

(21)申請案號：098113214

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/21

法國

0802195

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：柯特瑞爾 塞德克 (FR)；佛儂 洛伊克 (FR)；瑟瑞戴爾 利格爾 克勞狄恩

SERRADEIL-LE GAL, CLAUDINE (FR)；韋拉特 葛瑞德 (FR)

(74)代理人：陳長文

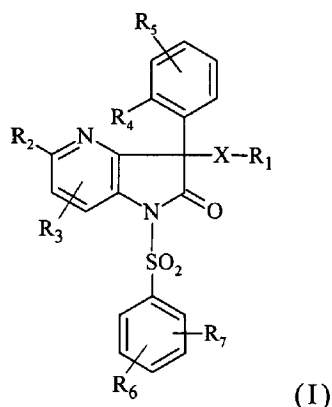
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 64 頁

(54)名稱

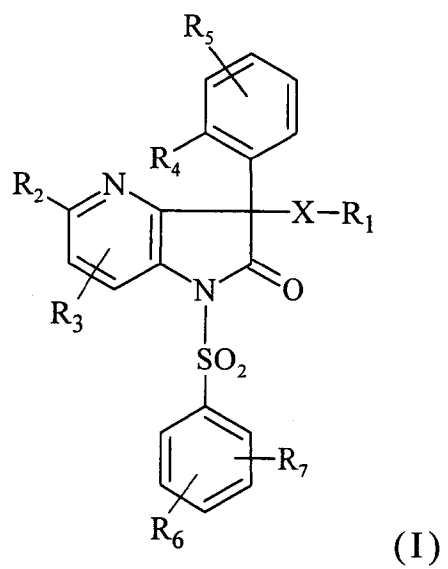
1, 3-二氫-2H-吡咯并〔3, 2-b〕吡啶-2-酮衍生物、其製備及其治療應用
1,3-DIHYDRO-2H-PYRROLO[3,2-B]PYRIDIN-2-ONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATIONS

(57)摘要

本發明之標的為對應於式(I)之化合物：



其中：-X 表示未經取代或經取代之二價(C₁-C₅)伸烷基；-R₁ 表示：· 基團-NR₈R₉；· 未經取代或經取代之吡啶-3-基或吡啶-4-基；-R₂ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、OAlk 基團；-R₃ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、OAlk 基團；-R₄ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、羥基、OAlk 基團；-R₅ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、羥基、OAlk 基團；-R₆ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、羥基、OAlk 基團；-R₇ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、羥基、OAlk 基團；-R₈ 及 R₉ 各自獨立表示氫原子或(C₁-C₄)烷基；-或者 R₈ 及 R₉ 連同其所連接之氮原子一起構成雜環基；-Alk 表示未經取代或經氟原子取代一次或數次之(C₁-C₄)烷基；該化合物呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式。本發明係關於一種製備方法及治療應用。



(21)申請案號：098113214

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/21

法國

0802195

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：柯特瑞爾 塞德克 (FR)；佛儂 洛伊克 (FR)；瑟瑞戴爾 利格爾 克勞狄恩

SERRADEIL-LE GAL, CLAUDINE (FR)；韋拉特 葛瑞德 (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 64 頁

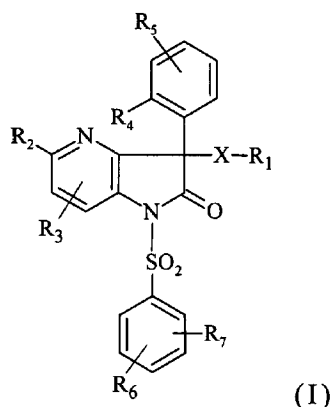
(54)名稱

1, 3-二氫-2H-吡咯并〔3, 2-b〕吡啶-2-酮衍生物、其製備及其治療應用

1,3-DIHYDRO-2H-PYRROLO[3,2-B]PYRIDIN-2-ONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATIONS

(57)摘要

本發明之標的為對應於式(I)之化合物：



其中：-X 表示未經取代或經取代之二價(C₁-C₅)伸烷基；-R₁ 表示：· 基團-NR₈R₉；· 未經取代或經取代之吡啶-3-基或吡啶-4-基；-R₂ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、OAlk 基團；-R₃ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、OAlk 基團；-R₄ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、羥基、OAlk 基團；-R₅ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、羥基、OAlk 基團；-R₆ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、羥基、OAlk 基團；-R₇ 表示氫原子、鹵素原子、Alk 基團、羥基、OAlk 基團；-R₈ 及 R₉ 各自獨立表示氫原子或(C₁-C₄)烷基；-或者 R₈ 及 R₉ 連同其所連接之氮原子一起構成雜環基；-Alk 表示未經取代或經氟原子取代一次或數次之(C₁-C₄)烷基；該化合物呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式。本發明係關於一種製備方法及治療應用。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮衍生物，其製備及其治療應用。

【先前技術】

本發明之化合物對於精胺酸-血管加壓素(AVP)之人類 V_{1a} 受體具有高親和力及高選擇性，或就一些化合物而言對於精胺酸-血管加壓素(AVP)之人類 V_{1a} 及 V_{1b} 受體具有高親和力及高選擇性。

AVP為已知其抗利尿作用及調節動脈壓作用之激素。其刺激若干種類型之受體： $V_1(V_{1a}, V_{1b})$ ， V_2 。此等受體尤其位於肝、血管(冠狀動脈、腎、大腦)、血小板、腎、子宮、腎上腺、胰腺、中樞神經系統及腦垂體中。因此AVP發揮心血管、肝、胰、抗利尿及血小板凝集作用，且對於中樞及周邊神經系統及對於子宮體有作用。

各種受體之位置在以下文獻中描述：S. JARD等人，Vasopressin and oxytocin receptors: an overview, in Progress in Endocrinology. H. IMURA及K. SHIZURNE編，Experta Medica, Amsterdam, 1988, 1183-1188，及以下論文中描述：J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (6), 617-632及 Pharmacol. Rev., 1991, 43 (1), 73-108。

更特定言之，AVP V_{1a} 受體位於許多周邊器官及腦中。其已在大鼠及人類體內選殖，且其調節AVP之大部分已知作用：血小板凝集；子宮收縮；血管收縮；腎小球系膜細

胞收縮；醛固酮、皮質醇、CRF(促皮質素釋放因子)及促腎上腺皮質激素(ACTH)之分泌；肝糖分解作用；細胞增殖及AVP之主要中樞作用(體溫過低、記憶、焦慮、親和及其類似者)。

腎上腺皮質亦在涉及糖皮質素及鹽皮質素(醛固酮及皮質醇)之產生的 V_{1a} 受體中富集。經由此等受體，AVP(循環或局部合成)可以比得上血管收縮素II之產生之效率的效率來誘發醛固酮之產生(G. GUILLON等人，Endocrinology, 1995, 136 (3), 1285-1295)。皮質醇為產生ACTH(壓力激素)之有效調節劑。

最近之研究已展示腎上腺能夠經由由髓細胞攜帶之 V_{1a} 及/或 V_{1b} 受體之活化直接釋放CRF及/或ACTH(G. MAZZOCCHI等人，Peptides, 1997, 18 (2), 191-195; E. GRAZZINI等人，J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84 (6), 2195-2203)。

V_{1a} 受體亦為小細胞肺癌(SCLC)之更具特異性標記物(P.J. WOLL等人，Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 164 (1), 66-73)。因此，本發明之化合物為明顯診斷工具且提供新穎治療方法(放射性標記；SPECT，單光子發射電腦斷層攝影法；PET掃描，正電子發射斷層成像掃描)用於控制此等腫瘤增殖及其偵測(甚至在早期)。

V_{1b} 受體最初在各種動物物種(大鼠、豬、乳牛、綿羊及其類似者)之腺性腦垂體中經識別，包括人類中(S. Jard等人，Mol. Pharmacol., 1986, 30, 171-177；Y. Arsenijevic等

人，J. Endocrinol., 1994, 141, 383-391；J. Schwartz 等人，Endocrinology, 1991, 129 (2), 1107-1109；Y. de Keyser 等人，FEBS Letters, 1994, 356, 215-220) 其中其藉由 AVP 刺激促腎上腺皮質激素之釋放且加強 CRF 對 ACTH 釋放之影響 (G. E. Gdjjes 等人，Nature, 1982, 299, 355)。在丘腦下部中，V_{1b} 受體誘發 CRF 之直接釋放 (Neuroendocrinology, 1994, 60, 503-508) 且在此等各種態樣中涉及壓力情形。

此等 V_{1b} 受體已於大鼠、人類及小鼠中選殖 (Y. de Keyser, FEBS Letters, 1994, 356, 215-220；T. Sugimoto 等人，J. Biol. Chem., 1994, 269 (43), 27088-27092；M. Saito 等人，Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, 212 (3), 751-757；S. J. Lolait 等人，Neurobiology, 1996, 92, 6783-6787；M. A. Ventura 等人，Journal of Molecular Endocrinology, 1999, 22, 251-260) 且各種研究 (原位雜交、PCR、聚合酶鏈反應及其類似者) 顯示此等受體在各種中樞組織 (詳言之腦、丘腦下部及腺性腦垂體) 中及周邊組織 (腎、胰腺、腎上腺、心臟、肺、腸、胃、肝、腸系膜、膀胱、胸腺、脾、子宮、視網膜、甲狀腺及其類似者) 及在一些腫瘤 (垂體腫瘤、肺部腫瘤及其類似者) 中普遍存在，提示此等受體具有廣泛生物及/或病理學作用且可能涉及多種疾病。

舉例而言，在大鼠中，研究已展示 AVP 經由 V_{1b} 受體調節胰腺內分泌，刺激胰島素及升糖素之分泌 (B. Lee 等人，

Am. J. Physiol. 269 (Endocrinol. Metab. 32): E1095-E1100, 1995)或在為AVP之局部合成位置之神經管-腎上腺中產生兒茶酚胺(E. Grazzini等人, Endocrinology, 1996, 137 (a), 3906-3914)。因此, 在後者組織中, 認為經由此等受體之AVP在一些類型之分泌AVP之腎上腺嗜鉻細胞瘤中具有關鍵作用且從而誘發造成抗血管收縮素II受體及轉換酶抑制劑之拮抗劑的高血壓抵抗之兒茶酚胺的持續生成。

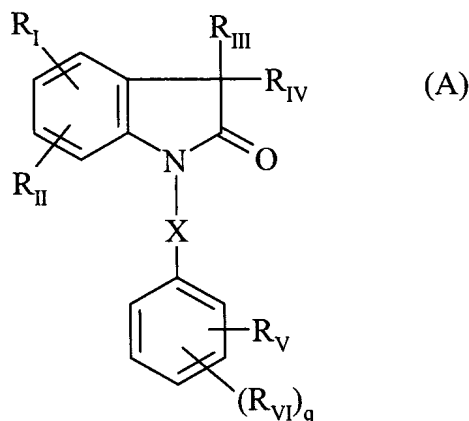
亦將V_{1b}受體視為分泌ACTH之腫瘤(諸如某些垂體腫瘤、某些支氣管肺癌(SCLC、小細胞肺癌)、胰腺癌、腎上腺癌及甲狀腺癌)之標記物, 該等腫瘤在有些情況下導致庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)(J. Bertherat等人, Eur. J. Endocrinol., 1996, 135, 173 ; G. A. Wuinert等人, Lancet, 1990, 335, 991-994 ; G. Dickstein等人, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81 (8), 2934-2941)。

在胃及腸級別下V_{1b}受體之信使的大量存在表明經由此受體之AVP涉及胃腸激素, 諸如膽囊收縮素、胃泌素或胰泌素之釋放(T. Sugimoto等人, Molecular cloning and functional expression of V_{1b} receptor gene, in Neurohypophysis: Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research ; T. Saito, K. Kurosawa及S. Yoshida編, Elsevier Science, 1995, 409413)。

在一些專利申請案中已將1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮衍生物描述為精胺酸-血管加壓素及/或催產素受體之配位體: 可提及之專利申請案為WO 93/15 051、EP 636 608、EP 636

609、WO 97/15 556、WO 98/25 901、WO 01/55 130、WO 01/55 134、WO 01/64 668、WO 01/98 295、WO 03/008 407、WO 06/080 574、WO 08/025 735。

國際申請案 WO 95/18 105 係關於下式之化合物：



其中詳言之：

- X 表示 SO_2 ；
- R_I 、 R_{II} 、 R_{III} 、 R_{IV} 、 R_V 、 R_{VI} 及 q 具有不同值。

一般而言，式 (A) 化合物對於血管加壓素及/或催產素受體具有親和力。另外，此申請案未描述吲哚-2-酮環之4-位被氮原子佔據且 R_{IV} 仍藉由氮原子連接於吲哚-2-酮環之3-位之實例。

特定言之，在 WO 95/018 105 之實例 220 中描述 3-[4-[[5,6-二氯-3-(2-氯苯基)-2-側氧基-3-[(2-哌啶-4-基乙基)胺基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]磺醯基]苯基]-1,1-二乙基脲(化合物 α) 且在實例 277 中描述 3-[4-[[5-氯-3-(2-氯苯基)-6-甲基-2-側氧基-3-[(2-哌啶-4-基乙基)胺基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]磺醯基]苯基]-1,1-二乙基脲(化合物 β)。

化合物 α 對於 AVP 之人類 V_{1a} 受體具有良好親和力，且亦

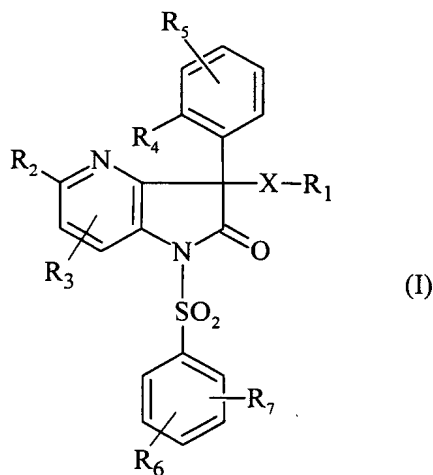
對於 AVP 之人類 V_2 受體及催產素受體具有良好親和力；但不因此對於 AVP 之人類 V_{1a} 受體及 AVP 之人類 V_{1b} 受體具有選擇性。

化合物 β 對於 AVP 之人類 V_{1a} 受體具有良好親和力，且亦對 AVP 之人類 V_2 受體具有良好親和力；但不因此對於 AVP 之人類 V_{1a} 受體及 AVP 之人類 V_{1b} 受體具有選擇性。

【發明內容】

現已發現對於 AVP 之人類 V_{1a} 受體具有高親和力及高選擇性之新穎化合物，且其為該等受體之拮抗劑，且一些化合物進一步對於 AVP 之人類 V_{1b} 受體具有高親和力。

本發明之標的為對應於式 (I) 之化合物：



其中：

- X 表示未經取代或在碳原子上經氟原子或 (C_1-C_3) 烷基取代一次或數次之二價 (C_1-C_5) 伸烷基；
- R_1 表示：
 - 基團 $-NR_8R_9$ ；
 - 未經取代或經 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_5) 環烷基取代一次

或數次之哌啶-3-基或哌啶-4-基，該等碳原子亦可能經一或多個氟原子取代；

- R_2 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、OAlk基團；
- R_3 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、OAlk基團；
- R_4 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；
- R_5 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；
- R_6 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；
- R_7 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；
- R_8 及 R_9 各自獨立表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；
- 或者 R_8 及 R_9 連同其所連接之氮原子一起構成選自：吡啶-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌嗪-1-基或全氫氮呋-1-基之雜環基，該雜環基未經取代或經胺基、羥基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_5) 環烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基取代一次或數次，該等碳原子亦可能經一或多個氟原子取代；
- Alk 表示未經取代或經氟原子取代一次或數次之 (C_1-C_4) 烷基。

式(I)化合物可含有一或多個不對稱碳原子。因此其可以對映異構體或非對映異構體形式存在。該等對映異構體、非對映異構體及其混合物(包括外消旋混合物)形成本發明

之一部分。

式(I)化合物可以鹼或與酸形成之加成鹽之形式存在。該等加成鹽形成本發明之一部分。

此等鹽有利地以醫藥學上可接受之酸來製備，但適用於純化或分離式(I)化合物之其他酸之鹽亦形成本發明之一部分。

根據本發明，含有胺或氮原子之化合物之N-氧化物亦形成本發明之一部分。

對「鹵素原子」之表述應理解為意謂溴、氯、氟或碘原子。

對「(C₁-C₃)烷基」或「(C₁-C₄)烷基」之表述分別應理解為分別意謂具有1至3個碳原子或具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷基，諸如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。

對「(C₁-C₅)伸烷基」之表述應理解為意謂具有1至5個碳原子之二價基團，諸如亞甲基、伸乙基、伸丙基或伸丁基，或伸戊基。

對「(C₃-C₅)環烷基」之表述應理解為意謂環丙基、環丁基或環戊基。

對「(C₁-C₄)烷氧基」之表述應理解為意謂具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第二丁氧基或第三丁氧基。

根據本發明，較佳為式(I)化合物，其中：

- X表示未經取代或在碳原子上經氟原子或(C₁-C₃)烷基

取代一次或數次之二價(C₃-C₄)伸烷基；

- R₁表示：
 - 基團-NR₈R₉；
 - 哌啶-4-基；
- R₂表示Alk基團、OAlk基團；
- R₃表示氫原子；
- R₄表示鹵素原子；
- R₅表示氫原子；
- R₆表示鹵素原子、OAlk基團；
- R₇表示氫原子、Alk基團、OAlk基團；
- R₈及R₉連同其所連接之氮原子一起構成選自：哌啶-1-基、哌嗪-1-基之雜環基，該雜環基未經取代或經氟原子、胺基、羥基、甲基取代一次或兩次；
- Alk表示未經取代或經氟原子取代一次或數次之(C₁-C₄)烷基；

該化合物呈鹼或與酸形成之加成鹽形式。

尤其較佳為式(I)化合物，其中：

- X表示二價伸丙基或伸丁基；
- R₁表示：
 - 哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基；
 - 哌啶-4-基；
- R₂表示甲基、甲氧基；
- R₃表示氫原子；
- R₄表示氟原子；

- R₅表示氫原子；
- R₆表示氯原子、甲氧基、異丙氧基、二氟甲氧基；
- R₇表示氫原子、甲基、甲氧基；

該化合物呈鹼或與酸形成之加成鹽形式。

為本發明之標的之式(I)化合物尤其可為所提及之以下化合物：

- 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(3-甲氧基苯基)磺醯基]-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 1-[(3-氯苯基)磺醯基]-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(3-甲氧基苯基)磺醯基]-3-

- (3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮，異構體；
- 1-{[4-(二氟甲氧基)苯基]磺醯基}-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；
 - 1-[(3-氯苯基)磺醯基]-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；
 - 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基丁基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；
 - 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；
 - 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁基]-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；
 - 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(3-哌啶-4-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；
 - 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基丁基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；
 - 3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-

酮；

- 3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(4-甲氧基-3-甲基苯基)磺酰基]-3-(4-哌嗪-1-基丁基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 1-[(2,4-二甲氧基苯基)磺酰基]-3-(2-氟苯基)-5-甲基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(4-甲氧基-3-甲基苯基)磺酰基]-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 1-[(2,4-二甲氧基苯基)磺酰基]-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 3-(2-氟苯基)-1-[(4-甲氧基-3-甲基苯基)磺酰基]-5-甲基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 1-[(2,4-二甲氧基苯基)磺酰基]-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基丁基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 3-(2-氟苯基)-1-[(4-异丙氧基苯基)磺酰基]-5-甲基-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；
- 3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(4-甲氧基-3-甲基苯基)磺酰基]-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁基]-1,3-二氢-2H-吡咯并

[3,2-b]吡啶-2-酮；

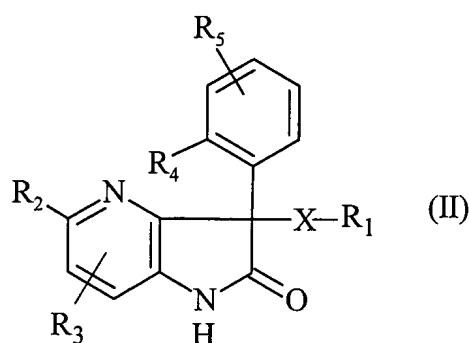
該化合物呈鹼或與酸形成之加成鹽形式，呈純對映異構體或外消旋混合物之形式。

在下文中，對「保護基Pg」之表述應理解為意謂一方面在合成中可保護諸如羥基或胺基(amine)之反應性官能基，另一方面在合成結束時可再生完整之反應性官能基之基團。保護基之實例及保護與去保護方法之實例係於「Protective Groups in Organic Synthesis」，Green等人，第四版，John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007中提供。

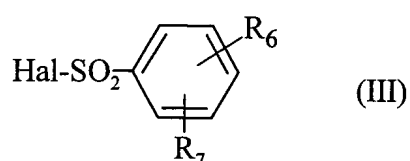
在下文中，對「離去基」之表述應理解為意謂易於藉由異質鍵斷裂使電子對脫離而自一分子分解之基團。舉例而言，因此在取代反應過程中此基團可易於經另一基團置換。該等離去基為(例如)鹵素，或諸如甲磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、乙酸酯及其類似物之活化羥基。離去基之實例及其製備之參考係於「Advanced Organic Chemistry」, M. B. Smith及J. March，第6版，Wiley Interscience, 2007，第496-501頁中提供。

根據本發明，可能根據特徵如下之方法來製備式(I)化合物：

將下式之化合物：



(其中 X、R₁、R₂、R₃、R₄及 R₅係如式(I)化合物所定義)
在鹼存在下與下式之磺醯基鹵化物反應：



(其中 R_6 及 R_7 係如式 (I) 化合物所定義且 Hal 表示鹵素原子)。

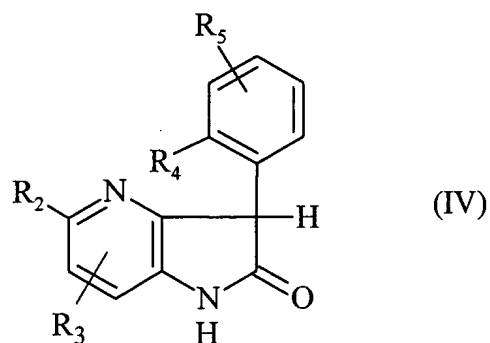
視情況使式(I)化合物轉化為其與無機酸或有機酸形成之鹽之一者。

該反應係在例如金屬氫化物(諸如氫化鈉)或金屬醇鹽(諸如第三丁醇鉀)之強鹼存在下，於諸如N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃之無水溶劑中且在介於-70°C與+60°C之間的溫度下進行。該反應較佳使用Hal=Cl之式(III)化合物進行。

可隨後根據習知方法例如，藉由結晶或層析法將因此獲得之式(I)化合物與反應介質分離且純化。

根據習知技術將因此獲得之式(I)化合物以游離鹼或鹽之形式分離。

式(II)化合物係藉由將下式之化合物1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮：



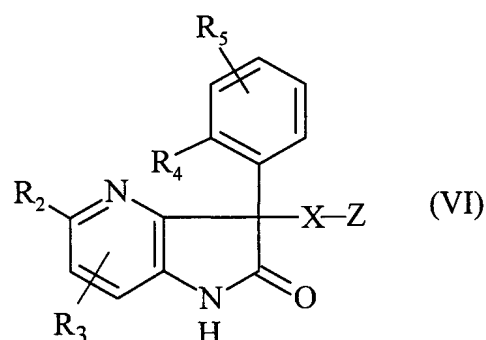
(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 係如式 (I) 化合物所定義) 與下式之化合物反應來製備



其中 X 及 R_1 係如式 (I) 化合物所定義且 Z 表示離去基，諸如鹵素原子，較佳碘或溴，或甲磺酸酯或對甲苯磺酸酯基。

該反應係在例如鹼金屬醇鹽(諸如第三丁醇鉀)之強鹼存在下，於諸如四氫呋喃或 N,N -二甲基甲醯胺之溶劑中且在介於 -50°C 與室溫之間的溫度下進行。

亦可能藉由將下式化合物：

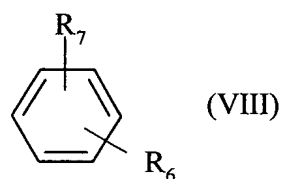


(其中 X 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 係如式 (I) 化合物所定義且 Z 表示如上所述之離去基) 與式 R_1H (VII) 之化合物反應來製備式 (II) 化合物。該反應係在諸如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽存在下及在諸如碘化鈉之鹼金屬鹵化物存在下，於諸如乙腈或

N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中且在介於室溫與溶劑之回流溫度之間的溫度下進行。

式(III)化合物為市售的、已知的或藉由諸如 EP 0 469 984 B及 WO 95/18 105中所述之已知方法來製備。舉例而言，式(III)化合物可藉由相應苯磺酸或其鹽(例如其鈉鹽或鉀鹽)之鹵化作用而製備。該反應係在諸如磷醯氯、亞硫醯氯、三氯化磷、三溴化磷或五氯化磷之鹵化劑存在下、無溶劑或在諸如鹵代烴或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中且在介於-10°C與200°C之間的溫度下進行。

亦可能藉由將氯磺酸與下式之化合物：

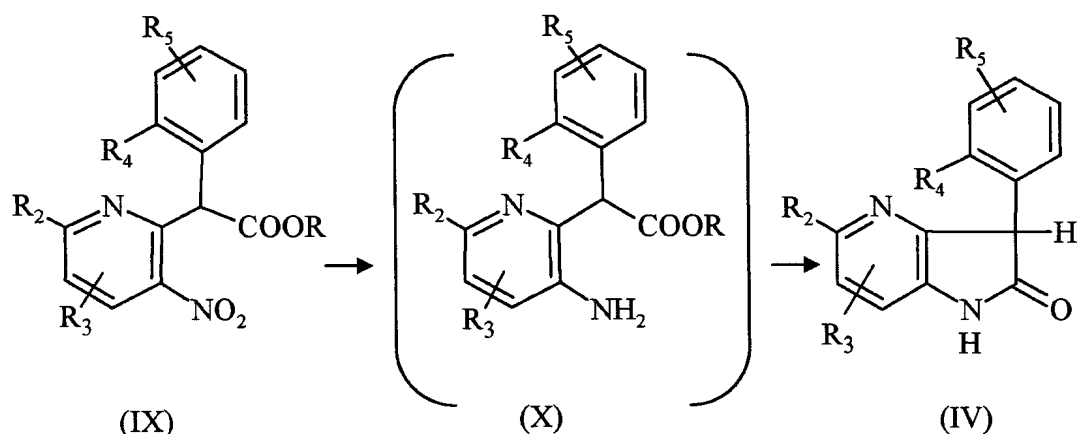


(其中R₆及R₇係如式(I)化合物所定義)反應來製備式(III)化合物。該反應係根據 Chlorosulphonic Acid ; R. J. Cremllyn ; The Royal Society of Chemistry, 2002中所述之程序進行。

式(IV)化合物為已知的且係根據諸如 WO 95/18 105中或 WO 01/55 130中所述之已知方法來製備。

亦可能根據以下流程1來製備式(IV)化合物，其中R表示(C₁-C₄)烷基。

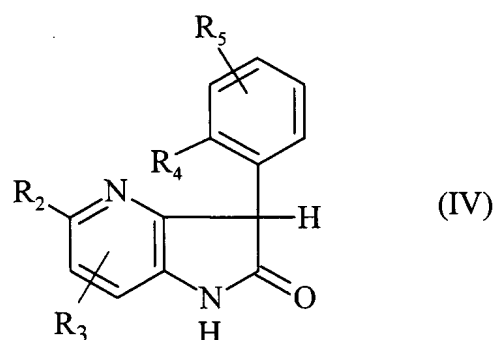
流程 1



根據流程 1，式 (IV) 化合物係經藉由將式 (IX) 化合物之硝基還原就地產生之式 (X) 之胺的環化作用而獲得。該反應係在例如錫或鐵之金屬存在下，在諸如乙酸之酸性介質中，於諸如甲醇之溶劑中且在介於室溫與 100°C 之間的溫度下進行。

式 (V) 化合物為市售的或根據已知方法來製備。

式 (VI) 化合物係藉由將下式之化合物：



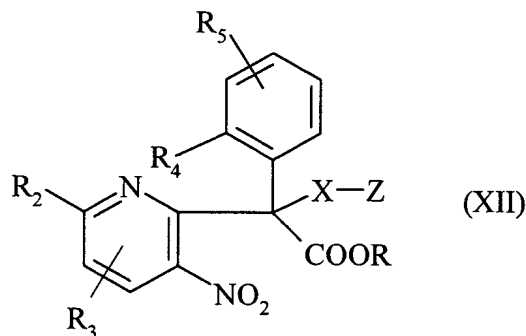
(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 係如式 (I) 化合物所定義) 與下式之化合物反應來製備：



其中 X 係如式 (I) 化合物所定義，Z 係如上文所定義且 Hal 表示鹵素原子。

該反應係在例如鹼金屬醇鹽(諸如第三丁醇鉀)之強鹼存在下，於諸如四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中且在介於-50°C與室溫之間的溫度下進行。

式(VI)化合物亦藉由下式之化合物之環化作用來製備：



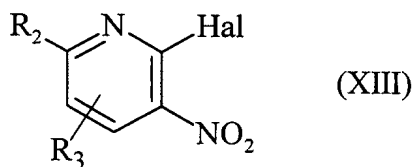
其中R₂、R₃、R₄、R₅、X及Z係如式(I)化合物所定義。

該反應係在例如錫或鐵之金屬存在下，在諸如乙酸之酸性介質中，於諸如甲醇之溶劑中且在介於室溫與100°C之間的溫度下進行。

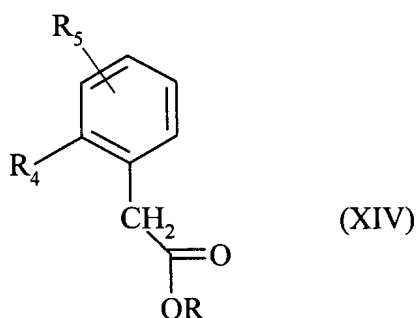
式(VII)化合物為市售的、已知的或根據熟習該項技術者已知之方法製備。

式(VIII)化合物為已知的或根據已知方法來製備。

式(IX)化合物係藉由將下式之化合物：



(其中R₂及R₃係如式(I)化合物所定義且Hal表示鹵素原子)與下式之化合物反應來製備：

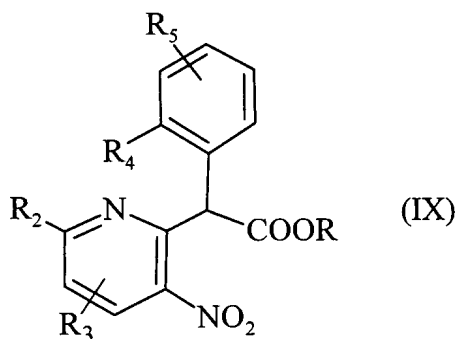


(其中 R_4 及 R_5 係如式(I)化合物所定義)。

該反應係在例如鹼金屬醇鹽(諸如第三丁醇鉀)或諸如金屬氫化物(諸如氫化鈉)之強鹼存在下，於諸如N,N-二甲基甲醯胺之無水溶劑中且在介於 -50°C 與室溫之間的溫度下進行。

式(XI)、(XIII)及(XIV)之化合物係根據熟習該項技術者所熟知之方法來製備。

式(XII)化合物係藉由將下式之化合物：



(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 係如式(I)化合物所定義且R為 C_1 - C_4 烷基)與下式之化合物反應來製備：



其中X係如式(I)化合物所定義，Z係如上文所定義且Hal表示鹵素原子。

該反應係在諸如鹼金屬醇鹽(諸如第三丁醇鉀)之強鹼存在下，於諸如四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中且在

介於-50°C與室溫之間的溫度下進行。

含有胺或氮原子之化合物之N-氧化物係根據熟習該項技術者已知之方法，使胺與有機過酸(諸如過乙酸、三氯過乙酸、過甲酸、過苯甲酸)或其衍生物(諸如3-氯過苯甲酸)在介於0°C與90°C之間的溫度下，較佳在低於50°C之溫度下反應來製備。

為獲得呈光學純異構體形式之式(I)化合物，可使用習知分離技術：例如將由外消旋鹼與光學活性酸形成之鹽分步再結晶，其原理為人所熟知，或習知之製備液相層析法或對掌性相超臨界流體層析技術。

亦可能根據WO 03/008 407中所述之技術，自可用於製備式(I)化合物之光學純中間體化合物製備式(I)之光學純化合物。

【實施方式】

以下實例描述本發明之一些化合物之製備。該等實例並非限制且僅僅說明本發明。例示性化合物之編號係指下文之各表(I、II及III)中所提供者，該等表說明本發明之幾個化合物之化學結構及物理性質。

在製備及實例中，使用以下縮寫：

EtOH：乙醇

ether：乙醚

iso ether：二異丙醚

DMSO：二甲亞砜

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

DCM：二氯甲烷

AcOEt：乙酸乙酯

MeOH：甲醇

2N氫氯醚：鹽酸於乙醚中之2N溶液

m.p.：熔點

RT：室溫

HPLC：高效液相層析法

矽膠 H(silica H)：由 Merck(DARMSTAD)銷售之矽膠 60
H(silica 60 H gel)

pH=2之緩衝溶液：16.66 g KHSO₄及32.32 g K₂SO₄在1公升水中之溶液。

質子核磁共振光譜(¹H-NMR)係在DMSO-d₆中記錄。化學位移δ係以百萬分率(ppm)表示。對於光譜之解釋，使用以下縮寫：s：單峰，d：雙重峰，t：三重峰，q：四重峰，mt：多重峰，bs：寬單峰，dd：兩個雙重峰。

旋光性係在PERKIN-ELMER 241旋光計上量測。

溶劑混合物係以體積比定量。

本發明之化合物係藉由LC/UV/MS(液相層析法/UV偵測/質譜法)偶合來分析。量測分子峰值(MH⁺)及滯留時間(tr，以分鐘為單位)。

在pH3下之系統1：方法1(M1)

裝置(Agilent)：HPLC鏈：1100系列；

質譜儀：MSD SL(Agilent)

軟體：來自 Agilent之 Chemstation 版本 B.01.03

LC/UV

管柱：Symmetry C18 3.5 μm (2.1 $\times$ 50 mm)(Waters)

管柱溫度：25 $^{\circ}\text{C}$

溶離劑：A：H₂O + 0.005% TFA

B：CH₃CN + 0.005% TFA

流動速率：0.4 ml/min

梯度：

時間(min)	%(v/v)A/B
0	100/0
10	0/100
15	0/100

UV偵測：220 nm

注射體積：2 μl 0.5 mg/ml之溶液

MS

電離模式：電噴霧正離子模式 ESI⁺

質量範圍：90-1500 amu

在 pH7 下之系統 2：方法 2(M2)

裝置(Agilent)：HPLC鏈：1100系列；

質譜儀：MSD SL(Agilent)

軟體：來自 Agilent之 Chemstation 版本 B.01.03

LC/UV

管柱：X Terra C18 3.5 μm (2.1 $\times$ 50 mm)(Waters)

管柱溫度：30 $^{\circ}\text{C}$

溶離劑：A：10 mM 乙酸銨緩衝液 pH7

B：CH₃CN

流動速率：0.4 ml/min

梯度：

時間(min)	%(v/v)A/B
0	100/0
10	10/90
15	10/90

UV偵測：220 nm

注射體積：2 µl 0.5 mg/ml之溶液

MS

電離模式：電噴霧正離子模式 ESI⁺

質量範圍：90-1500 amu

在 pH2.2 下之系統3：方法3(M3)

裝置(Waters)：HPLC鏈：Alliance 2695；

UV偵測器：PDA 996

質譜儀：Platform LCZ(Micromass)

軟體：來自 Waters-Micromass 之 MassLynx 版本 4.0

LC/UV

管柱：Symmetry C18 3.5 µm(2.1×50 mm)(Waters)

管柱溫度：40°C

溶離劑：A：H₂O + 0.05% TFA

B：CH₃CN + 0.035% TFA

流動速率：0.5 ml/min

梯度：

時間(min)	%(v/v)A/B
0.0	100/0
6.0	0/100
7.0	0/100
7.1	100/0
10.0	100/0

UV偵測：220 nm

注射體積：2 μ l 0.5 mg/ml之溶液

MS

電離模式：電噴霧正離子模式ESI⁺

質量範圍：120-1500 amu

在pH3下之系統4：方法4(M4)

裝置(Agilent)：HPLC鏈：1100系列；

質譜儀：MSD SL(Agilent)

軟體：來自Agilent之Chemstation版本B.01.03

LC/UV

管柱：Symmetry C18 3.5 μ m(2.1 $\times$ 50 mm)(Waters)

管柱溫度：25 $^{\circ}$ C

溶離劑：A：H₂O + 0.005% TFA

B：CH₃CN + 0.005% TFA

流動速率：0.4 ml/min

梯度：

時間(min)	%(v/v)A/B
0	100/0
10	0/100
15	0/100

UV偵測：220 nm

注射體積：2 μ l 0.5 mg/ml之溶液

MS

電離模式：電噴霧正離子模式ESI⁺

質量範圍：90-1500 amu

製備

1.式(IX)化合物之製備

製備 1.1

(2-氟苯基)(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)乙酸甲酯

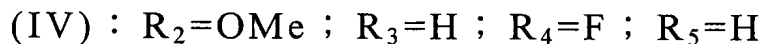
(IX)：R₂=OMe；R₃=H；R₄=F；R₅=H；R=Me

在0°C下向12.7 g於油中之60%氫化鈉於600 ml DMF中之懸浮液中逐滴添加20 g 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶與20.6 g 2-氟苯基乙酸甲酯之混合物於100 ml DMF中之溶液。將反應混合物攪拌3 h，使溫度升高至RT。添加500 ml 5% NaHCO₃水溶液且將混合物用250 ml AcOEt萃取。將有機相用300 ml 5% NaHCO₃水溶液洗滌，將其經Na₂SO₄乾燥，且接著將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用環己烷/乙酸乙酯混合物溶離得到呈液體形式之預期化合物。

2.式(IV)化合物之製備

製備 2.1

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮



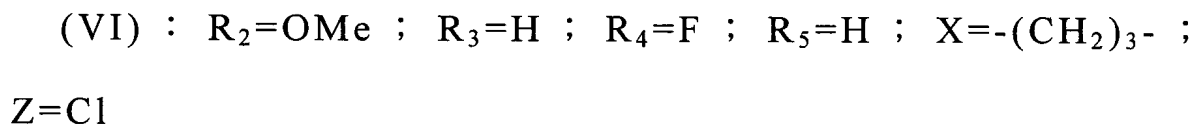
向於 530 ml EtOH 中之 37 g 製備 1.1 期間所製備之化合物中添加 29 g 鐵且接著添加 42 ml 乙酸。將反應混合物在回流下攪拌 5 h。將溶劑在減壓下部分蒸發且接著添加 250 ml 5% NaHCO₃ 水溶液及 300 ml AcOEt。攪拌後，過濾混合物。在藉由傾析分離濾液後，將有機相用 100 ml 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將所得固體殘餘物溶於二異丙醚中、過濾且在 50°C 於真空下乾燥。

$$\text{MH}^+ = 259 ; \text{tr} = 6.60 \text{ min (M1)}$$

3. 式 (VI) 化合物之製備

製備 3.1

3-(3-氯丙基)-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮，右旋異構體及左旋異構體



A) 5-氯-2-(2-氟苯基)-2-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)戊酸甲酯 (XII)

在 0°C 下向 9.3 g 於油中之 60% 氫化鈉於 900 ml DMF 中之懸浮液中逐滴添加 20 g 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶與 19.6 g 2-氟苯基乙酸甲酯之混合物於 100 ml DMF 中之溶液。將反

應混合物攪拌3 h，使溫度升高至RT，且接著添加34 ml 1-氯-3-碘丙烷。將混合物在RT下攪拌48 h。添加500 ml 5% NaHCO₃水溶液且將混合物用500 ml AcOEt萃取。將有機相用300 ml 5% NaHCO₃水溶液洗滌，將其經Na₂SO₄乾燥，且接著將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用環己烷/乙酸乙酯混合物溶離得到呈液體形式之預期化合物，將其在下一步驟中原樣使用。

B)3-(3-氯丙基)-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮，右旋異構體及左旋異構體

向於530 ml EtOH中之42 g先前步驟之化合物中添加29.6 g鐵且接著添加43 ml乙酸。將反應混合物在回流下攪拌5 h。將溶劑在減壓下部分蒸發且接著添加250 ml 5% NaHCO₃水溶液及500 ml AcOEt。攪拌後，過濾反應混合物。在藉由傾析分離濾液後，將有機相用100 ml 5% NaHCO₃水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。將所得固體殘餘物溶於二異丙醚中，過濾，在50°C於真空下乾燥。

藉由對掌性液相層析法在以下條件下將因此獲得之化合物之對映異構體分離：

設備：Waters Delta Prep 4000層析系統；

對掌性管柱：CHIRALPAK AS-VCSP；

移動相：乙腈100%；

流動速率：120 ml/min；

壓力：50巴；

UV偵測：254 nm。

將對映異構體分離後，獲得以下結果：

-呈固體形式之右旋異構體：

$$\alpha_D^{20} = +1.2^\circ (c=1; \text{MeOH});$$

$$m.p.=65^\circ\text{C}$$

-呈固體形式之左旋異構體：

$$\alpha_D^{20} = -1.5^\circ (c=1; \text{MeOH});$$

$$m.p.=63^\circ\text{C}$$

製備 3.2

3-(4-氯丁基)-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮(VI)，右旋異構體及左旋異構體

(VI)：R₂=OMe；R₃=H；R₄=F；R₅=H；X=-(CH₂)₄-；

Z=Cl

A) 6-氯-2-(2-氟苯基)-2-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)己酸甲酯(XII)

在0℃下向9.3 g於油中之60%氫化鈉於900 ml DMF中之懸浮液中逐滴添加20 g 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶與19.6 g 2-氟苯基乙酸甲酯之混合物於100 ml DMF中之溶液。將反應混合物攪拌3 h，使溫度升高至室溫且接著添加34 ml碘氯丁烷。將混合物在RT下攪拌48 h。添加500 ml 5% NaHCO₃水溶液且將混合物用500 ml AcOEt萃取。將有機相用300 ml 5% NaHCO₃水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且

接著將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用環己烷/乙酸乙酯混合物溶離得到呈液體形式之預期化合物，將其在下一步驟中原樣使用。

B)3-(4-氯丁基)-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮(VI)

向於530 ml乙醇中之42 g先前步驟之化合物中添加29.6 g鐵且接著添加43 ml乙酸。將反應混合物在回流下攪拌5 h。將溶劑在減壓下部分蒸發且接著添加250 ml 5% NaHCO₃水溶液及500 ml AcOEt。攪拌後，過濾反應混合物。在藉由傾析分離濾液後，將有機相用100 ml 5% NaHCO₃水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。將所得固體殘餘物溶於二異丙醚中，過濾，在50℃於真空下乾燥得到呈外消旋形式之預期產物。

藉由對掌性液相層析法在以下條件下將因此獲得之化合物之對映異構體分離：

設備：Waters Delta Prep 4000層析系統；

對掌性管柱：CHIRALPAK AS-VCSP；

移動相：乙腈100%；

流動速率：120 ml/min；

壓力：50巴；

UV偵測：254 nm。

將對映異構體分離後，獲得以下結果：

-呈固體形式之右旋異構體：

$$\alpha_D^{20} = +13.5^\circ (c=1; \text{MeOH});$$

-呈固體形式之左旋異構體：

$$\alpha_D^{20} = -14.6 (c=1; \text{MeOH});$$

製備 3.3

3-(3-氯丙基)-3-(2-氟苯基)-5-甲基-1,3-二氫-2*H*-吡咯并
[3,2-*b*]吡啶-2-酮

(VI) : $R_2 = \text{Me}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{F}$; $R_5 = \text{H}$; $X = -(\text{CH}_2)_3-$; $Z = \text{Cl}$

A) 5-氯-2-(2-氟苯基)-2-(6-甲基-3-硝基吡啶-2-基)戊酸甲
酯 (XII)

在 -10°C 下向 11.6 g 於油中之 60% 氫化鈉於 100 ml DMF 中之懸浮液中逐滴添加 20 g 2-氯-6-甲基-3-硝基吡啶與 21.5 g 2-氟苯基乙酸甲酯之混合物於 100 ml DMF 中之溶液。將反應混合物攪拌 1 小時 30 分鐘，使溫度升高至 RT；且接著添加 19.1 ml 1-氯-3-碘丙烷。將混合物在 RT 下攪拌 18 h。將混合物傾入 600 ml 10% NH_4Cl 水溶液上且用 300 ml AcOEt 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用庚烷/二氯甲烷混合物溶離得到呈橙色油狀形式之預期化合物。

$\text{MH}^+ = 381$; $\text{tr} = 9.15 \text{ min (M4)}$

B) 3-(3-氯丙基)-3-(2-氟苯基)-5-甲基-1,3-二氫-2*H*-吡咯并
[3,2-*b*]吡啶-2-酮 (VI)

向於 120 ml MeOH 中之 13.6 g 先前步驟之化合物之溶液

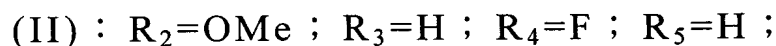
中添加 6 g 鐵且接著添加 14.2 ml 乙酸。將反應混合物在回流下攪拌 3 h。將混合物在減壓下濃縮且接著將殘餘物溶於 200 ml AcOEt 與 500 ml 1 N 鹽酸之混合物中。將有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將所得固體殘餘物溶於二異丙醚中、過濾且在 50°C 於真空下乾燥。

$$\text{MH}^+ = 319; \text{tr} = 7.10 \text{ min (M4)}$$

4. 式 (II) 化合物之製備

製備 4.1

4-{3-[3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基]丙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯，單一異構體



向 0.3 g 製備 3.1 之左旋異構體化合物於 5 ml DMF 中之溶液中添加 0.13 g 碘化鈉、0.28 g 碳酸鈉及 0.41 g 哌嗪-1-甲酸第三丁酯。將混合物在 85°C 下攪拌 6 h。添加飽和 NH_4Cl 水溶液且將混合物用 AcOEt 萃取。將有機相用飽和 NaCl 水溶液洗滌，將其經 Na_2SO_4 乾燥，且接著將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用二氯甲烷/甲醇混合物溶離得到呈油狀形式之預期化合物。

$$\text{MH}^+ = 485; \text{tr} = 5.67 \text{ min (M1)}$$

製備 4.2

4-{3-[3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基]丙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯，單一異構體

(II) : $R_2=OMe$; $R_3=H$; $R_4=F$; $R_5=H$;



使用與製備 4.1 中所述相同之程序，以製備 3.1 之右旋異構體化合物開始獲得預期化合物。

$MH^+=485$; $tr=5.68$ min (方法 M1)

製備 4.3

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮，單一異構體

(II) $R_2=OMe$; $R_3=H$; $R_4=F$; $R_5=H$;



向 0.3 g 製備 3.1 之左旋異構體化合物於 5 ml DMF 中之溶液中添加 0.13 g 碘化鈉、0.28 g 碳酸鈉及 0.45 g 哌啶。將混合物在 85°C 下攪拌 6 h。添加飽和 NH_4Cl 水溶液且將混合物用 AcOEt 萃取。將有機相用飽和 NaCl 水溶液洗滌，將其經 Na_2SO_4 乾燥，且接著將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用二氯甲烷/甲醇混合物溶離得到呈油狀形式之預期化合物。

$MH^+=384$; $tr=5.02$ min (方法 M1)

製備 4.4

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮，單一異構體

(II) : $R_2=OMe$; $R_3=H$; $R_4=F$; $R_5=H$;



使用與製備 4.3 中所述相同之程序，以製備 3.1 之右旋異構體化合物開始獲得預期化合物。

$MH^+=384$; $tr=5.03$ min(M1)

製備 4.5

4-{4-[3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]丁基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯

(II) : $R_2=OMe$; $R_3=H$; $R_4=F$; $R_5=H$;



向 0.3 g 製備 3.2 之化合物於 5 ml DMF 中之溶液中添加 0.13 g 碘化鈉、0.28 g 碳酸鈉及 0.41 g 哌嗪-1-甲酸第三丁酯。將混合物在 85°C 下攪拌 6 h。添加飽和 NH_4Cl 水溶液且將混合物用 $AcOEt$ 萃取。將有機相用飽和 $NaCl$ 水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且接著將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用二氯甲烷/甲醇混合物溶離得到呈油狀形式之預期化合物。

$MH^+=399$; $tr=5.29$ min(M1)

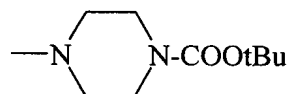
製備 4.6

4-{3-[3-(2-氟苯基)-5-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡咯

并[3,2-b]吡啶-3-基]丙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯

(II) : $R_2=Me$; $R_3=H$; $R_4=F$; $R_5=H$;

$X=-(CH_2)_3-$; $R_1=$



向 3.4 g 製備 3.3 之化合物於 40 ml DMF 中之溶液中添加 1.6 g 碘化鈉、1.13 g 碳酸鈉及 2.98 g 哌嗪-1-甲酸第三丁酯。將混合物在 100°C 下攪拌 3 h。添加 300 ml 10% NH_4Cl 水溶液且將混合物用 AcOEt 萃取。將有機相用飽和 NaCl 水溶液洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物在二異丙醚中濕磨且獲得呈淺橙色沈澱形式之預期化合物。

$MH^+=469$; $tr=5.35$ min(M4)

藉由對掌性液相層析法在以下條件下將因此獲得之化合物之對映異構體分離：

設備：Waters Delta Prep 4000 層析系統

對掌性管柱：CHIRALPAK AS-VCSP；

移動相：乙腈 100%；

流動速率：120 ml/min；

壓力：50 巴；

UV 偵測：254 nm。

將對映異構體分離後，獲得以下結果：

- 呈樹脂形式之右旋異構體：

$\alpha_D^{20} = +15.1^\circ (c=1; MeOH)$;

$MH^+ = 469$; 4.82 min(M4)

-呈樹脂形式之左旋異構體：

$\alpha_D^{20} = -12.3^\circ (c=1; \text{MeOH})$;

$MH^+ = 469$; 3.71 min(M3)

製備 4.7

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-
1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮，單一異構體

(II) : $R_2 = \text{OMe}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{F}$; $R_5 = \text{H}$;



向 167 mg 製備 3.1 之右旋異構體化合物於 2 ml DMF 中之溶液中添加 75 mg 碘化鈉、53 mg 碳酸鈉及 84 μl 1-甲基哌嗪。將混合物在 100°C 下攪拌 1 小時 30 分鐘。添加 30 ml 10% NH_4Cl 水溶液且將混合物用 AcOEt 萃取。將有機相用飽和 NaCl 水溶液洗滌，將其經 MgSO_4 乾燥、過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用二氯甲烷/ MeOH 混合物溶離得到呈樹脂形式之預期化合物。

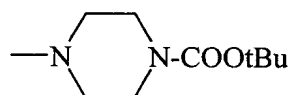
$MH^+ = 399$; $\text{tr} = 3.32$ min(M3)

製備 4.8

4-{4-[3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基]丁基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯，單一異構體

(II) : $R_2 = \text{OMe}$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{F}$; $R_5 = \text{H}$;

$X=-(CH_2)_3-$; $R_1 =$



使用與製備 4.5 中所述相同之程序，以製備 3.2 之右旋異構體化合物開始獲得預期化合物。

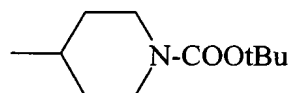
$MH^+=499$; $tr=5.32$ min(M4)

製備 4.9

4-{3-[3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基]丙基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

(II) : $R_2=OMe$; $R_3=H$; $R_4=F$; $R_5=H$;

$X=-(CH_2)_3-$; $R_1 =$



在 -40°C 下向 0.6 g 製備 2.1 中所獲得之化合物於 20 ml DMF 中之溶液中添加 0.66 g *t*BuOK，且接著在 15 min 後添加 0.91 g 4-(3-碘丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。在回至 -20°C 後將混合物攪拌 4 h，且接著用 150 ml AcOEt 及 300 ml 10% NH_4Cl 水溶液稀釋；將有機相用飽和 NaCl 水溶液洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用庚烷/AcOEt 混合物溶離，且接著用二氯甲烷/MeOH 混合物溶離得到呈樹脂形式之預期化合物。

$MH^+=484$; $tr=9.51$ min(M4)

實例 1：第 1 號化合物

3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮鹽酸鹽，單一異構體

在0℃下向0.48 g製備4.1之化合物於8 ml THF中之溶液中添加0.13 g第三丁醇鉀。在0℃下攪拌15分鐘後，添加0.12 g 4-異丙氧基苯磺醯氯。在20℃下攪拌6小時後，將混合物用飽和氯化銨溶液水解且接著用AcOEt萃取。將有機相用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且接著蒸發至乾，藉由矽膠層析法純化，用二氯甲烷/甲醇混合物溶離。接著將產物於2 N氫氯醚溶液中攪拌且接著過濾得到呈白色粉末形式之所要化合物。

m.p.=123℃

MH⁺=583; tr=6.42 min(方法M1)

實例2：第3號化合物

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(3-甲氧基苯基)磺醯基]-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽，單一異構體

使用與實例1中所述相同之程序，以製備4.2之單一異構體化合物及3-甲氧基苯磺醯氯開始獲得預期化合物。

m.p.=178℃

MH⁺=555; tr=5.49 mn(方法M1)

實例3：第5號化合物

3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮鹽酸鹽，單一異構體

使用與實例1中所述相同之程序，以製備4.3之單一異構體化合物及4-異丙氧基苯磺醯氯開始獲得預期化合物。

m.p.=156°C

MH⁺=582; tr=6.57 min(方法 M1)

實例 4：第 7 號化合物

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(3-甲氧基苯基)磺醯基]-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮鹽酸鹽，單一異構體

使用與實例 1 中所述相同之程序，以製備 4.4 之單一異構體化合物及 3-甲氧基苯磺醯氯開始獲得預期化合物。

m.p.=148°C

MH⁺=554; tr=6.59 min(方法 M1)

實例 5：第 10 號化合物

3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基丁基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮，外消旋混合物

在 0°C 下向 0.48 g 製備 4.5 之外消旋化合物於 8 ml THF 中之溶液中添加 0.13 g 第三丁醇鉀。在 0°C 下攪拌 15 分鐘後，添加 0.12 g 4-異丙氧基苯磺醯氯。在 20°C 下攪拌 6 小時後，將混合物用飽和 NH₄Cl 溶液水解且接著用 AcOEt 萃取。將有機相用水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且接著蒸發至乾，藉由矽膠層析法純化，用二氯甲烷/甲醇混合物溶離。接著將產物於 2 N 氫氯醚溶液中攪拌且接著過濾得到呈白色粉末形式之所要化合物。

m.p.=210°C

MH⁺=597; tr=6.26 min(方法 M1)

實例 6：第 21 號化合物

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(4-甲氧基-3-甲基苯基)磺醯基]-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁基]-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮，單一異構體

在 0°C 下向 185 mg 第 17 號化合物於 1 ml 甲醇及 2 ml DCM 中之溶液中添加 60 μ l 37% 甲醛水溶液、20 μ l 乙酸，且接著在 10 min 後添加 179 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。隨著回至 RT 將混合物攪拌 18 小時，用 30 ml AcOEt 及 20 ml 10% NaHCO_3 水溶液稀釋。將有機相用飽和 NaCl 水溶液洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且接著蒸發至乾。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，用二氯甲烷/甲醇混合物溶離(在 20% 時補充 0.2% 氨水)得到呈白色樹脂形式之預期化合物。

$\text{MH}^+ = 597$; $\text{tr} = 5.91 \text{ min}(\text{M4})$

實例 7：第 15 號化合物

3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮鹽酸鹽，單一異構體

藉由使用與實例 1 中所述相同之方法，以製備 4.6 中獲得之右旋異構體開始，獲得呈白色粉末形式之所要化合物。

$\text{m.p.} = 150^\circ\text{C}$

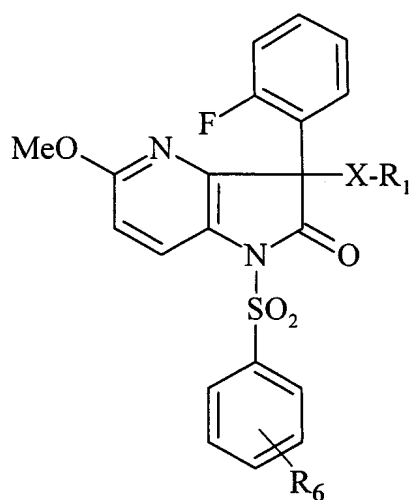
$\text{MH}^+ = 567$; $\text{tr} = 5.73 \text{ min}(\text{M4})$

以下各表說明根據以上實例中所述之程序獲得的本發明之幾個實例之化合物的化學結構及物理性質。

在該等表中：

-Me、Et及iPr分別表示甲基、乙基及異丙基。

表 I



(I) $R_2 = \text{OMe}$

$R_3 = \text{H}$

$R_4 = \text{F}$

$R_5 = \text{H}$

$R_7 = \text{H}$

化合物 編號	X	R ₁	R ₆	鹽/鹼 α_D^{20} (c ; 溶劑)	m.p. °C MH ⁺ ; tr (條件)
1	-(CH ₂) ₃ -		4-OiPr	HCl -32.8(5 mg/ml ; EtOAc)	131°C 583.2 ; 6.42 (M1)
2	-(CH ₂) ₃ -		4-OiPr	HCl +30.4(5.2 mg/ml ; EtOAc)	123°C 583.2 ; 6.42 (M1)
3	-(CH ₂) ₃ -		3-OMe	HCl +21.4(5.7 mg/ml ; EtOAc)	178°C 555.4 ; 5.49 (M1)
4	-(CH ₂) ₃ -		3-Cl	HCl +34.1(5.7 mg/ml ; EtOAc)	177°C 559.2 ; 6.24 (M1)
5	-(CH ₂) ₃ -		4-OiPr	HCl -36.4(5.0 mg/ml ; EtOAc)	119°C ; 582.4 ; 6.57 (M1)
6	-(CH ₂) ₃ -		4-OiPr	HCl +38.1(5.2 mg/ml ; EtOAc)	157°C 582.4 ; 6.57 (M1)

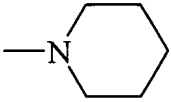
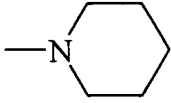
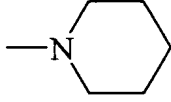
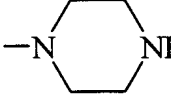
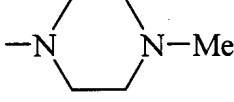
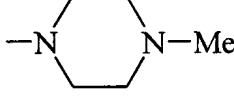
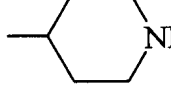
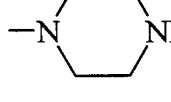
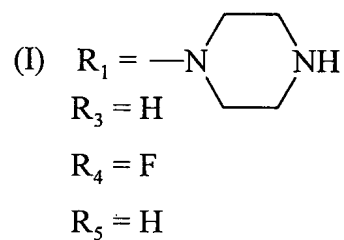
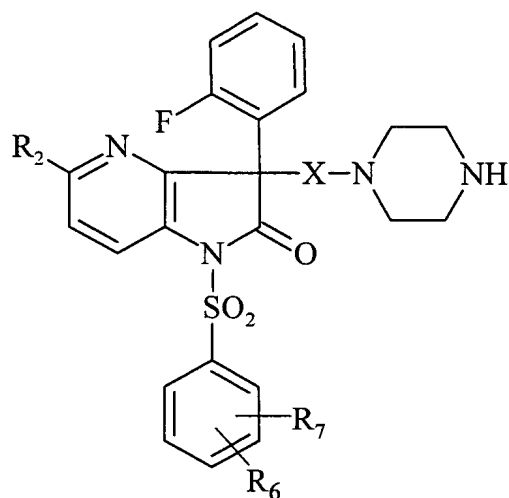
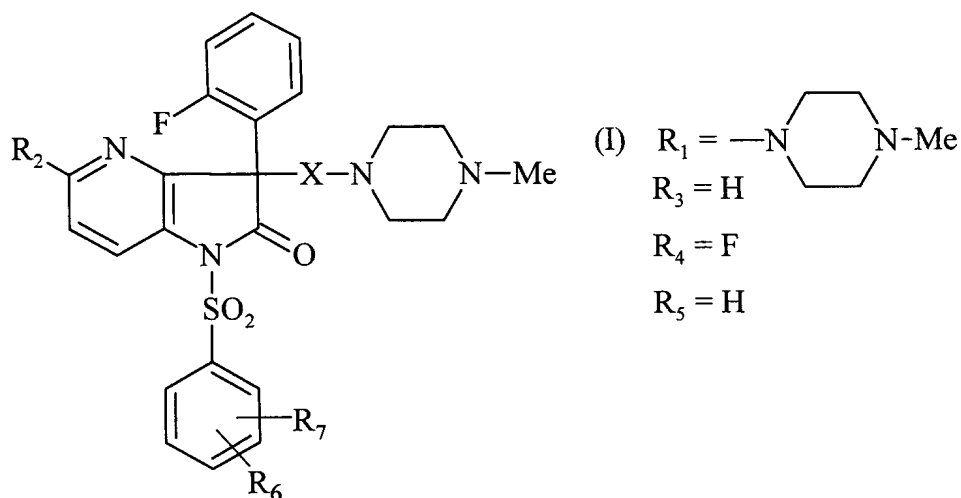
7	-(CH ₂) ₃ -		3-OMe	HCl +45.2(5.9 mg/ml ; EtOAc)	148°C 554.1 ; 6.59 (M1)
8	-(CH ₂) ₃ -		4- OCHF ₂	HCl +44.2(5.2 mg/ml ; EtOAc)	133°C 590.4 ; 6.27 (M1)
9	-(CH ₂) ₃ -		3-Cl	HCl +44.3(5.1 mg/ml ; EtOAc)	148°C 558.2 ; 6.81 (M1)
10	-(CH ₂) ₄ -		4-OiPr	HCl (+/-)	210°C 597.0 ; 6.26 (M1)
11	-(CH ₂) ₃ -		4-OiPr	HCl +14(0.5 ; MeOH)	190°C 597 ; 6.24 (M4)
12	-(CH ₂) ₄ -		4-OiPr	+49.2(0.51 ; AcOEt)	52°C 611 ; 6.14 (M4)
13	-(CH ₂) ₃ -		4-OiPr	HCl +14.5(0.5 ; MeOH)	582 ; 7.01 (M4)
14	-(CH ₂) ₄ -		4-OiPr	HCl +10.5(0.5 ; MeOH)	133°C 597 ; 5.78 (M4)

表 II



化合物 編號	X	R ₂	R ₆	R ₇	鹽/鹼 α ²⁰ _D (c ; 溶劑)	m.p. °C MH ⁺ ; tr (條件)
15	-(CH ₂) ₃ -	Me	4-OiPr	H	HCl +16.8(0.5 ; MeOH)	150°C 567 ; 5.73 (M4)
17	-(CH ₂) ₄ -	OMe	4-OMe	3-Me	HCl + 35.7(0.51 ; MeOH)	158°C 583 ; 5.58 (M4)
18	-(CH ₂) ₃ -	Me	4-OMe	2-OMe	HCl + 47(0.5 ; MeOH)	176°C 569 ; 5.16 (M4)
19	-(CH ₂) ₃ -	OMe	4-OMe	3-Me	HCl + 47.2(0.5 ; MeOH)	160°C 569 ; 6.13 (M4)
20	-(CH ₂) ₃ -	OMe	4-OMe	2-OMe	HCl + 35.4(0,5 ; MeOH)	170°C 858 ; 5.85 (M4)
22	-(CH ₂) ₃ -	Me	4-OMe	3-Me	HCl + 56.7(0.51 ; MeOH)	162°C 553 ; 5.51 (M4)
23	-(CH ₂) ₄ -	OMe	4-OMe	2-OMe	HCl + 35.8(0.52 ; MeOH)	170°C 599 ; 5.25 (M4)

表 III



化合物 編號	X	R ₂	R ₆	R ₇	鹽/鹼 20 α D (c ; 溶劑)	m.p. °C MH ⁺ ; tr (條件)
16	-(CH ₂) ₃ -	Me	4-OiPr	H	HCl +16.9(0.5 ; MeOH)	218°C 581 ; 5.96 (M4)
21	-(CH ₂) ₄ -	OMe	4-OMe	3-Me	- + 36.5(0.49 ; AcOEt)	55°C 597 ; 5.91 (M4)

本發明之化合物為藥理學試驗之標的。

本發明之式(I)化合物對於精胺酸-血管加壓素 V_{1a} 受體之親和力係使用由 M. Thibonnier 等人, J. Biol. Chem., 1994, 269, 3304-3310 所述之方法活體外測定。此方法包括於活體外探討載運大鼠或人類 V_{1a} 受體之膜或細胞製劑上 V_{1a} 受體之氘化精胺酸-血管加壓素 ([3H]-AVP) 之置換作用。式(I)化合物對於精胺酸-血管加壓素之人類 V_{1a} 受體具有親和力。在前述說明之測試中, IC₅₀ (抑制氘化精胺酸-血管加壓素 ([3H]-AVP) 與其受體結合性達 50% 時的濃度) 值通常小

於10奈莫耳(10^{-8} M)。

本發明之式(I)化合物對於精胺酸-血管加壓素 V_{1b} 受體之親和力係使用由 Y. de Keyser 等人在 Febs Letters, 1994, 356, 215-220 中所述之方法活體外測定。此方法包括於活體外探討載運人類 V_{1b} 受體之細胞製劑上 V_{1b} 受體之氘化精胺酸-血管加壓素 ($[3H]$ -AVP) 之置換作用。所探討之一些化合物進一步展示對於人類 V_{1b} 受體之親和力。其在前述測試中之 IC_{50} 值小於30奈莫耳($3 \cdot 10^{-8}$ M)。

(藉由 M. Birnbaumer 等人在 Nature (Lond.), 1992, 357, 333-335 中所述之方法，)亦探討本發明之式(I)化合物對於血管加壓素 V_2 受體之親和力。所探討之化合物對於人類 V_2 受體幾乎無親和力，其中 IC_{50} 值大於 10^{-7} M。

本發明之化合物對於催產素受體之親和力係使用由 J. Elands 等人在 Eur. J. Pharmacol., 1987, 147, 197-207 中所述之方法，於活體外結合測試中測定。此方法包括於活體外探討經人類子宮催產素受體轉染之細胞之膜製劑中催產素受體之催產素之放射性碘化類似物之置換作用。

所探討之化合物對於人類催產素受體幾乎無親和力，其中 IC_{50} 值通常大於 10^{-7} M。

以下表IV說明本發明之第2號、第4號及第11號化合物與先前技術化合物 α 及 β 在量測人類 V_{1a} 、 V_{1b} 、 V_2 及催產素受體之親和力的各種活體外測試中之比較藥理學結果。結果係由50%抑制濃度(IC_{50})以奈莫耳(nM)表示。

表 IV

化合物編號：	IC ₅₀ V _{1a} (nM)	IC ₅₀ V _{1b} (nM)	IC ₅₀ V ₂ (nM)	IC ₅₀ OT(nM)
2	0.82	350	120	71
4	8.9	>1000	>1000	>1000
11	7.1	>1000	210	100
化合物α	23	210	19	100
化合物β	18	180	13	69

該等化合物之促效劑或拮抗劑特性係在使用 1 μ M Fluo-4 AM 根據 Sullivan 等人，Methods Mol. Biol., 1999, 114, 125-133 中所述之一般技術在表現人類 V_{1a} 受體之細胞上量測細胞內鈣 (FLIPR) 之測試中及根據 J. Clin. Invest., 1993, 92, 224.231 中所述之方法在人類 PRP (富含血小板之血漿) 上在 AVP 誘發之血小板凝集測試中活體外測定。在添加精胺酸血管加壓素之前，將該等化合物預培育 30 分鐘以便測定此等分子之促效劑及拮抗劑性質。在此等研究中所量測之本發明之化合物對於 V_{1a} 受體之 IC₅₀ 值為低的 (小於 2×10^{-8} M)。

此等藥理學結果展示本發明之化合物，詳言之第 2 號化合物及第 4 號化合物藉由阻斷由精胺酸-血管加壓素引起之藥理學作用而為 V_{1a} 受體拮抗劑。

因此本發明之化合物可用於藥劑之製備，尤其為精胺酸-血管加壓素之人類 V_{1a} 受體 (且詳言之對於一些化合物為 AVP 之人類 V_{1b} 受體) 之拮抗劑的藥劑。

因此，根據其另一態樣，本發明之標的為包含式 (I) 化合

物，或其與醫藥學上可接受之酸形成之加成鹽的藥劑。

發現此等藥劑在治療中之用途，且其有利地適用於尤其在產科及婦科領域中之泌尿生殖球(urogenital sphere)之病症，尤其如宮縮抑制劑(tocolytic agent)或子宮鬆弛劑，或用於控制子宮機能亢進，子宮在妊娠達足月前收縮，控制產前陣痛(prenatal labour)，或者控制剖宮產(caesarian delivery)之先前預備陣痛(pre-preparatory labour)，促進胎兒在子宮內生長，降低收縮時之壓力及缺氧症，解決不孕、生育力之問題，控制分娩(尤其用於獸醫學)，控制動情期，斷乳，控制活體外受精過程中胚胎之轉移及植入；治療子宮內膜異位症，痛經及壓力或急迫性尿失禁，良性前列腺肥大，排尿病症，泌尿生殖感染，尿結石及勃起功能異常。

此等藥劑亦適用於治療或預防各種血管加壓素-依賴型病況，諸如心血管病況，如高血壓、肺循環血壓過高、心臟機能不全、心肌梗塞或冠狀動脈痙攣，尤其在吸煙者、雷諾氏病(Raynaud's disease)、PTCA(經皮經管腔冠狀動脈成形術)、心臟局部缺血、止血障礙、血栓症中；中樞神經系統之病況，例如偏頭痛、腦血管痙攣、腦出血、腦水腫及外傷、抑鬱症、焦慮、壓力、情緒障礙、強迫症、精神分裂症、恐慌發作、精神病狀態、攻擊性、記憶障礙、睡眠障礙、認知病症；腎系統病況，諸如腎血管痙攣、腎皮質壞死、腎源性尿崩症、糖尿病性腎病、多囊性腎病；胃系統病況，諸如胃血管痙攣、肝硬變、潰瘍、病理性嘔

吐，例如噁心，包括由化學治療引起之噁心，暈車症。本發明之化合物亦可用於治療性行為障礙；在女性中，本發明之化合物可用於治療原發性和繼發性痛經、早產或子宮內膜異位症。亦有可能使用本發明之化合物治療癌症，諸如小細胞肺癌或乳腺癌；低血鈉性腦病；肺症候群，美尼爾氏病(Ménière's disease)；高眼壓，青光眼，白內障；肥胖症；I型及II型糖尿病；動脈粥樣硬化；代謝症候群；高脂質血症；抗胰島素症；高甘油三酯血症；用於術後治療中，尤其在腹部手術後；自閉症；高皮質醇血症；高醛固酮血症；嗜鉻細胞瘤；庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)；先兆子癇；排尿障礙；早洩。

本發明之化合物亦可用於治療或預防任何由壓力引起之病狀，諸如疲勞及其症候群、ACTH依賴型疾病、心臟疾病、疼痛、胃排空之改變、糞便排泄之改變(結腸炎、大腸急躁症、克羅恩氏病(Crohn's disease))、酸分泌之改變、高血糖症、免疫抑制、發炎過程(類風濕性關節炎及骨關節炎)、多重感染、敗血性休克、癌症、哮喘、牛皮癬、過敏症及各種神經精神性疾病，諸如神經性厭食、貪食症、心境障礙、抑鬱症、焦慮、睡眠障礙、恐慌狀態、恐懼症、強迫症、疼痛感覺障礙、(肌肉纖維疼痛)、神經退化性疾病(阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease))、物質(酒精或藥物)依賴、戒斷、壓力性出血症、肌肉痙攣、低血糖症。本發明之化合物亦可用於治療

或預防慢性應激狀態(chronic stress state)，諸如免疫抑制、生育力障礙、下視丘腦垂體-腎上腺軸之功能異常。

本發明之化合物亦可用作精神興奮藥，使得覺醒性、對環境之情緒反應性增加及有利於適應。

最後本發明之化合物可用於傷口癒合、止痛、焦慮緩解、預防疼痛、預防焦慮、抑鬱症、精神分裂症、自閉症、強迫症、母性行為(便於兒童識別及接受母親)及社會行為、記憶、飲食攝入調節、藥物依賴性、戒斷及性動機；高血壓、低鈉血症、心機能不全、動脈粥樣硬化症、血管生成、腫瘤增殖、卡波氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、由脂肪細胞調節脂肪儲存、控制高脂質血症、甘油三酯血症及代謝症候群。

根據其另一態樣，本發明係關於包含作為活性成份之本發明化合物的醫藥組合物。此等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種本發明化合物、醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

該等賦形劑係根據醫藥劑型及所要投藥模式自為熟習此項技術者已知之常用賦形劑中選出。

在用於經口、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、局部(topical)、區域性(local)、氣管內、鼻內、經皮或直腸投藥的本發明之醫藥組合物中，以上式(I)之活性成份或其鹽可以單位投藥形式與習知醫藥賦形劑混合投與動物及人類以用於預防或治療前述病症或疾病。

用於投藥之適當單位形式包含用於經口投藥之形式，諸

如錠劑、軟明膠膠囊或硬明膠膠囊、散劑、顆粒及口服溶液或懸浮液，用於舌下投藥、頰內投藥、氣管內投藥、眼內投藥或鼻內投藥之形式，或藉由吸入投藥之形式，用於局部投藥、經皮投藥、皮下投藥、肌肉內投藥或靜脈內投藥之形式，用於直腸投藥及植入之形式。對於局部投藥而言，本發明之化合物可以乳膏、凝膠、軟膏或洗劑形式使用。

舉例而言，呈錠劑形式之本發明化合物之單位投藥形式可包含以下組份：

本發明之化合物	:	50.0 mg
甘露糖醇	:	223.75 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	:	6.0 mg
玉米澱粉	:	15.0 mg
羥基丙基甲基纖維素	:	2.25 mg
硬脂酸鎂	:	3.0 mg

藉由經口途徑，以單一劑量或分次劑量每日投與之活性成份的劑量可達至 0.01 至 100 mg/kg，較佳地 0.02 至 50 mg/kg。

可存在較高或較低劑量為合適之特定情況；該等劑量並不偏離本發明之範疇。根據通常做法，用於每一患者之適當劑量係由醫師根據投藥模式、該患者之體重及反應來確定。

根據本發明之另一態樣，本發明亦係關於治療上述病狀之方法，其包含向患者投與有效劑量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一者。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98/13214

Co7D 47/04 (2006.01)

※ 申請日：98.4.21

※IPC 分類：~~C07D~~; A61K 31/437 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

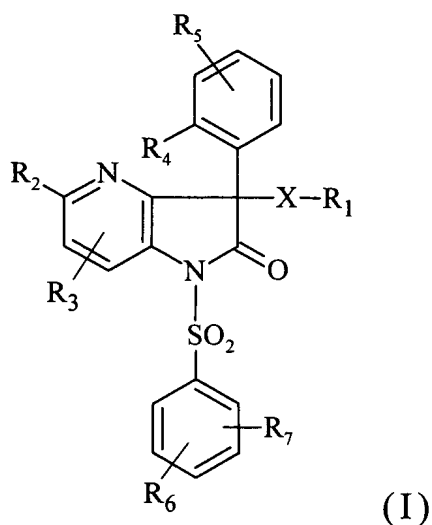
1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮衍生物、其製備及其治療應用

1,3-DIHYDRO-2H-PYRROLO[3,2-b]PYRIDIN-2-ONE DERIVATIVES,

THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATIONS

二、中文發明摘要：

本發明之標的為對應於式(I)之化合物：



其中：

- X表示未經取代或經取代之二價(C₁-C₅)伸烷基；
- R₁表示：
 - 基團-NR₈R₉；
 - 未經取代或經取代之哌啶-3-基或哌啶-4-基；
- R₂表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、OAlk基團；
- R₃表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、OAlk基團；

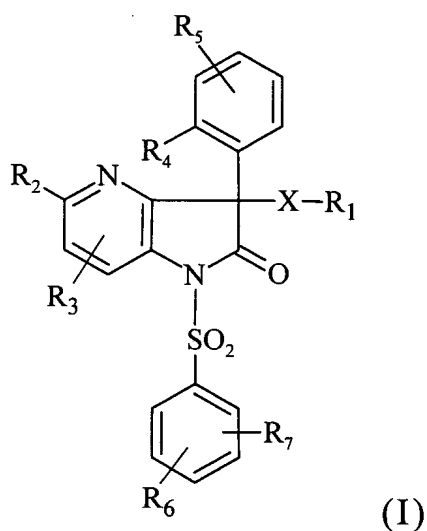
- R_4 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；
- R_5 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；
- R_6 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；
- R_7 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；
- R_8 及 R_9 各自獨立表示氫原子或 (C_1-C_4) 烷基；
- 或者 R_8 及 R_9 連同其所連接之氮原子一起構成雜環基；
- Alk 表示未經取代或經氟原子取代一次或數次之 (C_1-C_4) 烷基；

該化合物呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式。

本發明係關於一種製備方法及治療應用。

三、英文發明摘要：

The subject of the present invention is compounds corresponding to formula (I):



in which:

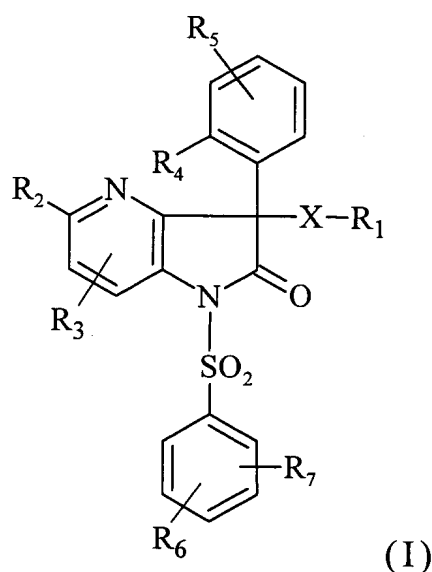
- X represents a bivalent(C₁-C₅)alkylene radical that is unsubstituted or substituted;
- R₁ represents:
 - . a group -NR₈R₉;
 - . a piperidin-3-yl or piperidin-4-yl radical that is unsubstituted or substituted;
- R₂ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an Alk group, an OAlk group;
- R₃ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an Alk group, an OAlk group;
- R₄ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an Alk group, a hydroxyl, an OAlk group;
- R₅ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an Alk

- group, a hydroxyl, an OAlk group;
- R₆ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an Alk group, a hydroxyl, an OAlk group;
 - R₇ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an Alk group, a hydroxyl, an OAlk group;
 - R₈ and R₉ each independently represent a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl;
 - or alternatively R₈ and R₉, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocyclic radical;
 - Alk represents a (C₁-C₄)alkyl that is unsubstituted or substituted once or several times with a fluorine atom, in the form of a base or of an addition salt with an acid.

Method of preparation and therapeutic application.

七、申請專利範圍：

1. 一種對應於式(I)之化合物：



其中：

X表示未經取代或在碳原子上經氟原子或(C₁-C₃)烷基取代一次或數次之二價(C₁-C₅)伸烷基；

R₁表示：

基團 -NR₈R₉；

未經取代或經(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₅)環烷基取代一次或數次之哌啶-3-基或哌啶-4-基，該等碳原子亦可能經一或多個氟原子取代；

R₂表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、OAlk基團；

R₃表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、OAlk基團；

R₄表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；

R₅表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；

R₆表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk

基團；

R_7 表示氫原子、鹵素原子、Alk基團、羥基、OAlk基團；

R_8 及 R_9 各自獨立表示氫原子或(C_1 - C_4)烷基；

或者 R_8 及 R_9 連同其所連接之氮原子一起構成選自：
吡啶-1-基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、
硫嗎啉-4-基、哌嗪-1-基或全氫氮吡-1-基之雜環基，
該雜環基未經取代或經胺基、羥基、(C_1 - C_4)烷基、
(C_3 - C_5)環烷基、(C_1 - C_4)烷氧基取代一次或數次，該等
碳原子亦可能經一或多個氟原子取代；

Alk表示未經取代或經氟原子取代一次或數次之(C_1 - C_4)烷基

該化合物呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式。

2. 如請求項1之式(I)化合物，其中：

X表示未經取代或在碳原子上經氟原子或(C_1 - C_3)烷基
取代一次或數次之二價(C_3 - C_4)伸烷基；

R_1 表示：

基團- NR_8R_9 ；

哌啶-4-基；

R_2 表示Alk基團、OAlk基團；

R_3 表示氫原子；

R_4 表示鹵素原子；

R_5 表示氫原子；

R_6 表示鹵素原子、OAlk基團；

R_7 表示氫原子、Alk基團、OAlk基團；

R_8 及 R_9 連同其所連接之氮原子一起構成選自：哌啶-1-基、哌嗪-1-基之雜環基，該雜環基未經取代或經氟原子、胺基、羥基、甲基取代一次或兩次；

Alk表示未經取代或經氟原子取代一次或數次之(C_1 - C_4)烷基；

該化合物呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式。

3. 如請求項1之式(I)化合物，其中：

X表示二價伸丙基或伸丁基；

R_1 表示：

哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基；

哌啶-4-基；

R_2 表示甲基、甲氧基；

R_3 表示氫原子；

R_4 表示氟原子；

R_5 表示氫原子；

R_6 表示氯原子、甲氧基、異丙氧基、二氟甲氧基；

R_7 表示氫原子、甲基、甲氧基；

該化合物呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式。

4. 如請求項1之式(I)之化合物，其係選自：

3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲氧基-

3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(3-甲氧基苯基)磺酰基]-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

1-[(3-氯苯基)磺酰基]-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(3-甲氧基苯基)磺酰基]-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮，異構體；

1-{[4-(二氟甲氧基)苯基]磺酰基}-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

1-[(3-氯苯基)磺酰基]-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌啶-1-基丙基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基丁基)-1,3-二氫-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-异丙氧基苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,3-二氢-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-异丙氧基苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁基]-1,3-二氢-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-异丙氧基苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-(3-哌啶-4-基丙基)-1,3-二氢-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-异丙氧基苯基)磺酰基]-5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基丁基)-1,3-二氢-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-异丙氧基苯基)磺酰基]-5-甲基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氢-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(4-甲氧基-3-甲基苯基)磺酰基]-3-(4-哌嗪-1-基丁基)-1,3-二氢-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

1-[(2,4-二甲氧基苯基)磺酰基]-3-(2-氟苯基)-5-甲基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氢-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(4-甲氧基-3-甲基苯基)磺酰基]-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氢-2*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-酮；

1-[(2,4-二甲氧基苯基)磺醯基]-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-1-[(4-甲氧基-3-甲基苯基)磺醯基]-5-甲基-3-(3-哌嗪-1-基丙基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；

1-[(2,4-二甲氧基苯基)磺醯基]-3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-3-(4-哌嗪-1-基丁基)-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；

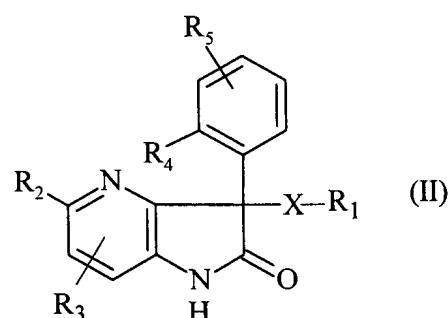
3-(2-氟苯基)-1-[(4-異丙氧基苯基)磺醯基]-5-甲基-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；

3-(2-氟苯基)-5-甲氧基-1-[(4-甲氧基-3-甲基苯基)磺醯基]-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁基]-1,3-二氫-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮；

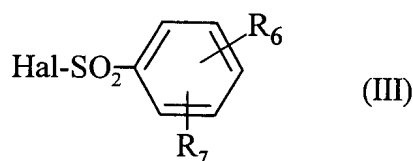
該化合物呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式，呈純對映異構體形式或外消旋混合物之形式。

5. 一種製備如請求項1至4中任一項之式(I)化合物之方法，其特徵在於：

將下式之化合物：



(其中 X、R₁、R₂、R₃、R₄及 R₅係如式(I)化合物所定義)在鹼存在下，與下式之磺醯基鹵化物反應：



(其中 R₆及 R₇係如式(I)化合物所定義且 Hal表示鹵素原子)。

6. 一種藥劑，特徵在於其包含如請求項1至4中任一項之式(I)之化合物，或此化合物與醫藥學上可接受之酸的加成鹽。
7. 一種醫藥組合物，特徵在於其包含如請求項1至4中任一項之式(I)之化合物，或醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

