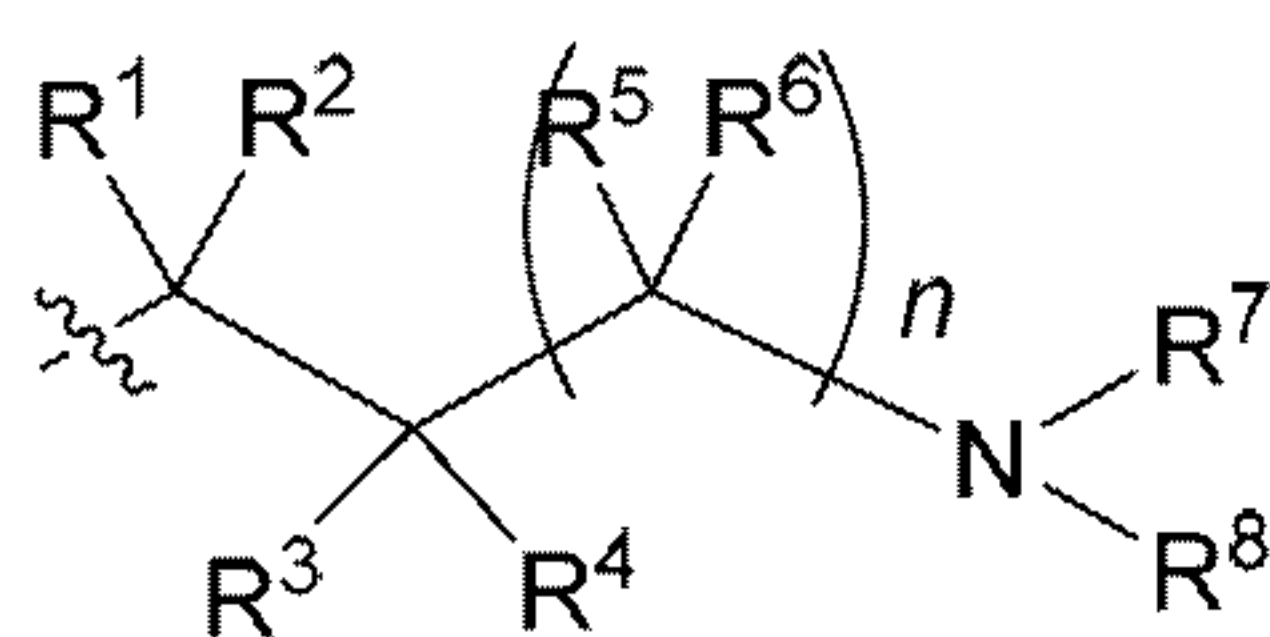
用於治療呼吸疾病之 JAK 激酶抑制劑化合物

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物，

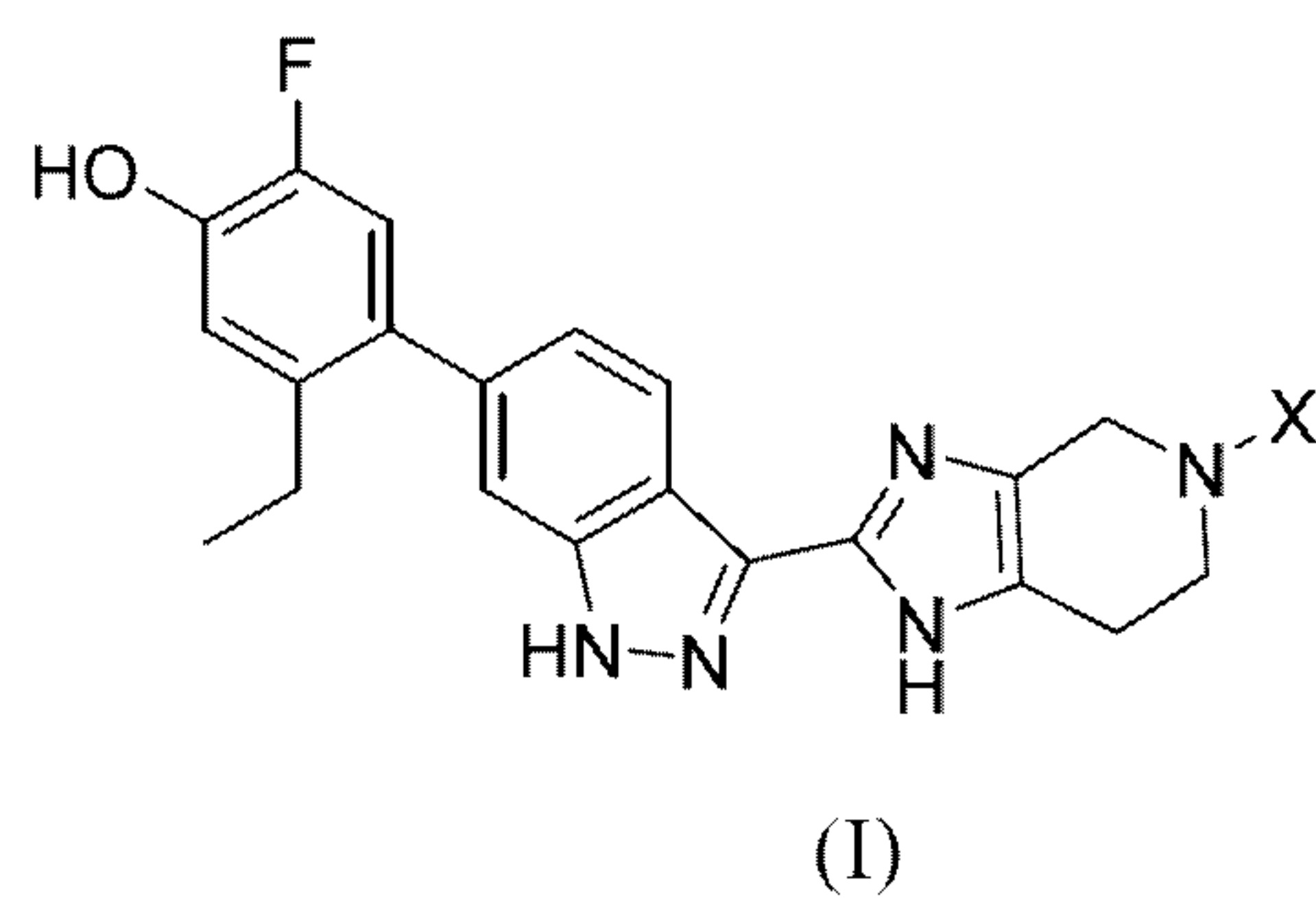


其中 X 為

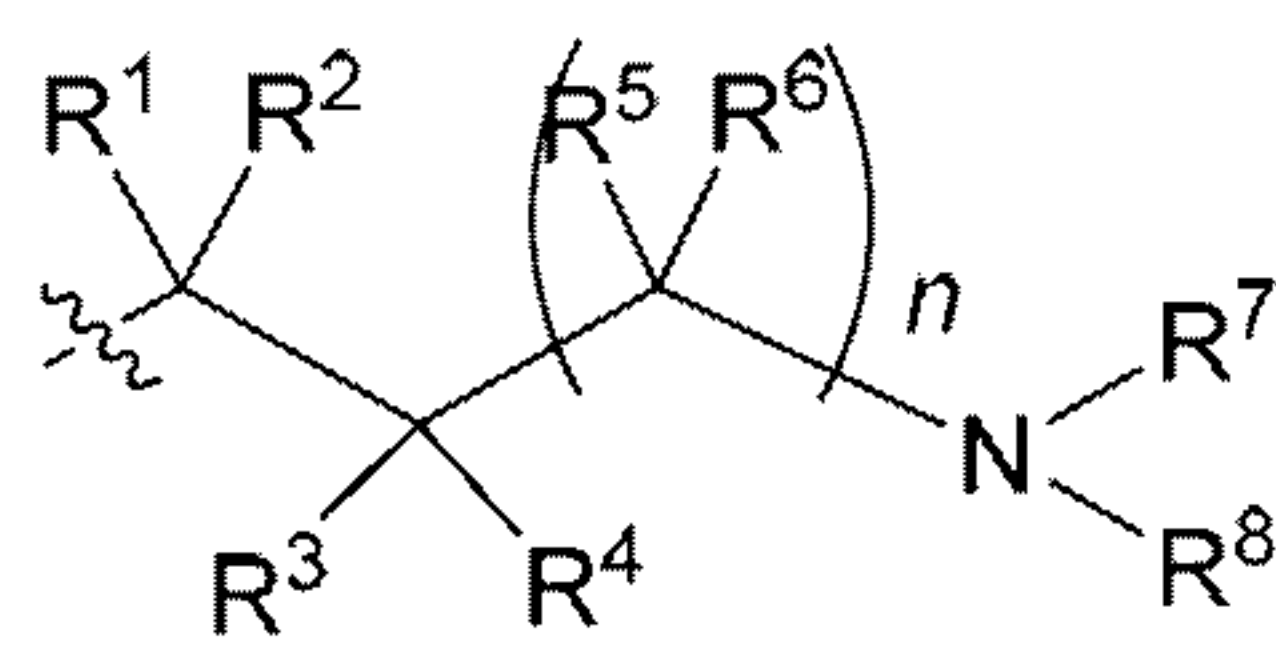


且變數定義於本說明書中；或其醫藥學上可接受之鹽，可用作 JAK 激酶抑制劑。本發明亦提供包含此化合物之醫藥組合物、使用此化合物治療呼吸疾病之方法，及可用於製備此化合物之方法及中間物。

The invention provides compounds of formula (I):

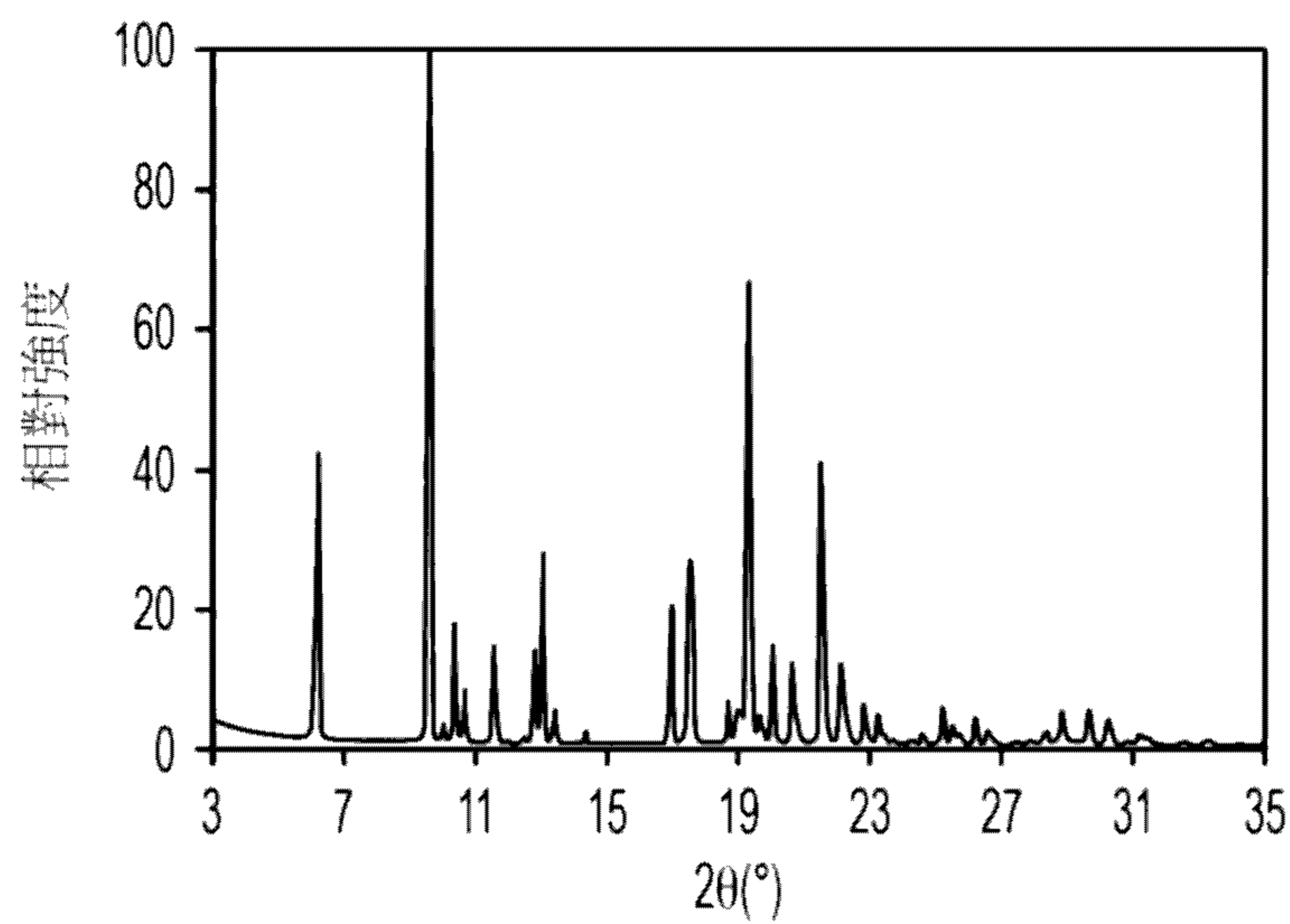


wherein X is



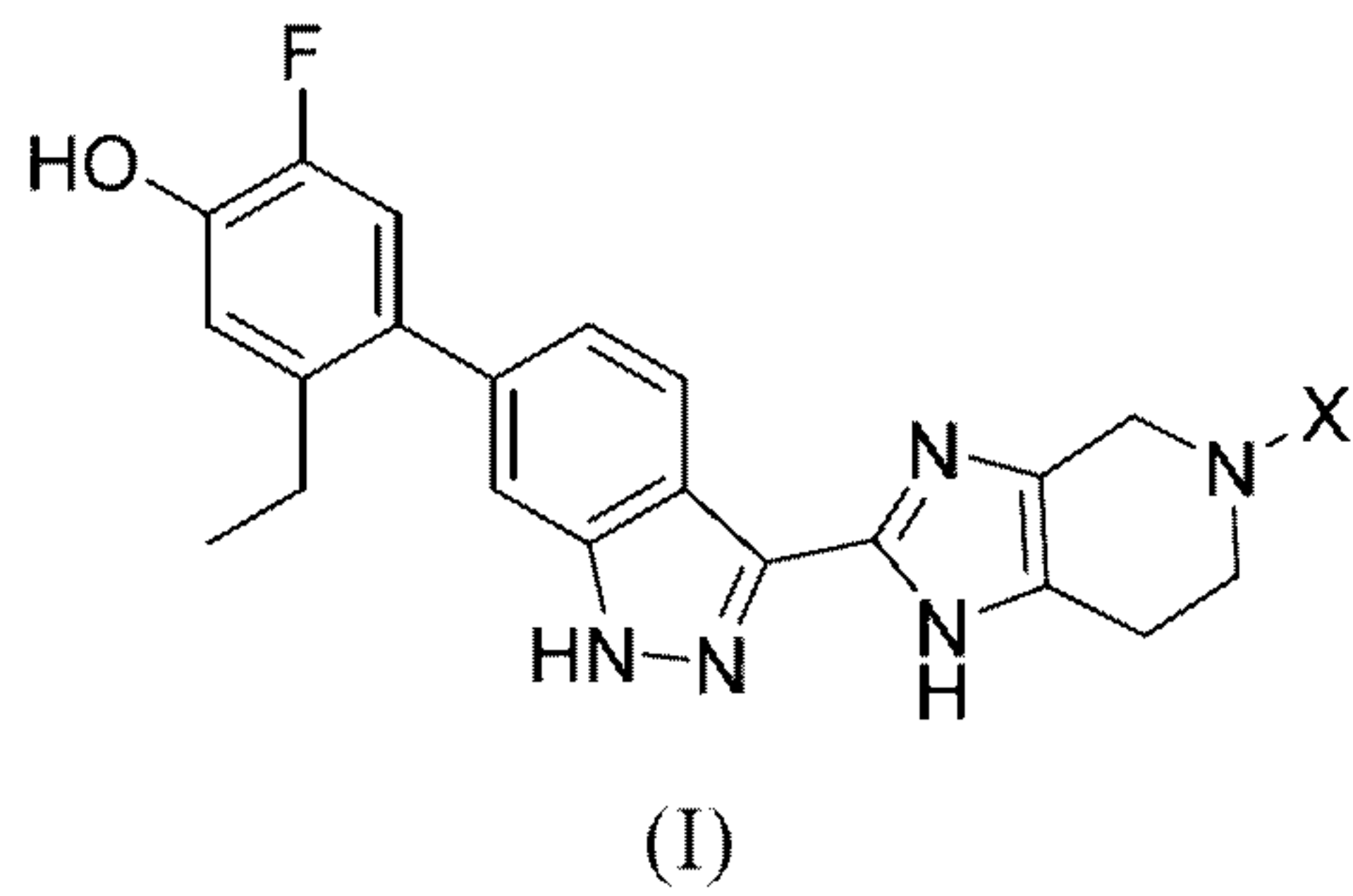
and the variables are defined in the specification, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, that are useful as JAK kinase inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat respiratory diseases, and processes and intermediates useful for preparing such compounds.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





【中文發明名稱】

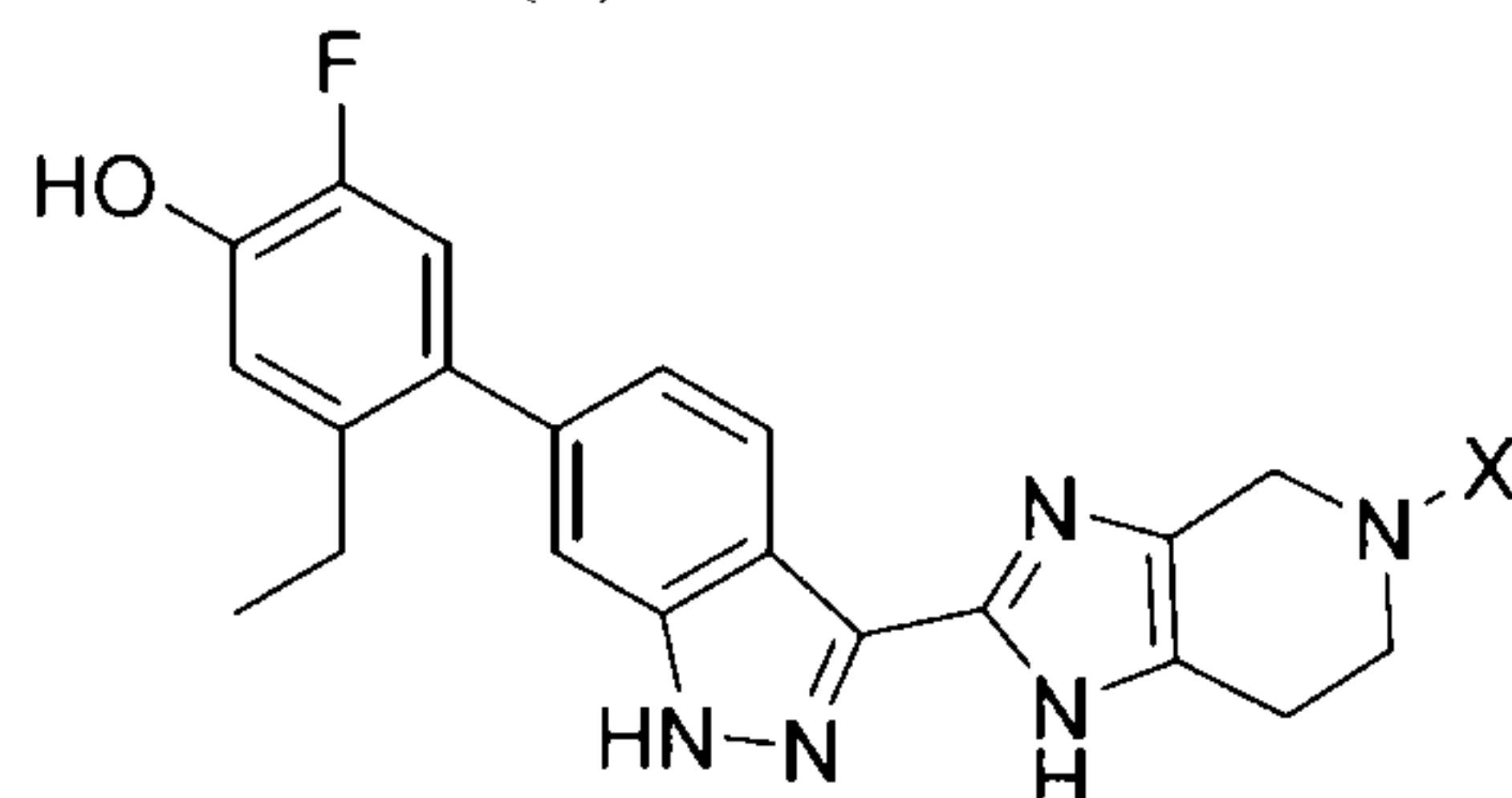
用於治療呼吸疾病之JAK激酶抑制劑化合物

【英文發明名稱】

JAK KINASE INHIBITOR COMPOUNDS FOR TREATMENT OF
RESPIRATORY DISEASE

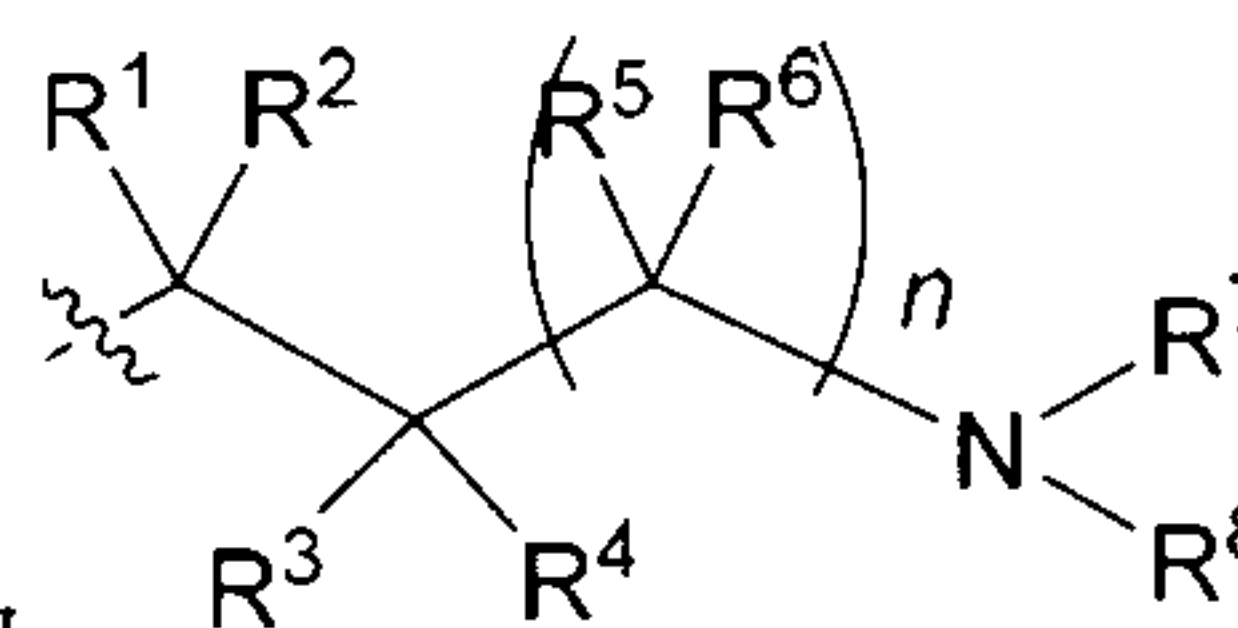
【中文】

本發明提供式(I)化合物，



(I)

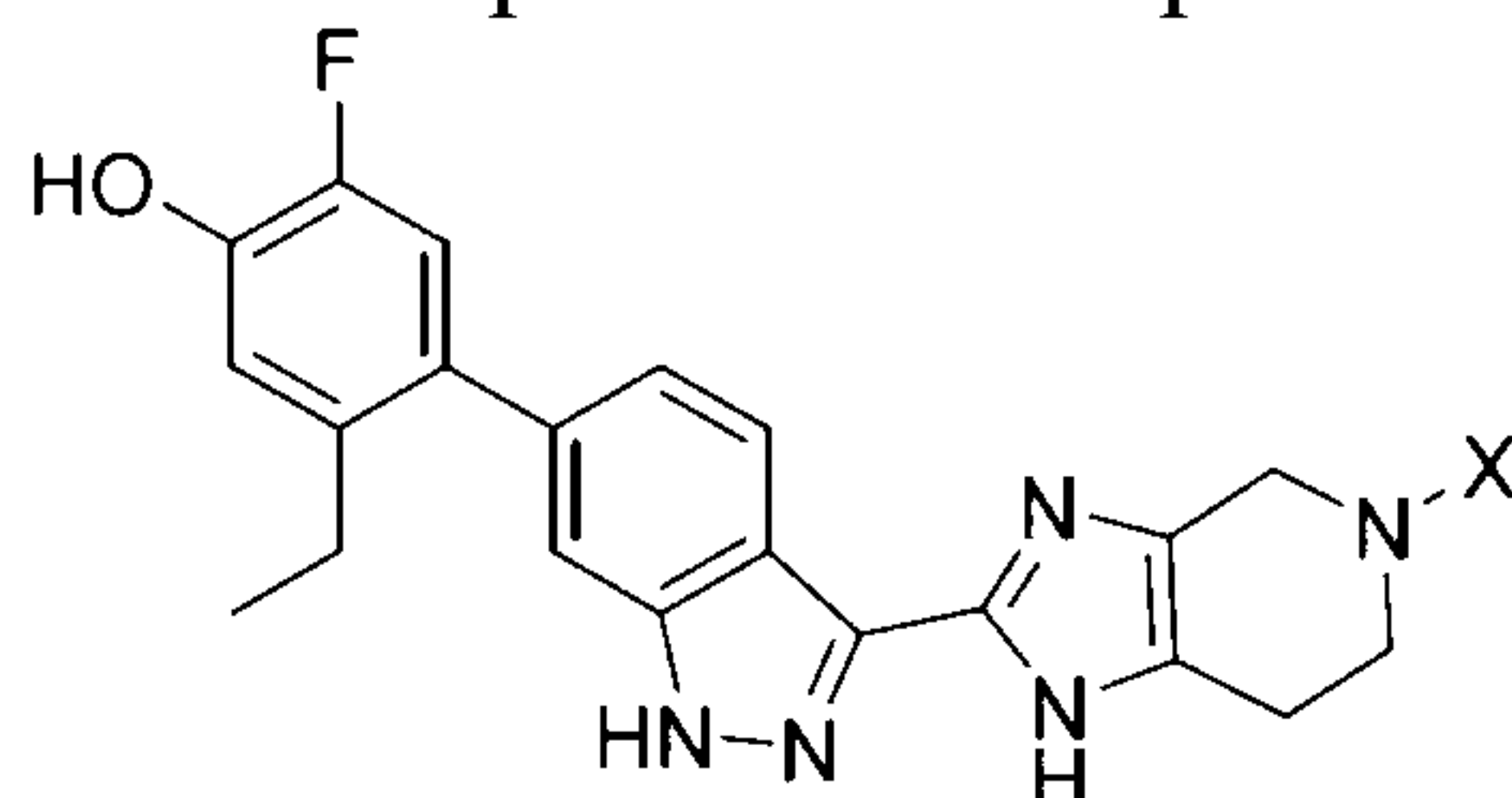
其中X為



且變數定義於本說明書中；或其醫藥學上可接受之鹽，可用作JAK激酶抑制劑。本發明亦提供包含此化合物之醫藥組合物、使用此化合物治療呼吸疾病之方法，及可用於製備此化合物之方法及中間物。

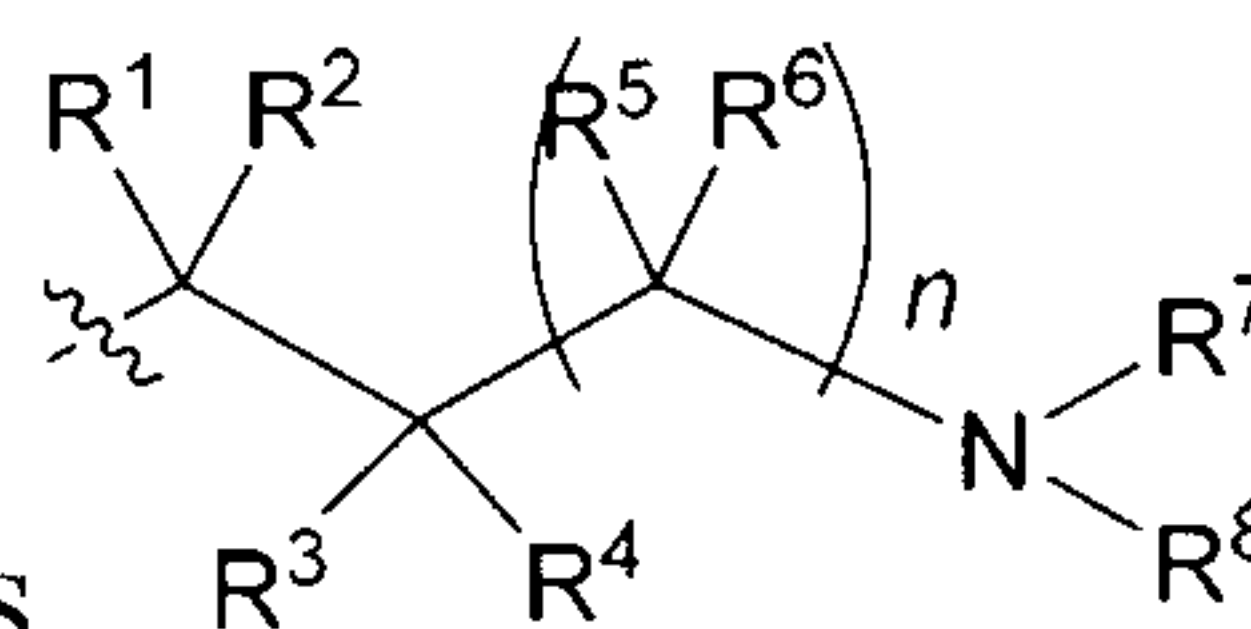
【英文】

The invention provides compounds of formula (I):



(I)

wherein X is



and the variables are defined in the specification, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, that are useful as JAK kinase inhibitors. The invention also

provides pharmaceutical compositions comprising such compounds, methods of using such compounds to treat respiratory diseases, and processes and intermediates useful for preparing such compounds.

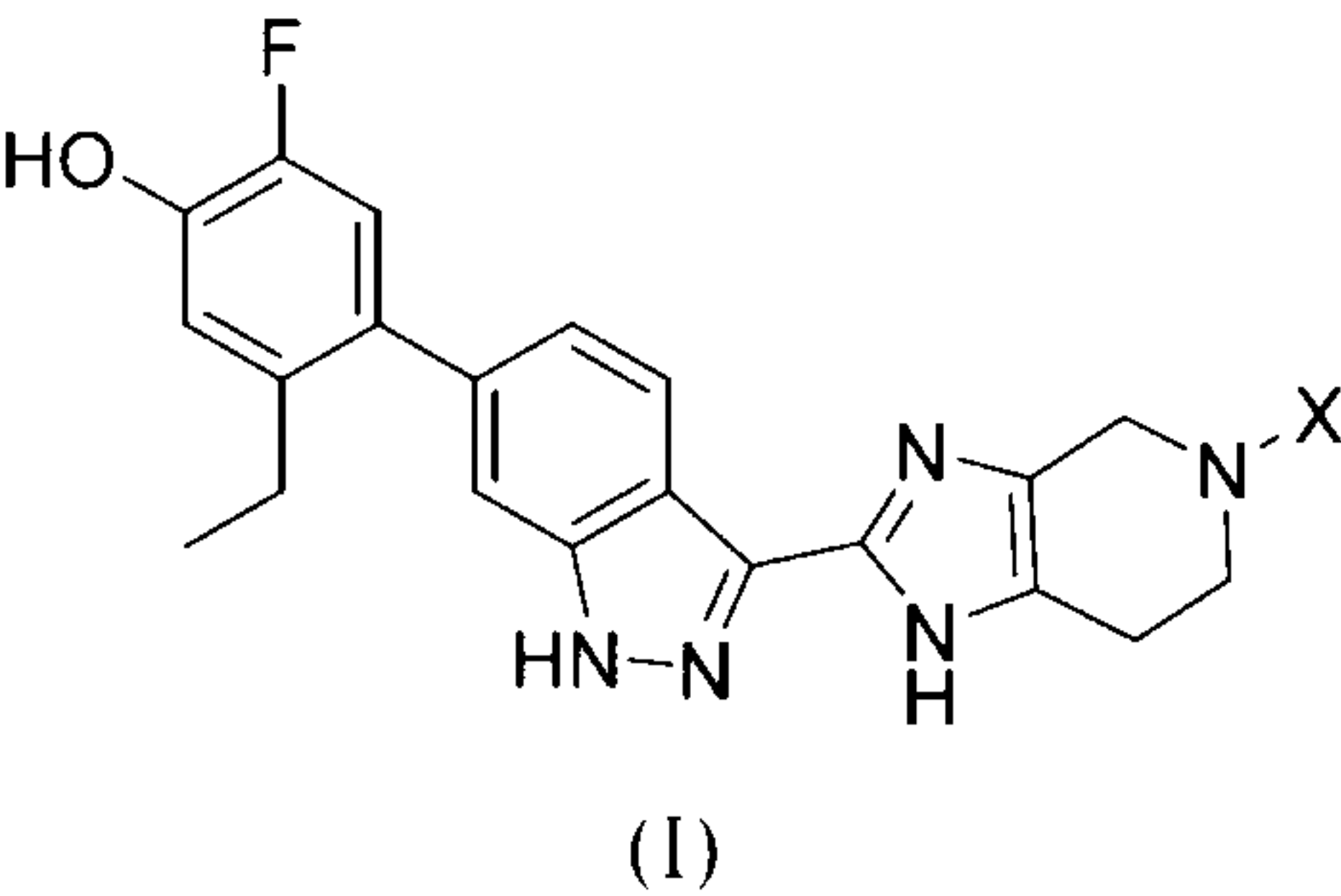
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療呼吸疾病之JAK激酶抑制劑化合物

【英文發明名稱】

JAK KINASE INHIBITOR COMPOUNDS FOR TREATMENT OF
RESPIRATORY DISEASE

【技術領域】

本發明係針對適用作JAK激酶抑制劑之二胺基化合物。本發明亦針對包含此類化合物之醫藥組合物、使用此類化合物治療呼吸疾病之方法及適用於製備此類化合物之方法及中間物。

【先前技術】

哮喘為氣管之慢性疾病，其無預防或治癒方法。該疾病之特徵在於氣管發炎、纖維化、高反應性及重構，其皆促成氣流限制。全世界估計有3億人罹患哮喘，且據估計，截至2025，患有哮喘的人數將增長超過1億。在美國，約6%至8%之人口罹患哮喘，使其成為該國最常見的慢性疾病中的一種。雖然大多數患者可用吸入皮質類固醇實現對哮喘症狀之控制，該等吸入皮質類固醇可與白三烯修飾劑及/或長效 β 促效劑組合，但仍有一部分患有重度哮喘之患者之疾病不受習知療法控制。重度持續性哮喘定義為對吸入皮質類固醇之較高劑量保持不受控制的疾病。雖然估計重度氣喘患者佔所有哮喘患者之約5%，其罹病率及死亡率高危且對氣喘患者中健保資源利用之不相稱份額負責。仍需要新穎治療劑來治療此等患者。

細胞因子為細胞間信號傳導分子，其包括趨化因子、干擾素、介白素、淋巴介質及腫瘤壞死因子。細胞因子對於正常細胞生長及免疫性調節

為關鍵的且亦驅動免疫介導之疾病且有助於惡性細胞生長。多種細胞因子之水準提高涉及哮喘發炎之病理學。舉例而言，已展示靶向介白素(IL)-5及13之基於抗體之治療劑以為重度哮喘患者子組提供臨床益處。在涉及哮喘發炎之細胞因子中，多種視經由轉錄因子之信號轉導與轉錄活化因子(STAT)家族傳導信號之酪胺酸激酶(JAK)之傑納斯(Janus)家族而定，經由信號傳導路徑起作用。涉及經由JAK-STAT路徑傳導信號之哮喘發炎之細胞因子包括IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-11、IL-13、IL-23、IL-31、IL-27、胸腺基質淋巴生成素(TSLP)、干擾素- γ (IFN γ)及粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。

JAK 家族包含四個成員 JAK1、JAK2、JAK3 及酪胺酸激酶 2 (TYK2)。細胞因子結合至 JAK 依賴性細胞因子受體誘導受體二聚，其使得 JAK 激酶上酪胺酸殘基磷酸化，影響 JAK 活化。磷酸化 JAK 轉而結合且使各種 STAT 蛋白質磷酸化，該等蛋白質在單元細胞核中二聚、內化且直接調節基因轉錄，在其他作用中，導致與發炎疾病相關的下游作用。JAK 通常與細胞因子受體成對締合作為均二聚體或雜二聚體。特定細胞因子與特定 JAK 配對相關。JAK 家族之四個成員中之每一者涉及與哮喘發炎相關的細胞因子中之至少一者之信號傳導。因此，相對於 JAK 家族之所有成員，具有泛活性之化學抑制劑可調節有助於重度哮喘之寬範圍促炎性路徑。

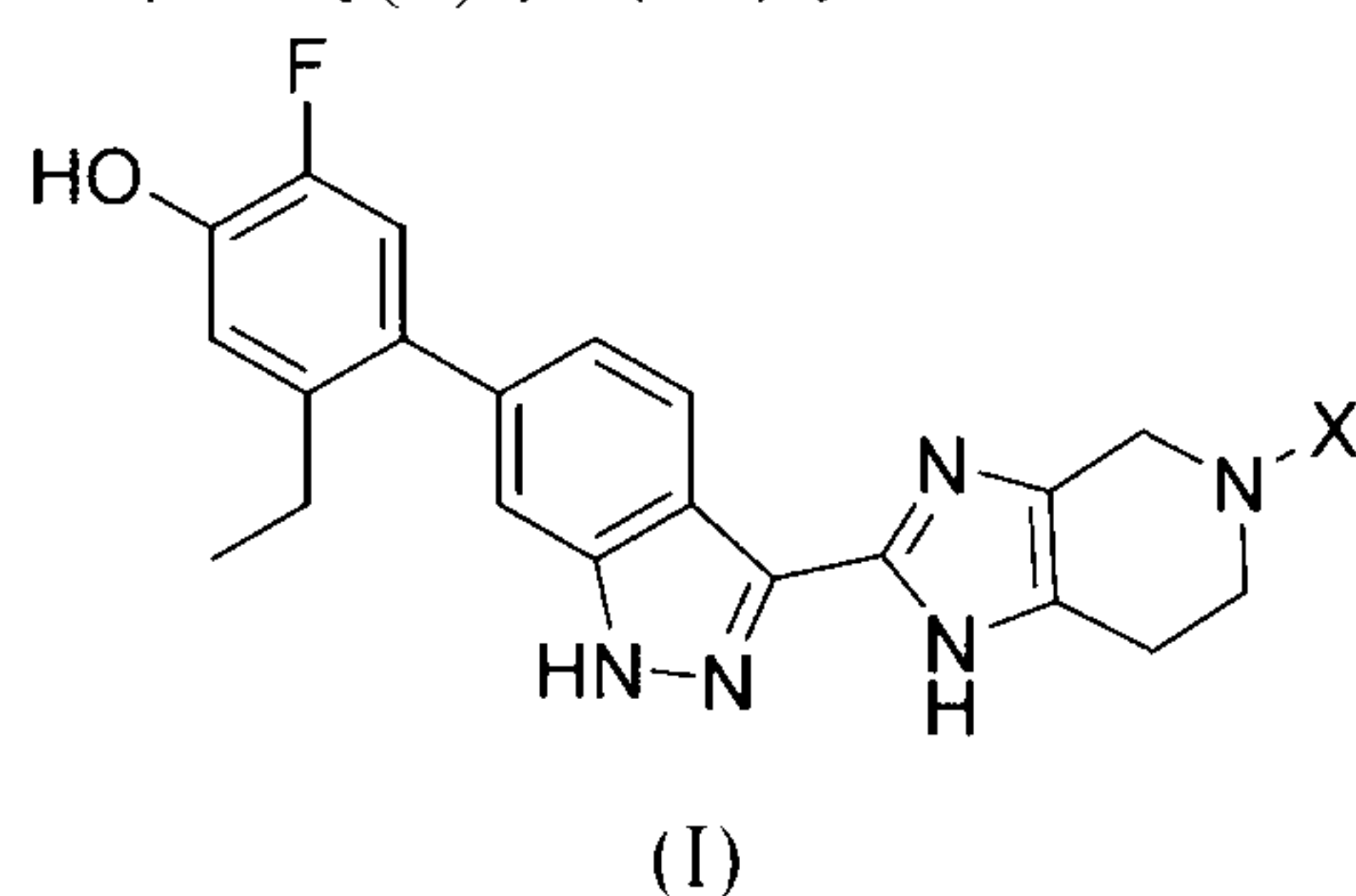
然而，此類抑制劑之較寬消炎劑作用可抑制正常免疫細胞功能，潛在地導致感染風險提高。JAK 抑制劑托法替尼(tofacitinib)觀測到感染風險提高的證據，該抑制劑經口投配以用於治療類風濕性關節炎。在哮喘中，發炎定位於呼吸道。除哮喘以外，氣管發炎為其他呼吸疾病所特有

的。慢性阻塞性肺病(COPD)、囊腫性纖維化(CF)、肺炎、間質肺病(包括特發性肺纖維化)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、氣腫及阻塞性細支氣管炎亦為呼吸道疾病，其中咸信病理生理學與JAK信號傳導細胞因子相關。藉由吸入局部投與JAK抑制劑至肺臟提供藉由將有效抗細胞因子藥劑直接遞送至作用位點治療有效之可能性，限制全身暴露且因此限制不利的全身性免疫抑制之可能性。仍需要適用於局部投與至肺臟以便治療呼吸疾病之有效JAK抑制劑。

【發明內容】

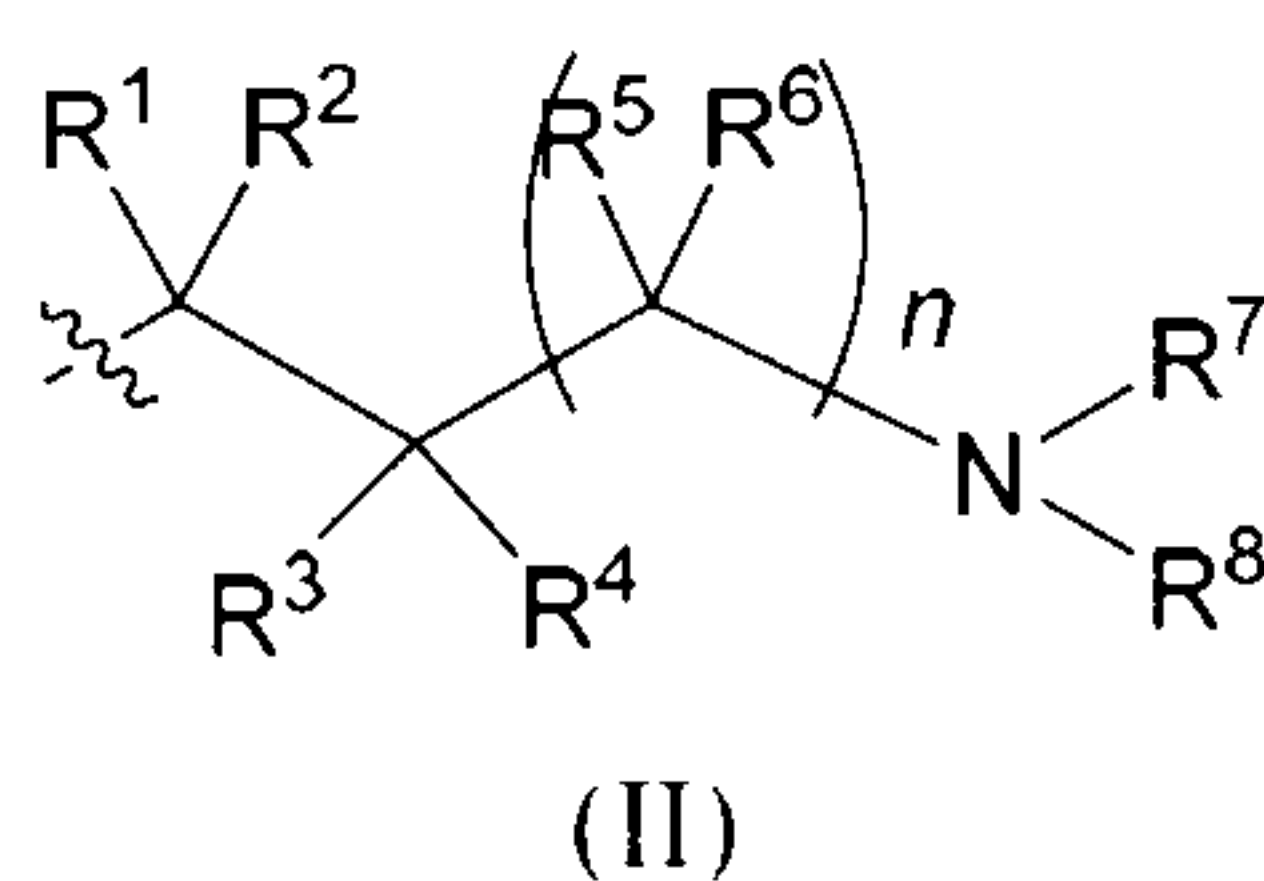
在一個態樣中，本發明提供具有作為JAK激酶抑制劑之活性之新穎化合物。

因此，本發明提供一種式(I)化合物：



其中：

X為式(II)之基團：



n 為0或1；

R^1 為氫或 C_{1-3} 烷基；

R^2 為氫或 C_{1-3} 烷基；

R^3 為氫或 C_{1-3} 烷基；

或 R^2 及 R^3 一起形成 C_{2-4} 伸烷基；

或，當 n 為1時， R^3 選自氫、-OH、-OC₁₋₃烷基、鹵基、-C(O)OC₁₋₃烷基及C₁₋₃烷基，其中C₁₋₃烷基視情況經-OH取代；

R^4 為氫或C₁₋₃烷基；

R^5 選自氫、C₁₋₃烷基、-C(O)OC₁₋₃烷基及苯基；

或當 n 為1時， R^2 及 R^5 一起形成C₁₋₃伸烷基；

R^6 為氫或C₁₋₃烷基；

R^7 為氫或C₁₋₃烷基，

或當 n 為0時， R^2 及 R^7 一起形成C₁₋₃伸烷基，或

R^4 及 R^7 一起形成C₂₋₄伸烷基或

C₁伸烷基-O-C₂伸烷基；

或當 n 為1時， R^2 及 R^7 一起形成視情況經C₁₋₃烷基或 R^x 取代之C₂伸烷基，

或 R^4 及 R^7 一起形成C₁₋₃伸烷基或

-O-C₂伸烷基；

R^8 選自

(a) 氫，

(b) 視情況經-CN、苯基或C₃₋₆環烷基取代之甲基；

(c) C₂₋₆烷基，其中C₂₋₆烷基視情況經一個或兩個選自以下之取代基取代：-OH、-OC₁₋₃烷基、-CN、-SC₁₋₃烷基、苯基、C₃₋₆環烷基、鹵基，且視情況另外經單一碳原子上一起形成C₂₋₃伸烷基之兩個取代基取代；

(d) C₃₋₆環烷基，其中C₃₋₆環烷基視情況經-OH、-CN、-OC₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基取代，其中C₁₋₃烷基視情況經-OC₁₋₃烷基或一個或兩個鹵基取

代，

(e) 氧雜環丁烷基，

(f) 四氫吡喃基，

(g) 四氫噻吩基1,1-二氧化物，及

(h) 苯基，

或 R^7 及 R^8 一起形成 C_{3-5} 伸烷基或 C_2 伸烷基-O- C_2 伸烷基；

其中 C_{3-5} 伸烷基視情況經一個或兩個 R^x 取代；

R^x 選自-OH、-CN、-OC₁₋₃烷基、鹵基、苯基及C₁₋₃烷基，其中C₁₋₃烷基視情況經-OC₁₋₃烷基或-OH取代，或

兩個取代基 R^x 一起形成C₁₋₅伸烷基或-CH₂OCH₂-，

或當 n 為1且 R^2 及 R^7 一起形成 C_2 伸烷基時， R^4 及 C_2 伸烷基上的取代基 R^x 一起形成 C_2 伸烷基；

限制條件為相同碳原子上之兩個取代基 R^x 不均為氟，且

限制條件為當 R^x 連接至鄰近氮原子之碳原子時， R^x 不為-OH、-OC₁₋₃烷基或鹵基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

如下文中所使用，除非另外指示，否則片語「式(I)化合物」意謂式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；亦即此片語意謂呈游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物。

本發明亦提供一種包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種特定式(I)化合物作為結晶游離鹼水合物。已發現5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪

唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-6-基)苯酚之結晶水合物具有在約206℃至約216℃範圍內，典型地在約209℃與約214℃之間的熔融溫度、在約245℃下之分解起始，且當在室溫下曝露於約5%與約90%之間的相對濕度範圍時展現小於約0.12%之重量變化。

本發明亦提供一種治療哺乳動物之呼吸疾病，尤其哮喘之方法，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量之化合物或本發明之醫藥組合物。在各別及不同態樣中，本發明亦提供本文所描述之合成方法及中間物，其適用於製備本發明化合物。

本發明亦提供一種如本文所描述之本發明化合物，其適用於醫學療法；以及本發明化合物用於製造供治療哺乳動物之呼吸疾病用之調配物或藥物的用途。

【圖式簡單說明】

本發明之各種態樣藉由參考附圖說明。

圖1展示5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-6-基)苯酚之結晶水合物之粉末x射線繞射(PXRD)圖案。

圖2展示5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-6-基)苯酚之結晶水合物之差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖。

圖3展示5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-6-基)苯酚之結晶水合物之熱解重量分析(TGA)曲線圖。

圖4展示在約25℃之溫度下觀測到的5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌

啖-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啖-2-基)-1*H*-吡啖-6-基)苯酚之結晶水合物之動態濕氣吸附(DMS)等溫線。

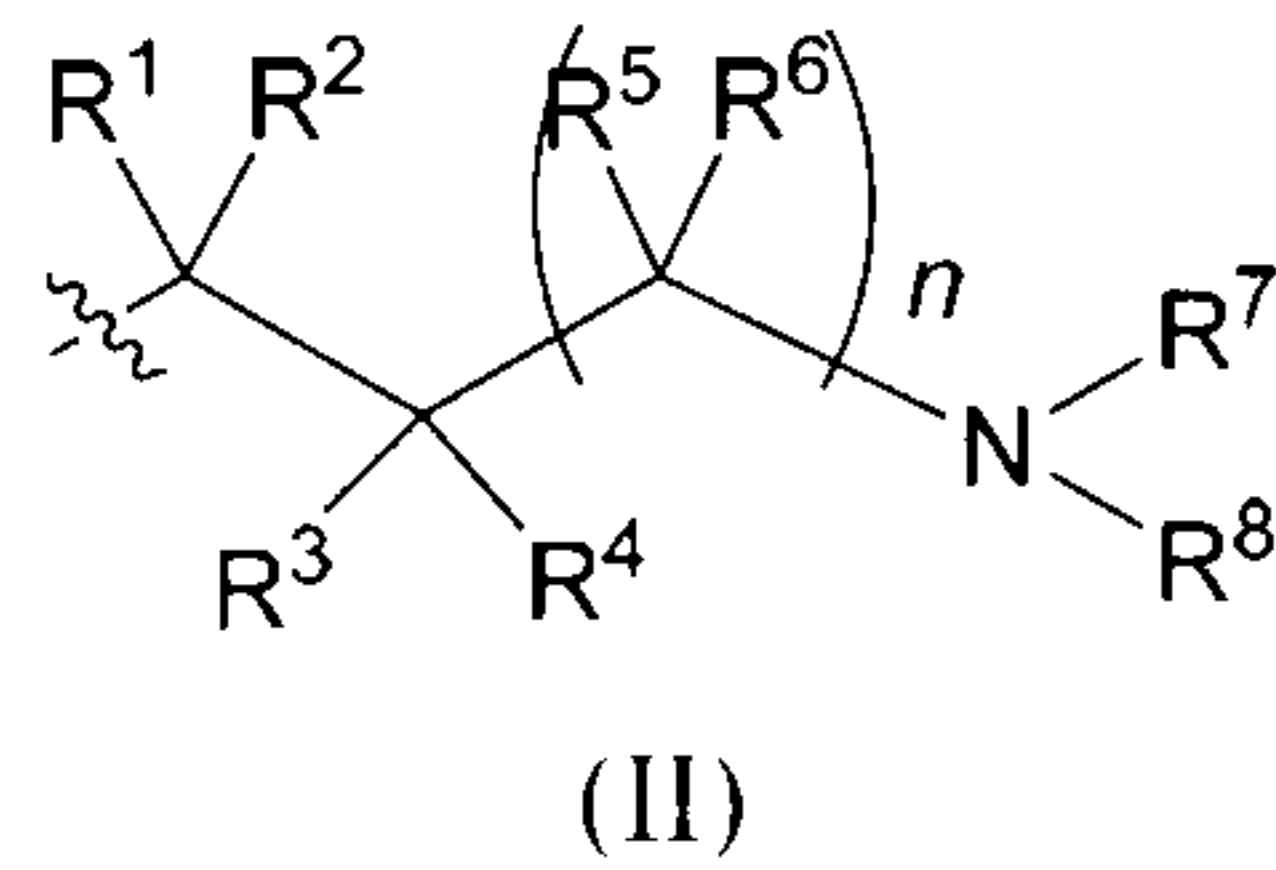
【實施方式】

相關申請案之交叉參考

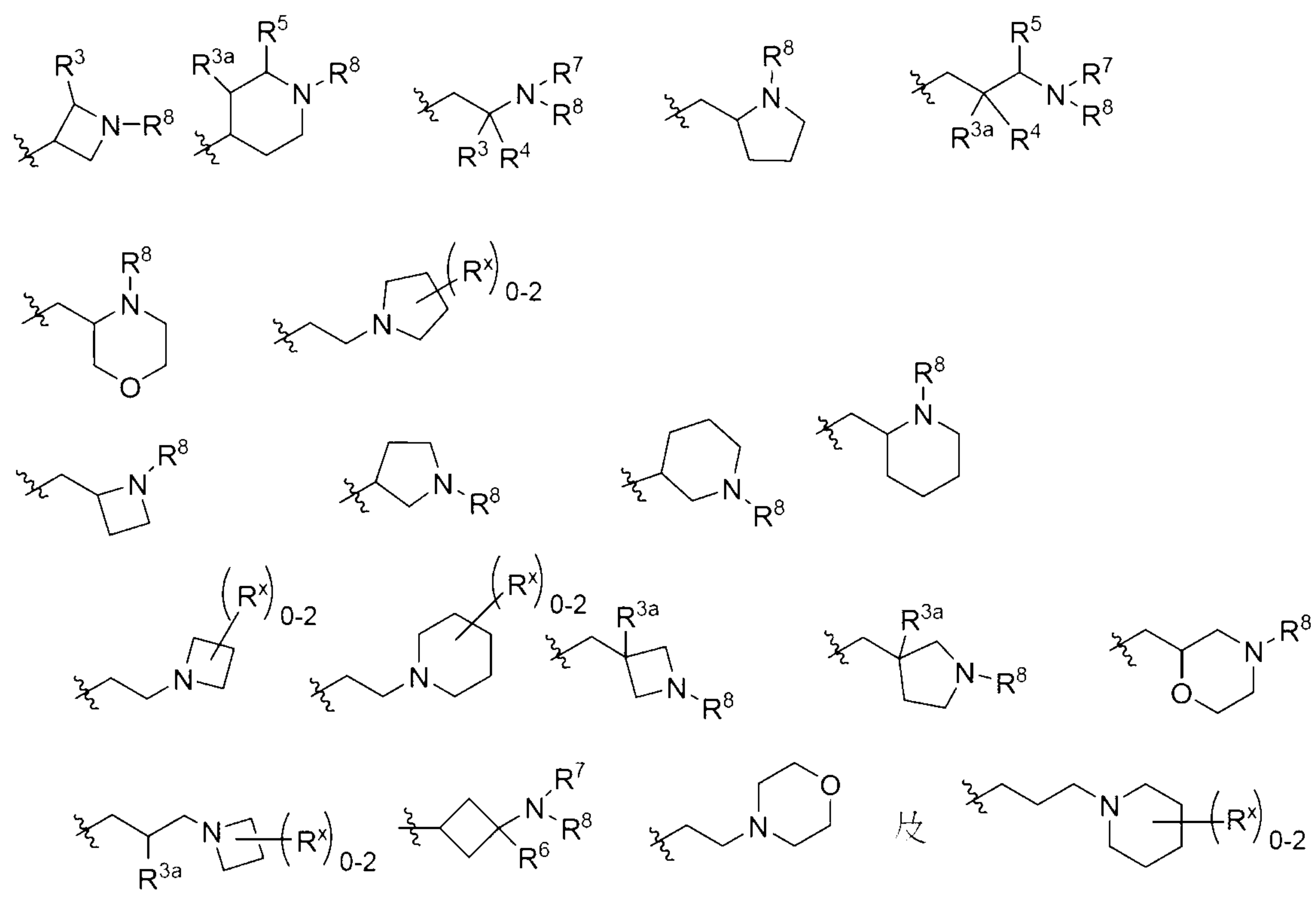
本申請案主張2015年11月03日申請之美國臨時申請案第62/250,113號之權益；其全部揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

在其他態樣中，本發明提供式(I)之JAK激酶抑制劑、其醫藥學上可接受之鹽及用於製備其之中間物。以下取代基及值意欲提供本發明之各種態樣之代表性實例。此等代表值意欲進一步定義此類態樣且不意欲排除其他值或限制本發明之範疇。

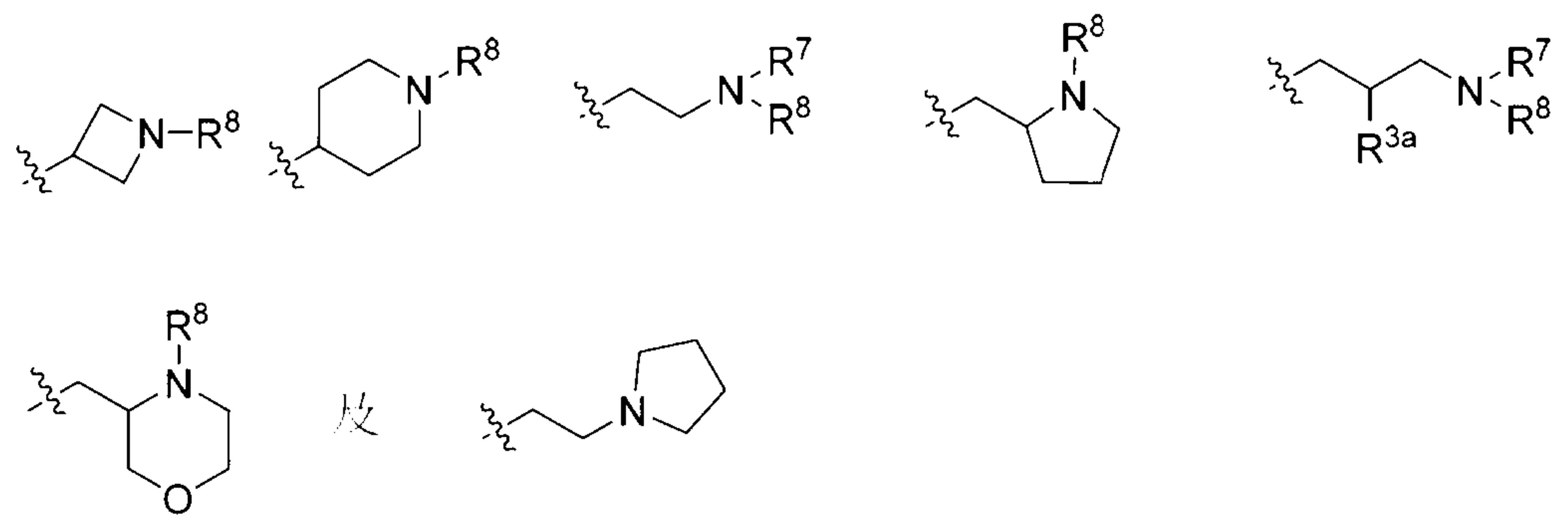
在一特定態樣中，X為式(II)之基團：



在另一特定態樣中，X選自

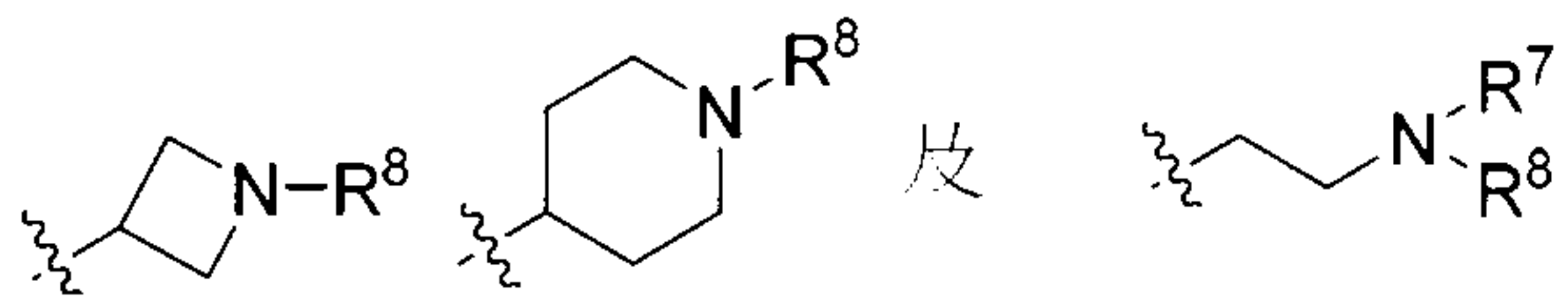


其中變數 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 及 R^x 如式(I)中所定義或如下文中所定義， R^3 為氫或 C_{1-3} 烷基，且 R^{3a} 選自氫、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、鹵基、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基及 C_{1-3} 烷基，其中 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OH$ 取代。在另一態樣中， R^{3a} 選自氫、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、鹵基、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基及 C_{1-3} 烷基，在又一態樣中， X 選自：



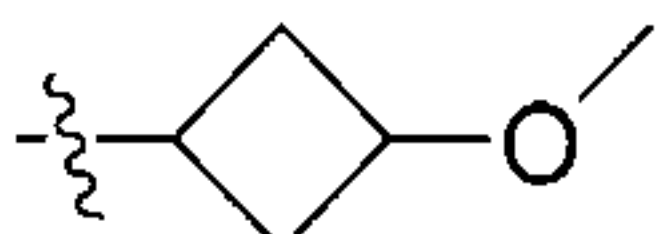
其中變數 R^{3a} 、 R^7 及 R^8 如緊接著上文描述所定義或其中，尤其， R^{3a} 為鹵基，且吡咯啉環之 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 視情況經 C_{1-3} 烷基取代。

在又一態樣中， X 選自：



其中：

R^7 為 C_{1-3} 烷基；且

R^8 選自氫、甲基、 C_{2-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基及 。

在一特定態樣中， n 為 0 或 1。在另一特定態樣中， n 為 0。在又一特定態樣中， n 為 1。

在一特定態樣中， R^1 為氫或 C_{1-3} 烷基。在另一特定態樣中， R^1 為氫。

在一特定態樣中， R^2 為氫或 C_{1-3} 烷基。在另一特定態樣中， R^2 為氫。

在一特定態樣中， R^3 為氫或 C_{1-3} 烷基；或 R^2 及 R^3 一起形成 C_{2-4} 伸烷基；或當 n 為 1 時， R^3 選自氫、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、鹵基、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基及 C_{1-3} 烷基，其中 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OH$ 取代；

在另一特定態樣中， R^3 為氫或 C_{1-3} 烷基；或當 n 為 1 時， R^3 選自氫、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、鹵基、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基及 C_{1-3} 烷基；

在一特定態樣中， R^2 及 R^3 一起形成 C_3 伸烷基；

R^3 之特定值包括氫、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 及氟。

在一特定態樣中， R^4 為氫或 C_{1-3} 烷基。在另一特定態樣中， R^4 為氫。

在一特定態樣中， R^5 選自氫、 C_{1-3} 烷基、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基及苯基，或當 n 為 1 時， R^2 及 R^5 一起形成 C_{1-3} 伸烷基。

在另一特定態樣中， R^2 及 R^5 一起形成 C_1 伸烷基。

在另一特定態樣中， R^5 為氫或 C_{1-3} 烷基。在又一特定態樣中， R^5 為氫。

在一特定態樣中， R^6 為氫或 C_{1-3} 烷基。在另一特定態樣中， R^6 為氫。

在一特定態樣中， R^7 為氫或 C_{1-3} 烷基，或當 n 為 0 時， R^2 及 R^7 一起形成 C_{1-3} 伸烷基，或 R^4 及 R^7 一起形成 C_{2-4} 伸烷基或 C_1 伸烷基- O - C_2 伸烷基；或

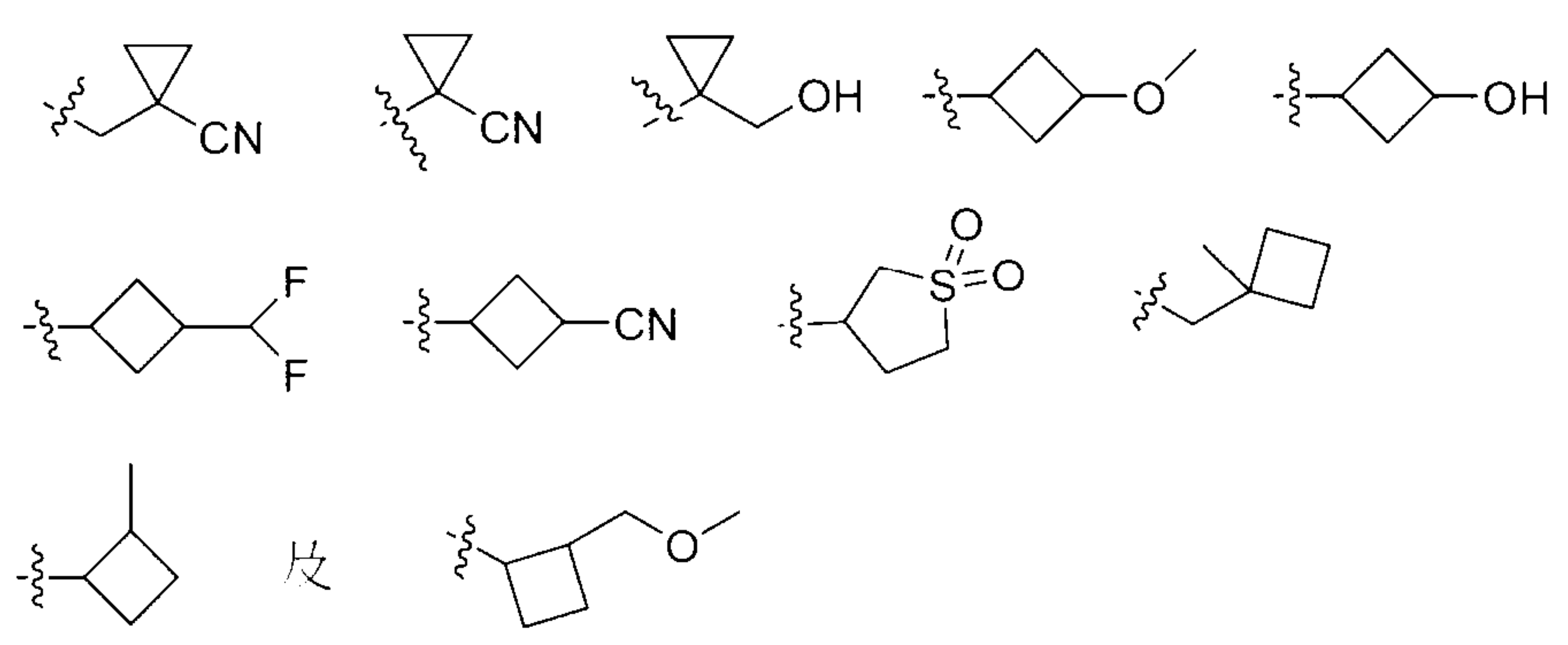
當 n 為1時， R^2 及 R^7 一起形成視情況經 C_{1-3} 烷基取代之 C_2 伸烷基，或 R^4 及 R^7 一起形成 C_{1-3} 伸烷基或 $-O-C_2$ 伸烷基。在另一特定態樣中，當 n 為1時， R^4 及 R^7 一起形成 $-O-C_2$ 伸烷基。

在另一特定態樣中， R^7 為氫或 C_{1-3} 烷基。

在一特定態樣中， R^8 選自(a)氫；(b)甲基，視情況經 $-CN$ 、苯基或 C_{3-6} 環烷基取代；(c) C_{2-6} 烷基，其中 C_{2-6} 烷基視情況經一個或兩個選自以下之取代基取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-SC_{1-3}$ 烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、鹵基，且視情況另外經單一碳原子上一起形成 C_{2-3} 伸烷基之兩個取代基取代；(d) C_{3-6} 環烷基，其中 C_{3-6} 環烷基視情況經 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基或 C_{1-3} 烷基取代，其中 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OC_{1-3}$ 烷基或一個或兩個鹵基取代；(e)氧雜環丁烷基；(f)四氫吡喃基；(g)四氫噻吩基1,1-二氧化物；及(h)苯基；或 R^7 及 R^8 一起形成 C_{3-5} 伸烷基或 C_2 伸烷基 $-O-C_2$ 伸烷基。

在另一特定態樣中， R^8 選自(a)氫；(b)甲基，視情況經 C_{3-6} 環烷基取代；(c) C_{2-4} 烷基，其中 C_{2-4} 烷基視情況經一個選自 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-SC_{1-3}$ 烷基、 C_{3-4} 環烷基及鹵基之取代基取代，且視情況另外經單一碳原子上一起形成 C_2 伸烷基之兩個取代基取代；(d) C_{3-4} 環烷基，其中 C_{3-4} 環烷基視情況經 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ 烷基或 C_{1-3} 烷基取代，其中 C_{1-3} 烷基視情況經 $-OC_{1-3}$ 烷基或一個或兩個鹵基取代；(e)氧雜環丁烷基；(f)四氫吡喃基；及(g)四氫噻吩基1,1-二氧化物。

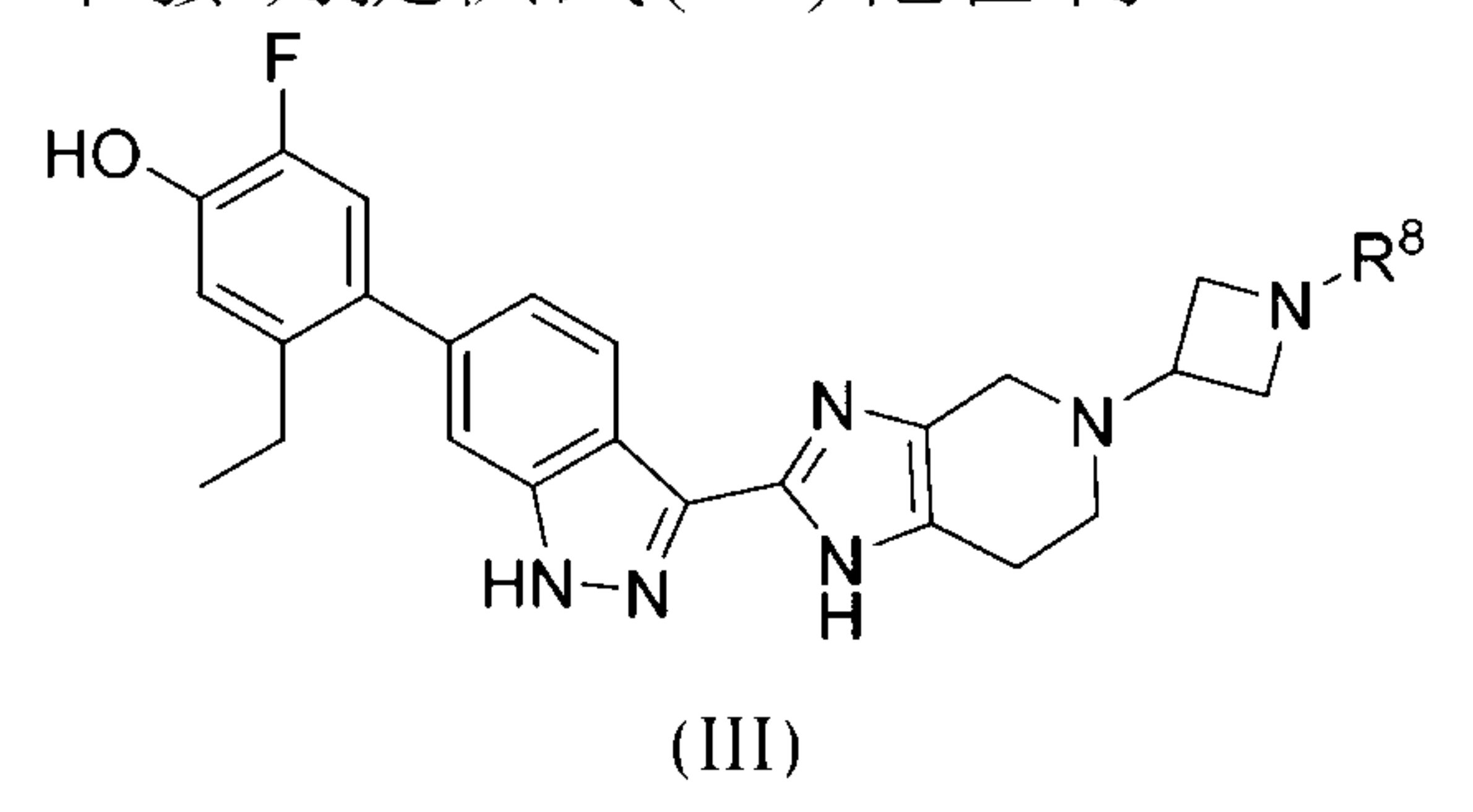
R^8 之特定值包括氫、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、異丙基、環丙基、環丁基、 $-CH(CH_3)C_2H_5$ 、 $-(CH_2)_2CN$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2$ 異丙基 $-CH_2$ 環丙基、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $(CH_2)_{2-3}OCH_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}SCH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)SCH_3$ 、四氫吡喃-4-基、吡啶-4-基，



在其他特定態樣中， R^8 選自氫、甲基、 C_{2-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基及 $\text{---4-Cyclobutyl-OCH}_3$ ；及氫、甲基、 C_{2-4} 烷基及 $\text{---4-Cyclobutyl-OCH}_3$ 。

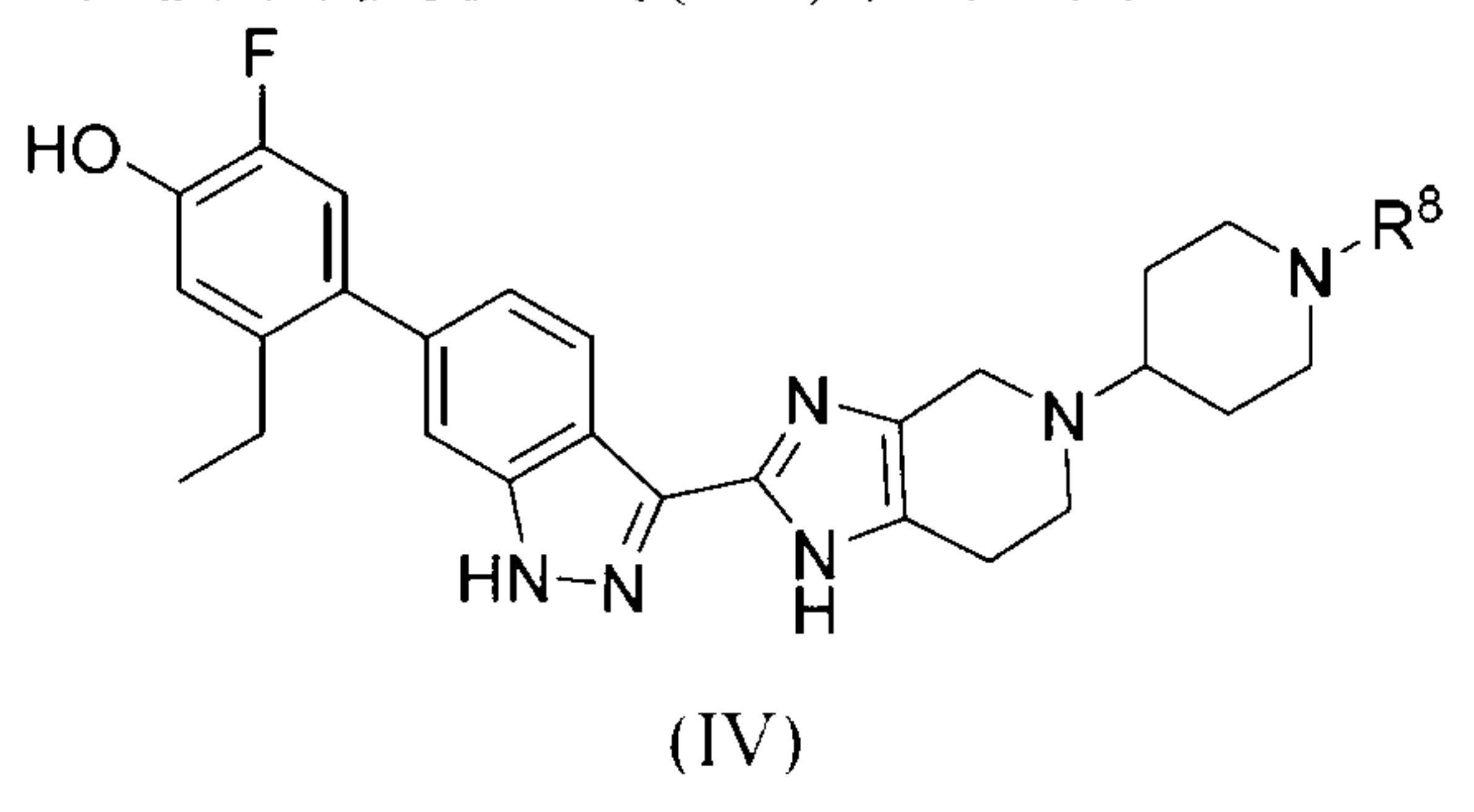
在又一特定態樣中， R^8 選自氫、甲基、 C_{2-4} 烷基及 C_{3-4} 環烷基或氫、甲基、 C_{2-4} 烷基及 C_3 環烷基。

在某一態樣中，本發明提供式(III)化合物：



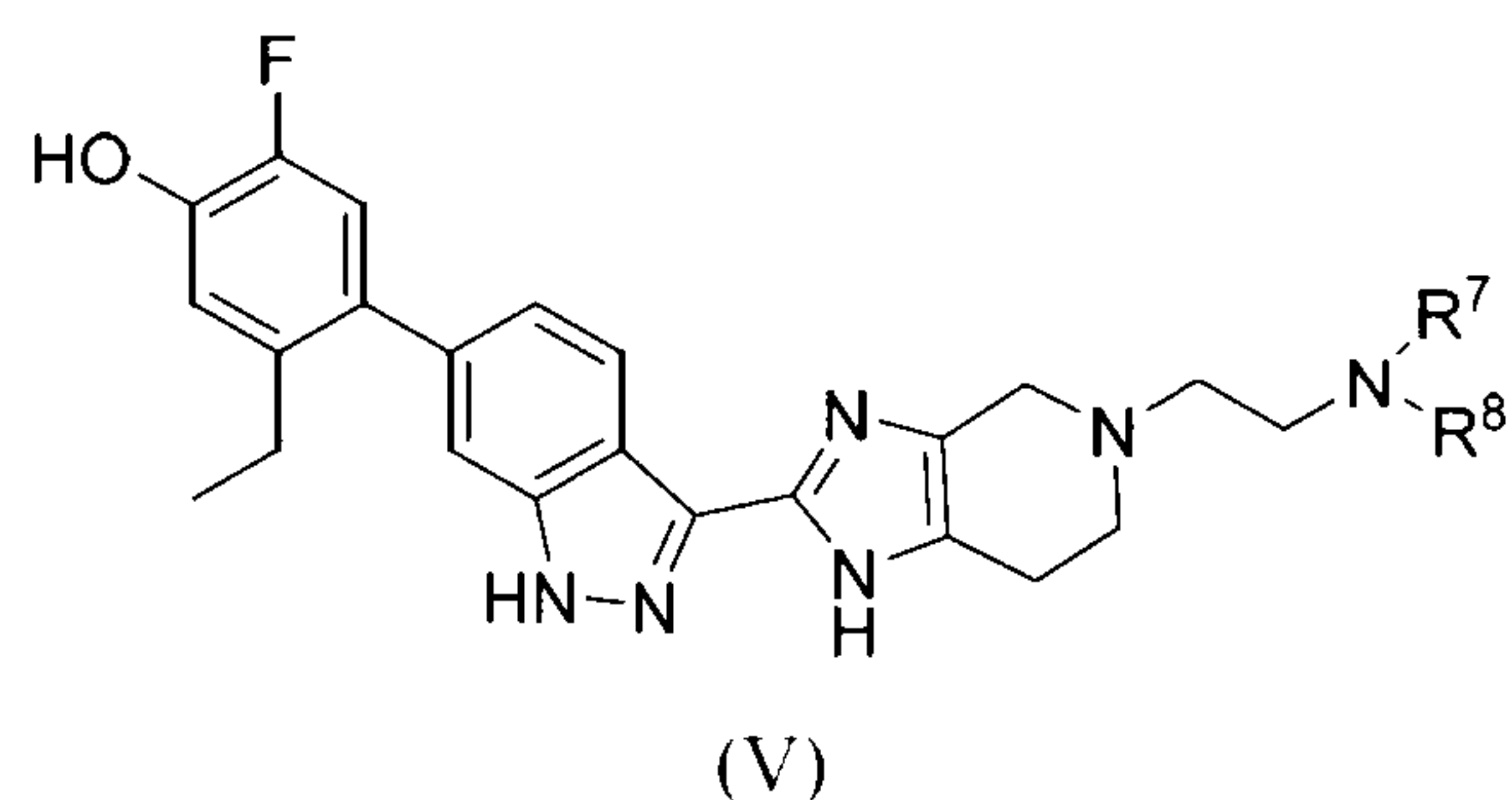
其中變數 R^8 如本文中所定義。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物：



其中變數 R^8 如本文中所定義。

在又一態樣中，本發明提供式(V)化合物：



其中變數 R^7 及 R^8 如本文中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種選自以下化合物之化合物：

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

4-(3-(5-(氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

4-(3-(5-(1-(第二丁基)氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

4-(3-(5-(1-環丙基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

4-(3-(5-(2-(二甲基胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-((3-甲氧基環丁基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

5-乙基-4-(3-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-2-氟苯酚，

4-(3-(5-(2-(第二丁基(甲基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

(*S*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

4-(3-(5-(3-(二甲基胺基)-2-氟丙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

(*S*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(嗎啉-3-基甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

(*R*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(嗎啉-3-基甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

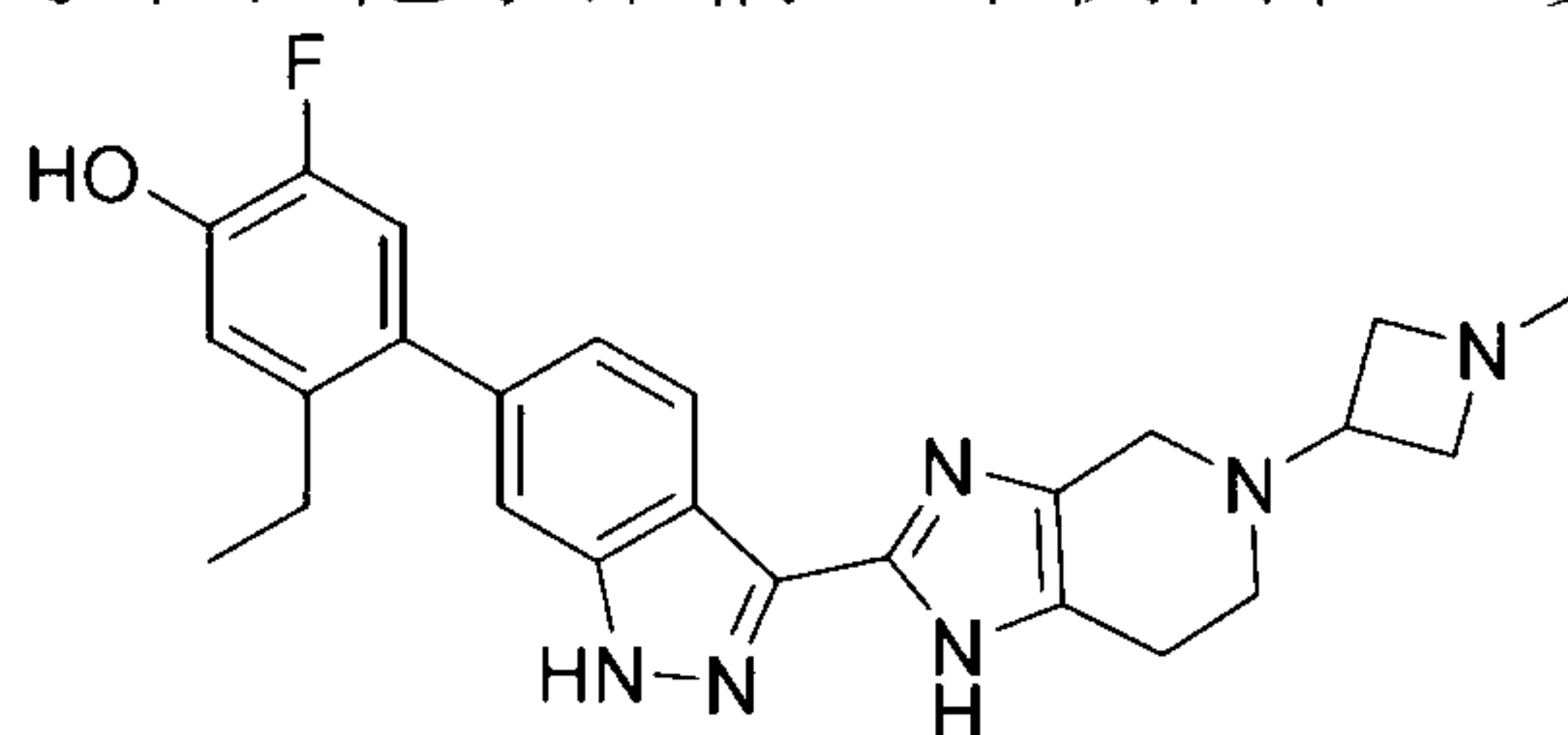
(*S*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

及其醫藥學上可接受之鹽。

在一個態樣中，本發明提供以下實例1-18及表1-19之化合物。

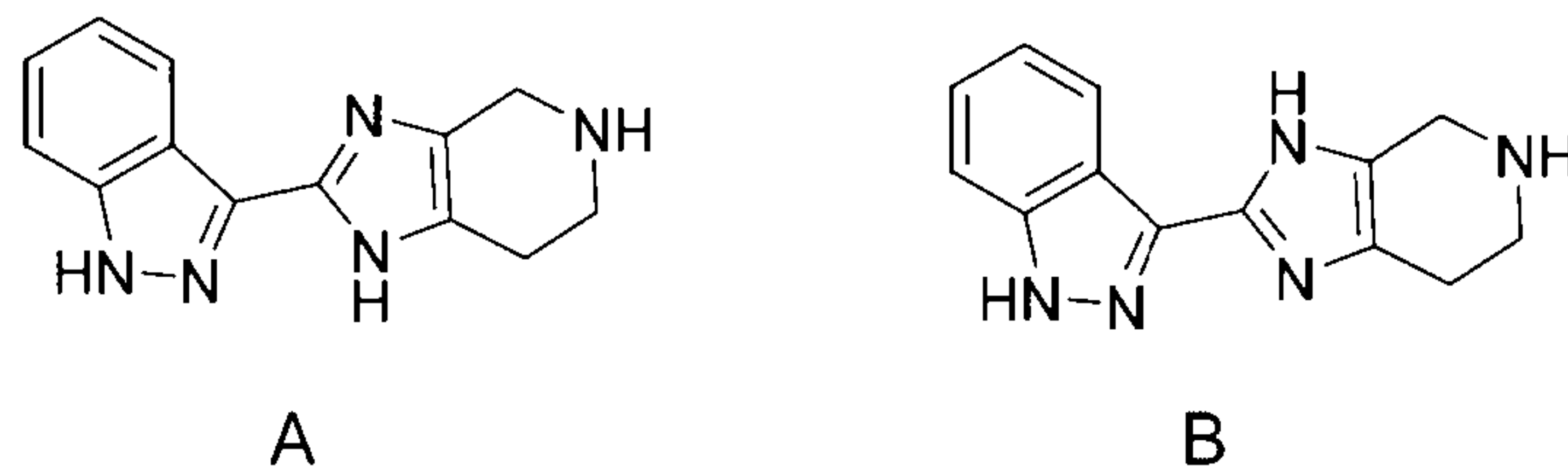
在一特定態樣中，本發明提供不包括於式(I)中之揭示於表3中之化合物3-19、3-28及3-29。

如ChemDraw軟體(PerkinElmer, Inc., Cambridge, MA)中所實施，本文中根據IUPAC公約命名化學結構。舉例而言，實例1之化合物：



表示為5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚。

此外，在式(I)之結構中之四氫咪唑并吡啶部分之咪唑并部分以互變異構形式存在，如下文針對實例1之化合物之片段所說明



根據IUPAC定則，此等圖示產生咪唑部分之原子之不同編號：2-(1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(結構A)與2-(1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(結構B)。應理解，雖然結構以特定形式展示或命名，但本發明亦包括其互變異構體。

本發明化合物可含有一或多個對掌性中心，且因此此類化合物(及其中間物)可以外消旋混合物、純立體異構體(亦即，對映異構體或非對映異構體)、立體異構體富集混合物及其類似者之形式存在。除非另外指示，否則本文中展示或命名之在對掌性中心不具有確定立體化學之對掌性化合物意欲包括在未確定之立構中心的任何或所有可能的立體異構體變化形式。除非另外指示，否則具體立體異構體的描述或命名意指所指示的立構中心具有指定的立體化學，同時應理解為也可存在少量其它立體異構體，限制條件為所描繪或所命名的化合物的效用不因存在另一立體異構體的存在而消除。

式(I)化合物亦含有若干鹼性基團(例如胺基)，且因此，此類化合物可以游離鹼形式或以各種鹽形式、此類單質子化鹽形式、二質子化鹽形式、三質子化鹽形式或其混合物存在。除非另外指示，否則所有此類形式均包括在本發明之範疇內。

本發明亦包括同位素標記之式(I)化合物，亦即原子被換成或富含原子數相同但原子質量不同於在自然界中占絕大多數之原子質量的原子之式

(I)化合物。可結合在式(I)化合物中之同位素的實例包括(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{18}F 。備受關注的為富含氘或碳14之式(I)化合物，該等化合物可用於例如組織分佈研究中。亦備受關注的為尤其在代謝部位富含氘之式(I)化合物，該等化合物預期具有較高代謝穩定性。另外，備受關注的為富含諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之正電子發射同位素之式(I)化合物，該等化合物可用於例如正電子發射斷層攝影法(PET)研究。

定義

除非另外指示，否則當描述本發明(包括其各種態樣及實施例)時，以下術語具有以下含義。

術語「烷基」意謂可為直鏈或分支鏈或其組合之單價飽和烴基。除非另外定義，否則此類烷基典型地含有1至10個碳原子。代表性烷基包括例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(n-Pr)或(nPr)、異丙基(i-Pr)或(iPr)、正丁基(n-Bu)或(nBu)、第二丁基、異丁基、第三丁基(t-Bu)或(tBu)、正戊基、正己基、2,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-乙基丁基、2,2-二甲基苯基、2-丙基戊基及其類似者。

術語「伸烷基」意謂可為直鏈或分支鏈或其組合之二價飽和烴基。除非另外定義，否則此類烷基典型地含有1至10個碳原子。代表性伸烷基包括例如 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及其類似者。

當特定數目的碳原子意欲用於特定術語時，碳原子數目在術語前展示。舉例而言，術語「 C_{1-3} 烷基」意謂具有1至3個碳原子之烷基，其中碳原子呈任何化學可接受之組態，包括直鏈或分支鏈組態。

術語「環烷基」意謂可為單環或多環之單價飽和碳環基。除非另外

定義，否則此類環烷基典型地含有3至10個碳原子。代表性環烷基包括例如環丙基(cPr)、環丁基(cBu)、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基及其類似基團。

術語「雜環」、「雜環的」或「雜環」意謂具有總共3至10個環原子之單價飽和或部分不飽和環狀非芳族基，其中該環含有2至9個碳環原子及1至4個選自氮、氧及硫之環雜原子。雜環基可為單環或多環(亦即，稠合或橋連)的。代表性雜環基包括例如吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、咪唑啉基、嗎啉基、硫嗎啉基、吡啶-3-基、2-咪唑啉基、四氫哌喃基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、奎寧環基、7-氮雜降莖烷基、降托烷基及其類似基團，其中連接點在任何可用之碳或氮環原子處。在上下文顯現雜環基之連接點之情況下，此類基團或者可稱作非價物質，亦即吡咯啉、哌啉、哌嗪、咪唑、四氫哌喃等。

術語「鹵基」意謂氟基、氯基、溴基或碘基。

術語「溶劑合物」意謂藉由溶質之一或多個分子，亦即本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑之一或多個分子形成之絡合物或聚集體。此類溶劑合物典型地為具有實質上固定之溶質與溶劑莫耳比之結晶固體。代表性溶劑包括例如水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸及其類似者。當溶劑為水時，所形成之溶劑合物尤其稱為水合物。

術語「治療有效量」意謂當投與至需要治療之患者時足以實現治療的量。

如本文所使用之術語「治療」意謂治療患者，諸如哺乳動物(尤其人類)之疾病、病症或醫學病況(諸如呼吸疾病)，其包括以下中之一或多者：

(a) 預防疾病、病症或醫學病況發生，亦即預防疾病或醫學病況復發，或預防性治療預先易患疾病或醫學病況之患者；

(b) 改善疾病、病症或醫學病況，亦即消除或引起患者之疾病、病症或醫學病況的消退，包括抵消其他治療劑的作用；

(c) 抑止疾病、病症或醫學病況，亦即減緩或阻止患者之疾病、病症或醫學病況之發展；或

(d) 緩解患者之疾病、病症或醫學病況之症狀。

術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂可接受以用於投與至患者或哺乳動物(諸如人類)之鹽(例如，對於既定給藥方案具有可接受之哺乳動物安全性的鹽)。代表性醫藥學上可接受之鹽包括以下之鹽、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、乙二磺酸、反丁烯二酸、龍膽酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、萘磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2,6-二磺酸、菸鹼酸、硝酸、乳清酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及羥萘甲酸及其類似酸。

術語「其鹽」意謂當酸之氫經陽離子(諸如金屬陽離子或有機陽離子及其類似陽離子)置換時所形成之化合物。舉例而言，陽離子可為式(I)化合物之質子化形式，亦即一或多個胺基由酸質子化之形式。典型地，鹽為醫藥學上可接受之鹽，但此對於不意欲投與至患者之中間化合物之鹽而言不需要。

術語「胺基保護基」意謂適用於防止在胺基氮處發生不當反應之保護基。代表性胺基保護基包括(但不限於)甲醯基；醯基，例如烷醯基，諸

如乙醯基及三氟乙醯基；烷氧基羰基，諸如第三丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基，諸如苯甲氧基羰基(Cbz)及9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)；芳基甲基，諸如苯甲基(Bn)、三苯甲基(Tr)及1,1-二(4'-甲氧基苯基)甲基；矽烷基，諸如三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)；及其類似基團。許多保護基及其引入及移除描述於 T. W. Greene 及 P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley, New York 中。

一般合成程序

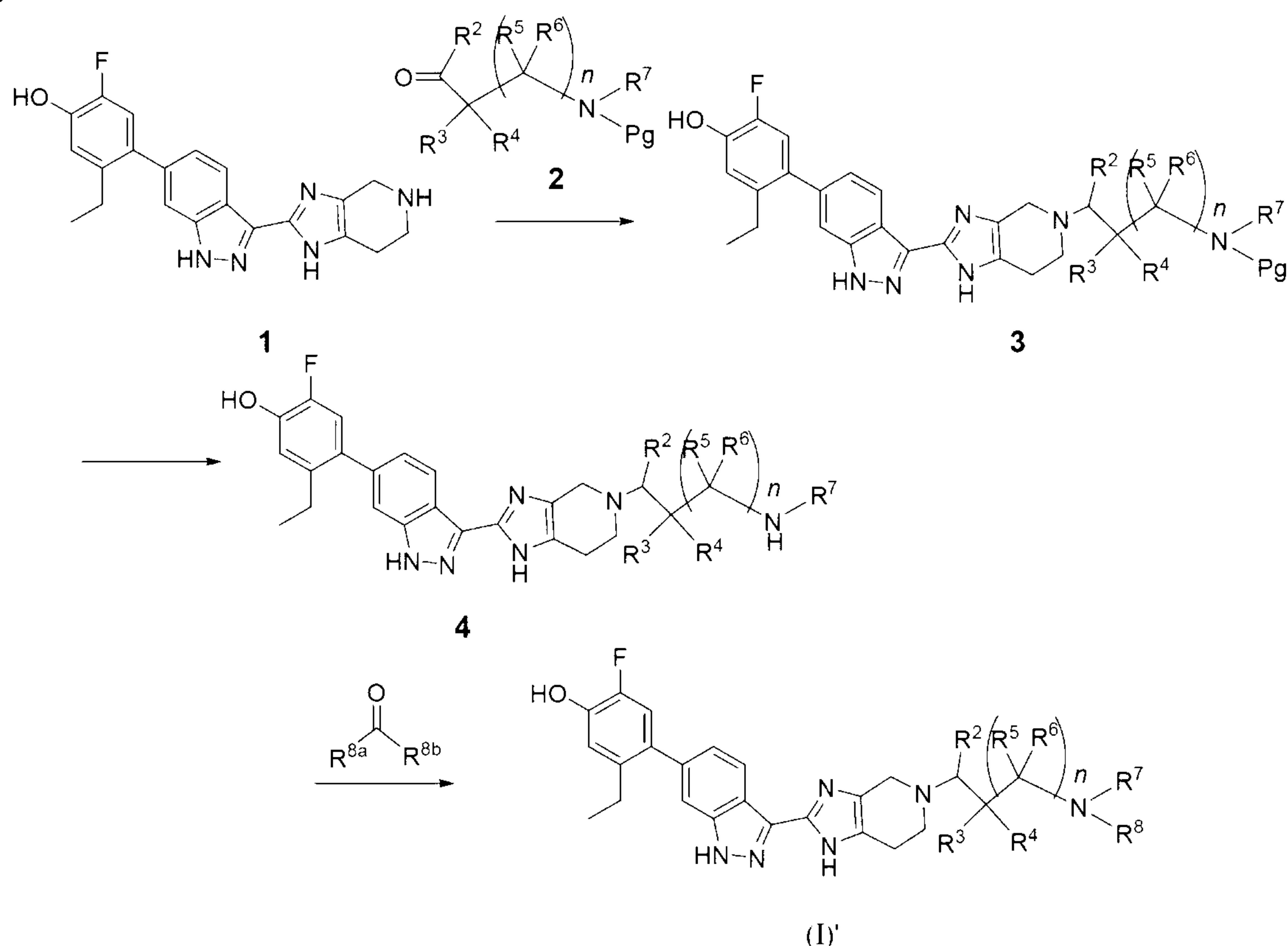
本發明化合物及其中間物可根據以下通用方法及程序使用市售或常規製備之起始物質及試劑來製備。除非另外指示，否則以下流程中使用的取代基和變數(例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 等)具有與本文中其他地方所定義相同的含義。另外，除非另外指示，否則具有酸性或鹼性原子或官能基之化合物可以鹽形式使用或可製備成鹽形式(在一些情況下，在特定反應中使用鹽將需要在進行反應前使用常規程序將鹽轉化成非鹽形式，例如游離鹼形式)。

雖然可在以下程序中展示或描述本發明之特定實施例，但熟習此項技術者將認識到本發明之其他實施例或態樣亦可使用該等程序或藉由使用熟習此項技術者已知之其他方法、試劑及起始物質來製備。特定而言，應瞭解，本發明化合物可藉由多種製程途徑製備，其中反應物以不同次序組合以提供不同中間物途徑，以製備最終產物。

製備本發明之最終化合物之通用方法利用如流程1中所說明之關鍵中間物1。變數 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^7 如式(I)中所定義， R^1 為氫，Pg表示胺基保護基，典型地為Boc，且定義 R^{8a} 及 R^{8b} 以使得反應完成時形成基團 R^8 ，亦即

$R^{8a}-C(H)-R^{8b}$ 為 R^8 。舉例而言，當 R^8 為甲基時，變數 R^{8a} 及 R^{8b} 各自為氫以使得 $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ 為甲醛。對於定義為異丙基之 R^8 ， R^{8a} 及 R^{8b} 各自為甲基以使得 $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ 為丙酮。

流程1

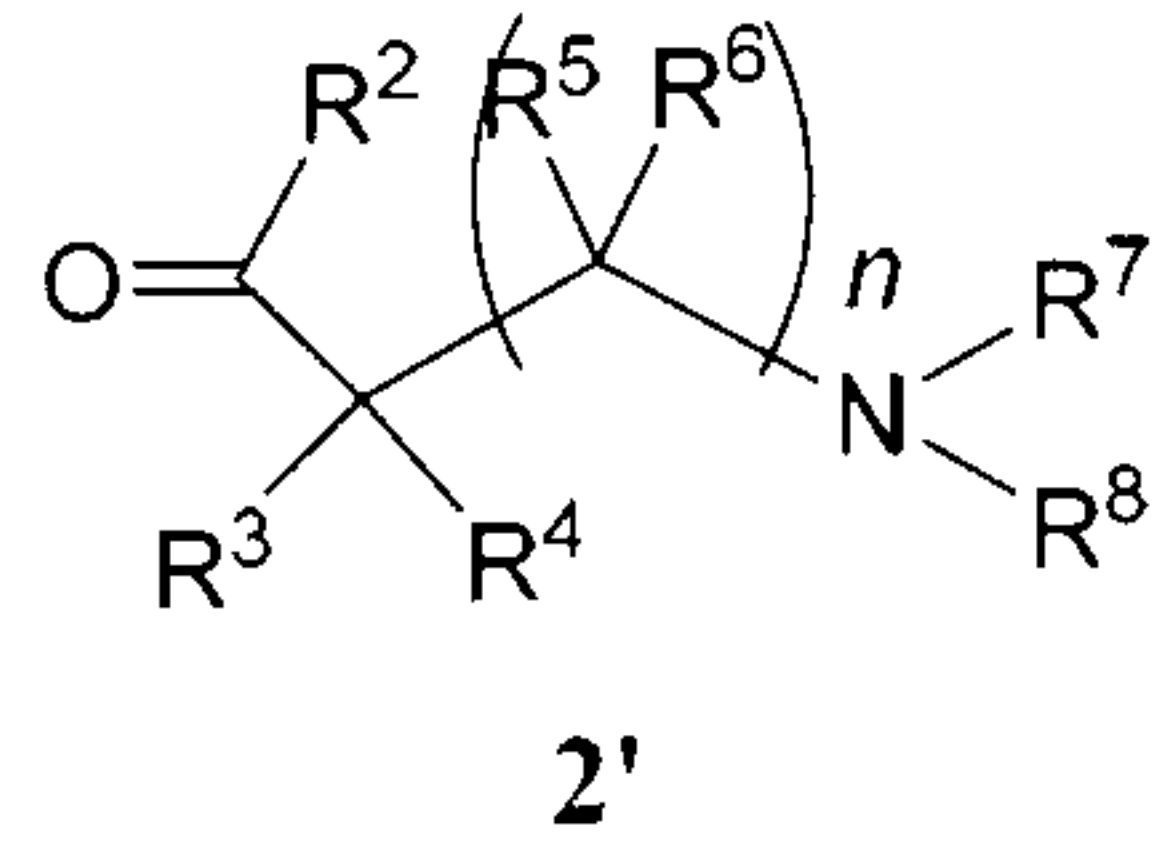


在流程1中，中間物**1**藉由與醛或酮**2**反應而還原N烷基化以提供受保護之中間物**3**。反應典型地藉由在適合的惰性稀釋劑，諸如二氯甲烷、甲醇、四氫呋喃或二甲基甲醯胺中，在約2與約4之間當量之還原劑存在下，使中間物**1**與約1與約2之間當量之化合物**2**接觸來進行。約2與約3之間當量之乙酸可視情況包括於反應物中。反應典型地在約20℃至約40℃之範圍內之溫度下進行約2至約48小時或直至反應實質上完成為止。典型的還原劑包括三乙醯氧基硼氫化鈉及氰基硼氫化鈉。

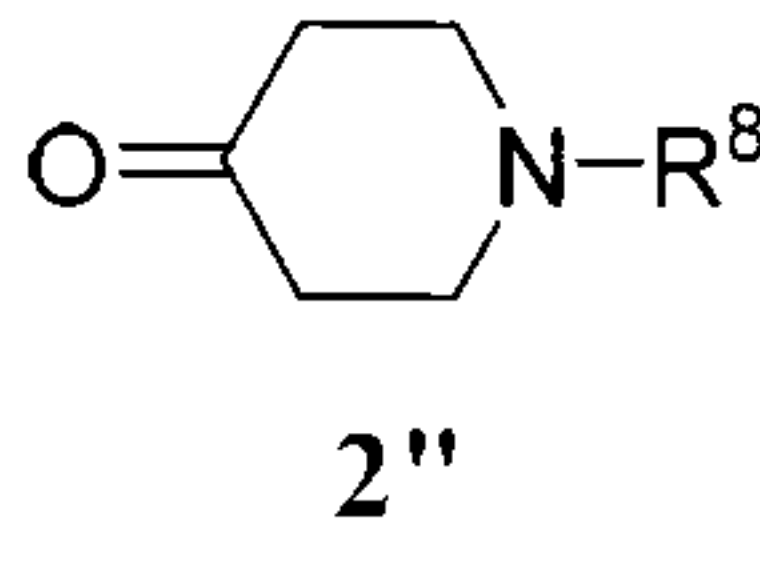
在典型的條件下自中間物**3**移除保護基。舉例而言，可藉由用含酸，典型地三氟乙酸或鹽酸之二噁烷進行標準處理來移除Boc基團以提供中間

物**4**，其在與第一步驟類似的還原性烷基化條件下與式 $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ 之化合物反應以提供最終化合物(I)'。

對於式(II)之基團包括三級氮之化合物，例如其中 R^7 及 R^8 一起形成 C_{3-5} 伸烷基或 C_2 伸烷基-O- C_2 伸烷基，可直接藉由中間物**1**與中間物**2'**之反應製備最終化合物

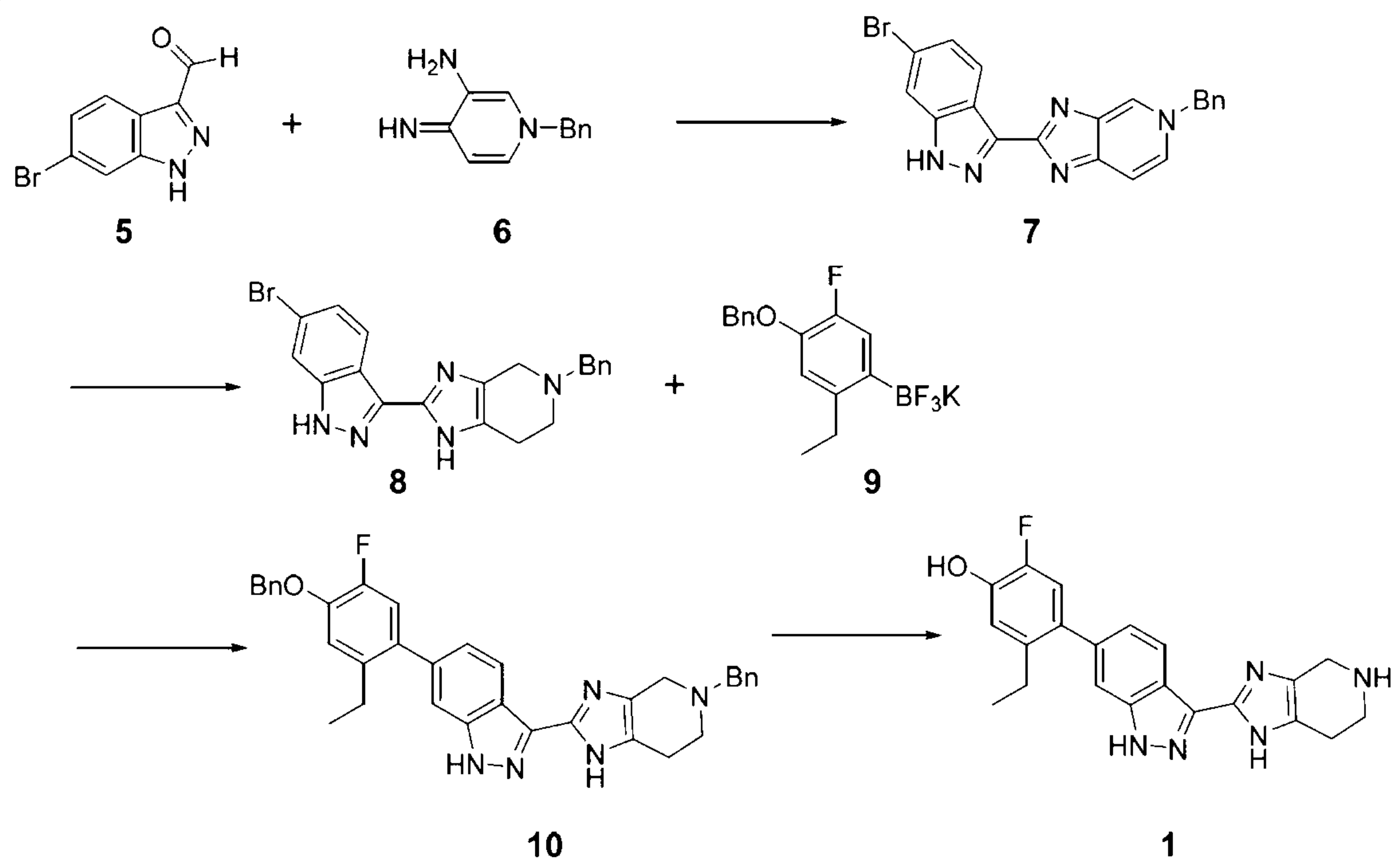


其中式**2**化合物之胺基保護基Pg經 R^8 置換。舉例而言，如以下實例6及17中所說明，可藉由中間物**1**與式**2''**化合物之反應製備式(IV)之最終化合物：



用於製備中間物**1**之適用的方法說明於流程2中。

流程2



如以下製備9及10以及13及14中所詳細描述，使溴吡啶醛**5**與苯甲基

保護之亞胺化合物**6**反應以提供中間物**7**。反應典型地在亞硫酸氫鈉存在下，在約130°C與約140°C之間的溫度下進行約1與約6小時之間或直至反應實質上完成為止。可藉由自反應混合物沈澱，繼而加熱精煉及再結晶來分離產物。使用諸如硼氫化鈉之還原劑使化合物**7**還原以提供化合物**8**。反應有利地在由甲基四氫呋喃、甲醇及水構成之稀釋劑中進行。

分離產物**8**作為游離鹼或作為氫氯酸鹽提供極佳純度之產物。在典型的鈴木-宮浦偶合(Suzuki-Miyaura coupling)條件下將中間物**8**與受保護之苯基三氟硼酸鹽**9**組合以提供中間物**10**。反應典型地在高溫下在鈀催化劑存在下進行。視情況，藉由包括雙(頻哪醇根基)硼與二氟化氫鉀之反應所製備之額外試劑(如製備16中所描述)促進鈴木偶合反應。最終，在典型的條件下，例如在氫氣氛圍中，在鈀催化劑存在下移除中間物**10**之苯甲基以提供中間物**1**。

在流程2之第一步驟中使用之亞胺化合物**6**宜藉由使吡啶二胺與溴甲苯反應製備且以氫溴酸鹽形式供應。如製備8中所描述，作為三氟硼酸鉀鹽展示於流程2中之鈴木搭配物**9**可藉由與溴甲苯反應為4-溴-5-乙基-2-氟苯酚加保護基苯甲基製備且使苯甲基保護之苯酚與雙(頻哪醇根基)二硼反應以製備硼酸酯，隨後使其與二氟化氫鉀反應以提供中間物**9**。或者，可使用硼酸酯中間物替代三氟硼酸酯**9**。

因此，在一方法態樣中，本發明提供一種製備式(I')化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含(a)使式**1**化合物與式**2**化合物反應以提供式**3**中間物，(b)將中間物**3**脫除保護基以提供中間物**4**，及(c)使中間物**4**與 $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ 反應以提供式(I')化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明進一步提供一種製備式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法，

該方法包含使式**1**化合物與式**2"**化合物反應以提供式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一方法態樣中，本發明提供一種製備式**1**化合物之方法，該方法包含(a)使式**8**化合物與式**9**化合物反應以提供式**10**化合物，及(b)將式**10**化合物脫除保護基以提供式**1**化合物。

在又一態樣中，本發明提供適用於製備中間物**1**之式**8**化合物及其氫氯酸鹽。

結晶形式

在另一態樣中，本發明提供5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-6-基)苯酚之結晶水合物。

本發明之結晶水合物為實例6之化合物之結晶游離鹼。在一個態樣中，結晶水合物之特徵在於具有顯著繞射峰值之粉末X射線繞射(PXRD)圖案，在其他峰值中， 2θ 值為 6.20 ± 0.20 、 9.58 ± 0.20 、 17.53 ± 0.20 、 19.28 ± 0.20 及 21.51 ± 0.20 。結晶水合物之特徵可進一步在於具有兩個或多於兩個額外繞射峰值之PXRD圖案，包括三個或多於三個及四個或多於四個額外繞射峰值， 2θ 值選自 10.34 ± 0.20 、 11.54 ± 0.20 、 12.77 ± 0.20 、 13.01 ± 0.20 、 16.94 ± 0.20 、 20.61 ± 0.20 及 22.10 ± 0.20 。在另一態樣中，結晶水合物之特徵在於在 6.20 ± 0.20 、 9.58 ± 0.20 、 10.34 ± 0.20 、 11.54 ± 0.20 、 12.77 ± 0.20 、 13.01 ± 0.20 、 16.94 ± 0.20 、 17.53 ± 0.20 、 19.28 ± 0.20 、 20.61 ± 0.20 、 21.51 ± 0.20 及 22.10 ± 0.20 之 2θ 值下具有繞射峰值之PXRD圖案。

如粉末X射線繞射之領域中所熟知，與相對峰高度相比，PXRD光譜

之峰位置對實驗細節(諸如樣品製備及儀器幾何結構之細節)相對更不敏感。因此，在一個態樣中，結晶水合物藉由如下粉末x射線繞射圖案表徵，其中峰位置實質上符合圖1中所展示之彼等者。

在另一態樣中，當曝露於高溫時，結晶水合物藉由其行為表徵。如圖2中所表明，在每分鐘10°C之加熱速率下記錄之差示掃描熱量測定(DSC)圖展現具有在約83°C下之起始且在約128°C下之峰及在吸熱熱流中之峰的去溶劑化吸熱，鑑別為熔融物轉變，在約206°C至約216°C範圍內，包括約209°C與約214°C之間。圖3之熱解重量分析(TGA)圖展示在約112°C的溫度下之去溶劑化起始及在約250°C的溫度下之分解起始。TGA分佈展示在190°C下體重減輕約3.86%，其可解釋為水損失且相比於3.65%之單水合物之水的理論重量百分比。因此，據認為本發明結晶水合物為單水合物。

本發明結晶水合物已表明具有可逆的吸附/解吸附分佈，其具有極小的吸濕性傾向。形式I表明在如圖4中所示之5%至90%相對濕度之濕度範圍內小於約0.12%重量增加。在吸附及解吸附之兩個循環中未觀測到滯後。認為結晶水合物為非吸濕性的。

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚之結晶水合物宜藉由式1中間物與1-甲基哌啶-4-酮之還原性*N*-烷基化反應之反應產物漿液之漿液形式轉化製備。在與氨水溶液之還原性*N*-烷基化反應之初始淬滅之後，使所得漿液稀釋於質子溶劑，例如甲醇、乙醇、異丙醇或正丙醇中且在約40°C至約60°C之溫度下加熱約1與約24小時之間或直至轉化成溶劑合物形式完成為止。趁熱添加水作為反溶劑以使冷卻至例如約10°C之反應產物之溶劑合物

沈澱。用水與質子溶劑之1:1混合物洗滌沈澱物。典型地，溶劑合物包括其中進行還原性烷基化反應之稀釋劑、質子溶劑及水。

藉由在包括約1至約30% v/v水以及有機溶劑之稀釋劑中形成如上文所描述形成之溶劑合物或非晶形5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚之漿液進行漿液形式至本發明之結晶水合物的轉化。用於形式轉化之適用的有機溶劑包括(但不限於)甲醇、四氫呋喃、第三丁醇、乙腈、乙酸異丙酯及丙酮。形式轉化視情況包括加熱，例如在約40℃至約60℃下加熱約1小時與約2天之間或直至形式轉化完成為止。如實例17中所描述，甲醇適用作初始步驟中之質子溶劑，同時丙酮特別適用於漿液形式轉化。

因此，在一種方法態樣中，本發明提供一種製備5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚之結晶水合物之方法，該方法包含(a)在溶劑合物或非晶形式中，在包括約1至約30% v/v水以及選自甲醇、四氫呋喃、第三丁醇、乙腈、乙酸異丙酯及丙酮之有機溶劑之稀釋劑中形成5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚之漿液，(b)在約40℃與約60℃之間的溫度下加熱漿液約1小時與約2天之間，及(c)自漿液分離結晶水合物。

醫藥組合物

本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽典型地以醫藥組合物或調配物之形式使用。此類醫藥組合物可有利地藉由吸入向患者投與。另外，可藉由任何可接受的投與途徑投與醫藥組合物，包括(但不限於)經口、經直腸、經鼻、局部(包括經皮)及非經腸投與模式。

因此，在其一個組合物態樣中，本發明係針對一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及式(I)化合物，其中如以上所定義，「式(I)化合物」意謂式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。視情況，必要時此類醫藥組合物可含有其他治療劑及/或調配劑。當論述組合物及其用途時，「本發明化合物」在本文中亦可稱作「活性劑」。如本文所使用，術語「本發明化合物」意欲包括式(I)涵蓋之所有化合物以及式(III)、(IV)及(V)中所包括之物種及其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之醫藥組合物典型地含有治療有效量之本發明化合物。然而，熟習此項技術者將認識到，醫藥組合物可含有大於一種治療有效量，亦即散裝組合物，或低於一種治療有效量，亦即針對多種投藥而設計以獲得治療有效量之個別單位劑量。

典型地，此類醫藥組合物將含有約0.01至約95重量%之活性劑；包括例如約0.05至約30重量%；及約0.1重量%至約10重量%之活性劑。

任何習知載劑或賦形劑可用於本發明之醫藥組合物中。選擇特定載劑或賦形劑，或載劑或賦形劑之組合將視用於治療特定患者或特定類型之醫學病況或疾病病狀的投與模式而定。就此而言，對於特定模式模式，適合醫藥組合物之製備很好地在熟習醫藥技術者之範疇內。另外，本發明之醫藥組合物中所使用之載劑或賦形劑市售可得。作為進一步說明，習知調配技術描述於雷明頓：The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, 利平科特威廉姆斯&懷特, 巴爾的摩, 馬里蘭州(Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland)(2000)；及H.C. Ansel等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版, 利平科特威廉姆斯&懷特, 巴爾的摩, 馬里蘭州(1999)。

可充當醫藥學上可接受之載劑之材料的代表性實例包括(但不限於)以下者：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素，諸如微晶纖維素，及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及其他用於醫藥組合物之無毒相容物質。

典型地藉由將活性劑與醫藥學上可接受之載劑及一或多種視情況選用之成分充分且緊密地混合或摻合來製備醫藥組合物。隨後可使用習知程序及設備將所得均勻摻合之混合物成形為錠劑、膠囊、丸劑及其類似物或裝載至其中。

在一個態樣中，醫藥組合物適用於吸入投與。用於吸入投與之醫藥組合物典型地呈氣霧劑或散劑形式。此類組合物一般使用吸入劑遞送裝置投與，諸如乾燥散劑吸入器(DPI)、定量吸入器(MDI)、噴霧器吸入器或類似遞送裝置。

在一特定實施例中，醫藥組合物藉由吸入，使用乾燥散劑吸入器投與。此類乾燥散劑吸入器典型地以在吸氣期間分散於患者之氣流中之自由流動散劑形式投與醫藥組合物。為了獲得自由流動散劑組合物，治療劑典型地以諸如乳糖、澱粉、甘露糖醇、右旋糖、聚乳酸(PLA)、聚乳酸交酯-共-乙交酯(PLGA)或其組合之適合的賦形劑調配。典型地，使治療劑微粉

化且與適合的載劑組合以形成適用於吸入之組合物。

適用於乾燥散劑吸入器之代表性醫藥組合物包含呈微粉化形式之乳糖及本發明化合物。此類乾燥散劑組合物可例如藉由將乾燥研磨乳糖與治療劑組合，且隨後乾摻合組分製得。隨後典型地將組合物裝載至乾燥散劑施配器中或與乾燥散劑遞送裝置一起使用之吸入套筒或膠囊中。

適用於藉由吸入投與治療劑之乾燥散劑吸入器遞送裝置描述於此項技術中且此類裝置之實例為可商購的。舉例而言，代表性乾燥散劑吸入劑遞送裝置或產物包括Aeolizer (Novartis)；Airmax (IVAX)；ClickHaler (Innovata Biomed)；Diskhaler (GlaxoSmithKline)；Diskus/Accuhaler (GlaxoSmithKline)；Ellipta (GlaxoSmithKline)；Easyhaler (Orion Pharma)；Eclipse (Aventis)；FlowCaps (Hovione)；Handihaler (Boehringer Ingelheim)；Pulvinal (Chiesi)；Rotahaler (GlaxoSmithKline)；SkyeHaler/Certihaler (SkyePharma)；Twisthaler (Schering-Plough)；Turbuhaler (AstraZeneca)；Ultrahaler (Aventis)；及其類似物。

在另一特定實施例中，醫藥組合物藉由吸入，使用定量吸入器投與。此類定量吸入器典型地使用壓縮推進劑氣體，排出量量測之治療劑。因此，使用定量吸入器投與之醫藥組合物典型地包含治療劑於液化推進劑中之溶液或懸浮液。可採用任何適合的液化推進劑，包括氫氟烷烴(HFA)，諸如1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134a)及1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷(HFA 227)；及氯氟碳化物，諸如CCl₃F。在一特定實施例中，推進劑為氫氟烷烴。在一些實施例中，氫氟烷烴調配物含有共溶劑，諸如乙醇或戊烷；及/或界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸、卵磷脂及丙

三醇。

適用於定量吸入器之代表性醫藥組合物包含約0.01重量%至約5重量%本發明化合物；約0重量%至約20重量%乙醇；及約0重量%至約5重量%界面活性劑；其中剩餘部分為HFA推進劑。此類組合物典型地藉由向含有治療劑、乙醇(若存在)及界面活性劑(若存在)之適合的容器中添加經冷卻或經加壓之氫氟烷烴來加以製備。為製備懸浮液，將治療劑微米尺寸化，且隨後與推進劑合併。隨後將組合物裝載至氣霧劑罐中，其典型地形成定量吸入器裝置的一部分。

適用於藉由吸入投與治療劑之定量吸入器裝置描述於此項技術中且此類裝置之實例為可商購的。舉例而言，代表性定量吸入器裝置或產物包括AeroBid吸入器系統(Forest Pharmaceuticals)；Atrovent吸入氣霧劑(Boehringer Ingelheim)；Flovent (GlaxoSmithKline)；Maxair吸入器(3M)；Proventil吸入器(Schering)；Serevent吸入氣霧劑(GlaxoSmithKline)；及其類似物。

在另一特定態樣中，醫藥組合物藉由吸入，使用噴霧器吸入器投與。此類噴霧器裝置典型地產生使醫藥組合物噴霧為進入患者之呼吸道之霧狀物的高速空氣流。因此，當適用於噴霧器吸入器調配時，可使治療劑溶解於適合的載劑中以形成溶液。或者，治療劑可經微米尺寸化或奈米研磨且與適合的載劑組合以形成懸浮液。

適用於噴霧器吸入器之代表性醫藥組合物包含溶液或懸浮液，其包含約0.05 $\mu\text{g/mL}$ 至約20 mg/mL 本發明化合物及與霧化調配物相容之賦形劑。在一個實施例中，溶液具有約3至約8之pH。

適用於藉由吸入投與治療劑之噴霧器裝置描述於此項技術中且此類

裝置之實例為可商購的。舉例而言，代表性噴霧器裝置或產物包括 Respimat Softmist吸入器(Boehringer Ingelheim)；AERx肺部遞送系統(Aradigm Corp.))PARI LC Plus可再用噴霧器(Pari GmbH)；及其類似物。

在又一態樣中，本發明之醫藥組合物可替代地以意欲用於經口投與之劑量形式製備。用於經口投與之適合的醫藥組合物可呈膠囊、錠劑、丸劑、口含錠、扁囊劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒形式；或呈於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或呈水包油或油包水液體乳液形式；或呈酏劑或糖漿形式；及其類似形式；各自含有預定量之本發明化合物作為活性成份。

當以固體劑量形式意欲用於經口投與時，本發明之醫藥組合物將典型地包含活性劑及一或多種醫藥學上可接受之載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣。視情況或替代地，此類固體劑量形式亦可包含：填充劑或增量劑、黏合劑、保濕劑、溶液阻滯劑、吸收加速劑、濕潤劑、吸附劑、潤滑劑、著色劑及緩衝劑。釋放劑、濕潤劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於本發明之醫藥組合物中。

替代調配物亦可包括控制釋放調配物、用於經口投與之液體劑量形式、經皮貼片及非經腸調配物。製備此類替代調配物之習知賦形劑及方法描述於例如上文雷明頓參考文獻中。

以下非限制性實例說明本發明之代表性醫藥組合物。

乾燥散劑組合物

將微米尺寸化式(I)化合物(1 g)與經研磨之乳糖(25 g)摻合。隨後將此摻合混合物以每劑量足以提供約0.1 mg至約4 mg之間的式I化合物的量

裝載至可剝離泡殼封裝之單獨泡殼中。使用乾燥散劑吸入器投與泡殼之內含物。

乾燥散劑組合物

將微米尺寸化式(I)化合物(1 g)與經研磨之乳糖(20 g)摻合以形成化合物與經研磨之乳糖之重量比為1:20的主體組合物。將摻合組合物封裝於每劑量能夠遞送約0.1 mg至約4 mg式I化合物之間的乾燥散劑吸入裝置中。

定量吸入器組合物

微米尺寸化式(I)化合物(10 g)分散於藉由使卵磷脂(0.2 g)溶解於去礦物質水(200 mL)中製備之溶液中。噴霧乾燥所得懸浮液，且隨後經微米尺寸化以形成包含平均直徑小於約1.5 μm 之粒子的微米尺寸化之組合物。隨後將微米尺寸化組合物裝載至以當藉由定量吸入器投與時每劑量足以提供約0.1 mg至約4 mg式I化合物的量含有加壓1,1,1,2-四氟乙烷之定量吸入器套筒中。

噴霧器組合物

使式(I)化合物(25 mg)溶解於含有1.5-2.5當量鹽酸之溶液中，繼而添加氫氧化鈉以將pH調節至3.5至5.5及3重量%之甘油。充分攪拌溶液直至所有組分溶解為止。使用每劑量提供約0.1 mg至約4 mg式I化合物之噴霧器裝置投與溶液。

效用

本發明之JAK抑制劑已經設計用於治療呼吸道之發炎性及纖維化疾病。特定而言，化合物已經設計以使得能夠將有效抗細胞因子試劑直接遞送至肺臟中之呼吸疾病作用位點，同時限制全身性暴露量。

已經展示本發明化合物為酶之JAK家族：JAK1、JAK2、JAK3及TYK2之強效抑制劑。另外，化合物已表明在細胞分析中未展現細胞毒性之情況下有效抑制促炎性及促纖維化細胞因子。已認識到，JAK抑制劑之較寬消炎劑作用可抑制正常免疫細胞功能，潛在地導致感染風險提高。本發明化合物因此最佳化以限制自肺臟至血漿中之吸收，因此使免疫抑制風險減至最小。

如以下實驗部分中所描述，典型化合物之吸收及分佈已在臨床前分析中描繪。在小鼠中測試之所選化合物同時展示肺臟組織中之高濃度及血漿中之低吸收。小鼠中測試之化合物展現比血漿中之暴露量大一至兩個數量級之肺臟中之暴露量。化合物亦展現小鼠肺臟中之顯著滯留，如大於約5小時之肺臟半衰期所證明。重要的是，小鼠肺臟中之測試化合物之濃度已展示與JAK酶抑制之所預測的藥效動力學作用相關。本發明化合物已展示抑制小鼠肺臟組織中之促炎性細胞因子IL-13之作用。具體而言，化合物已表明肺臟組織中IL-13-誘導之STAT6磷酸化之劑量及濃度依賴性抑制，其提供活體內局部肺臟JAK靶向參與之證據。此作用已觀測到，當在投與測試化合物之後4小時投與促炎性細胞因子IL-13時，提供肺臟中之顯著滯留之其他證據。

所測試之化合物已表明，在肺臟組織中之細胞水準及顯著滯留方面，展現兩個有效抑制活性。本發明人廣泛研究測定，儘管有可能鑑別在細胞水準下有效之化合物或展示肺臟中之顯著滯留之化合物，發現同時展現兩個所需特徵之化合物更加困難。

包括兩個胺基氮原子之本發明化合物之二胺基結構已展示為在細胞效能及肺臟滯留之令人滿意的兩個準則方面為關鍵的。如以下分析部分中

所描述，式(II)之基團中之氮原子經碳原子置換的化合物不滿足兩個準則。此類單胺基化合物不僅顯著地在細胞水準下比對應的二胺基化合物效率更小，但在藥效動力學分析中其不展現顯著抑制，亦不會在相同分析條件下在肺臟組織中展現高濃度，其中本發明化合物展示肺臟中之顯著滯留。

此外，本發明化合物已表明以展示在pH值下與藉由噴霧投與之調配物相容的足夠溶解度。溶解度亦可與意欲藉由吸入投與之化合物之毒性測試有關。已觀測到，藉由吸入投與未溶解的顆粒物質可與毒性測試期間不利的肺臟作用相關(Jones等人, *Xenobiotica*, **2011**,1-8)。本發明化合物之溶解度亦可促進藉由吸入評估毒性。

JAK抑制劑之消炎劑活性已穩固地表明在哮喘之臨床前模型中(Malaviya等人, *Int Immunopharmacol*, **2010**, 10, 829,-836；Matsunaga等人, *Biochem and Biophys Res Commun*, **2011**, 404, 261-267；Kudlacz等人, *Eur J Pharmacol*, **2008**, 582, 154-161)。因此，本發明化合物預期適用於治療發炎性呼吸病症，尤其哮喘。肺臟之發炎及纖維化為除哮喘以外之其他呼吸疾病所特有的，諸如慢性阻塞性肺病(COPD)、囊腫性纖維化(CF)、肺炎、間質肺病(包括特發性肺纖維化)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、氣腫及阻塞性細支氣管炎。因此，本發明化合物亦預期適用於治療慢性阻塞性肺病、囊腫性纖維化、肺炎、間質肺病(包括特發性肺纖維化)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、氣腫及阻塞性細支氣管炎。

因此，在一個態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物(例如人類)之呼吸疾病之方法，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量之本發明化合物或

包含醫藥學上可接受之載劑及本發明化合物之醫藥組合物。

在一個態樣中，呼吸疾病為哮喘、慢性阻塞性肺病、囊腫性纖維化、肺炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊腫性纖維化(CF)、肺炎、間質肺病(包括特發性肺纖維化)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、氣腫或阻塞性細支氣管炎。在另一態樣中，呼吸疾病為哮喘或慢性阻塞性肺病。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物之哮喘之方法，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量之本發明化合物或包含醫藥學上可接受之載劑及本發明化合物之醫藥組合物。

當用於治療哮喘時，本發明化合物將典型地以單一日劑量或每天多個劑量形式投與，但可使用其他投與形式。每劑量投與之活性劑之量或每天投與之總量將典型地由醫師根據相關情況，包括待治療之病況、所選投與途徑、投與之實際化合物及其相對活性、個別患者之年齡、重量及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似者來確定。

本發明化合物已表明為酶結合分析中之JAK1、JAK2、JAK3及TYK2酶之有效抑制劑以具有有效官能活性，而無細胞分析中之細胞毒性，且在臨床前模型中發揮JAK抑制之藥效動力學作用，如以下實例中所描述。

實例

提供以下合成及生物學實例以說明本發明，且不得以任何方式解釋為限制本發明之範疇。除非另外指示，否則在以下實例中，以下縮寫具有以下含義。以下未定義之縮寫具有其一般可接受之含義。

ACN = 乙腈

CPME =	環戊基甲基醚
DCM =	二氯甲烷
DIPEA =	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMAc =	二甲基乙醯胺
DMF =	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
EtOAc=	乙酸乙酯
h =	小時
IPAc =	異丙基乙酸酯
KOAc =	乙酸鉀
MeOH=	甲醇
MeTHF =	2-甲基四氫呋喃
min =	分鐘
MTBE =	甲基第三丁基醚
NMP =	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
Pd(amphos) ₂ Cl ₂ =	雙(二第三丁基(4-二甲胺基苯基)-膦)二氯鈀(II)
Pd(dppf)Cl ₂ =	二氯(1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵)二鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄ =	肆(三苯基膦)鈀(0)
Pd(<i>t</i> -Bu ₃ P) ₂ =	雙(三-第三丁基膦)鈀(0)
RT =	室溫
TEA =	三乙胺
TFA =	三氟乙酸
THF =	四氫呋喃
雙(頻哪醇根基)二硼=	4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二

氧雜硼雜環戊烷]

試劑及溶劑購自商業供應商(Aldrich、Fluka、Sigma等)且不經進一步純化即使用。藉由薄層層析(TLC)、分析型高效液相層析(anal. HPLC)及質譜分析監測反應混合物之進展。如各反應中所特別描述來處理反應混合物；通常藉由萃取及其他純化方法(諸如溫度依賴性及溶劑依賴性結晶及沈澱)來純化反應混合物。另外，藉由管柱層析或藉由製備型HPLC，典型地使用C18或BDS管柱填充物及習知溶離劑來常規地純化反應混合物。下文描述典型的製備型HPLC條件。

藉由質譜及¹H-NMR光譜常規地進行反應產物之表徵。對於NMR分析，樣品溶解於氘化溶劑(諸如CD₃OD、CDCl₃或*d*₆-DMSO)中，且用瓦里安(Varian) Gemini 2000儀器(400 MHz)在標準觀測條件下獲得¹H-NMR光譜。藉由電噴霧電離法(ESMS)用耦接至自動純化系統之Applied Biosystems (Foster City, CA)型號API 150 EX儀器或Waters (Milford, MA) 3100儀器，來進行化合物之質譜鑑定。

製備型HPLC條件

管柱：C18, 5 μm 21.2×150 mm，或C18, 5 μm 21×250 mm，或C14, 5 μm 21×150 mm

管柱溫度：室溫

流動速率：20.0 mL/min

移動相：A = 水+ 0.05% TFA

B = ACN + 0.05 % TFA，

注入體積：(100-1500 μL)

偵測器波長：214 nm

粗化合物以約50 mg/mL溶解於1:1水:乙酸中。使用2.1×50 mm C18管柱進行4分鐘分析規模測試操作，繼而使用100 µL注射基於分析規模測試操作的B滯留%之梯度進行15或20分鐘製備規模操作。準確之梯度依賴於樣品。用21×250 mm C18管柱及/或21×150 mm C14管柱檢查具有緊密操作雜質之樣品以進行最佳分離。藉由質譜分析鑑定含有所需產物之溶離份。

分析HPLC條件

方法A

管柱：Advanced Material Technology HALO® C18 (2)，150×4.60 nm，2.7微米

管柱溫度：30°C

流動速率：1.0 mL/min

注入體積：5 µL

樣品製劑：溶解於1:1 ACN:水中

移動相：A = 水:ACN:TFA (98:2:0.1)

B = 水:ACN:TFA (30:70:0.1)

偵測器波長：254 nm

梯度：總共22分鐘(時間(分鐘)/%B)：0/30、15/100、18/100、20/30、22/30

方法B

管柱：安捷倫(Agilent) Zorbax Bonus-RP C18，150×4.60 nm，3.5微米

管柱溫度：40°C

流動速率：1.5 mL/min

注入體積：5 μ L

樣品製劑：溶解於1:1 ACN:1 M HCl中

移動相：A = 水:TFA (99.95:0.05)

B = ACN:TFA (99.95:0.05)

偵測器波長：254 nm及214 nm

梯度：總共 26 分鐘 (時間 (分鐘)/%B)：0/5、18/90、22/90、
22.5/90、26/5

方法C

管柱：安捷倫Poroshell 120 Bonus-RP，4.6 $\times$ 150 mm，2.7 μ m

管柱溫度：30 $^{\circ}$ C

流動速率：1.5 mL/min

注入體積：10 μ L

移動相：A = ACN:水:TFA (2:98:0.1)

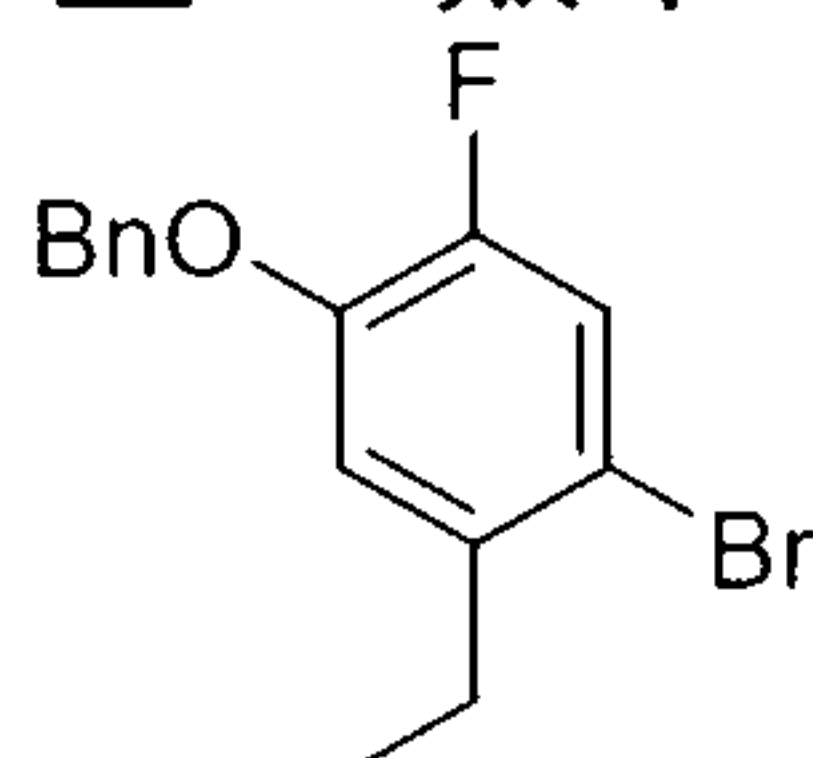
B = ACN:水:TFA (90:10:0.1)

樣品製劑：溶解於移動相B中

偵測器波長：254 nm及214 nm

梯度：總共 60 分鐘 (時間 (分鐘)/%B)：0/0、50/100、55/100、
55.1/0、60/0

製備1：1-(苯甲氧基)-4-溴-5-乙基-2-氟苯



(a) 5-乙基-2-氟苯酚

將化合物5-溴-2-氟苯酚(80 g, 419 mmol)於乾燥四氫呋喃(800 mL)中之混合物脫氣且用氮氣淨化3次，且添加Pd(t-Bu₃P)₂ (4.28 g, 8.38 mmol)。在25℃下將二乙基鋅(114 g, 921 mmol)逐滴添加至混合物中，且在50℃下在氮氣下攪拌反應混合物12小時且緩慢倒入冰水(1 L)中。添加EtOAc (350 mL)且攪拌反應混合物20分鐘並過濾。用EtOAc (3×500 mL)洗滌濾餅。經合併之有機層用鹽水(600 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析純化，得到呈黃色油狀之標題中間物(85 g, 粗物質)。

(b) 2-(苯甲氧基)-4-乙基-1-氟苯

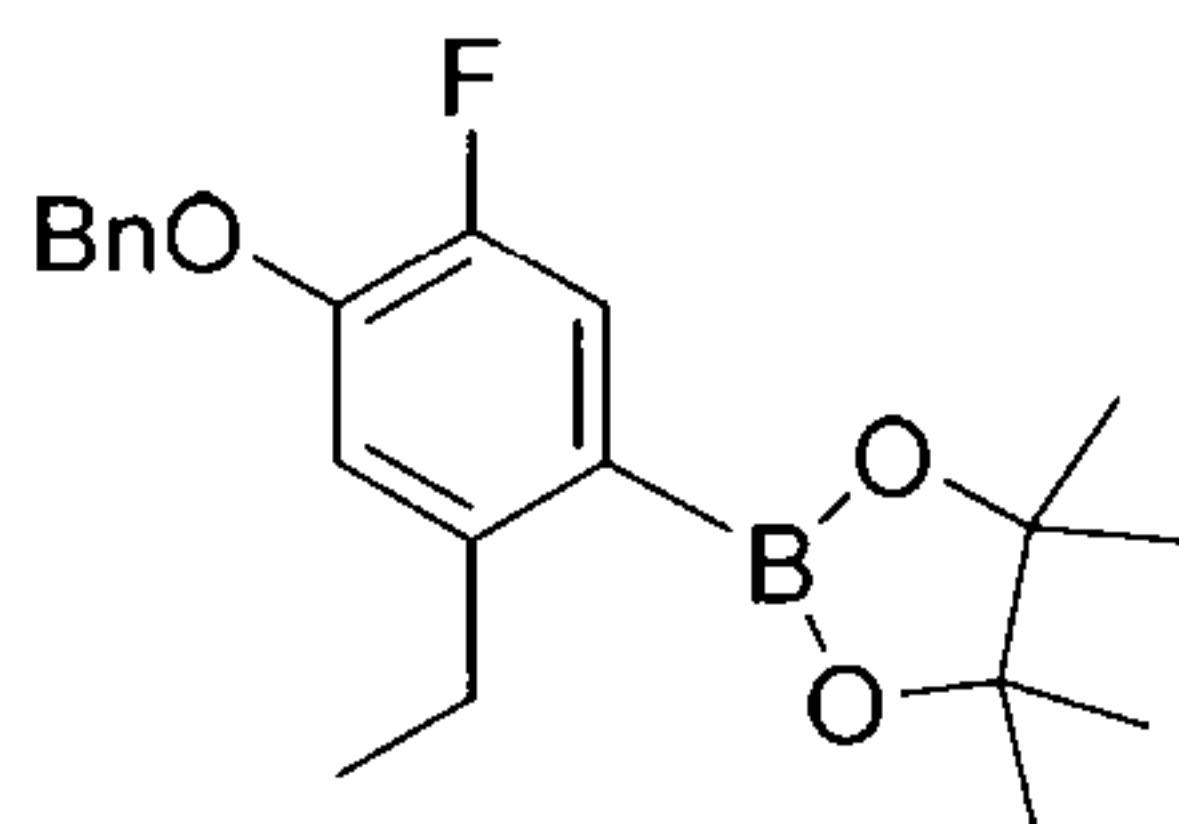
向先前步驟之產物(85 g, 606 mmol)於ACN (850 mL)中之溶液中添加溴甲苯(124 g, 728 mmol)及K₂CO₃ (126 g, 909 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物12小時，倒入水(1 L)中且用EtOAc (4×500 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(600 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析純化，得到呈黃色油狀之標題中間物(100 g)。

(c) 1-(苯甲氧基)-4-溴-5-乙基-2-氟苯

向先前步驟之產物(100 g, 434 mmol)於ACN (1.0 L)中之溶液中分批添加N-溴丁二醯亞胺(85 g, 477 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物5小時，倒入水(1.3 L)中且用EtOAc (3×500 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(800 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(83 g)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.27-7.43 (m, 6H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)。

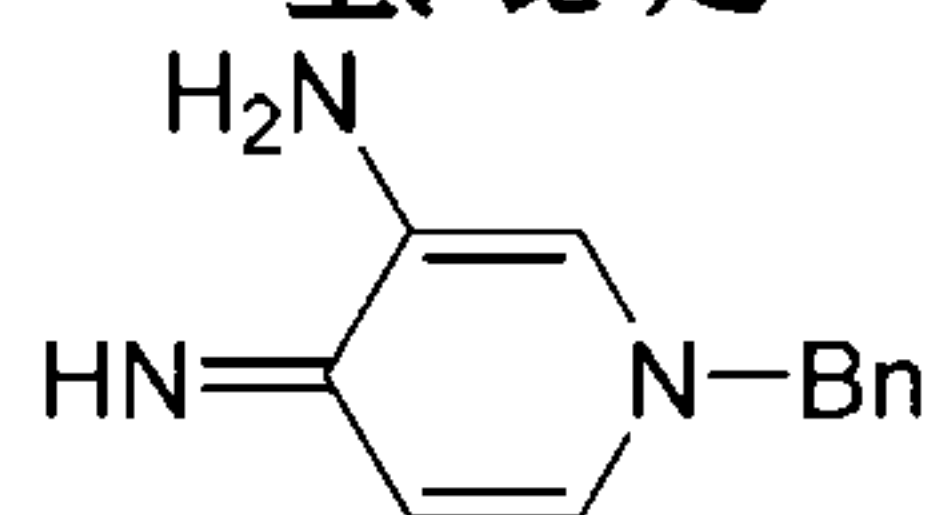
製備2：2-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼

噻



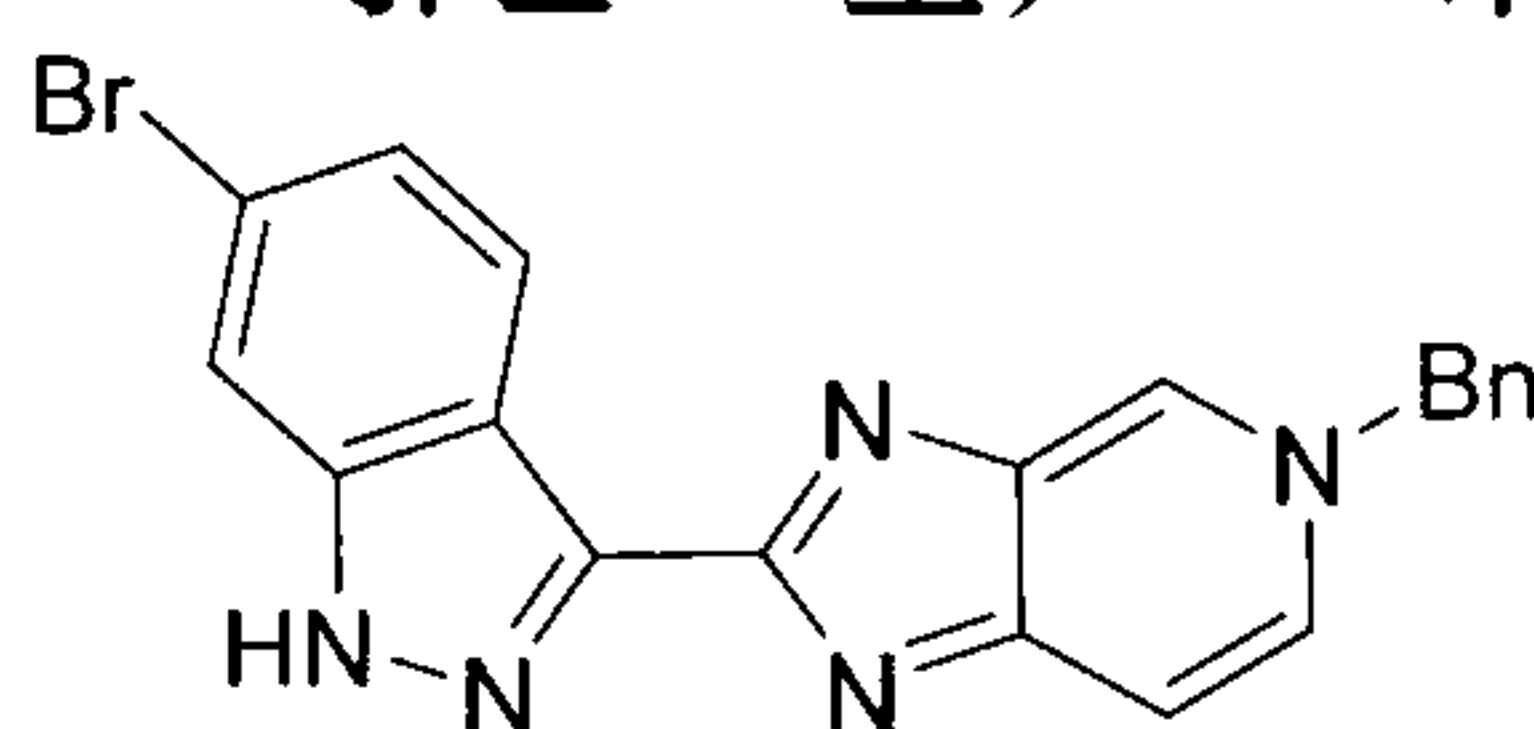
將製備1之化合物(83 g, 268 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(102 g, 402 mmol)及KOAc (79.0 g, 805 mmol)於二噁烷(830 mL)中之混合物脫氣且用氮氣淨化3次，添加Pd(dppf)Cl₂ (3.93 g, 5.37 mmol)。在120℃下在氮氣下攪拌反應混合物4小時。將混合物冷卻至25℃，倒入水(1 L)中，且用EtOAc (3×500 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水(800 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且藉由矽膠層析純化。產物用甲醇(200 mL)洗滌，過濾，且乾燥濾餅，得到呈白色固體狀之標題化合物(65 g)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.26-7.42 (m, 5H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (s, 12 H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

製備3：1-苯甲基-4-亞胺基-1,4-二氫吡啶-3-胺



向吡啶-3,4-二胺(200 g, 1.8 mol)於ACN (17.0 L)中之溶液中添加溴甲苯(306 g, 1.79 mol)，且在15℃下攪拌反應混合物12小時，過濾且在真空下乾燥濾餅，得到呈白色固體狀之標題化合物(250 g)。¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 8.02 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.41 (m, 5H), 6.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.36 (s, 2H)。

製備4：5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



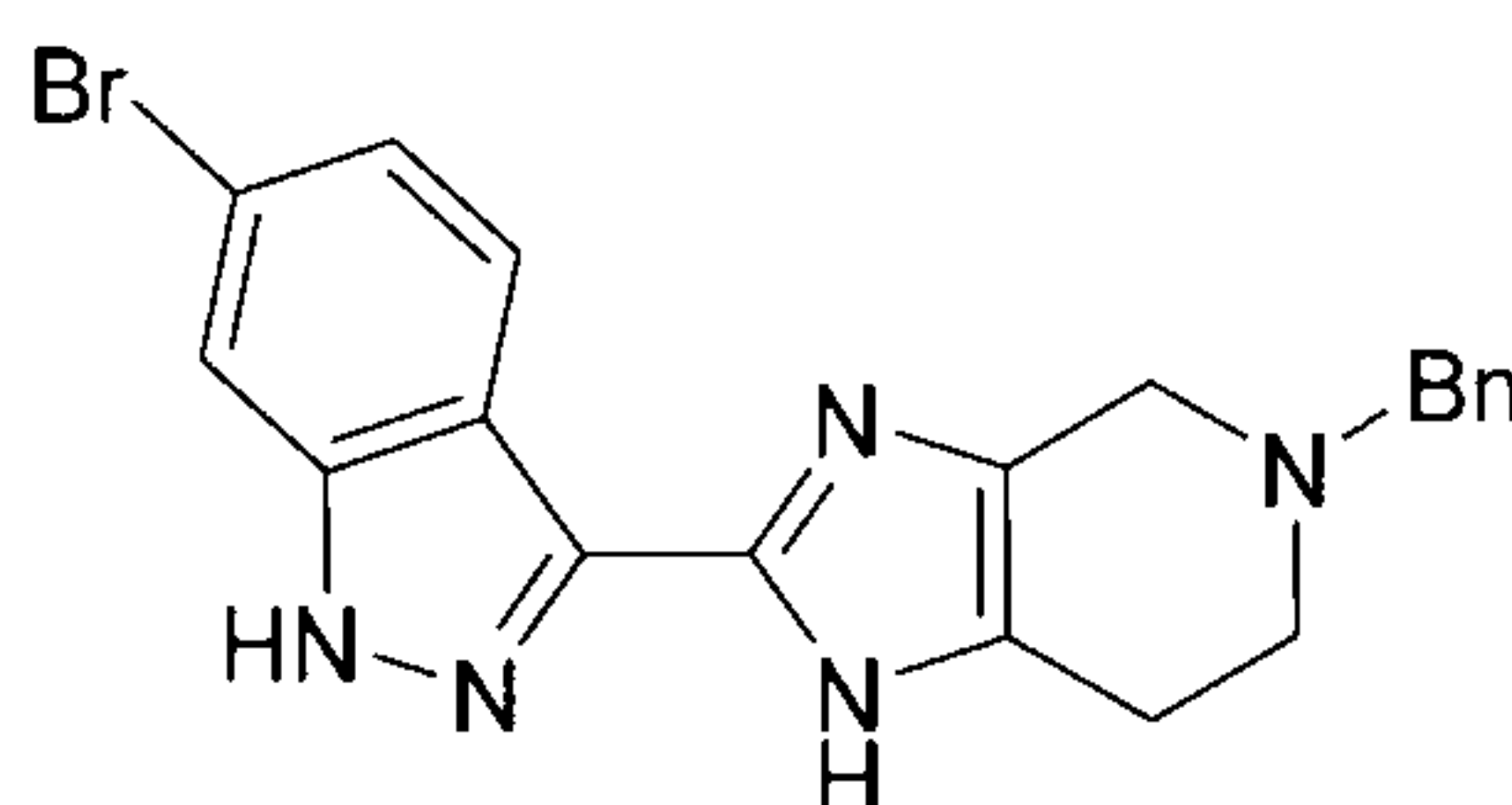
(a) 6-溴-1*H*-吡啶-3-基-甲醛

在10℃下將NaNO₂ (704 g, 10.2 mol)於水(1 L)中之溶液逐滴添加至6-溴-1*H*-吡啶(400 g, 2.0 mol)於丙酮(7 L)中之溶液中。在10℃下攪拌反應混合物30分鐘，在劇烈攪拌下緩慢添加3 M HCl水溶液(437 mL)，使內部溫度保持在10℃與25℃之間。在20℃下攪拌溶液3小時，且濃縮，同時使溫度保持低於35℃。藉由過濾來收集固體。用1:2石油醚:MTBE (800 mL)洗滌濾餅。藉由過濾來收集固體，且在真空下乾燥，得到呈黑棕色固體狀之標題中間物(450 g)。¹H NMR (CH₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H)。

b) 5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶

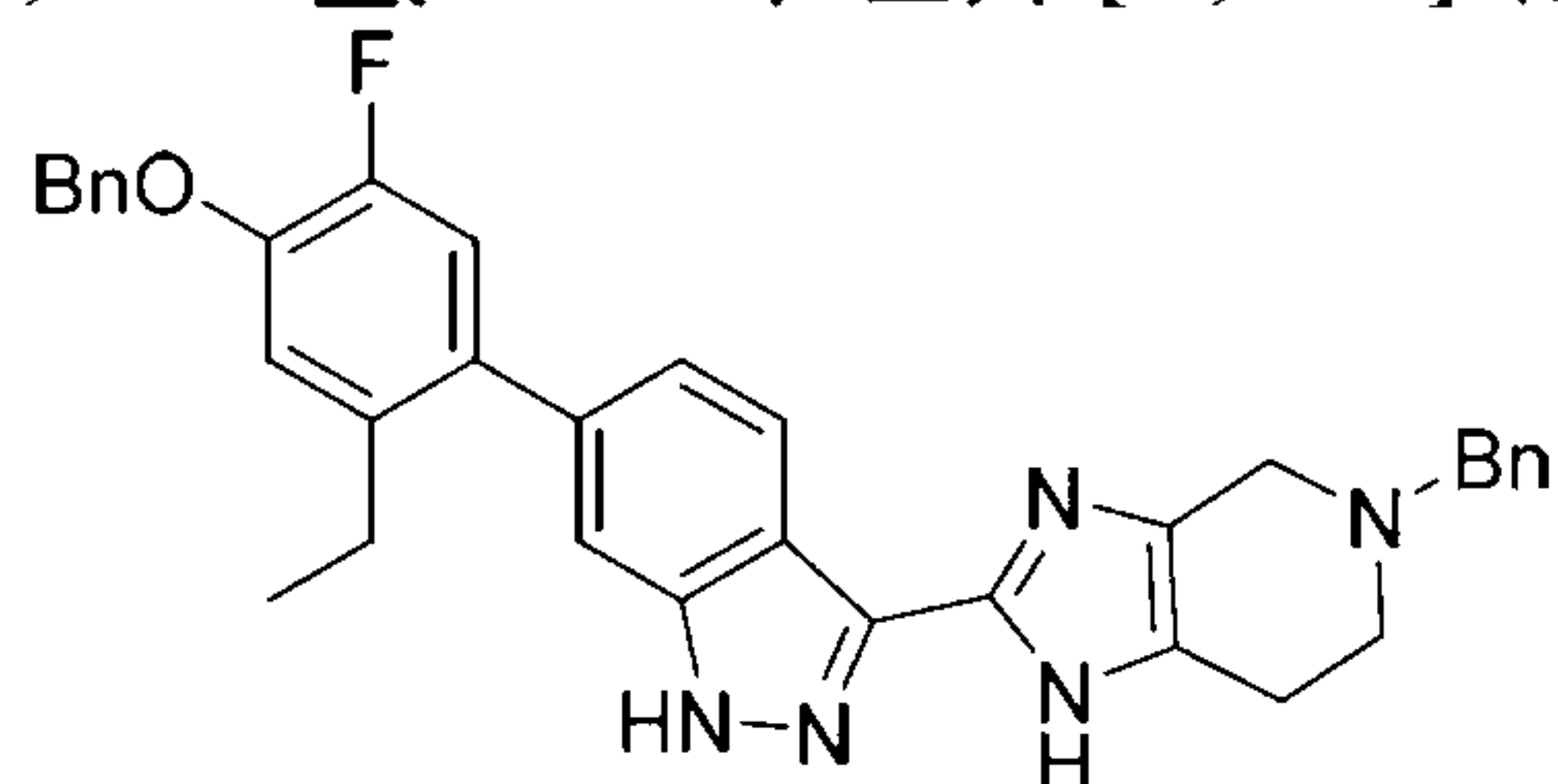
向6-溴-1*H*-吡啶-3-基-甲醛(150.0 g, 666 mmol)及1-苯甲基-4-亞胺基-1,4-二氫吡啶-3-胺(127.5 g, 639.9 mmol)於DMF (750 mL)中之經攪拌溶液中裝入NaHSO₃ (83.2 g, 799.9 mmol)，且在140℃下攪拌反應混合物6小時且倒入水(3.5 L)中。過濾沈澱物並用水(1 L)洗滌，得到呈黑棕色固體狀之標題化合物(180 g)。¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 8.69 (s, 1H) 8.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) 8.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.38-7.43(m, 3H) 7.50-7.54 (m, 4H) 5.87 (s, 2H)。

製備5：5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



向5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(23.0 g, 56.9 mmol)於MeOH (200 mL)及THF (1 L)中之溶液中逐份添加NaBH₄ (12.9 g, 341.3 mmol)且在50℃下攪拌反應混合物2小時。添加乙酸(10當量)，將溶液濃縮至乾燥且藉由矽膠層析(30 g 氧化矽, 0-10% MeOH/DCM/0.1% TEA)純化，得到標題化合物(6.0 g)。¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 7H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (br.s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.66 (s, 2H)。

製備6：5-苯甲基-2-(6-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



(a) 5-苯甲基-2-(6-溴-1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁酯

同時進行兩個反應。在20℃下攪拌5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(80 g, 196 mmol)、二碳酸二第三丁酯(128 g, 587.8 mmol, 135 mL)及TEA (79.3 g, 784 mmol, 109 mL)於DCM (1 L)中之懸浮液12小時。合併兩個反應懸浮液，濃縮至乾燥，且藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc 10:1-0:1)純化，得到標題中間物(170.0 g)。

(b) 5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶

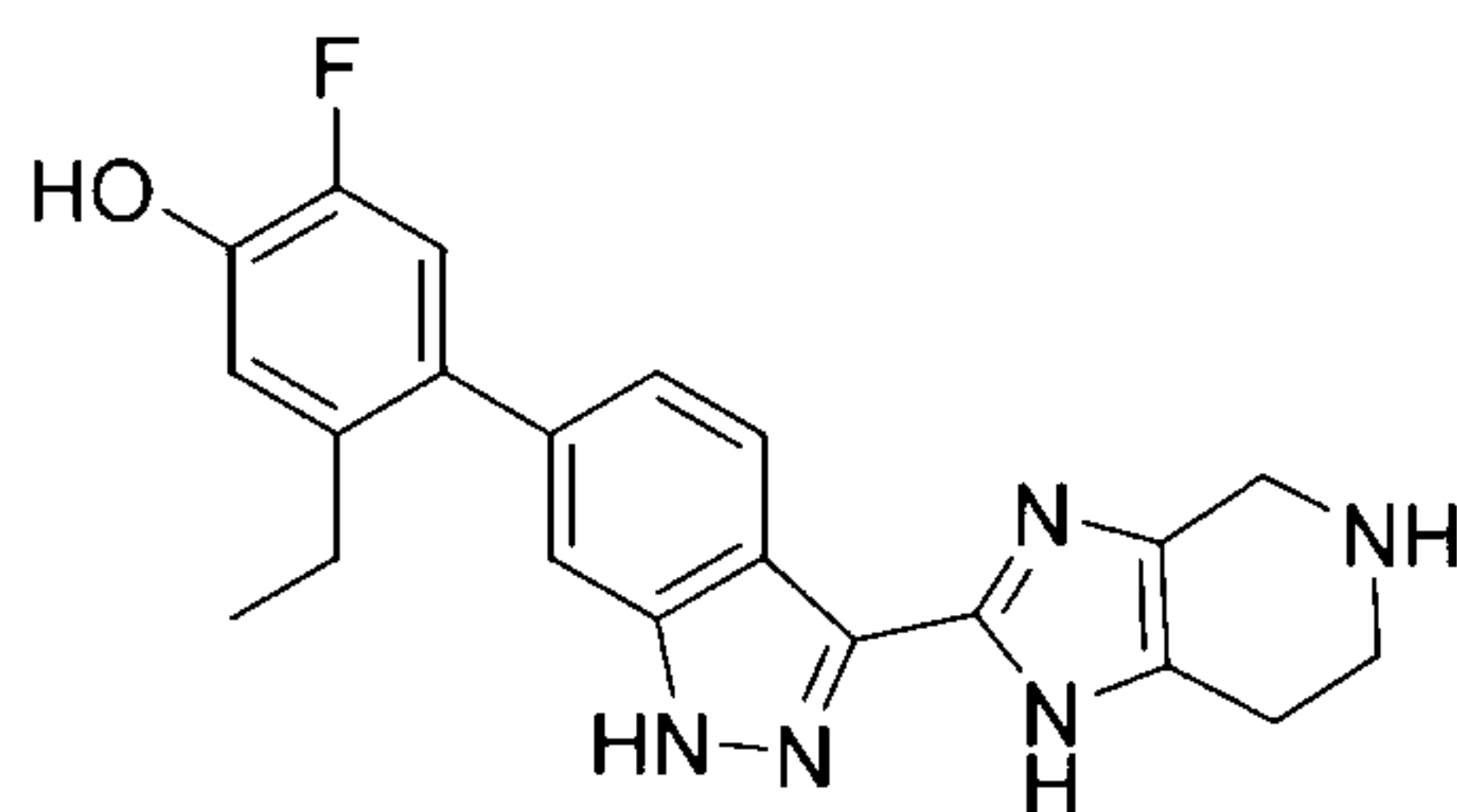
同時進行兩個反應。在25℃下攪拌先前步驟之產物(85 g, 140 mmol)及含4 M HCl之MeOH (400 mL)、DCM (400 mL)中之溶液12小

時。合併反應混合物且濃縮至乾燥，在攪拌下添加DCM (250 mL)，且攪拌反應混合物30分鐘並過濾。用DCM (2×20 mL)洗滌濾餅且乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(85 g)。

(c) 5-苯甲基-2-(6-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶

同時進行八十五個反應。使先前步驟之產物(1.0 g, 2.5 mmol)、2-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(873 mg, 2.5 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (227 mg, 196 μmol)溶解於水(4 mL)與二噁烷(10 mL)之混合物中。反應瓶用氮氣鼓泡2分鐘且在氮氣下迅速添加Na₂CO₃ (779 mg, 7.4 mmol)。在130°C下加熱反應混合物1.5小時。合併85個反應混合物且在減壓下濃縮。使殘餘物溶解於DCM (500 mL)中且藉由矽膠層析(150 g氧化矽，用DCM:THF (6:1至3:1)溶離)純化，得到呈灰白色固體狀之化合物標題化合物(50 g)。

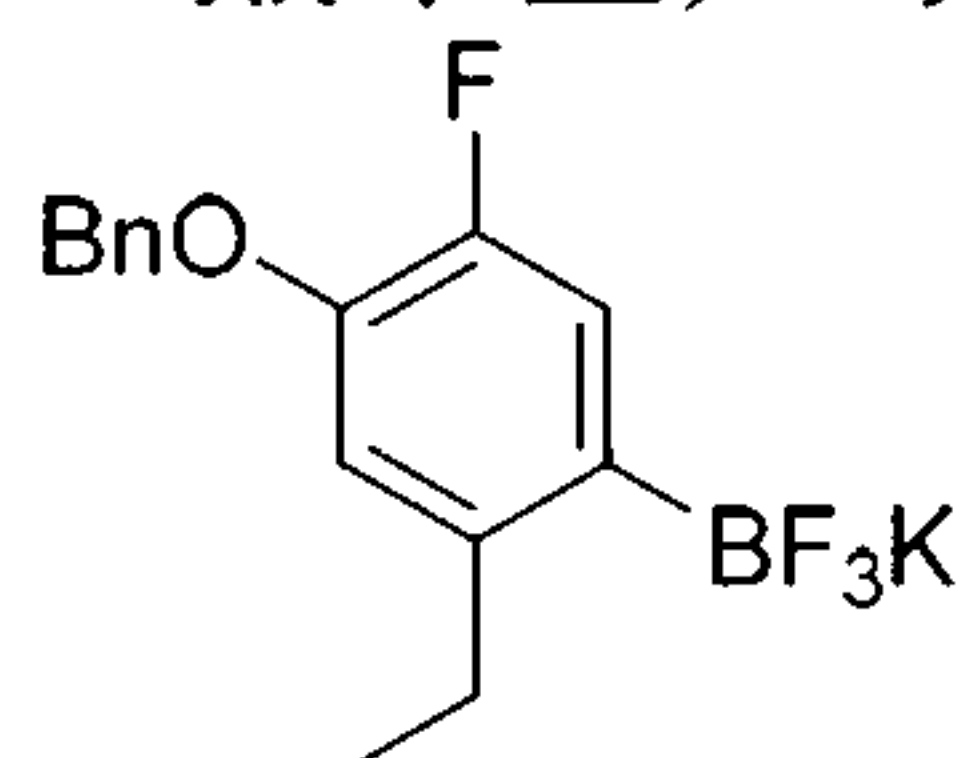
製備7：5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚



在氮氣(50 Psi)下攪拌5-苯甲基-2-(6-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(44.5 g, 79.8 mmol)、Pd(OH)₂/C (25 g, 2.7 mmol, 50%純度)及TFA (44.5 g, 390 mmol, 28.9 mL)於MeOH (500 mL)中之混合物4小時並過濾。將Pd(OH)₂/C (25 g, 2.7 mmol, 50%純度)添加至濾液中且在氮氣(50 Psi)

下在25℃下攪拌所得懸浮液12小時。在5.5 g標度下將懸浮液與來自預先反應之懸浮液合併並過濾。用20:1 MeOH:TFA (2×200 mL)洗滌濾餅。濃縮經合併之濾液且在攪拌下將含4 M HCl之MeOH (200 mL)添加至殘餘物中。濃縮所得懸浮液，用MeOH (80 mL)漿化且攪拌30分鐘。沈澱白色固體。過濾固體，用MeOH (2×10 mL)洗滌濾餅，且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物之HCl鹽(24.8 g)。(m/z)：C₂₁H₂₀FN₅O之[M+H]⁺計算值：378.17，實驗值：378.1。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

製備8：(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)三氟硼酸鉀



(a) 1-(苯甲氧基)-4-溴-5-乙基-2-氟苯

在室溫下向4-溴-5-乙基-2-氟苯酚(50 g，228 mmol)及DMF (200 mL)之混合物中添加碳酸鉀(34.7 g，251 mmol)。攪拌反應混合物15分鐘；逐滴添加溴甲苯(25.8 mL，217 mmol)；在室溫下攪拌反應混合物隔夜且倒入水(1 L)中。添加乙酸乙酯(1 L)；分離各相；有機層用鹽水(1 L)洗滌，且經硫酸鈉乾燥，繼而移除溶劑以提供粗標題中間物(71 g)濃稠油狀物。HPLC方法A滯留時間17.37分鐘。

(b) 2-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉

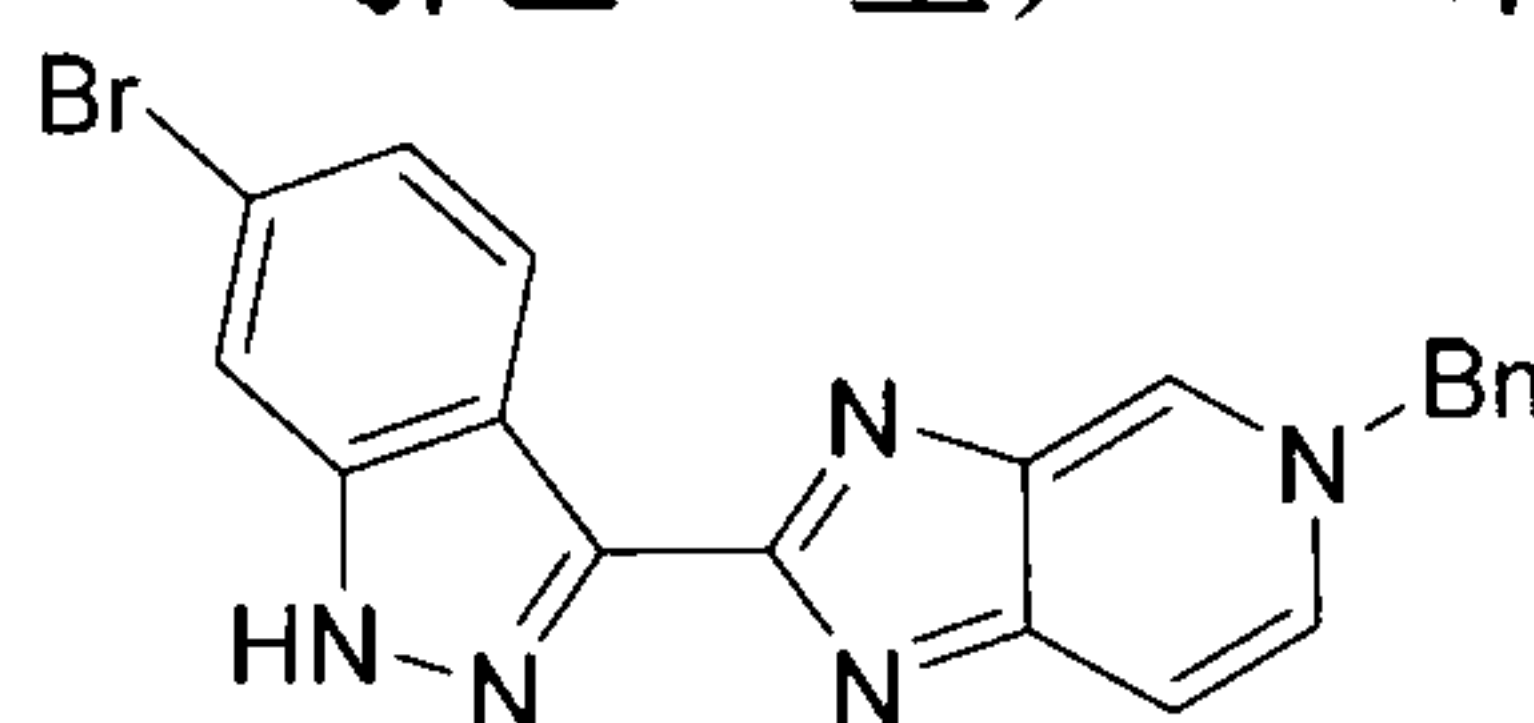
用氮氣淨化先前步驟之產物(70 g，226 mmol)及二噁烷(800 mL)之混合物，且隨後添加雙(頻哪醇根基)二硼(86 g，340 mmol)，繼而乙酸鉀

(66.7 g, 679 mmol)。用氮氣淨化反應混合物；添加Pd(dppf)Cl₂ (3.31 g, 4.53 mmol)；在120℃下在氮氣下加熱反應混合物4小時；冷卻至室溫且攪拌隔夜。藉由旋轉蒸發濃縮反應混合物且分配於水(800 mL)與乙酸乙酯(800 mL)之間。有機層用鹽水(800 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥，繼而移除溶劑。使粗產物溶解於DCM (400 mL)中且藉由矽膠層析(1 kg氧化矽，用20%乙酸乙酯/己烷(2 L)溶離)進行純化。藉由旋轉蒸發移除溶劑以提供呈淡黃色油狀之標題中間物(81 g)。

(c) (4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)三氟硼酸鉀

將先前步驟之產物(81 g, 227 mmol)與丙酮(400 mL)混合直至完全溶解為止，且添加甲醇(400 mL)，繼而3 M二氟化氫鉀水溶液(379 mL, 1137 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物。藉由旋轉蒸發移除大部分溶劑。添加水(500 mL)且攪拌所得黏稠漿液30分鐘並過濾。用水(2×100 mL)洗滌燒瓶及濾餅且將固體乾燥隔夜。添加甲苯(400 mL)，在50℃下藉由旋轉蒸發將其移除200 mL。將反應混合物冷卻至室溫，攪拌30分鐘並過濾。乾燥固體以提供呈白色固體狀之標題化合物(69.7 g, 205 mmol, 90%產率)。HPLC方法A滯留時間10.90分鐘。

製備9：5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



(a) 1-苯甲基-4-亞胺基-1,4-二氫吡啶-3-胺

在25℃至15℃下，攪拌吡啶-3,4-二胺(700 g, 6.414 mol)與ACN (15.5 L)之混合物80分鐘。在10分鐘內添加溴甲苯(763 mL, 6.414 mol)於ACN (1 L)中之溶液且在25℃下攪拌反應混合物1小時且在20℃下隔

夜。過濾反應混合物。用ACN (8 L)洗滌反應器及濾餅且升溫至25°C，且再次用ACN (8 L)洗滌並升溫至25°C。在氮氣下在過濾器上乾燥固體3小時，在50°C下在真空下2小時，且隨後在室溫下隔夜以提供標題中間物之HBR鹽(1659 g，5.922 mol，92%產率)。HPLC方法B滯留時間3.74分鐘。

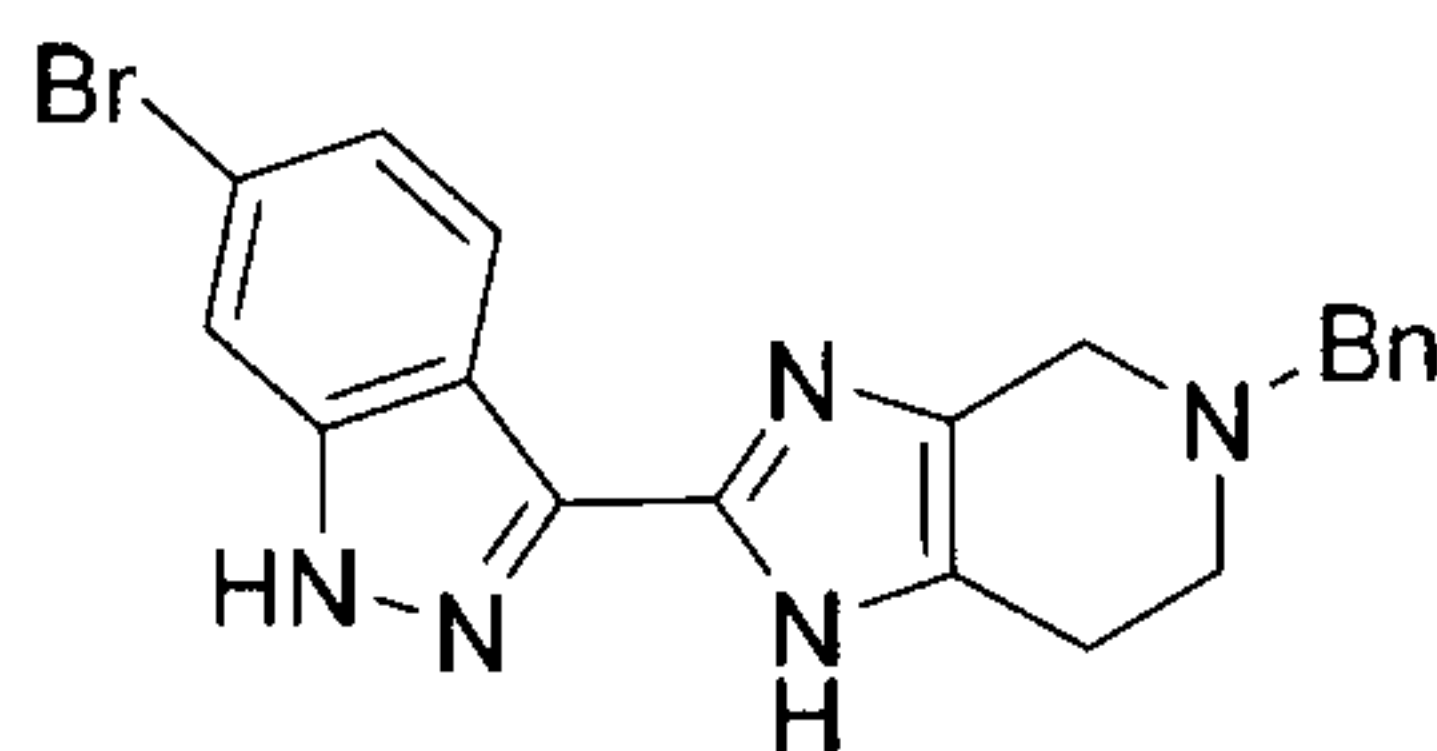
(b) 5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶

攪拌6-溴-1*H*-吡啶-3-甲醛(558 g，2.480 mol)、先前步驟之產物(746 g，2.529 mol)及DMF (4.75 L)之溶液80分鐘且在混合下添加亞硫酸氫鈉(261 g，2.504 mol)。將反應混合物加熱至135°C且保持2小時且使其在約3小時內冷卻至室溫，冷卻至2°C且在0-5°C下保持1小時。在壓力過濾器上藉由緩慢過濾來過濾漿液。向反應器中添加DMF (1 L)且使反應混合物冷卻至5°C。洗滌濾餅且用另一份DMF (4 L)重複程序。濾餅用ACN (1 L)洗滌且在氮氣下乾燥且在真空下隔夜以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(1080 g，2.591 mol，105%產率，97%純度)。HPLC方法B滯留時間7.83分鐘。

將標題化合物(1000 g，2.474 mol)與MeTHF (6 L)之混合物加熱至55°C且在5分鐘內添加1 M氫氧化鈉(3.216 L)。溫度下降至45°C且用冷氫氧化鈉溶液稀釋混合物。使各層分離且隨後排出水溶液。使混合物冷卻至室溫，且隨後冷卻至5°C且保持隔夜。過濾混合物且用MeTHF (1 L)洗滌反應器及濾餅。在過濾器上乾燥所得米色至黃色固體3天以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(700 g，1.680 mol，67.9%產率，97%純度)。HPLC方法B滯留時間7.84分鐘。

製備10：5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-

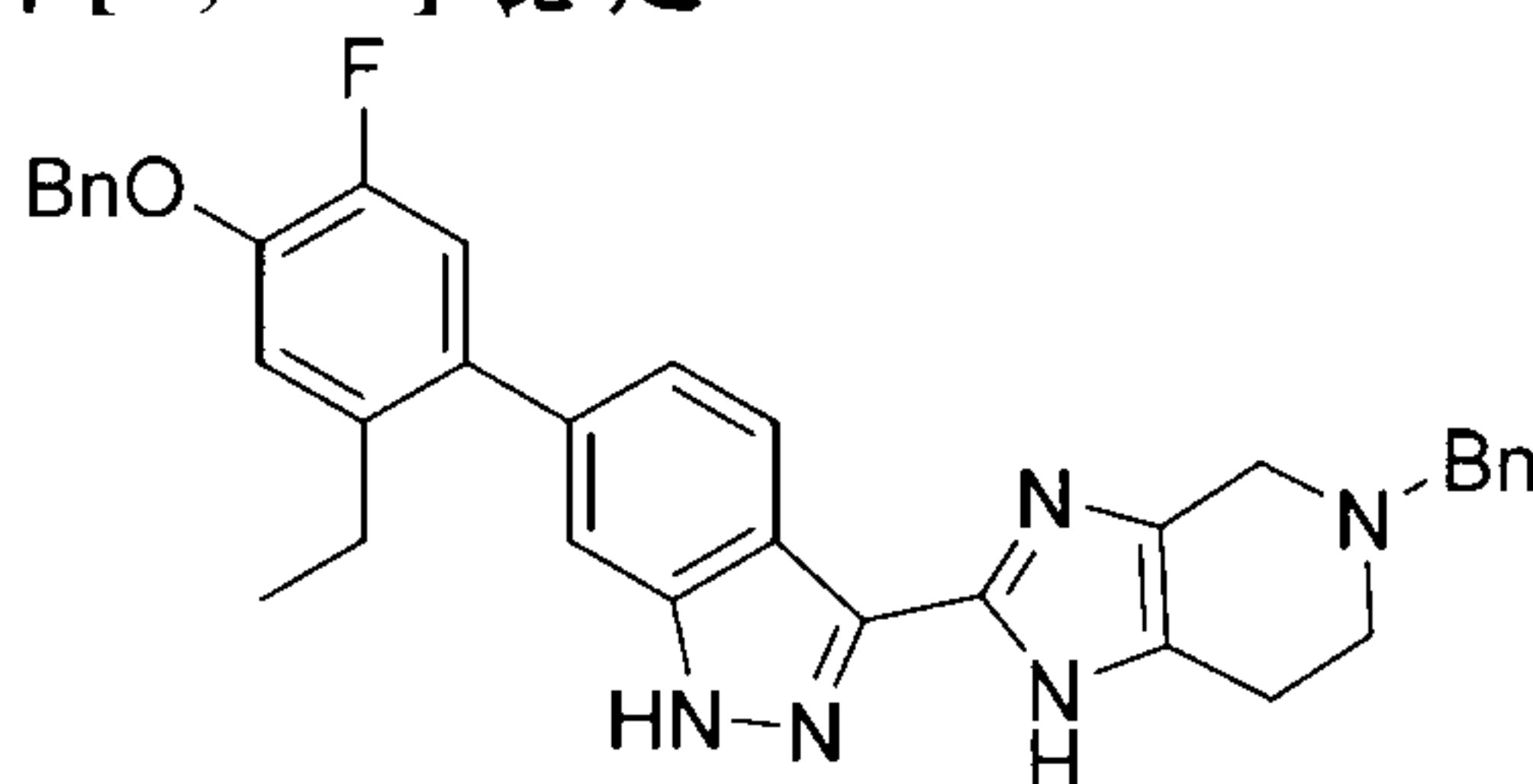
c]吡啶



向15 L燒瓶中添加5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吲哚-3-基)-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(350 g, 866 mmol)，繼而添加MeTHF (4 L)、甲醇(2 L)及水(1 L)。在25℃下攪拌漿液45分鐘且分兩份添加NaBH₄ (197 g, 5195 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物18小時。添加水(1 L)，繼而添加20 wt%氯化鈉溶液(2 L)，且攪拌反應混合物30分鐘且使各層分離。排出水層；添加NaOH (1.732 L)且攪拌反應混合物30分鐘；使各層分離且排出水層。

在相同標度下將有機層與第二批產物組合且在55℃下藉由旋轉蒸發濃縮至約一半體積。使各層沈降且排出水層。在35℃下向有機層中添加含3 M HCl之CPME (1.732 L)，繼而添加MeTHF (4 L)及MeOH (4 L)，且將混合物加熱至60℃以形成黏稠漿液，在5小時內冷卻至25℃且在該溫度下保持隔夜。將漿液轉移至壓力過濾器且在55℃下將濕濾餅轉移至兩盤乾燥器，且在真空下且在氮氣下乾燥6小時，且隨後在35℃下乾燥2天，得到呈鬚黃色/米色固體狀之標題化合物之3 HCl鹽(609 g, 1153 mmol, 66.6%產率，98%純度)。HPLC方法B滯留時間5.93分鐘。

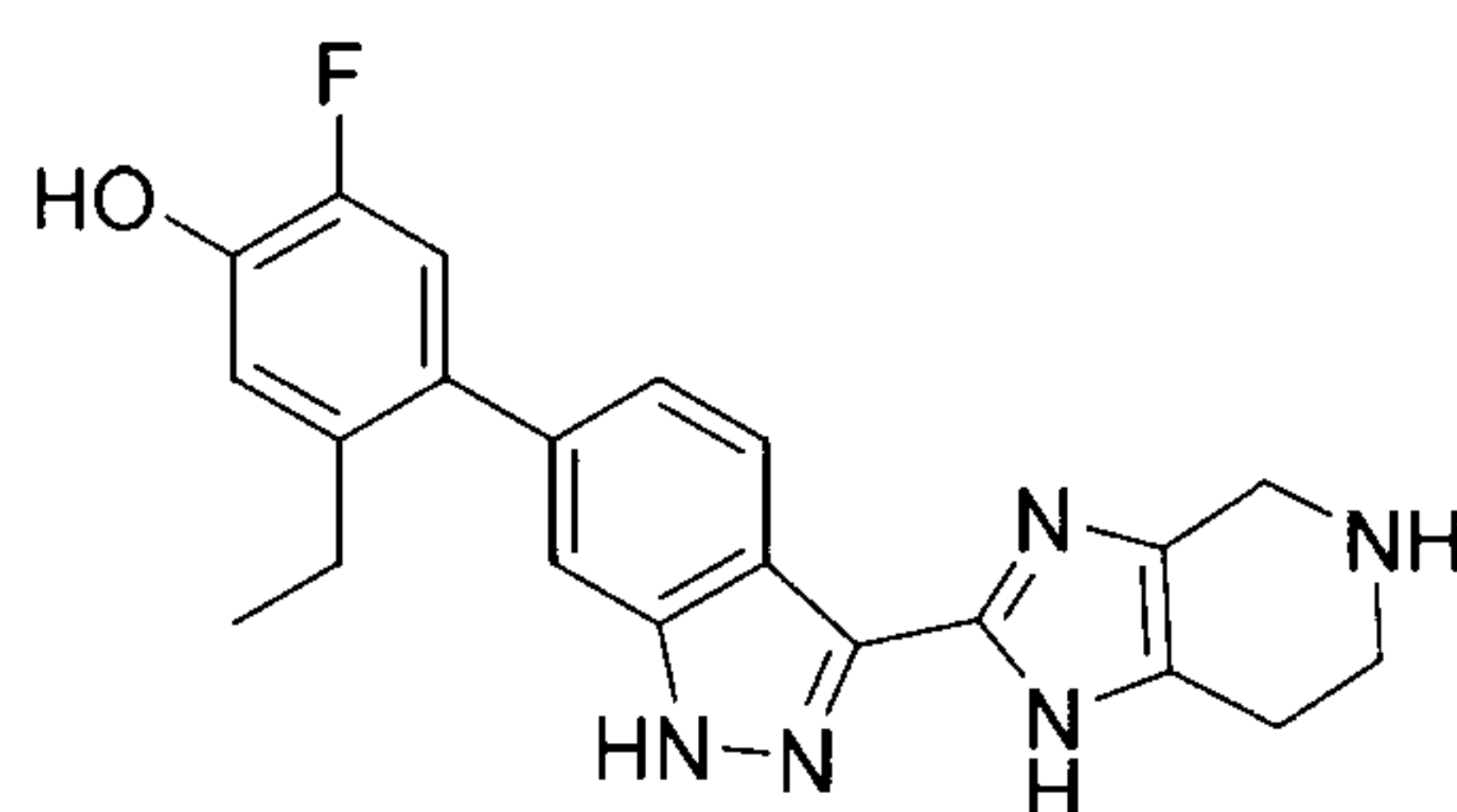
製備11：5-苯甲基-2-(6-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1*H*-吲哚-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



在攪拌下在22℃下向5 L燒瓶中添加碳酸鉀(123 g, 377 mmol)及水(455 mL), 繼而添加5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-呋啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶、3 HCl (65 g, 126 mmol)及MeOH (1365 mL)。將漿液加熱至回流0.5小時且添加碳酸鉀(127 g, 389 mmol), 繼而添加(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)三氟硼酸鉀(52.8 g, 157 mmol)。用氮氣淨化漿液三次, 添加雙(二第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鉀(II) (8.89 g, 12.56 mmol), 在回流下加熱反應混合物42小時。添加額外(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)三氟硼酸鉀(5.28 g, 15.7 mmol)及碳酸鉀(16.4 g, 50.3 mmol), 且在回流下攪拌反應混合物額外18小時且冷卻至25℃。

向反應混合物中添加1 M HCl水溶液(502 mL, 502 mmol), 繼而添加水(3 L)。在22℃下攪拌所得漿液1小時並過濾。用水(1 L)沖洗濾餅, 且在真空下且在氮氣下乾燥以提供標題化合物之3 HCl鹽(88 g, 132 mmol, 105%產率), 其直接用於以下步驟中。HPLC方法B滯留時間10.07分鐘。

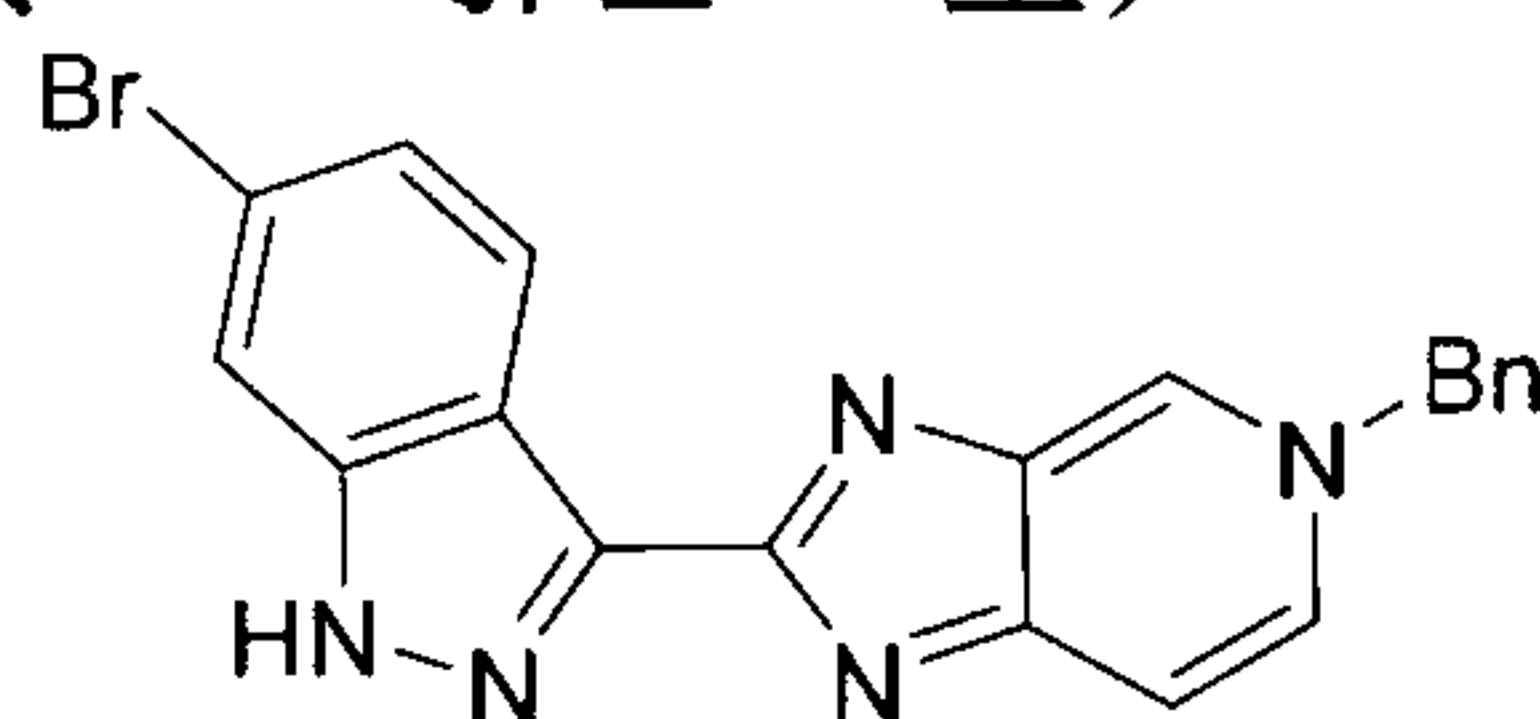
製備12：5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-呋啶-6-基)苯酚



在氮氣下攪拌5-苯甲基-2-(6-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1*H*-呋啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(70.6 g, 127 mmol)於EtOH (845 mL)及1.25 M HCl於MeOH (203 mL, 253 mmol)中之溶液中10分鐘, 同時加熱至50℃, 且隨後添加10 wt% Pd/C (8.45 g), 緊接著添加氫

氣。在氫氣(50 Psi)下在50℃下密封反應混合物3小時，經由Celite®過濾，且濃縮至169 mL。添加乙酸乙酯(845 mL)，將反應混合物濃縮至169 mL，添加EtOAc (1521 mL)且在22℃下攪拌反應混合物1小時，冷卻至0℃，隨後保持1小時並過濾。用EtOAc (100 mL)沖洗濾餅，且在真空下且在氫氣下乾燥，得到標題產物之3 HCl鹽(52 g，107 mmol，70.5%產率)。HPLC方法B滯留時間6.06分鐘。

製備13：5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



(a) 5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶

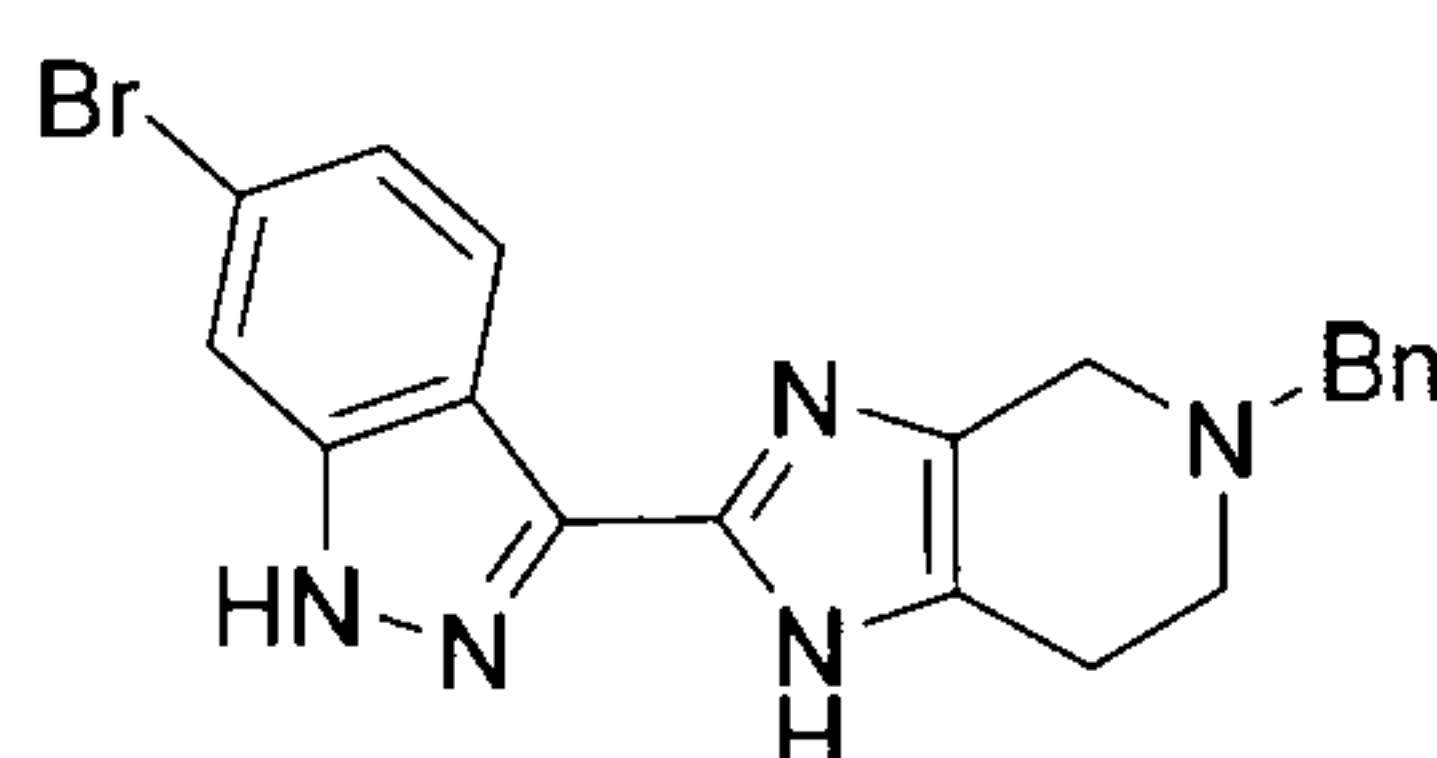
攪拌6-溴-1*H*-吡啶-3-甲醛(550 g，2.444 mol)、1-苯甲基-4-亞胺基-1,4-二氫吡啶-3-胺HBr (721 g，2.333 mol)及DMAc (2.65 L)之溶液60分鐘且添加亞硫酸氫鈉(257 g，2.468 mol)。將反應混合物加熱至135℃且保持3小時，且使其冷卻至20℃且在20℃下保持隔夜。添加乙腈(8 L)且在15℃下攪拌反應混合物4小時。在壓力過濾器上以中等過濾速率過濾漿液。向反應器中添加ACN (1 L)，濾餅用ACN反應器洗液洗滌且在氫氣下乾燥隔夜，且隨後在真空下在50℃下乾燥24小時以提供呈緻密濕潤米色/棕色固體狀之標題化合物之HBr鹽(1264 g，2.444 mol，100%產率，94%純度)。HPLC方法B滯留時間8.77分鐘。

將先前步驟之產物(1264 g，2.444 mol)、MeTHF (6 L)及水(2.75 L)之混合物加熱至65℃，且歷經5分鐘添加50 wt%氫氧化鈉(254 g，3.177 mol)，且在65℃下攪拌反應混合物1小時，冷卻至室溫，隨後冷卻至5℃且保持2小時。過濾漿液且用MeTHF (1 L)洗滌反應器及濾餅。在過濾器

上在氮氣下乾燥所得米色至黃色固體3天以提供呈米色/黃色固體狀之標題化合物(475 g, 1.175 mmol, 48%產率)。將母液(約8 L)濃縮至約2 L, 之後固體開始出現。將漿液加熱至50℃, 保持2小時, 歷經2小時冷卻至5℃, 攪拌隔夜並過濾。用MeTHF (100 mL)洗滌濾餅且在真空下在40℃下乾燥隔夜以提供額外標題化合物(140 g, 0.346 mol, 14%產率)。

在20℃下攪拌在相同標度下與第二批產物組合之先前步驟之總產物的混合物(1500 g, 3.710 mol)及MeTHF (4 L)2小時並過濾。用MeTHF (1.5 L)洗滌反應器及濾餅。在氮氣下乾燥所得米色至黃色固體3天以提供呈米色黃色固體狀之標題化合物(1325 g, 3.184 mol, 86%產率(總68%產率), 97%純度)。HPLC方法B滯留時間8.77分鐘

製備14：5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶

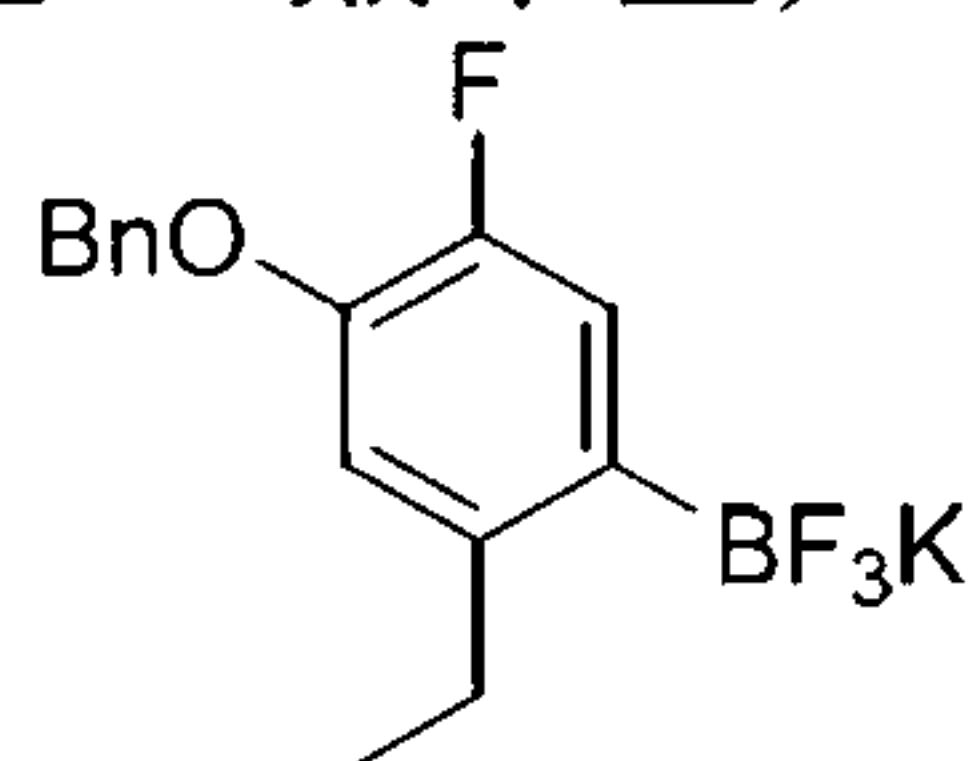


向15 L燒瓶中添加5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(440 g, 1.088 mol), 繼而添加MeTHF (4.5 L)、甲醇(2.25 L)及水(1.125 L)。將漿液冷卻至20℃, 攪拌1小時, 且添加NaBH₄ (247 g, 6.530 mol)。在25℃下攪拌反應混合物18小時。添加水(1.125 L), 繼而添加20 wt%氯化鈉溶液(1.125 L), 且攪拌混合物30分鐘且使各層分離。排出水層。添加NaOH (522 g)及水(5 L)之預混合溶液且攪拌反應混合物60分鐘; 使各層分離且排出水層。在相同標度下製備兩個額外批料。

在減壓下於夾套設定在50℃下、內部溫度20℃之15 L夾套反應器中濃縮一個批料之有機層。將額外批料添加至反應器中且一次濃縮一個批

料，產生體積約6 L之漿液。將漿液加熱至50℃，添加IPAc (6 L)且在60℃下保持混合物1.5小時，冷卻至20℃持續10小時，加熱至60℃持續50小時，冷卻至20℃持續5小時，隨後冷卻至5℃且保持3小時。過濾混合物且用預冷卻至5℃之IPAc (1 L)與MeTHF (1 L)之預混合溶液洗滌反應器及濾餅。在氮氣下在過濾器上在40℃下乾燥固體3天以提供呈灰白色固體狀之標題化合物(1059 g，2.589 mol，79%產率)。材料在真空烘箱中在50-60℃下進一步乾燥8小時且在27℃下乾燥2天以提供標題化合物(1043 g，2.526 mol，77%產率，99%純度)。HPLC方法B滯留時間6.73分鐘。

製備15：(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)三氟硼酸鉀



(a) 2-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉

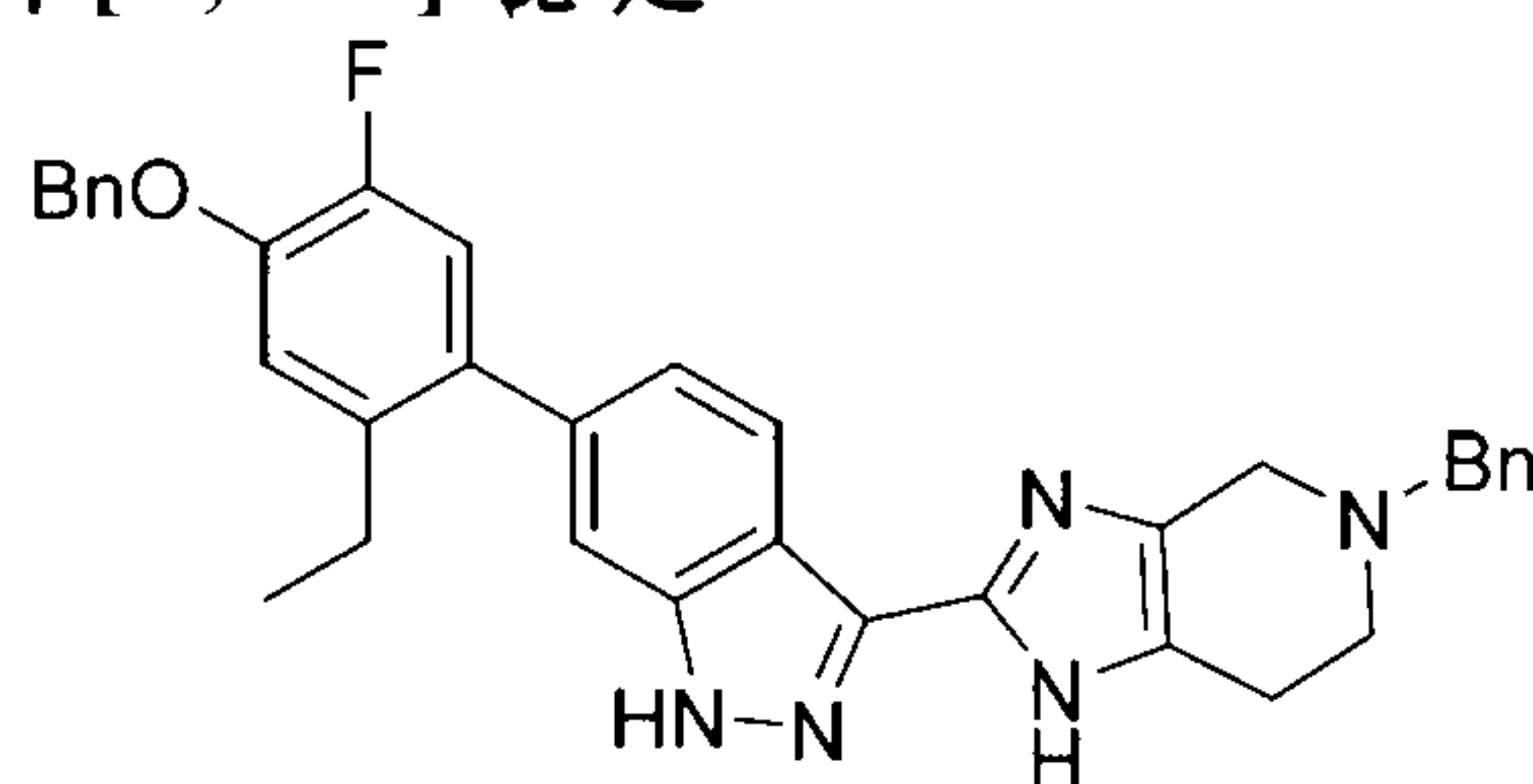
用氮氣淨化1-(苯甲氧基)-4-溴-5-乙基-2-氟苯(520 g，1682 mmol)與二噁烷(5193 mL)之混合物，且隨後添加雙(頻哪醇根基)二硼(641 g，2523 mmol)，繼而添加乙酸鉀(495 g，5046 mmol)。用氮氣淨化反應混合物；添加Pd(dppf)Cl₂ (41.2 g，50.5 mmol)；用氮氣淨化反應混合物，在103℃下在氮氣下加熱5小時；且冷卻至室溫。藉由真空蒸餾濃縮反應混合物且分配於乙酸乙酯(5204 mL)與水(5212 mL)之間。經由矽藻土過濾反應混合物；用鹽水(2606 mL)洗滌有機層，繼而藉由真空蒸餾移除溶劑以提供呈黏稠黑色油狀之粗產物(約800 g)。

使粗產物溶解於DCM (1289 mL)中且藉由矽膠層析(2627 g於己烷中預漿化之氧化矽，用20%乙酸乙酯/己烷(10.35 L)溶離)純化。藉由真空蒸餾移除溶劑，得到淡黃色油(600 g)。HPLC方法C滯留時間33.74分鐘。

(b) (4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)三氟硼酸鉀

將先前步驟之產物(200 g, 561 mmol)與丙酮(1011 mL)混合直至完全溶解為止且添加甲醇(999 mL)，繼而添加溶解於水(1310 mL)中之3 M 二氟化氫鉀(307 g, 3930 mmol)。攪拌反應混合物3.5小時。藉由真空蒸餾移除大部分有機溶劑。添加水(759 mL)且攪拌所得黏稠漿液30分鐘並過濾。用水(506 mL)洗滌濾餅且在過濾器上乾燥固體30分鐘。固體於丙酮(1237 mL)中漿化且攪拌1小時。過濾所得漿液且用丙酮(247 mL)洗滌固體。藉由真空蒸餾濃縮丙酮溶液，且藉由緩慢添加甲苯(2983 mL)維持恆定體積(2 L)直至蒸餾出所有丙酮及水為止。藉由旋轉蒸發將甲苯溶液蒸餾成黏稠黃色漿液，在此期間產物沈澱為白色固體。將甲苯(477 mL)之額外部分添加至混合物中且攪拌1小時。隨後過濾混合物且用甲苯(179 mL)沖洗，且在真空下在50°C下乾燥24小時以提供呈自由流動的蓬鬆淺灰白色固體狀之標題化合物(104 g, 310 mmol, 55%產率)。HPLC方法C滯留時間27.71分鐘。

製備16：5-苯甲基-2-(6-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶



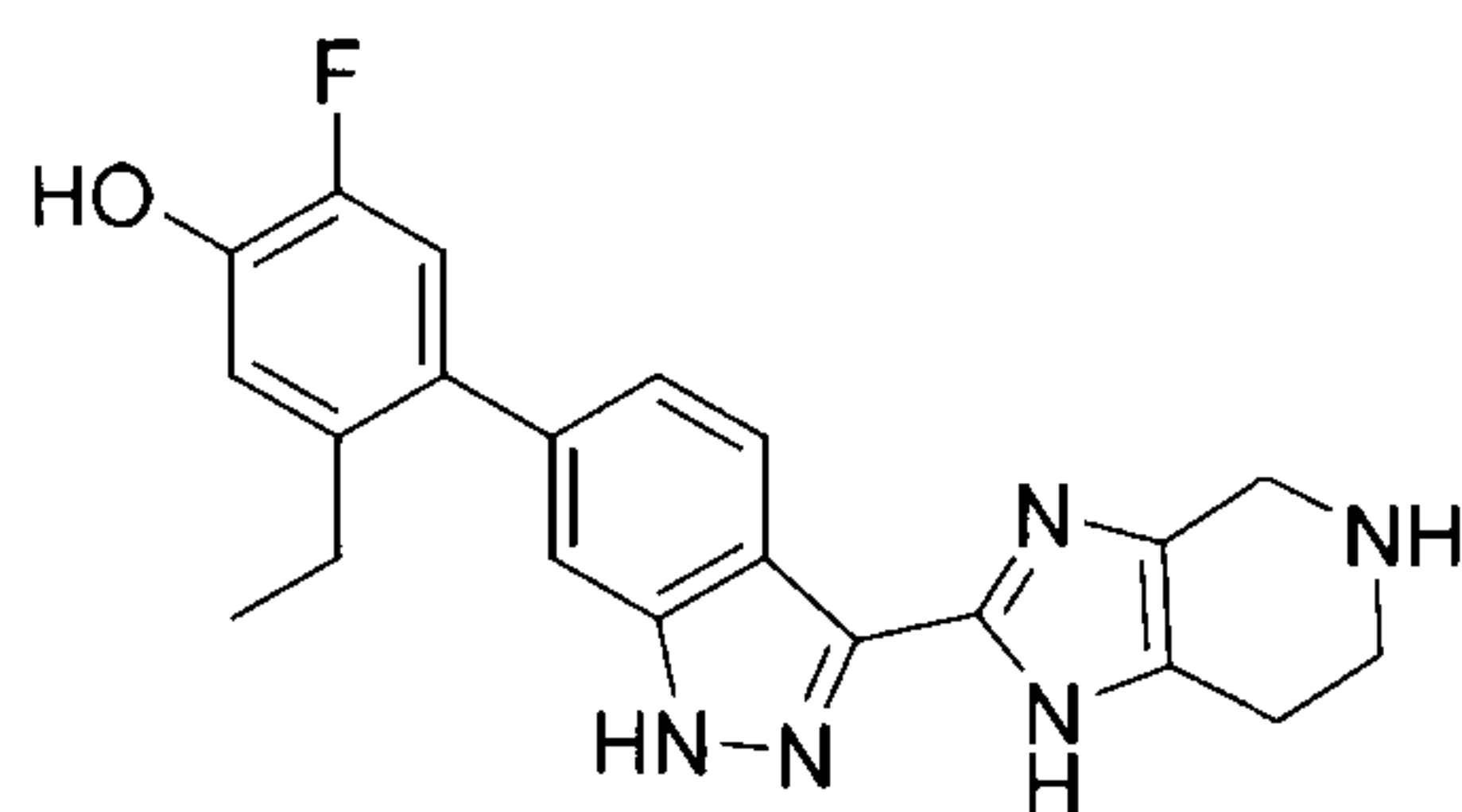
(a) 5-苯甲基-2-(6-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶

將雙(頻哪醇根基)二硼(250 g, 984 mmol)與IPA (1.88 L)之混合物攪拌至溶解，且隨後歷經10分鐘逐份添加二氟化氫鉀(538 g, 6.891 mol)

於水(2.31 L)中之溶液。攪拌反應混合物1小時並過濾。用水(1.33 L)漿化凝膠類固體直至混合物形成澄清水凝膠為止，且隨後再漿化45分鐘。過濾所得固體/凝膠，隨後於丙酮(1.08 L)中再漿化，過濾，在過濾器上風乾30分鐘且乾燥隔夜以提供蓬鬆的白色固體(196.7 g)。

向5 L燒瓶中添加5-苯甲基-2-(6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶(135 g, 331 mmol)、(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-三氟硼酸鉀(133 g, 397 mmol)及先前步驟之白色固體產物(40.5 g)，繼而添加MeTHF (1.23 L)及MeOH (1.75 L)。所得漿液用氮氣脫氣三次。向漿液中添加碳酸銨(431 g, 1.323 mol)於水(1.35 L)中之脫氣溶液。將漿液脫氣兩次，添加Pd (amphos)₂Cl₂ (11.71 g, 16.53 mmol)，再次將漿液脫氣兩次且在67°C下攪拌反應混合物隔夜且冷卻至20°C。分離各層且用MeTHF (550 mL)反萃取。合併有機層且藉由旋轉蒸發濃縮直至固體沈澱為止。添加MeTHF (700 mL)且在65°C下攪拌反應混合物。分離各層且用MeTHF (135 mL)反萃取水相。合併有機相且濃縮至約300 mL，產生黏稠橙色漿液。向漿液中添加MeOH (270 mL)，繼而在20°C下在快速攪拌下添加1 M HCl (1.325 L)。攪拌反應混合物5分鐘且添加水(1 L)，且攪拌所得漿液1小時。過濾固體，用水(150 mL)洗滌，在過濾器上乾燥10分鐘且在45°C下在氮氣下乾燥16小時以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物之2 HCl鹽(221.1 g, 351 mmol, 92.2%純度)。HPLC方法C滯留時間23.41分鐘。

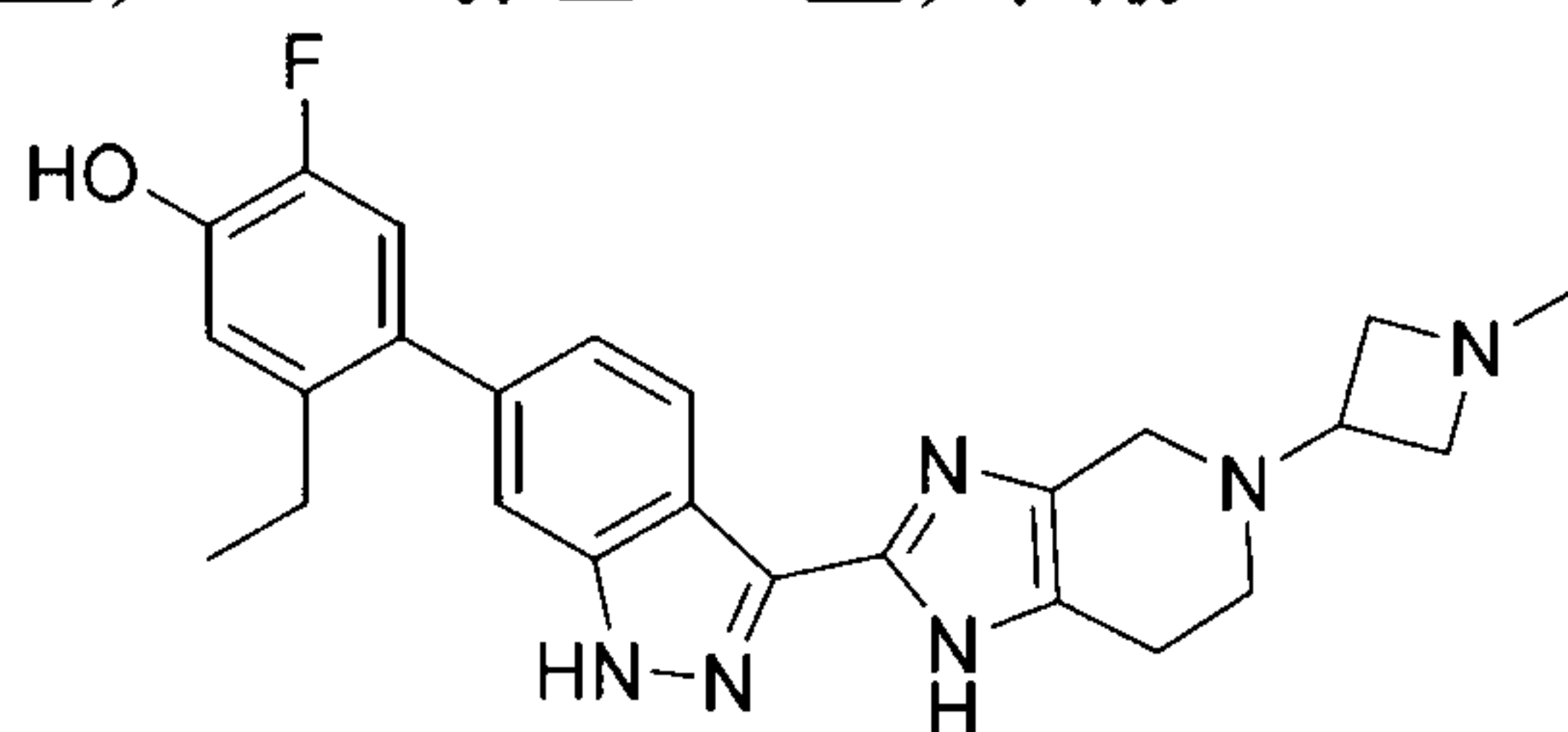
製備 17：5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚



向1 L燒瓶中添加呈於乙醇(348 mL)中之漿液形式之5-苯甲基-2-(6-(4-(苯甲氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1*H*-咪唑-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶, 2 HCl (40 g, 63.4 mmol)及含1.25 M HCl之MeOH (101 mL)及水(17.14 mL)。反應混合物用氮氣脫氣5分鐘且添加10 wt% Pd/C、50 wt% H₂O (4.05 g, 1.903 mmol)。密封反應器, 用H₂淨化, 加壓至1-2 psi, 升溫至50℃, 且攪拌反應混合物隔夜並經由矽藻土過濾。用甲醇(100 mL)洗滌反應器及過濾器。

在98 mmol標度下將經過濾之溶液與第二批產物組合且濃縮至390 g。在攪拌下緩慢添加EtOAc (2.04 L), 且隨後在攪拌下將溶液冷卻至5℃。過濾固體, 用EtOAc (510 mL)洗滌, 且在45℃下在氮氣下乾燥隔夜以提供呈灰白色固體狀之標題化合物之2 HCl鹽(58 g, 80%產率)。HPLC方法C滯留時間12.83分鐘。

實例1：5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-6-基)苯酚



(a) 4-(3-(5-(氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

在40℃下加熱5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶

-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚HCl (300 mg, 0.795 mmol)、3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(272 mg, 1.590 mmol)及乙酸(0.137 ml, 2.385 mmol)於THF (6 mL)與DMF (2 mL)之混合物中的混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用三乙醯氧基硼氫化鈉(505 mg, 2.385 mmol)處理，且在40℃下加熱2小時。在0.132 mmol標度下將反應混合物與同時反應物組合且濃縮。將所得殘餘物分配於EtOAc (200 mL)與飽和氯化銨(30 mL)之間。有機層用水(2×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(24 g矽膠，0-15% MeOH/DCM)純化。合併所需溶離份且濃縮，得到白色軟固體。

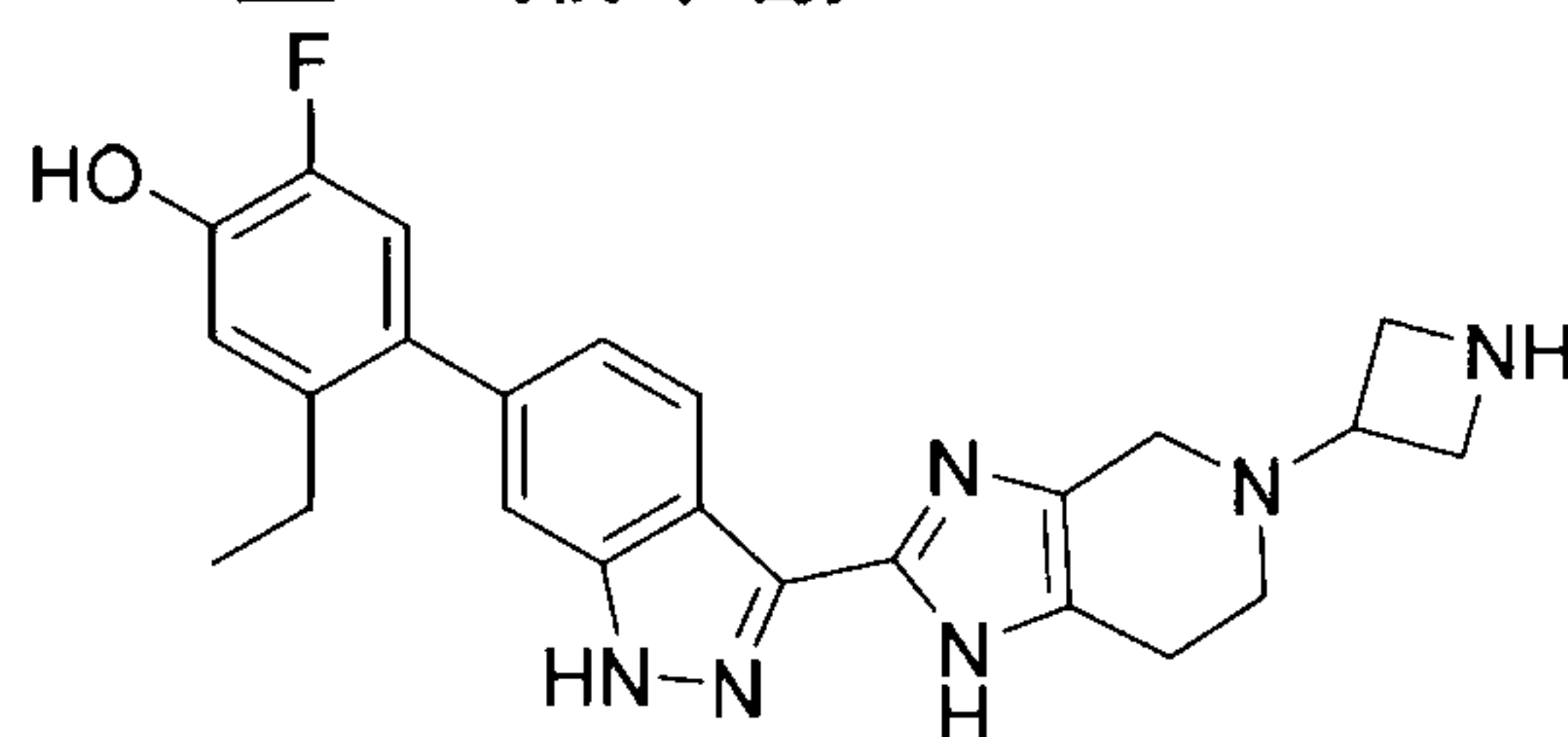
在室溫下用含4 N HCl之1,4-二噁烷(3.97 mL)及水(1 mL)處理固體2小時，濃縮，且冷凍乾燥，得到呈白色固體狀之標題中間物之HCl鹽(388 mg, 0.768 mmol, 83%產率)。(m/z)：C₂₄H₂₅FN₆O之[M+H]⁺計算值：433.21，實驗值：433。

(b) 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚

在室溫下向先前步驟之產物(259.4 mg, 0.513 mmol)於MeOH (7 ml)中之溶液中添加37%甲醛水溶液(0.076 mL, 1.026 mmol)。攪拌反應混合物5分鐘，且隨後添加氰基硼氫化鈉(129 mg, 2.053 mmol)且將混合物靜置隔夜。次日，在室溫下添加硼氫化鈉(194 mg, 5.13 mmol)。1小時後，藉由緩慢添加乙酸(5 mL)及水(2 mL)淬滅反應。攪拌反應混合物30分鐘，濃縮，且添加額外水(3 mL)。過濾反應混合物，藉由製備型HPLC純化，且冷凍乾燥以提供呈微黃色固體狀之標題化合物之TFA鹽(132 mg)。(m/z)：C₂₅H₂₇FN₆O之[M+H]⁺計算值：447.22，實驗值：447。¹H NMR

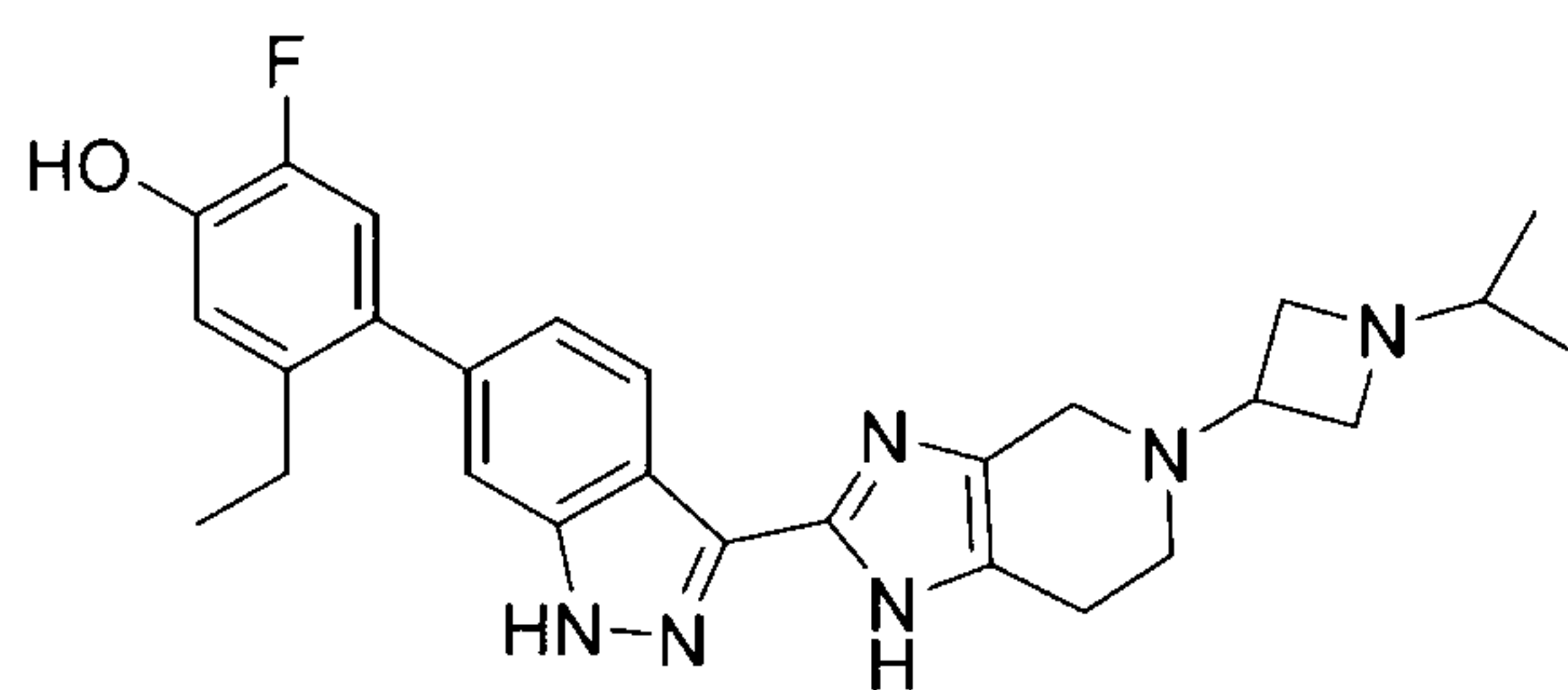
(400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.17 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 3.97 (m, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 2.53 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

實例2：4-(3-(5-(氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚



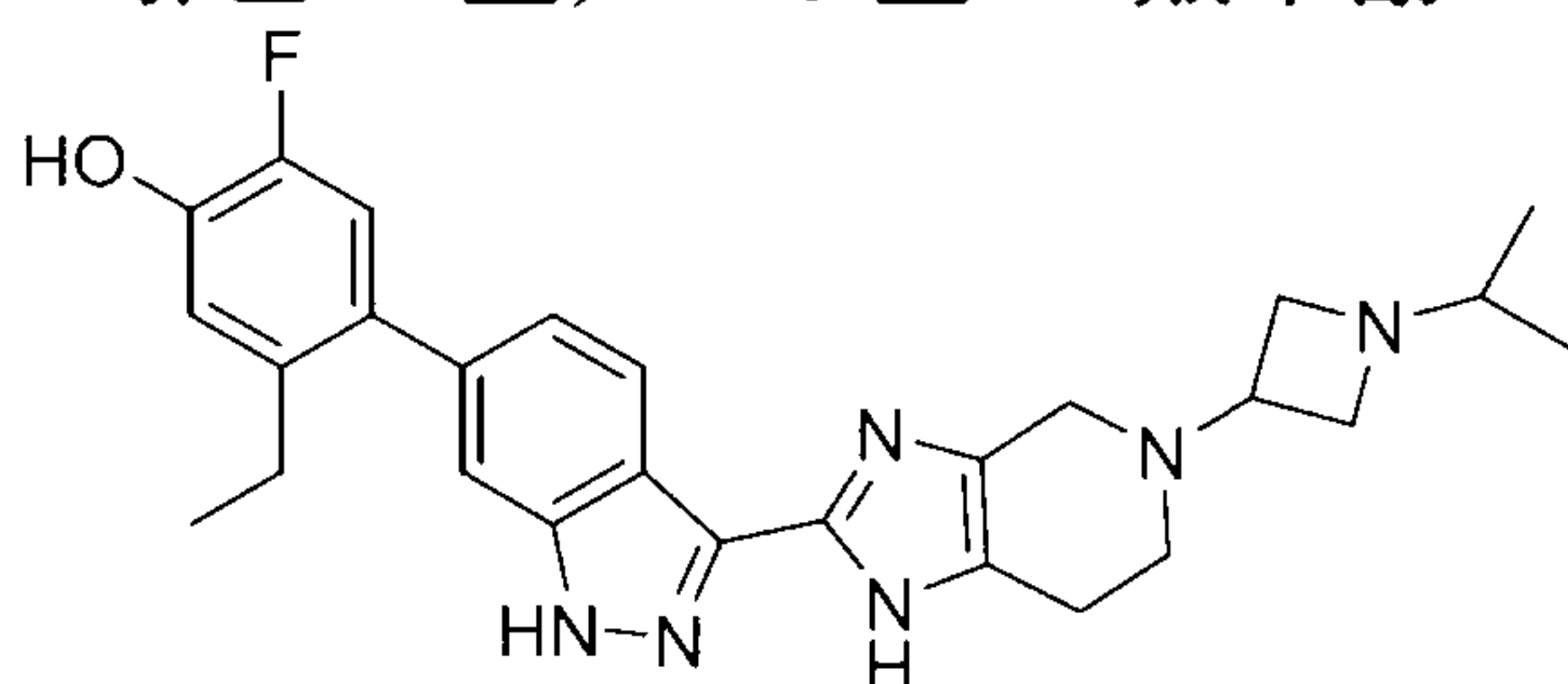
向5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚(50 mg, 0.132 mmol)及3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(68.0 mg, 0.397 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(50.0 mg, 0.795 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物，溶解於5 mL 2:1 乙酸:水(5 mL)中且藉由製備型HPLC純化。合併產物溶離份且蒸發溶劑。向純乾燥產物中添加ACN (1 mL)及含4 N HCl之二噁烷(1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，濃縮且藉由製備型HPLC純化以提供標題化合物之TFA鹽(20 mg)。(m/z)：C₂₄H₂₅FN₆O之[M+H]⁺計算值：433.21，實驗值：433。

實例3：5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚



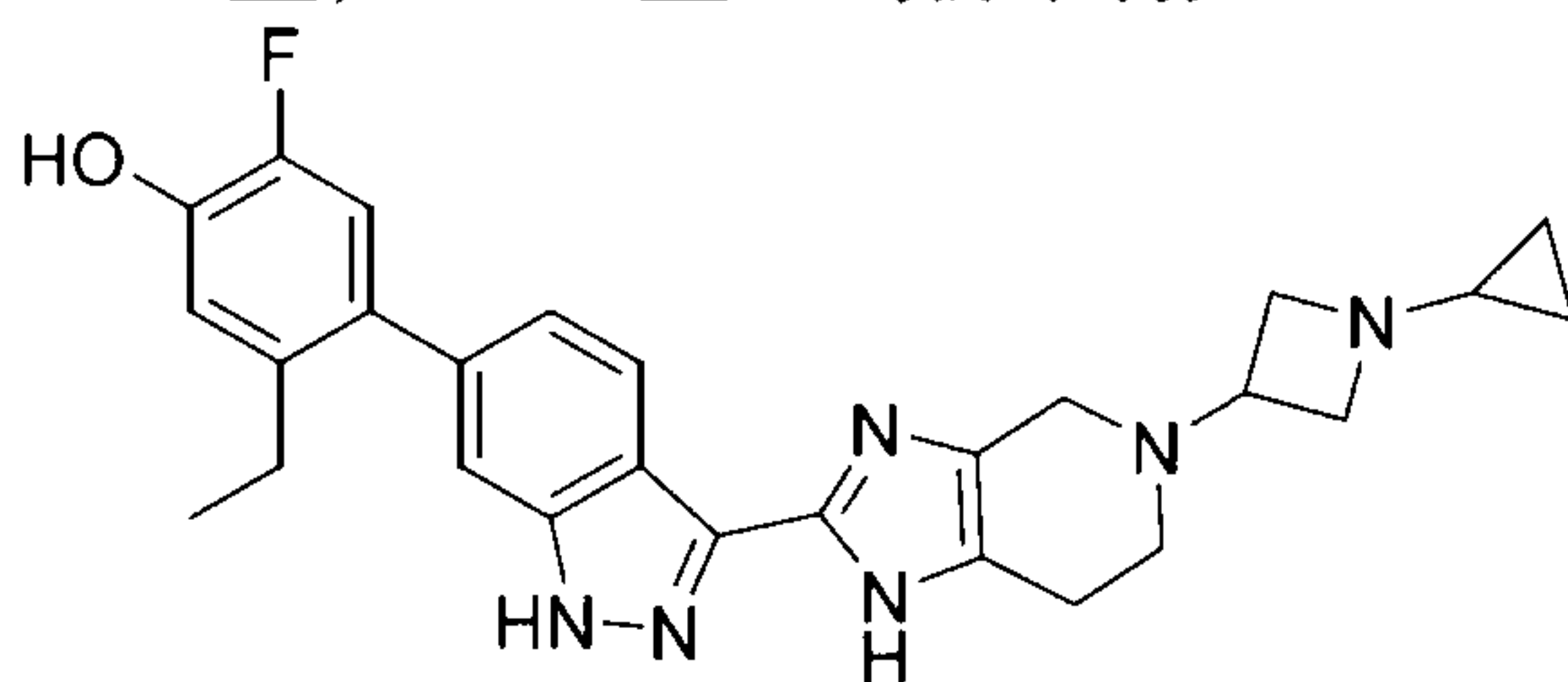
向4-(3-(5-(氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚(15 mg, 0.035 mmol)及丙酮(10.07 mg, 0.173 mmol)於MeOH (2.0 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(17.44 mg, 0.277 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜, 在真空下濃縮且藉由製備型HPLC純化以提供標題化合物之TFA鹽(10.4 mg)。(m/z): C₂₇H₃₁FN₆O之[M+H]⁺計算值: 475.25, 實驗值: 475.1。

實例4: 4-(3-(5-(1-(第二丁基)氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚



在0.045 mmol標度下使用類似於實例3之方法, 其中試劑2-丁酮替代丙酮, 製備標題化合物之TFA鹽(10 mg)。(m/z): C₂₈H₃₃FN₆O之[M+H]⁺計算值: 489.27, 實驗值: 489.2。

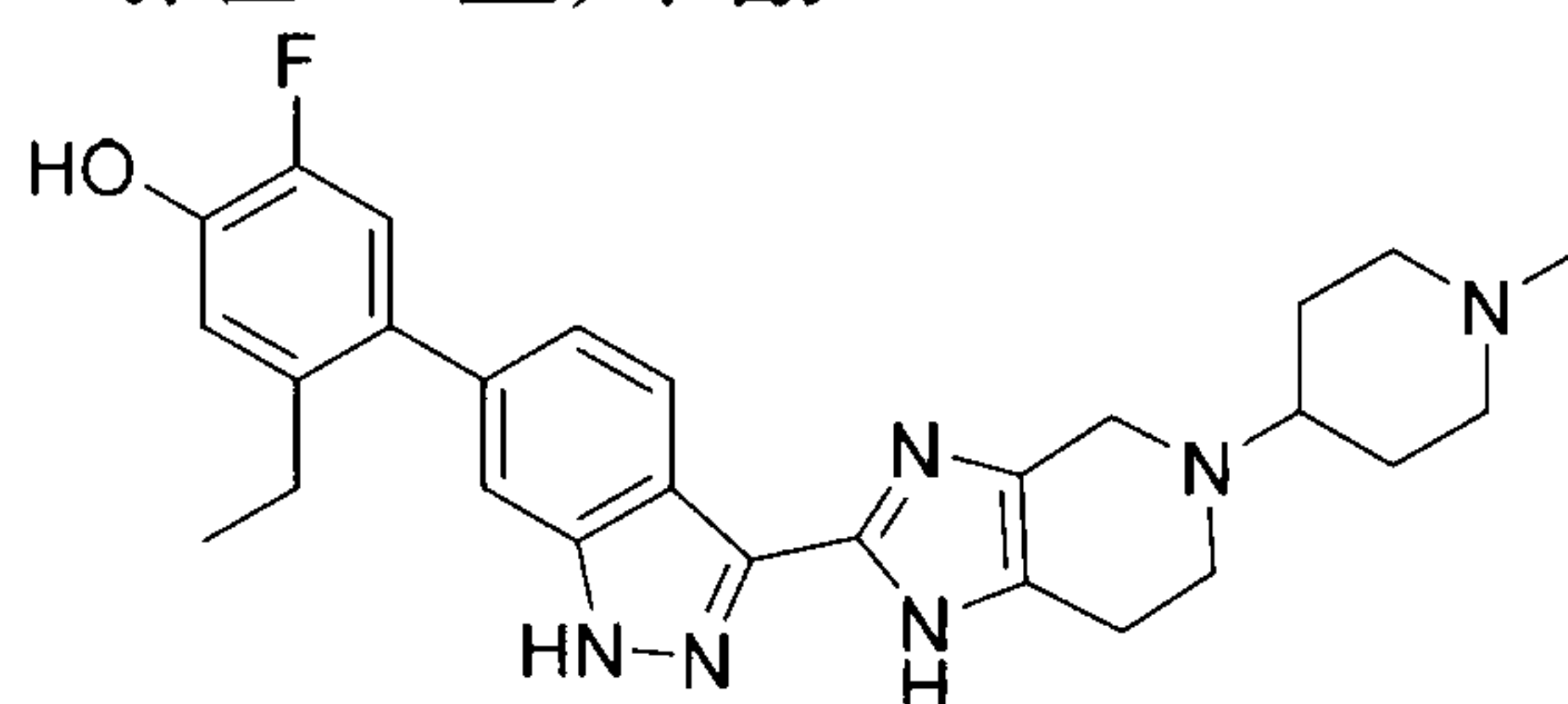
實例5: 4-(3-(5-(1-環丙基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚



向4-(3-(5-(氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-

基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚(349 mg, 0.807 mmol)、[(1-乙氧基環丙基)氧基]-三甲基矽烷(0.811 mL, 4.03 mmol)及乙酸(0.185 mL, 3.23 mmol)於甲醇(4.03 mL)中之溶液中添加含所添加甲醇(4.03 mL)之氰基硼氫化鈉(507 mg, 8.07 mmol)。在65°C下攪拌反應混合物2小時，藉由旋轉蒸發濃縮且藉由製備型HPLC純化。合併溶離份以提供標題化合物之TFA鹽(62 mg)。(m/z): C₂₇H₂₉FN₆O之[M+H]⁺計算值: 473.24, 實驗值: 473.2。

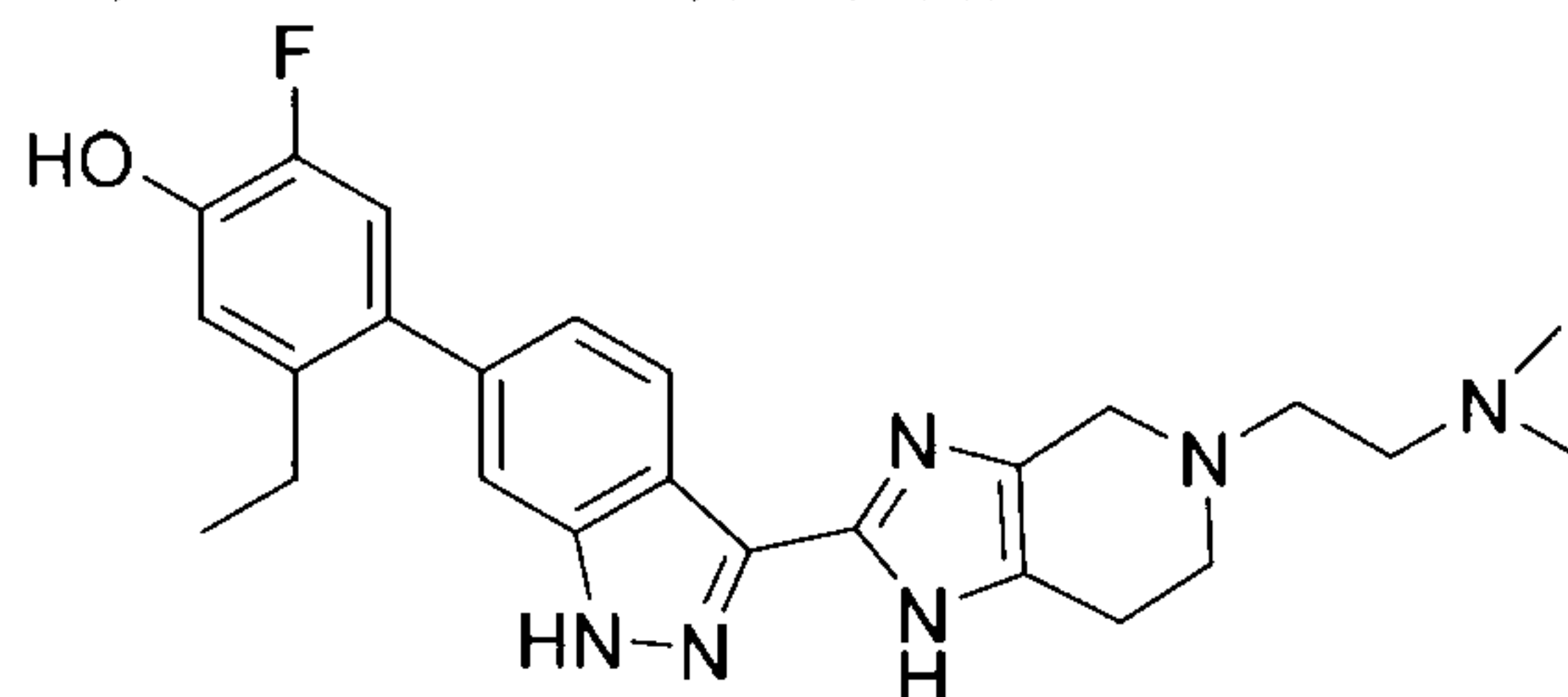
實例6：5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚



向5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚HCl (0.80 g, 1.93 mmol)、乙酸(0.33 mL, 5.80 mmol)及1-甲基哌啶-4-酮(0.29 mL, 2.32 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.229 g, 5.80 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物48小時，濃縮，且藉由製備型HPLC純化以提供標題化合物(612 mg)。(m/z): C₂₇H₃₁FN₆O之[M+H]⁺計算值: 475.25, 實驗值: 475.1。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.19 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 4H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.52 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz,

3H)。

實例7：4-(3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚



(a) (2-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羥基苯基)-1*H*-吡啶-3-基)-1,4,6,7-四氫-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-5-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

向5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚HCl (600 mg, 1.45 mmol)於DMF (20 mL)中之懸浮液中添加(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(277 mg, 1.74 mmol)及乙酸(0.25 mg, 4.35 mmol)，繼而歷經若干分鐘逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(922 mg, 4.35 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物96小時。藉由旋轉蒸發濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化以提供標題中間物之TFA鹽(364 mg)。

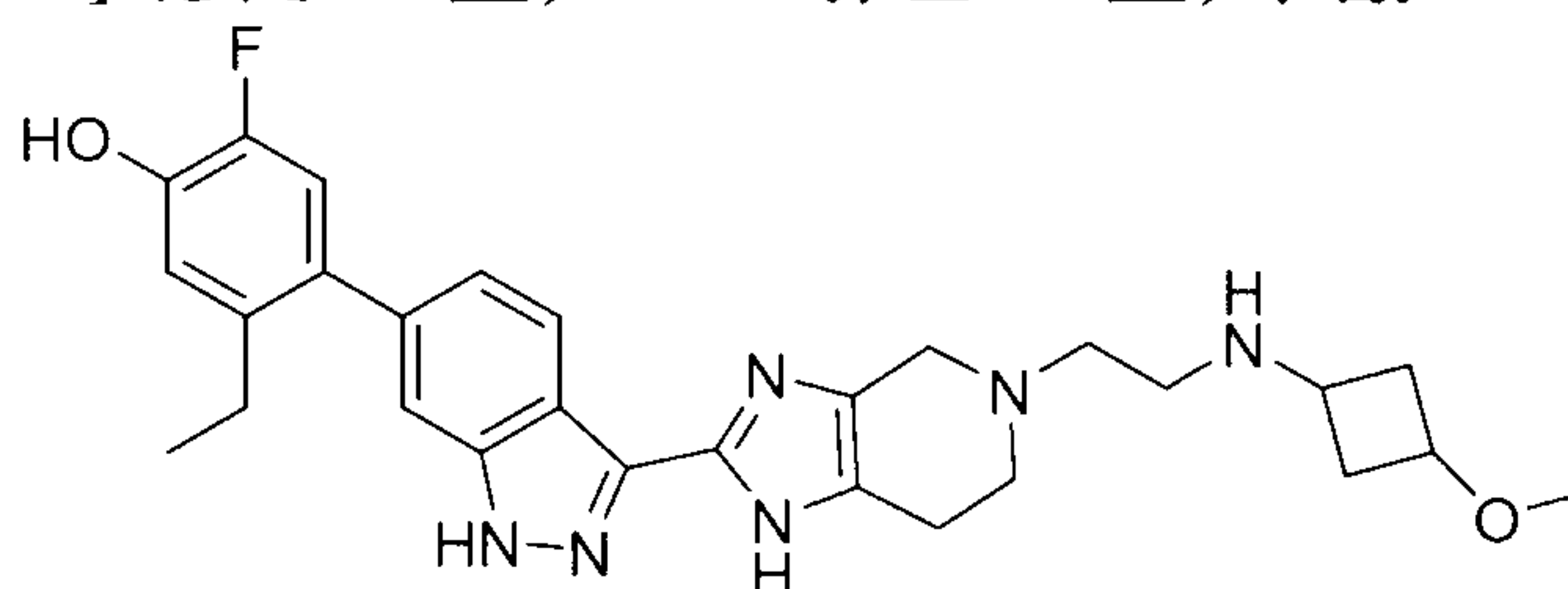
(b) 4-(3-(5-(2-胺基乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

向先前步驟之產物(364 mg, 0.57 mmol)中添加含4 M HCl之二噁烷(3 mL)及水(0.1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，藉由旋轉蒸發濃縮，藉由旋轉蒸發用EtOAc (3×5 mL)蒸發，且在高真空下乾燥以提供標題中間物之HCl鹽(283 mg)，其直接用於下一步驟。

(c) 4-(3-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

在室溫下向先前步驟之產物(283 mg)於MeOH (11 mL)中之溶液中添加37%甲醛水溶液(0.171 mL, 2.30 mmol)。攪拌反應混合物5分鐘，且隨後添加氰基硼氫化鈉(252 mg, 4.02 mmol)。一小時15分鐘後，添加硼氫化鈉(152 mg, 4.02 mmol)。1小時後，藉由旋轉蒸發濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化以提供呈黃色粉末狀之標題化合物之TFA鹽(141 mg)。(m/z)：C₂₅H₂₉FN₆O之[M+H]⁺計算值：449.24，實驗值：449。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.16 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 6.5, 5.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 8H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實例8：5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-((3-甲氧基環丁基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚



(a) (2-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羥基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

向5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚HCl (600 mg, 1.45 mmol)於DMF (20 mL)中之懸浮液中添加(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(277 mg, 1.74 mmol)及乙酸(0.25 mg, 4.35 mmol)，繼而歷經若干分鐘逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(922 mg, 4.35 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物96小時。濃縮反應混合物且

藉由製備型HPLC (10-70% ACN/水)純化以提供標題中間物之TFA鹽(507 mg)。

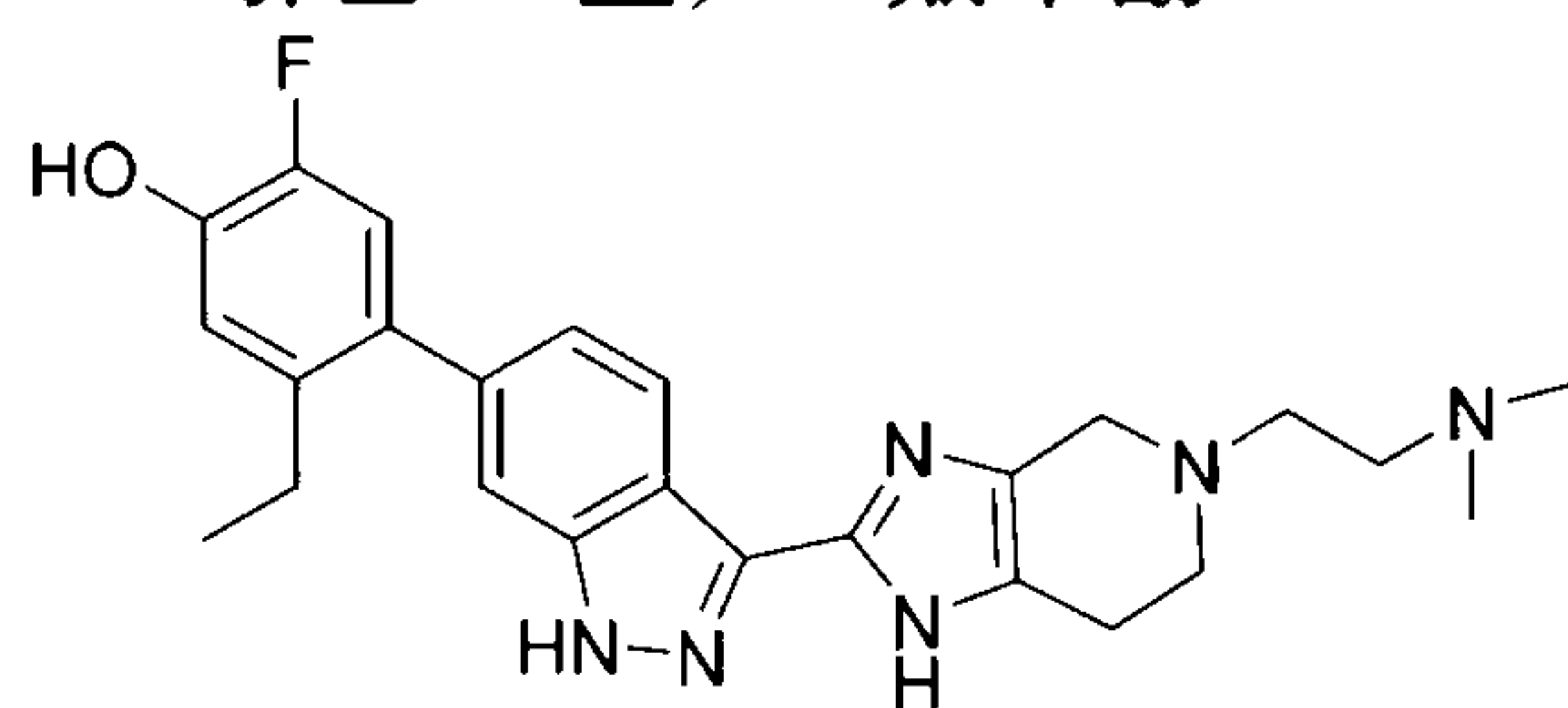
(b) 4-(3-(5-(2-胺基乙基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

使先前步驟之產物(505 mg, 0.80 mmol)溶解於二噁烷(8 mL)及水(1.6 mL)中，且隨後添加含4 M HCl之二噁烷(8 mL, 32 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘，冷凍，且凍乾以提供標題中間物之HCl鹽，其直接用於下一步驟。

(c) 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-((3-甲氧基環丁基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

使先前步驟之產物(393 mg, 0.80 mmol)及乙酸(0.14 mL, 2.39 mmol)溶解於DMF (10 mL)中，隨後添加3-甲氧基環丁-1-酮(0.094 mL, 0.88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘且添加三乙醯氧基硼氫化鈉(507 mg, 2.39 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，濃縮且藉由製備型HPLC純化以提供標題中間物之TFA鹽(56 mg)。(m/z): C₂₈H₃₃FN₆O₂之[M+H]⁺計算值: 505.26, 實驗值: 505.3。

實例9：5-乙基-4-(3-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)-2-氟苯酚



(a) (2-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羥基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

將乙酸(0.166 mL, 2.90 mmol)、甲基(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(201 mg, 1.160 mmol)及5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-呔啶-6-基)苯酚HCl (400 mg, 0.966 mmol)合併於DMF (3.65 mL)中。歷經五分鐘分批添加三乙醯氧基硼氫化鈉(615 mg, 2.90 mmol)。攪拌反應混合物隔夜且用EtOAc (50 mL)稀釋。用飽和NaHCO₃ (2×20 mL)洗滌有機溶液。收集有機相，乾燥(MgSO₄)，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析(0%至15% MeOH/DCM)純化粗殘餘物。合併純溶離份且濃縮以提供呈無色非晶形固體狀之標題中間物(491 mg)。
(*m/z*) : C₂₉H₃₅FN₆O₃之[M+H]⁺計算值：535.28，實驗值：536。

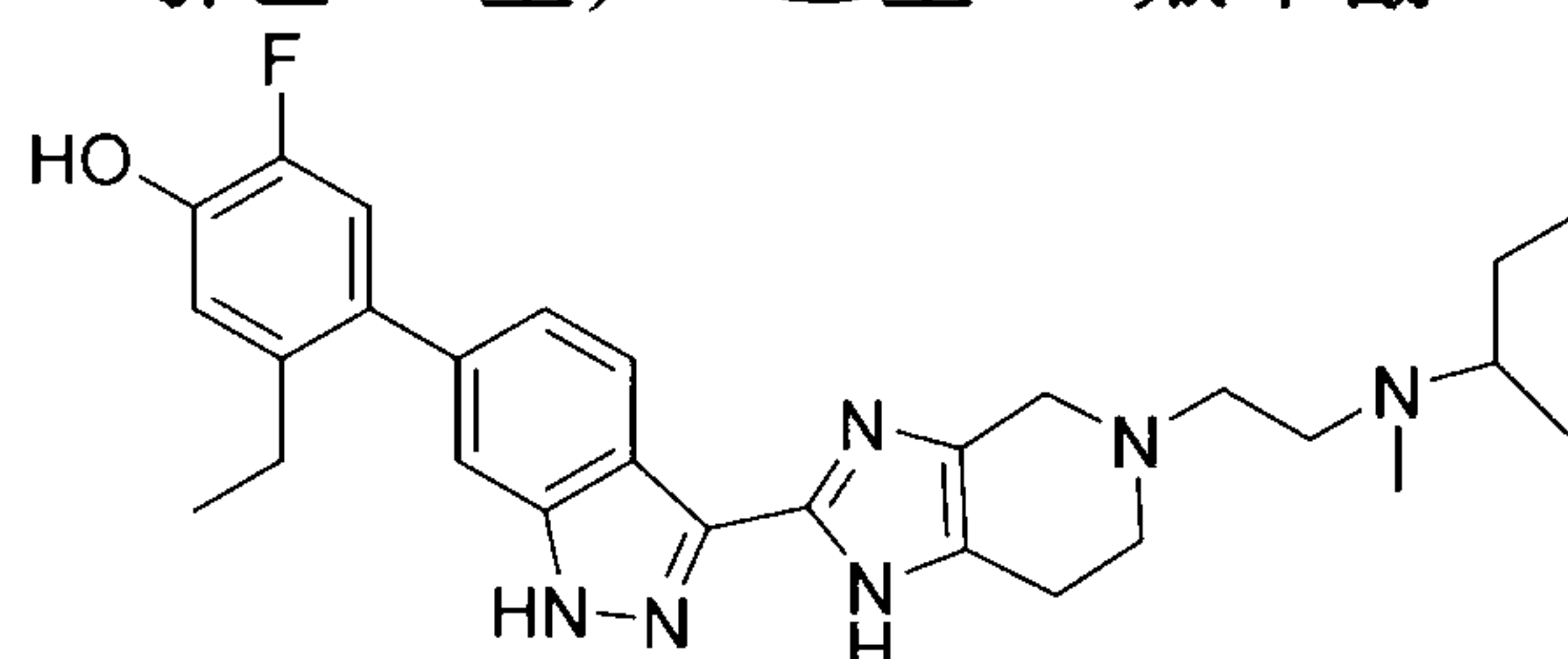
(b) 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-(甲基胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-呔啶-6-基)苯酚

使先前步驟之產物(0.491 g, 0.918 mmol)溶解於二噁烷(4.59 mL)及水(4.59 mL)中，且歷經5分鐘緩慢添加含4 N HCl之二噁烷(4.59 mL, 18.36 mmol)。攪拌反應混合物1小時，用水(20 mL)稀釋，在-78℃下冷凍乾燥，且凍乾以提供標題中間物之二-HCl鹽(413 mg)。

(c) 5-乙基-4-(3-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-呔啶-6-基)-2-氟苯酚

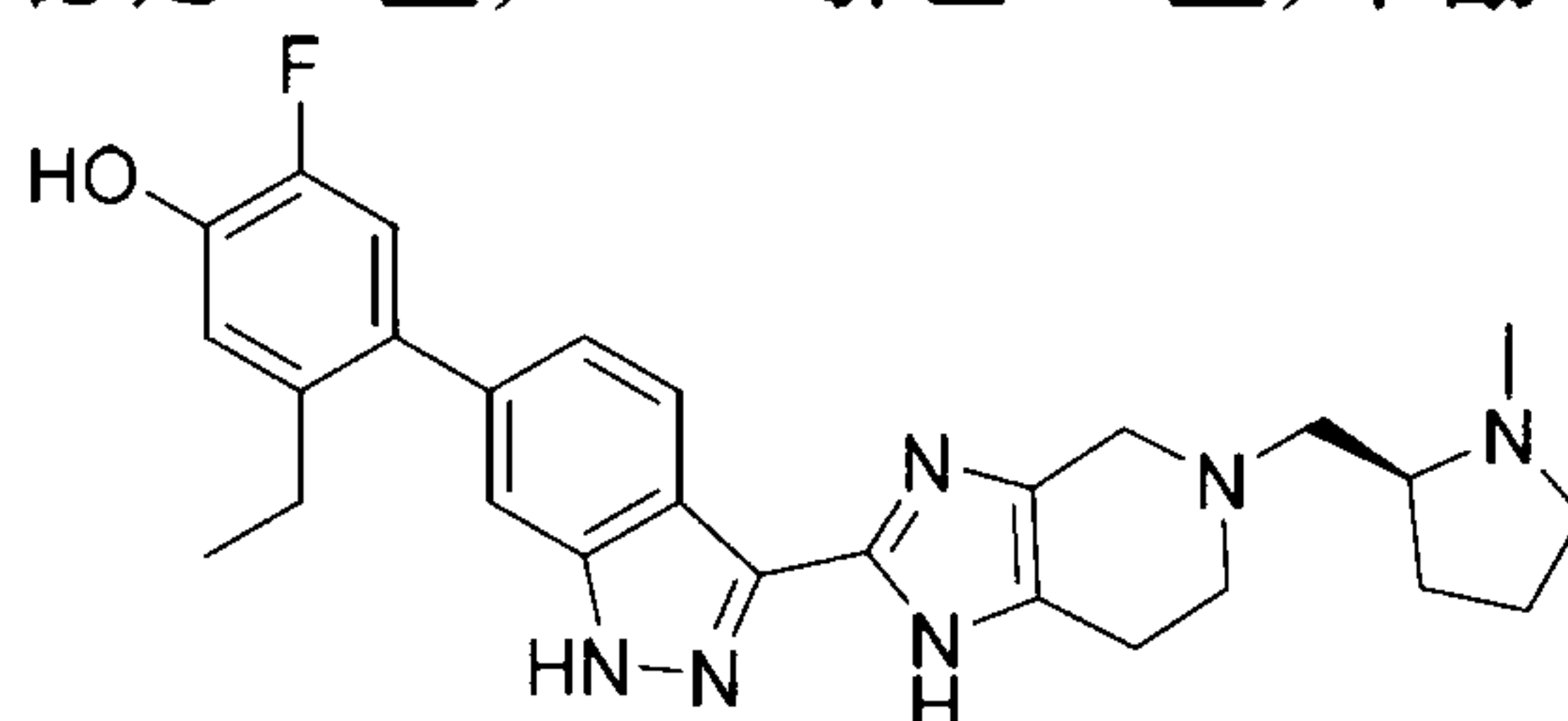
向溶解於MeOH (1.971 mL)中之先前步驟之產物(0.2 g, 0.394 mmol)中添加乙醛(0.11 mL, 1.971 mmol)，繼而添加氰基硼氫化鈉(248 mg, 3.94 mmol)。攪拌反應混合物隔夜，溶解於2:1乙酸:水中，注射器過濾，且藉由製備型HPLC純化。合併純溶離份且凍乾以提供標題化合物之TFA鹽(25 mg)。(*m/z*) : C₂₆H₃₁FN₆O₃之[M+H]⁺計算值：436.28，實驗值：436.2。

實例10：4-(3-(5-(2-(第二丁基(甲基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚



在實例9之一般程序之後，在步驟(c)中使用丁-2-酮(0.177 mL，1.971 mmol)替代乙醛，製備標題化合物之TFA鹽(66 mg)。(m/z)： $C_{28}H_{35}FN_6O_3$ 之[M+H]⁺計算值：491.29，實驗值：492。

實例11：(S)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚



(a) (S)-2-((2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羥基苯基)-1*H*-吡啶-3-基)-1,4,6,7-四氫-5*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-5-基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚(50 mg，0.132 mmol)及(S)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(34.3 mg，0.172 mmol)於甲醇(1.34 mL)中之懸浮液中添加氰基硼氫化鈉(33.3 mg，0.530 mmol)，且在25℃下攪拌反應混合物隔夜。添加額外氰基硼氫化鈉(33.3 mg，0.530 mmol)且在70℃下加熱反應混合物30分鐘。第二天，添加(S)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(34.3 mg，0.172 mmol)之兩個額外部分，各自繼而在70℃下加熱添加物1小時。使反應混合物溶解於8:2 DCM:甲醇(8 mL)中且藉由矽膠層析(100% DCM 15分

鐘，0-5% DCM:甲醇，20分鐘，5% DCM:甲醇，20分鐘)純化。合併溶離份且濃縮以提供呈白色蠟質固體狀之標題中間物(167 mg)。(m/z)： $C_{31}H_{37}FN_6O_3$ 之[M+H]⁺計算值：561.29，實驗值：561.3。

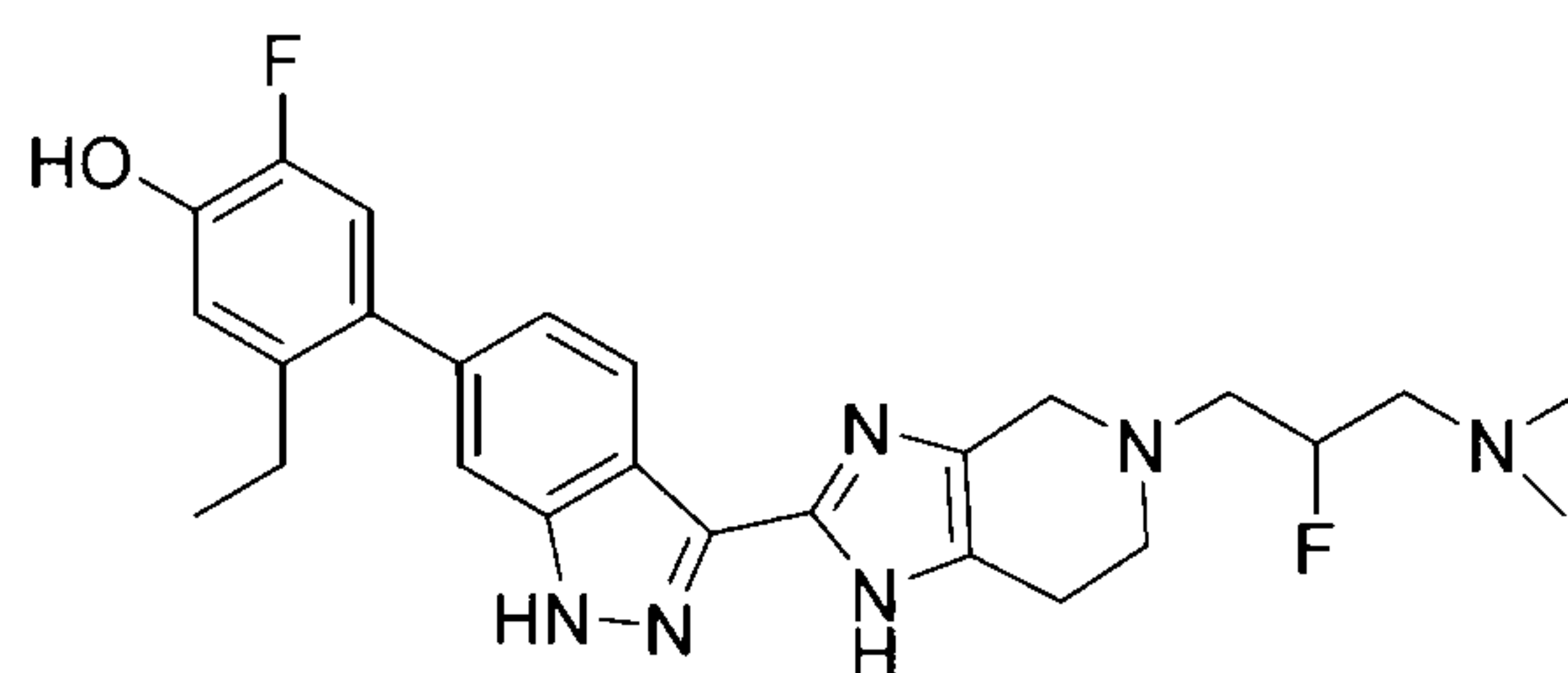
(b) (S)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡咯啉-2-基甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

向先前步驟之產物(167 mg，0.298 mmol)中添加DCM (14.9mL)，繼而添加TFA (14.9 mL)，且攪拌反應混合物1小時，濃縮，且溶解於具有8滴甲醇之4:1水:乙酸(8 mL)中且藉由製備型HPLC純化。合併溶離份且濃縮以提供呈玻璃狀白色固體狀之標題中間物之TFA鹽(70 mg)。(m/z)： $C_{26}H_{29}FN_6O$ 之[M+H]⁺計算值：461.24，實驗值：461.1。

(c) (S)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

向先前步驟之產物(70 mg，0.152 mmol)及37%甲醛水溶液(0.023 mL，0.304 mmol)於甲醇(15.2 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(38.2 mg，0.608 mmol)，且在25℃下攪拌反應混合物隔夜。添加甲醛之額外部分(0.023 mL，0.304 mmol)，且在25℃下攪拌反應混合物隔夜並濃縮。添加甲醇(1.52 mL)及氰基硼氫化鈉(382 mg，6.08 mmol)；攪拌反應混合物3小時；添加額外氰基硼氫化鈉(382 mg，6.08 mmol)；歷經週末在25℃下攪拌反應混合物；濃縮；溶解1:1乙酸:水(4 mL)，過濾且藉由製備型HPLC純化以提供標題化合物之TFA鹽(36.4 mg)。(m/z)： $C_{27}H_{31}FN_6O$ 之[M+H]⁺計算值：475.25，實驗值：475.2。

實例12：4-(3-(5-(3-(二甲基胺基)-2-氟丙基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚



(a) (3-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羥基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-2-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯

向DIPEA (0.505 mL, 2.90 mmol)及5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚HCl (400 mg, 0.966 mmol)於DMF (2.416 mL)中之溶液中逐滴添加(3-溴-2-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(248 mg, 0.966 mmol)於DMF (2.416 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加額外(3-溴-2-氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(248 mg, 0.966 mmol)，且攪拌反應混合物隔夜，在真空下濃縮，且藉由矽膠層析(MeOH:DCM)純化以提供標題中間物(286 mg, 0.518 mmol, 54%產率)。(m/z): C₂₉H₃₄F₂N₆O₃之[M+H]⁺計算值: 553.27, 實驗值: 553。

(b) 4-(3-(5-(3-胺基-2-氟丙基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

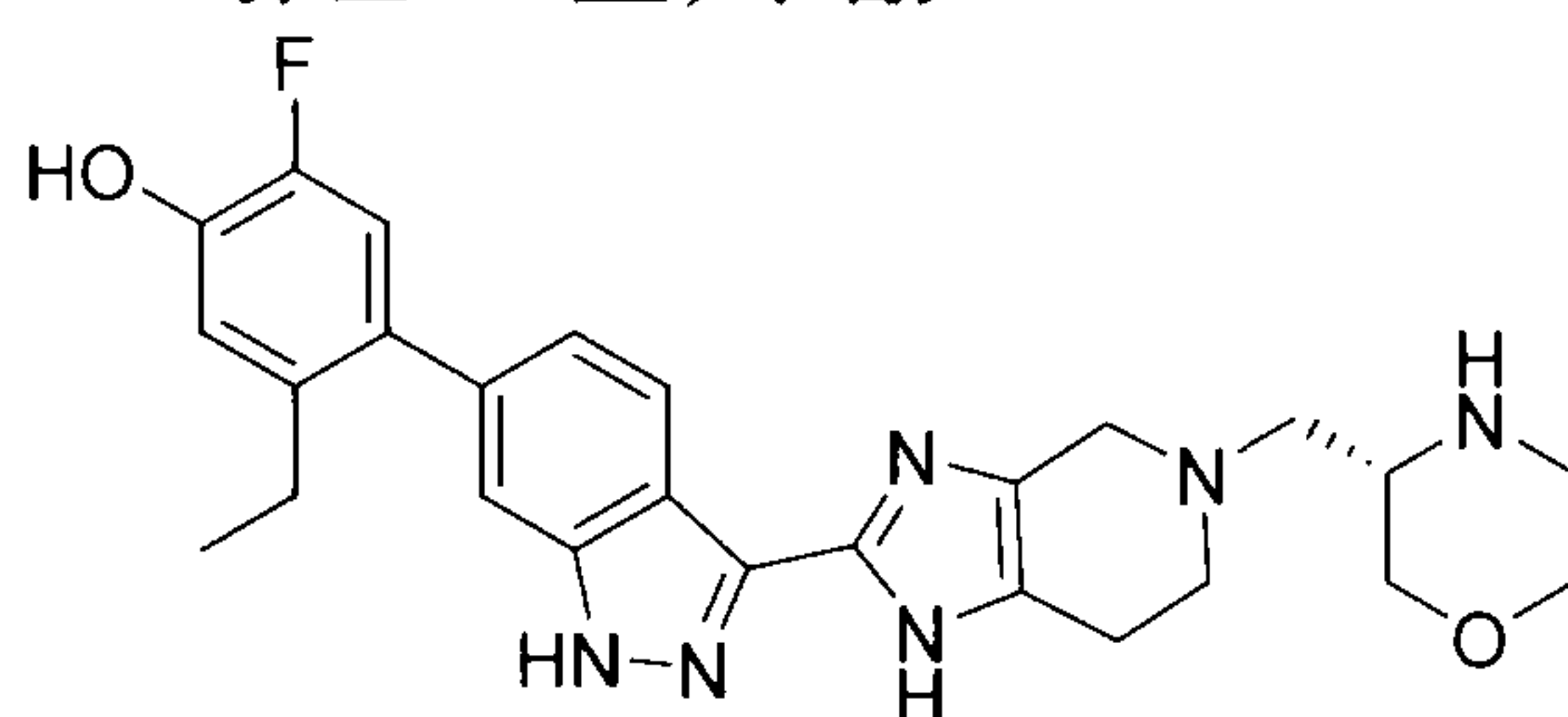
使先前步驟之產物(0.286 g, 0.518 mmol)溶解於二噁烷(2.15 mL)及水(0.48 mL)中，且歷經5分鐘緩慢添加含4 M HCl之二噁烷(2.15 mL, 8.60 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，冷凍，且凍乾以提供標題中間物之HCl鹽(261 mg)。(m/z): C₂₄H₂₆F₂N₆O之[M+H]⁺計算值: 453.21, 實驗值: 453。

(c) 4-(3-(5-(3-(二甲基胺基)-2-氟丙基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

將先前步驟之產物(0.261 g, 0.497 mmol)及37%甲醛水溶液(0.083

mL, 1.043 mmol)合併於MeOH (4.97 mL)中。添加氰基硼氫化鈉(0.156 g, 2.484 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物若干小時。添加硼氫化鈉。濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化。合併純溶離份且凍乾以提供標題化合物之TFA鹽(30 mg)。(m/z): C₂₆H₃₀F₂N₆O之[M+H]⁺計算值: 481.24, 實驗值: 481。

實例13: (S)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(嗎啉-3-基甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

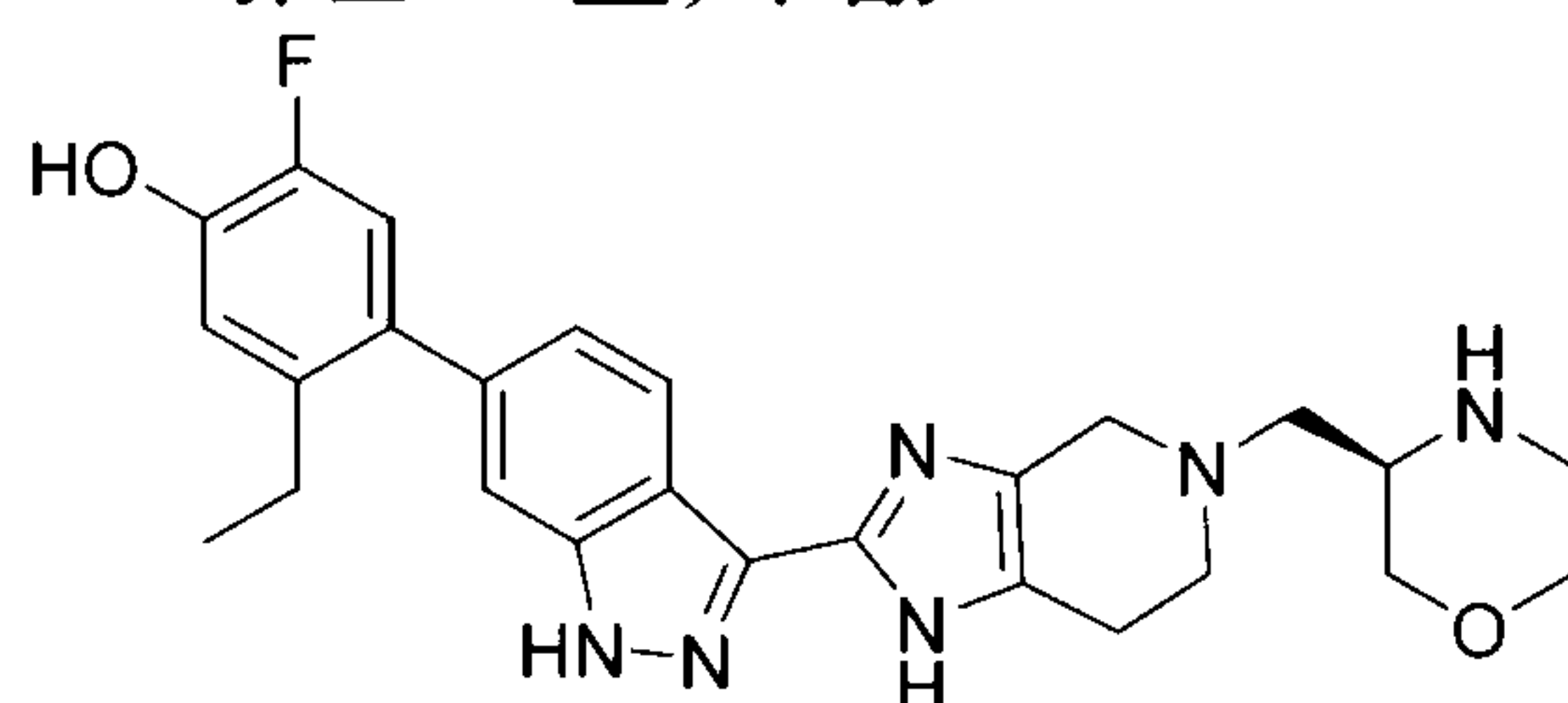


向5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚TFA (100 mg, 0.203 mmol)及(R)-3-甲醯基嗎啉-4-甲酸第三丁酯(285 mg, 1.325 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(167 mg, 2.65 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。

濃縮反應混合物且在0°C下添加TFA (3 mL)。30分鐘後，濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC (2-70% ACN/水)純化以提供標題化合物之TFA鹽(55.2 mg)。(m/z): C₂₆H₂₉FN₆O₂之[M+H]⁺計算值: 477.23, 實驗值: 477.1。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.16 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.04 (ddd, J = 15.8, 12.7, 3.4 Hz, 2H), 3.97 - 3.72 (m, 4H), 3.66 (td, J = 8.2, 7.3, 3.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 12.5, 9.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.88 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.52 (q, J = 7.5

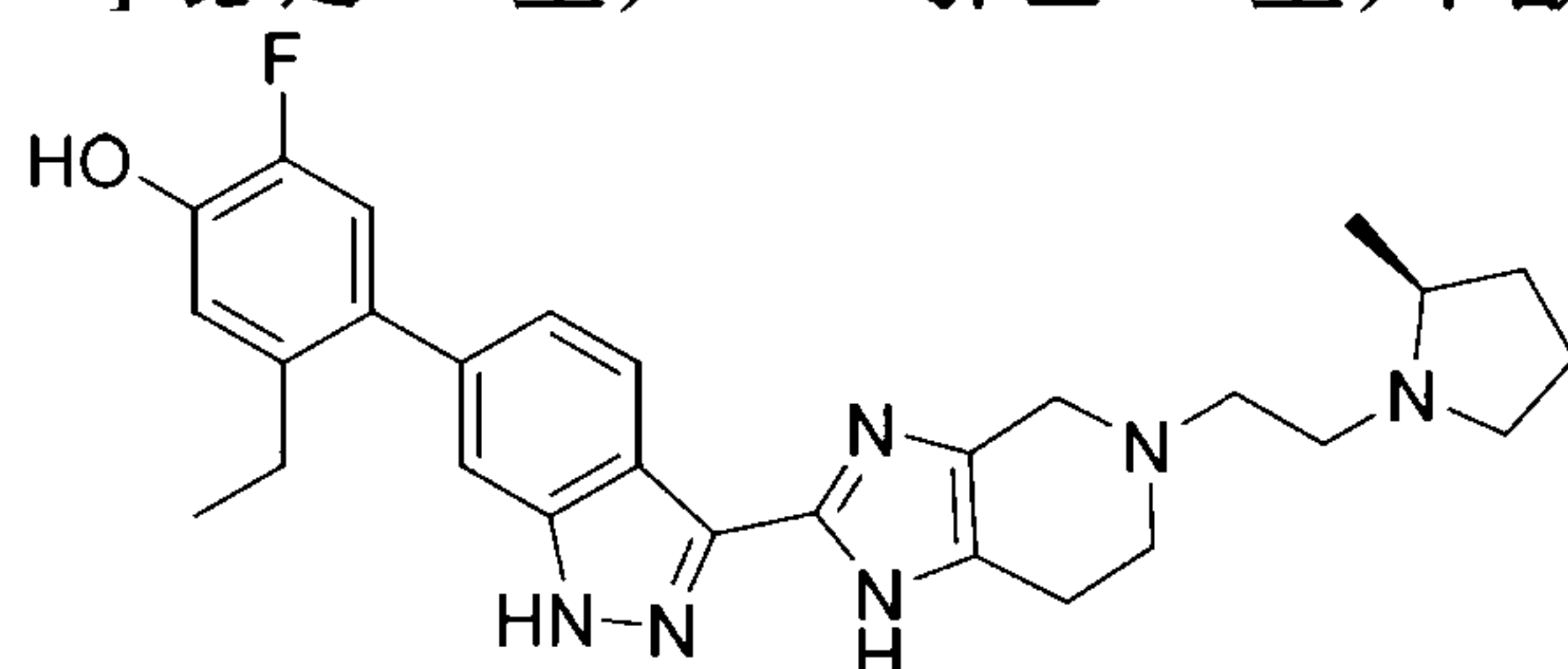
Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

實例14：(*R*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(嗎啉-3-基甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚



在0.159 mmol標度下使用類似於實例13之方法，製備標題化合物之TFA鹽(29.1 mg)。(m/z)： $C_{26}H_{29}FN_6O_2$ 之 $[M+H]^+$ 計算值：477.23，實驗值：477.1

實例15：(*S*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚



(a) 4-(3-(5-(2,2-二甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

向5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚HCl (200 mg, 0.483 mmol)及2,2-二甲氧基乙醛(0.146 mL, 0.966 mmol)於MeOH (4.83 mL)中之混合物中添加氰基硼氫化鈉(121 mg, 1.933 mmol)，且在室溫攪拌反應混合物隔夜，濃縮，且藉由矽膠層析(10% MeOH於DCM中)純化以提供標題中間物(210 mg)。(m/z)： $C_{25}H_{28}FN_5O_3$ 之 $[M+H]^+$ 計算值：466.22，實驗值：466。

(b) 2-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羥基苯基)-1*H*-吡啶-3-基)-1,4,6,7-四氫-5*H*-

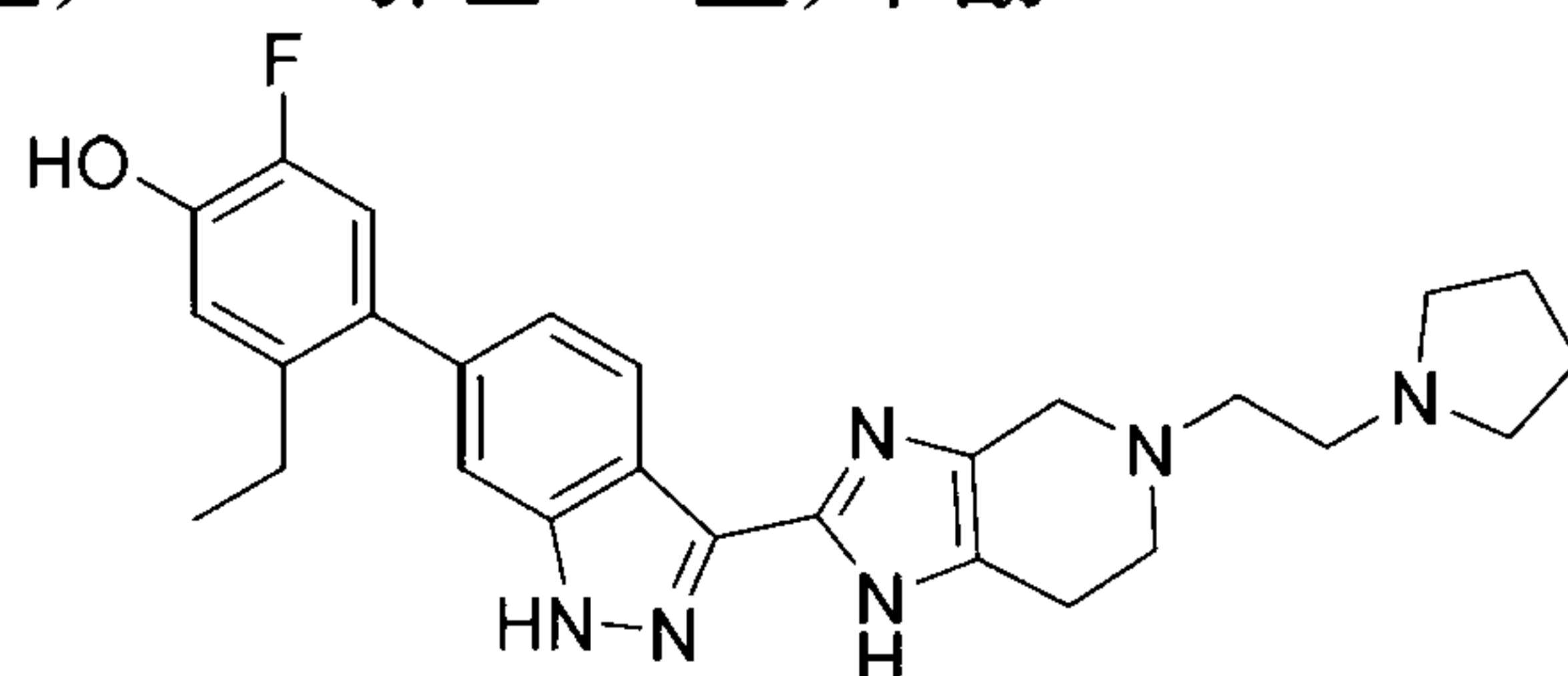
咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙烷-1,1-二醇

使先前步驟之產物(210 mg, 0.451 mmol)溶解於MeTHF (4 mL)中且添加3 N HCl水溶液(4 mL, 12 mmol)。攪拌反應混合物4天，濃縮，溶解於1:1乙酸:水中，且藉由製備型HPLC純化。合併純溶離份且凍乾以提供標題中間物(150 mg) (m/z): $C_{23}H_{24}FN_5O_3$ 之 $[M+H]^+$ 計算值: 438.19, 實驗值: 438。

(c) (S)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吲唑-6-基)苯酚

向先前步驟之產物(20 mg, 0.046 mmol)及(S)-2-甲基吡咯啶(19 mg, 0.229 mmol)於MeOH (0.5 mL)中之混合物中添加含氰基硼氫化鈉(28.7 mg, 0.457 mmol)之MeOH (0.5 mL)。攪拌反應混合物隔夜，溶解於2:1乙酸:水中且藉由製備型HPLC純化以提供標題化合物之TFA鹽(6 mg, 0.0084 mmol, 18%產率)。 (m/z) : $C_{28}H_{33}FN_6O$ 之 $[M+H]^+$ 計算值: 489.27, 實驗值: 489.2。

實例16: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吲唑-6-基)苯酚

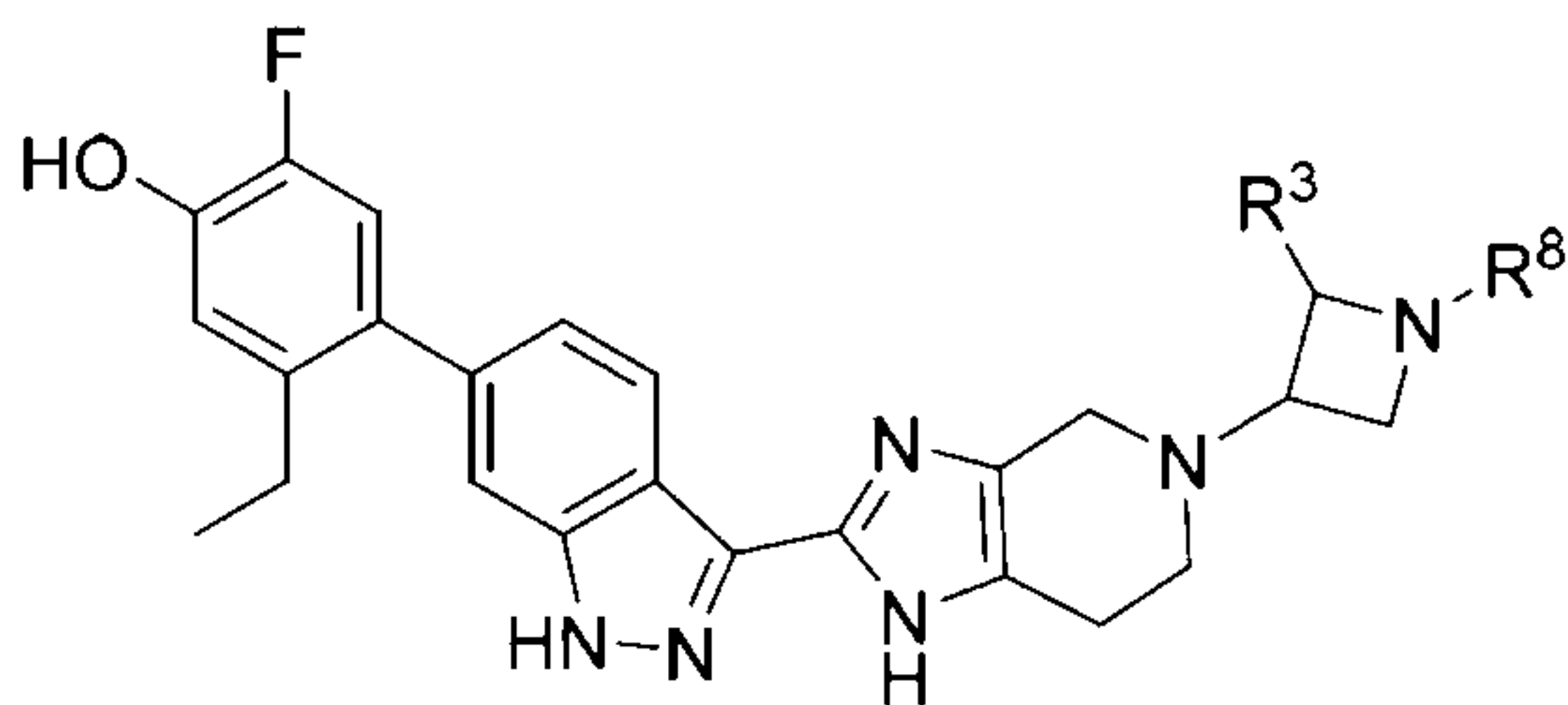


向5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吲唑-6-基)苯酚(30 mg, 0.079 mmol)於DMF (500 μ L)中之溶液中添加1-(2-溴乙基)吡咯啶(21.23 mg, 0.119 mmol)及DIPEA (69.2 μ L, 0.397 mmol)。反應混合物封蓋且在室溫下攪拌1小時，濃縮，溶解於1:1乙酸:水

中，且藉由製備型HPLC純化以提供標題化合物之TFA鹽(18 mg，0.026 mm，32%產率)。(m/z)：C₂₇H₃₁FN₆O之[M+H]⁺計算值：475.25，實驗值：475.2。

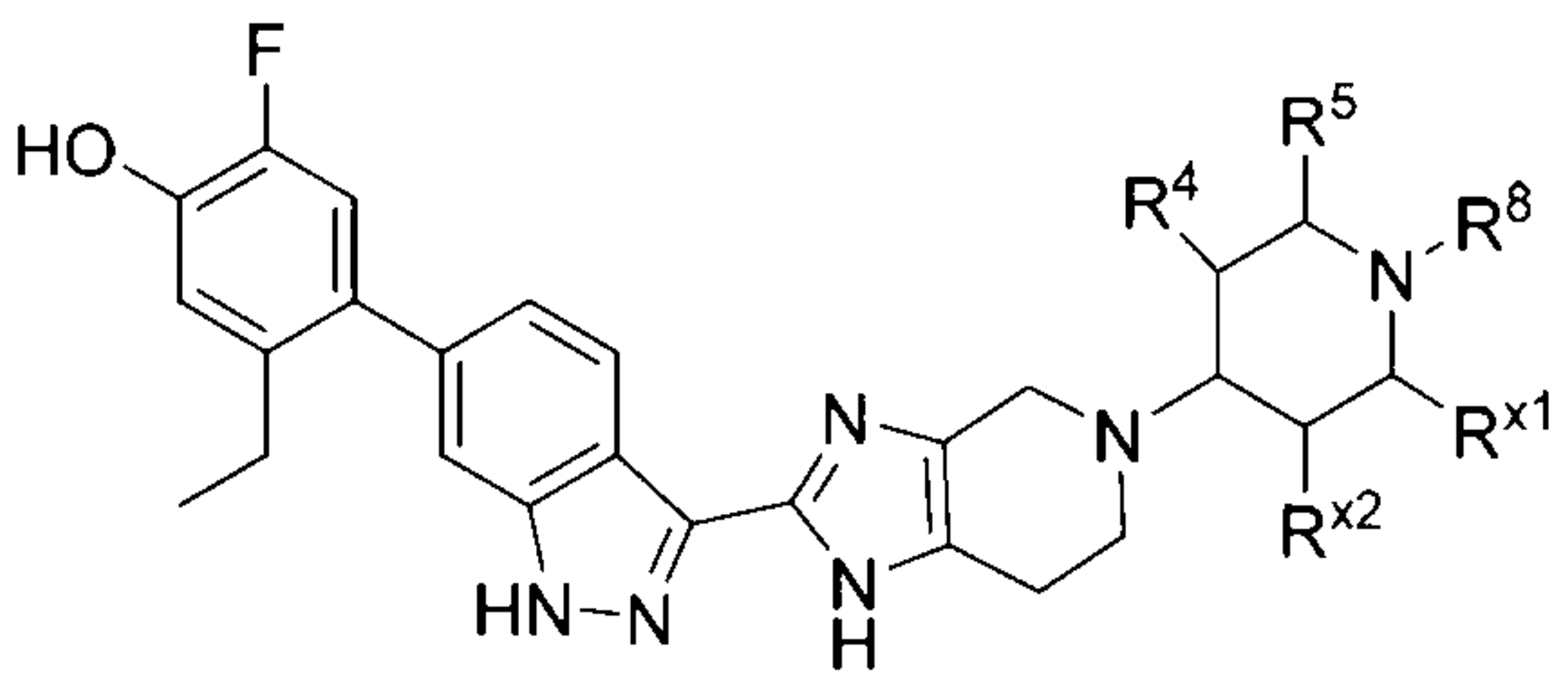
使用類似合成方法，製備表1-19之化合物。在以下表中，任一欄中之空白指示氫原子，表上結構中之*指示對掌性中心，且取代基前方的符號(R)或(S)表示連接取代基之碳原子構造。

表1



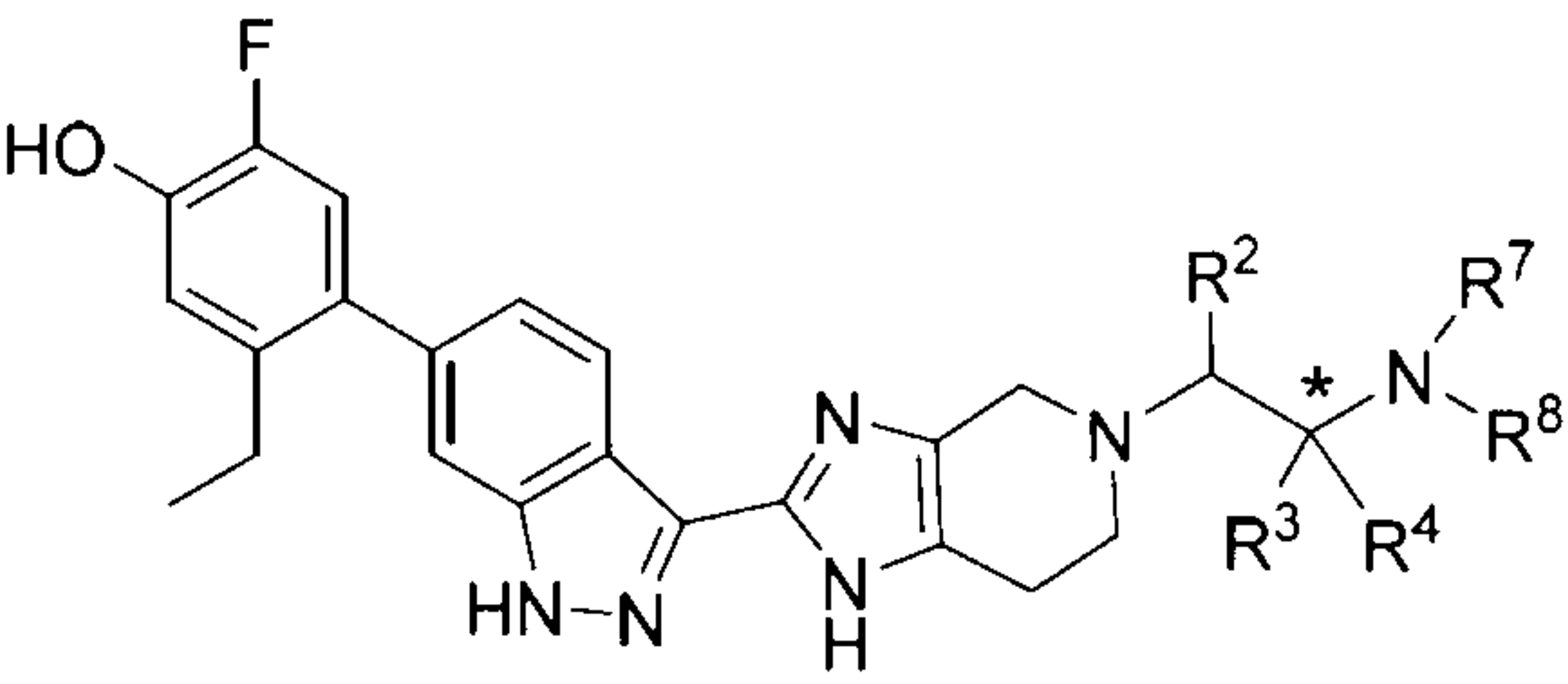
實例編號	R ⁸	R ³	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
1-1	-(CH ₂) ₂ OH		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477.23	477.2
1-2		-CH ₃	C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447.22	447
1-3	-C ₂ H ₅		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461.2
1-4	-(CH ₂) ₃ SCH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ OS	521.24	521.2
1-5			C ₂₉ H ₃₀ FN ₇ O	512.25	512.3
1-6	-(CH ₂) ₂ OCH ₃		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.1
1-7	-(CH ₂) ₃ OCH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505.27	505.2
1-8	-(CH ₂) ₂ CN		C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O	486.23	486.1
1-9	-(CH ₂) ₂ SCH ₃		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ OS	507.23	507.2
1-10	cBu		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487.25	487.2
1-11	-CH ₂ iPr		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
1-12	氧雜環丁烷-3-基		C ₂₇ H ₂₉ FN ₆ O ₂	489.23	489.1
1-13	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)SCH ₃		C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ OS	535.26	535.1
1-14	-CH ₃	-CH ₃	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461
1-15			C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₃ S	551.22	551.1
1-16	四氫吡喃-4-基		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517.27	517.3
1-17			C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517.27	517.2
1-18	-CH ₂ cPr		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487.25	487.2

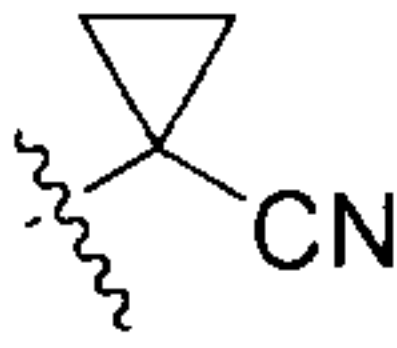
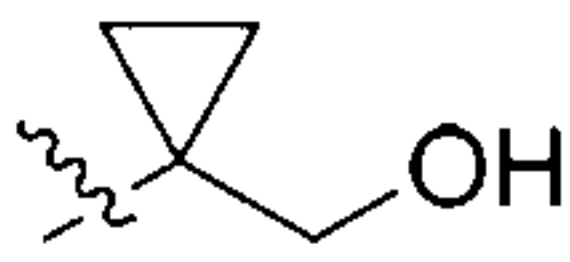
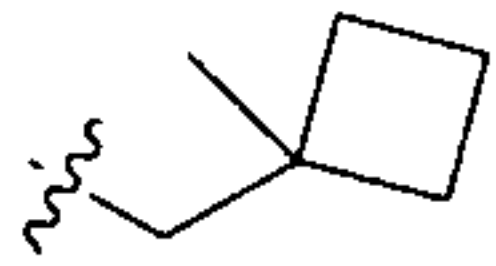
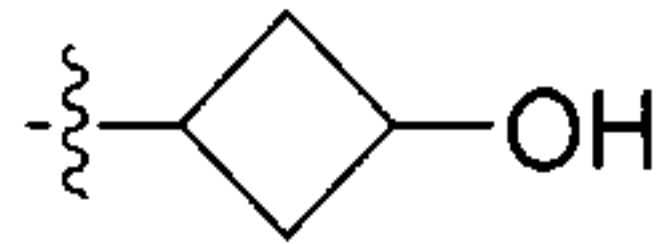
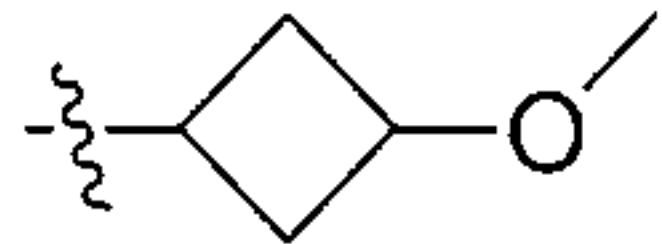
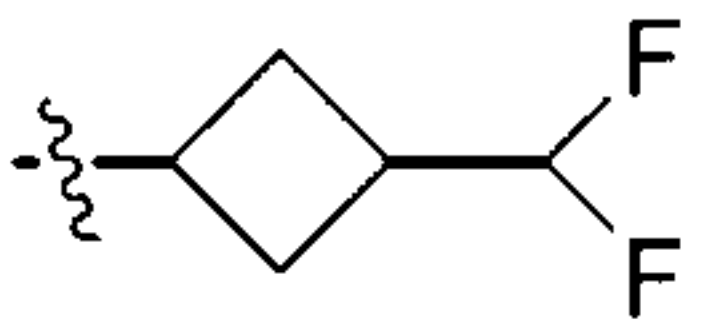
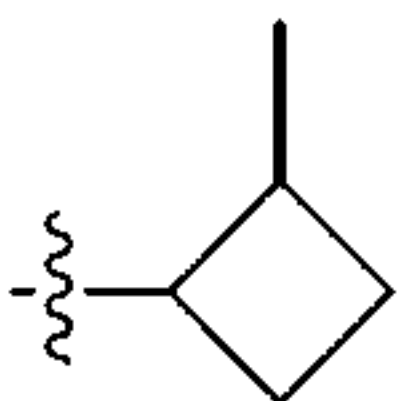
表2



實例編號	R ⁸	R ⁴ 、R ⁵ 、R ^{x1} 、 R ^{x2}	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
2-1	-CH ₃	R ⁵ = -C(O)OCH ₃	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₃	533.26	533
2-2		R ⁴ = -C(O)OC ₂ H ₅	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₃	533.26	533.1
2-3			C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461.2
2-4		R ⁵ = (R)CH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.2
2-5		R ⁵ = (R)CH ₃ R ^{x1} = (R)CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489
2-6	cBu		C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515.29	515.2
2-7	-CH ₂ iPr		C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517.30	517.2
2-8			C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₃ S	579.25	579.2
2-9	氧雜環丁烷-3-基		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517.27	517.2
2-10	-CH ₂ -苯基		C ₃₃ H ₃₅ FN ₆ O	551.29	551.2
2-11	-(CH ₂) ₂ CN		C ₂₉ H ₃₂ FN ₇ O	514.27	514.2
2-12	四氫吡喃-4-基		C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545.30	545.3
2-13	cPr		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.2
2-14	氧雜環丁烷-3-基	R ⁴ 及R ^{x2} 形成- (CH ₂) ₂ -	C ₃₁ H ₃₄ F ₂ N ₆ O ₂	561.27	561.2
2-15	四氫吡喃-4-基	R ⁴ 及R ^{x2} 形成- (CH ₂) ₂ -	C ₃₃ H ₃₈ F ₂ N ₆ O ₂	589.30	589.2
2-16	-CH ₂ iPr	R ⁴ 及R ^{x2} 形成- (CH ₂) ₂ -	C ₃₂ H ₃₆ F ₂ N ₆ O	559.29	559.2
2-17		R ⁴ 及R ^{x2} 形成- (CH ₂) ₂	C ₃₃ H ₃₈ F ₂ N ₆ O ₂	589.30	589.2
2-18	-C ₂ H ₅		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
2-19	-CH ₂ CH ₂ F		C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O	507.26	507.3
2-20	iPr		C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.3

表3



實例編號	R ⁸	R ² 、R ³ 、R ⁴ 、R ⁷	*	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
3-1				C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O	486.23	486.1
3-2	cBu	R ⁷ = -CH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
3-3	iPr	R ⁷ = -CH ₃		C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O	477.27	477.2
3-4	-CH ₃	R ³ = -CH ₃ R ⁴ = -CH ₃ R ⁷ = -CH ₃		C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O	477.27	477.1
3-5	-CH ₃	R ³ = -CH ₃ R ⁷ = -CH ₃	(S)	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O	463.25	463.2
3-6				C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.2
3-7				C ₂₃ H ₂₅ FN ₆ O	421.21	421.1
3-8	-CH ₃	R ² 及R ³ 形成- (CH ₂) ₃ - R ⁷ = -CH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
3-9		R ³ = -CH ₃	(S)	C ₂₄ H ₂₇ FN ₆ O	435.22	435
3-10	-(CH ₂) ₂ SCH ₃			C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ OS	495.23	495.1
3-11	cBu			C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.2
3-12	-(CH ₂) ₃ SCH ₃			C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ OS	509.24	509.1
3-13	-(CH ₂) ₂ CN			C ₂₆ H ₂₈ FN ₇ O	474.23	474.1
3-14				C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.2
3-15	-C ₂ H ₅			C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O	449.24	449.2
3-16	-CH ₃			C ₂₄ H ₂₇ FN ₆ O	435.22	435.1
3-17		R ³ = -CH ₃ R ⁴ = -CH ₃		C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O	449.24	449.1
3-18	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)SCH ₃			C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ OS	523.26	523.2
3-19		R ³ = -CH((R)CH ₃)OH	(R)	C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O ₂	465.23	465
3-20				C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.2
3-21		R ² = -CH ₃ R ⁴ = -CH ₃		C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O	449.24	449.2
3-22		R ⁷ = -CH ₃		C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519
3-23				C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₆ O	525.25	525.2
3-24				C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2

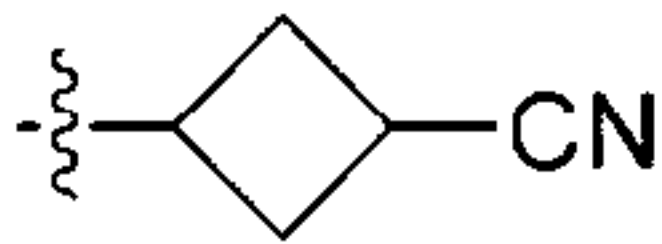
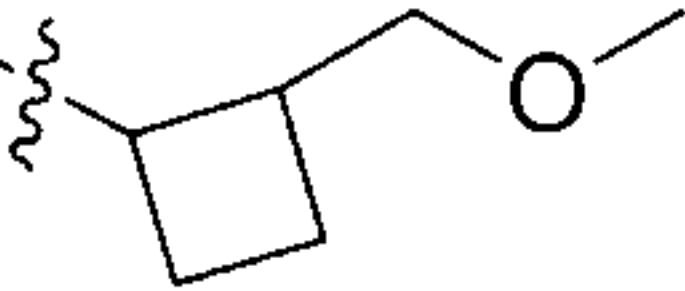
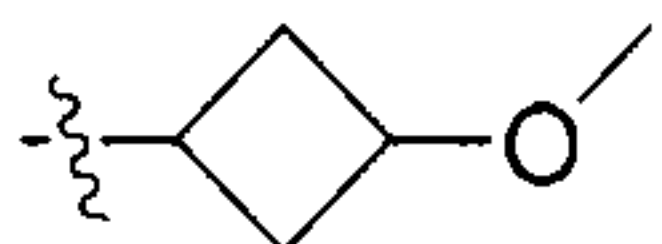
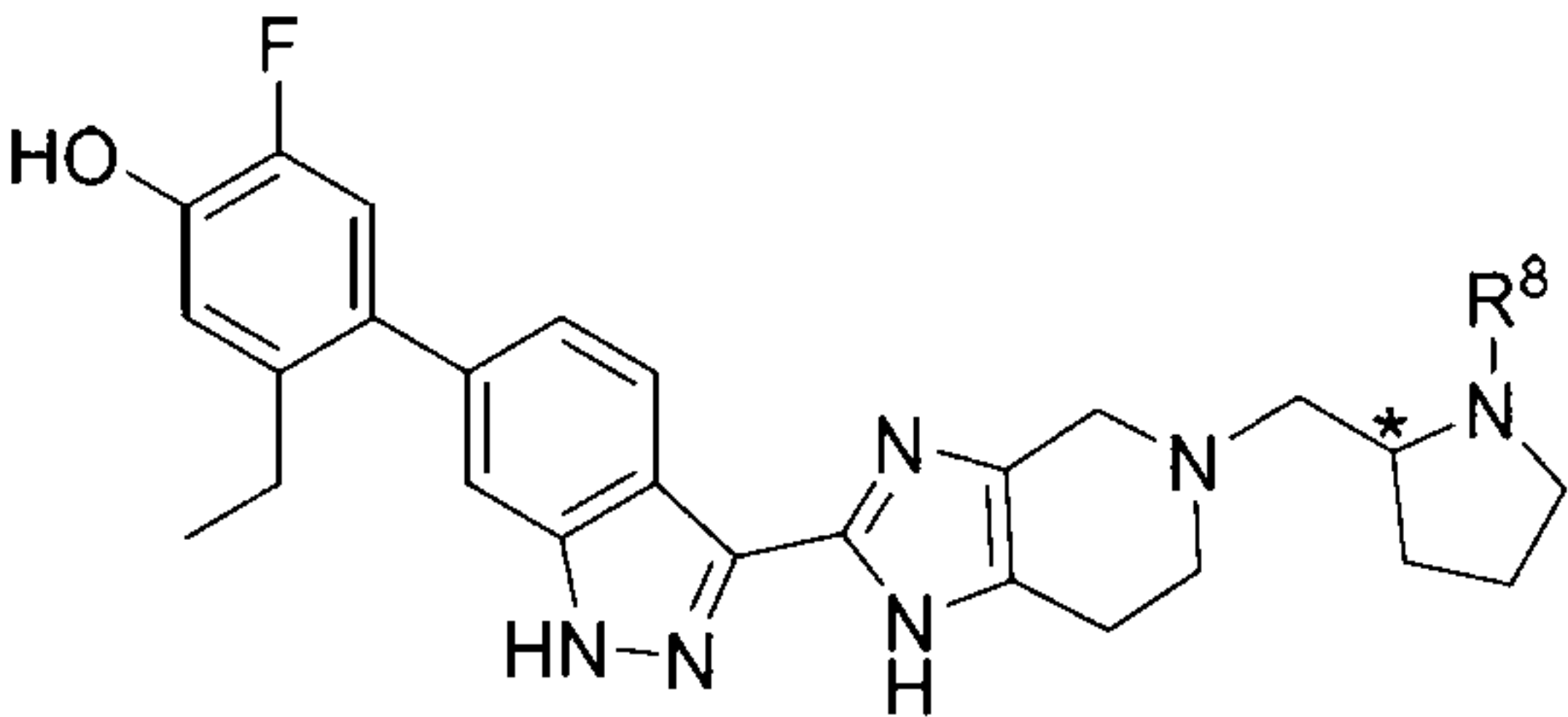
實例編號	R ⁸	R ² 、R ³ 、R ⁴ 、R ⁷	*	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
3-25				C ₂₈ H ₃₀ FN ₇ O	500.25	500.2
3-26				C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519.2
3-27	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅			C ₃₀ H ₃₉ FN ₆ O ₂	535.31	535.3
3-28	-CH ₃	R ³ = (R)CH ₂ OH R ⁷ = -CH ₃		C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂	479.25	479
3-29	-CH ₃	R ³ = (S)CH ₂ OH R ⁷ = -CH ₃		C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂	479.25	479
3-30				C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505.27	505.2
3-31	四氫吡喃-4-基	R ⁷ = -CH ₃		C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519
3-32	氧雜環丁烷-3-基	R ⁷ = -CH ₃		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.2
3-33	-CH ₂ iPr	R ⁷ = -CH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489
3-34	cPr	R ⁷ = -CH ₃		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.3
3-35	吡啶-4-基	R ⁷ = -CH ₃		C ₂₉ H ₃₀ FN ₇ O	512.25	512.2

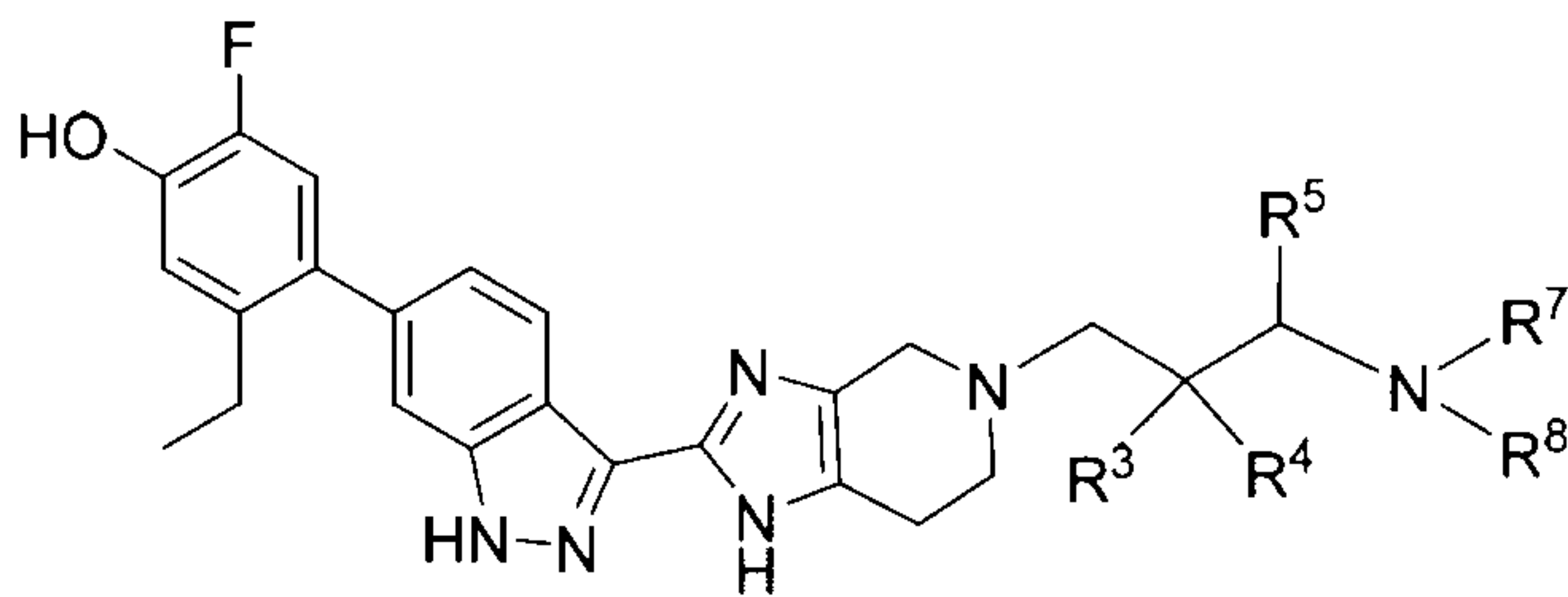
表4



實例編號	R ⁸	*	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
4-1		(S)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461.2
4-2		(R)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461.2
4-3	-CH ₃	(R)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.2
4-4	-C ₂ H ₅	(R)	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
4-5	-CH ₂ iPr	(R)	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517.30	517.2
4-6	cBu	(R)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515.29	515.2
4-7	iPr	(R)	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.2
4-8	氧雜環丁烷-3-基	(R)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517.27	517.2
4-9	-CH ₂ iPr	(S)	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517.30	517.2
4-10	-cBu	(S)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515.29	515.2
4-11	四氫吡喃-4-基	(S)	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545.30	545.2
4-12	-C ₂ H ₅	(S)	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
4-13	-CH ₂ cPr	(R)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515.29	515.2
4-14	iPr	(S)	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.2
4-15	-CH ₂ cPr	(S)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515.29	515.2

實例編號	R ⁸	*	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
4-16	氧雜環丁烷-3-基	(S)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517.27	517.2
4-17	苯基	(R)	C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O	538.27	538.2
4-18	苯基	(S)	C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O	538.27	538.2
4-19	cPr	(S)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.2
4-20	cPr	(R)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.2

表5



實例編號	R ⁸	R ³ 、R ⁴ 、 R ⁵ 、R ⁷	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
5-1	-CH ₃	R ³ =-CH ₃ R ⁴ =-CH ₃ R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O	491.29	491.2
5-2	iPr	R ³ =-OH R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505.27	505
5-3	-CH ₃	R ³ =-OH R ⁷ =-CH ₃	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂	479.25	479
5-4	-CH ₃	R ³ =-OH R ⁴ =-CH ₃ R ⁷ =-CH ₃	C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O ₂	493.27	493
5-5		R ³ =-OH R ⁴ =-CH ₃	C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O ₂	465.23	465
5-6		R ⁵ =(S)苯基	C ₃₀ H ₃₁ FN ₆ O	511.25	511.1
5-7		R ³ =(S)OH	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂	479.25	479
5-8		R ³ =(R)OH	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂	479.25	479
5-9	-(CH ₂) ₂ CN	R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518.26	518.2
5-10	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O ₃	523.28	523.2
5-11	iPr	R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O ₂	507.28	507.2
5-12	-C ₂ H ₅	R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃	C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O ₂	493.27	493.2
5-13	-CH ₃	R ³ =-CH ₃	C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O	477.27	477

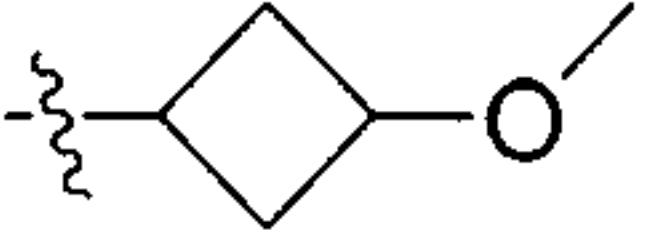
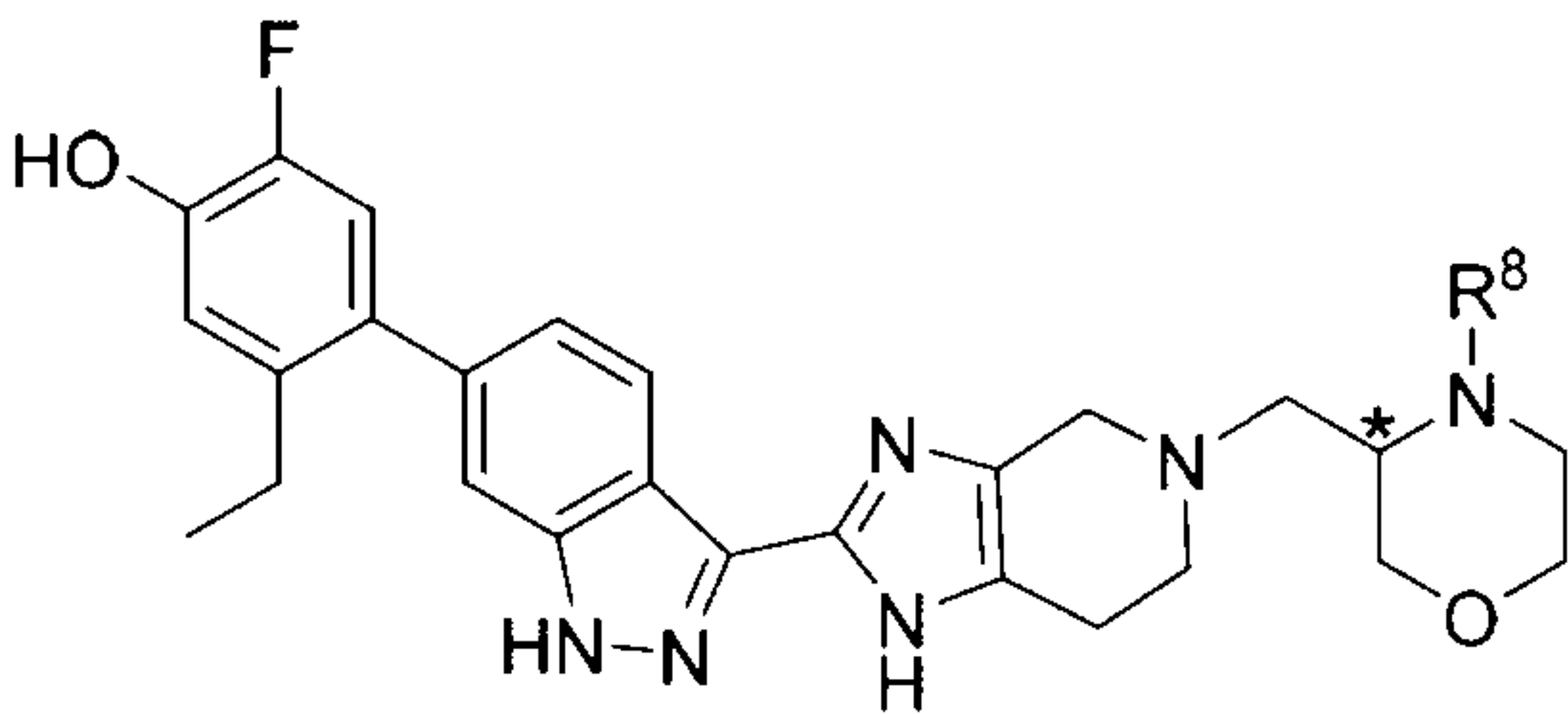
實例編號	R ⁸	R ³ 、R ⁴ 、 R ⁵ 、R ⁷	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
		R ⁷ =-CH ₃			
5-14		R ³ =F	C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₆ O	453.21	453
5-15	-CH ₃	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O	463.25	463.1
5-16	cPr	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
5-17	iPr	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O	491.29	491.1
5-18	cBu	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.6
5-19		R ⁷ =-CH ₃	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₂	533.30	533.6
5-20	四氫吡喃-4-基	R ⁷ =-CH ₃	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₂	533.30	533.6
5-21	-CH ₂ CH ₂ F	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₇ H ₃₂ F ₂ N ₆ O	495.26	495.1

表6



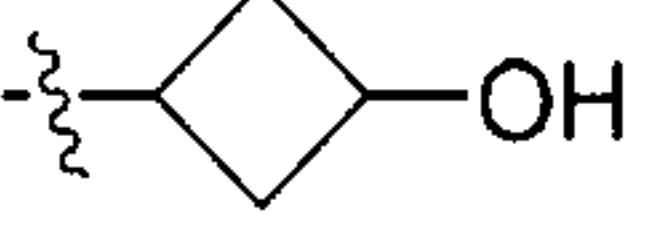
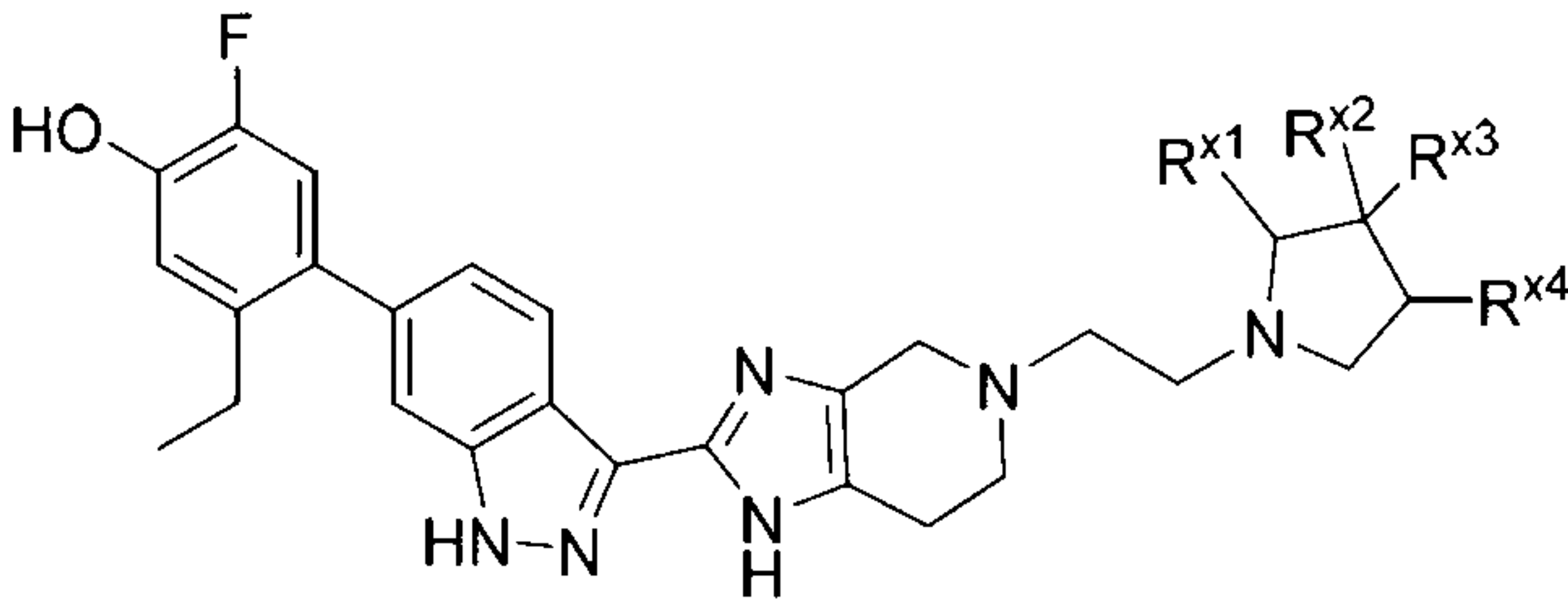
實例編號	R ⁸	*	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
6-1	-CH ₃	(S)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.1
6-2	-CH ₃	(R)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.2
6-3	-CH ₂ 苯基	(R)	C ₃₃ H ₃₅ FN ₆ O ₂	567.28	567.2
6-4		(R)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₃	547.28	547.2
6-5	-CH ₂ CH ₂ OH	(R)	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₃	521.26	521.3

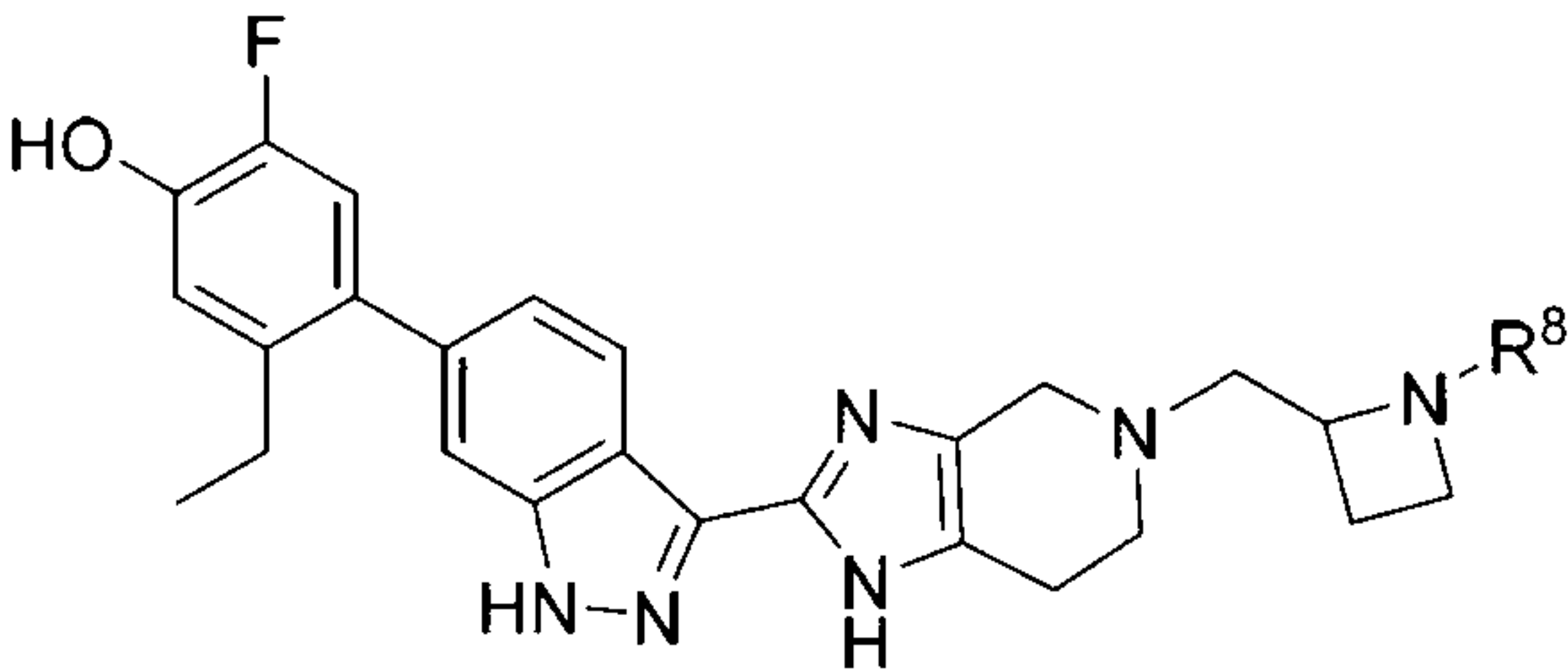
表7



實例編號	R ^{x1} 、R ^{x2} 、R ^{x3} 、R ^{x4}	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
7-1	R ^{x2} =(R)F	C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₆ O	493.25	493.2
7-2	R ^{x2} =(S)F	C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₆ O	493.25	493.2

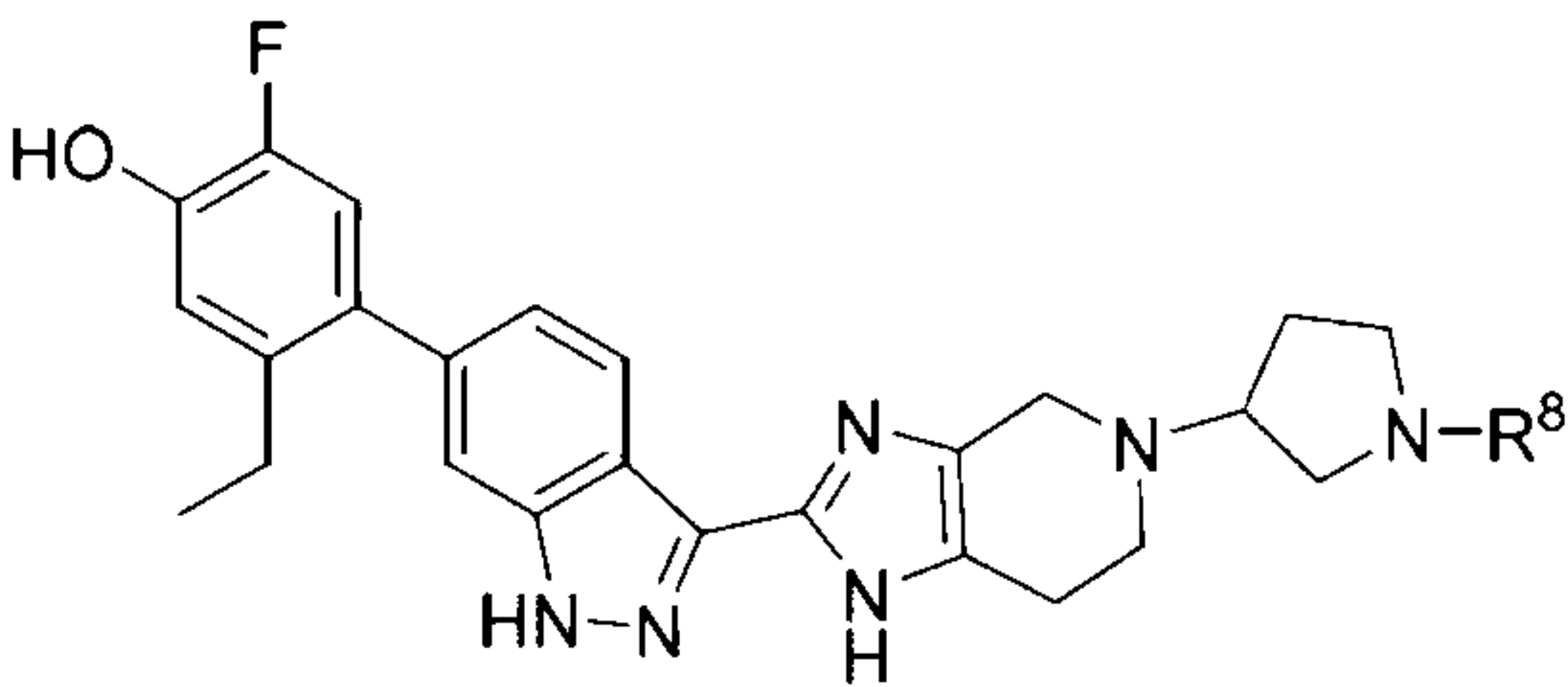
實例編號	R ^{x1} 、R ^{x2} 、R ^{x3} 、R ^{x4}	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
7-3		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.2
7-4	R ^{x3} 及R ^{x4} 形成-CH ₂ -	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487.25	487.6
7-5	R ^{x1} = -CH ₂ OCH ₃	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519.2
7-6	R ^{x2} = OH	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.2
7-7	R ^{x2} = -C ₂ H ₅	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.2
7-8	R ^{x2} = 苯基	C ₃₃ H ₃₅ FN ₆ O	551.29	551.2
7-10	R ^{x2} = (S)CH ₂ OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505.27	505.2
7-11	R ^{x2} = -OiPr	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₂	533.30	533.2
7-12	R ^{x2} = -CH ₂ OCH ₃	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519.2

表8



實例編號	R ⁸	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
8-1		C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447.22	447.2
8-2	-CH ₃	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461.2
8-3	cBu	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.2
8-4	-CH ₂ cPr	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.2
8-5	iPr	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.1
8-6	四氫吡喃-4-基	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531.28	531.2
8-7	-CH ₂ iPr	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.2
8-8	-C ₂ H ₅	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.1
8-9	苯基	C ₃₀ H ₃₀ FN ₇ O	524.25	524.2
8-10	cPr	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487.25	487.2
8-11	氧雜環丁烷-3-基	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂	503.25	503.2

表9



實例編號	R ⁸	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
9-1		C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447.22	447.1
9-2	-CH ₃	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461.2

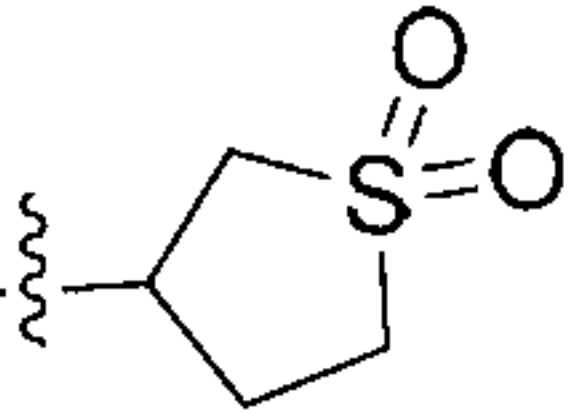
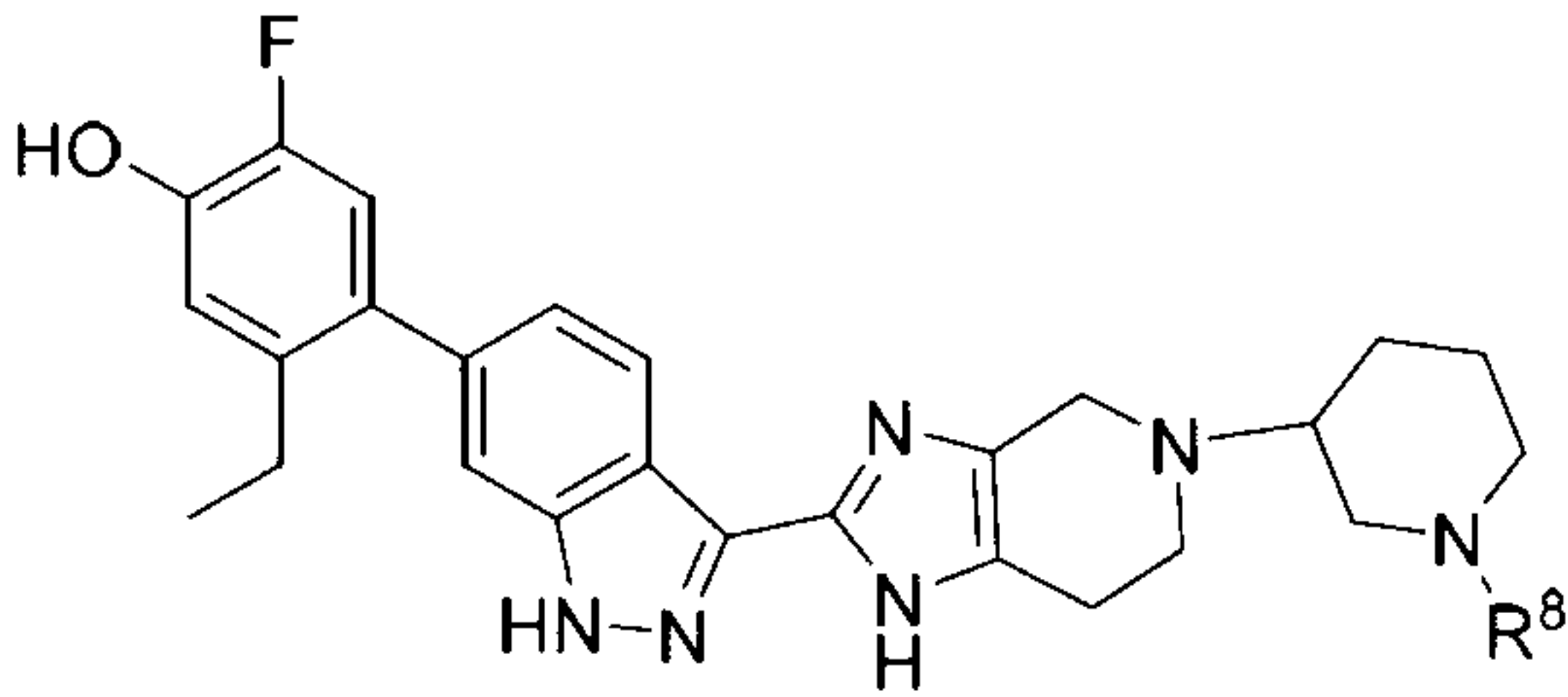
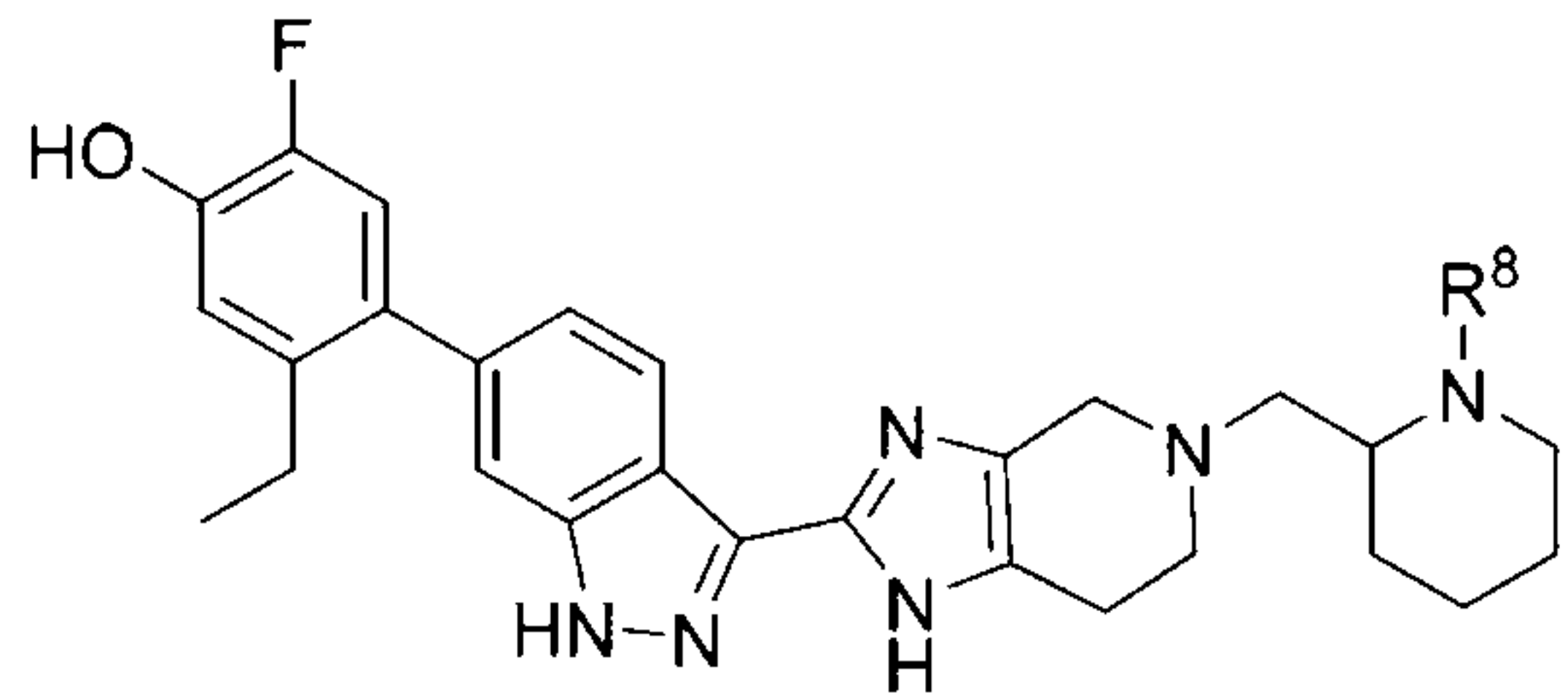
實例編號	R ⁸	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
9-3	氧雜環丁烷-3-基	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂	503.25	503.1
9-4	-CH ₂ iPr	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.2
9-5		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₃ S	565.23	565.2
9-6	cBu	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.3
9-7	-C ₂ H ₅	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.2
9-8	iPr	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
9-9	-CH ₂ cPr	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.2
9-10	四氫吡喃-4-基	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531.28	531.2
9-11	cPr	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487.25	487.2
9-12	苯基	C ₃₀ H ₃₀ FN ₇ O	524.25	524.2

表10



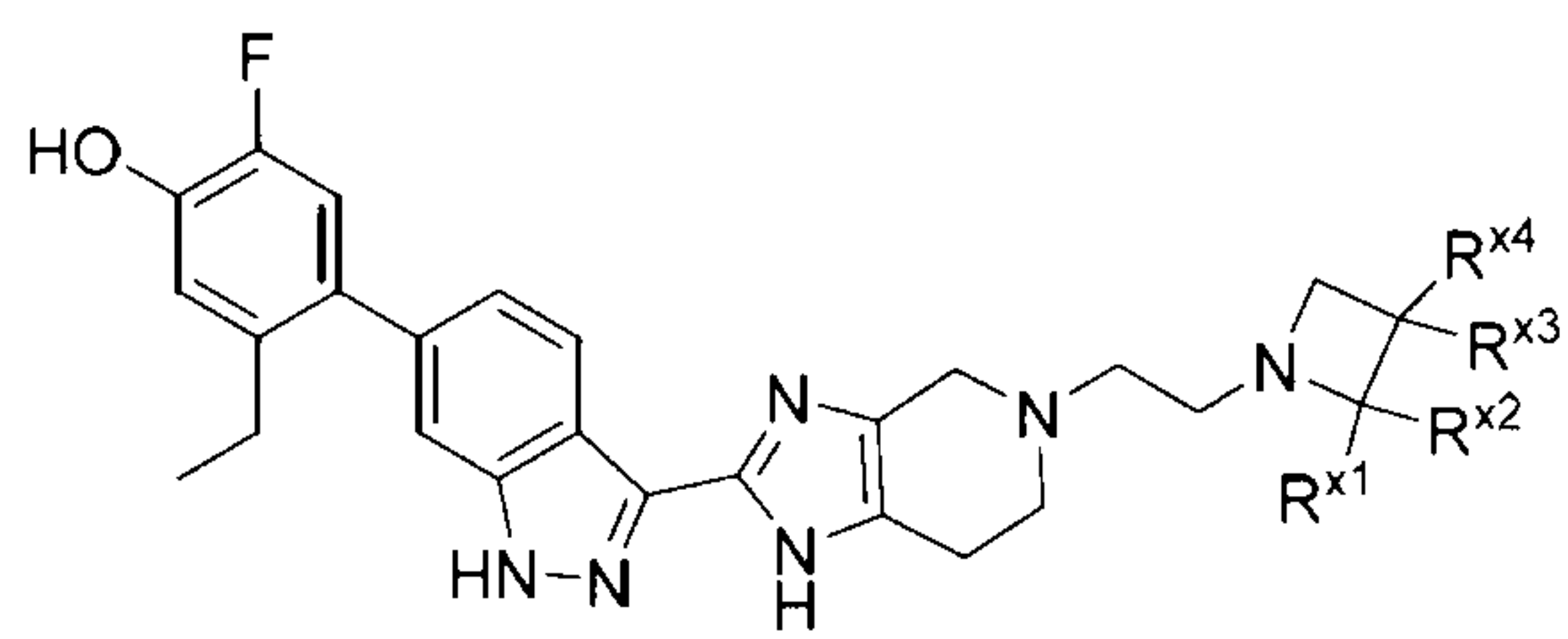
實例編號	R ⁸	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
10-1	iPr	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.2
10-2	-CH ₂ iPr	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517.30	517.2
10-3	-CH ₂ cPr	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515.29	515.2
10-4	-C ₂ H ₅	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
10-5	cBu	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515.29	515.2
10-6	氧雜環丁烷-3-基	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517.27	517.2
10-7	四氫吡喃-4-基	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545.30	545.2
10-8	-CH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.2
10-9	cPr	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.2
10-10	苯基	C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O	538.27	538.2

表11



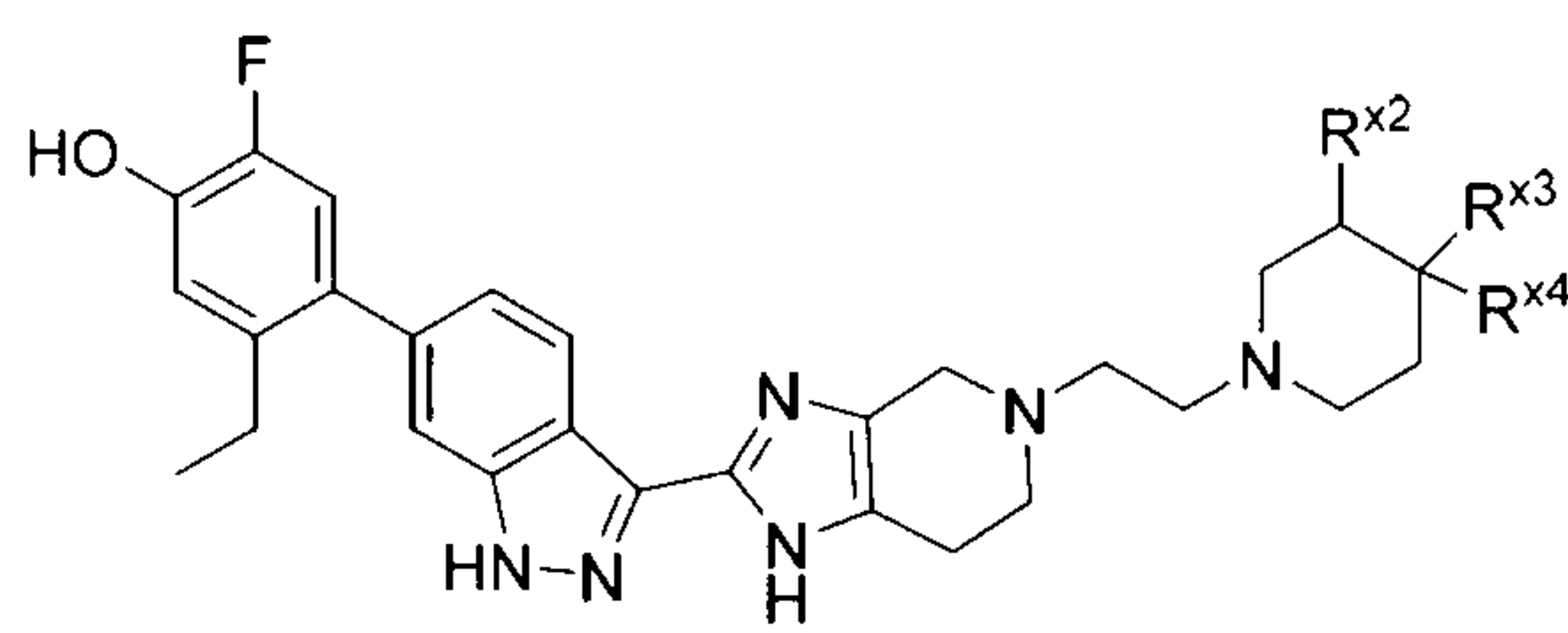
實例編號	R ⁸	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
11-1	-CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
11-2	-C ₂ H ₅	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.2
11-3	氧雜環丁烷-3-基	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531.28	531.2
11-4	-CH ₂ iPr	C ₃₁ H ₃₉ FN ₆ O	531.32	531.2
11-5	-CH ₂ cPr	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O	529.30	529.2
11-6	cBu	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O	529.30	529.2
11-7	四氫吡喃-4-基	C ₃₂ H ₃₉ FN ₆ O ₂	559.31	559.2
11-8	iPr	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517.30	517.2
11-9	cPr	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515.29	515.2
11-10		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.2

表12



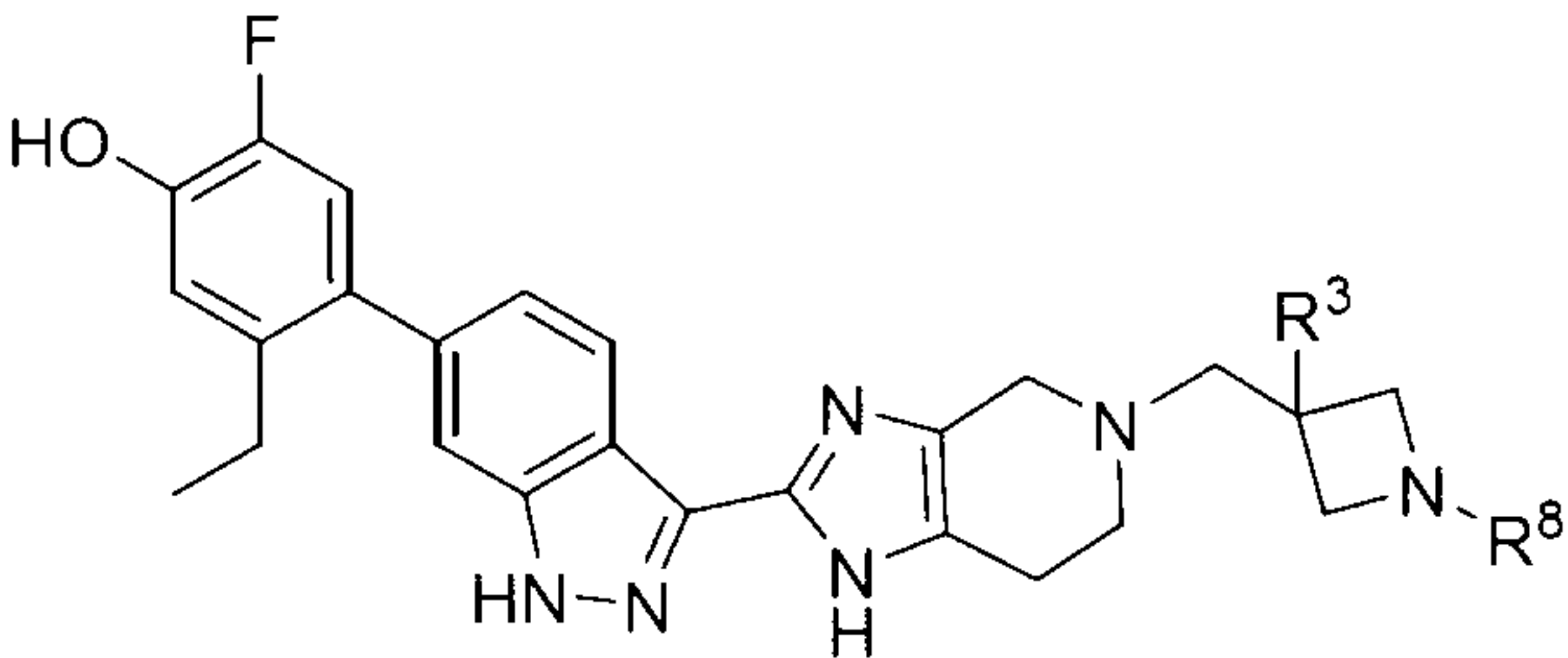
實例編號	R ^{x1} 、R ^{x2} 、R ^{x3} 、R ^{x4}	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
12-1	R ^{x3} = -CN	C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O	486.23	486.1
12-2	R ^{x3} = -CN，R ^{x4} = -CH ₃	C ₂₈ H ₃₀ FN ₇ O	500.25	500.2
12-3	R ^{x1} = -CH ₃ ，R ^{x2} = -CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
12-4	R ^{x3} = -CH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.1
12-5	R ^{x3} =-CH ₃ ，R ^{x4} =-OCH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505.27	505.2
12-6	R ^{x3} = -CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505.27	505.2
12-7	R ^{x3} = -CH ₃ ，R ^{x4} = -CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
12-8	R ^{x3} = -CH ₂ OC ₂ H ₅	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519.2
12-9	R ^{x3} = 苯基	C ₃₂ H ₃₃ FN ₆ O	537.27	537.2
12-10	R ^{x3} = -CH ₃ ，R ^{x4} = -OH	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.2
12-11		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461.2
12-12	R ^{x3} = -CH ₂ OH	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.1
12-13	R ^{x3} 及R ^{x4} 形成-(CH ₂) ₅ -	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O	529.30	529.2
12-14	R ^{x3} 及R ^{x4} 形成-CH ₂ OCH ₂ -	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂	503.25	503.2
12-15	R ^{x1} = 苯基	C ₃₂ H ₃₃ FN ₆ O	537.27	536.6

表13



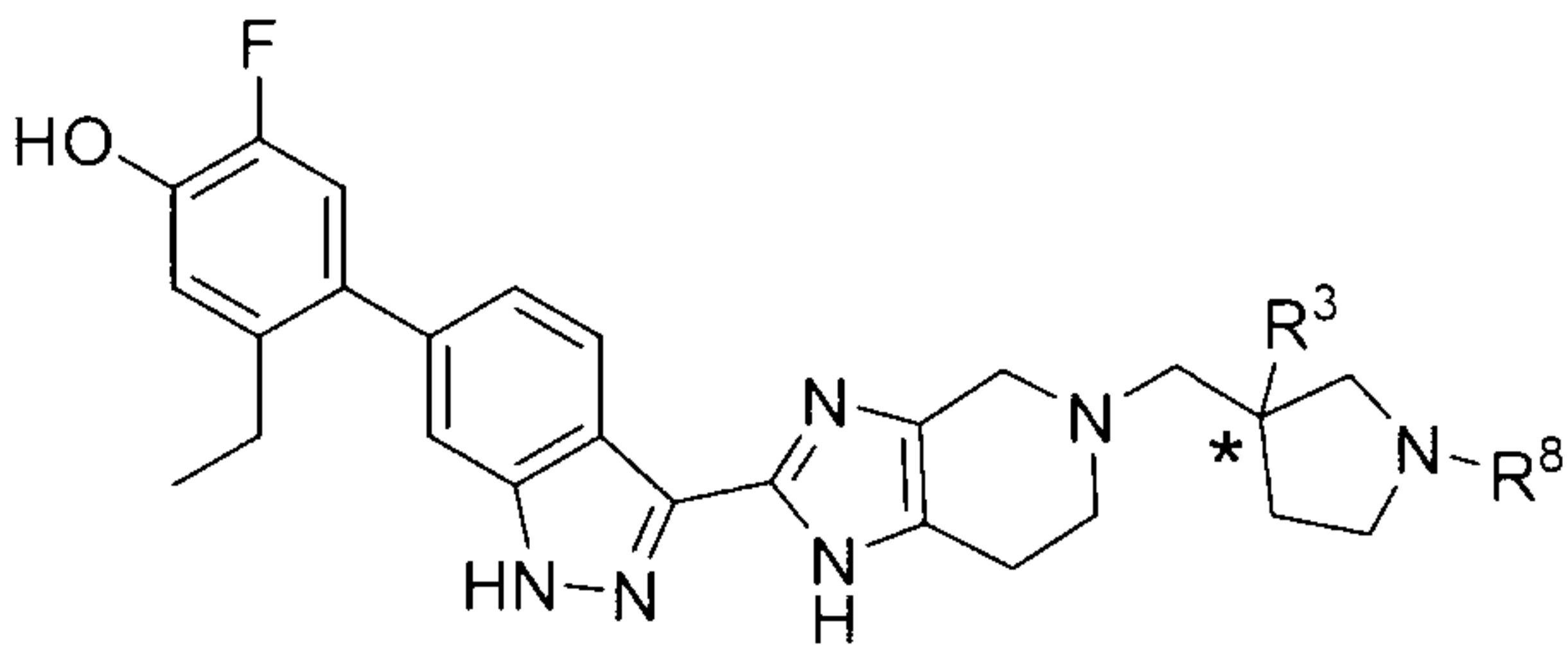
實例編號	R ^{x2} 、R ^{x3} 、R ^{x4}	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
13-1		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489.2
13-2	R ^{x3} = -OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505.27	505.2
13-3	R ^{x3} = -OCH ₃	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519.2
13-4	R ^{x3} = F	C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O	507.26	507.2
13-5	R ^{x3} = -CN	C ₂₉ H ₃₂ FN ₇ O	514.27	514.2
13-6	R ^{x3} = -CH ₂ OH	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519.2
13-7	R ^{x3} 及R ^{x4} 形成-(CH ₂) ₃ -	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O	529.30	529.3
13-8	R ^{x2} = -CH ₂ OH	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519.2
13-9	R ^{x2} = -OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505.27	505.2

表14



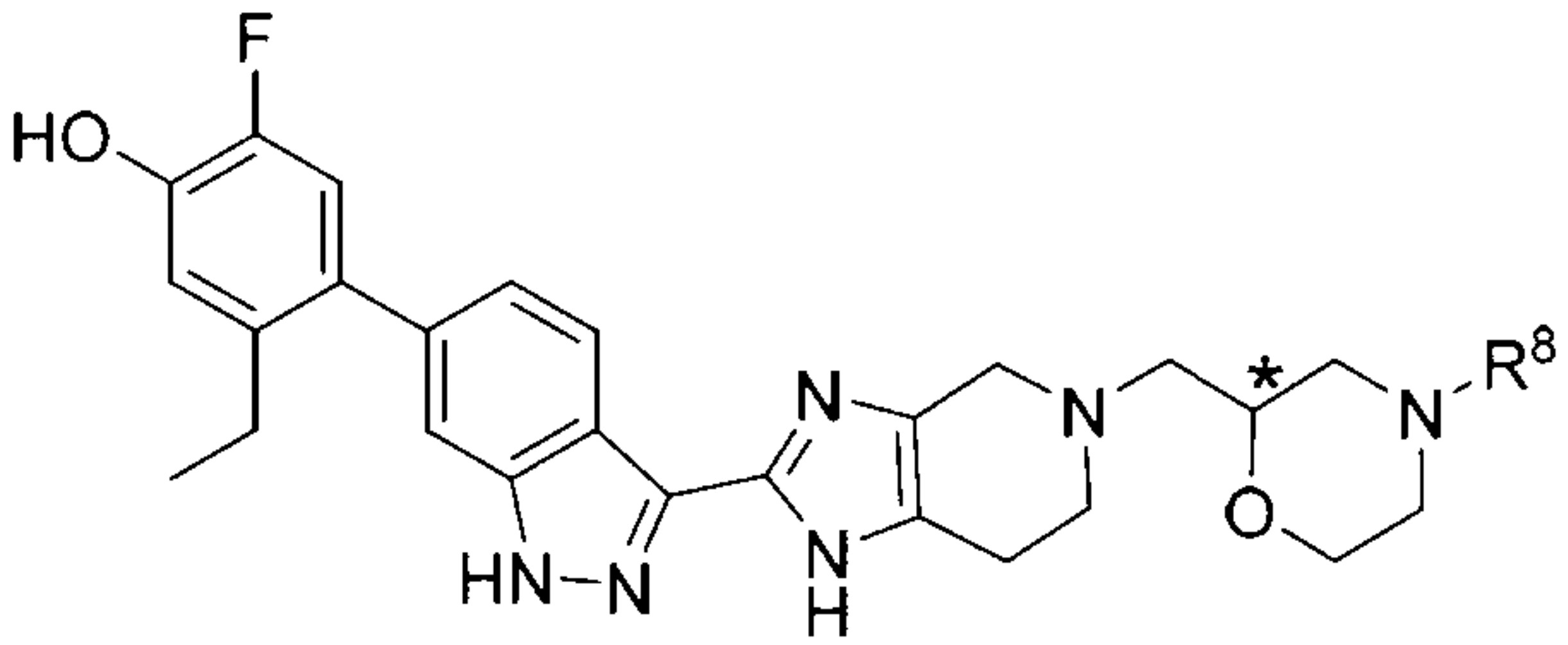
實例編號	R ⁸	R ³	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
14-1		-OCH ₃	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477.23	477
14-2	-CH ₃	-OH	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477.23	477
14-3		-OH	C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O ₂	463.22	463
14-4	-CH ₃	-OCH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	490
14-5	-CH ₃		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461.1
14-6	-CH ₃	F	C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₆ O	479.23	479
14-7			C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447.22	447.1
14-8		F	C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N ₆ O	465.21	465
14-9	cPr		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487.25	487.2
14-10	-(CH ₂) ₂ CN		C ₂₈ H ₃₀ FN ₇ O	500.25	500.2
14-11			C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531.28	531.3
14-12	cBu		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.3
14-13	-(CH ₂) ₃ OCH ₃		C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519.3
14-14	-(CH ₂) ₂ OCH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505.27	505.2
14-15	氧雜環丁烷-3-基		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂	503.25	503.2

表15



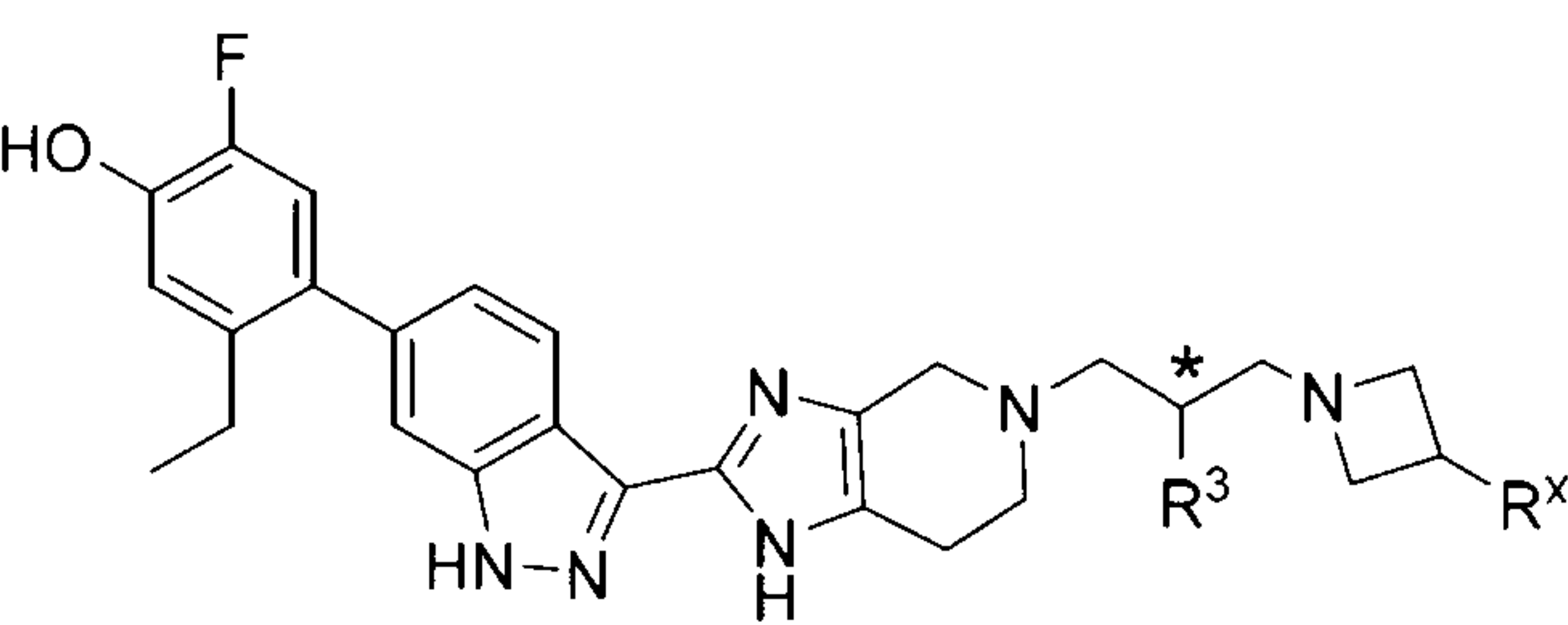
實例編號	R ⁸	R ³	*	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
15-1	-CH ₃	-OH		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491
15-2		-OH		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477.23	477
15-3			(R)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461.24	461.1
15-4	-iPr			C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503.29	503.6
15-4	cBu			C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515.29	515.6
15-6				C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545.30	545.6
15-7	cPr			C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501.27	501.2
15-8	-CH ₂ CH ₂ F			C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O	507.26	507.1
15-9	-CH ₃			C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.2
15-10	四氫吡喃-4-基			C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545.30	545.2

表16



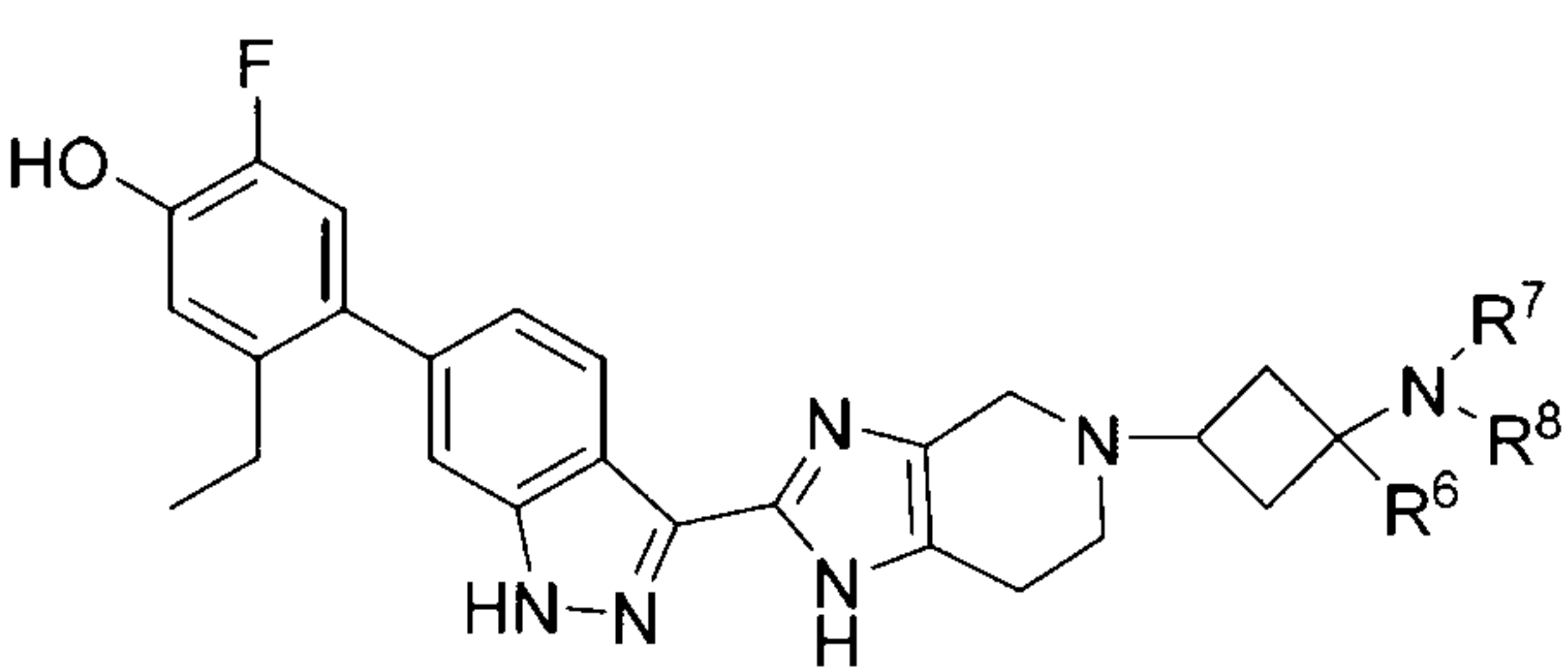
實例編號	R ⁸	*	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
16-1	-CH ₃	(R)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.2
16-2		(R)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477.23	477.2
16-3		(S)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477.23	477.2
16-4	cBu	(S)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531.28	531.2
16-5	cPr	(S)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517.27	517.3
16-6	iPr	(S)	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519.28	519.6

表17



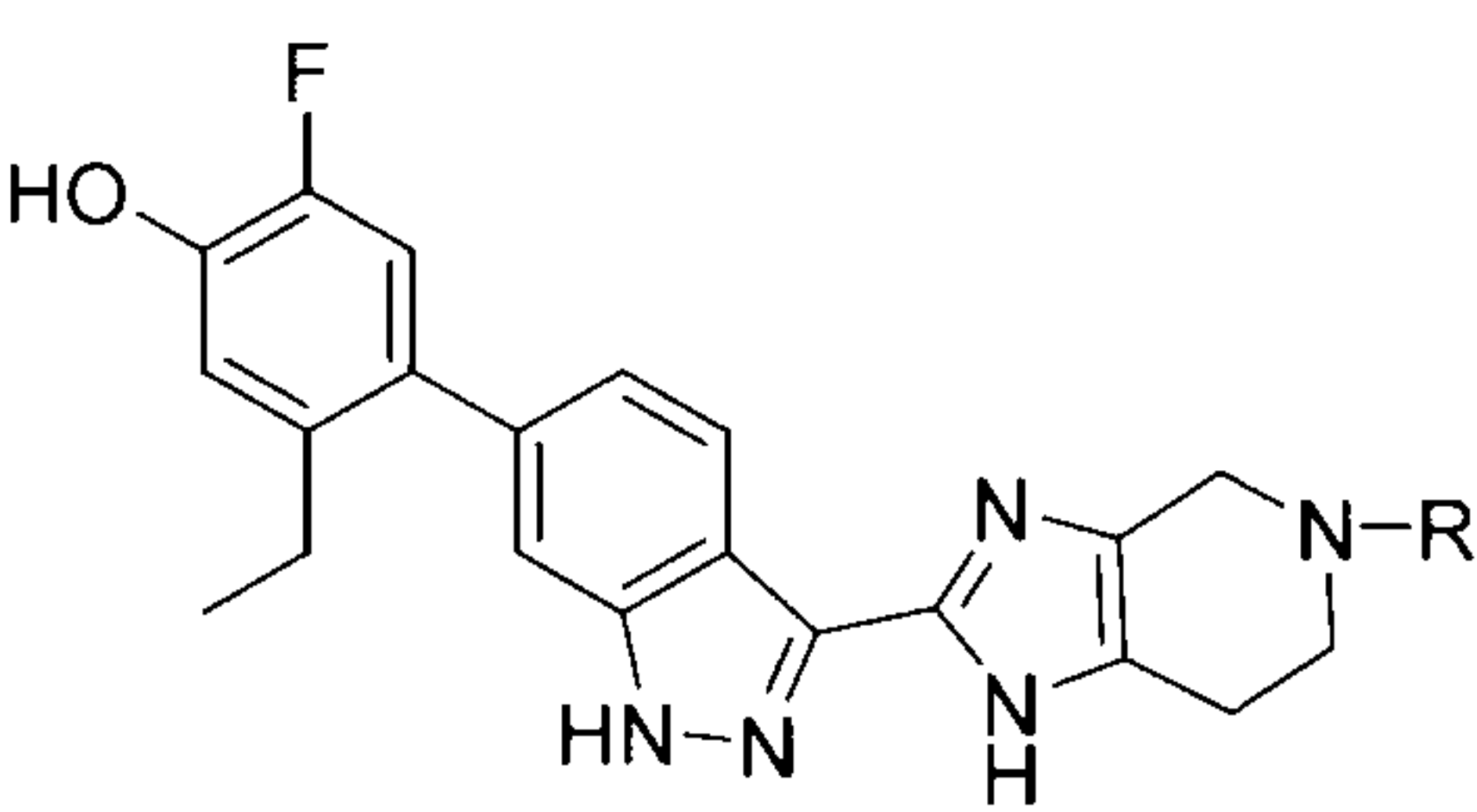
實例編號	R ³	R ^x	*	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
17-1	-OH		(S)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491
17-2	-OH		(R)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491
17-3		-CHF ₂		C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₆ O	525.25	525.2

表18



實例編號	R ⁸	R ⁶ 、R ⁷	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
18-1	-CH ₃	R ⁷ = -CH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475.25	475.2
18-2	-CH ₃	R ⁶ = -CH ₃ , R ⁷ = -CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489.27	489
18-3			C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447.22	447.2

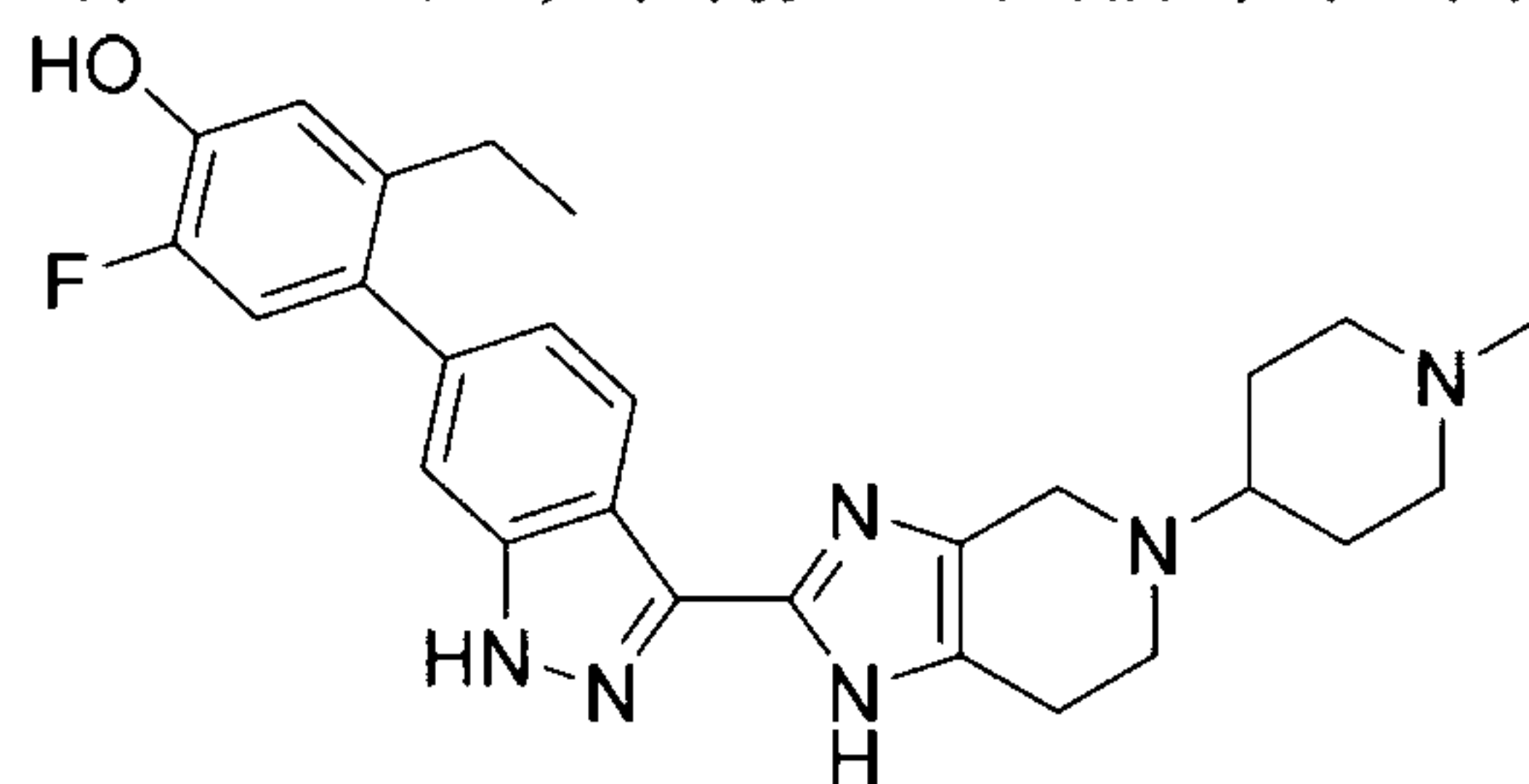
表19



實例編號	R	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
19-1		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491.25	491.1
19-2		C ₂₉ H ₃₄ F ₂ N ₆ O	521.28	521.1

實例17：5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并

[4,5-c]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚之結晶水合物



在攪拌下向3 L燒瓶中添加NMP (239 mL)及5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚2 HCl (74.5 g, 165 mmol)，繼而添加NMP (74 mL)。添加乙酸(31.3 mL)且將反應混合物升溫至55°C持續10分鐘，且隨後冷卻至25°C。一次性添加1-甲基哌啶-4-酮(61.0 mL, 496 mmol)，且在25°C下攪拌反應混合物30分鐘且冷卻至15°C。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(98 g, 463 mmol)，且在5分鐘之後將外部夾套設定為20°C。3小時後，歷經45分鐘逐滴添加氫氧化銨(365 mL, 5790 mmol)，溫度維持在25°C以下。在20°C下攪拌反應混合物1.5小時，形成灰白色漿液。添加甲醇(709 mL)且在55°C下緩慢攪拌反應混合物隔夜。歷經30分鐘在55°C下添加水(1.19 L)且將混合物冷卻至10°C，攪拌2小時並過濾。用1:1 MeOH:水(334 mL)洗滌濾餅，在過濾器上乾燥20分鐘且在45°C下在真空下，其中氮氣滲出以提供黃色固體(87 g)。

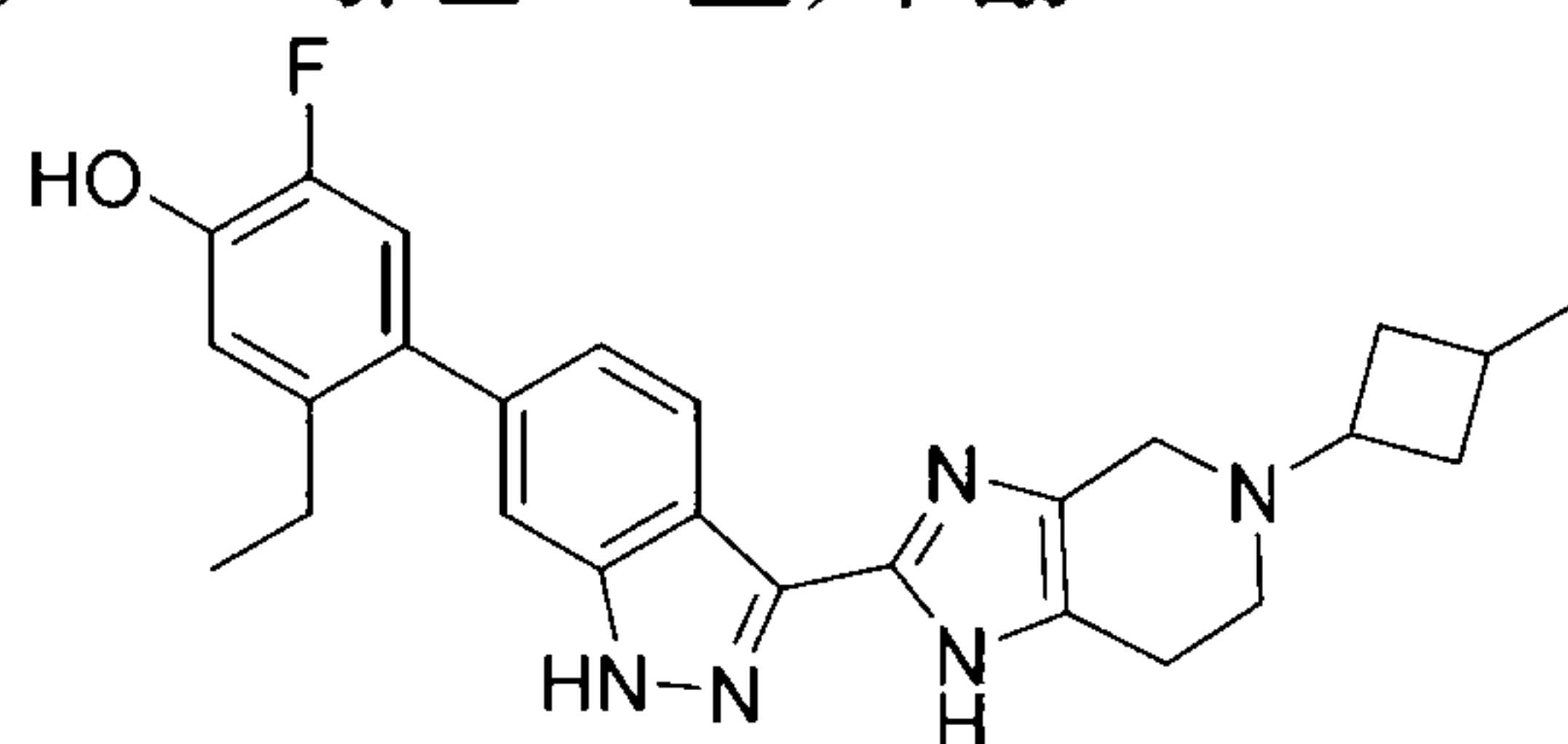
在55°C下在緩慢攪拌下向固體中添加5%水/丙酮(1.5 L)，且在55°C下加熱反應混合物6小時，冷卻至10°C，過濾，並用5%水/丙酮(450 mL)洗滌。在50°C下在真空下將固體乾燥隔夜，其中氮氣滲出，於空氣中平衡20小時，於真空烘箱中乾燥48小時且用空氣平衡以提供呈自由流動淡黃色固體狀之標題化合物(71.3 g, 91%產率)。HPLC方法C滯留時間12.29分鐘。

實例18：5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并

[4,5-c]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚之結晶水合物

向燒瓶中添加5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚(45.4 g, 95 mmol)及水(450 mL)及37% NH₄OH (11.25 mL)，且攪拌漿液10分鐘並過濾。將濕濾餅轉移至2 L燒瓶且添加2.5%水/丙酮(900 mL)且攪拌漿液隔夜。添加額外水(23 mL)且攪拌混合物48小時，升溫至55℃且在55℃下攪拌隔夜。添加額外水(69 mL)且在25℃下攪拌漿液隔夜且升溫至55℃。3小時後，添加水之額外部分(23 mL)，將混合物冷卻至室溫，過濾，並用15%水/丙酮(250 mL)洗滌。在真空烘箱中在50℃下乾燥固體隔夜以提供標題化合物(32.4 g, 68.3 mmol, 72%產率, 99/2%純度)。HPLC方法C滯留時間12.27分鐘。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.24 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.00 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 4H), 2.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.53 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.99 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.75 (td, *J* = 12.4, 3.7 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

比較實例C-1：5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(3-甲基環丁基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚

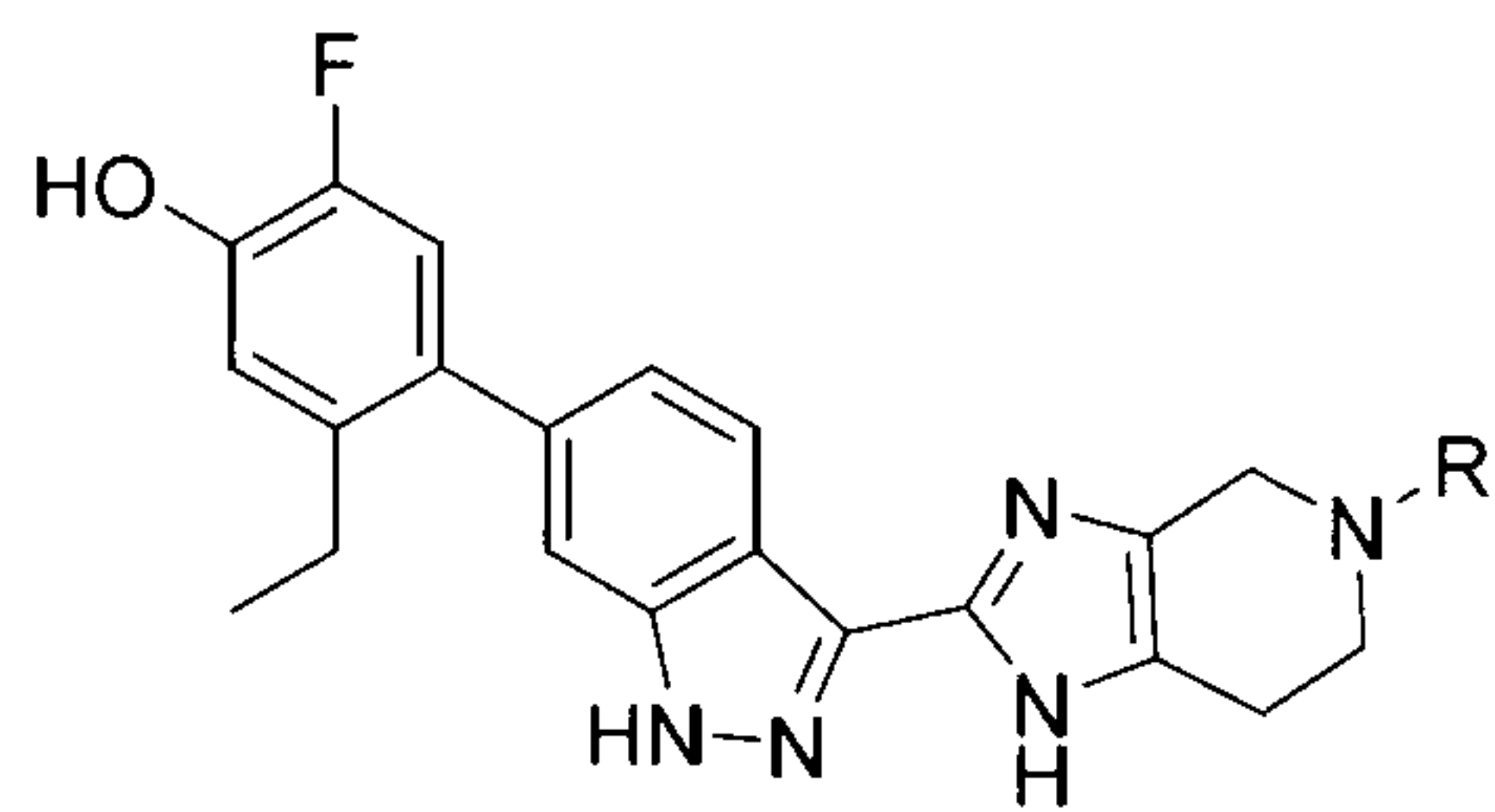


向5-乙基-2-氟-4-(3-(4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚TFA (60 mg, 0.122 mmol)及3-甲基環丁-1-酮(51 mg,

0.610 mmol)於MeOH (1.221 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(77 mg，1.221 mmol)，且攪拌反應混合物4小時。藉由旋轉蒸發濃縮反應混合物，溶解於2:1 乙酸:水(1.5 mL)中，且藉由製備型HPLC純化以提供標題化合物之TFA鹽(40 mg)。(m/z)：C₂₆H₂₈FN₅O之[M+H]⁺計算值：446.23，實驗值：446.1。

使用類似方法，用適當的試劑取代3-甲基環丁-1-酮，製備以下比較化合物：

比較化合物C-2至C-4



實例編號	R	式	計算值 [M+H] ⁺	實驗值 [M+H] ⁺
C-2		C ₂₆ H ₃₀ FN ₅ O	448.24	448.2
C-3		C ₂₇ H ₃₀ FN ₅ O ₂	476.24	476.2
C-4		C ₂₈ H ₃₂ FN ₅ O	474.26	474.2

實例19-21：本發明之固體形式之特性

藉由粉末X射線繞射(PXRD)、差示掃描熱量測定(DSC)、熱解重量分析(TGA)及動態濕氣吸附(DMS)分析實例18之結晶水合物5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚之樣品。

實例19粉末X射線繞射

用 Bruker D8-Advance X射線繞射儀，使用Cu-K α 輻射 (λ

=1.54051Å) (輸出電壓為45 kV且電流為40 mA)，獲得圖1之粉末X射線繞射圖案。於Bragg-Brentano幾何中操作儀器，其中設定入射、發散度及散射狹縫以使樣品處之強度最大化。對於量測，將少量粉末(5-25 mg)輕緩地按壓於樣品固持器上以形成光滑表面，且經歷X射線曝露。以2θ-2θ模式以2°至40°之2θ掃描樣品，其中步長為0.02°且掃描速度為每步0.30°秒。藉由Bruker DiffracSuite 量測軟體控制資料獲取且藉由Jade軟體(7.5.1版)分析。用剛玉標準物在±0.02° 2θ角內校準儀器。所觀測到之PXRD兩個θ峰位置及*d*-間隔展示於表20中。

表20：結晶水合物之PXRD資料

2θ	d(Å)	面積	A%
6.20	14.24	81639	45.70
9.58	9.22	178629	100.00
10.34	8.55	30022	16.80
10.65	8.30	12801	7.20
11.54	7.66	27220	15.20
12.77	6.93	27705	15.50
13.01	6.80	48785	27.30
13.39	6.61	9261	5.20
16.94	5.23	40031	22.40
17.53	5.05	83718	46.90
18.67	4.75	9542	5.30
19.28	4.60	152922	85.60
20.02	4.43	22391	12.50
20.61	4.31	30308	17.00
21.51	4.13	92875	52.00
22.10	4.02	37495	21.00
22.79	3.90	13802	7.70
23.22	3.83	12117	6.80
25.16	3.54	13792	7.70
28.80	3.10	14487	8.10
29.62	3.01	14810	8.30
30.20	2.96	9709	5.40

實例20：熱分析

使用具有Thermal Analyst控制器之TA Instruments型號Q-100模組進行差示掃描熱量測定(DSC)。收集資料且使用TA Instruments熱分析

(Thermal Analysis)軟體分析。將各結晶形式之樣品精確稱量至帶蓋鋁盤中。在5°C下進行5分鐘等溫平衡階段後，使用10°C/min之線性加熱勻變自0°C加熱樣品至250°C。圖2中展示本發明之形式I結晶游離鹼之代表性DSC熱分析圖。

使用具備高解析度能力之TA Instruments型號Q-50模組進行熱解重量分析(TGA)量測。使用TA Instruments熱分析(Thermal Analyst)控制器收集資料且使用TA Instruments通用分析(Universal Analysis)軟體分析。將稱取之樣品置於鉑盤上且以10°C之加熱速率自環境溫度至300°C掃描。在使用期間用氮氣流淨化其餘部分及熔爐室。圖3中展示本發明之形式I結晶游離鹼之代表性TGA跡線。

實例21：動態濕氣吸附評估

使用VTI常壓微量天平SGA-100系統(VTI Corp., Hialeah, FL 33016)進行動態濕氣吸附(DMS)量測。使用稱取之樣品且在開始分析時濕度為最低可能值(接近0% RH)。DMS分析由以下組成：進行初始乾燥步驟(約0% RH)，持續120分鐘，繼而在5% RH/步驟之掃描速率下在5% RH至90% RH之濕度範圍內，進行吸附及解吸附之兩個循環。在25°C下以等溫方式進行DMS操作。圖4中展示本發明之形式I結晶游離鹼之代表性DMS跡線。

生物學分析

已在以下生物學分析中之一或多者中表徵本發明化合物。

分析1：生物化學JAK及脫靶激酶分析

將四種LanthaScreen JAK生物化學分析之組(JAK1、2、3及Tyk2)載於常見激酶反應緩衝液(50 mM HEPES，pH 7.5，0.01% Brij-35，10 mM

MgCl₂，及1 mM EGTA)中。重組GST標記之JAK酶及GFP標記之STAT1 肽受質獲自Life Technologies。

在白色384孔微量培養盤(Corning)中在環境溫度下，使連續稀釋之化合物與四種JAK酶中之每一者及受質一起預培育1小時。隨後添加ATP以起始總體積為10 μL、具有1% DMSO之激酶反應物。JAK1、2、3及Tyk2之最終酶濃度分別為4.2 nM、0.1 nM、1 nM及0.25 nM；所使用之相對應K_m ATP濃度為25 μM、3 μM、1.6 μM及10 μM；而對於所有四種分析，受質濃度為200 nM。在環境溫度下使激酶反應物進行1小時，之後添加於TR-FRET稀釋緩衝液(Life Technologies)中之EDTA (10 mM最終濃度)及Tb抗pSTAT1 (pTyr701)抗體(Life Technologies，2 nM最終濃度)的10 μL製備物。在環境溫度下將培養盤培育1小時，之後在EnVision讀取器(Perkin Elmer)上讀取。記錄且利用發射比信號(520 nm/495 nm)，以基於DMSO及背景對照計算抑制百分比值。

對於劑量反應分析，相較於化合物濃度繪製抑制百分比資料，且用Prism軟體(GraphPad Software)自4參數穩固擬合模型測定IC₅₀值。結果表示為pIC₅₀ (IC₅₀之負對數)，且隨後使用Cheng-Prusoff等式變換為pK_i (解離常數K_i之負對數)。

在四種JAK分析中之每一者中具有更高pK_i值之測試化合物展示對JAK活性之更大抑制。此分析中所測試之本發明化合物典型地展現約9與約10.5之間的pK_i值。

使用類似方法，用獲自Life Technologies之重組酶及在AnaSpec合成之生物素標記肽受質，來產生脫靶酪胺酸激酶分析之組(Flt3、RET、FGFR2、TrkA及pDGFRβ)。在環境溫度下在100 μM之最終ATP濃度下進

行所有分析。偵測試劑，包括Eu抗磷酸酪胺酸(pY20)抗體及SureLight APC-SA，購自Perkin Elmer。記錄且利用發射比信號(665 nm/615 nm)以用於資料分析，且最終結果表示為pIC₅₀。

分析2：細胞JAKI效能分析

藉由量測誘導BEAS-2B人類肺上皮細胞(ATCC)中之STAT6磷酸化之介白素-13 (IL-13，R&D Systems)，來進行AlphaScreen JAKI細胞效能分析。將抗STAT6抗體(Cell Signaling Technologies)結合至AlphaScreen受體珠粒(Perkin Elmer)，而使用EZ-Link Sulfo-NHS-生物素(Thermo Scientific)對抗pSTAT6 (pTyr641)抗體(Cell Signaling Technologies)進行生物素標記。

在5% CO₂含濕氣培育箱中在37℃下，在補充有10% FBS(Hyclone)、100 U/mL青黴素、100 µg/mL鏈黴素(Life Technologies)及2 mM GlutaMAX (Life Technologies)之50% DMEM/50% F-12培養基(Life Technologies)中，使BEAS-2B細胞生長。在分析第1天，在具有25 µL培養基之白色聚D離胺酸塗佈之384孔培養盤(Corning)中，以7,500個細胞/孔密度接種細胞，且在培育箱中使其黏附隔夜。在分析第2天，將培養基移除，且用含有測試化合物之劑量反應之12 µL分析緩衝液(漢克氏(Hank's)平衡鹽溶液/HBSS，25 mM HEPES及1 mg/ml牛血清白蛋白/BSA)替換。將化合物連續稀釋於DMSO中，且隨後在培養基中再稀釋1000倍，以使最終DMSO濃度達至0.1%。在37℃下使細胞與測試化合物一起培育1小時，且繼而添加12 µl預溫熱之IL-13 (80 ng/ml於分析緩衝液中)以用於刺激。在37℃下培育30分鐘後，移除分析緩衝液(含有化合物及IL-13)，及10 µL細胞裂解緩衝液(25 mM HEPES，0.1% SDS，1% NP-

40, 5 mM MgCl_2 , 1.3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 且補充有Complete Ultra mini蛋白酶抑制劑及來自Roche Diagnostics之PhosSTOP)。在環境溫度下震盪培養盤30分鐘，之後添加偵測試劑。首先添加生物素抗pSTAT6及抗STAT6結合之受體珠粒之混合物且在環境溫度下培育2小時，繼而添加抗生蛋白鏈菌素結合之供體珠粒(Perkin Elmer)。培育最少2小時後，在EnVision盤式讀取器上讀取分析培養盤。記錄且利用AlphaScreen發光信號，以基於DMSO及背景對照計算抑制百分比值。

對於劑量反應分析，相較於化合物濃度繪製抑制百分比資料，且用Prism軟體自4參數穩固擬合模型測定 IC_{50} 值。結果表示為 IC_{50} 值之負對數， pIC_{50} 。

在此分析中具有更高 pIC_{50} 值之測試化合物展示對IL-13誘導之STAT6磷酸化之更大的抑制。此分析中所測試之本發明化合物典型地展現約7.5與約8.5之間的 pIC_{50} 值。

分析3：細胞毒性分析

在BEAS-2B人類肺上皮細胞(ATCC)中在普通生長條件下，進行CellTiter-Glo發光細胞活力/細胞毒性分析。

在5% CO_2 含濕氣培育箱中在37℃下，在補充有10% FBS (Hyclone)、100 U/mL青黴素、100 $\mu\text{g/mL}$ 鏈黴素(Life Technologies)及2 mM GlutaMAX (Life Technologies)之50% DMEM/50% F-12培養基(Life Technologies)中，使細胞生長。在分析第1天，在具有25 μL 培養基之白色384孔組織培養培養盤(Corning)中，以500個細胞/孔密度接種細胞，且在培育箱中使其黏附隔夜。在分析第2天，添加5 μL 含有測試化合物之劑量反應之培養基，且在37℃下培育48小時。隨後添加30 μl CellTiter-Glo

偵測溶液(Promega)，在定軌震盪器上混合5分鐘，且再培育10分鐘，之後在EnVision讀取器上讀取。記錄發光信號且計算DMSO對照百分比值。

對於劑量反應分析，相較於化合物濃度繪製DMSO對照百分比資料，以藉由連接各資料點之線導出劑量反應曲線。將各曲線超過15%抑制臨限值之濃度定義為CC₁₅。結果表示為CC₁₅值之負對數，pCC₁₅。

吾人預期，在此分析中呈現更低pCC₁₅值之測試化合物具有產生細胞毒性之更小的可能性。此分析中所測試之本發明化合物典型地展現小於5與約6.6之間的pCC₁₅值。

活體外分析結果

在以上所描述之一或多種分析中測試實例1至16及表1至19之所有化合物。在以下表中，對於JAK1、JAK2、JAK3及TYK2酶分析，A表示pK_i值≥ 10 (K_i ≤ 0.1 nM)，B表示9與10之間的pK_i值(K_i在1 nM與0.1 nM之間)，C表示9與9.5之間的pK_i值(K_i在1 nM與0.32 nM之間)，且D表示8.5與9之間的pK_i值(K_i在32 nM與1 nM之間)。對於BEAS-2B細胞效能分析，A表示pIC₅₀值≥ 8 (IC₅₀ ≤ 10 nM)，且B表示7.4與8之間的pIC₅₀值(IC₅₀在40 nM與10 nM之間)。在上文所描述之所有活體外分析中測試以下化合物。

實例編號	JAK 1 (pK _i)	JAK 2 (pK _i)	JAK 3 (pK _i)	Tyk 2 (pK _i)	BEAS-2B pIC ₅₀
1	A	A	A	B	A
2	A	A	A	B	B
3	A	A	B	B	A
4	A	A	B	B	A
5	A	A	B	C	A
6	A	A	B	B	A
7	A	A	B	C	A
8	A	A	B	B	A
9	A	A	B	C	A
10	A	A	B	B	A
11	B	A	B	C	A
12	A	A	B	C	A

實例編號	JAK 1 (pK _i)	JAK 2 (pK _i)	JAK 3 (pK _i)	Tyk 2 (pK _i)	BEAS-2B pIC ₅₀
13	A	A	B	C	A
14	A	A	B	B	A
15	A	A	B	C	A
16	A	A	A	B	A
1-1	A	A	B	C	B
1-3	A	A	A	C	B
1-6	A	A	A	C	A
1-8	A	A	A	C	A
2-3	A	A	B	B	B
3-30	A	A	B	B	A
4-1	B	B	C	D	B
4-2	A	A	A	C	B
7-3	A	A	A	B	A
9-1	A	A	B	C	B
9-2	A	A	A	C	A
14-7	A	A	A	C	B

觀測到，JAK 1 酶效能預測BEAS-2B分析中之細胞效能。因此，在JAK1酶分析及細胞分析中測試所有殘餘化合物且展現9與10.5之間的pK_i酶值及7.4與8.5之間的BEAS-2B pIC₅₀值，除化合物3-32、4-8、4-16及8-11之外，其展現在8.5與9之間的pK_i酶值及6與7.4之間的細胞效能下之JAK抑制。

分析4：小鼠中血漿及肺臟中之藥物動力學

以下文方式測定測試化合物之血漿及肺臟水準及其比率。在分析中使用來自Charles River Laboratories之BALB/c小鼠。於20%丙二醇中，於pH 4檸檬酸鹽緩衝液中以0.2 mg/mL的濃度單獨地調配測試化合物，且藉由經口抽吸將50 µL之給藥溶液引入小鼠氣管中。在給藥後之多個時間點(典型地0.167、2、6、24小時)，經由心臟穿刺移出血液樣品，且自小鼠切除完整肺臟。在4℃下以約12,000 rpm使血液樣品離心(Eppendorf centrifuge，5804R)4分鐘以收集血漿。肺臟經填塞乾燥、稱取且以1:3之稀釋液於無菌水中均質化。藉由LC-MS分析，對照在測試矩陣中構建成標準曲線之分析型標準品，來確定測試化合物之血漿及肺臟水準。肺臟與

血漿比率測定為肺臟AUC (以 $\mu\text{g hr/g}$ 為單位)與血漿AUC (以 $\mu\text{g hr/mL}$ 為單位)之比率，其中AUC習知地定義為測試化合物濃度與時間之曲線下面積。本發明化合物展現比小鼠中之血漿之暴露量大一至兩個數量級之肺臟中之暴露量。此分析中剖析之所有化合物展現約5與約12小時之間的半衰期。

分析5：肺臟組織中IL-13誘導之pSTAT6誘導的鼠類(小鼠)模型

IL-13為哮喘之病理生理學潛在的重要細胞因子(Kudlacz等人 *Eur. J. Pharmacol*, **2008**, 582,154-161)。IL-13與細胞表面受體結合，使激酶之傑納斯家族(JAK)之成員活化，其隨後使STAT6磷酸化且隨後進一步活化轉錄路徑。在所描述之模型中，將IL-13之劑量局部遞送至小鼠肺臟中以誘導STAT6之磷酸化(pSTAT6)，其隨後量測為終點。

在分析中使用來自Harlan之成年balb/c小鼠。在研究當天，輕輕地用異氟醚麻醉動物且經由經口抽吸投與媒劑或測試化合物(0.5 mg/mL，50 μl 總體積，經由若干次呼吸)。在給藥後，將動物側臥放置且在返回其飼養籠之前監測自麻醉之完整恢復。四小時後，再次簡單麻醉動物且在監測自麻醉恢復及返回至其飼養籠之前經由經口抽吸用媒劑或IL-13 (0.03 μg 總遞送劑量，50 μL 總體積)進行刺激。在媒劑或IL-13投與之後一小時，針對使用抗pSTAT6 ELISA之兩個pSTAT6檢測(兔單抗捕獲/包被抗體；小鼠單抗檢測/報導抗體：抗pSTAT6-pY641；二級抗體：抗小鼠IgG-HRP)收集肺臟且如上文分析4中所描述分析總藥物濃度。

在分析中測試本發明之所選化合物。相比於經媒劑處理、IL-13刺激之對照動物，5小時時經處理之動物之肺臟中存在之pSTAT6水準降低證明該模型中之活性。經媒劑處理、IL-13刺激之對照動物與經媒劑處理、

媒劑刺激之對照動物之間的差異分別指示任何給定實驗中之0%及100%抑制性作用。在分析中測試本發明之例示性化合物，且展現在如下文所證明之IL-13刺激之後4小時的STAT6磷酸化抑制。在分析條件下，提出化合物1-15及3-1為例外。

確證氣道發炎中JAK-STAT路徑之相關性，隨後測試表明IL-13誘導之pSTAT6小鼠模型中之活體內靶向參與的化合物且證實在過敏原誘導之嗜伊紅血球發炎之小鼠模型中有效。

活體內分析結果

在兩個藥物動力學分析(分析4)及藥效動力學分析(分析5)中表徵所選本發明化合物。在給藥後類似時間點，在藥物動力學分析中與藥效動力學分析中測定之肺臟中之測試化合物濃度之間觀測到良好相關性。藥效動力學分析中之小鼠肺臟中之顯著化合物濃度的觀測結果確證，IL-13誘導之pSTAT6誘導之觀測到的抑制為測試化合物活性之結果。

在以下表中，對於肺臟暴露量與血漿暴露量之比率(分析4)，A表示比率>100，B表示50與100之間的比率，且C表示10與50之間的比率。對於IL-13誘導之pSTAT6誘導(分析5)之抑制百分比，A表示>65%抑制，B表示50%與65%之間的抑制且C表示33%與50%之間的抑制。

實例編號	肺臟與血漿比率 分析4	pSTAT6抑制 分析5
1	B	A
2	C	C
3	C	A
4	B	A
5	C	A
6	B	B
7	B	A
8	A	B
9	B	B
10	B	C
11	A	C
12	C	C

13	A	C
14	A	A
15	A	B
1-7	B	C
1-11	C	C
1-18	B	C
3-33	A	C
14-7	A	B

分析6：交鏈孢屬赤星病菌(*Alternaria alternata*)誘導之肺臟之嗜伊紅血球發炎的鼠類模型

氣道嗜酸性球增多症為人類哮喘之標誌。交鏈孢屬赤星病菌為可加重人類哮喘且在小鼠肺臟中誘導嗜伊紅血球發炎之真菌氣源性過敏原(Havaux等人 *Clin Exp Immunol.* **2005**, 139(2):179-88)。在小鼠中，已表明，交鏈孢屬間接活化肺臟中之組織留置類型2先天性淋巴細胞，其作出響應(例如IL-2及IL-7)且釋放JAK依賴性細胞因子(例如IL-5及IL-13)且調和嗜伊紅血球發炎(Bartemes等人 *J Immunol.* **2012**, 188(3):1503-13)。

在該研究中使用來自Taconic之七至九週齡雄性C57小鼠。在研究當天，輕輕地用異氟醚麻醉動物且經由口咽抽吸投與媒劑或測試化合物(0.1-1.0 mg/mL，50 µl總體積，經由若干次呼吸)。在給藥後，將動物側臥放置且在返回其飼養籠之前監測自麻醉之完整恢復。一小時後，再次簡單麻醉動物且在監測自麻醉恢復及返回至其飼養籠之前經由口咽抽吸用媒劑或交鏈孢屬萃取物 (200 µg總遞送萃取物，50 µL總體積)進行刺激。在交鏈孢屬投與四十八小時之後，收集支氣管肺泡灌洗液(BALF)且使用Advia 120 Hematology系統(Siemens)對BALF中之嗜酸性細胞進行計數。

在此交鏈孢屬分析中測試本發明之所選化合物。相比於經媒劑處理、交鏈孢屬刺激之對照動物，四十八小時時經處理之動物之BALF中存在之嗜酸性細胞水準降低證明該模型中之活性。資料表示為經媒劑處理、交鏈孢屬刺激之BALF嗜酸性細胞響應之抑制百分比。為了計算抑制百分

比，將各條件之BALF嗜酸性細胞的數目轉化成平均經媒劑處理、交鏈孢屬刺激之BALF嗜酸性細胞之百分比且減去一百百分比。在分析中測試本發明之例示性化合物且展現在如下文所證明之交鏈孢屬刺激之後四十八小時的BALF嗜伊紅血球計數抑制。

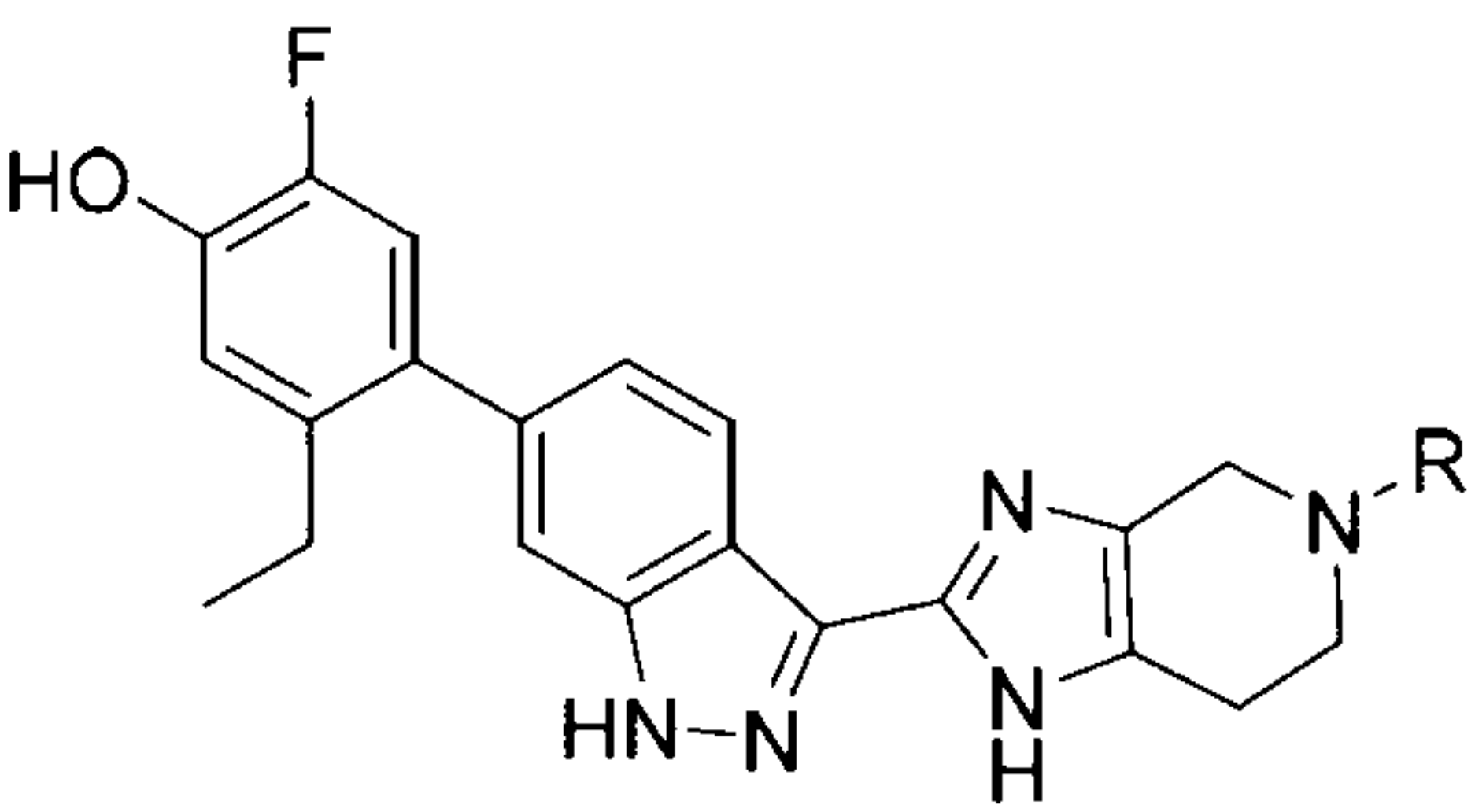
活體內分析結果

所有所測試之化合物表明交鏈孢屬誘導之BALF嗜酸性細胞之抑制範圍(60%-98%)。下表反映經媒劑處理、交鏈孢屬刺激之嗜伊紅血球誘導水準之最大統計顯著抑制百分比。

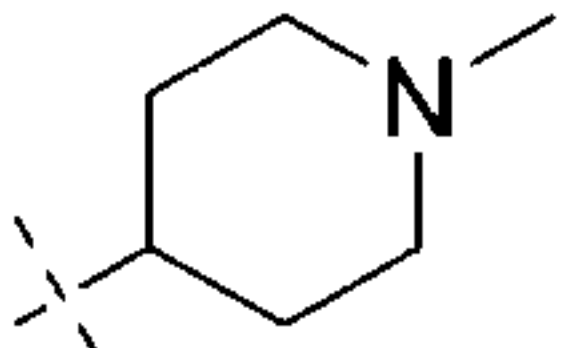
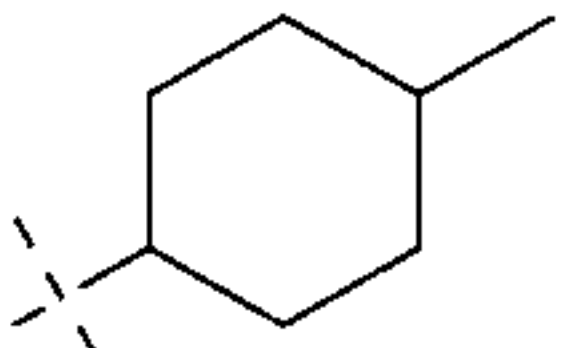
實例編號	交鏈孢屬誘導之BALF嗜酸性細胞抑制百分比
1	98
2	93
3	61
6	88
7	96
8	60
11	71
13	82

比較化合物之特徵

以下說明比較化合物與本發明化合物之間的對應性。



本發明化合物		比較化合物	
實例編號	R	實例編號	R
1		C-1	
7		C-2	
13		C-3	

6		C-4	
---	---	-----	---

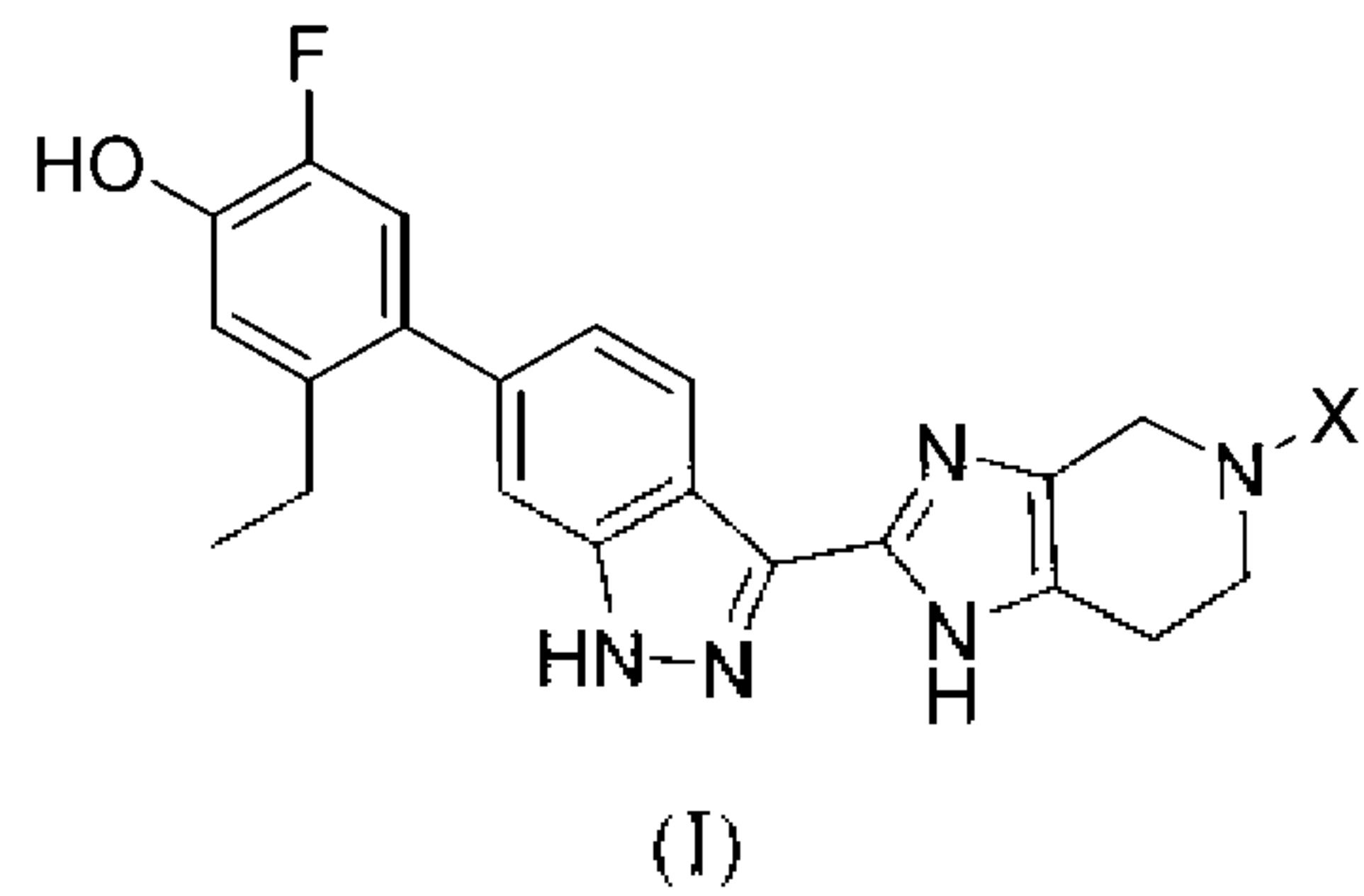
比較化合物在JAK1酶分析、BEAS-2B細胞分析及pSTAT6抑制藥效動力學分析中表徵。在酶分析中，比較化合物C-1、C-2、C-3及C-4之效率分別比對應本發明化合物之效率低2倍、3倍、6倍及2.5倍，且在BEAS-2B細胞分析中，分別比對應本發明化合物之效率低6倍、6倍、3倍及6倍。比較化合物在藥效動力學分析中未展現pSTAT6抑制。此外，在該分析中，化合物未展示顯著肺臟濃度。針對比較化合物C-1、C-2、C-3及C-4觀測到之肺臟濃度分別比針對對應的本發明化合物所觀測到之肺臟濃度低36倍、52倍、13倍及23倍。

雖然本發明已參考其特定態樣或實施例進行描述，但一般熟習此項技術者應瞭解，可進行各種變化或可代入等效物，而不偏離本發明之真實精神及範疇。另外，在由適用之專利狀況及規定允許之程度上，本文中所引用之所有公開案、專利及專利申請案以全文引用之方式併入本文中，該引用之程度如同將各文件單獨地以引用之方式併入本文中一般。

【發明申請專利範圍】

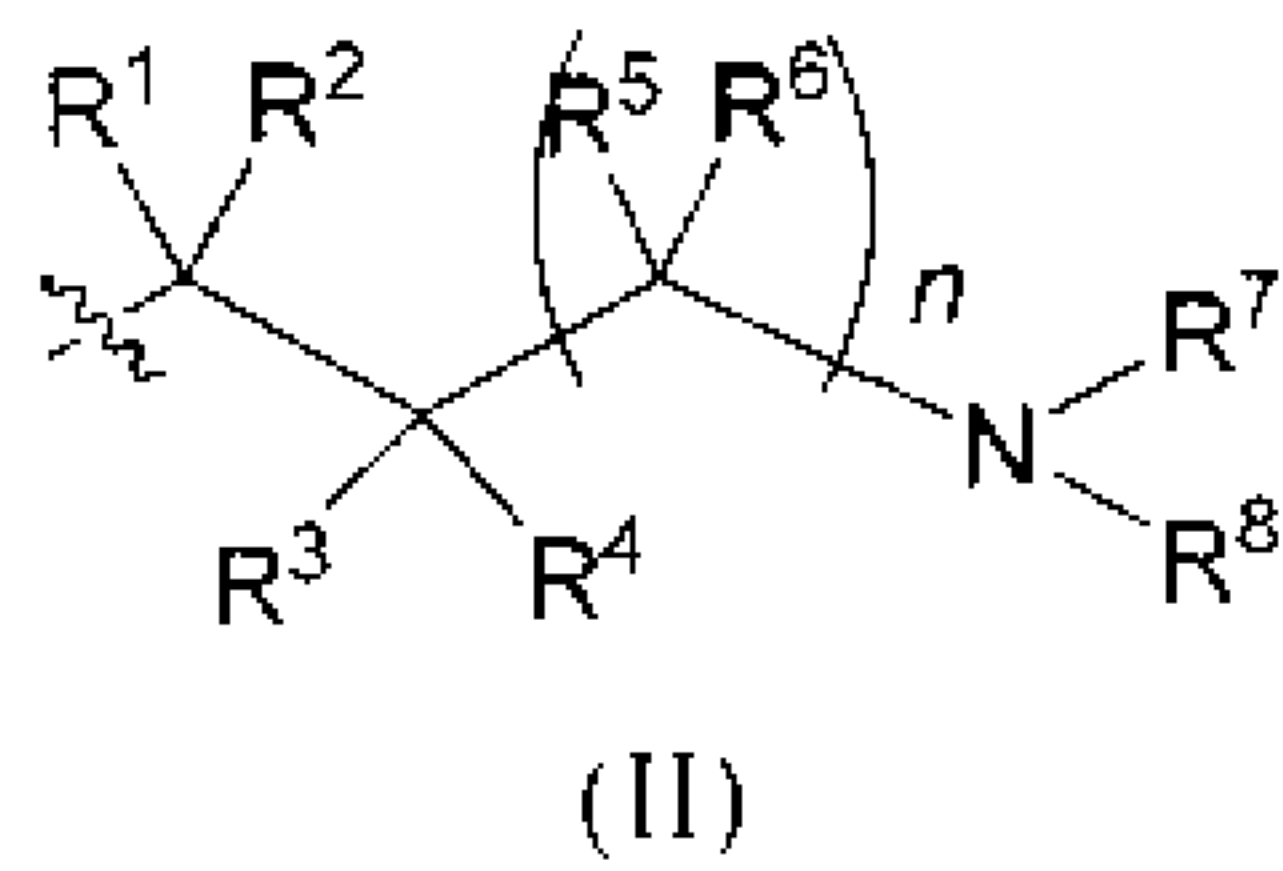
【第1項】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為式(I)化合物：



其中：

X為式(II)之基團：



*n*為0或1；

*R*¹為氫或C₁₋₃烷基；

*R*²為氫或C₁₋₃烷基；

*R*³為氫或C₁₋₃烷基；

或*R*²及*R*³一起形成C₂₋₄伸烷基；

或，當*n*為1時，*R*³選自氫、-OH、-OC₁₋₃烷基、鹵基、-C(O)OC₁₋₃烷基及C₁₋₃烷基，其中C₁₋₃烷基視情況經-OH取代；

*R*⁴為氫或C₁₋₃烷基；

*R*⁵選自氫、C₁₋₃烷基、-C(O)OC₁₋₃烷基及苯基；

或當*n*為1時，*R*²及*R*⁵一起形成C₁₋₃伸烷基；

*R*⁶為氫或C₁₋₃烷基；

R^7 為氫或 C_{1-3} 烷基，

或當 n 為 0 時， R^2 及 R^7 一起形成 C_{1-3} 伸烷基，或

R^4 及 R^7 一起形成 C_{2-4} 伸烷基或

C_1 伸烷基-O- C_2 伸烷基；

或當 n 為 1 時， R^2 及 R^7 一起形成視情況經 C_{1-3} 烷基或 R^x 取代之 C_2 伸烷基，

或 R^4 及 R^7 一起形成 C_{1-3} 伸烷基或

-O- C_2 伸烷基；

R^8 選自

(a) 氫，

(b) 視情況經 -CN、苯基或 C_{3-6} 環烷基取代之甲基；

(c) C_{2-6} 烷基，其中 C_{2-6} 烷基視情況經一個或兩個選自以下之取代基取代：-OH、-OC $_{1-3}$ 烷基、-CN、-SC $_{1-3}$ 烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、鹵基，且視情況另外經單一碳原子上一起形成 C_{2-3} 伸烷基之兩個取代基取代；

(d) C_{3-6} 環烷基，其中 C_{3-6} 環烷基視情況經 -OH、-CN、-OC $_{1-3}$ 烷基或 C_{1-3} 烷基取代，其中 C_{1-3} 烷基視情況經 -OC $_{1-3}$ 烷基或一個或兩個鹵基取代，

(e) 氧雜環丁烷基，

(f) 四氫吡喃基，

(g) 四氫噻吩基 1,1-二氧化物，及

(h) 苯基，

或 R^7 及 R^8 一起形成 C_{3-5} 伸烷基或 C_2 伸烷基-O- C_2 伸烷基；

其中C₃₋₅伸烷基視情況經一個或兩個R^x取代；

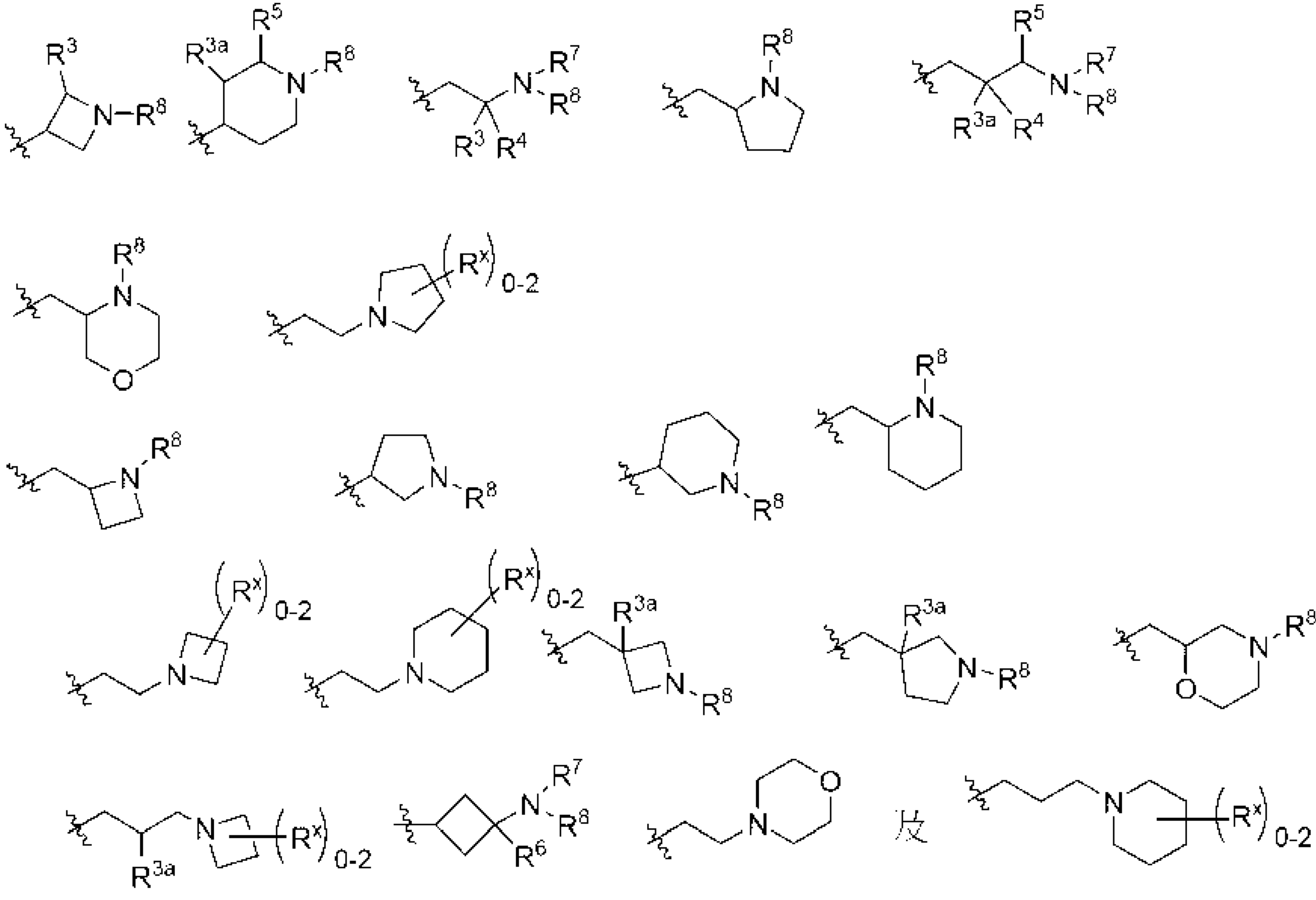
R^x選自-OH、-CN、-OC₁₋₃烷基、鹵基、苯基，及視情況經-OC₁₋₃烷基或-OH取代之C₁₋₃烷基，或

兩個取代基R^x一起形成C₁₋₅伸烷基或-CH₂OCH₂-，
或當n為1且R²及R⁷一起形成C₂伸烷基時，R⁴及C₂伸烷基上的取代基R^x一起形成C₂伸烷基；

限制條件為相同碳原子上之兩個取代基R^x不均為氟，且
限制條件為當R^x連接至鄰近氮原子之碳原子時，R^x不為-OH、-OC₁₋₃烷基或鹵基；
或其醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X選自：



其中
R³為氫或C₁₋₃烷基；

R^{3a} 選自氫、-OH、-OC₁₋₃烷基、鹵基、-C(O)OC₁₋₃烷基及C₁₋₃烷基，其中C₁₋₃烷基視情況經-OH取代；

R^4 為氫或C₁₋₃烷基；

R^5 選自氫、C₁₋₃烷基、-C(O)OC₁₋₃烷基及苯基；

R^6 為氫或C₁₋₃烷基；

R^7 為氫或C₁₋₃烷基；且

R^8 選自

(a)氫，

(b)視情況經-CN、苯基或C₃₋₆環烷基取代之甲基；

(c) C₂₋₆烷基，其中C₂₋₆烷基視情況經一個或兩個選自以下之取代基取代：-OH、-OC₁₋₃烷基、-CN、-SC₁₋₃烷基、苯基、C₃₋₆環烷基、鹵基，且視情況另外經單一碳原子上一起形成C₂₋₃伸烷基之兩個取代基取代；

(d) C₃₋₆環烷基，其中C₃₋₆環烷基視情況經-OH、-CN、-OC₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基取代，其中C₁₋₃烷基視情況經-OC₁₋₃烷基或一個或兩個鹵基取代，

(e)氧雜環丁烷基，

(f)四氫吡喃基，

(g)四氫噻吩基1,1-二氧化物，及

(h)苯基。

【第3項】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{3a} 選自氫、-OH、-OC₁₋₃烷基、鹵基、-C(O)OC₁₋₃烷基及C₁₋₃烷基；

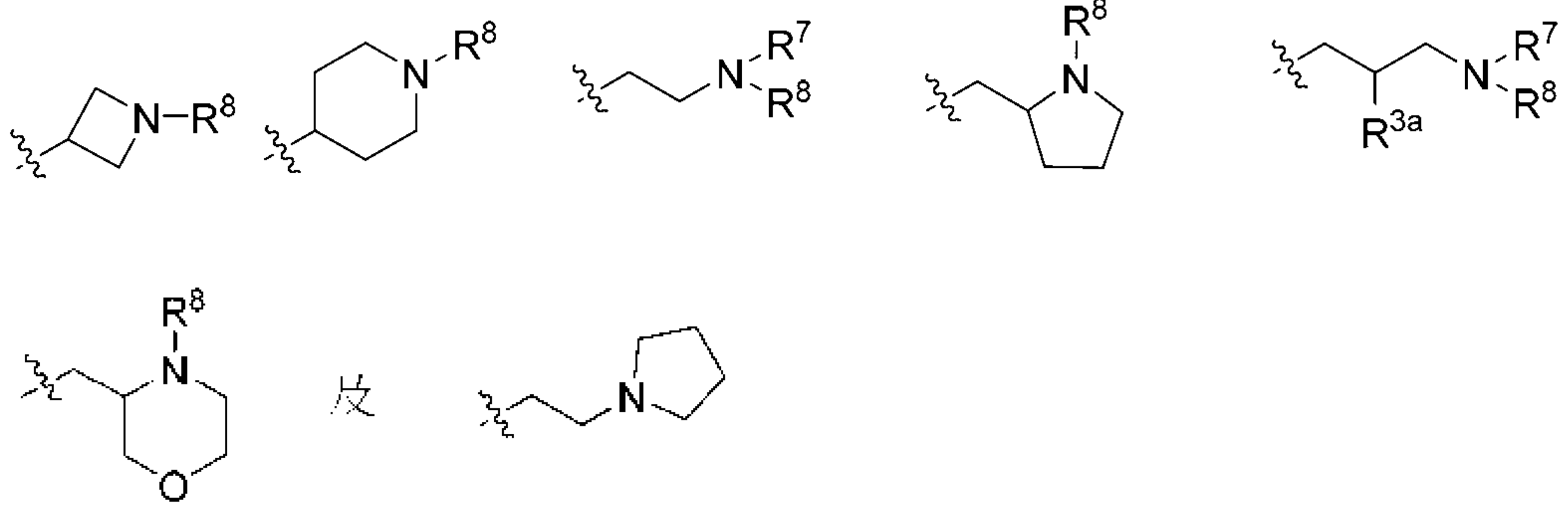
且

R⁸選自

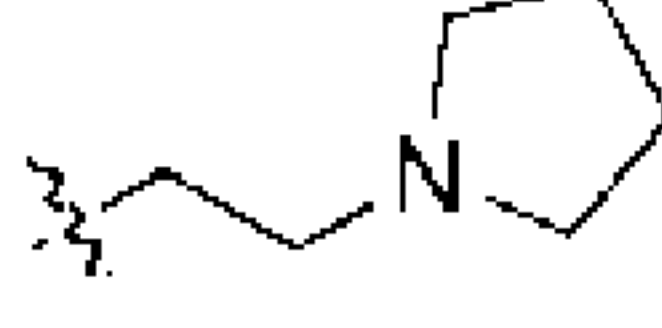
- (a) 氫，
- (b) 視情況經C₃₋₆環烷基取代之甲基，
- (c) C₂₋₄烷基，其中C₂₋₄烷基視情況經一個選自-OH、-OC₁₋₃烷基、-CN、-SC₁₋₃烷基、C₃₋₄環烷基及鹵基之取代基取代，且視情況另外經單一碳原子上一起形成C₂伸烷基之兩個取代基取代；
- (d) C₃₋₄環烷基，其中C₃₋₄環烷基視情況經-OH、-CN、-OC₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基取代，其中C₁₋₃烷基視情況經-OC₁₋₃烷基或一個或兩個鹵基取代，
- (e) 氧雜環丁烷基，
- (f) 四氫吡喃基，及
- (g) 四氫噻吩基1,1-二氧化物。

【第4項】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X選自：



其中R^{3a}為鹵基且

之吡咯啉環視情況經C₁₋₃烷基取代。

【第5項】

如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁸選自：

(a) 氫，

(b) 視情況經C₃₋₆環烷基取代之甲基，

(c) C₂₋₄烷基，其中C₂₋₄烷基視情況經一個選自-OH、-OC₁₋₃烷基、-CN、-SC₁₋₃烷基、C₃₋₄環烷基及鹵基之取代基取代，且視情況另外經單一碳原子上一起形成C₂伸烷基之兩個取代基取代；

(d) C₃₋₄環烷基，其中C₃₋₄環烷基視情況經-OH、-CN、-OC₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基取代，其中C₁₋₃烷基視情況經-OC₁₋₃烷基或一個或兩個鹵基取代，

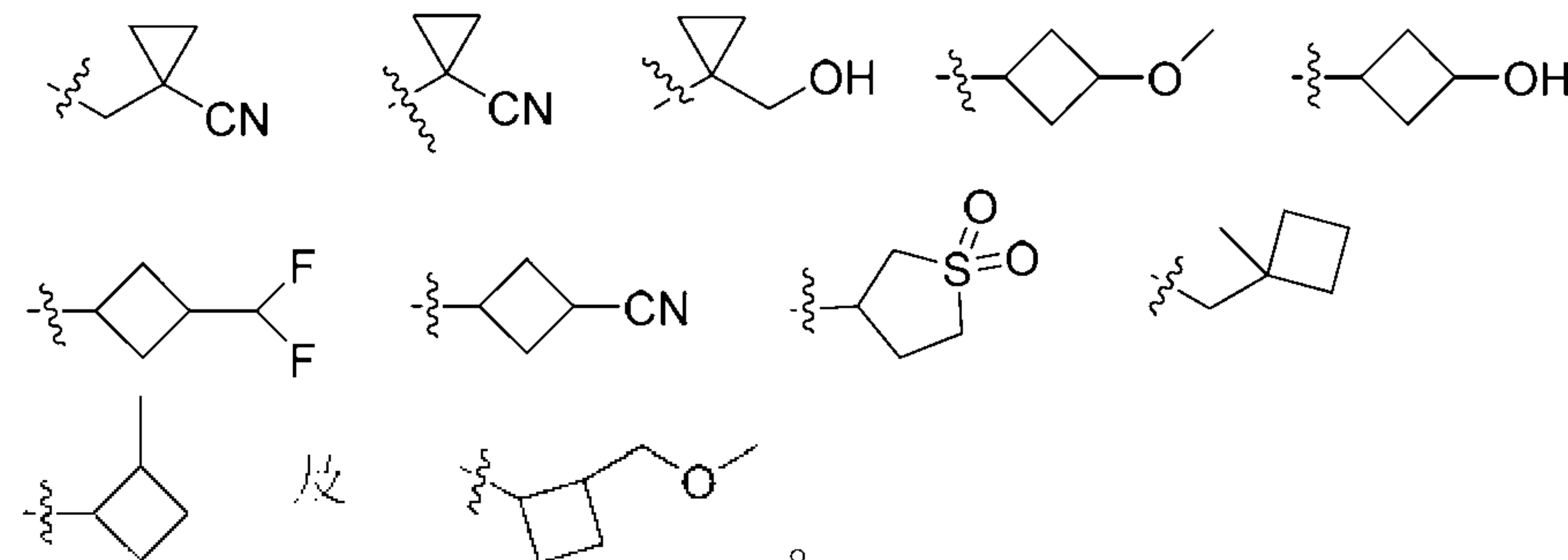
(e) 氧雜環丁烷基，

(f) 四氫吡喃基，及

(g) 四氫噻吩基1,1-二氧化物。

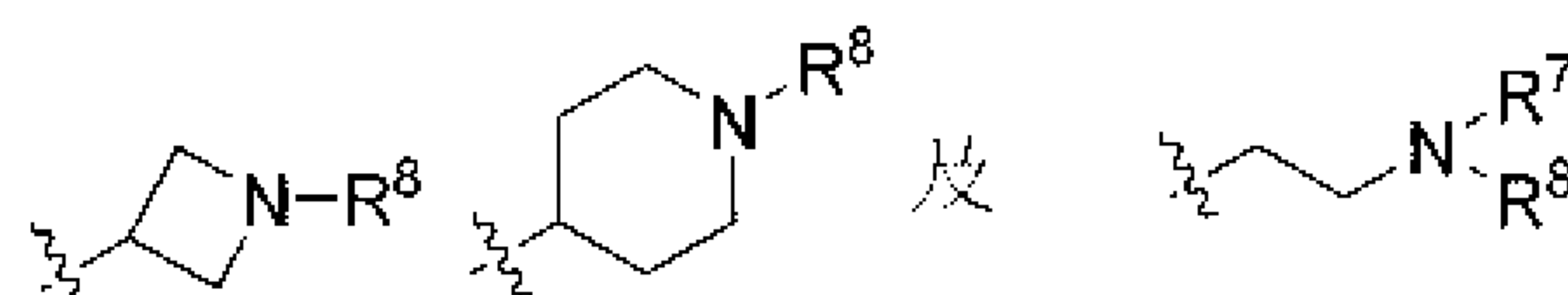
【第6項】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁸選自氫、-CH₃、-C₂H₅、異丙基、環丙基、環丁基、-CH(CH₃)C₂H₅、-(CH₂)₂CN、-CH₂CH₂F-CH₂異丙基、-CH₂環丙基、-(CH₂)₂OH、(CH₂)₂₋₃OCH₃、-(CH₂)₂₋₃SCH₃、-(CH₂)₂CH(CH₃)SCH₃、四氫吡喃-4-基，

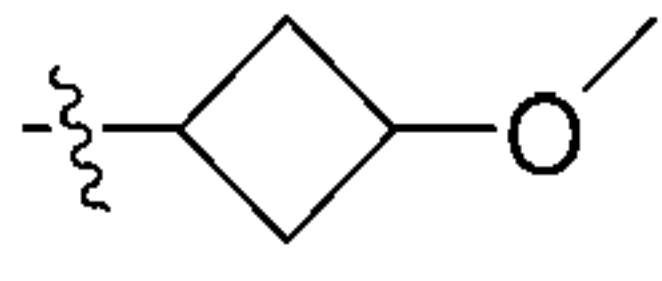


【第7項】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X選自：

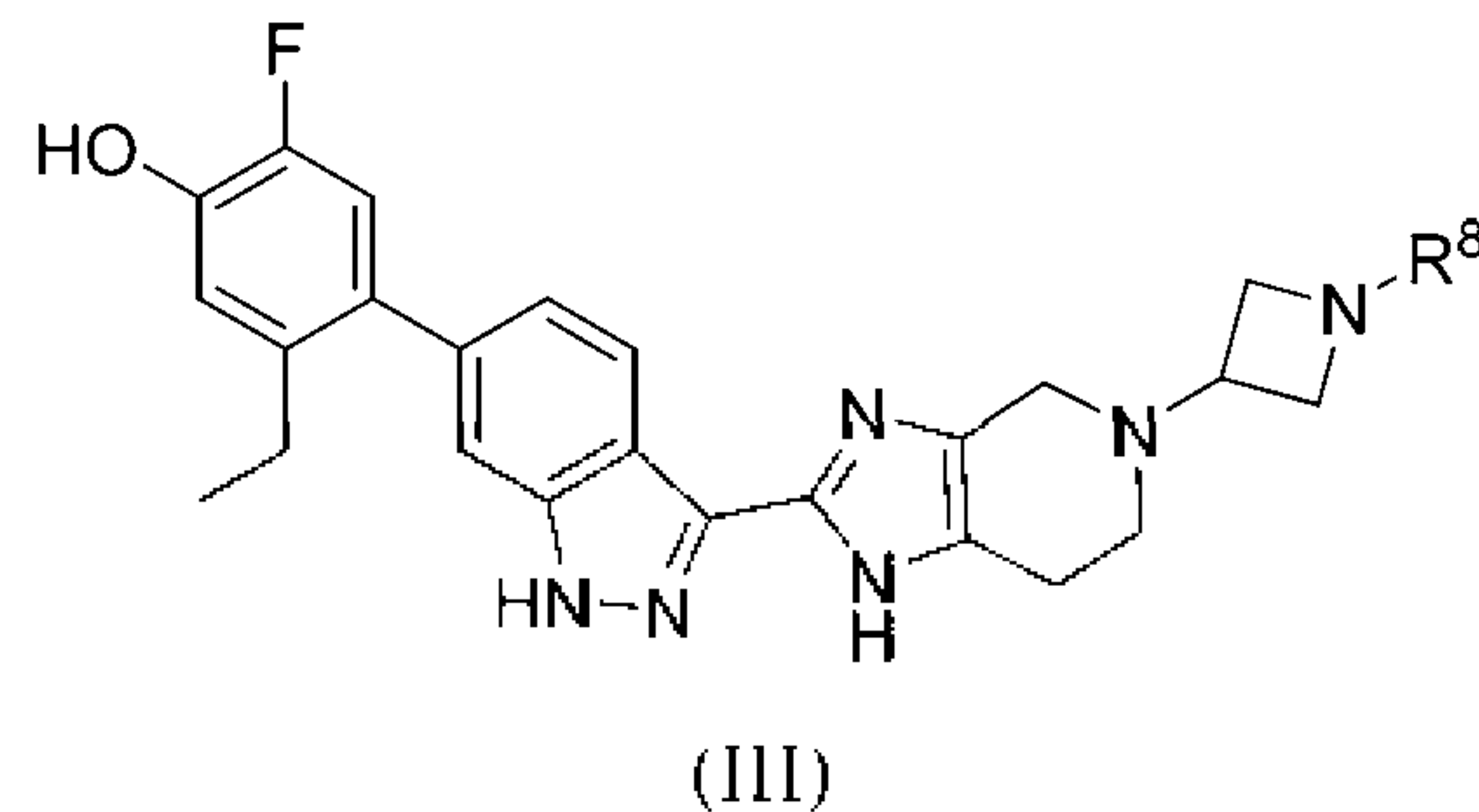


其中：

R^8 選自氫、甲基、 C_{2-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基及 。

【第8項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物為式(III)化合物：

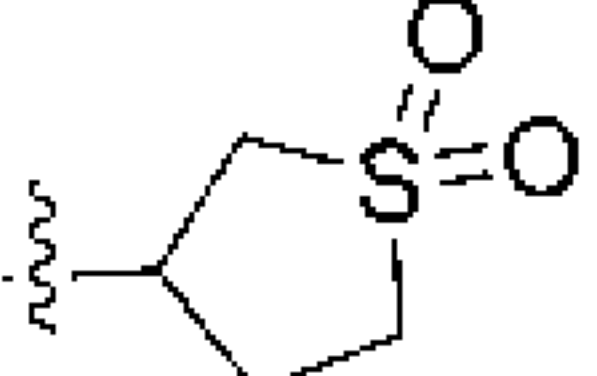
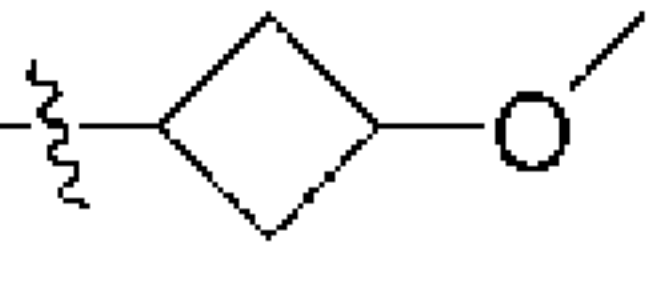


其中 R^8 選自：

- (a) 氫，
- (b) 視情況經 C_{3-6} 環烷基取代之甲基，
- (c) C_{2-4} 烷基，其中 C_{2-4} 烷基視情況經一個選自-OH、-OC₁₋₃烷基、-CN、-SC₁₋₃烷基、 C_{3-4} 環烷基及鹵基之取代基取代，且視情況另外經單一碳原子上一起形成 C_2 伸烷基之兩個取代基取代；
- (d) C_{3-4} 環烷基，其中 C_{3-4} 環烷基視情況經-OH、-CN、-OC₁₋₃烷基或 C_{1-3} 烷基取代，其中 C_{1-3} 烷基視情況經-OC₁₋₃烷基或一個或兩個鹵基取代，
- (e) 氧雜環丁烷基，
- (f) 四氫吡喃基，及
- (g) 四氫噻吩基1,1-二氧化物。

【第9項】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 選自氫、-CH₃、-C₂H₅、異丙基、環丙基、-CH(CH₃)C₂H₅、-(CH₂)₂CN、-

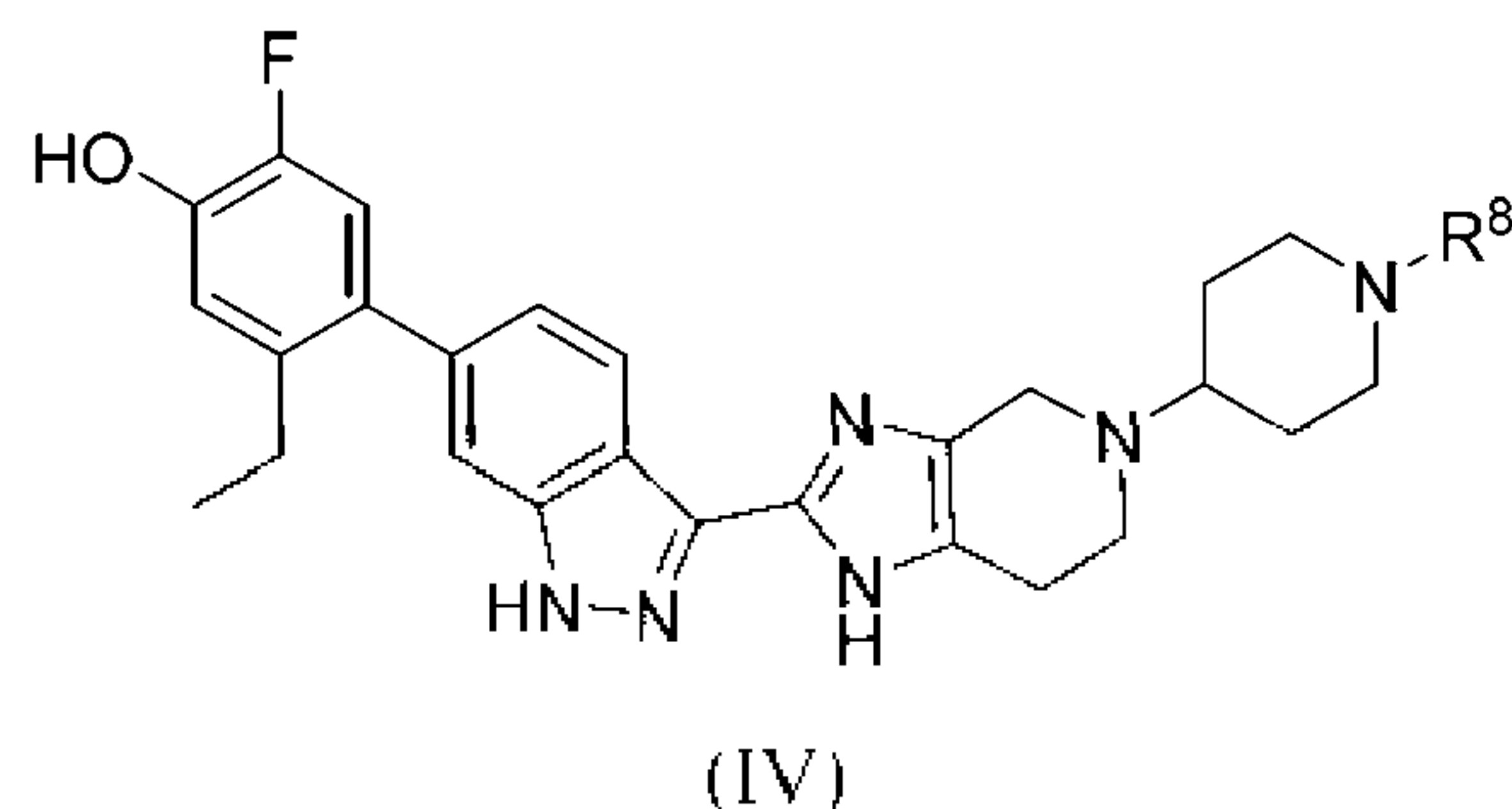
CH₂CH₂F、-CH₂異丙基、-CH₂環丙基、-(CH₂)₂OH、(CH₂)₂₋₃OCH₃、-
(CH₂)₂SCH₃、-(CH₂)₂CH(CH₃)SCH₃、 及 。

【第10項】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁸選自氫、甲基、C₂₋₄烷基及C₃環烷基。

【第11項】

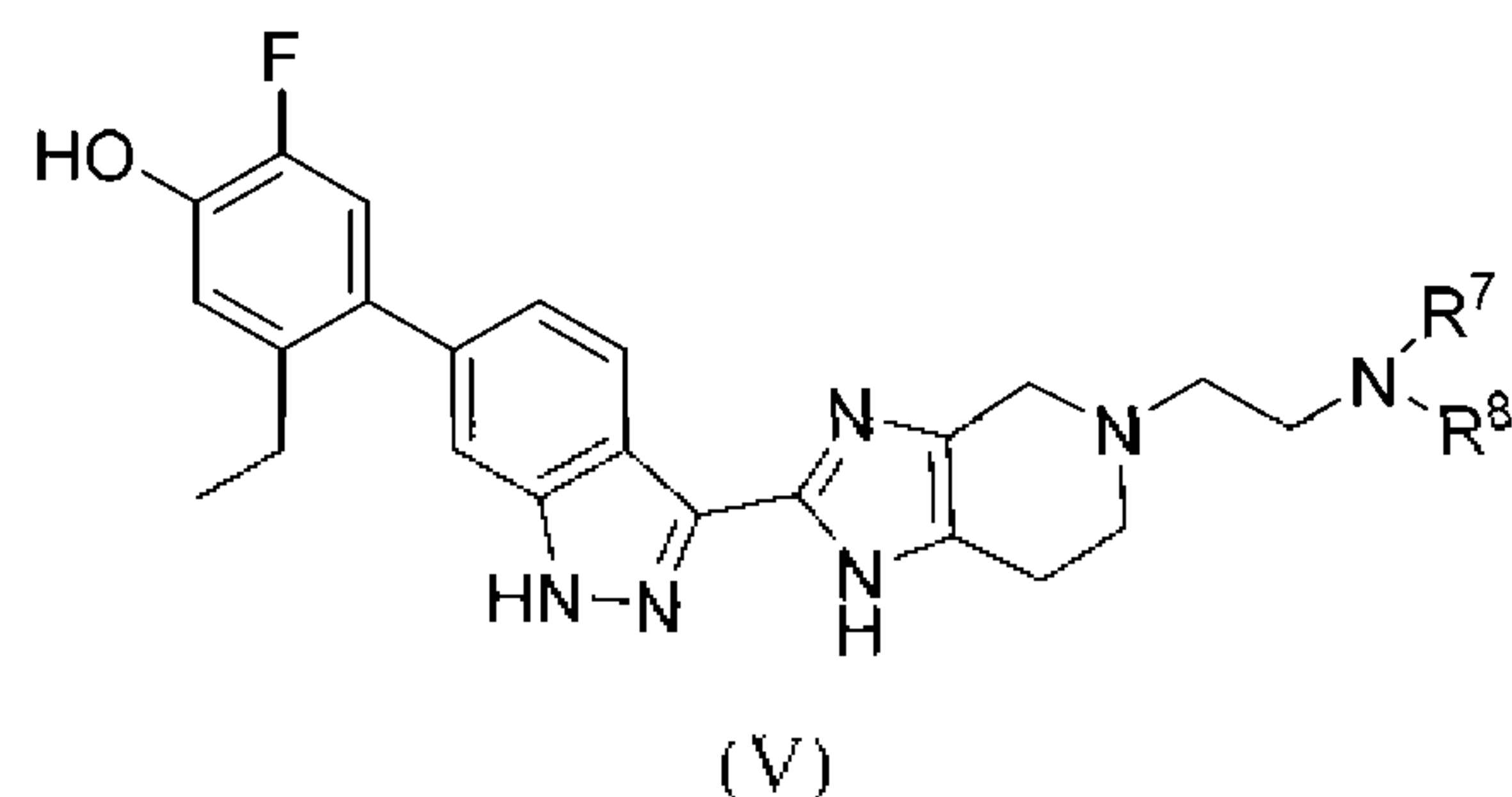
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物為式(IV)化合物：



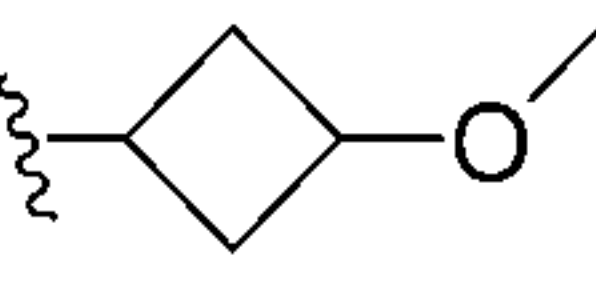
其中R⁸選自氫、甲基、C₂₋₄烷基及C₃₋₄環烷基。

【第12項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物為式(V)化合物：



其中：

R⁷為氫或C₁₋₃烷基且R⁸為甲基、C₂₋₄烷基或 。

【第13項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為選自如下之式(I)化合物：

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

4-(3-(5-(氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

4-(3-(5-(1-(第二丁基)氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

4-(3-(5-(1-環丙基氮雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

4-(3-(5-(2-(二甲基胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-((3-甲氧基環丁基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)苯酚，

5-乙基-4-(3-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-2-氟苯酚，

4-(3-(5-(2-(第二丁基(甲基)胺基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

(*S*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲基)-4,5,6,7-四氫-

1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-呋唑-6-基)苯酚，

4-(3-(5-(3-(二甲基胺基)-2-氟丙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-呋唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚，

(*S*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(嗎啉-3-基甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-呋唑-6-基)苯酚，

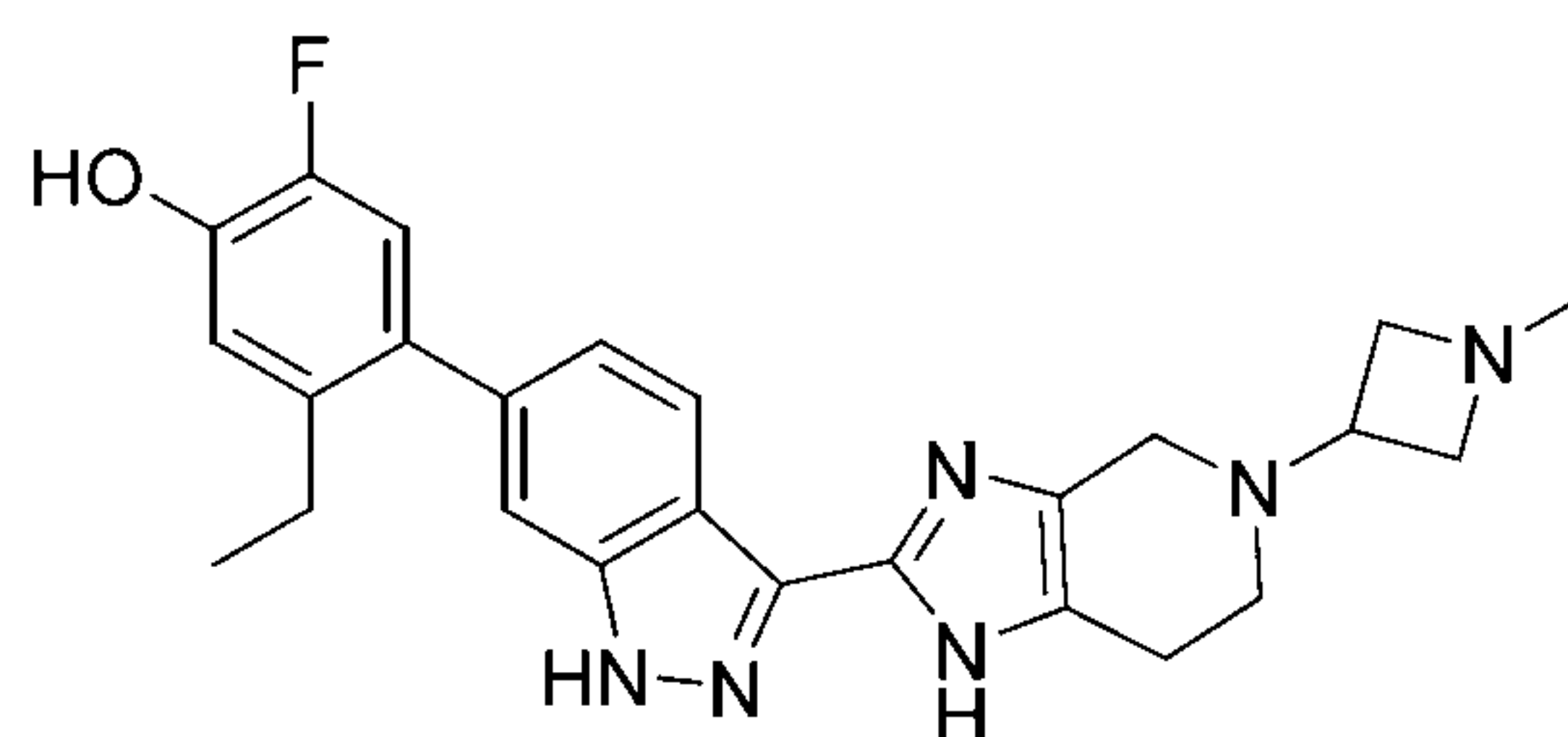
(*R*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(嗎啉-3-基甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-呋唑-6-基)苯酚，

(*S*)-5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-呋唑-6-基)苯酚，

及其醫藥學上可接受之鹽。

【第14項】

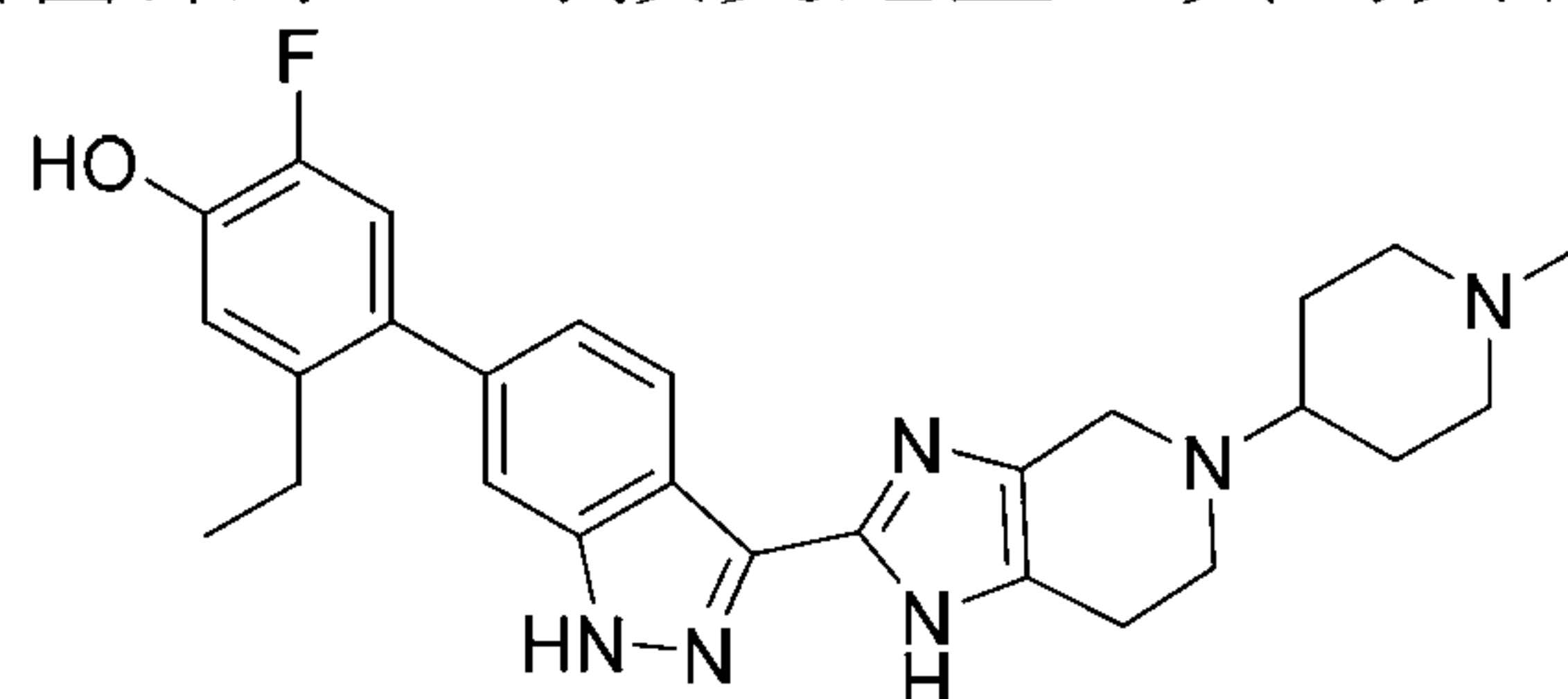
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為具有下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第15項】

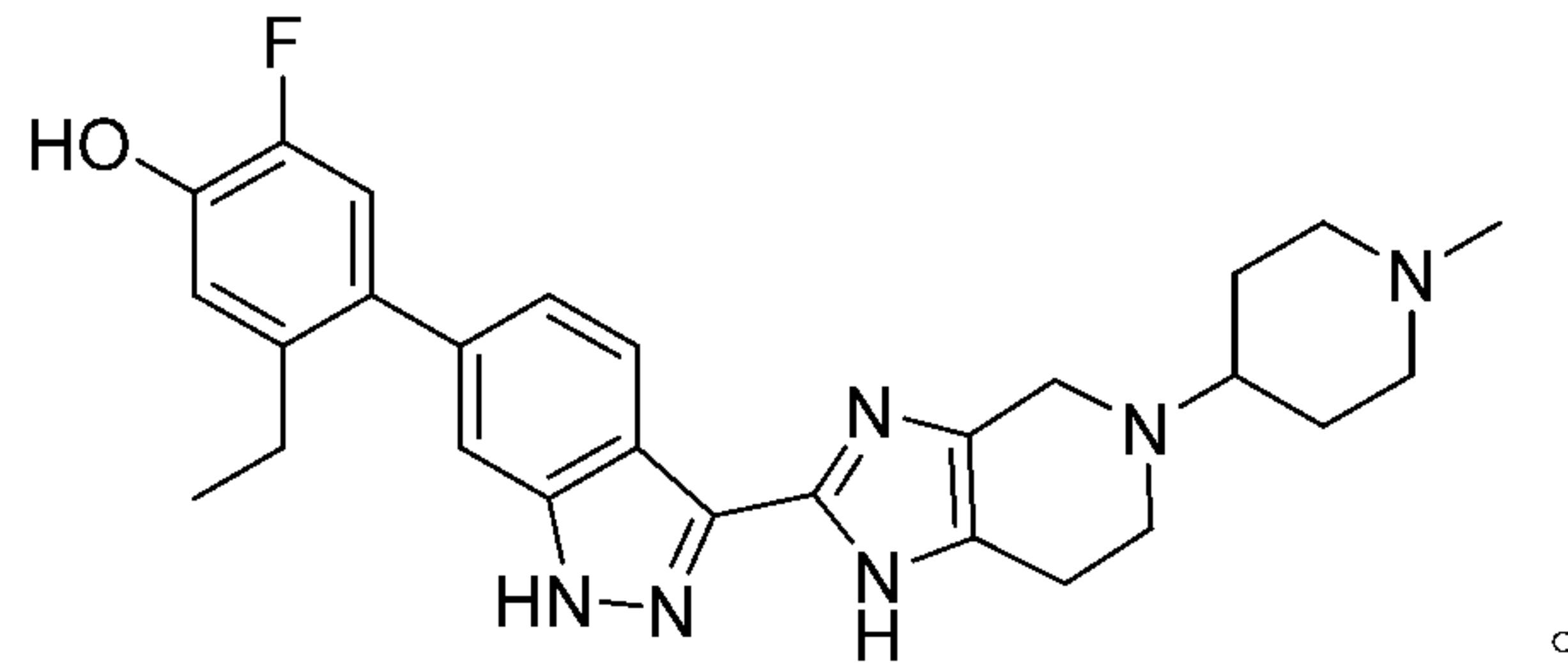
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為具有下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第16項】

如請求項15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為具有下式之化合物：



【第17項】

一種5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-6-基)苯酚之結晶水合物，其中該結晶形式之特徵在於包含2θ值為 6.20 ± 0.20 、 9.58 ± 0.20 、 17.53 ± 0.20 、 19.28 ± 0.20 及 21.51 ± 0.2 之繞射峰的粉末X射線繞射圖案。

【第18項】

如請求項17之結晶水合物，其中該粉末X射線繞射圖案進一步特徵在於具有2θ值選自 10.34 ± 0.20 、 11.54 ± 0.20 、 12.77 ± 0.20 、 13.01 ± 0.20 、 16.94 ± 0.20 、 20.61 ± 0.20 及 22.10 ± 0.20 之兩個或多於兩個另外繞射峰。

【第19項】

如請求項17之結晶水合物，其中該結晶形式之特徵在於峰位置實質上符合圖1中所示圖案的峰位置之粉末X射線繞射圖案。

【第20項】

如請求項17之結晶水合物，其中該結晶形式之特徵在於在 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率下記錄的差示掃描熱量測定跡線，其顯示在 206°C 與 216°C 之間的溫度下吸熱熱流之最大值。

【第21項】

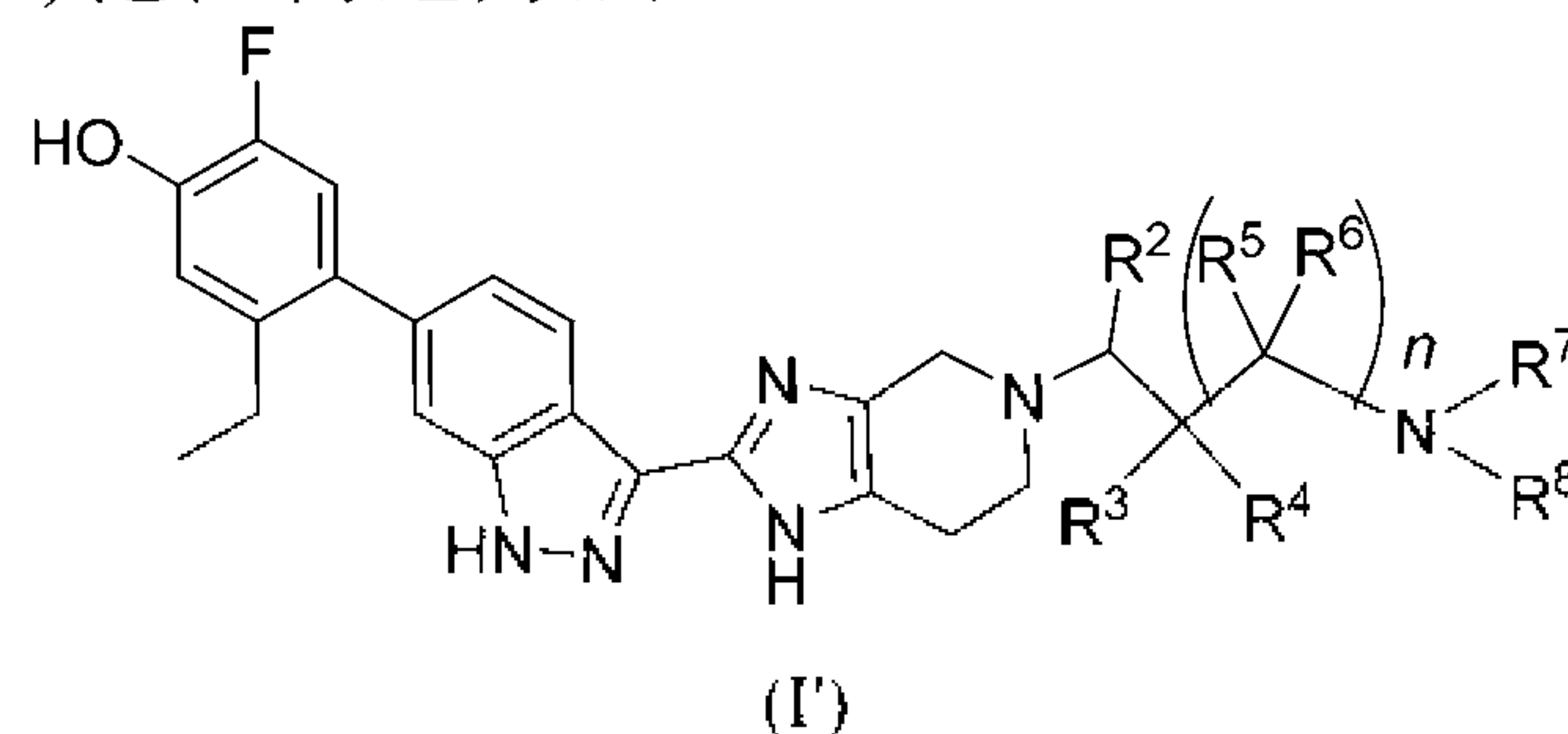
如請求項20之結晶水合物，其中該結晶形式之特徵在於實質上符合圖2中所示之差示掃描熱量測定跡線。

【第22項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項17或18之結晶水合物，及醫藥學上可接受之載劑。

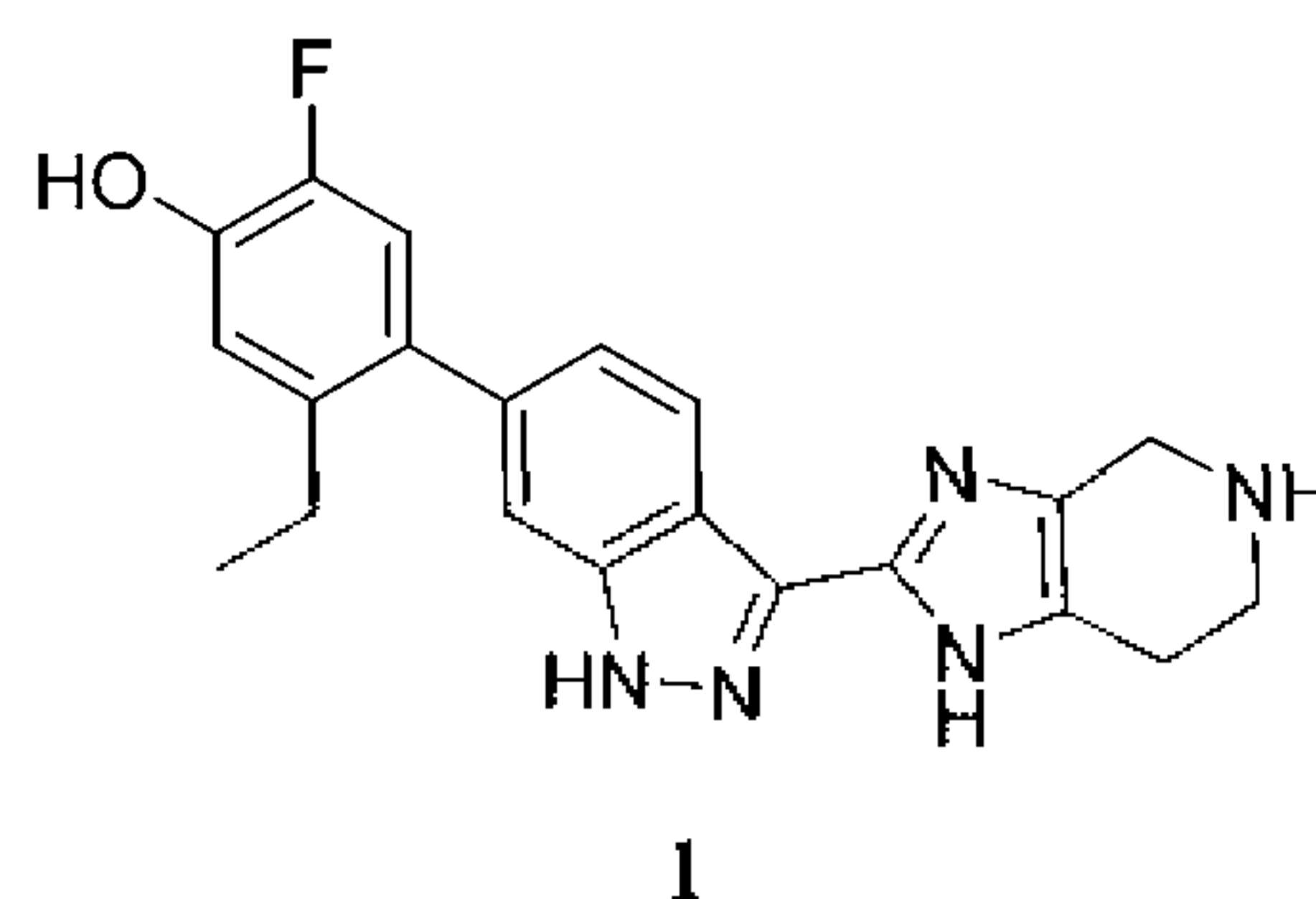
【第23項】

一種製備式(I')化合物之方法：

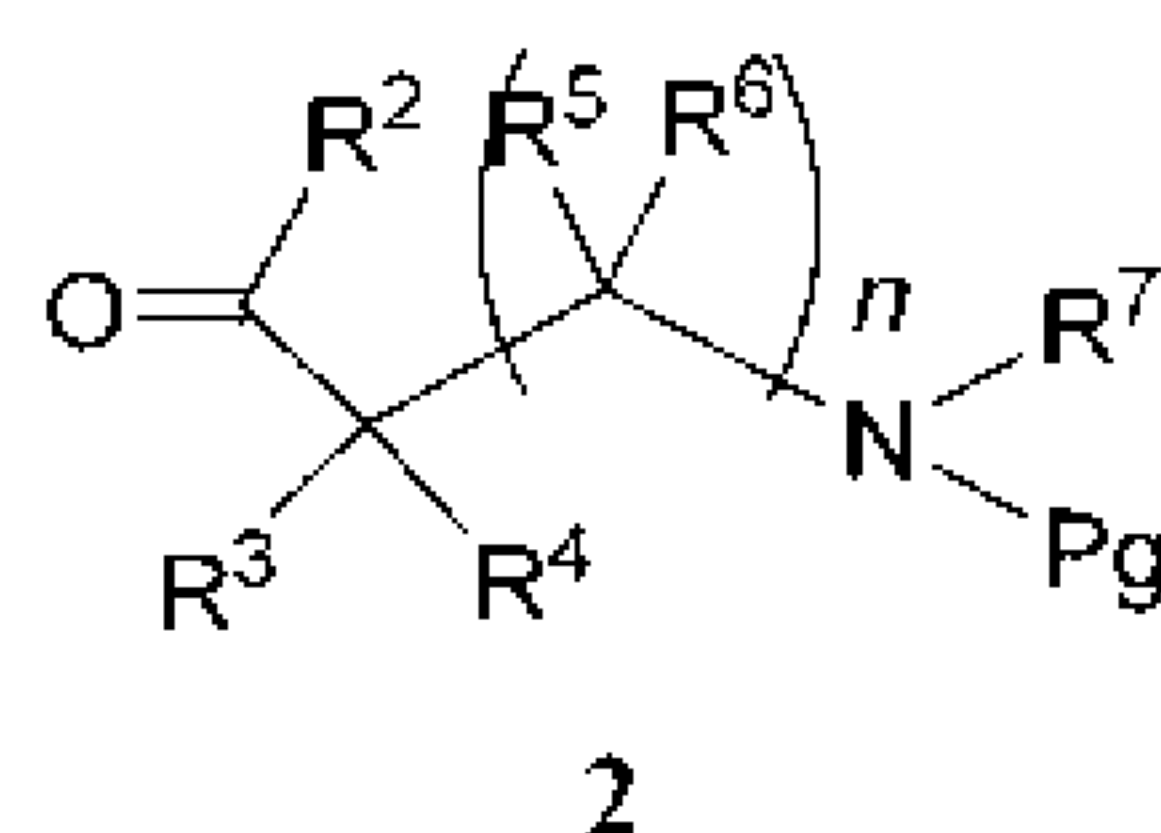


其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 n 如請求項1中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽，該方法包含：

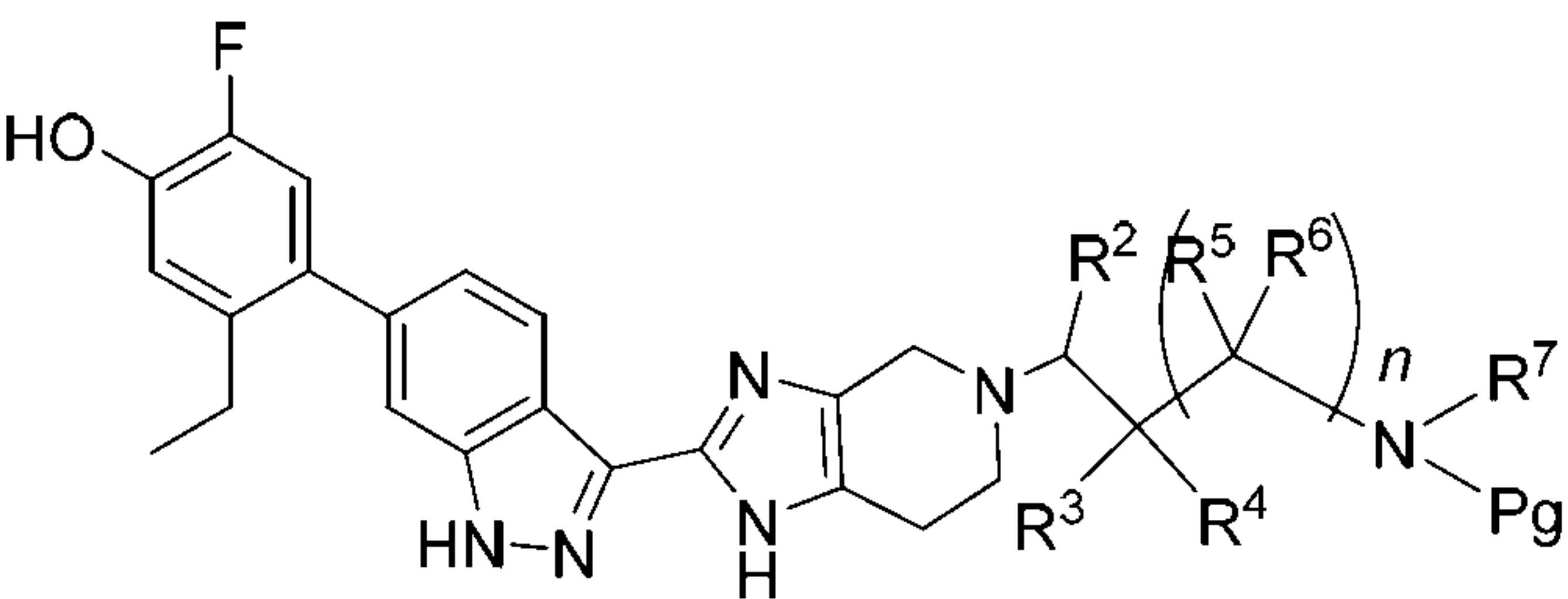
(a)使式1化合物：



與式2化合物反應：

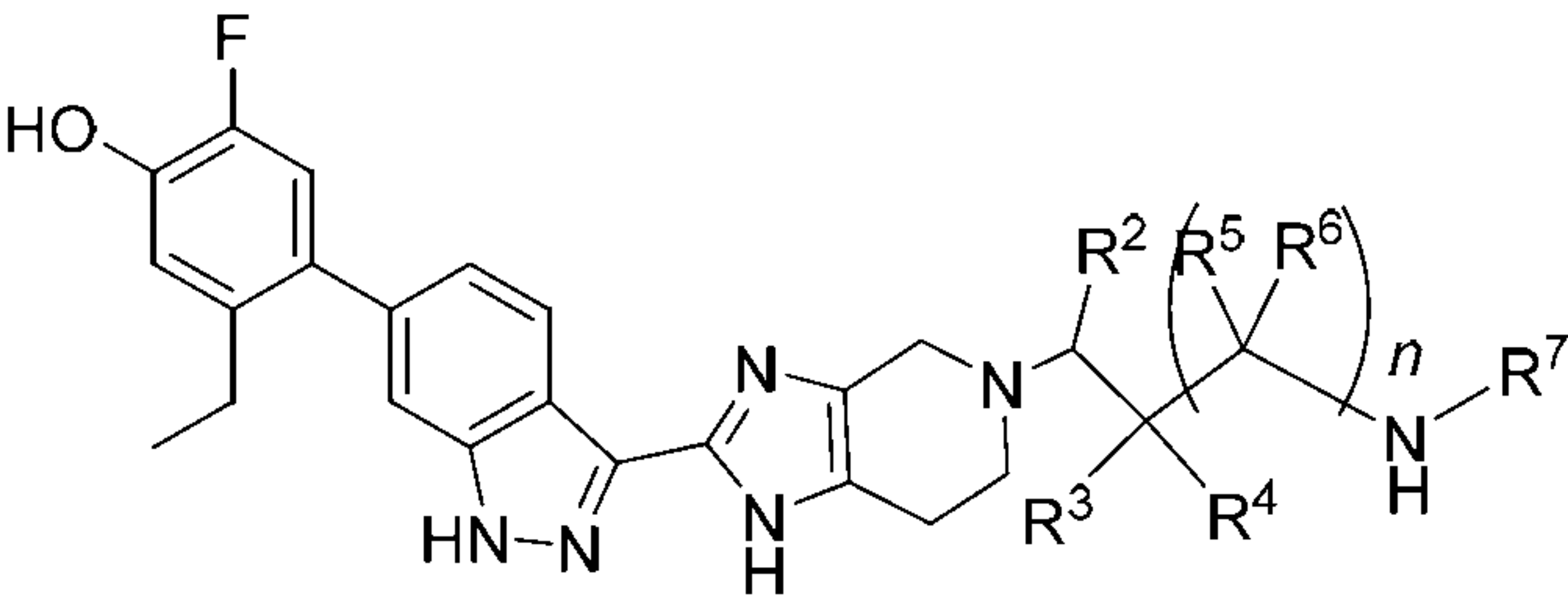


其中Pg為胺基保護基以提供式3之中間物：



3；

(b)將中間物**3**脫除保護基以提供中間物**4**：

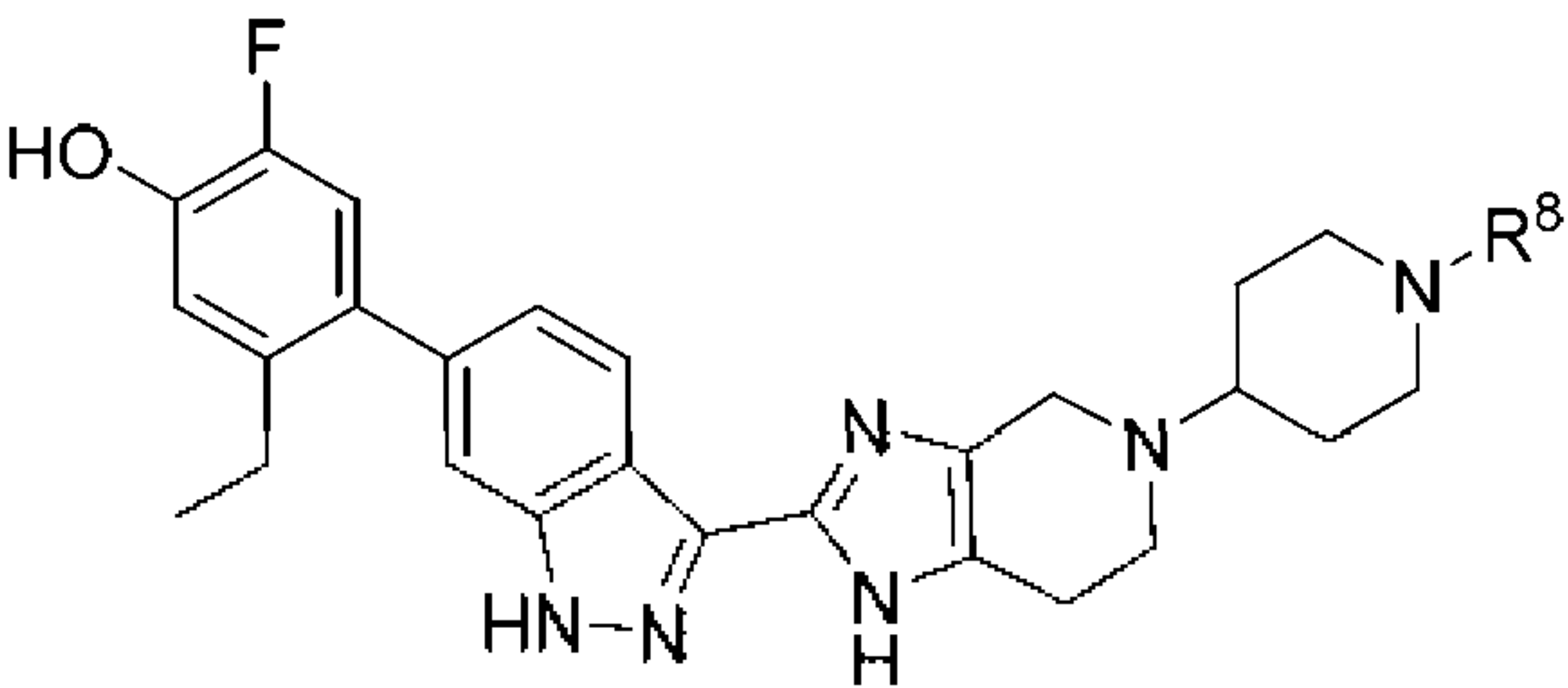


4；

及(c)使中間物**4**與 $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ 反應，其中定義 R^{8a} 及 R^{8b} 使得 $R^{8a}-C(H)-R^{8b}$ 為 R^8 ，以提供式(I')化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

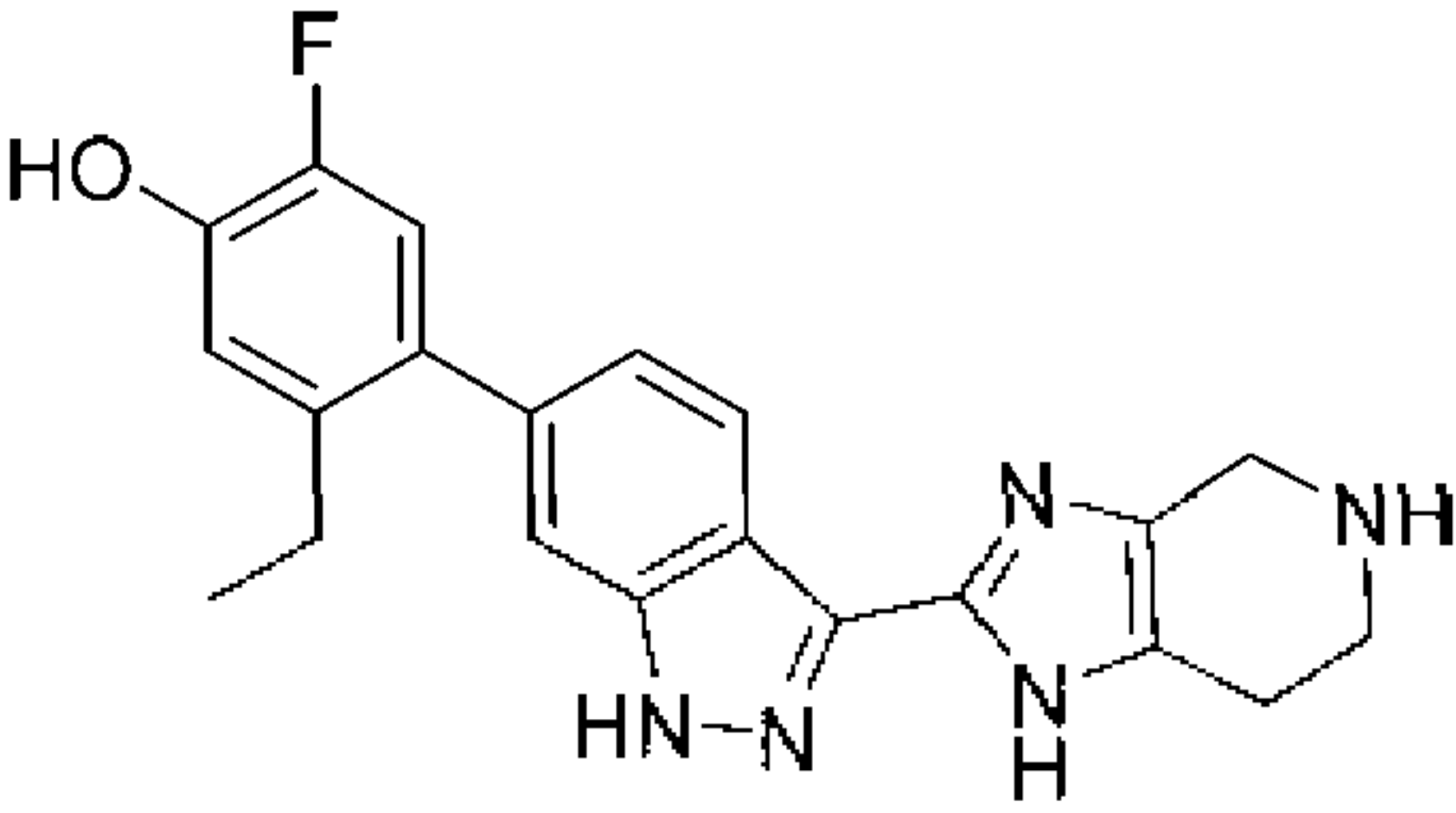
【第24項】

一種製備式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法：



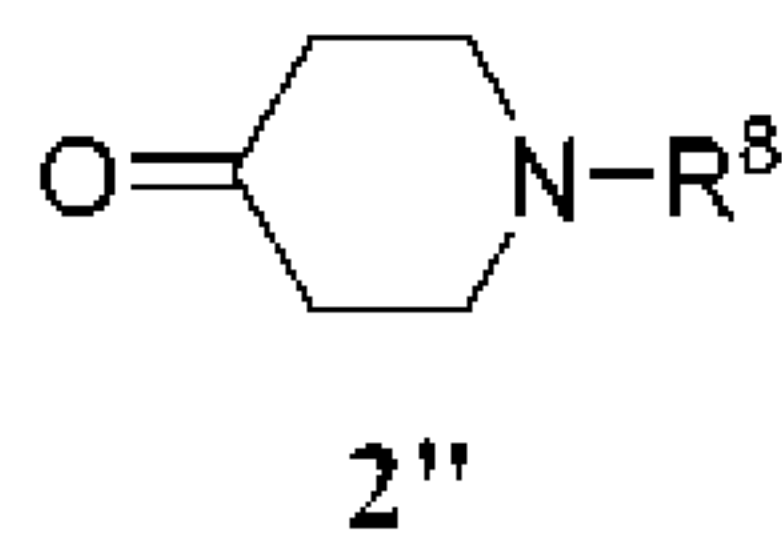
(IV)

其中 R^8 選自氫、甲基、 C_{2-4} 烷基及 C_{3-4} 環烷基，該方法包含使式**1**化合物：



1

與式**2''**化合物反應：



以提供式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第25項】

一種製備5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吲唑-6-基)苯酚之結晶水合物之方法，該方法包含：

(a) 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-1*H*-吲唑-6-基)苯酚之溶劑合物或非晶形式在包括1至30% v/v水以及選自甲醇、四氫呋喃、第三丁醇、乙腈、乙酸異丙酯及丙酮之有機溶劑之稀釋劑中形成漿液；

(b)該漿液在40°C與60°C之間的溫度加熱1小時與2天之間；及

(c)自該漿液分離該結晶水合物。

【第26項】

一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項17或18之結晶水合物之用途，其用於製造供治療哺乳動物之呼吸疾病之藥物。

【第27項】

如請求項26之用途，其中該呼吸疾病為哮喘、慢性阻塞性肺病、囊腫性纖維化、肺炎、特發性肺纖維化、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管炎、氣腫或阻塞性細支氣管炎。

【第28項】

如請求項27之用途，其中該呼吸疾病為慢性阻塞性肺病。

【第29項】

如請求項27之用途，其中該呼吸疾病為哮喘。

【第30項】

如請求項27之用途，其中該呼吸疾病為阻塞性細支氣管炎。

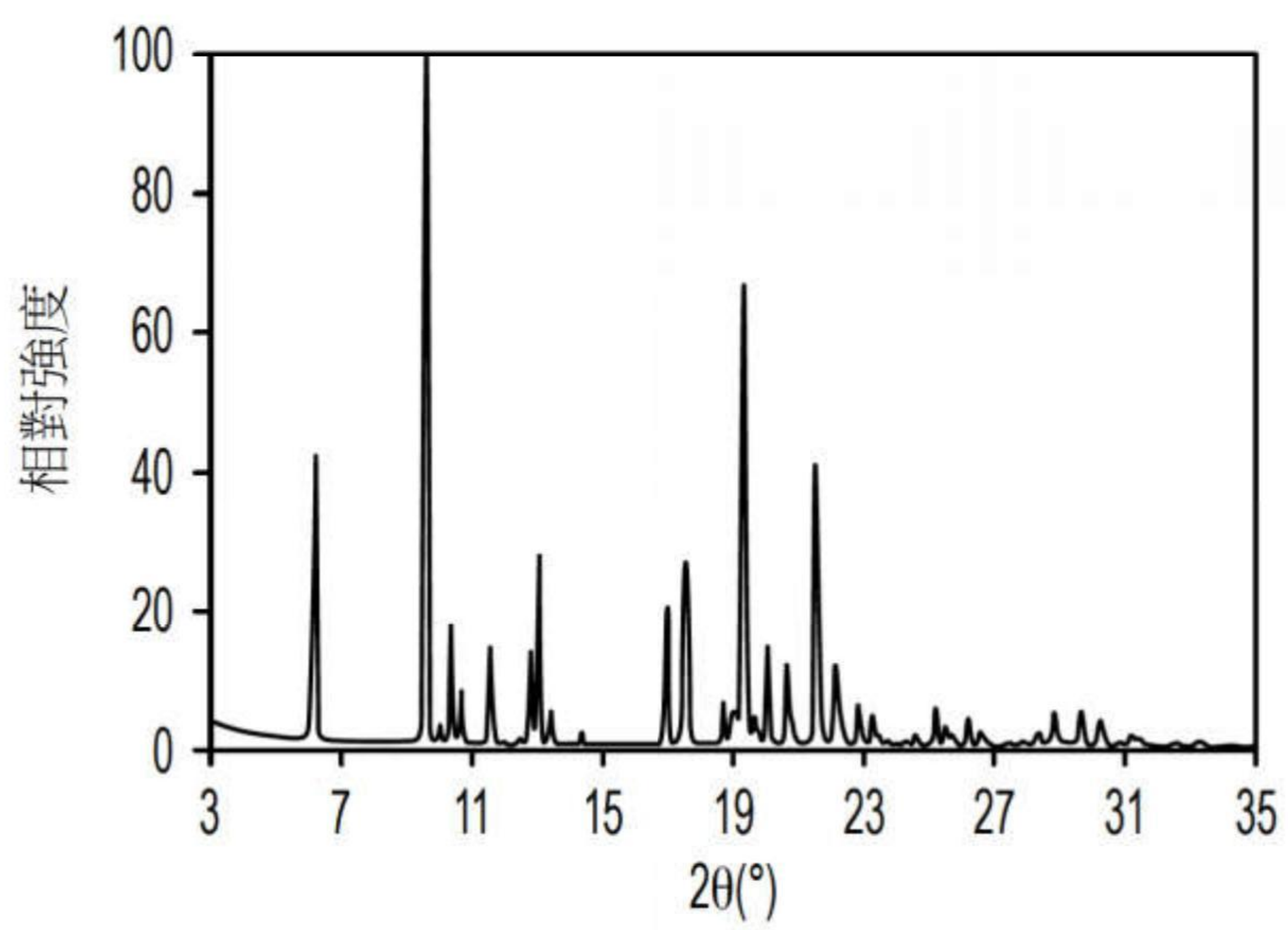
【第31項】

如請求項27之用途，其中該呼吸疾病為急性肺損傷。

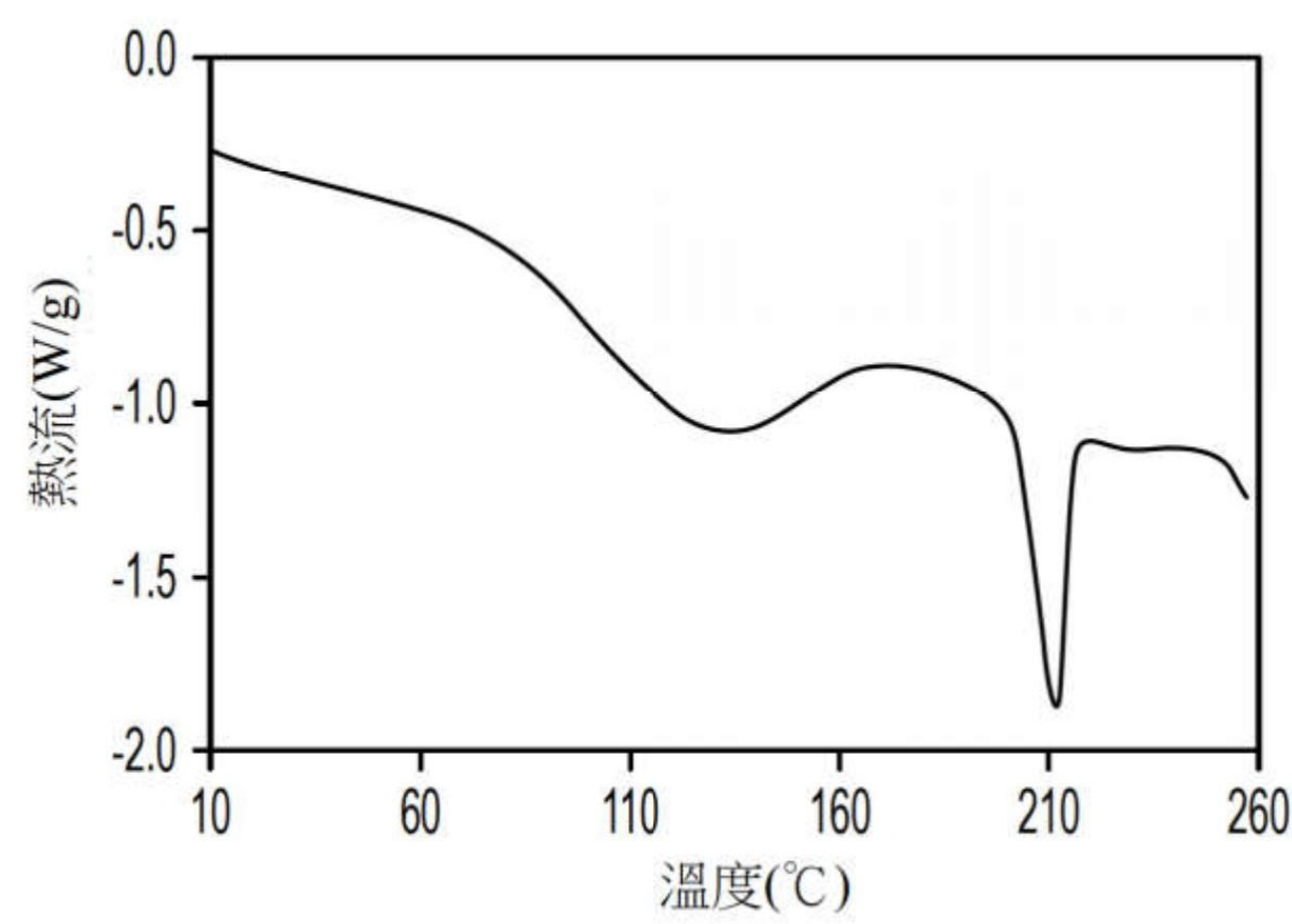
【第32項】

如請求項27之用途，其中該呼吸疾病為急性呼吸窘迫症候群。

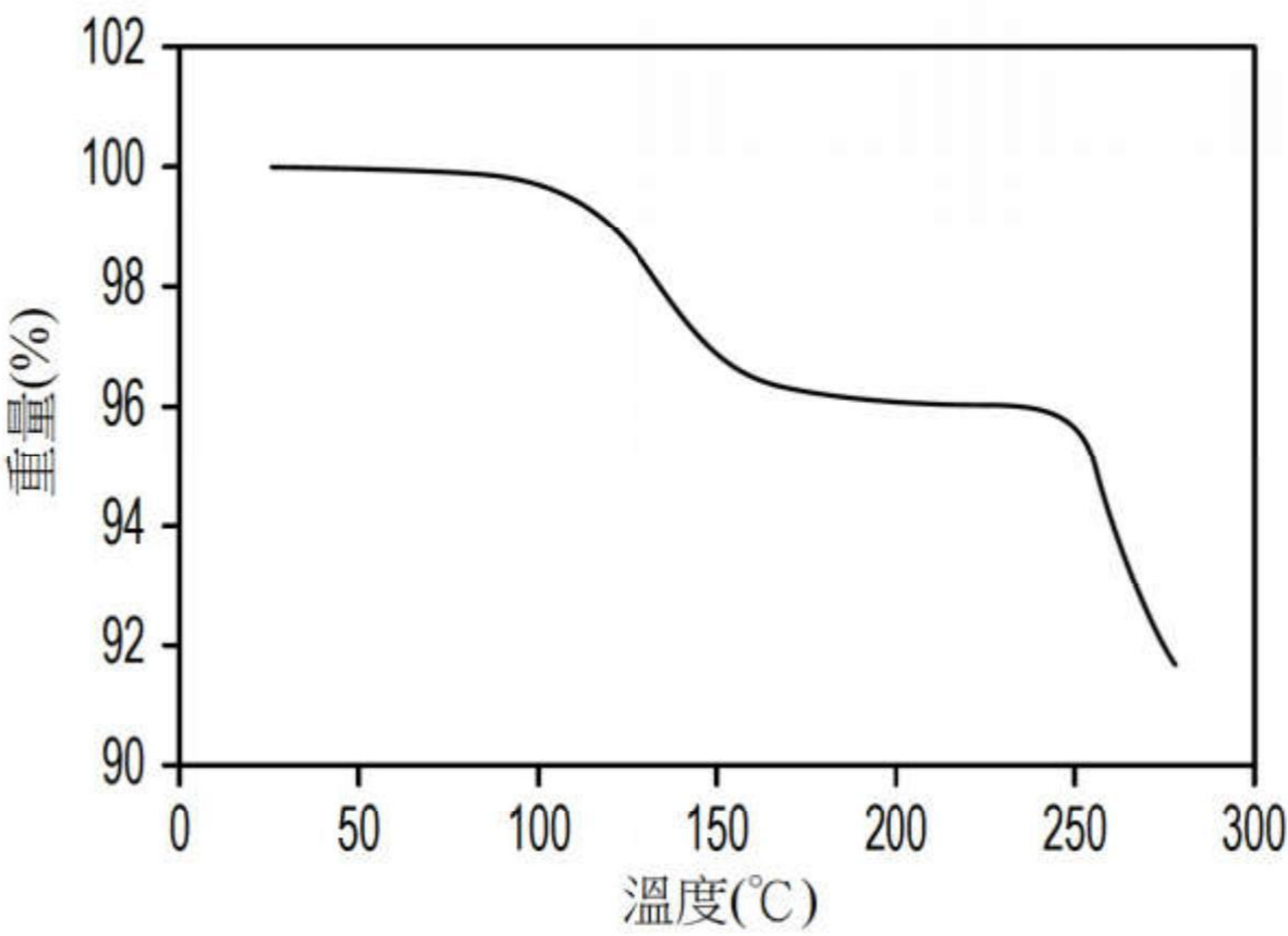
【發明圖式】



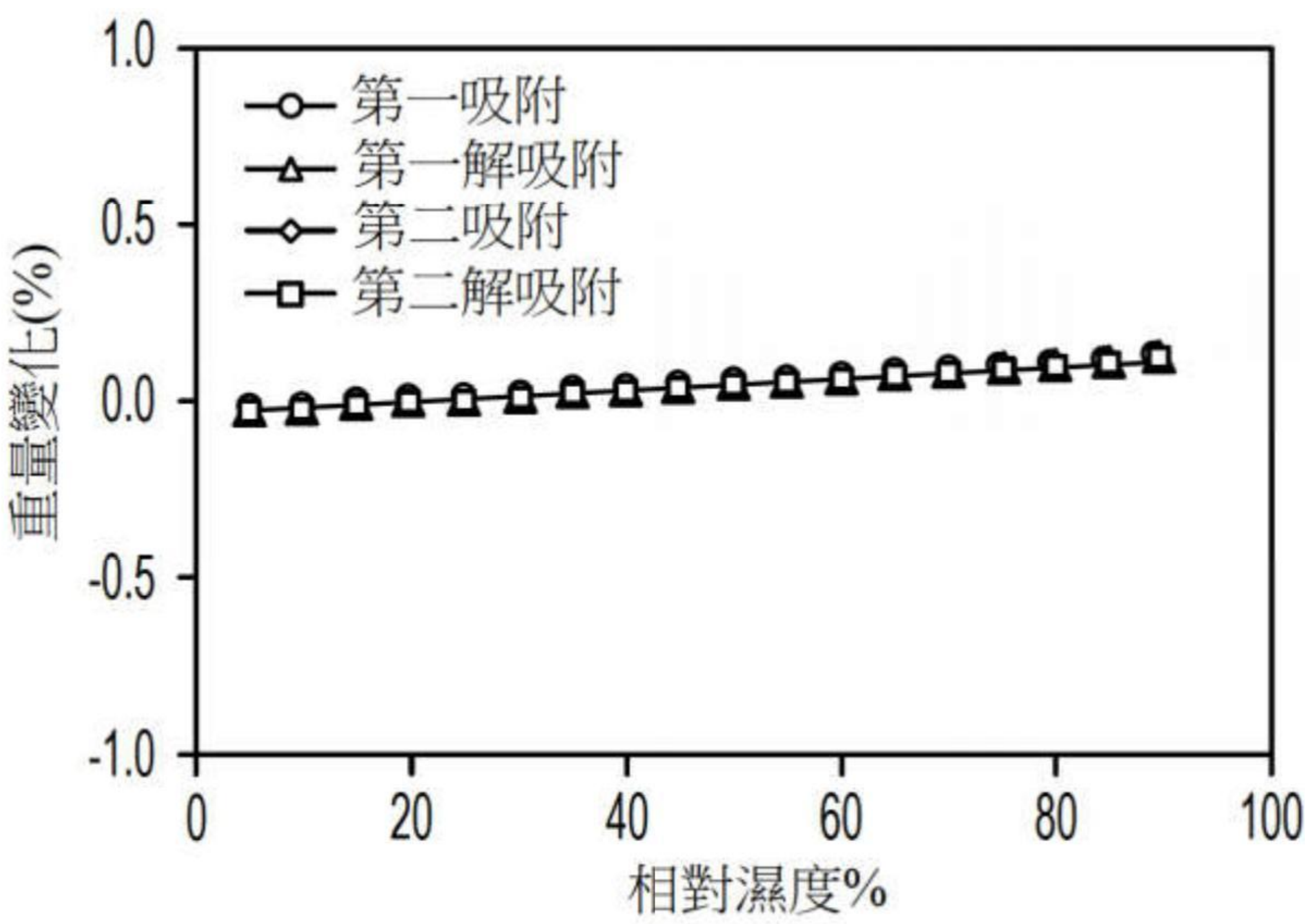
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】