



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201516042 A

(43) 公開日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：103107723

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 06 日

(51) Int. Cl. :

*C07D401/14 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)*

(30) 優先權：2013/03/06 美國

61/773,706

2013/03/11 美國

61/776,260

2013/03/14 美國

61/784,909

(71) 申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時(72) 發明人：寇查 馬特奧 CONZA, MATTEO (CH)；希基 馬加利 HICKEY, MAGALI B.
(US)；侯斯 斯特凡 HORNS, STEFAN (DE)；洛克納 蘇珊娜 LOCHNER,
SUSANNE (DE)

(74) 代理人：林秋琴；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：128 項 圖式數：9 共 83 頁

(54) 名稱

組織胺 H₄ 受體之苯并咪唑-2-基嘧啶調控劑

BENZOIMIDAZOL-2-YL PYRIMIDINE MODULATORS OF THE HISTAMINE H RECEPTOR

(57) 摘要

苯并咪唑-2-基嘧啶、其純化方法以及治療由 H₄ 受體活性所媒介的疾病狀態、失調或症狀(包括過敏、氣喘、自體免疫疾病及瘙癢症)的醫藥組成物和方法。

Benzoimidazol-2-yl pyrimidines, purification methods for the same, and pharmaceutical compositions and methods for the treatment of disease states, disorders, and conditions mediated by H₄ receptor activity, including allergy, asthma, autoimmune diseases, and pruritus.

發明摘要

※ 申請案號：103107723

C07D401/14 (2006.01)

※ 申請日：103.3.6

※IPC 分類：A61K31/506 (2006.01)

【發明名稱】

組織胺H₄受體之苯并咪唑-2-基嘧啶調控劑BENZOIMIDAZOL-2-YL PYRIMIDINE MODULATORS OF THE
HISTAMINE H₄ RECEPTOR

【中文】

苯并咪唑-2-基嘧啶、其純化方法以及治療由 H₄ 受體活性所媒介的疾病狀態、失調或症狀（包括過敏、氣喘、自體免疫疾病及瘙癢症）的醫藥組成物和方法。

【英文】

Benzoimidazol-2-yl pyrimidines, purification methods for the same, and pharmaceutical compositions and methods for the treatment of disease states, disorders, and conditions mediated by H₄ receptor activity, including allergy, asthma, autoimmune diseases, and pruritus.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

組織胺H₄受體之苯并咪唑-2-基嘧啶調控劑

BENZOIMIDAZOL-2-YL PYRIMIDINE MODULATORS OF THE
HISTAMINE H₄ RECEPTOR

【0001】 本專利申請案主張於 2013 年 3 月 6 日提出申請的美國臨時專利申請案 61/773,706、於 2013 年 3 月 11 日提出申請的美國臨時專利申請案 61/776,260 以及於 2013 年 3 月 14 日提出申請的美國臨時專利申請案 61/784,909 之優先權權益。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於某些苯并咪唑-2-基嘧啶、用於該等苯并咪唑-2-基嘧啶之純化方法、含該等苯并咪唑-2-基嘧啶之醫藥組成物、獲得該等苯并咪唑-2-基嘧啶及將該等苯并咪唑-2-基嘧啶使用於治療由組織胺 H₄ 受體活性媒介的疾病狀態、失調及症狀的方法。

【先前技術】

【0003】 組織胺 H₄ 受體(H₄R)是確認的組織胺受體之一(回顧請參見：Fung-Leung, W.-P., et al., *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2004, 5(11), 1174-1183；de Esch, I.J.P., et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 2005, 26(9), 462-469)。該受體存在於骨髓和脾臟中並表達在嗜酸性球、嗜鹼性球、肥大細胞(Liu, C., et al., *Mol. Pharmacol.* 2001, 59(3), 420-426；Morse, K.L., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 296(3), 1058-1066；Hofstra, C.L., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305(3), 1212-1221；Lippert, U., et al., *J. Invest. Dermatol.* 2004, 123(1), 116-123；Voehringer, D., et al., *Immunity* 2004, 20(3), 267-277)、CD8⁺ T 細胞(Gantner, F., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303(1), 300-307)、樹突狀細胞及風濕性關節炎患者的人滑膜細胞(Ikawa, Y., et al., *Biol. Pharm. Bull.* 2005, 28(10), 2016-2018)上。然而，在嗜中性球和單核細胞中的表達較沒有明確的界定(Ling, P., et al., *Br. J.*

Pharmacol. 2004, 142(1), 161-171)。受體表達係至少部分由各種發炎性刺激控制 (Coge, F., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001, 284(2), 301-309; Morse, et al., 2001)，因此支持 H₄ 受體活化會影響發炎性反應。由於其對免疫活性細胞的優先表達，在免疫反應過程中 H₄ 受體係與組織胺的調節功能密切相關。

【0004】 在免疫和自體免疫疾病的上下文中，組織胺的生物活性係與過敏反應及其有害作用例如發炎密切相關。引起發炎反應的事件包括物理刺激（包括創傷）、化學刺激、感染及異物侵入。發炎反應的特徵在於疼痛、溫度升高、發紅、腫脹、功能降低或者上述之組合。

【0005】 肥大細胞去粒化（胞吐作用）釋放組織胺並導致發炎反應，該發炎反應可以初步藉由組織胺調節的丘疹和眩光反應來特性化。各式各樣的免疫刺激（例如過敏原或抗體）和非免疫（例如化學的）刺激可導致肥大細胞的活化、吸引及去粒化。肥大細胞活化啟動了過敏性發炎反應，繼而引起其它進一步促進發炎反應的效應細胞之吸引。已經證實的是，組織胺誘發小鼠肥大細胞的趨化性 (Hofstra, et al., 2003)。使用衍生自 H₄ 受體剔除小鼠的肥大細胞不會出現趨化性。此外，該反應是由 H₄-特異性拮抗劑阻斷，而不是由 H₁、H₂ 或 H₃ 受體拮抗劑阻斷 (Hofstra, et al., 2003; Thurmond, R.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309(1), 404-413)。已經觀察了肥大細胞對組織胺的體內遷移，而且證實為 H₄ 受體相依的 (Thurmond, et al., 2004)。肥大細胞的遷移可能在發現肥大細胞數量增加的過敏性鼻炎和過敏中產生一定的作用 (Kirby, J.G., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136(2), 379-383; Crimi, E., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 144(6), 1282-1286; Amin, K., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162(6), 2295-2301; Gauvreau, G.M., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 161(5), 1473-1478; Kassel, O., et al., Clin. Exp. Allergy 2001, 31(9), 1432-1440)。此外，習知的是在回應過敏原上會有肥大細胞重新分配於鼻黏膜的上皮內襯 (Fokkens,

W.J., et al., *Clin. Exp. Allergy* 1992, 22(7), 701-710; Slater, A., et al., *J. Laryngol. Otol.* 1996, 110, 929-933)。這些結果顯示，肥大細胞的趨化反應是由組織胺 H₄ 受體所媒介。

【0006】 已經證實的是，嗜酸性球可以朝向組織胺趨化 (O'Reilly, M., et al., *J. Recept. Signal Transduction* 2002, 22(1-4), 431-448; Buckland, K.F., et al., *Br. J. Pharmacol.* 2003, 140(6), 1117-1127; Ling et al., 2004)。使用 H₄ 選擇性配體已經證實的是，組織胺誘導的嗜酸性球趨化作用係經由 H₄ 受體媒介的 (Buckland, et al., 2003; Ling et al., 2004)。在組織胺處理之後嗜酸性球上黏附分子 CD11b/CD18 (LFA-1) 和 CD54 (ICAM-1) 的細胞表面表達增加了 (Ling, et al., 2004)。此增加是被 H₄ 受體拮抗劑阻斷但不是被 H₁、H₂ 或 H₃ 受體拮抗劑阻斷。

【0007】 H₄R 也對樹突狀細胞和 T 細胞產生作用。在人類單核細胞衍生的樹突狀細胞中，H₄R 刺激抑制了 IL-12p70 產生，並驅動組織胺媒介的趨化性 (Gutzmer, R., et al., *J. Immunol.* 2005, 174(9), 5224-5232)。H₄ 受體在 CD8⁺ T 細胞中的作用亦被記述。Gantner 等人 (2002) 證實 H₄ 和 H₂ 受體皆控制組織胺誘導的 IL-16 從人類 CD8⁺ T 細胞釋放。IL-16 是在過敏原或組織胺刺激的氣喘之支氣管液中發現的 (Mashikian, V.M., et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, 101 (6, Part 1), 786-792; Krug, N., et al., *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2000, 162(1), 105-111) 而且被認為在 CD4⁺ 細胞遷移中是重要的。在這些細胞類型中受體的活性表示在適應性免疫反應中產生重要的作用，例如那些在自身免疫疾病中的活性。

【0008】 體內 H₄ 受體拮抗劑能夠在酵母聚糖誘導的腹膜炎或胸膜炎模型中阻斷嗜中性球增多 (Takeshita, K., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 307(3), 1072-1078; Thurmond, R., et al., 2004)。此外，H₄ 受體拮抗劑在廣泛使用和充分表徵的結腸炎模型中具有活性 (Varga, C., et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 522(1-3), 130-138)。這些結果支持 H₄ 受體拮抗劑具有體內抗發炎能力的結論。

【0009】 組織胺的另一個生理作用是作為癢的調節劑，而且 H₁ 受體拮抗劑在臨床上並非完全有效。近來，H₄ 受體也已經涉及組織胺誘導的小鼠搔抓 (Bell, J.K., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142(2), 374-380)。組織胺的作用可以被 H₄ 拮抗劑阻斷。這些結果支持 H₄ 受體參與組織胺誘導的瘙癢以及 H₄ 受體拮抗劑將因此在治療瘙癢中具有積極作用的假設。

【0010】 H₄ 受體的調節控制了發炎介質的釋放並抑制白血球的吸引，從而提供了防止及/或治療 H₄ 媒介的疾病和症狀（包括諸如發炎的過敏性反應之有害作用）的能力。依據本發明的化合物具有 H₄ 受體調節性質。依據本發明的化合物具有抑制白血球吸引之性質。依據本發明的化合物具有抗發炎性質。

【0011】 在發炎主題上的教科書之實例包括：Gallin, J.I.; Snyderman, R., *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999；Stvrtinova, V., et al., *Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases* (醫學生教科書)；Academic Press: New York, 1995；Cecil; et al. *Textbook Of Medicine*, 18th ed.; W.B. Saunders Co., 1988；以及斯特德曼的醫學詞典 (Stedman's Medical Dictionary)。

【0012】 在發炎和與發炎相關的症狀上的背景及回顧資料可以在諸如以下的文章中找到：Nathan, C., *Nature* 2002, 420(6917), 846-852；Tracey, K.J., *Nature* 2002, 420(6917), 853-859；Coussens, L.M., et al., *Nature* 2002, 420(6917), 860-867；Libby, P., *Nature* 2002, 420, 868-874；Benoist, C., et al., *Nature* 2002, 420(6917), 875-878；Weiner, H.L., et al., *Nature* 2002, 420(6917), 879-884；Cohen, J., *Nature* 2002, 420(6917), 885-891；Steinberg, D., *Nature Med.* 2002, 8(11), 1211-1217。

【0013】 因此，依據本發明的小分子組織胺 H₄ 受體調節劑控制了發炎介質的釋放並抑制白血球吸引，而且可以用於治療各種病因的發炎，包括下列症狀和疾病：發炎性失調、過敏性失調、皮膚

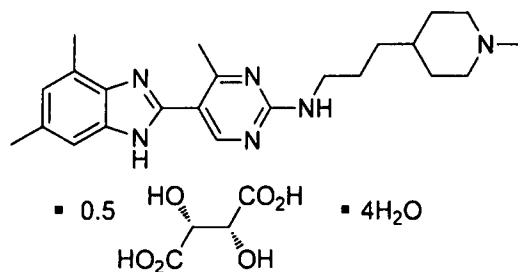
性失調、自體免疫疾病、淋巴性失調、瘙癢症及免疫缺陷失調。由組織胺 H₄ 受體活性媒介的疾病、失調及症狀包括本文所指的那些。

【0014】 組織胺 H₄ 受體調節劑已被描述於例如：美國專利第 7,432,378 號、美國專利第 7,507,737 號、美國專利第 8,343,989 號、美國專利申請案公開 2009/0137608、美國專利申請案 13/676,595(美國專利第 8,598,189 號)、美國專利第 8,309,720 號、美國專利申請案 13/663,233、以及美國專利申請案公開 2011/0076324，將上述所有專利案以引用方式併入本文中。組織胺 H₄ 受體調節劑也已被描述於例如美國專利申請案公開 2010/0029942、美國專利申請案公開 2012/0184740、美國專利申請案公開 2012/0178932 以及 WO2010/002777。然而，仍然需要具有理想醫藥性質的組織胺 H₄ 受體調節劑。

【0015】 至於這樣的調節劑的具體形式，起初處於游離鹼形式的活性醫藥成分時常被轉化為它們的鹽形式，以改善它們的某些醫藥性質。通常有複數種可從足夠鹼性的化合物製成的鹽，此為本申請案中描述的化合物的情況。至於特定的鹽、該鹽之特定溶劑合物（若有的話）以及其溶劑化物的溶解程度將造成某些所需的醫藥性質改良時常是不可預測的。這已在例如 WO2012/060590 中被確認，WO2012/060590 中除其他之外還陳述的是「對於藥物性質（包括藥物穩定性、吸濕性等）的改良，一般沒有例如水合物優於脫水物或脫水物優於水合物的傾向」，以及醫藥性質的最適化係在個別情況的基礎上進行。物理醫藥性質，例如吸濕性、結晶度、熔點、溶解度、溶解速率及雜質分離能力會呈現可預測性的挑戰。此外，為活性醫藥化合物的理想配方識別最佳呈現這樣的性質的相同化合物之特定形式在某些情況下會很難完成。由於本技術領域中具有通常知識之人士關於這些種性質將能夠預期到的這些限制，以及它們在製藥工業的某些方面中發揮的作用，仍然存在尋找某些具有改良性質的醫藥化合物之特定形式的需求，例如以上說明性列出的那些。

【發明內容】

【0016】 本發明係關於一種如以下結構式所示的水合半酒石酸苯并咪唑-2-基嘧啶及其使用、獲得和純化方法。



【0017】 本發明亦關於一種相同的苯并咪唑-2-基嘧啶之反丁烯二酸鹽及磷酸鹽。

【0018】 在進一步的態樣中，本發明係關於各包含有效量的至少一上述化合物的醫藥組成物。

【0019】 在另一個態樣中，本發明係針對一種治療患有或被診斷患有由組織胺 H_4 受體活性媒介的疾病、失調或病況的對象之方法，包含向需要該治療的對象投予有效量的至少一上述化合物或其醫藥上可接受的鹽、醫藥上可接受的前藥、或該化合物之醫藥上活性的代謝物。在發明方法的某些較佳實施例中，該疾病、失調或病況為發炎。本文中的發炎是指由於組織胺釋放的結果所發展出的回應，該組織胺釋放又被至少一刺激引起。該刺激的實例為免疫性刺激及非免疫性刺激。

【0020】 在另一個態樣中，本發明係針對一種用於調節組織胺 H_4 受體活性的方法，包含使組織胺 H_4 受體曝露於有效量的至少一上述化合物。

【0021】 在另一個態樣中，本發明係針對製作（包括純化）上述化合物。

【0022】 從以下的詳細描述及本發明的實施方式，本發明另外的實施例、特徵及優點將是顯而易見的。

【圖式簡單說明】

【0023】

- 圖 1 化合物 2.2 之粉末 X 射線繞射 (XRD) 數據圖。
- 圖 2 化合物 2 和 3 之雜質分離數據圖比較 (亦參見實例 5)。
- 圖 3 化合物 2.1 和 3 之雜質分離數據圖比較 (亦參見實例 7)。
- 圖 4 化合物 3 之 XRD 數據圖。
- 圖 5 化合物 2 和 4 之雜質分離數據圖比較 (亦參見實例 9)。
- 圖 6 化合物 2.1 之示差掃描熱量測定(DSC)和熱重分析(TGA)。
- 圖 7 化合物 3 之 DSC 和 TGA。
- 圖 8 化合物 2.2 之 DSC 和 TGA。
- 圖 9 化合物 2.1、2.2 及 3 之 XRD 數據圖。

【實施方式】

【0024】 本文所使用的術語「包括」、「含有」及「包含」係以其開放的、非限制性的意義使用。

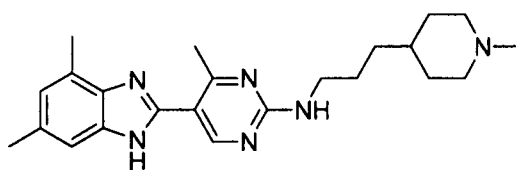
【0025】 除非特別限制於特定的使用情況，否則術語「低的烷基」或「低烷基」係指在鏈中具有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基。烷基的實例包括甲基 (Me)、乙基 (Et)、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基 (tBU)、戊基、異戊基、三級戊基、己基、異己基以及鑑於本技術領域中的一般技藝和本文提供的教示將被視為等同於前述實例中之任一者的基團。「C₁₋₄ 烷基」係指在鏈中具有 1 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基。

【0026】 本文給出的任何分子式還意圖表示未標記形式以及同位素標記形式的這些化合物。同位素標記的化合物具有本文所給出的分子式所描述的結構，不同之處在於一或更多個原子被具有選定原子量或質量數的原子取代。可以被併入本發明化合物的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘的同位素，例如分別為 ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl 以及 ¹²⁵I。此類同位素標記的化合物可用於代謝研究 (較佳使用 ¹⁴C)、反應動力學研究 (使用例如 ²H 或 ³H)、檢測或攝像技術 [例如正電子發射斷層攝影 (PET) 或單光子發射計算的斷層攝影 (SPECT)]，包括藥物或基質組織分佈化驗或患者的放射治療。特別

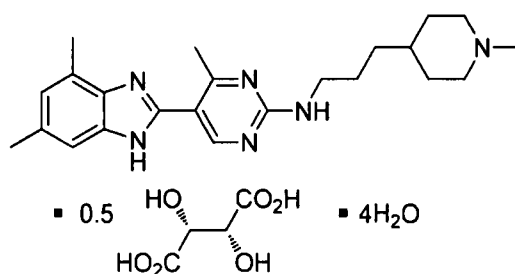
的是， ^{18}F 或 ^{11}C 標記的化合物用於 PET 或 SPECT 研究可以是特別較佳的。此外，使用諸如氘（即 ^2H ）的較重同位素取代可以得到由較大的代謝穩定性帶來的某些治療優勢，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。本發明的同位素標記化合物及其前藥通常可以藉由進行流程中或實例中揭示的程序以及下述藉由使用立即可得的同位素標記試劑來取代非同位素標記試劑的製備方法來製備。

【0027】 當指稱任何本文給出的分子式時，從列出的可能物種中為指定的變數選擇的特定基團並非意圖為別處出現的變數界定相同的物種選擇。換言之，當變數在相同的分子式中出現一次以上時，從指定列示中選擇的物種係獨立於為該分子式中別處的另一變數所選擇的物種，除非另有說明。

【0028】 化合物 2 具有例如美國專利第 7,507,737 號、美國專利第 8,343,989 號、美國申請案公開 US2009/0137608 及美國申請案 13/676,595（美國專利第 8,598,189 號）中所描述的 H_4 受體調節劑活性，所有這些美國專利案皆以引用方式併入本文中：



2



3

【0029】 在本發明的上下文中已經發現的是，化合物 2 的半酒石酸四水合物（在本文中稱為化合物 3）具有改良的理想物理藥物

性質，這使得化合物 3 成為更適合用於預防或治療由 H₄ 受體活性媒介的病況、疾病或失調的化學實體。藥物中的雜質是在活性藥物成分合成之後仍存在的無用化學品，是在配方過程中或當活性藥物成分（無論是否配製成藥品）熟成為藥品時發展出的。藥物雜質的控制對製藥業是重要的問題。已經發現的是，化合物 3 具有的雜質分離性質賦予自身改良的物理藥物性質，因為化合物 3 的合成允許更有效地去除雜質及/或去除雜質到使得以其他方式將需要更費勞力的純化製程的程度。

【0030】 化合物 3 可被投予以治療發炎。發炎可能與各種疾病、失調或症狀相關，例如發炎性失調、過敏性失調、皮膚性失調、自體免疫疾病、淋巴性失調及免疫缺陷失調，包括以下給出的更具體症狀和疾病。關於發炎的發作和發展，發炎性疾病或發炎媒介的疾病或症狀包括但不限於急性發炎、過敏性發炎及慢性發炎。

【0031】 可用依據本發明的組織胺 H₄ 受體調節劑治療的說明性發炎類型包括由於或與複數個症狀中之任一者相關的發炎，該等症狀例如過敏、氣喘、嗜伊紅血球增多性氣喘、乾眼症、慢性阻塞性肺部疾病（COPD）、動脈粥狀硬化症、類風濕性關節炎、多發性硬化症、發炎性腸疾（包括結腸炎、克羅恩病及潰瘍性結腸炎）、牛皮癬、瘙癢症、皮膚發癢、異位性皮膚炎、蕁麻疹（亦習知為蕁麻疹（hives））、眼睛發炎、結膜炎、鼻息肉、過敏性鼻炎、鼻癢、寄生性或真菌性傳染（例如虱子、疥瘡、游泳癢、股癬、香港腳）、化膿性汗腺炎、惡性腫瘤如淋巴瘤（例如霍奇金氏病）、黃疸，紅血球增多症、點狀掌蹠角化病，甲狀腺疾病/甲狀旁腺功能亢進、糖尿病、水痘、缺鐵性貧血、精神疾病、藥物引起的癢（如過敏、光照性皮膚炎、嗎啡、鴉片製劑、氯喹）；膽汁淤積；妊娠相關的癢（如生產膽汁淤積症、瘙癢性蕁麻疹斑與妊娠斑、妊娠性類天皰瘡）；乾燥症（亦習知為乾性皮膚）、曬傷、頭皮屑、結痂/疤痕、蚊蟲叮咬、毒藤/橡木、痔瘡、接觸性皮膚炎、老年相關的癢、與透析相關的癢、硬皮病、自體免疫性甲狀腺疾病、免疫媒介的（亦習知為第 1 型）

糖尿病和狼瘡，其特徵在於在疾病的某些階段的過度或長期發炎。其他導致發炎的自體免疫疾病包括重症肌無力、自體免疫性神經病變例如格林-巴利、自體免疫性葡萄膜炎、自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫性血小板減少症、顛動脈炎、抗磷脂症候群、血管炎例如韋格納氏肉芽腫病、貝切特氏病、皰疹樣皮炎、尋常型天皰瘡、白斑病、原發性膽汁性硬化、自體免疫性肝炎、自體免疫性卵巢炎和睪丸炎、腎上腺的自體免疫疾病、多發性肌炎、皮肌炎、脊椎關節病例如關節黏連性脊椎炎、休格倫氏症候群和瘙癢。

【0032】 瘙癢包括過敏性皮膚疾病症候群（例如過敏性皮膚炎和蕁麻疹）及其它代謝失調（例如慢性腎衰竭、肝膽汁淤積及糖尿病）。

【0033】 還可以投予化合物 3 來治療情感障礙（包括但不限於重鬱症、雙極性障礙、抗治療重鬱症及抗治療雙極性障礙）、焦慮症（包括但不限於廣泛性焦慮症、社交恐懼症及創傷後精神壓力障礙）。

【0034】 化合物 3 也可與長效 β 致效劑一起投予，以協同方式作用來在氣喘的治療中改善肺功能和氣喘。

【0035】 在另一個實施例中，投予化合物 3 來治療過敏症、氣喘、自體免疫疾病或瘙癢。

【0036】 本文中使用的術語「治療」意圖指稱為了通過組織胺 H_4 受體活性的調節來產生治療或預防疾病的效益之目的將化合物 3 投予受試對象。治療包括疾病、失調或症狀、或通過組織胺 H_4 受體活性的調節所媒介的這種疾病、失調或症狀之一或更多種症候群的逆轉、改善、減輕、進展抑制、嚴重性減輕、或預防。術語「對象」係指需要這種治療的哺乳動物患者，例如人類。「調節劑」包括抑製劑和活化劑，其中「抑製劑」係指降低、預防、失活、去敏或下調組織胺 H_4 受體表達或活性的化合物，而「活化劑」是提高、活化、促進、敏化或上調組織胺 H_4 受體表達或活性的化合物。

【0037】 在依據本發明的治療方法中，將有效量的至少化合物 3 投予患有或診斷為患有這種疾病、失調或症狀的對象。「有效量」意指通常足以在需要治療所指定疾病、失調或症狀的患者身上得出所需的治療或預防益處的量或劑量。有效量或劑量的化合物 3 可以藉由諸如模型化、劑量遞增研究或臨床試驗等例行方法以及藉由考量例行因素進行確定，該例行因素例如投藥或藥物遞送的模式或途徑、藥劑的藥物動力學、疾病、失調或症狀的嚴重程度和進程、受試對象的先前或進行中的療法、受試對象的健康狀況和對藥物的反應以及治療醫師的判斷。劑量的實例是在每天每公斤的受試對象體重從約 0.001 至約 200 mg 游離鹼當量的範圍中，較佳約 0.01 至 7 mg/kg/天，最佳約 0.04 至 1.4 mg/kg/天，以單次或分次的劑量單位（例如一天兩次、一天三次、一天四次）。對於一個 70 kg 的人，游離鹼當量的合適口服劑量之說明性範圍是從約 0.05 至約 300 mg/天，或較佳約 1 至 50 mg/天，更佳從約 3 至 30 mg/天，最佳為 3 mg/天或 10 mg /天或 30 mg/天的劑量。

【0038】 一旦患者之疾病、失調或病況有所改善，即可調整劑量以進行預防性或維持性治療。例如，投予之劑量或頻率（或兩者皆是）可隨症狀變化而有所不同，並且降低至能維持所欲治療或預防效果之水準。當然，若症狀已減輕至合適程度，治療可停止。然而，患者可能會需要以任何症狀復發為長期基準來進行間歇性治療。

【0039】 另外，化合物 3 可被用來與另外的活性化合物組合使用於治療上述的症狀。該另外的化合物可以與化合物 3 分開共同投予，或被包含在這種試劑中作為依據本發明的醫藥組成物中另外的活性成分。在說明性的實施例中，另外的活性化合物是那些習知或被發現能有效治療由組織胺 H₄ 受體活性媒介的症狀、失調或疾病者，例如另一種組織胺 H₄ 受體調節劑或對另一個與特定症狀、失調或疾病相關的目標有活性的化合物。該組合可用以提高功效（例如藉由包括化合物組合可能加強依據本發明的藥劑之效力或有效

性)、降低一或更多種副作用、或減少依據本發明的藥劑之所需劑量。

【0040】 當提及調節目標受體時，「有效量」意指足以影響該受體之活性的量。量測目標受體的活性可以藉由例行分析方法來進行。目標受體調節在各種設置是有用的，包括化驗。

【0041】 化合物 3 係單獨或與一或更多種其他活性成分一起使用，以配製本發明的醫藥組成物。本發明的醫藥組成物包含至少化合物 3 的有效量。醫藥上可接受的賦形劑是依據本發明的醫藥組成物的一些實施例之一部分。

【0042】 「醫藥上可接受的賦形劑」係指沒有毒性的但生物學上可耐受的或以其他方式生物學上適用於投予受試對象物質，例如惰性物質，被加入醫藥組成物或以其它方式用作媒液、載體或稀釋劑以便利藥劑的投予並且與其相容。賦形劑之例子包括碳酸鈣、磷酸鈣、各式糖類及各種澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油與聚乙二醇。

【0043】 含有一或更多個劑量單位的化合物 3 的醫藥組成物之遞送形式可以使用合適的藥物賦形劑和本技術領域中具有通常知識者習知的化合技術進行製備。該些組成物可藉由一合適遞輸途徑以本發明方法來投予，例如經口、非經腸、直腸、局部或經眼途徑或藉由吸入。

【0044】 其製劑可為下列形式：片劑、膠囊、藥包、糖衣錠、粉劑、粒劑、潤喉片、重組用粉劑、液體製劑或栓劑。較佳的是，該些組成物係配製用於靜脈內輸液、局部投予或經口投予。

【0045】 對於口服投藥，本發明的化合物 3 可以以片劑或膠囊的形式提供，或作為溶液、乳液或懸浮液提供。為了製備口服組合物，可以配製化合物 3 以產出游離鹼當量劑量為例如每天從約 0.05 至約 50 mg/kg、或每天從約 0.05 至約 20 mg/kg、或每天從約 0.1 至約 10 mg/kg、最佳 3 mg/天、10 mg/天或 30 mg/天的量。

【0046】 口服片劑可以包括藥劑及任何其它與相容的醫藥上可接受賦形劑混合的活性成分，該賦形劑例如稀釋劑、崩解劑、黏結劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑。合適惰性填充劑包括碳酸鈣及碳酸鈉、磷酸鈣及磷酸鈉、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、山梨糖醇與類似者。液體口服賦形劑的實例包括乙醇、甘油、水及類似者。澱粉、聚乙烯吡咯啉酮（PVP）、澱粉羥乙酸鈉、微晶纖維素及藻酸是崩解劑的實例。黏結劑可包括澱粉及明膠。潤滑劑（若存在）可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。若有需要，該等片劑可塗覆有一材料如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，以延緩胃腸道中之吸收，或者可塗覆有一腸溶膜。

【0047】 在本發明的一些實施例中，片劑是處於包衣片的形式，而且片劑含有以填充劑/黏結劑、助流劑、潤滑劑以及膜衣劑壓片的化合物 3，在一些實施例中該黏結劑係量範圍從約 65.5 mg/片至約 190.4 mg/片的矽化微晶纖維素或二氧化矽膠體，在一些實施例中該填充劑係量範圍從約 21.0 mg/片至約 63 mg/片的甘露醇，在一些實施例中該助流劑係量範圍從約 0.3 mg/片至約 0.9 mg/片的無水二氧化矽膠體，在一些實施例中該潤滑劑係量範圍從約 1.5 mg/片至約 4.5 mg/片的硬脂酸鎂，在一些實施例中該膜衣劑係量範圍從約 3.0 mg/片至約 9.0 mg/片的二代歐巴代白色 85F18422。在這樣的片劑之實施例中，化合物 3 的量為 4.124 mg、13.747 mg 及 41.241 mg 或對應 3 mg、10 mg 及 30 mg 的游離鹼當量的量。

【0048】 用於經口投予之膠囊包括硬質及軟質明膠膠囊。為了製備硬明膠膠囊，可以將活性成分與固體、半固體或液體稀釋劑混合。可以藉由將活性成分與水、諸如花生油或橄欖油的油、液體石蠟、短鏈脂肪酸的單和二甘油酯的混合物、聚乙二醇 400 或丙二醇混合來製備軟明膠膠囊。

【0049】 用於經口投予之液體可為懸浮液、溶液、乳液或糖漿之形式或者可經凍乾，或存在為一用於在使用前與水或其他合適媒

劑重組之乾產物。此類液體組成物可選擇地可含有：藥學上可接受賦形劑，例如懸浮劑（例如山梨糖醇、甲基纖維素、藻酸鈉、明膠、羥基乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠與類似者）；非水性媒劑，例如油（例如杏仁油或分餾椰子油）、丙二醇、乙醇或水；防腐劑（例如對羥苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸）；潤濕劑如卵磷脂；以及若有需要，風味或著色劑。

【0050】 化合物 3 還可以藉由腸胃外途徑投予。例如，該些組成物可經配製以作為一用於直腸投予之栓劑。對於腸胃外的使用，包括靜脈內、肌內、腹膜內或皮下途徑，化合物 3 可被以緩衝至合適 pH 值和等滲性的無菌水溶液或懸浮液或以腸胃外可接受的油提供。合適水性媒劑包括林格氏溶液及等滲氯化鈉。這樣的形式可以單位劑量的形式（例如安瓿或一次性注射裝置）、以多劑量的形式（例如可從其中取出合適劑量的小玻璃瓶）或以固體形式或可用於製備可注射製劑的預濃縮物呈現。說明性的輸注劑量範圍從約 1 至 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分鐘}$ 的藥劑，並在一段從數分鐘到數天的時間範圍期間與藥物載體混合。

【0051】 對於局部投藥，可以以約 0.1% 至約 10% 的藥物對媒液的濃度將化合物 3 與藥物載體混合。另一種投予化合物 3 的模式可以利用貼劑來影響經皮遞送。

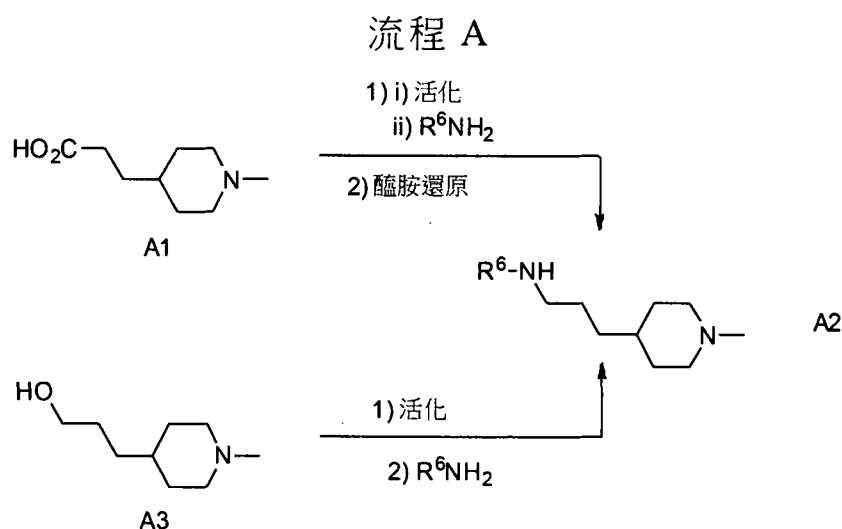
【0052】 依據本發明的方法投予化合物 3 可以藉由吸入經鼻或口服途徑來進行，例如以還含有合適載體的噴霧製劑。

【0053】 據設想，也可以如同化合物 3、2.1 及 2.2 依據本發明的使用方法來投予化合物 4 和 5。

【0054】 現在將參照以下一般性製備的說明性合成流程和隨後的具體實例來描述有用於本發明之方法的化學實體之實例。本技術領域中具有通常知識者將理解的是，為了獲得本文中的各種化合物，可以合適地選擇起始材料，使得將通過反應流程並合適地使用或不用保護而帶有最終期望的取代基，以產出所需的產物。或者，必要或理想者可能是利用（在該最終所欲取代基之處）一可被攜帶

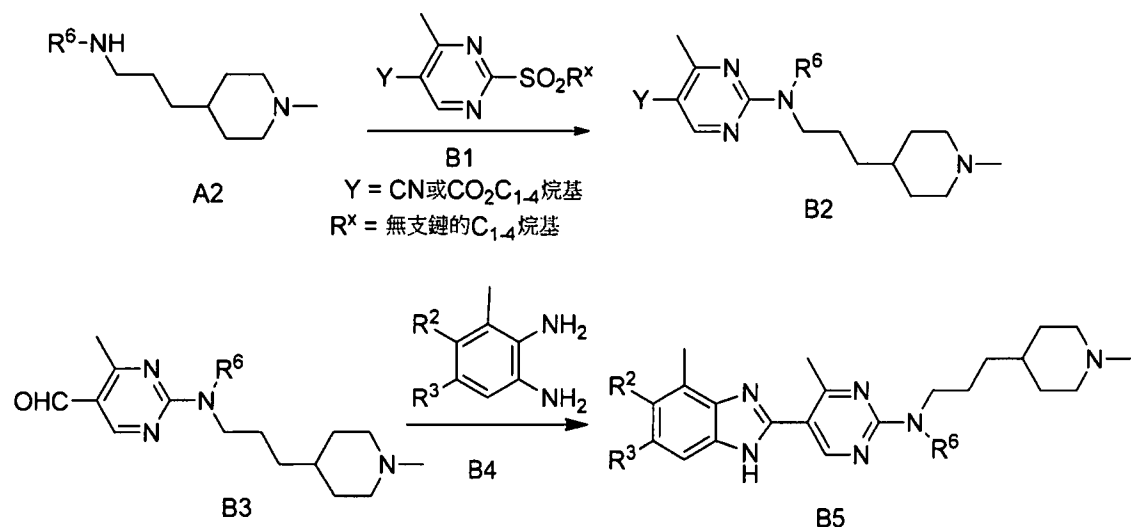
經過該反應方案之合適基團，然後視情況將其用該所欲取代基來置換。

【0055】 在下面繪示的流程中，本技術領域中具有通常知識之人士將理解到， R^6 可以是 H 或合適的氮保護基，例如三級丁氧羰基 (Boc)，而且該保護基在合成的後面階段被取代。



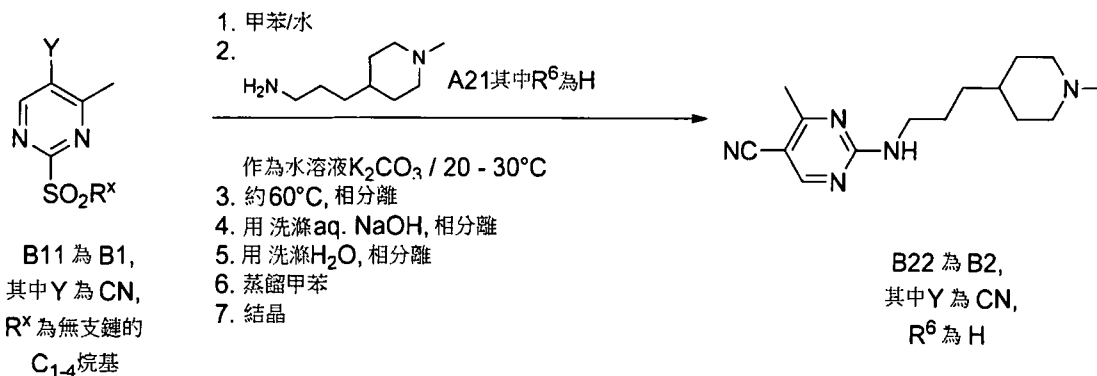
【0056】 參照流程 A，胺 A2 是市售的，或是由酸 A1 或醇 A3 製備的。在諸如二環己基碳化二亞胺、EDC/HOBt 或羰基二咪唑等活化劑的存在下，在諸如 DMF 或 THF 溶劑中將酸 A1 與胺 R^6NH_2 耦合提供了相應的醯胺（未圖示）。或者，將酸 A1 活化成其相應的醯氯並在諸如三乙胺或二異丙基乙胺的合適鹼存在下、在諸如 DCM 或 THF 的溶劑中與胺 R^6NH_2 反應。藉由諸如 $LiAlH_4$ 的合適還原劑在諸如 THF 的溶劑中將所得的醯胺還原成胺 A2。使用一般的方法活化醇 A3 以形成例如烷基鹵化物或烷基甲苯磺酸酯。在諸如 NaH、NaOH、三乙胺或二異丙基乙胺的合適鹼存在下、在諸如 DCM 或 THF 的溶劑中用 R^6NH_2 置換提供了胺 A2。或者，胺 A2 是由醇 A3 藉由在 Mitsunobu 條件下與鄰苯二甲醯亞胺或合適的胺基替代反應來製備。在使用鄰苯二甲醯亞胺之處，通過用胼處理顯現出游離胺。

流程 B



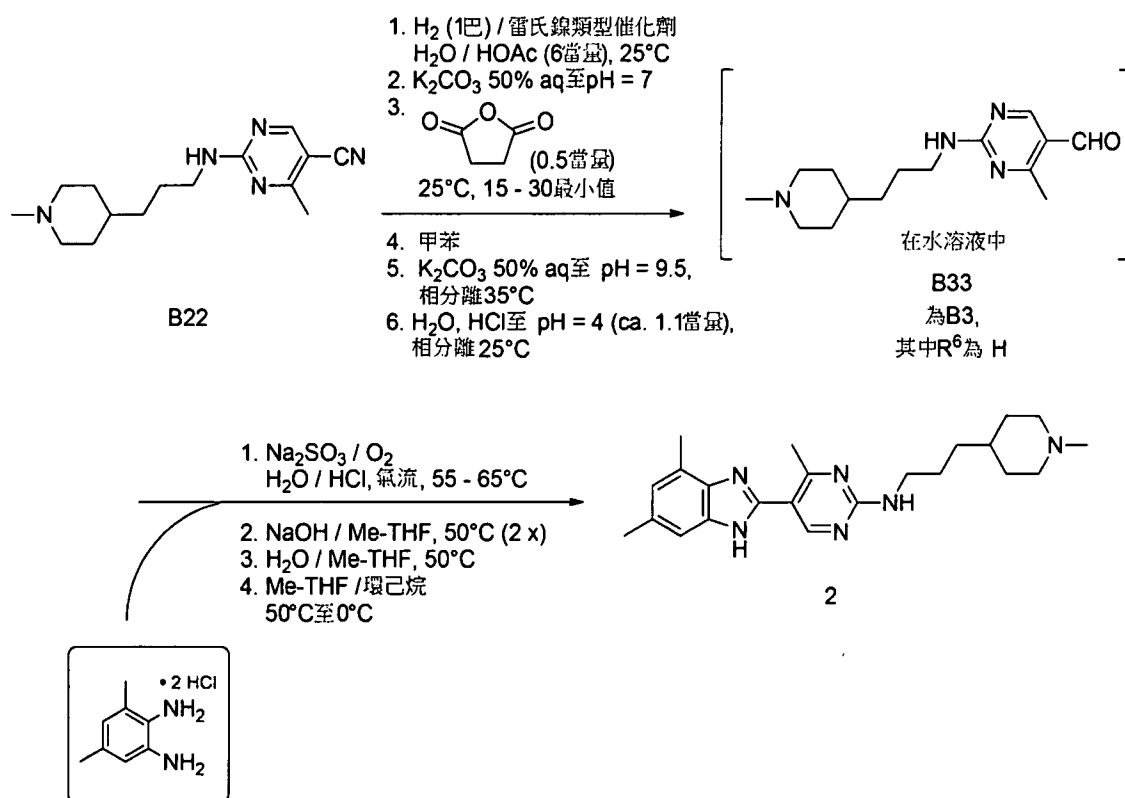
【0057】 參照流程 B，在諸如吡啶、DMF、MeOH 或 EtOH、或上述之混合物的溶劑中，在介於約室溫和該溶劑的回流溫度之間的溫度下、或是在密封管中高達約 120°C 的溫度下使胺 A2 與嘓啶 B1 反應，嘓啶 B1 是可市購的、或是藉由氧化市售的烷基磺醯基嘓啶、或藉由其它一般的方法來製備。在 B4 和 B5 中，R² 可以是 H 或 F，而且 R³ 可以是 CH₃ 或 H。藉由使用諸如二異丁基氫化鋁的合適還原劑還原 Y 取代基而將 2-胺基嘓啶 B2 轉化為醛 B3。在 Y 為酯基之處，還原產生醛 B3 或相應的醇（未圖示）。在產生醇之處，使用諸如 MnO₂、戴斯-馬丁過碘烷的合適氧化劑或 Swern 條件的氧化提供了醛 B3。醛 B3 與經合適取代的二胺 B4 在諸如 NaH₂S₂O₅ 的脫水劑存在下、在諸如 DMF、MeOH 或 EtOH 或上述之混合物的溶劑中、在介於約室溫和溶劑的回流溫度之間的溫度下的縮合產生了式 B5 化合物。

流程 B.1



【0058】 除了如流程 B 中所述製備化合物 B22 的合成方法之外，其他方法已被描述於例如美國專利申請案公開 US2010/0004450、美國專利第 8,309,720 號，將該等專利案以引用方式全部併入本文中。為了說明性的非限制性目的，參見該公開案中的實例 7、10、12、16、24 及 25。製備 B22 的替代程序在諸如甲苯和水的兩相溶劑系統中採用化合物 A21 和 B11，並與諸如 K_2CO_3 的鹼一起，加熱至約 60-65°C 的溫度，如流程 B.1 所示。在此反應的實施例中，將在 10% K_2CO_3 水溶液中的化合物 A21 添加到 B11 在諸如甲苯的溶劑中的溶液。將 A21 和 B11 的反應混合物加熱到 60°C 和 65°C 之間的溫度。在隨後的步驟中，在 60-65°C 之間的溫度下加熱約 20 分鐘後，將水部分去除，加入 1N 的 $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 溶液並加熱至 60-65°C 之間的溫度持續約 10 分鐘。將 $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 溶液去除，並加入水及加熱至 60-65°C 之間的溫度持續約 10 分鐘。在隨後的步驟中，將水溶液去除，並藉由蒸餾去除剩餘的有機溶劑。選擇性地藉由再結晶從諸如甲苯的溶劑中純化化合物 B22。

流程 B.2

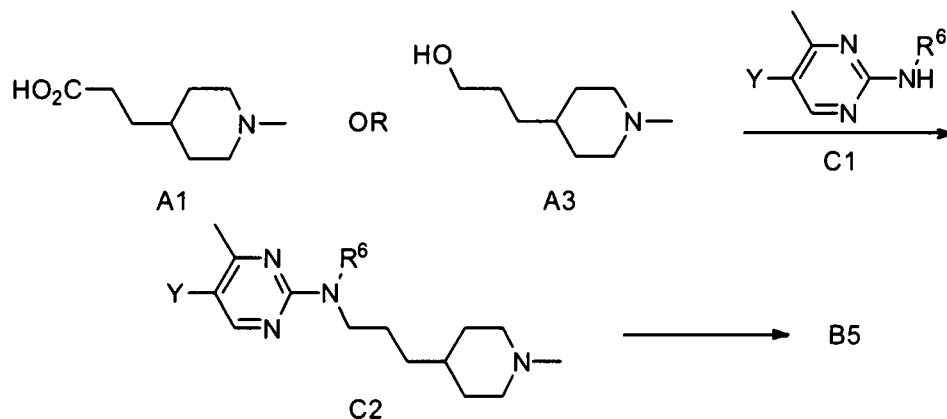


【0059】 流程 B.2 概述執行流程 B 的替代程序。依據此流程，化合物 B33 未被分離。依據此流程的方法在諸如含水乙酸的溶劑中於 20-40°C 之間的溫度下採用化合物 B22、主要由衍生自鎳-鋁合金的鎳（例如雷氏鎳）所組成的細粒狀固體的催化劑、以及氫氣。此方法的實施例使用量低於化學計量的該種催化劑。這是有利的特徵，因為存在量為化學計量的催化劑不是此方法的決定性特徵。許多使用相同催化劑的製程依賴於存在量為化學計量的這種催化劑。此方法的另一個特徵是使用琥珀酸酐，此舉允許大幅去除雜質 I1。使用如上所指出的催化劑藉由氫化還原化合物 B22。當這樣的氫化完成之後，依判斷有少於約 3% 的化合物 B22 剩下，藉由過濾去除催化劑，並用含水 K₂CO₃ 溶液（50% w/w）將濾液中和到 pH = 7。隨後，加入琥珀酸酐，並加入有機溶劑，例如甲苯。因此形成雙相有機-水性介質。在也將導致雙相有機-水性介質的想像替代實施例中，將琥珀酸酐溶於有機溶劑，然後加到水性介質中。這樣酐衍生出雜質。在隨後的步驟中，用合適的鹼將溶液的 pH 調整到約 9.5。

在一些實施例中，這樣的 pH 調整是使用 K_2CO_3 水溶液（50% w/w）進行的，之後加熱到約 35°C 的溫度下持續約 15-30 分鐘。隨後進行有機層的相分離。收集反應混合物的有機部分，選擇性地使用諸如甲苯的溶劑再萃取含水部分，並且將從第二萃取（當進行這樣的第二萃取時）得到的有機部分與第一有機部分結合。在隨後的步驟中，將該有機部分冷卻至介於 15 - 25°C 的溫度，並用合適的酸將 pH 調整至約 3.5 - 4。在一些實施例中，這樣的 pH 調整是藉由添加 8% 的 HCl 水溶液來進行。在隨後的步驟中，將有機和含水部分分離，並且該含水部分含有化合物 B33。

【0060】 在室溫下在單獨的容器中攪拌亞硫酸鈉、1,2-二胺基-3,5-二甲基苯二鹽酸鹽及水。加入鹽酸並將反應在 20 分鐘內加熱至 50°C。使空氣循環流過溶液。在 1.5 小時內將在水溶液中的化合物 B33 添加到此介質中，以形成含有化合物 B33 的反應產物和二胺基二甲基苯的反應混合物。將該反應混合物加熱到約 55°C - 60°C 的溫度持續約 1 - 2.5 小時。在隨後的步驟中，將固體濾出並將 2-甲基四氫吡喃加入濾液中。在隨後的步驟中，加入 30% 的 $NaOH_{(aq)}$ 來將 pH 調整至約 9.5 - 11.5。將該反應混合物加熱到 45-50°C 持續 15 分鐘。之後進行一系列的萃取步驟。將水層去除並丟棄，並將水和 30% 的 $NaOH_{(aq)}$ 加到有機層中，從而形成了雙相介質，將該雙相介質加熱到 45-50°C 持續 5-15 分鐘。將來自此雙相介質的水層去除並丟棄，並將水加到剩餘的有機層中，從而形成另一個雙相介質，然後將該另一個雙相介質加熱至 45-50°C 持續 5-15 分鐘。將來自該介質的水層去除並丟棄，而且加入環己烷，並將有機層加熱至 45-50°C，然後藉由將這樣的有機層冷卻至 0-5°C 而獲得固體化合物 2，化合物 2 從該固體化合物 2 結晶出並藉由過濾而被分離。

流程 C



【0061】 參照流程 C，可以使用流程 A 中所述的方法將酸 A1 或醇 A3 與 2-胺基嘓啶 C1 耦合，以形成醯胺（未圖示）和胺 C2。如流程 B 中所述處理醯胺和化合物 C2，以提供式 B5 的化合物。

【0062】 另外的合成方法係描述於美國專利第 7,507,737 和 8,309,720 號中，將該等專利以引用方式併入本文中。另外的合成方法係描述於美國專利申請案公開 2010/0029942 中。

【0063】 另外的合成方法可以從美國專利申請案公開 2005/0070550（美國專利第 7,432,378 號）中提供的描述被設計出，將該專利申請案以引用方式併入本文中。

【0064】 提供以下的實例以進一步說明本發明的態樣和各種較佳實施例。

【0065】 在獲得以下實例所述之化合物及對應分析數據時，係依照下列實驗及分析規程，除非另有指明。

【0066】 除非另有說明，否則反應混合物係在室溫（rt）下以磁力攪拌。當溶液「被乾燥」時，該溶液通常是經諸如 Na₂SO₄ 或 MgSO₄ 的乾燥劑乾燥。若將混合物、溶液及萃取物「濃縮」，典型將其在一旋轉蒸發器上於減壓下濃縮。

【0067】 使用墨克矽膠 60 F₂₅₄ 2.5 cm × 7.5 cm、250 μm 或 5.0 cm × 10.0 cm、250 μm 預塗覆的矽膠板進行薄層層析。

【0068】 在矽膠（SiO₂）上進行正相快速管柱層析（FCC），並用 2 M 溶於 MeOH/DCM 的 NH₃ 洗脫，除非另有說明。

【0069】 質譜(MS)係在 Agilent 系列 1100 MSD 上使用電灑游離(ESI)以正模式獲得，除非另有指明。質量之計算值(calcd.)符合正確質量。

【0070】 核磁共振(NMR)光譜係於 Bruker 型號 DRX 光譜計上獲得。以下 ^1H NMR 數據的格式為：化學偏移單位為 ppm，在四甲基矽烷基準的低場區（多重性，耦合常數 J 單位為 Hz，積分）。

【0071】 本文中例示的化合物之粉末 X-射線繞射特性係使用如下所示的各種 X 射線源和繞射儀來進行。

【0072】 圖 1 中圖示的並且數據呈現在表 2 和表 2.1 的化合物 2.2 之粉末 X-射線繞射圖和相關數據是在配備有 NaI 閃爍計數器的 APD 2000 Diffraktometer（義大利 Agrate Conturbia 的 G.N.R. s.r.l.）上進行的。從 2θ 為 3° 至 40° 以 0.01° 的步幅和每步 5 秒的時間掃描樣品。管電壓與電流分別為 40 kV 與 30 mA。將樣品放在零背景的鋁托架上。

【0073】 圖 4 中圖示的並且數據呈現在表 5、6、6.1、6.2 及 6.3 的化合物 3 之同步加速器粉末 X-射線繞射量測和相關數據是在 Villigen（瑞士）的保羅謝勒研究所（PSI）以瑞士光源（SLS）的材料科學束線進行的。在直徑為 1.0 mm 的旋轉玻璃毛細管中在 $T = 295\text{ K}$ 下量測樣品。用於實驗的輻射之波長係從矽粉末量測和精化來決定： $\lambda = (1.000180 \pm 0.000051)\text{ \AA}$ ，能量 = $(12.395773 \pm 0.000627)\text{ keV}$ ， 2θ 偏移 = $(+0.001474 \pm 0.000032)^\circ$ ；偵測器：微條；溫度控制：冷凍噴射；使用機器人系統來組裝毛細管。在 PSI 預處理記錄的粉末數據圖，然後轉化為 $\text{CuK}\alpha$ 波長尺度（ $\lambda = 1.5418\text{ \AA}$ ）。

【0074】 至於圖 9，其中圖示出的粉末 X 射線繞射圖係藉由使用配備有銅源（ Cu/K_α 1.54056 \AA ）的 X-射線繞射儀獲得。這種繞射儀的實例包括 Bruker AXS D8 Discover X-射線繞射儀和 Rigaku D/Max RapidX-射線繞射儀。Bruker AXS D8 Discover X-射線繞射儀配備有 GADDS™（一般區域繞射偵測系統）、在 15.05 cm 距離的 Bruker AXS HI-STAR 區域偵測器作為每個系統的校準、自動 x-y-z 平台以及 0.5 mm 準直器。將樣品壓製成丸狀並安裝在 x-y-z 平台

上。樣品保持靜止時在環境條件下在反射模式中以 40 kV 和 40 mA 的功率設定獲取繞射圖（控制軟體：GADDS™用於 WNT v4.1.14, © Bruker AXS, 1997-2003）。曝光時間通常是 5 分鐘。獲得的繞射圖進行空間重新映射程序來考量區域偵測器的幾何枕形失真，然後沿著 χ 從 -118.8 積分到 -61.8，以及 2θ 2.1 - 37° 以 0.02° 的步幅，並且標準化設定為箱型標準化。除了使用 Jade 軟體之外，使用 EVA 軟體（分析軟體：Diffra^{Plus} EVA，版本 9.0，© Bruker AXS，2003）查看在 Bruker 機器上獲得的繞射圖案。Rigaku D/Max Rapid X-射線繞射儀配備有手動的 x-y 平台以及 0.3 mm 的準直器。藉由切除管的一端並將開放的切除端插入樣品床以將樣品載入 0.3 mm 的富硼玻璃毛細管（Charles Supper 公司，15 技術圈，Natick，MA 01760-1024）。將裝載的毛細管安裝在被固定於 x-y 平台的托架。在環境條件下在反射模式中以 46 kV 和 40 mA 的功率設定獲取繞射圖，同時圍繞 ω 軸從 0 - 5° 以 1°/秒振盪並圍繞 ϕ 軸以 2°/秒旋轉（控制軟體：RINT Rapid 控制軟體，Rigaku Rapid/XRD，版本 1.0.0, © Rigaku Co., 1999）。曝光時間通常是 5 分鐘。使用儀器提供的 RINT 快速顯示軟體中的 *cylint* 工具在從 2 - 40 度的 2θ 和從 0 - 360° 的 χ （1 段）以 0.02° 的步幅積分獲得繞射圖（分析軟體：RINT Rapid 顯示軟體，版本 1.18，© Rigaku Co., 1999）。依系統校準將暗計數值設為 8；將標準設為平均值； ω 偏移設為 180°；而且未將 χ 或 ϕ 偏移用於積分。使用 Jade 軟體查看繞射圖案，Jade 軟體用以將背景從圖案去除並指定波峰位置（分析軟體：Jade，版本 5.0 和 6.0，© Materials Data, Inc., 1995-2004）。

【0075】 示差掃描熱量測定（DSC）實驗進行如下：將樣品的等分試樣秤入鋁樣品盤（盤部件編號 900793.901；蓋部件編號# 900794.901；TA 儀器公司，109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720），由壓接密封。將樣品盤載入設備（Q1000 示差掃描熱量儀，TA 儀器公司，109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720）。以 10°C/分的速率將個別樣品從 T_{\min} （通常為室溫）加熱到 T_{\max} （通常為 300°C）來獲得溫度記錄圖，使用空的鋁密封盤作為參考。用於 DSC

和 TGA 實驗的控制軟體是 QW 系列的 Advantage，版本 1.0.0.78，Thermal Advantage Release 2.0，© TA Instruments – Water LLC, 2001。使用乾燥的氮氣（壓縮氮氣，等級 4.8，BOC Gases 公司，575 Mountain Avenue, Murray Hill, NJ 07974-2082）作為樣品淨化氣體並設在 50 mL/分的流速。觀察到熱轉移並使用儀器提供的分析軟體進行分析（分析軟體：用於 Windows 95/95/2000/NT 的 Universal Analysis 2000，版本 3.1E；Build 3.1.0.40，© TA instruments – Water LLC, 1991 – 2001）。

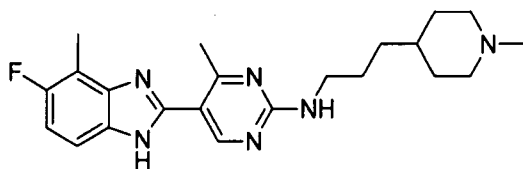
【0076】 進行熱重分析（TGA）實驗如下：將樣品的等分試樣轉移到鉑金樣品盤（盤部件編號：952019.906；TA 儀器公司，109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720）。將盤放在載物平台上，然後使用控制軟體自動載入設備（Q500 熱重分析儀，TA 儀器，109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720）。在乾燥氮氣流動下以 10°C/分將樣品從 T_{\min} （通常為室溫）個別加熱到 T_{\max} （通常為 300°C）來獲得熱重，並使用 60 mL/分的樣品淨化流速和 40 mL/分的平衡淨化流速。觀察到熱轉移（例如重量變化）並使用儀器提供的分析軟體進行分析（分析軟體：用於 Windows 95/95/2000/NT 的 Universal Analysis 2000，版本 3.1E；Build 3.1.0.40，© TA instruments – Water LLC, 1991 – 2001）。

【0077】 使用 ChemDraw（CambridgeSoft 公司，劍橋，MA）產生化學名稱。

【0078】 為提供更簡明敘述，本文中所給出之一些數量表示並未以術語「約」加以限定。應瞭解無論是否明確使用術語「約」，任何於本文中所給定之數量，除指實際給定之數量外，其亦指該給定數量之約略值，該約略值係基於該項技術領域之通常知識所能合理推及，其包含根據用於得出該給定數值之實驗條件及/或測量條件而得之均等值和約略值。

【0079】 每當產率以百分比表示時，該產率係指相對於在特定化學計量條件下可獲得的實體最大量所給出的同一實體之質量。以百分比表示的試劑濃度係指質量比，除非另有不同指明。

實例 1. [5-(5-氟-4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺



1

【0080】 Step A；4-甲基-2-乙基磺醯基-嘧啶-5-羧酸乙酯。將乙醯乙酸乙酯 (6.37 mL, 50.0 mmol)、二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (8.94 g, 75.0 mmol) 和催化的對-甲苯磺酸的混合物在 100°C 加熱 2 小時。冷卻至室溫後，加入 50 mL 的 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) 和 2-乙基異硫脲氫溴酸鹽 (9.10 g, 50.0 mmol) 將混合物稀釋。在 100°C 加熱 18 小時後，將混合物冷卻至室溫並濃縮，得到粗殘餘物，其藉由 FCC (EtOAc / 己烷) 純化，得到 7.1 g (61%) 的固體。¹H NMR (CDCl₃)：8.97-8.91 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 3H), 1.47-1.35 (m, 6H)。

【0081】 Step B；2-乙烷磺醯基-4-甲基-嘧啶-5-羧酸乙酯。4-甲基-2-乙基磺醯基-嘧啶-5-羧酸乙酯 (3 g, 13.3 mmol) 在 50 mL 二氯甲烷 (DCM) 中的 0°C 溶液加入過氧化氫脲 (5.20 g, 55.7 mmol)，隨後逐滴加入三氟乙酸酐 (7.39 mL, 53.1 mmol)。將溶液溫熱至室溫持續 2 小時，之後用飽和 Na₂S₂O_{3(aq)} (20 mL) 淬冷，並用 DCM (100 mL) 萃取。將有機層乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮，以得到 1.50 g 的橙色固體，在下一步直接使用該橙色固體毋需純化。¹H NMR (CDCl₃)：9.28 (s, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.47-1.42 (m, 6H)。

【0082】 Step C；4-甲基-2-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基胺基]-嘧啶-5-羧酸乙酯。在密封管中於 100°C 加熱 2-乙烷磺醯基-4-甲基-嘧啶-5-羧酸乙酯 (0.30 g, 1.18 mmol) 和 3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙

胺 (0.18 mg, 1.10 mmol) 溶於 EtOH (3 mL) 的混合物歷時 6 小時。將混合物濃縮，並藉由 FCC 純化得到 200 mg (53%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.88-8.72 (m, 1H), 5.60-5.44 (m, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.41-1.20 (m, 8H)。

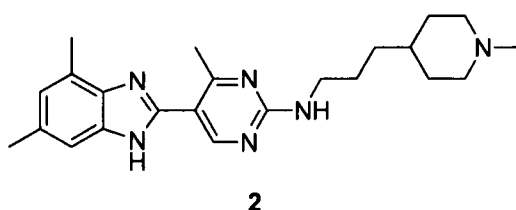
【0083】 Step D: {4-甲基-2-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基胺基]-嘧啶-5-基}-甲醇。在 4-甲基-2-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基胺基]-嘧啶-5-羧酸乙酯 (0.20 g, 0.63 mmol) 溶於 THF (6 mL) 的 0°C 溶液中逐滴加入二異丁基氫化鋁 (在己烷中的 1M; 1.25 mL, 1.25 mmol)。將混合物溫熱至室溫歷時 1 小時。用 1 M 的 H₂SO₄ (2 mL) 淬熄反應。將混合物用飽和 NaHCO_{3(aq)} 中和，並用 MeOH (2 mL)、CHCl₃ (10 mL) 及飽和的酒石酸鈉鉀水溶液 (10 mL) 稀釋。將混合物劇烈攪拌，直到各層分離。將有機層乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮，得到粗產物 (138 mg)，該粗產物不經進一步純化被用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃): 8.07 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 4H), 1.35-1.16 (m, 5H)。

【0084】 Step E: [5-(5-氟-4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺。於 4-甲基-2-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基胺基]-嘧啶-5-基}-甲醇 (0.14 g, 0.49 mmol) 在甲苯 (3 mL) 中的混合物中加入 MnO₂ (0.22 g, 2.48 mmol)。在 70°C 30 分鐘後，將混合物通過矽藻土過濾。將濾液濃縮，並立即溶解在 DMF 中。然後將此溶液的一部分 (相當於 0.05 g, 0.17 mmol 的 4-甲基-2-[3-(1-甲基哌啶-4-基)-丙基胺基]-嘧啶-5-甲醛) 用 4-氟-3-甲基-苯-1,2-二胺 (1.1 當量) 和 Na₂H₂S₂O₅ (1.25 當量) 在 90°C 處理 12 小時。將反應混合物藉由 FCC 純化，得到標題化合物。MS: C₂₂H₂₉FN₆ 的計算質量為 396.24; *m/z* 發現為 397.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD): 8.62 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (d, *J* =

1.4 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.55-1.36 (m, 5H)。

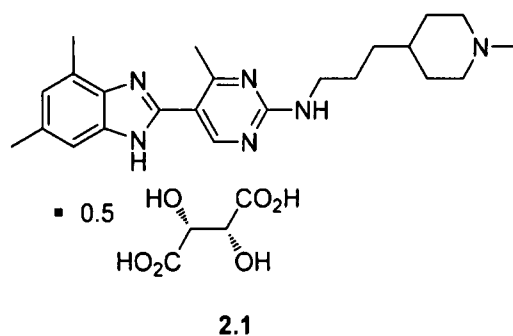
【0085】 在一些實施方式中，以類似於實例 1 描述的程序合成實例 2 所示的化合物 2。

實例 2. [5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺。



【0086】 MS: $C_{23}H_{32}N_6$ 的計算質量為 392.27; m/z 發現為 393.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD): 8.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 5H)。

實例 3. 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)-丙基]-2-嘓啶胺 2,3-二羥基丁二酸酯(1:0.5)，多型體 A，化合物 2.1 之製備



【0087】 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘓啶-5-甲脞的製備係描述於美國專利第 8,309,720 號中的流程 1、2、3 和 4

以及實例 7、10、12、16、24 和 25 中，將該專利以引用方式全部併入本文中。

【0088】 製備用於製備化合物 2.1 的 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈的替代程序如下。於 4-甲基-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-甲腈 (21.64 g, 109.7 mmol) 溶於甲苯 (260 g) 的溶液中加入溶於 10% $K_2CO_3(aq)$ (110.2 g, 100 mL) 的 3-(1-甲基哌啶-4-基)丙-1-胺 (14.30 g, 91.5 mmol)。將反應加熱至 60-65°C 持續 20 分鐘。然後將水層取出，並對有機層加入 1M 的 NaOH (110.1 g)。將混合物再加熱至 65°C、攪拌 10 分鐘以及將水層去除。對有機層加入水 (110.8 g)，並將該溶液再加熱至 65°C 歷時 10 分鐘。去除水層，並將有機層在減壓下濃縮。然後在約 65°C 的溫度下從甲苯的溶液 (大約 65 g) 結晶出 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈，以提供 21.20 g 的 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈。

步驟 A：

【0089】 將 100 L 襯有玻璃的反應器裝入 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 (5.41 kg, 19.8 mol) 和甲苯 (47.13 kg)。將所得懸浮液攪拌並冷卻至約 0 至 -5°C。接著，經由氮氣壓力加入 1.0M 溶於甲苯 (40.55 kg, 47.33 mol) 的二異丁基氫化鋁 (DIBAL-H)，同時將內部反應溫度保持在 <2°C。在完成添加之後，將所得反應溶液溫熱至約 5-10°C，並藉由 HPLC 監測反應完成。然後在 30 分鐘內加入冷的乙酸乙酯 (4.89 kg)，並將得到的混合物攪拌 15-20 分鐘。將所得的混合物 (含有 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈) 轉移到 100 L 的玻璃接收器，並用甲苯 (1.00 kg) 沖洗。

【0090】 用以製備 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈的替代程序如下。將 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 (「化合物 1-E-2」) 溶於乙酸 (每公斤的化合物 1-E-2 使用 1.32 kg)。加入催化劑，該催化劑為主要由衍生自鎳-鋁

合金（例如雷氏鎳，類型 3202）的鎳組成的細粒固體（55% w/w 在水中的懸浮液，每克的化合物 1-E-2 使用 0.29 g），並將反應置於 $T = 25^{\circ}\text{C}$ 下的 H_2 氣氛中（ $p(\text{H}_2) = 1 - 1.3$ 巴）。當藉由剩下少於約 3% 的化合物 1-E-2 來判斷反應完成時，將反應混合物過濾，並用碳酸鉀水溶液（50% w/w）將濾液中和至 $\text{pH} = 7$ 。加入丁二酸酐（每克初始量的化合物 1-E-2 使用 0.185 g）。加入甲苯（每克初始量的化合物 1-E-2 使用 4.5 g），並加入另外的碳酸鉀水溶液 50% 以將溶液的 pH 調整至 $\text{pH} > 9$ ，在一些實施例中調整至 $\text{pH} = 9.5$ 。分離這種雙相有機-水性介質中的多個層，並用甲苯（每克初始量的化合物 1-E-2 使用 0.5 g）洗滌水層一次。然後用 pH 值等於或小於約 4 的水溶液萃取結合的有機層，在一些實施例中，用 pH 為約 3.5 的水溶液萃取結合的有機層。在一些實施例中，這樣的溶液是 8% 的 HCl 水溶液（每克初始量的化合物 1-E-2 使用 1.01 g）。無需進一步的加工即在下一個步驟 A-1 中使用此含有 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲醛的水相。這樣製備的甲醛溶液可被用於另外的步驟，以製備依據本發明的化合物，例如化合物 2、2.1 及 3。

【0091】 步驟 A-1. 在一些實施例中，在室溫下在單獨的容器中攪拌亞硫酸鈉（相對於初始量的化合物 1-E-2 為 1.2 當量（eq））、1,2-二氨基-3,5-二甲基苯二鹽酸鹽（相對於初始量的化合物 1-E-2 為 1.2 當量（eq））及水（每克初始量的化合物 1-E-2 使用 5.74 g）。加入鹽酸（37%，每克初始量的化合物 1-E-2 使用 0.24 g），並在 20 分鐘內將反應物加熱至 50°C ，並使氣流循環通過該溶液。將在水溶液中的化合物 B33（例如如上所指出所製備的）在 1.5 小時的期間加入此反應混合物中。將反應物加熱到約 $55-60^{\circ}\text{C}$ 的溫度持續約 1-2.5 小時。在隨後的步驟中，將固體濾出，並將 2-甲基四氫呋喃（每克初始量的化合物 1-E-2 使用 7.18 g）加入濾液中。在隨後的步驟中，加入 30% 的 $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ （每克初始量的化合物 1-E-2 使用 1.1-1.2 g），以將 pH 值調整到約 9.5-11.5。將反應混合物加熱至 $45-50^{\circ}\text{C}$ 持續 15 分鐘。去除水層，並將水（每克初始量的化合物 1-E-2 使用 0.65g）和 30% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ （每克初始量的化合物 1-E-2 使用 0.18 g）加入有機層中，

將該有機層加熱至 45-50°C 持續 5-15 分鐘。去除並丟棄所產生的雙相介質中的水層，並將水（每克初始量的化合物 1-E-2 使用 0.62 g）加入有機層，從而形成另一個雙相介質，將該另一個雙相介質加熱至 45-50°C 持續 5-15 分鐘。從該兩相介質去除並丟棄水層，將環己烷加入有機層中，將該有機層加熱至 45-50°C，並藉由冷卻至 0-5°C 獲得固體化合物 2，從中結晶出化合物 2，並藉由過濾分離。

步驟 B：

【0092】 將水/硫酸（27.05 kg/ 2.26 kg）的冷溶液加入每個 100 L 的赫史特合金反應器和 100 L 襯有玻璃的反應器中。將所得到的酸水溶液攪拌並冷卻至約 2-5°C。全程將溫度保持在 <30°C，將 50%（以體積計）在以上步驟 A 中製備的混合物加到每個硫酸水溶液中。檢查得到的懸浮液之 pH 值（4-5 的目標 pH 值），並在約 20-25°C 下攪拌約 1.5-2 小時。然後將懸浮液冷卻至約 10-15°C，並在 20 分鐘期間藉由加入 6N 氫氧化鈉（16.12 kg，81.42 mol）將懸浮液的 pH 調整至 pH~11-12。然後將所得混合物再攪拌 15-20 分鐘，然後停止攪拌並使相分離。

【0093】 從每個反應器的頂部經由真空去除有機相並合併。然後將水相和中間的油相經由每個反應器的底閥排出並丟棄。將合併的有機相在約 40°C 濃縮以產出固體。將此固體轉移到乾燥盤並乾燥（60 托，30-35°C）整夜，以產出固體的 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲醛。

步驟 C：

【0094】 在 100 L 襯有玻璃的反應器中，將偏亞硫酸氫鈉（ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ）（1.96 kg，9.79 mol）溶解在純化水（54.63 kg）中，之後加入 3,5-二甲基-1,2-苯二胺-2HCl（2.07 kg，9.86 mol），並在約 20-25°C 下攪拌所得混合物來產生溶液。接著，加入濃鹽酸（1.65 kg，16.79 mol），然後加入在上述步驟 B 製備的 4-甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲醛（2.74 kg，9.79 mol），並在約 23-27°C

下攪拌所得的混合物來生成溶液。將所得混合物加熱至約 57-62°C 並藉由 HPLC 監測完成。

【0095】 將反應混合物冷卻至約 20-25°C，然後經由計量幫浦將一半體積(約 30 L)加入含有溶於純水(15 kg)的碳酸鉀溶液(3.9 kg, 28.2 mol)的 50 L 攪拌玻璃反應器系統，產生沉澱物形成。將沉澱的產物攪拌約 1 小時，然後使之沉降。從 50 L 的反應器系統移出澄清的上清液(約 20 L)，並加入純化水(約 20 kg)。將所得混合物攪拌 10 分鐘、過濾、用水洗滌(13 kg)以及在真空下於 35-40°C 乾燥，得到固體[5-(4,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺，化合物 2。MS: [M+H]⁺ = 393，¹H NMR(600 MHz, 甲醇-*d*₆)δ, 1.38-1.43 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.53-1.61 (br m, 1H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.90-1.96 (br m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.78-2.86 (br m, 2H), 3.15-3.36 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 2H) 4.35 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H)。

【0096】 步驟 D: [5-(4,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸鹽的製備。

【0097】 在 100 L 的赫史特合金反應器中，在約 48-52°C 下將如上述製備的[5-(4,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺(6.58 kg, 15.56 mol)溶解於含有至少一種低烷基醇的介質中，在一實施例中該低烷基醇為變性乙醇(31.00 kg)，變性乙醇為 95:5 (體積比)的乙醇:2-丙醇混合物。

【0098】 攪拌 15 分鐘之後，將所得的混濁溶液冷卻至約 25-30°C。加入硫酸鎂(0.60 kg)，並將所得混合物再攪拌 30 分鐘。硫酸鎂經 CELITE®(0.30 kg)過濾，並將所得的澄清溶液(卡耳費雪滴定法，測得的含水量=0.22%)轉移到 100 L 襯有玻璃的乾淨反應器中，並加熱至約 48-52°C。在 20 分鐘期間將 L-(+)-酒石酸(1.16 kg, 7.73 mol)溶於含有至少一種低烷基醇的介質的溶液裝入反應器中，在一實施例中該低烷基醇為變性乙醇(10.0 kg)。將所得到的

半酒石酸鹽醇混合物加熱至約 70-75°C，然後熟化 1 小時。將得到的黃色漿液在 2 小時期間冷卻至約 0-5°C，然後熟化 20 分鐘。將產物（為沉澱物）過濾、用冷的變性乙醇（5.20 kg）洗滌、然後在真空下於約 75-80°C 乾燥，產出[5-(4,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺，為其相應的半酒石酸固體鹽，化合物 2.1。因為依據本發明進行了一種以上的結晶，上面提到的用於化合物 2.1 的結晶有時被稱為第一結晶。在本說明書全文中，當伴隨術語結晶時，順序性的術語係用於參考的目的，而且使用某些順序性術語並不一定意味著特徵在於前述順序性術語的相應操作也必須被執行。

步驟 E：再結晶

【0099】 方法 E-S。在約 75-78°C 下在 100 L 的赫史特合金反應器中將在上述步驟 D 製備的[5-(4,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸鹽，化合物 2.1（5.19 kg，11.10 mol）溶解在含低烷基醇介質中，在一實施例中該含低烷基醇介質為水醇溶劑，該水醇溶劑在一實施例中為變性乙醇（32.40 kg）和水（2.62 kg）的混合物。將所得溶液冷卻至約 50-55°C 並研磨過濾（以去除任何外來顆粒）放入乾淨的 100 L 襯有玻璃的反應器中，然後用變性乙醇（4.15 kg）沖洗。加入含有至少一種低烷基醇的溶劑，該低烷基醇在一個實施例中為變性乙醇（25.62 kg），並將所得溶液攪拌及加熱至約 78-80°C，以常壓蒸餾去除 51 L 的溶劑。將所得溶液冷卻至約 55-60°C，並加入含有至少一種低烷基醇的額外溶劑，該低烷基醇在一個實施例中為變性乙醇（27.63 kg），然後加熱至約 78-80°C，以常壓蒸餾去除 27 L 的溶劑。然後將所得溶液冷卻至約 50-55°C、用化合物 2.1 的晶種種晶（2.0 g，4.3 mmol）、然後進一步冷卻至約 18-22°C，然後攪拌 1 小時。將所得的沉澱物過濾、用變性乙醇（5.00 kg）洗滌、並在真空下、約 75-80°C 乾燥，以產出固體的[5-(4,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶

-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸鹽（化合物 2.1）；熔點 179°C。

【0100】 方法 E-T。再結晶化合物 2.1；[5-(4,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸鹽的替代方法：在 500 mL 的反應器中裝入[[5-(4,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺半酒石酸鹽（24.0 g，25.7 mmol）和含低烷基醇的介質，在一個實施例中該介質為含有至少一種低烷基醇的介質，在一個實施例中該低烷基醇為醇，在一個實施例中該醇為甲醇（63.0 g）。將所得混合物溫熱至 50°C 持續 15 分鐘，直到觀察到所有的固體溶解。然後加入含低烷基醇的介質，在一個實施例中該介質為含有至少一種低烷基醇的介質，在一個實施例中該低烷基醇為變性乙醇（105.0 g），並將所得溶液過濾（在 50°C 下），以去除任何殘餘的顆粒。將濾液短暫加熱回流，然後冷卻至約 60°C，之後用化合物 2.1 的晶體種晶。使所得混合物接受以下溫度分佈處理以進行結晶：在 60°C 1 小時，在 2 小時期間冷卻到 40°C，在 1 小時期間加熱到 50°C，在 2 小時期間冷卻到 30°C，在 1 小時期間加熱到 40°C，在 2 小時期間冷卻到 20°C，在 1 小時期間加熱到 30°C，在 2 小時期間冷卻到 10°C，在 1 小時期間加熱到 20°C，然後在 2 小時期間冷卻到 0°C。將所得懸浮液保持在 0°C 歷時 7 小時，然後將所得的固體沉澱物藉由抽氣過濾分離、用變性乙醇洗滌（3 × 30.0 g）、以及在 40°C 真空乾燥，以產出化合物 2.1，為白色結晶固體。圖 6 圖示了化合物 2.1 的示差掃描熱量測定（DSC）和熱重分析（TGA）數據圖。

【0101】 因為依據本發明進行超過一種的結晶，所以上面所提用於化合物 2.1 的再結晶有時被稱為第二結晶。無論是否依據方法 E-S 或 E-T 進行再結晶，化合物 2.1 [5-(4,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之無水半酒石酸鹽樣品的 ¹H NMR 為：¹H NMR(300 MHz, 甲醇-d₄) δ, 8.44 (br, s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 3.35-3.48 (m, 4 H),

2.76-2.89 (o, m, 2 H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.88-1.99 (br, m, 2 H), 1.34-1.75 (m, o, 7 H)。

【0102】 化合物 2.1 在室溫下具有約 1.1 g/ mL 的水溶解度。此化合物具有吸濕性。其在約 70%的相對濕度下會轉化為化合物 3，並在水溶液中形成化合物 3 的四水合物。

【0103】 如在本實例 3 中獲得的化合物 2.1 之實施例具有等於或約 98.95%的純度。再結晶產生具有純度等於或約為 99.23%的相同化合物之實施例。將化合物 2.1 再結晶後的純度變化顯示於表 1 中。將本文提供的各個表中提到的雜質 I1 - I11 和 A1 - A19 之特性列於表 9，並將該等雜質之相關化學結構於實例 11 以及表 1 和表 7 中特性化。

表 1

雜質	m/z [M+H] ⁺	相對滯留時間 (RRT)	化合物 2.1 在再 結晶之前的平均 雜質 (%)	化合物 2.1 在再 結晶之後的平均 雜質 (%)
I1 或 A1	278	0.32	NA	ND
A2	276	0.48	0.01	ND
I3 或 A3	277	0.73	ND	ND
A4	395	0.81	0.03	ND
I5 或 A5	653	0.86	0.24	0.154
A6	unk	0.87	ND	0.01
A7	274/733	0.89	0.09	0.06
A8a & A8b	653/ unk	0.91	0.11	0.02
I8 或 A9	505	0.93	0.02	0.02
A10	unk	0.95	0.03	0.01
A11	unk	0.97	0.02	0.01
A12	unk	0.98	0.02	0.02
化合物 2.1	393	1.00	98.95	99.23
A13	unk	1.03	ND	0.01
I7 或 A14	407	1.04	0.18	0.23

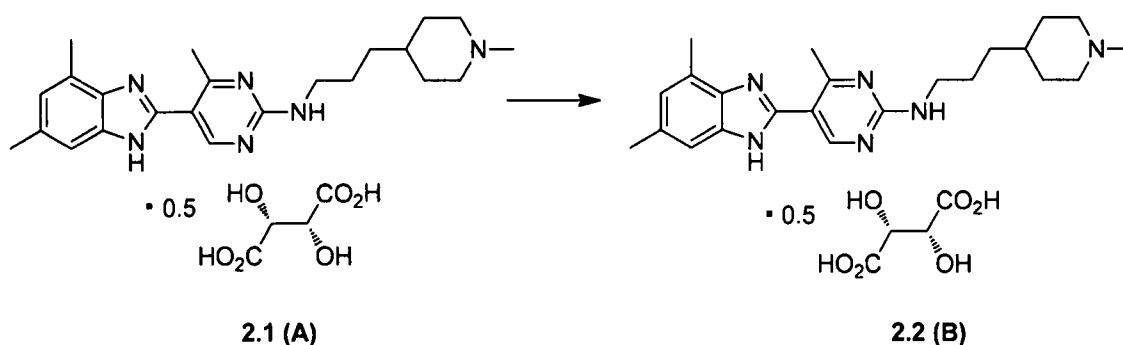
A15	unk	1.048	ND	ND
A16	unk	1.057	ND	0.01
A17	unk	1.064	0.01	0.03
A18a & A18b	512/409	1.07	0.08	0.04
A19	unk	1.08	0.03	0.01
A20	unk	1.10	0.06	0.04
A21	unk	1.14	0.04	ND
A22	847	1.17	0.05	0.02

前一個表中使用的縮寫：nd = 未檢出，unk = 未知，

na = 未分析

【0104】 如圖 6 所顯示，無水形式 2.1 顯示高達 170°C 時表面水分有 0.3% 的初始重量損失，而且隨後有適切化學計量的 (0.5 mol) 酒石酸重量損失 (約 15%，理論值 16.05%)。熔點在 184°C 達到非常急遽吸熱之最大峰值。

實例 4：實例 4-1 和 4-2。從化合物 2.1 製備 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶)-丙基]-2-嘧啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽 (1:0.5)，多型體 B，化合物 2.2。



【0105】 實例 4-1. 在室溫 (22°C) 下在裝有磁力攪拌棒的 10 mL 玻璃管中將 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)丙基]-2-嘧啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽 (1:0.5)，化合物 2.1 (1 g) 溶於水 (10 mL) 中。在室溫下將澄清的淺黃色溶液攪拌過

夜，然後冷卻至 2.5°C 歷時 2 小時，之後藉由過濾分離產物，並在真空中在 55°C 下乾燥過夜，以產出 0.9 g 的化合物 2.2 (水含量 4.9%)。

【0106】 實例 4-2. 在其它的實施例中，製備化合物 2.2 如下。在 50°C 下，在裝有磁力攪拌棒的 10 mL 玻璃管中，將 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)丙基]-2-嘧啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽 (1:0.5)，化合物 2.1 (0.5 g)，溶於水 (4.5 mL) 和 2-丙醇 (0.5 mL) 的混合物中。在 2 小時內將澄清的淺黃色溶液冷卻至 10°C，生成白色固體的結晶。將得到的稠懸浮液保持在 10°C 過夜，然後藉由過濾分離產物，並在真空中乾燥 21 小時，產出 0.43 g 的化合物 2.2。

【0107】 將化合物 2.2 的實施例、實例 4.2 之 X-射線粉末繞射 (XRD) 圖案圖示於圖 1，並將 XRD 峰列表顯示在表 2 和表 2.1 中。圖 8 圖示化合物 2.2 的示差掃描熱量測定 (DCS) 和熱重分析 (TGA) 數據圖。

表 2

相對強度至少 9% 的化合物 2.2 實施例之 XRD 峰列表

位置 [°2θ]	晶格面距 [Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
6.96	12.69	186	11.1
7.67	11.52	586	34.8
8.26	10.70	291	17.3
8.63	10.24	256	15.2
9.91	8.92	413	24.6
11.34	7.80	153	9.1
12.09	7.31	344	20.5
13.66	6.48	1682	100.0
14.73	6.01	579	34.4
16.85	5.26	677	40.2
18.21	4.87	385	22.9
19.24	4.61	279	16.6
20.89	4.25	417	24.8

23.25	3.82	1378	81.9
23.98	3.71	611	36.3
25.04	3.55	296	17.6
26.25	3.39	318	18.9

表 2.1

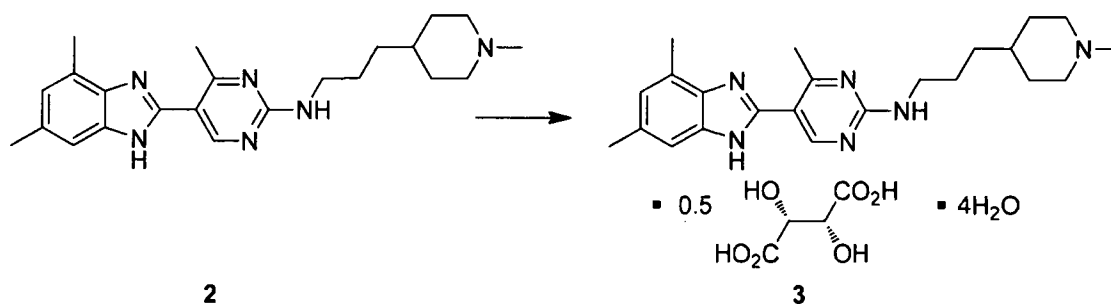
相對強度至少 20%的化合物 2.2 實施例之 XRD 峰列表

位置[°2 θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
7.67	11.52	586	34.8
9.91	8.92	413	24.6
12.09	7.31	344	20.5
13.66	6.48	1682	100.0
14.73	6.01	579	34.4
16.85	5.26	677	40.2
18.21	4.87	385	22.9
20.89	4.25	417	24.8
23.25	3.82	1378	81.9
23.98	3.71	611	36.3

【0108】 化合物 2.2 只有在環境條件下儲存於密封的小玻璃瓶時是物理穩定的。當曝露於大氣時，化合物 2.2 立即吸收水分並轉化為化合物 3。

【0109】 當試圖使用替代的條件來使化合物 2.1 再結晶以進行純化時，例如使用水：2-丙醇（90:10，重量比）並在 55°C 下真空乾燥過夜，預期的是化合物 2.1，但得到的卻是化合物 2.2。在使用水然後過濾分離並在真空中乾燥 21 小時的另一個替代的再結晶製程中，也得到化合物 2.2 而不是預期的化合物 2.1。相反地，化合物 3 的再結晶並未呈現此同質多晶形性產生，但會產生相同的化合物的一個單一特性形式。

實例 5 從游離鹼化合物 2 製備 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶)-丙基]-2-嘧啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽四水合物 (1:0.5:4)，化合物 3。



【0110】 在 20°C 下在具有機械攪拌器的玻璃反應器中裝入 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶)丙基]-2-嘧啶胺)，化合物 2 (10.0 g, 25.2 mmol (視純度合適校正檢定為此當量))、L-(+)-酒石酸 (1.90 g, 12.5 mmol) 和水 (75.1 g)。將反應混合物加熱至回流，直到固體完全溶解。然後將澄清的溶液冷卻至 35°C，並加入 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶)-丙基]-2-嘧啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽四水合物 (1:0.5:4)，化合物 3.S (實例 6 所製備) 的種晶。逐漸冷卻至 5°C 過夜之後，藉由抽濾分離產物，並用水 (10 g) 洗滌濾餅。在真空 (在約. 200 毫巴) 中利用洩氣乾燥固體，產出標題化合物 3 (93.2% 產率)。表 3 和圖 2 顯示依據本實例的化合物 2 和 3 之雜質分佈，顯示相對於化合物 2，化合物 3 的雜質分佈明顯減少。

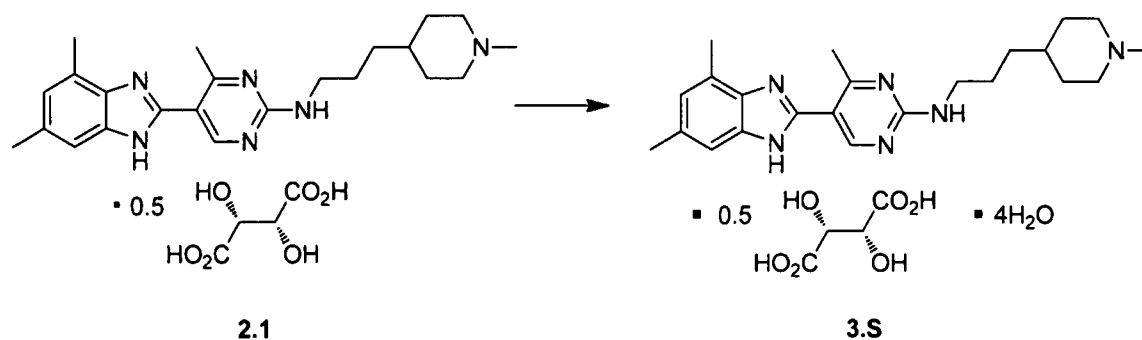
表 3
化合物 2 和 3 之雜質分佈 (實例 5)

	化合物 2	化合物 3
雜質 1 (I1)	0.03	0
雜質 2 (I2)	0	0
雜質 3 (I3)	0.04	0
雜質 4 (I4)	0.18	0.03
雜質 5 (I5)	0.37	0.05

雜質 6 (I6)	0.07	0
雜質 7 (I7)	0.17	0.05
雜質 8 (I8)	0.15	0.14
雜質 9 (I9)	0.08	0.06
雜質 10 (I10)	0.09	0

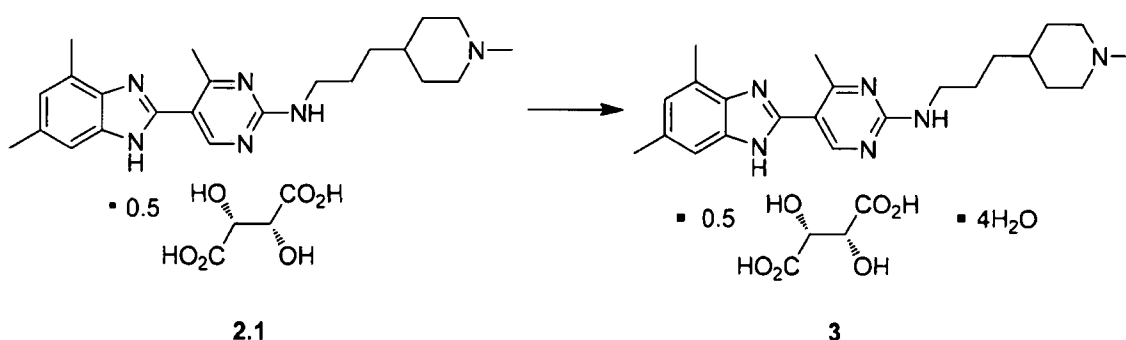
【0111】 化合物 3 的 DSC 和 TGA 數據圖 (圖 7) 顯示在 100°C 之前初步損失水分 12.7%，對應於約 4 mol 的水 (計算為 13.3%)，接著是 12.8% 的酒石酸重量損失。熔點在 97.5°C 有最大急遽吸熱的峰值，而在 184°C 無水形式的特性的吸熱已不存在。

實例 6. 被用於例如實例 7 所述種晶的晶種 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)-丙基]-2-嘓啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽水合物 (1:0.5:4)，化合物 3.S 之製備。



【0112】 在 60°C 下，在具有磁力攪拌棒的玻璃管中將 (5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)丙基]-2-嘓啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽 (1:0.5))，化合物 2.1 (粗製的) 溶解於水中。將溶液冷卻至室溫，然後攪拌過夜。形成淺黃色的懸浮液。將反應混合物冷卻至 2.5°C 持續 1.5 小時之後，藉由過濾分離固體並用水洗滌，以提供 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)-丙基]-2-嘓啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽水合物 (1:0.5:4)，化合物 3.S。

實例 7 從無水半酒石酸鹽化合物 2.1 製備 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)-丙基]-2-嘧啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽水合物 (1:0.5:4)，化合物 3。



【0113】 在 20°C 下將夾套玻璃反應器裝入 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)丙基]-2-嘧啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽(1:0.5)，化合物 2.1(60.0 g, 121.9 mmol)和水(280.0 g)。藉由將反應混合物加熱到 $T \geq 58^\circ\text{C}$ 來溶解固體。將得到的澄清、淺黃色溶液過濾(研磨過濾)並用水(20.0 g)洗滌濾液。將濾液冷卻至 $T \leq 40^\circ\text{C}$ ，並用 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)丙基]-2-嘧啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽水合物(1:0.5:4)，化合物 3.S(0.01 g)種晶。在 $T = 35 - 40^\circ\text{C}$ 下將稀的懸浮液攪拌 1 小時，然後逐步冷卻至 5°C ，產生產物的結晶。因為依據本發明進行了多於一次的結晶，所以有時將以上所提用於化合物 3 的結晶稱為第三結晶。假使化合物 2.1 只被結晶一次，則有時將以上所提用於化合物 3 的結晶稱為第二結晶。將白色懸浮液保持在 $T = 5^\circ\text{C}$ 下持續 4 小時，之後藉由離心分離產物。用水洗滌餅狀產物(104.0 g)。在 $20 - 30^\circ\text{C}$ 下用洩氣將固體真空(200 - 300 毫巴)乾燥 28 小時，產出標題化合物 3(產率 95%)。此化合物在室溫下具有約 4.1 mg/mL 的水溶解度。該化合物在環境條件下是穩定的，但藉由加熱或在低相對濕度下脫水後即轉化成化合物 2.2。將化合物 3 之實施例的粉末 X-射線繞射(XRD)數據圖示於圖 4 中，並將 XRD 峰列表顯示於表 5、6 及 6.1-6.3 中。圖 9 顯示化合物 2.1、2.2 及 3 的 XRD 數據圖。表 4 和圖 3 顯示依據本實例的化合物 2.1 和 3 之雜質分佈，

正如關於化合物 2 所注意到的，相對於化合物 2.1 的雜質分佈，化合物 3 的雜質分佈明顯減少。如在本實例 7 所述得到的化合物 3 之實施例具有等於或約為 99.86% 的純度。化合物 3 呈現出有利發展的化學特徵：化合物 3 的合成提供了高的、可再現的產率（約 95%，與化合物 2.1 的約 85% 相比）；化合物 3 係由簡單的方法所合成的，該方法不需要共沸蒸餾或長時間曝露於攪拌以及可能導致副產物形成的在 MeOH/EtOH 存在下加熱；其呈現高的和可重制的純度，包括去除某些胺基雜質；以及結晶可以在水作為溶劑中進行，而毋需焚燒母液，從而產生成本節省的綠色化學。

表 4
化合物 2.1 和 3 之雜質分佈（實例 7）

	化合物 2.1	化合物 3
雜質 11 (I11)	0.98	0
雜質 1 (I1)	0	0
雜質 2 (I2)	0.07	0
雜質 3 (I3)	0.29	0
雜質 4 (I4)	0	0
雜質 5 (I5)	0.03	0
雜質 6 (I6)	0.29	0
雜質 7 (I7)	0.67	0.18
雜質 8 (I8)	0.06	0.02

表 5
化合物 3（實例 7）實施例之 XRD 峰列表相對強度 > 5% 的峰

位置[°2 θ]	晶格面距[Å]	強度（計數值）	相對強度（%）
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
11.957	7.40	5763	6.3
12.107	7.31	51083	55.5

12.419	7.13	6894	7.5
13.956	6.35	5038	5.5
14.463	6.12	6922	7.5
15.355	5.77	6205	6.7
15.393	5.76	5573	6.1
15.755	5.62	4416	4.8
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
17.051	5.20	6303	6.8
17.442	5.08	5085	5.5
18.445	4.81	7903	8.6
18.540	4.79	5021	5.5
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2
21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
22.514	3.95	8529	9.3
23.115	3.85	4787	5.2
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
26.434	3.37	8095	8.8
27.012	3.30	13716	14.9
30.257	2.95	5159	5.6
30.297	2.95	6434	7.0
30.449	2.94	7306	7.9

表 6

化合物 3 (實例 7) 實施例之 XRD 峰列表相對強度>10%的峰

位置[°2θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2
21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

表 6.1

化合物 3 (實例 7) 實施例之 XRD 峰列表相對強度>50%的峰

位置[°2θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
21.734	4.09	79383	86.3
24.352	3.66	48026	52.2

表 6.2

化合物 3 (實例 7) 實施例之 XRD 峰列表相對強度>20%的峰

位置[°2θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
6.909	12.79	19018	20.7
8.692	10.17	92032	100.0

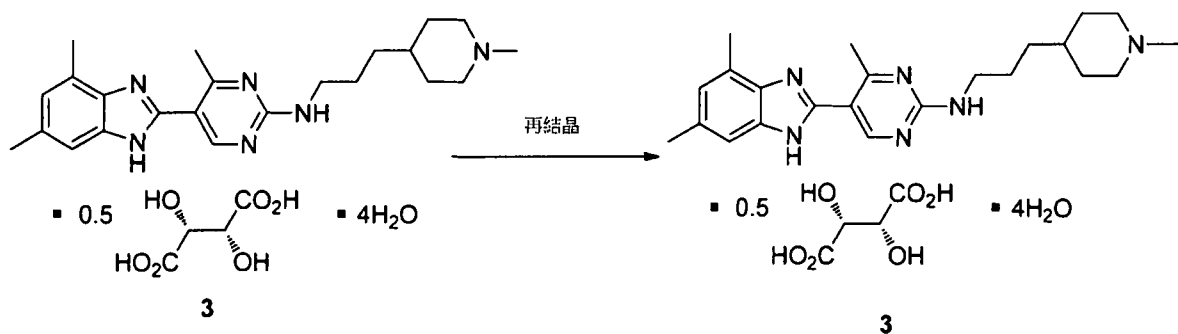
12.107	7.31	51083	55.5
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2

表 6.3

化合物 3 (實例 7) 實施例之 XRD 峰列表相對強度至少 13% 的峰

位置[°2 θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

實例 8.5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)-丙基]-2-嘧啶胺 2,3-二羥基丁二酸鹽水合物 (1:0.5:4), 化合物 3 之再結晶



【0114】 在 15 - 25°C 下，在配備有溫度探針和機械攪拌器的 500 mL 玻璃反應器中將 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)丙基]-2-咪唑胺 2,3-二羥基丁二酸鹽水合物 (1:0.5:4)，化合物 3 (實例 5) (72.0 g, 133.4 mmol) 在水 (400.0 g) 中漿化。然後在約 30 分鐘內將白色懸浮液加熱到 60°C，以完全溶解固體。然後在得到的淡黃色溶液中加入晶種的懸浮液 (0.36 g, 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)丙基]-2-咪唑胺 2,3-二羥基丁二酸鹽水合物 (1:0.5:4)，化合物 3.S 溶於 2 mL 的水中，在 20 - 25°C 下攪拌 1 小時)。將稀的懸浮液在 40°C 下保持約 1 小時，然後在最少 9 小時內逐步冷卻至 5°C。保持在 5°C 下過夜，之後將產物離心分離。因為依據本發明進行了多於一種的結晶，所以上面提到的用於製備化合物 3 的再結晶有時可被稱為第四結晶。當化合物 2.1 只被結晶一次時，其有時也被稱為第三結晶。用水 (99.0 g) 洗滌餅狀產物。在室溫/環境壓力下乾燥濕產物 5 天，產出再結晶的標題化合物 3 (97% 產率)。依據本實例 8 再結晶之後，處在預結晶階段的化合物 3 具有 99.86% 的純度，具有等於或約為 99.90% 的純度。將化合物 3 再結晶之後的純度變化顯示於表 7 中。

表 7

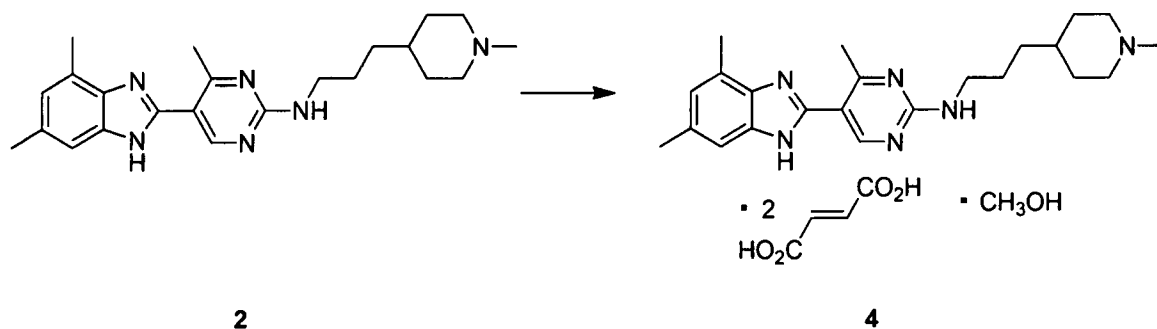
雜質	m/z [M+H] ⁺	相對滯留時間 (RRT)	化合物 3 在再結晶之前的平均雜質 (%)	化合物 3 在再結晶之後的平均雜質 (%)
I1	278	0.32	n. d.	n. d.
A2	276	0.48	n. d.	n. d.

I3	277	0.73	n. d.	n. d.
A4	395	0.81	n. d.	n. d.
I5	653	0.86	0.02	n. d.
A6	unk	0.87	n. d.	n. d.
A7	274/733	0.89	n. d.	n. d.
A8a & A8b	653/ unk	0.91	n. d.	n. d.
I8	505	0.93	n. d.	n. d.
A10	unk	0.95	n. d.	n. d.
A11	unk	0.97	n. d.	n. d.
A12	unk	0.98	n. d.	n. d.
化合物 3	393	1.00	99.86	99.90
A13	unk	1.03	n. d.	n. d.
I7	407	1.04	0.06	0.05
A15	unk	1.048	n. d.	n. d.
A16	unk	1.057	n. d.	n. d.
A17	unk	1.064	n. d.	n. d.
A18a & A18b	512/409	1.07	n. d.	0.02
A19	unk	1.08	n. d.	n. d.
A20	unk	1.10	n. d.	n. d.
A21	unk	1.14	0.04	0.04
A22	847	1.17	n. d.	n. d.

前一個表中使用的縮寫：nd = 未檢出，unk = 未知，

na = 未分析

實例 9.5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)-丙基]-2-嘧啶胺富馬酸甲醇鹽 (1:2:1)，化合物 4 之製備。



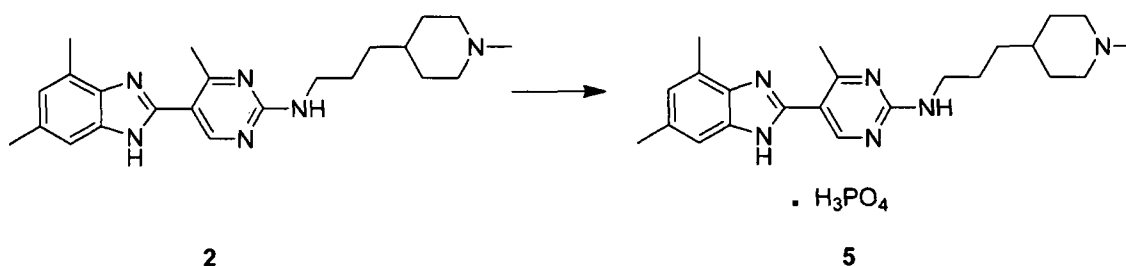
【0115】 在含有 10.012 g (0.0255 mol) 的 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)丙基]-2-嘧啶胺)，化合物 2 的 500 mL 錐形瓶中加入 6.2155 g 的富馬酸 (2.1 當量) 和攪拌棒。在加熱和攪拌的同時，於固體混合物加入約 300 mL、1:1 (重量比) 的熱甲醇：乙酸乙酯。在這裡使用術語「熱溶劑」，使得基於這種溶劑的沸點這種溶劑是溫暖的。在一些實施例中，在約 50°C 至 60°C 的溫度下使用熱甲醇：乙酸乙酯。可以添加另外的溶劑直到所有固體完全溶解。讓溶液混合物在沸騰溫度下加熱另外的 10 分鐘，得到黃色的均質溶液。將反應混合物從加熱板上移開並使之在工作台上冷卻至室溫 (rt)。2 天後沉澱物在燒瓶的底部形成團簇。藉由真空過濾收集 13.0702 g 的 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)-丙基]-2-嘧啶胺富馬酸甲醇鹽 (1:2:1)，化合物 4，為淺黃色固體結晶。XRD 數據圖證實了所需富馬酸鹽的獨特圖案，而且依據紅外線排出氣體分析，此材料係富馬酸鹽的甲醇溶劑化物 (4.1% 的重量損失)。表 8 和圖 5 顯示化合物 2 和 4 的雜質分佈。

【0116】 與實例 5 和 7 中觀察到的相反，如在本實例 9 所述得到的化合物 4 之實施例具有相對於化合物 2 未呈現全面改善的雜質分佈。此外，此富馬酸鹽的實施例檢測指出有包括單-和二-富馬酸鹽的混合物之不同組成。此外，富馬酸呈現在溶劑中相容的低溶解度，這通常有利於鹽的形成。

表 8
化合物 2 和 4 之雜質分佈 (實例 9)

	化合物 2	化合物 4
雜質 1 (I1)	0.03	0
雜質 2 (I2)	0	0.03
雜質 3 (I3)	0.04	0
雜質 4 (I4)	0.18	0.22
雜質 5 (I5)	0.37	0.18
雜質 6 (I6)	0.07	0.02
雜質 7 (I7)	0.17	0.16
雜質 8 (I8)	0.15	0.07
雜質 9 (I9)	0.08	0
雜質 10 (I10)	0.09	0.16

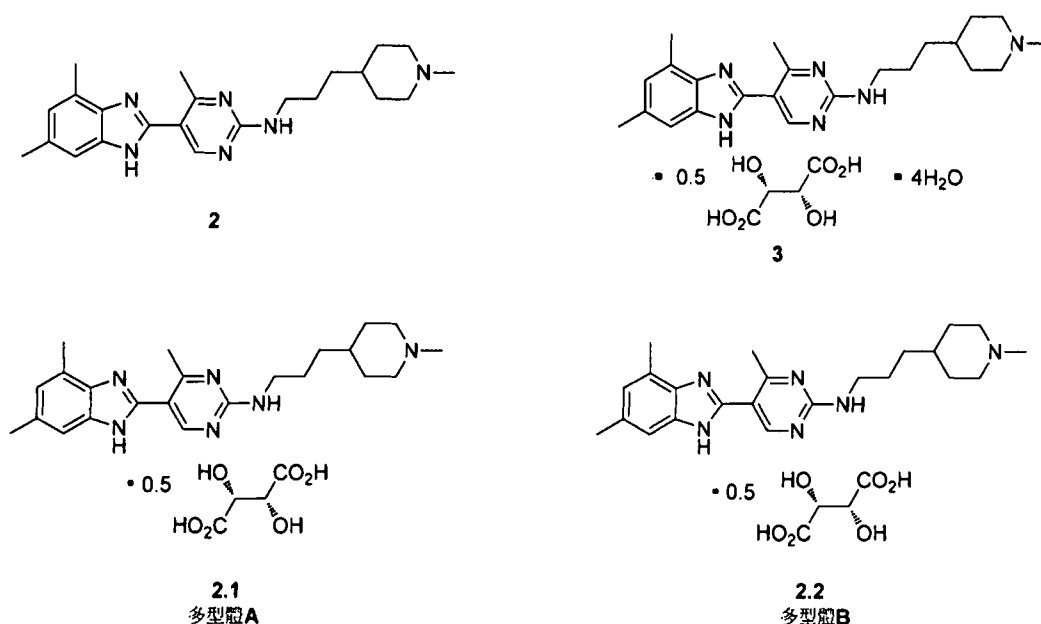
實例 10.5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)-丙基]-2-嘧啶胺磷酸鹽 (1:1)，化合物 5 之製備



【0117】 在含有 500.32 mg (1.275 mmol) 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)丙基]-2-嘧啶胺 (化合物 2) 和攪拌棒的 50 mL 錐形瓶中加入約 20 mL 的熱 50:50 甲醇:乙醇溶劑。在一些實施例中，在約 50°C 至 60°C 的溫度下使用熱的甲醇:乙醇。得到澄清的黃色溶液。在加熱板上將溶液邊攪拌邊升溫至沸騰溫度，並逐滴加入 96 μ L 的磷酸 (85% 在水中，1.1 當量)。當加入酸時反應混合物變成混濁，但被攪拌時迅速變成澄清的黃色溶液。讓反應混合物在加熱板上低溫加熱另外 10 分鐘，然後移開並讓其在工作台上冷卻至室溫。讓燒瓶在室溫下過夜，以使晶體沉澱。對於這個實驗，在種晶時將小刮勺的磷酸鹽加入反應混合物中，並使之於室溫下開放過夜，以形成晶體。2 天後在燒瓶的底部形成非

常細的針狀結晶。藉由真空過濾收集 531.3 mg (產率 85%) 的灰色、淺黃色固體結晶 5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-N-[3-(1-甲基-4-哌啶基)-丙基]-2-嘓啶胺磷酸鹽 (1:1)，化合物 5。在室溫下 2 天或更長時間之後不需種晶即會發生沉澱，但若停留在冷的溫度 (5°C) 下，燒瓶底部會形成油層。在一些實施例中觀察到母液有明顯的損失。此外，這種磷酸鹽傾向於在反應器壁上形成黏稠油，這使得該磷酸鹽比任何的化合物 2.1 和 3 更難處理。XRD 數據圖證實了所需磷酸鹽的圖案。至於純度，此磷酸鹽並未表現出相對於化合物 2.1 有改良的雜質分離能力。

實例 2-5 和 7 描述了依據本發明用於化合諸如以下化合物的合成方法：



【0118】 除了如前面實例提到的各種這類化合物的雜質分離特徵，還注意到的是，化合物 2 的醫藥上可接受鹽類對於游離鹼化合物 2 本身的製劑之醫藥用途通常是較佳的。此外，化合物 3 本身呈現通常對無水鹽類較佳的良好特性化形式，例如本身以一種以上的形式 (例如分別為多型體 A 和 B) 呈現的化合物 2.1 和 2.2。無論化合物 3 是從游離鹼化合物 2 (實例 5) 或從化合物 2.1 的無水半酒石酸鹽 (實例 7) 所製作，發現化合物 3 是高純度的，純度約為

99.86%。另外的再結晶將其純度改善至約 99.90%，而且在這樣的再結晶後沒有發現其他的鹽形成。因為沒有偵測到化合物 3 轉化為其他的形式，此化合物提供了進行水性製劑發展的有利可能性，例如濕法製粒產品。鑒於本文中描述化合物 2.1 的再結晶，參見實例 3，步驟 E，化合物 3 的雜質分離性質使得其在本文中舉例的高純度合成不必依賴前述實例中為了說明的目的所提出的這類化合物 2.1 之再結晶。

實例 11 一些雜質結構式和特性。

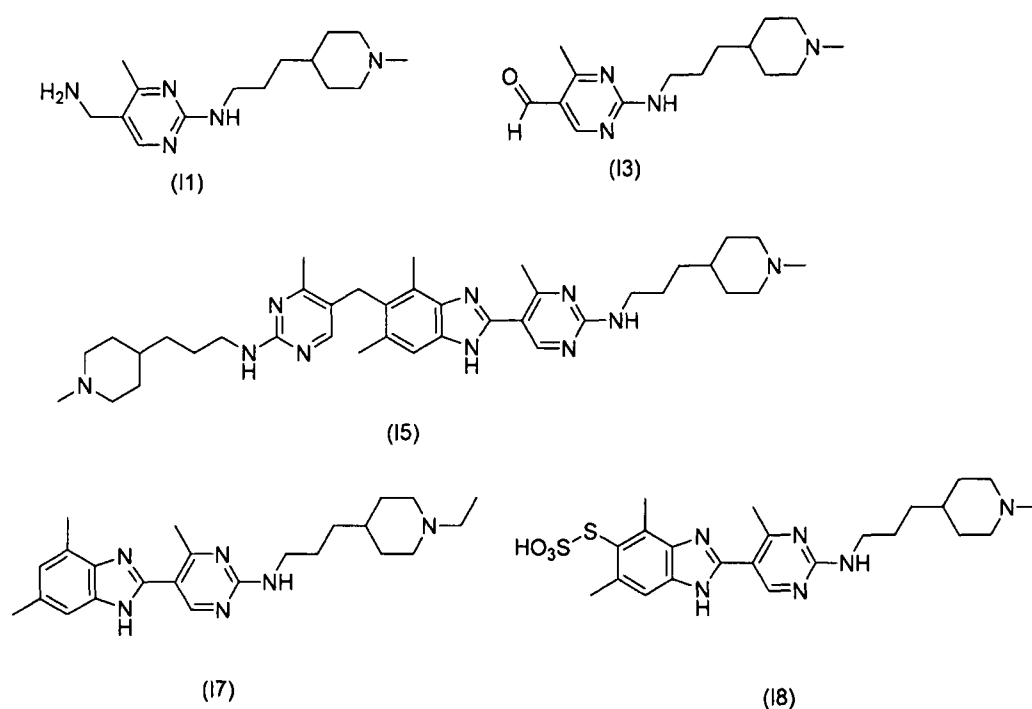


表 9

雜質名稱	特性
I1	分子量 277，結構 I1 的化合物
I2	分子量 394
I3	分子量 276，結構 I3 的化合物
I4	分子量 652
I5	分子量 652，結構 I5 的化合物
I6	分子量 732
I7	分子量 406，結構 I7 的化合物

18	分子量 504，結構 18 的化合物
19	相對滯留時間為 1.07
110	相對滯留時間為 1.37
111	分子量評估為 277

【0119】 當藉由說明任何給定的雜質含量為「0」或是沒有偵測到這樣的給定雜質來特性化本文提及的材料時，通常簡稱為「n.d.」或「nd」，則也將這種材料稱為「基本上不含」任何這樣的給定雜質。

【0120】 依據標準的高效液相層析 (HPLC) 並藉由質譜 (MS) 或紫外光譜 (UV) 偵測來分析雜質，找出一或更多種雜質的質量、相對滯留時間以及數量 (如相對的面積百分比)，並在本文中藉由使用此類標準方法中典型的記號來提供之。其說明性評論請參見例如 S. Levin, “High Performance Liquid Chromatography (HPLC) in the pharmaceutical analysis”, Medtechnia (Feb. 2010), 以引用方式將其併入本文中 (描述 HPLC 模式、HPLC 理論、HPLC 在藥物分析中的角色以及專業化的 HPLC 分離；可在例如 http://www.forumsci.co.il/HPLC/WEBPharm_Review/HPLC_pharma_Modes-RP.html 取得)。

【0121】 本文記述的雜質量是在低於此工業標準所允許水平的水平下測定的。例如，在化合物 2 的雜質分析方法之驗證中，發現相對標準差不超過 4% (即假使在這種情況下，雜質量 y 為 0.05%，則不超過 4% 的相對標準差將意味著 y 為 $0.05 \pm 0.002\%$)。

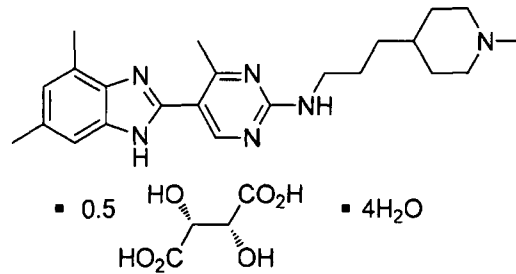
【0122】 雖然已經參照實例來說明本發明，但可以理解的是，意圖使本發明不被限制於前面的詳細描述。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種如下式的[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸四水合物，



2. 如申請專利範圍第 1 項之半酒石酸四水合物，其中該半酒石酸四水合物之 X 射線繞射圖包含以下波峰：

位置[°2θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
21.734	4.09	79383	86.3
24.352	3.66	48026	52.2

3. 如申請專利範圍第 1 項之半酒石酸四水合物，其中該半酒石酸四水合物之 X 射線繞射圖包含以下波峰：

位置[°2θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
6.909	12.79	19018	20.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2

4. 如申請專利範圍第 1 項之半酒石酸四水合物，其中該半酒石酸四水合物之 X 射線繞射圖包含以下波峰：

位置[°2θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

5. 如申請專利範圍第 1 項之半酒石酸四水合物，其中該半酒石酸四水合物之 X 射線繞射圖包含以下波峰：

位置[°2θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
12.107	7.31	51083	55.5
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2

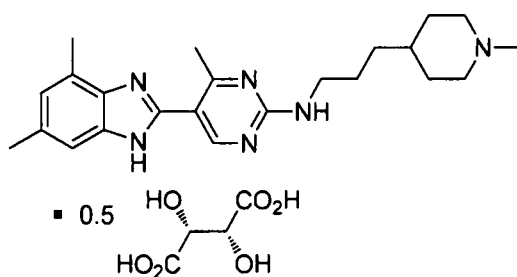
21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
27.012	3.30	13716	14.9

6. 如申請專利範圍第 1 項之半酒石酸四水合物，其中該半酒石酸四水合物之 X 射線繞射圖包含以下波峰：

位置[°2 θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
6.909	12.79	19018	20.7
6.963	12.70	13509	14.7
8.692	10.17	92032	100.0
11.957	7.40	5763	6.3
12.107	7.31	51083	55.5
12.419	7.13	6894	7.5
13.956	6.35	5038	5.5
14.463	6.12	6922	7.5
15.355	5.77	6205	6.7
15.393	5.76	5573	6.1
15.755	5.62	4416	4.8
16.304	5.44	15526	16.9
16.350	5.42	14203	15.4
17.051	5.20	6303	6.8
17.442	5.08	5085	5.5
18.445	4.81	7903	8.6
18.540	4.79	5021	5.5
19.265	4.61	23648	25.7
19.861	4.47	10731	11.7
19.906	4.46	10331	11.2

21.628	4.11	10197	11.1
21.734	4.09	79383	86.3
22.514	3.95	8529	9.3
23.115	3.85	4787	5.2
23.963	3.71	11967	13.0
24.052	3.70	28743	31.2
24.352	3.66	48026	52.2
25.124	3.54	12475	13.6
26.434	3.37	8095	8.8
27.012	3.30	13716	14.9
30.257	2.95	5159	5.6
30.297	2.95	6434	7.0
30.449	2.94	7306	7.9

7. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 1 項之化合物。
8. 一種如下式的[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸鹽之多型體 B，



其中該多型體 B 之 X 射線繞射圖包含以下波峰：

位置[°2θ]	晶格面距[Å]	強度(計數值)	相對強度(%)
7.67	11.52	586	34.8
9.91	8.92	413	24.6
12.09	7.31	344	20.5

13.66	6.48	1682	100.0
14.73	6.01	579	34.4
16.85	5.26	677	40.2
18.21	4.87	385	22.9
20.89	4.25	417	24.8
23.25	3.82	1378	81.9
23.98	3.71	611	36.3

9. 如申請專利範圍第 8 項之多型體，其中該多型體 B 之 X 射線繞射圖包含以下波峰：

位置[°2 θ]	晶格面距[Å]	強度 (計數值)	相對強度 (%)
6.96	12.69	186	11.1
7.67	11.52	586	34.8
8.26	10.70	291	17.3
8.63	10.24	256	15.2
9.91	8.92	413	24.6
11.34	7.80	153	9.1
12.09	7.31	344	20.5
13.66	6.48	1682	100.0
14.73	6.01	579	34.4
16.85	5.26	677	40.2
18.21	4.87	385	22.9
19.24	4.61	279	16.6
20.89	4.25	417	24.8
23.25	3.82	1378	81.9
23.98	3.71	611	36.3
25.04	3.55	296	17.6
26.25	3.39	318	18.9

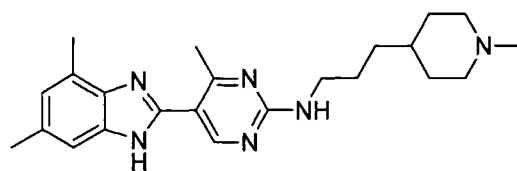
10. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 8 項之化合物。
11. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，係用於製造用以治療一患有或被診斷有一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的對象之藥物。
12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該疾病、失調或病症為發炎。
13. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該疾病、失調或病症係選自於由以下所組成之群組：發炎性失調、過敏性失調、皮膚性失調、自體免疫疾病、淋巴性失調、以及免疫缺陷失調。
14. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該疾病、失調或病症係選自：過敏、氣喘、嗜伊紅血球增多性氣喘、乾眼症、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、動脈粥狀硬化症、類風濕性關節炎、多發性硬化症、發炎性腸疾、牛皮癬、瘙癢症、皮膚發癢、異位性皮膚炎、蕁麻疹、眼睛發炎、結膜炎、鼻息肉、過敏性鼻炎、鼻癢、寄生性或真菌性傳染、化膿性汗腺炎、惡性腫瘤、例如淋巴瘤、黃疸，紅血球增多症、點狀掌蹠角化病，甲狀腺疾病/甲狀旁腺功能亢進、糖尿病、水痘、缺鐵性貧血、精神疾病、藥物引起的癢；膽汁淤積；妊娠相關的癢、乾燥症、曬傷、頭皮屑、結痂/疤痕、蚊蟲叮咬、毒藤、毒橡木、痔瘡、接觸性皮膚炎、老年相關的癢、與透析 相關的癢、硬皮病、自體免疫性甲狀腺疾病、免疫媒介的糖尿病、狼瘡、重症肌無力、自體免疫性神經病變、自體免疫性葡萄膜炎、自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫性血小板減少症、顛動脈炎、抗磷脂症候群、血管炎、貝切特氏病、皰疹樣皮炎、尋常型天皰瘡、白斑病、原發性膽汁性硬化、自體免疫性肝炎、自體免疫性卵巢炎和睪丸炎、腎上腺的自體免疫疾病、多發性肌炎、皮肌炎、脊椎關節病、休格倫氏症候群和瘙癢。

15. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該疾病、失調或病症係選自：過敏、氣喘、自體免疫疾病、以及瘙癢症。
16. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該發炎性腸疾為結腸炎、克羅恩病及潰瘍性結腸炎中之一者。
17. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該寄生性或真菌性傳染為寄生性傳染。
18. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該寄生性或真菌性傳染為真菌性傳染。
19. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該寄生性或真菌性傳染為虱子傳染、疥瘡、游泳癢、股癬、香港腳中之一者。
20. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該惡性腫瘤為淋巴瘤。
21. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該惡性腫瘤為霍奇金氏病。
22. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該藥物引起的癢為光照性皮膚炎、嗎啡引起的癢、鴉片製劑引起的癢、以及氯喹引起的癢中之一者。
23. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該妊娠相關的癢為生產膽汁淤積症、瘙癢性蕁麻疹、妊娠丘疹和斑、以及妊娠性類天皰瘡中之一者。
24. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該自體免疫性神經病變為格林-巴利神經病變。
25. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該血管炎為韋格納氏肉芽腫病。
26. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該脊椎關節病為關節黏連性脊椎炎。
27. 一種如申請專利範圍第 8 項之化合物之用途，係用於製造用以治療一患有或被診斷有一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的的對象之藥物。
28. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中該疾病、失調或病症為發炎。

29. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中該疾病、失調或病症係選自於由以下所組成之群組：發炎性失調、過敏性失調、皮膚性失調、自體免疫疾病、淋巴性失調、以及免疫缺陷失調。
30. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中該疾病、失調或病症係選自：過敏、氣喘、嗜伊紅血球增多性氣喘、乾眼症、慢性阻塞性肺部疾病（COPD）、動脈粥狀硬化症、類風濕性關節炎、多發性硬化症、發炎性腸疾、牛皮癬、瘙癢症、皮膚發癢、異位性皮膚炎、蕁麻疹、眼睛發炎、結膜炎、鼻息肉、過敏性鼻炎、鼻癢、寄生性或真菌性傳染、化膿性汗腺炎、惡性腫瘤、例如淋巴瘤、黃疸，紅血球增多症、點狀掌蹠角化病，甲狀腺疾病/甲狀旁腺功能亢進、糖尿病、水痘、缺鐵性貧血、精神疾病、藥物引起的癢；膽汁淤積；妊娠相關的癢、乾燥症、曬傷、頭皮屑、結痂/疤痕、蚊蟲叮咬、毒藤、毒橡木、痔瘡、接觸性皮膚炎、老年相關的癢、與透析相關的癢、硬皮病、自體免疫性甲狀腺疾病、免疫媒介的糖尿病、狼瘡、重症肌無力、自體免疫性神經病變、自體免疫性葡萄膜炎、自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫性血小板減少症、顛動脈炎、抗磷脂症候群、血管炎、貝切特氏病、皰疹樣皮炎、尋常型天皰瘡、白斑病、原發性膽汁性硬化、自體免疫性肝炎、自體免疫性卵巢炎和睪丸炎、腎上腺的自體免疫疾病、多發性肌炎、皮肌炎、脊椎關節病、休格倫氏症候群和瘙癢。
31. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中該疾病、失調或病症係選自：過敏、氣喘、自體免疫疾病、以及瘙癢症。
32. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該發炎性腸疾為結腸炎、克羅恩病及潰瘍性結腸炎中之一者。
33. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該寄生性或真菌性傳染為寄生性傳染。
34. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該寄生性或真菌性傳染為真菌性傳染。

35. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該寄生性或真菌性傳染為虱子傳染、疥瘡、游泳癢、股癬、香港腳中之一者。
36. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該惡性腫瘤為淋巴瘤。
37. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該惡性腫瘤為霍奇金氏病。
38. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該藥物引起的癢為光照性皮膚炎、嗎啡引起的癢、鴉片製劑引起的癢、以及氯喹引起的癢中之一者。
39. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該妊娠相關的癢為生產膽汁淤積症、瘙癢性蕁麻疹、妊娠丘疹和斑、以及妊娠性類天皰瘡中之一者。
40. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該自體免疫性神經病變為格林-巴利神經病變。
41. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該血管炎為韋格納氏肉芽腫病。
42. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該脊椎關節病為關節黏連性脊椎炎。
43. 一種用於獲得[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之純化的醫藥上可接受鹽之方法，包含：

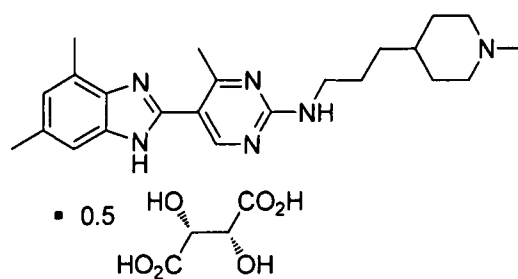
在一低烷基醇溶劑中形成式(2)化合物之半酒石酸鹽：



(2)

以產出半酒石酸鹽醇混合物；以及

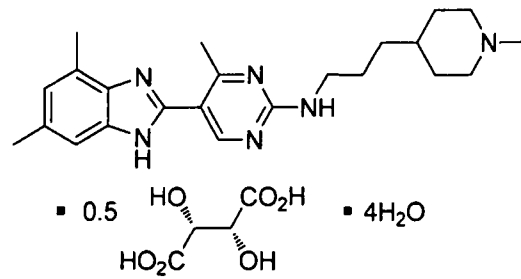
從該混合物第一結晶出式 2.1 之固體半酒石酸鹽：



(2.1)

44. 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該第一結晶係進行一次，而且在該進行一次的結晶之後獲得的式(2.1)之該固體半酒石酸鹽具有至少約 98.9%的純度。
45. 如申請專利範圍第 43 項之方法，進一步包含：
 將該固體半酒石酸鹽溶於一含低烷基醇介質，以產出一含低烷基醇半酒石酸鹽溶液；以及
 從該半酒石酸鹽溶液第二結晶出式 2.1 之再結晶半酒石酸鹽。
46. 如申請專利範圍第 45 項之方法，其中該第一結晶係進行一次，該第二結晶係進行一次，以及在該進行一次的第二結晶之後獲得的該式(2.1)之再結晶半酒石酸鹽具有一至少約 99.2%的純度。
47. 如申請專利範圍第 45 項之方法，其中該含低烷基醇介質為一水醇溶劑。
48. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該含低烷基醇介質為一水醇溶劑。
49. 如申請專利範圍第 45 項之方法，其中該含低烷基醇介質為一含有至少一低烷基醇的介質。
50. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該含低烷基醇介質為一含有至少一低烷基醇的介質。
51. 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該形成半酒石酸鹽包含使該式(2)化合物與 L-(+)-酒石酸反應，且該低烷基醇溶劑為變性乙醇。

52. 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該第一結晶包含對該醇混合物進行以下的操作：加熱至約 70 - 75°C，之後熟成約 1 小時，之後冷卻至約 0 - 5°C 持續約 2 小時，以及之後熟成約 20 分鐘。
53. 如申請專利範圍第 45 項之方法，其中該在一含低烷基醇介質中溶解該固體半酒石酸鹽包含在一變性乙醇和水溶劑之混合物中溶解，而且該含低烷基醇半酒石酸鹽溶液為一變性乙醇和水半酒石酸鹽溶液。
54. 如申請專利範圍第 53 項之方法，其中該第二結晶包含對該半酒石酸鹽溶液進行以下的操作：加熱至約 78 - 80°C，之後部分蒸餾出該溶劑、冷卻至約 50 - 55°C、用化合物 2.1 的晶種種晶、以及冷卻至約 18 - 22°C。
55. 如申請專利範圍第 53 項之方法，其中該含低烷基醇介質包含甲醇和變性乙醇，並且該第二結晶包含對該半酒石酸鹽溶液進行以下的操作：用化合物 2.1 的晶種種晶、以及循環加熱和冷卻至少 5 個循環。
56. 如申請專利範圍第 47 項之方法，其中該水醇溶劑為變性乙醇和水。
57. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中該水醇溶劑為變性乙醇和水。
58. 如申請專利範圍第 49 項之方法，其中該含低烷基醇介質為甲醇。
59. 如申請專利範圍第 49 項之方法，其中該含低烷基醇介質為甲醇和變性乙醇。
60. 如申請專利範圍第 50 項之方法，其中該含低烷基醇介質為甲醇。
61. 如申請專利範圍第 50 項之方法，其中該含低烷基醇介質為甲醇和變性乙醇。
62. 如申請專利範圍第 45 項之方法，進一步包含：
 - 在水中溶解該半酒石酸鹽以產出半酒石酸鹽水溶液；
 - 用該半酒石酸鹽之四水合物之晶種種晶該水溶液；以及
 - 第三結晶半酒石酸鹽水溶液，以形成式(3)之固體四水合物半酒石酸鹽：



(3)

63. 如申請專利範圍第 62 項之方法，其中該第三結晶係進行一次，而且該式(3)之四水合物半酒石酸鹽具有一至少約 99%的純度。

64. 如申請專利範圍第 62 項之方法，其中該第三結晶係進行一次，而且該式(3)之四水合物半酒石酸鹽具有一至少約 99.5%的純度。

65. 如申請專利範圍第 62 項之方法，其中該第三結晶係進行一次，而且該式(3)之四水合物半酒石酸鹽具有一至少約 99.8%的純度。

66. 如申請專利範圍第 62 項之方法，進一步包含：

在水中溶解該式(3)之四水合物半酒石酸鹽，以形成一四水合物半酒石酸鹽產物水溶液；

用該半酒石酸鹽之四水合物之晶種種晶該四水合物半酒石酸鹽產物水溶液；以及

第四結晶該四水合物半酒石酸鹽產物水溶液，以產出式(3)之再結晶四水合物半酒石酸鹽。

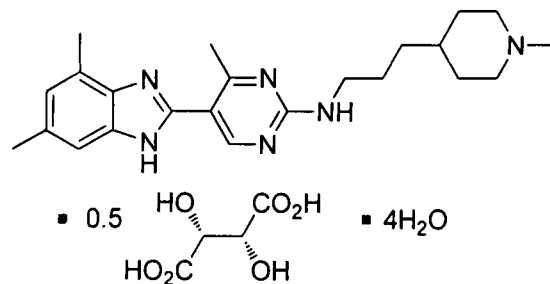
67. 如申請專利範圍第 66 項之方法，其中該第四結晶係進行一次，而且該式(3)之再結晶四水合物半酒石酸鹽具有一至少約 99.9%的純度。

68. 如申請專利範圍第 63 項之方法，進一步包含：

在水中溶解該半酒石酸鹽以產出半酒石酸鹽水溶液；

用該半酒石酸鹽之四水合物之晶種種晶該水溶液；以及

第二結晶該半酒石酸鹽水溶液，以形成式(3)之固體四水合物半酒石酸鹽；

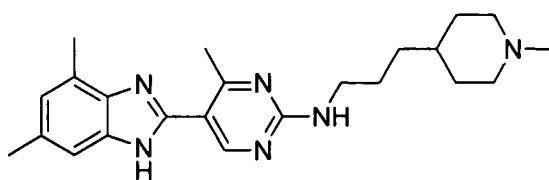


(3)

69. 如申請專利範圍第 68 項之方法，其中該第三結晶係進行一次，而且該式(3)之四水合物半酒石酸鹽具有一至少約 99%的純度。
70. 如申請專利範圍第 68 項之方法，進一步包含：
 在水中溶解該式(3)之四水合物半酒石酸鹽，以形成四水合物半酒石酸鹽產物水溶液；
 用該半酒石酸鹽之四水合物之晶種種晶該四水合物半酒石酸鹽產物水溶液；以及
 第三結晶該四水合物半酒石酸鹽產物水溶液，以產出式(3)之再結晶四水合物半酒石酸鹽。
71. 如申請專利範圍第 68 項之方法，其中該第三結晶係進行一次，而且該式(3)之再結晶四水合物半酒石酸鹽具有一至少約 99.5%的純度。
72. 如申請專利範圍第 62 項之方法，其中該第三結晶包含對該半酒石酸鹽水溶液進行以下的操作：在約 35 - 40°C 攪拌約 4 小時以及冷卻至約 5°C。
73. 如申請專利範圍第 66 項之方法，其中該第四結晶包含對該產物溶液進行以下的操作：在約 40°C 保持約 1 小時，以及後續冷卻至約 5°C。
74. 如申請專利範圍第 68 項之方法，其中該第二結晶包含對該半酒石酸鹽水溶液進行以下的操作：在約 35 - 40°C 攪拌約 1 小時，以及後續冷卻至約 5°C。

75. 如申請專利範圍第 70 項之方法，其中該第三結晶包含對該半酒石酸鹽水溶液進行以下的操作：在約 40°C 保持約 1 小時，以及後續冷卻至約 5°C。
76. 一種用於獲得[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之純化的醫藥上可接受鹽之方法，包含：

在水中形成式(2)化合物之半酒石酸鹽：

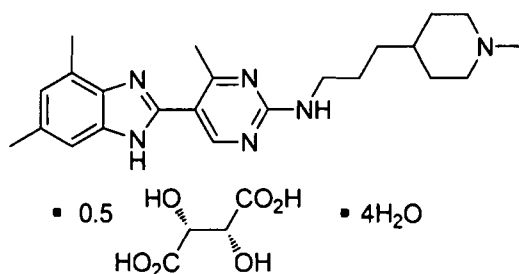


(2)

以產出半酒石酸鹽水溶液；

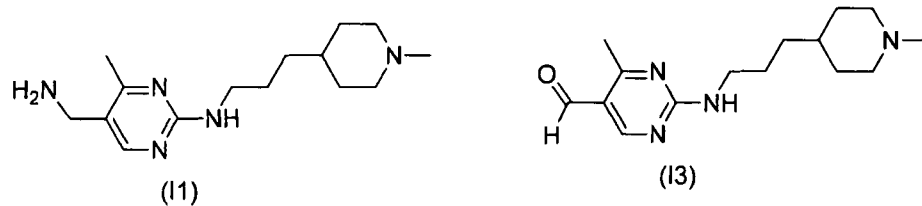
用該半酒石酸鹽之四水合物晶種種晶該水溶液，以獲得一種晶的水溶液；以及

從該種晶的水溶液結晶出式(3)的固體四水合物半酒石酸鹽：



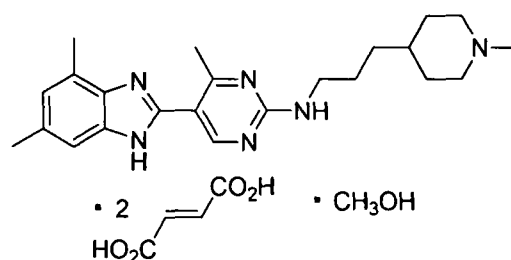
(3)

77. 如申請專利範圍第 76 項之方法，其中該式(3)的固體四水合物半酒石酸鹽基本上至少不含下式的 I1 和 I3 雜質：



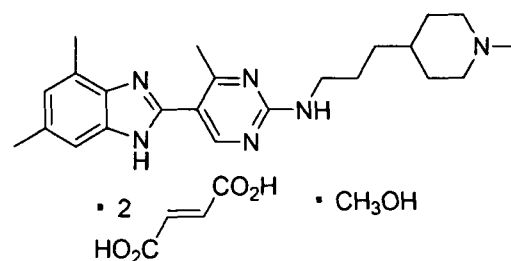
78. 如申請專利範圍第 76 項之方法，其中該形成半酒石酸鹽包含使式(2)化合物與 L-(+)-酒石酸在水中反應，而且該結晶包含將該種晶的水溶液冷卻至約 5°C。

79. 一種下式的 [5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之二富馬酸鹽甲醇鹽，

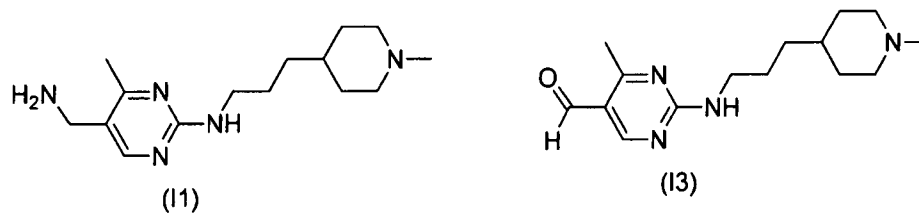


80. 一種用於治療一由組織胺 H_4 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 79 項之化合物。

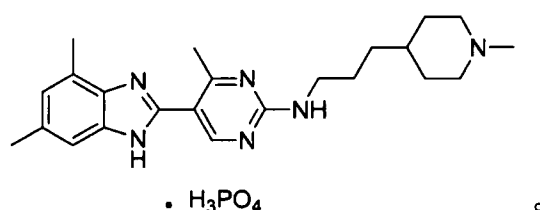
81. 一種下式的 [5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之二富馬酸鹽甲醇鹽，



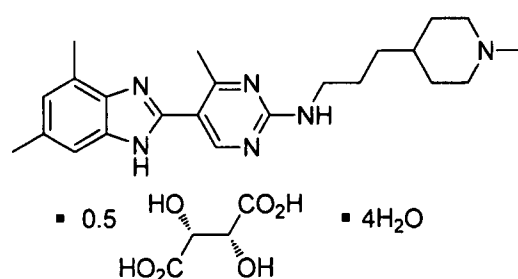
其中該二富馬酸鹽甲醇鹽基本上至少不含下式的雜質 I1 和 I3：



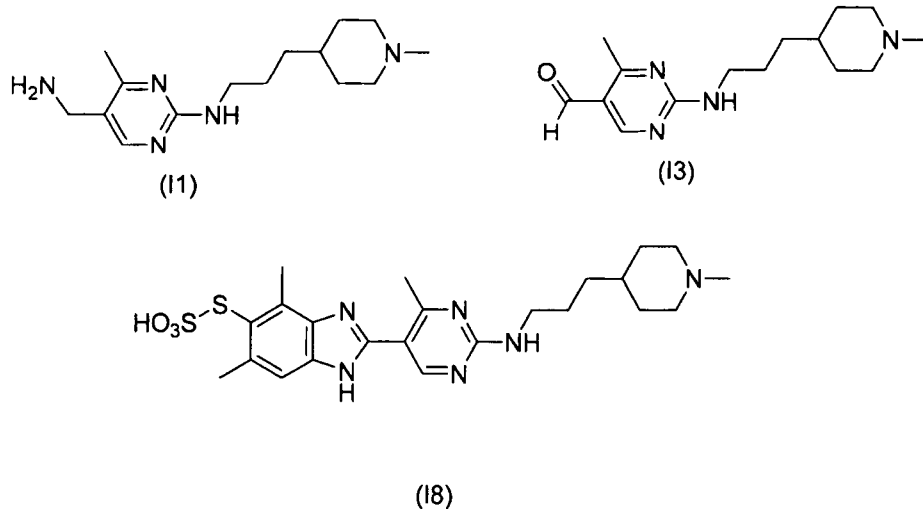
82. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 81 項之化合物。
83. 一種下式的[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之磷酸鹽，



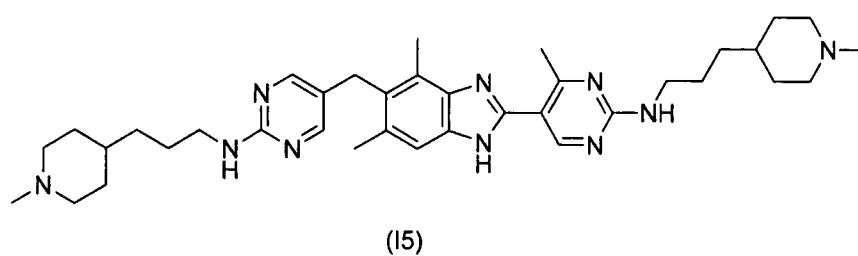
84. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 83 項之化合物。
85. 一種下式的[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸四水合物，



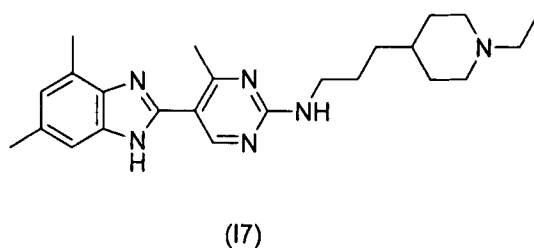
其中該半酒石酸四水合物基本上至少不含下式的雜質 I1、I3 及 I8：



86. 如申請專利範圍第 85 項的[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸四水合物，其中該半酒石酸四水合物基本上進一步至少不含下式的雜質 I5：

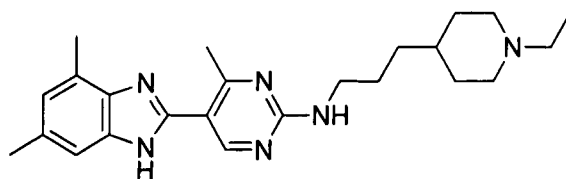


87. 如申請專利範圍第 86 項的[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸四水合物，其中該半酒石酸四水合物不含超過約 0.2%下式的雜質 I7：



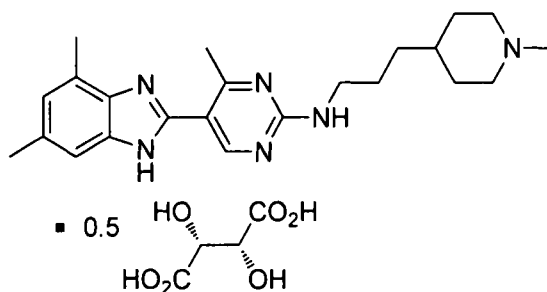
88. 如申請專利範圍第 87 項的[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸四

水合物，其中該半酒石酸四水合物不含超過約 0.06% 下式的雜質 I7：

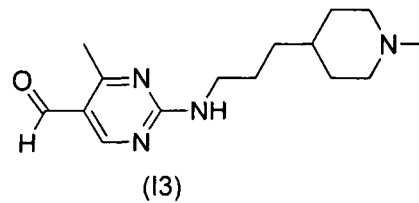
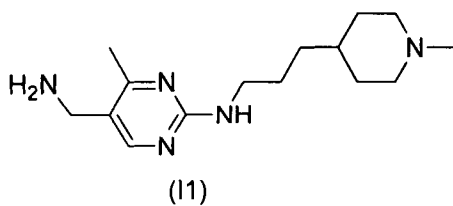


(17)

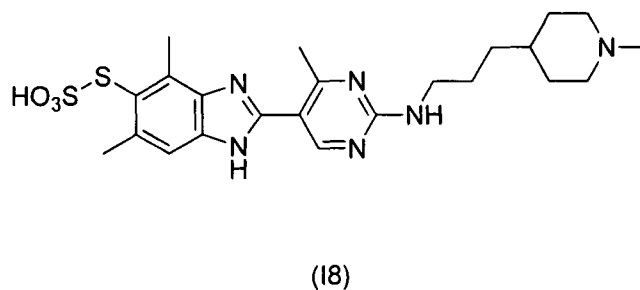
89. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 85 項之化合物。
90. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 86 項之化合物。
91. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 87 項之化合物。
92. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 88 項之化合物。
93. 一種下式的 [5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸鹽，



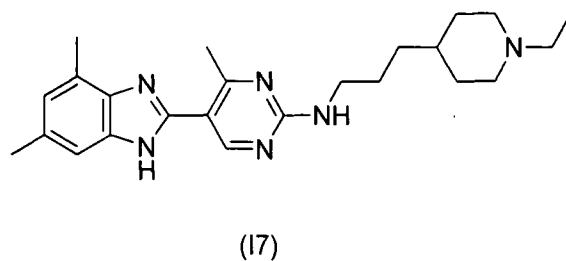
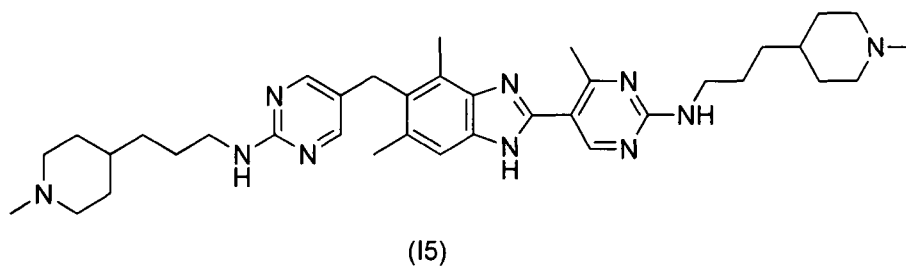
其中該半酒石酸鹽基本上不含下式的雜質 I1 和 I3：



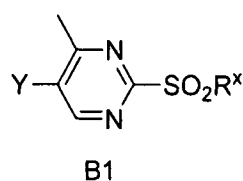
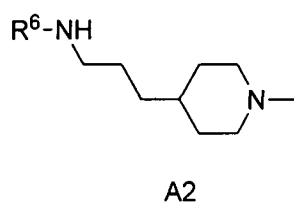
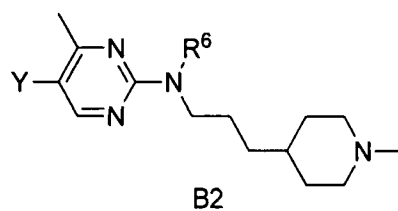
94. 如申請專利範圍第 93 項的[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸鹽，其中該半酒石酸鹽不含超過約 0.02%下式的雜質 18：



95. 如申請專利範圍第 93 項的[5-(4,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-基]-[3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙基]-胺之半酒石酸鹽，其中該半酒石酸鹽不含超過約 0.25%下式的雜質 15 和 17：

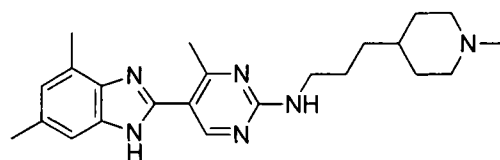


96. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 93 項之化合物。
97. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 94 項之化合物。
98. 一種用於治療一由組織胺 H₄ 受體活性所媒介的疾病、失調或病症的醫藥組成物，包含一有效量的至少一如申請專利範圍第 95 項之化合物。
99. 一種依據申請專利範圍第 44 項之方法所獲得的產物。
100. 一種依據申請專利範圍第 46 項之方法所獲得的產物。
101. 一種依據申請專利範圍第 77 項之方法所獲得的產物。
102. 一種依據申請專利範圍第 62 項之方法所獲得的產物。
103. 一種依據申請專利範圍第 63 項之方法所獲得的產物。
104. 一種依據申請專利範圍第 64 項之方法所獲得的產物。
105. 一種依據申請專利範圍第 65 項之方法所獲得的產物。
106. 一種依據申請專利範圍第 66 項之方法所獲得的產物。
107. 一種依據申請專利範圍第 67 項之方法所獲得的產物。
108. 一種依據申請專利範圍第 69 項之方法所獲得的產物。
109. 一種依據申請專利範圍第 71 項之方法所獲得的產物。
110. 一種用於製備式 B2 化合物之方法，

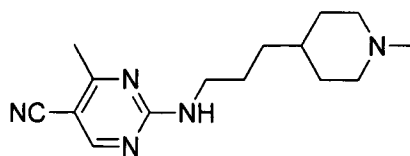


包含：使一式 B1 之硼與一式 A2 之二胺反應，其中 R^6 為 H 或一合適的氮保護基，Y 為 CN 或 CO_2C_{1-4} 烷基，以及 R^x 為無支鏈的 C_{1-4} 烷基。

111. 如申請專利範圍第 110 項之方法，其中 R^6 為 H，Y 為 CN，以及 R^x 為無支鏈的 C_{1-4} 烷基。
112. 如申請專利範圍第 111 項之方法，其中該無支鏈的 C_{1-4} 烷基為甲基和乙基中之一者。
113. 如申請專利範圍第 111 項之方法，其中該反應係在雙相介質中進行。
114. 如申請專利範圍第 111 項之方法，其中該雙相介質為甲苯和水。
115. 如申請專利範圍第 111 項之方法，其中該反應係藉由混合溶於一有機溶劑的該硼與溶於一含水溶劑的該二胺來進行。
116. 如申請專利範圍第 115 項之方法，其中該有機溶劑為甲苯。
117. 一種用於製備式 2 化合物的方法，包含：在一催化劑存在下以 $H_{2(g)}$ 氫化式 B22 化合物



2

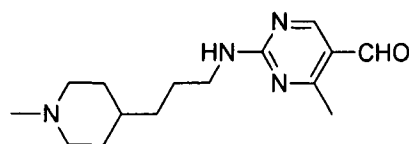


B22

其中該催化劑為雷氏鎳，以及其中該雷氏鎳催化劑係以化學計量的量存在。

118. 如申請專利範圍第 117 項之方法，其中該氫化係在一含水醋酸介質中進行。

119. 如申請專利範圍第 117 項之方法，其中該氫化係在溶劑中進行，以產出一具有醛 B33 之溶液，

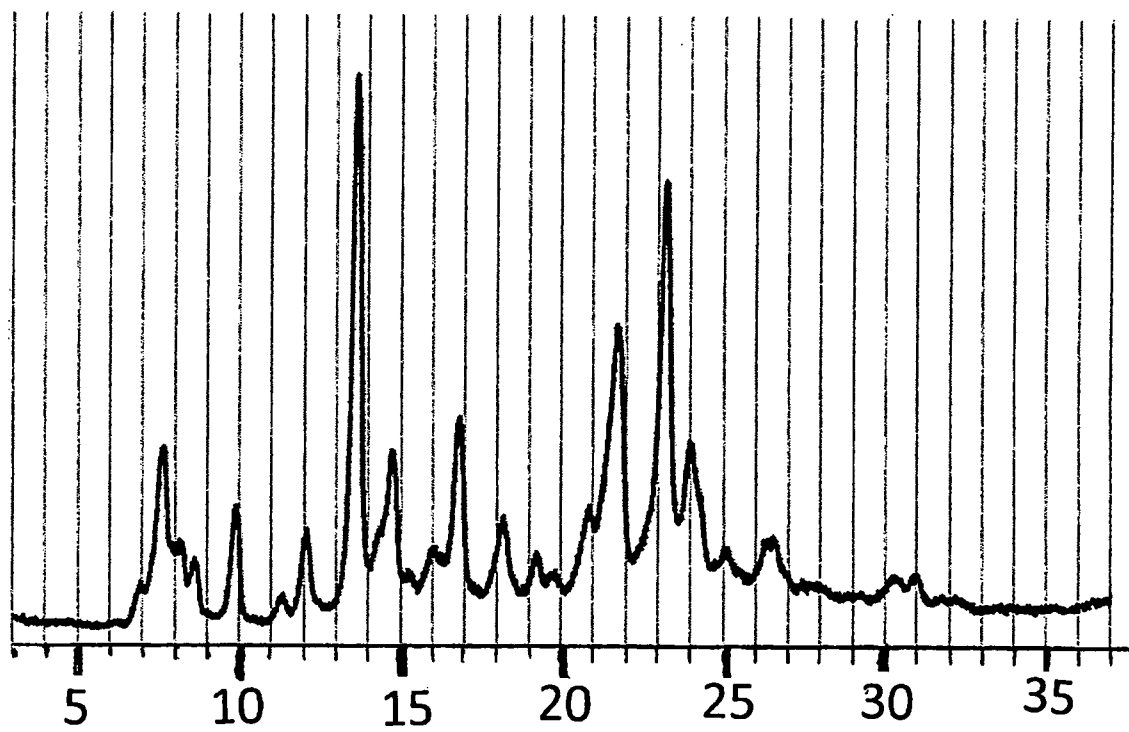


B33

- 而且該溶劑為含水醋酸。
120. 如申請專利範圍第 119 項之方法，進一步包含添加琥珀酸酐和有機溶劑至該具有醛 B33 的溶液，以形成雙相含水有機介質。
121. 如申請專利範圍第 120 項之方法，其中該介質係經 pH 調整至大於約 9 的 pH 值。
122. 如申請專利範圍第 121 項之方法，其中該 pH 為約 9.5。
123. 如申請專利範圍第 121 項之方法，進一步包含將該含水有機介質相分離成一含水部分和一有機部分，以及萃取該有機部分，其中該有機部分含有溶解的醛 B33。
124. 如申請專利範圍第 123 項之方法，進一步包含將該溶解的醛 B33 萃入酸性含水介質，以及之後使該溶解的醛 B33 在該酸性含水介質中與 1,2-二胺基-3,5-二甲基苯二氫氯化物反應。
125. 如申請專利範圍第 124 項之方法，其中該酸性含水介質之 pH 值小於或等於約 4。
126. 如申請專利範圍第 125 項之方法，其中該 pH 值為約 3.5。
127. 如申請專利範圍第 124 項之方法，進一步包含在該使該溶解的醛 B33 反應之後將 pH 值調整至約 9 的 pH 值，以及將溶解的式 2 化合物萃入一具有溶解的式 2 化合物的有機層。
128. 如申請專利範圍第 127 項之方法，進一步包含使用溶解的式 2 化合物從該有機層結晶出該式 2 化合物。

圖式

相對強度



2θ/弧度

圖1

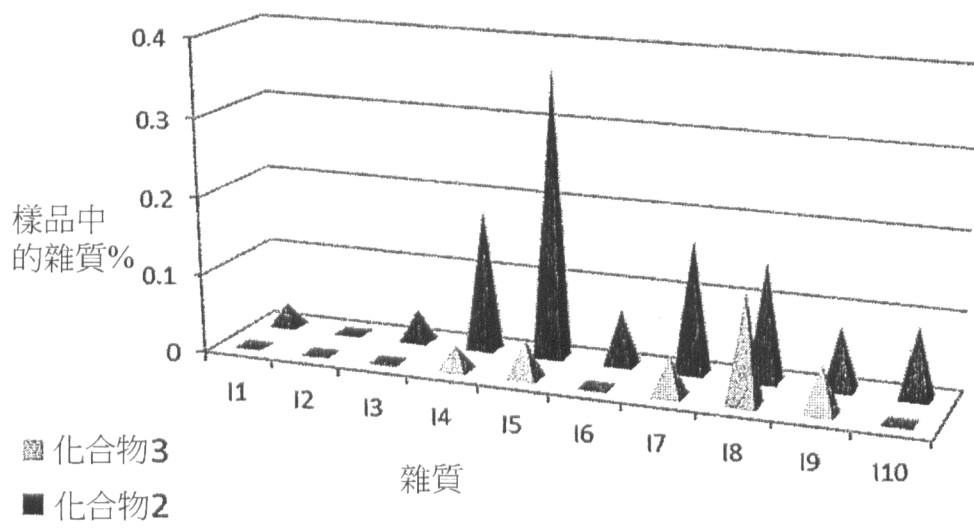


圖2

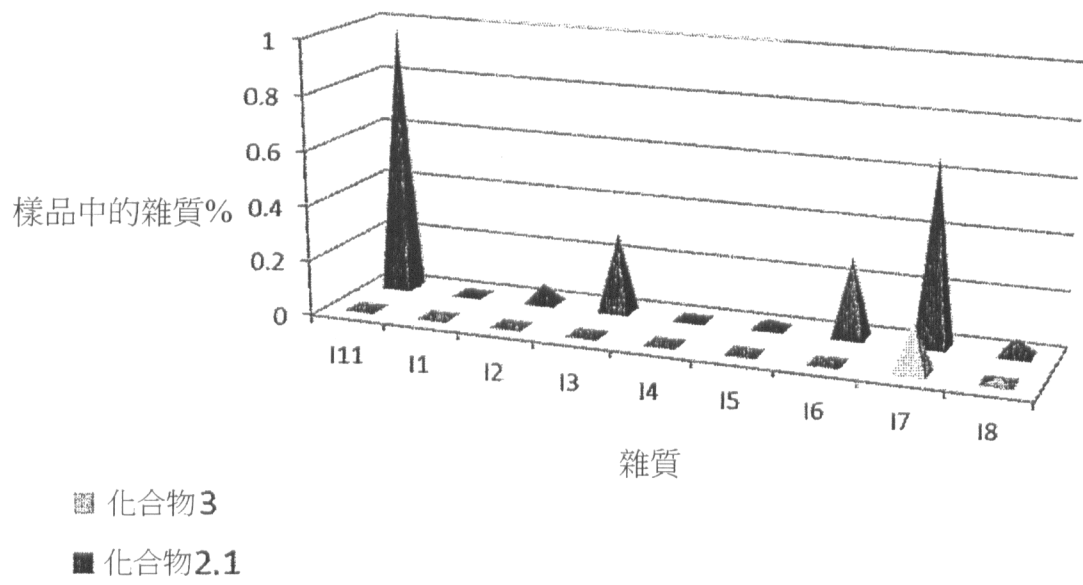
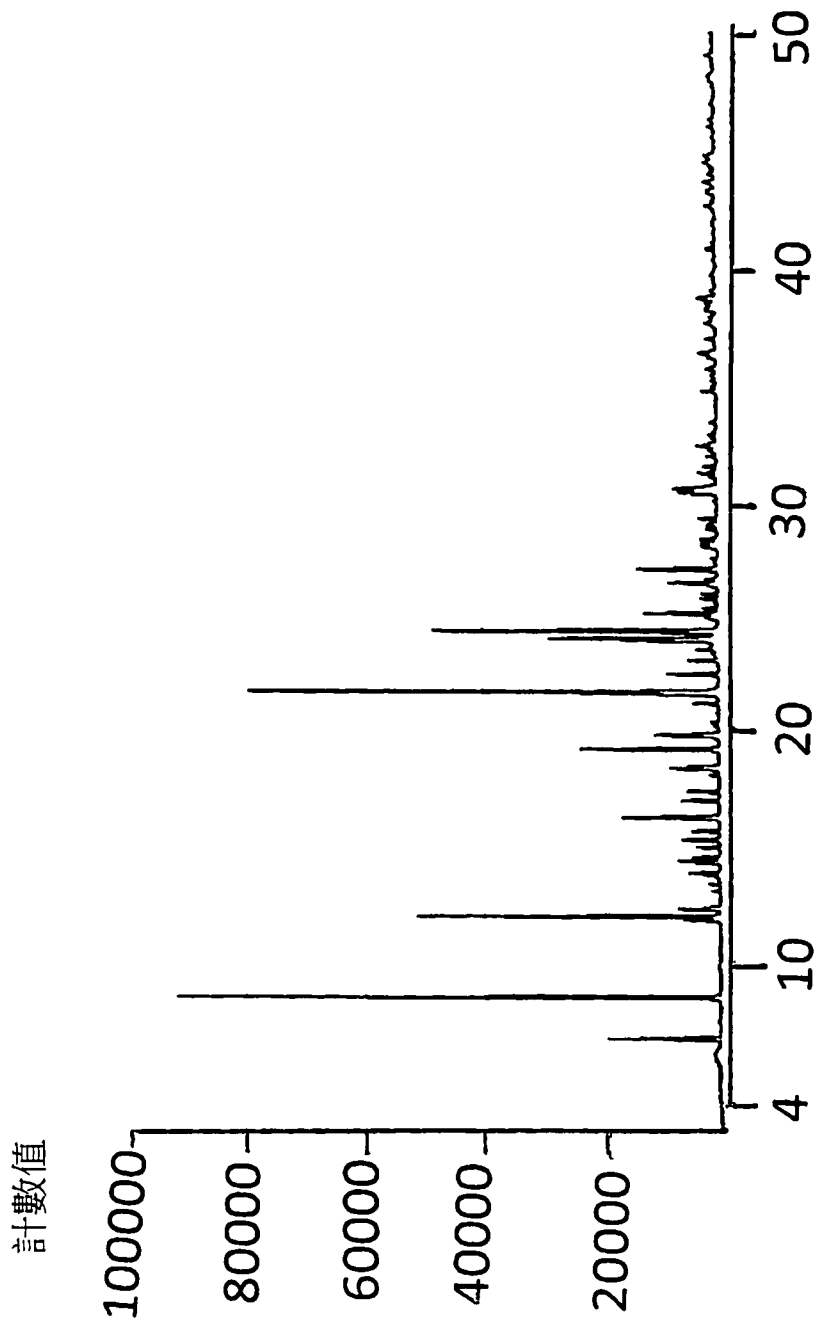


圖3



2θ/弧度

圖4

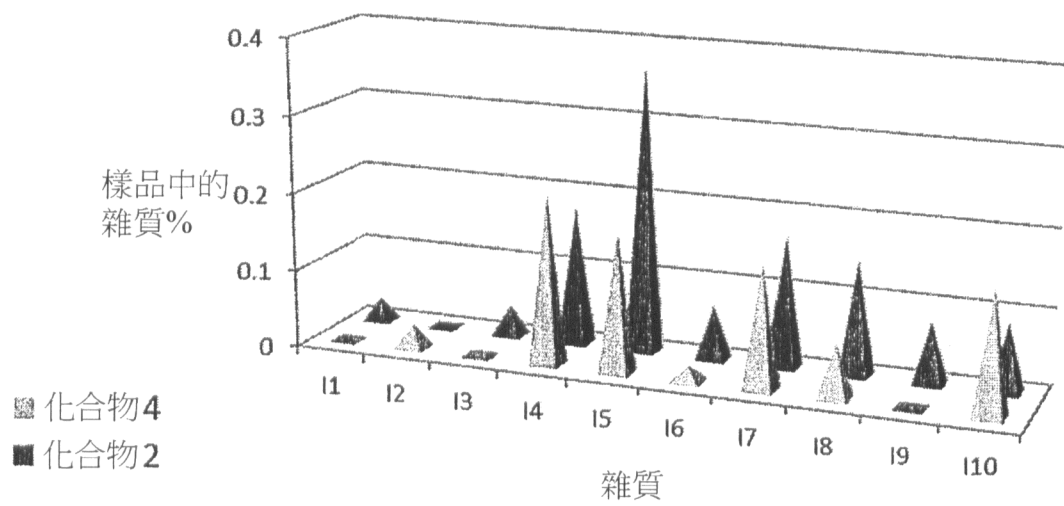
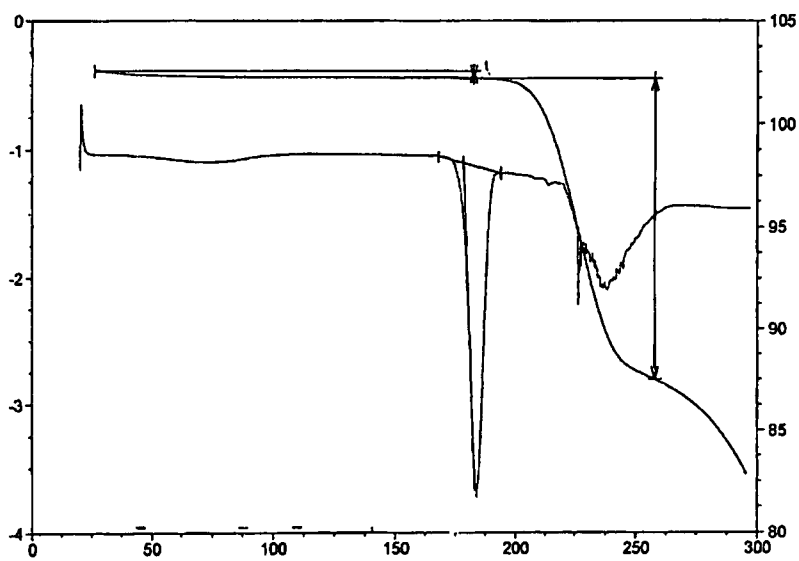


圖5

熱流(W/g)



重量(%)

溫度(°C)

圖6

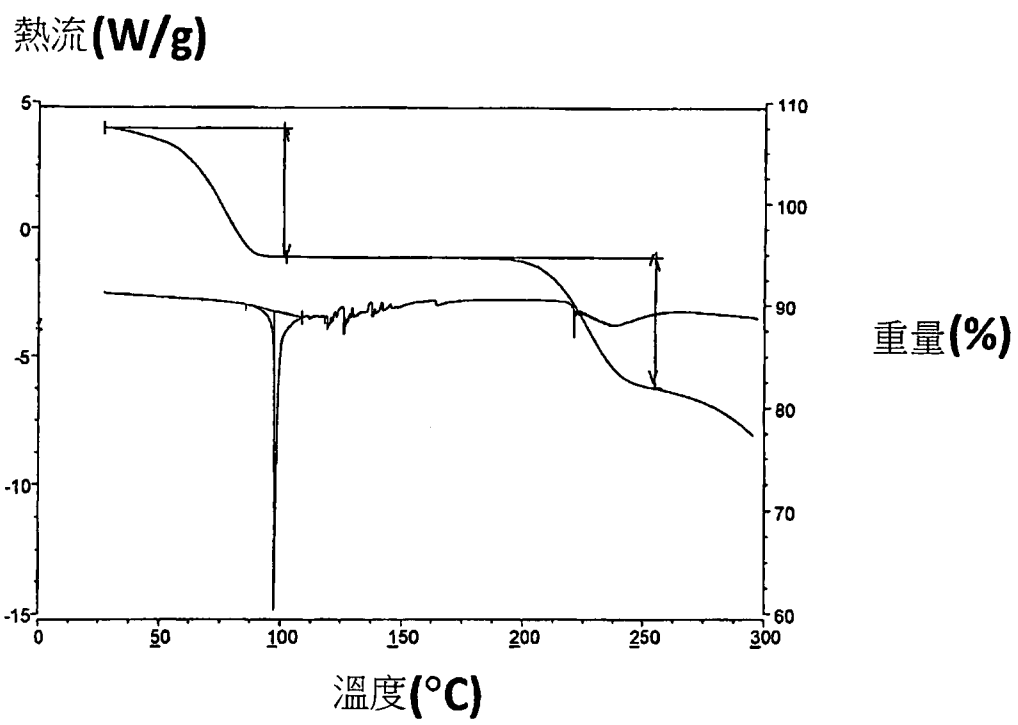


圖7

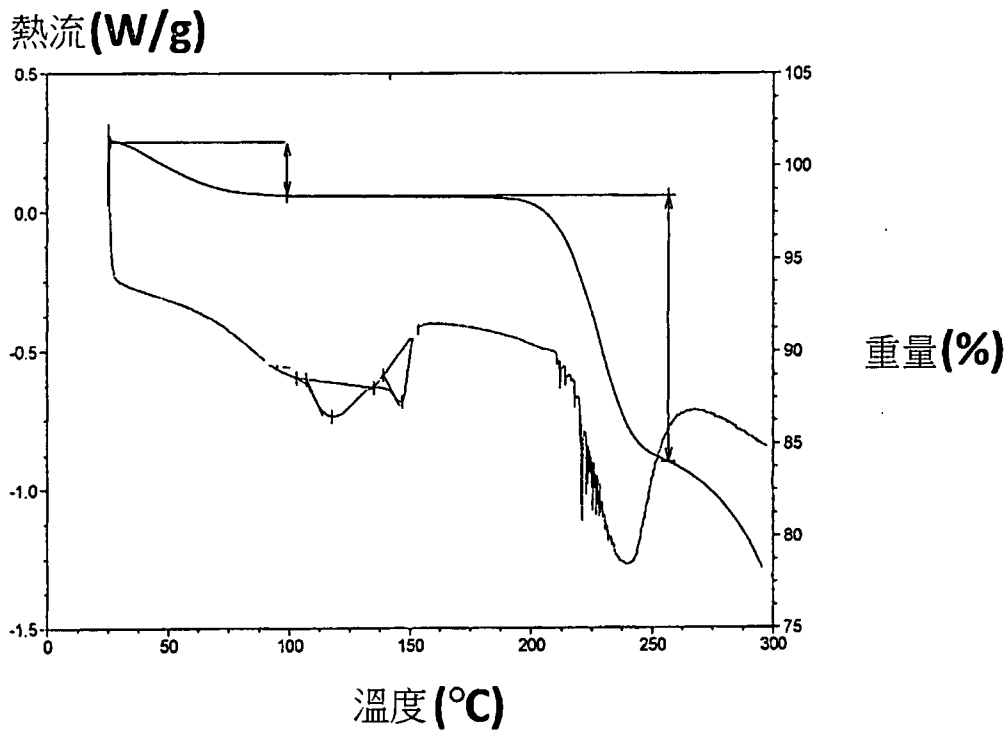
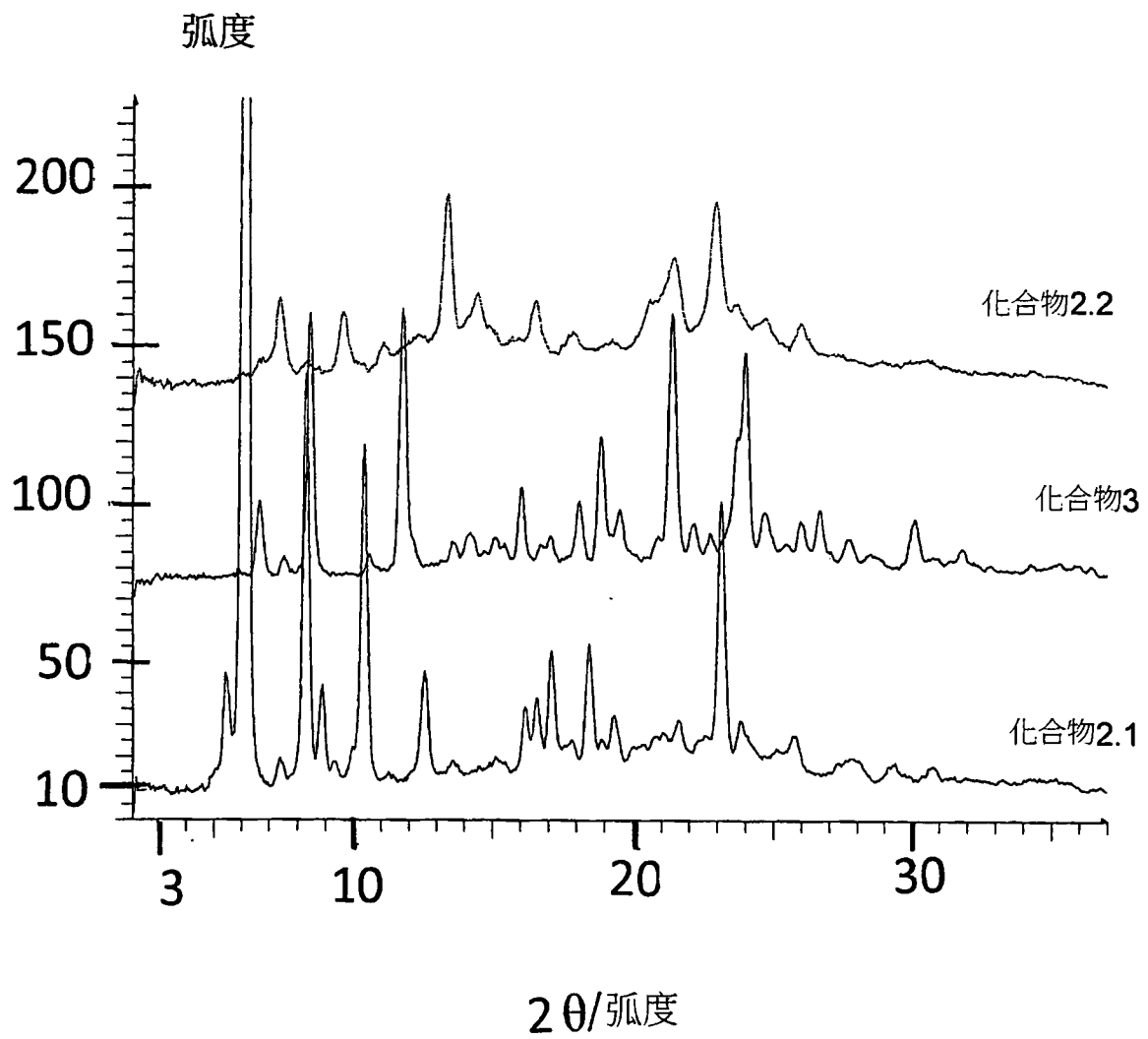


圖8



2θ/弧度

圖9