



(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 201011025 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098124145

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 16 日

(51)Int. Cl.：

**C07D487/04 (2006.01)**

**A61K31/519 (2006.01)**

**A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2008/07/18

法國

0804086

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

法國

(72)發明人：貝克 艾瑞克 BACQUE, ERIC (FR)；丹莫爾 多明尼克 DAMOUR, DOMINIQUE (FR)；納姆克 康斯普遜 NEMECEK, CONCEPTION (FR)；納姆克 派崔克 NEMECEK, PATRICK (FR)；斯區歐 勞倫特 SCHIO, LAURENT (FR)；溫茲勒 斯爾維 WENTZLER, SYLVIE (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 125 頁

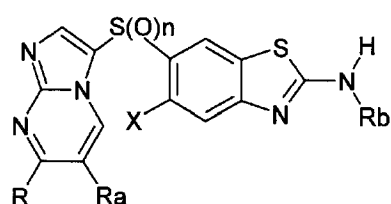
(54)名稱

新穎咪唑并〔1，2-a〕嘧啶衍生物、其製備方法、其作為藥劑之應用、醫藥組合物及特別是作為 MET 抑制劑之新穎用途

NOVEL IMIDAZO[1,2-A]PYRIMIDINE DERIVATIVES, THEIR PROCESS OF PREPARATION, THEIR APPLICATION AS MEDICAMENTS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND NOVEL USE, IN PARTICULAR AS MET INHIBITORS

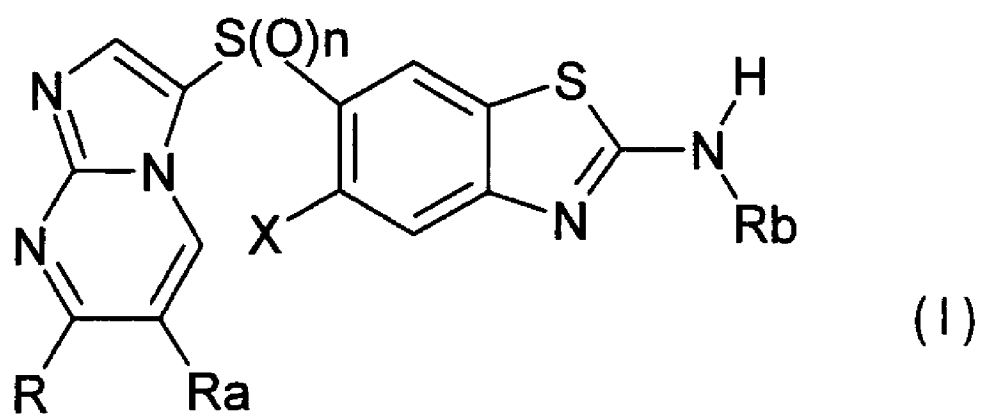
(57)摘要

本發明係關於一種式(I)之新穎產物：



(I)

其中：n=0、1 或 2；X 代表 H、鹵基(Hal)或烷基(alk)；R 代表 H、NH<sub>2</sub>、NH 烷基或 N(烷基)<sub>2</sub>；Ra 代表 H、鹵基、-O-環烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-NRd(環烷基)、-NRd(烷基)、-NRd(芳基)、-NRd(雜芳基)、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；所有均視情況經取代；Rb 代表 H、Rc、-COORc、-CO-Rc 或 -CO-NRcRd；其中 Rc 代表烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，所有均視情況經取代；Rd 代表 H、烷基或環烷基；該等產物係呈所有同分異構體形式，及鹽，其作為藥劑、特別是作為 MET 抑制劑。





(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 201011025 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098124145

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 16 日

(51)Int. Cl.：

**C07D487/04 (2006.01)**

**A61K31/519 (2006.01)**

**A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2008/07/18

法國

0804086

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

法國

(72)發明人：貝克 艾瑞克 BACQUE, ERIC (FR)；丹莫爾 多明尼克 DAMOUR, DOMINIQUE (FR)；納姆克 康斯普遜 NEMECEK, CONCEPTION (FR)；納姆克 派崔克 NEMECEK, PATRICK (FR)；斯區歐 勞倫特 SCHIO, LAURENT (FR)；溫茲勒 斯爾維 WENTZLER, SYLVIE (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 125 頁

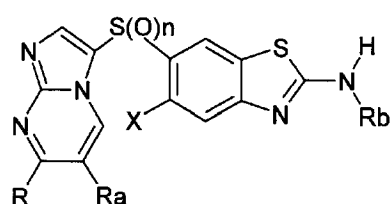
(54)名稱

新穎咪唑并〔1，2-a〕嘧啶衍生物、其製備方法、其作為藥劑之應用、醫藥組合物及特別是作為 MET 抑制劑之新穎用途

NOVEL IMIDAZO[1,2-A]PYRIMIDINE DERIVATIVES, THEIR PROCESS OF PREPARATION, THEIR APPLICATION AS MEDICAMENTS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND NOVEL USE, IN PARTICULAR AS MET INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於一種式(I)之新穎產物：



(I)

其中：n=0、1 或 2；X 代表 H、鹵基(Hal)或烷基(alk)；R 代表 H、NH<sub>2</sub>、NH 烷基或 N(烷基)<sub>2</sub>；Ra 代表 H、鹵基、-O-環烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-NRd(環烷基)、-NRd(烷基)、-NRd(芳基)、-NRd(雜芳基)、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；所有均視情況經取代；Rb 代表 H、Rc、-COORc、-CO-Rc 或 -CO-NRcRd；其中 Rc 代表烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，所有均視情況經取代；Rd 代表 H、烷基或環烷基；該等產物係呈所有同分異構體形式，及鹽，其作為藥劑、特別是作為 MET 抑制劑。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎咪唑并[1,2-a]嘧啶衍生物、其製備方法、所得新穎中間體、其作為藥劑之應用、包括其之醫藥組合物及該等咪唑并[1,2-a]嘧啶衍生物之新穎用途。

更具體而言，本發明係關於新穎咪唑并[1,2-a]嘧啶衍生物，其經由調節蛋白質(特別是激酶)活性呈現抗癌活性。

### 【先前技術】

目前，化學治療中所用之大多數市售化合物係細胞毒性劑，該等藥劑在副作用及患者耐藥性方面引起相當多的問題。只要所用藥劑選擇性地作用於癌性細胞而不作用於健康細胞，則可限制該等副作用。因此，限制化學治療不希望作用的一種解決方案可由使用作用於代謝途徑或該等途徑之組成組份的藥劑組成，該等組份主要表現於癌性細胞中且將不表現或將僅輕微表現於健康細胞中。蛋白激酶係催化特定蛋白殘基(例如，酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸)之羥基磷酸化的酶家族。該等磷酸化可徹底地改良蛋白質之功能；因此，蛋白激酶在調節各種細胞過程(尤其包括代謝、細胞增生、細胞黏附及運動、細胞分化或細胞存活)中起重要作用，某些蛋白激酶在細胞週期事件之起始、發展及完成中起主要作用。

涉及蛋白激酶活性之各種細胞功能包括代表用於治療特定疾病之有吸引力之標靶之某些過程。可特別提及例如：新血管分佈形成及細胞週期之控制以及細胞增生，其中蛋

白激酶扮演重要角色。該等過程尤其對實體瘤及其他疾病之生長至關重要；具體而言，抑制該等激酶之分子能夠限制不期望的細胞增生(例如癌症中所觀察到者)且可參與神經退化性疾病(例如阿爾茨海默氏病(Alzheimer's disease))或神經細胞凋亡之預防、調節或治療。

### 【發明內容】

本發明之主題係對蛋白激酶具有抑制作用之新穎衍生物。因此，根據本發明產物尤其可用於預防或治療可藉由抑制蛋白激酶活性來調節之疾病。

本發明之產物可經由調節激酶活性而特別呈現抗癌活性。在需要調節活性之激酶中，較佳係針對MET及MET蛋白之突變體。

本發明亦係關於一種該等衍生物在製備用於治療人類之藥劑中的用途。

因此，本發明之目的之一係提供一種特別藉由對激酶作用而具有抗癌活性之組合物。在需要調節活性之激酶中，較佳係MET。

在下文藥理學部分中，在生物化學測試中且在相關細胞株中顯示，本專利申請案之產物尤其抑制MET之自體磷酸化活性及依賴MET生長之細胞或其突變體形式之增生。

MET(或肝細胞生長因子受體(Hepatocyte Growth Factor Receptor))係具有特定由上皮細胞及內皮細胞表現之酪氨酸激酶活性的受體。HGF(肝細胞生長因子)闡述為MET之特異性配體。HGF係由間充質細胞分泌並活化MET受體，

該MET受體均二聚化。因此，受體在催化結構域Y1230、Y1234及Y1235之酪胺酸上自身磷酸化。

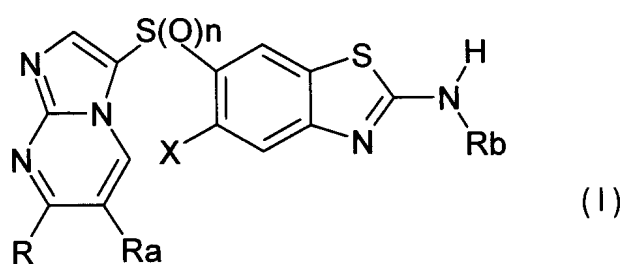
由HGF刺激MET會誘導細胞增生、散射(或分散)及運動、抗細胞凋亡、入侵及血管生成。

人們發現MET以及HGF在許多人類腫瘤及多種癌症中過表現。亦發現MET在胃部腫瘤及惡性膠質瘤中擴增。MET基因之多點突變亦已闡述於腫瘤中，特別是激酶結構域中，同時亦闡述於近膜區結構域及SEMA結構域中。過表現、擴增或突變會引起受體組成型活化及其功能失調。

因此，本發明特別是關於MET蛋白激酶及其突變體之新穎抑制劑，其特別是在腫瘤學中可用於抗增生及防轉移治療。

本發明亦係關於MET蛋白激酶及其突變體之新穎抑制劑，其特別是在腫瘤學中可用於抗血管生成治療。

本發明之標的物係式(I)之產物：



其中：

$n=0$ 、1或2；

X代表氫原子、鹵素原子或烷基基團；

R代表氫原子或 $\text{NH}_2$ 、NH烷基或 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團；

Ra代表氫原子、鹵素原子或-O-環烷基、-O-烷基、-O-

芳基、-O-雜芳基、-NRd(環烷基)、-NRd(烷基)、-NRd(芳基)、-NRd(雜芳基)、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基基團；在所有該等基團中，環烷基、烷基、芳基及雜芳基基團視情況如下文所述經取代；

Rb代表氫原子或Rc、-COORc、-CO-Rc或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基基團，所有該等基團均視情況如下文所述經取代；

Rd代表氫原子或烷基或環烷基基團；

所有上文所定義基團(即烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基)視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、CN、CF<sub>3</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-COOH、-COO烷基、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>1</sub>COR<sub>2</sub>、COR<sub>1</sub>、側氧基、雜環烷基、芳基及雜芳基基團，後面的雜環烷基、芳基或雜芳基本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基、CN、CF<sub>3</sub>、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-COOH、-COO烷基、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>、-COR<sub>3</sub>及側氧基基團；

環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基基團另外視情況經烷基基團取代，該烷基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-COOH、-COO烷基、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>及-COR<sub>3</sub>基團；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>使得：R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>相同或不同，R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之一者代

表氫原子或烷基基團且R1及R2中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之 $\text{-CO}_2\text{-}$ 烷基基團、環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、 $\text{NR}_3\text{R}_4$ 、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，而其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團；或R1及R2與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多個選自O、S及NH之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

$\text{NR}_3\text{R}_4$ 使得：R3及R4相同或不同，R3及R4中之一者代表氫原子或烷基基團且R3及R4中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，而其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團；或R3及R4可與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多個選自O、S及NH之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

R1及R2或R3及R4可分別與其鍵結之氮原子形成的環狀基團視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子、羥基、側氧基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團及烷基、環烷基、雜環烷基、 $\text{-CO-}$ 烷基、 $\text{-CO}_2$ 烷基、苯基、 $\text{CH}_2\text{-}$ 苯基及雜芳基基團，以使在後面的基團

中，烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子、羥基基團、包括1-4個碳原子之烷基及烷氧基基團、及 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團；

當一方面 $\text{R}_1$ 及 $\text{R}_2$ 且另一方面 $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_4$ 未與其鍵結之氮原子形成環狀基團時， $-\text{NR}_1\text{COR}_2$ 、 $-\text{COR}_1$ 、 $-\text{NR}_3\text{COR}_4$ 及 $-\text{COR}_3$ 基團中之 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_4$ 係選自上文針對 $\text{NR}_1\text{R}_2$ 及 $\text{NR}_3\text{R}_4$ 中 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_4$ 所指之含義；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)及烷氧基基團均包括1-6個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明特別係關於式(I)之產物，其中 $\text{R}$ 及 $\text{Ra}$ 二者均代表氫原子， $n$ 代表整數0、1或2且 $\text{X}$ 及 $\text{Rb}$ 取代基係選自上文或下文針對該等 $\text{X}$ 及 $\text{Rb}$ 取代基所指之含義，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明特別係關於式(I)之產物，其中 $\text{R}$ 代表氫原子， $n$ 代表整數0、1或2且 $\text{X}$ 、 $\text{Ra}$ 及 $\text{Rb}$ 取代基係選自上文或下文針對該等 $\text{X}$ 、 $\text{Ra}$ 及 $\text{Rb}$ 取代基所指之含義， $\text{Ra}$ 不代表氫原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無

機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明特別係關於式(I)之產物，其中Ra代表氫原子，n代表整數0、1或2且X、R及Rb取代基係選自上文或下文針對該等X、R及Rb取代基所指之含義，R不代表氫原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明特別係關於式(I)之產物，其中X代表氫原子，n代表整數0、1或2且R、Ra及Rb取代基係選自上文或下文針對該等R、Ra及Rb取代基所指之含義，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明特別係關於式(I)之產物，其中X代表氟原子，n代表整數0、1或2且R、Ra及Rb取代基係選自上文或下文針對該等R、Ra及Rb取代基所指之含義，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

因此，本發明具有如上文所定義之式(I)產物作為標的物，其中：

n=0、1或2；

X代表氫原子、氟原子或甲基基團；

R代表氫原子或NH<sub>2</sub>基團；

Ra代表氫原子、鹵素原子或-O-環烷基、-O-烷基、-NRd(環烷基)、-NRd(烷基)、芳基或雜芳基基團；在所有該等基團中，環烷基、烷基、芳基及雜芳基基團視情況如下所述經取代；

Rb代表氫原子、-CO-Rc基團或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基、環烷基、雜環烷基或芳基基團，所有該等基團均視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子、羥基、烷氧基及NR1R2基團及烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其本身視情況如下所述經取代；

Rd代表氫原子或烷基基團；

所有上文所定義基團(即烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基)視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、-NR1R2、-COOH、-COO烷基、-CONR1R2、烷基及雜環烷基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基、-COOH、-COO烷基、-NR3R4及-CONR3R4基團；

NR1R2使得：R1及R2相同或不同，R1及R2中之一者代表氫原子或烷基基團且R1及R2中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之-CO<sub>2</sub>-烷基基團、環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、NR3R4、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；或R1及R2可與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多

個選自 O、S 及 NH 之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之 NH)視情況經取代；

NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>使得：R<sub>3</sub>及 R<sub>4</sub>相同或不同，R<sub>3</sub>及 R<sub>4</sub>中之一者代表氮原子或烷基基團且 R<sub>3</sub>及 R<sub>4</sub>中之另一者代表氮原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，而其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH 烷基及 N(烷基)<sub>2</sub>基團；或 R<sub>3</sub>及 R<sub>4</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括 3-10 個環成員及視情況一或多個選自 O、S 及 NH 之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之 NH)視情況經取代；

R<sub>1</sub>及 R<sub>2</sub>或 R<sub>3</sub>及 R<sub>4</sub>可分別與其鍵結之氮原子形成的環狀基團視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子、羥基、側氧基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH 烷基或 N(烷基)<sub>2</sub>基團及烷基、環烷基、雜環烷基、-CO-烷基、-CO<sub>2</sub>烷基、苯基及 CH<sub>2</sub>-苯基基團，其中烷基、雜環烷基及苯基基團本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH 烷基及 N(烷基)<sub>2</sub>基團；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)或烷氧基基團均包括 1-6 個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無

機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

因此，本發明具有如上文所定義之式(I)產物作為標的物，其中：

$n=0$ 、1或2；

X代表氫原子或氟原子；

R代表氫原子或 $\text{NH}_2$ 基團；

Ra代表氫原子、鹵素原子、-O-環烷基基團、-NH-環烷基基團、-NH-烷基-苯基基團或苯基基團，所有該等環烷基及苯基基團均視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-COOH、-COO烷基、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、烷基及雜環烷基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及烷基、-COOH、-COO烷基及-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>基團；

Rb代表氫原子、-CO-Rc基團或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基、環烷基、雜環烷基或芳基基團，所有該等基團均視情況經一或多個選自以下之基團取代：羥基、烷氧基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、烷基、雜環烷基及苯基基團，後面的烷基、雜環烷基及苯基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基及NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>基團；

Rd代表氫原子或烷基基團；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>使得：R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>相同或不同，R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之一者代表氫原子或烷基基團且R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷

基基團、CO<sub>2</sub>烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>或苯基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S及NH之另一雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>使得：相同或不同之R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>代表氫原子或視情況經一或多個選自羥基或烷氧基基團之相同或不同基團取代的烷基基團，或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S及NH之另一雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可分別與其鍵結之氮原子形成的環狀基團視情況經一或多個如技術方案1及2中之一所定義的相同或不同基團取代；

以上所有烷基或烷氧基基團均包括1-4個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

因此，本發明具有如上文所定義之式(I)產物作為標的物，其中：

n=0、1或2；

X代表氫原子或氟原子；

R代表氫原子或 $\text{NH}_2$ 基團；

Ra代表氫原子、鹵素原子、-O-環烷基基團、-NH-環烷基基團、-NH-烷基-苯基基團或苯基基團，苯基基團視情況經一或多個選自鹵素原子及烷基基團之基團取代；

Rb代表氫原子、-CO-Rc基團或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基、環烷基、雜環烷基或苯基基團，所有該等基團均視情況經一或多個選自以下之基團取代：羥基、烷氧基、 $\text{NR}_1\text{R}_2$ 、烷基及雜環烷基基團，後面的烷基及雜環烷基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基及 $\text{NR}_3\text{R}_4$ 基團；

Rd代表氫原子；

$\text{NR}_1\text{R}_2$ 使得：相同或不同之 $\text{R}_1$ 及 $\text{R}_2$ 代表氫原子或視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之烷基基團：羥基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、NH烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團，或者 $\text{NR}_1\text{R}_2$ 代表 $-\text{NHCO}_2$ 烷基基團；或 $\text{R}_1$ 及 $\text{R}_2$ 與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S及NH之另一雜原子的環狀基團，其視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：側氧基、 $\text{NH}_2$ 、NH烷基、 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 、烷基、環烷基、雜環烷基、-CO-烷基、 $-\text{CO}_2$ 烷基、苯基及 $\text{CH}_2$ -苯基基團，其中烷基、雜環烷基及苯基基團本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、NH烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團；

$\text{NR}_3\text{R}_4$ 使得：相同或不同之 $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_4$ 代表氫原子或視情況經一或多個選自羥基或烷氧基基團之相同或不同基團取代

的烷基基團，或R3及R4可與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S及NH之另一雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經烷基或苯基基團取代，其本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；

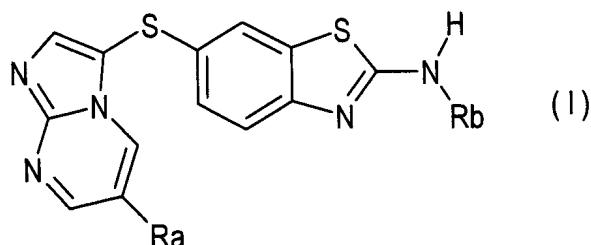
以上所有該等烷基(alkyl, alk)或烷氧基基團均包括1-4個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明特別係關於式(I)之產物，其中X及R二者均代表氫原子，n代表整數0且Ra及Rb取代基係選自上文或下文針對該等X及Rb取代基所指之含義，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

因此，本發明係關於下式(I)之產物：



其中Ra及Rb係選自上文或下文中所指含義，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、

對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

因此，本發明具有式(I)產物作為標的物，其中：

Ra代表氫原子、鹵素原子、芳基基團或雜芳基基團，該等芳基及雜芳基基團視情況如下所述經取代；

Rb代表氫原子或Rc、-COORc、-CO-Rc或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基基團，所有該等基團均視情況如下文所述經取代；

Rd代表氫原子或烷基或環烷基基團；

所有上文所定義基團(即烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基)視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、CN、CF<sub>3</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-COOH、-COO烷基、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>及-NR<sub>1</sub>COR<sub>2</sub>基團；

烷基基團可另外視情況經芳基或雜芳基基團取代，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基及NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>基團；

環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基基團可另外視情況經烷基基團取代，該烷基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基及NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>基團；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>使得：R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>相同或不同，R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之一者代表氫原子或烷基基團且R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷

基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，其本身視情況經取代；或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多個選自O、S、N及NH之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>使得：R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>相同或不同，R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>中之一者代表氮原子或烷基基團且R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>中之另一者代表氮原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，其本身視情況經取代；或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多個選自O、S、N及NH之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可分別與其鍵結之氮原子形成的環狀基團視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子、羥基、側氧基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團及烷基、苯基、CH<sub>2</sub>-苯基及雜芳基基團，以使在後面的基團中，烷基、苯基及雜芳基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子、羥基基團、包括1-4個碳原子之烷基及烷氧基基團、及NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)及烷氧基基團均包括1-6個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、

對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

因此，本發明具有如上文所定義之式(I)產物作為標的物，其中：

Ra代表氫原子、鹵素原子或芳基或雜芳基基團，該等芳基及雜芳基基團視情況如下所述經取代；

Rb代表氫原子、-CO-Rc基團或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基基團或環烷基基團，二者均視情況經一或多個選自以下之基團取代：羥基、烷氧基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其本身視情況如下所述經取代；

Rd代表氫原子或烷基基團；

所有上文所定義基團(即烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基)視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-COOH、-COO烷基及-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基團；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>使得：R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>相同或不同，R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之一者代表氫原子或烷基基團且R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，其本身視情況經取代；或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多個選自O、S、N及NH之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>使得：R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>相同或不同，R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>中之一者代表氫原子或烷基基團且R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，其本身視情況經取代；或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多個選自O、S、N及NH之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可分別與其鍵結之氮原子形成的環狀基團視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子、羥基及烷氧基基團及烷基、苯基及CH<sub>2</sub>-苯基基團，其中烷基或苯基基團本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)或烷氧基基團均包括1-6個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

因此，本發明具有如上文所定義之式(I)產物作為標的物，其中：

R<sub>a</sub>代表氫原子、鹵素原子或視情況經取代之苯基基團，如下所述；

R<sub>b</sub>代表氫原子、-CO-R<sub>c</sub>基團或-CO-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>基團；

其中Rc代表烷基或環烷基基團，二者均視情況經一或多個選自以下之基團取代：羥基、烷氧基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>及苯基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；

Rd代表氫原子或烷基基團；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>使得：R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>相同或不同，R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之一者代表氫原子或烷基基團且R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、或苯基基團，其本身視情況經取代；或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S、N及NH之另一雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>使得：相同或不同之R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>代表氫原子或視情況經一或多個選自羥基或烷氧基基團之相同或不同基團取代的烷基基團，或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S、N及NH之另一雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH)視情況經取代；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可分別與其鍵結之氮原子形成的環狀基團視情況經一或多個如技術方案1及2中之一所定義的相同或不同基團取代；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)或烷氧基基團均包括1-4

個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

因此，本發明具有如上文所定義之式(I)產物作為標的物，其中：

Ra代表氫原子、鹵素原子或視情況經鹵素原子取代之苯基基團；

Rb代表氫原子、-CO-Rc基團或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基或環烷基基團，其視情況經一或多個選自羥基、烷氧基及NR1R2基團之基團取代；

Rd代表氫原子；

NR1R2使得：相同或不同之R1及R2代表氫原子或視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代的烷基基團：羥基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團，或R1及R2可與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S、N及NH之另一雜原子的環狀基團，其視情況經烷基、苯基或-CH<sub>2</sub>-苯基基團取代，後面的基團本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)或烷氧基基團均包括1-4個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無

機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

在式(I)產物及其後續者中：

-術語烷基(alkyl或alk)基團表示直鏈及(若適宜)具支鏈基團甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基或異己基以及庚基、辛基、壬基及癸基、以及其直鏈或具支鏈位置同分異構體；較佳者係包括1-6個碳原子之烷基基團且更具體而言為包括1-4個碳原子之上述烷基基團；

-術語烷氧基基團表示直鏈及(若適宜)具支鏈基團甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、直鏈第二或第三丁氧基、戊氧基或己氧基、以及其直鏈或具支鏈位置同分異構體，較佳者係包括1-4個碳原子之上述烷氧基基團；

-術語鹵素原子表示氯、溴、碘或氟原子且較佳為氯、溴或氟原子；

-術語環烷基基團表示包括3-10個碳原子之飽和碳環基團且因此尤其表示環丙基、環丁基、環戊基及環己基基團且尤佳為環丙基、環戊基及環己基基團；

-因此，術語雜環烷基基團表示包括3-10個環成員之單環或雙環碳環基團，其雜有一或多個選自氧、氮或硫原子之相同或不同雜原子，可提及者係(例如)嗎啉基、硫嗎啉基、高嗎啉基、氮丙啶基、氮雜環丁基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、高六氫吡嗪基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、側氧基二氫噻嗪基或氧雜丁環基基團，所有該等基團均視情況經取

代，尤其可提及者係嗎啉基、硫嗎啉基、高嗎啉基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或吡咯啶基基團，

-術語芳基及雜芳基表示不飽和或部分不飽和、分別為碳環及雜環、單環或雙環基團，其包括視情況包含-C(O)環成員之至多12個環成員，雜環基團包含一或多個選自O、N或S之相同或不同雜原子，其中N(若適宜)視情況經取代；

-因此，術語芳基基團表示包括6-12個環成員之單環或雙環基團，例如苯基、萘基、聯苯基、茛基、蒽基及蒽基基團，更具體而言為苯基及萘基基團且仍更具體而言為苯基基團。應注意，包含-C(O)環成員之碳環基團係(例如)四氫萘酮基基團；

-因此，術語雜芳基基團表示包括5-12個環成員之單環或雙環基團：單環雜芳基基團，例如以下基團：噻吩基(例如2-噻吩基及3-噻吩基)、呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基)、吡喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基)、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、二唑基、噻二唑基、噻三唑基、噁二唑基、異噁唑基(例如3-異噁唑基或4-異噁唑基)、呋咕基或四唑基，其係呈游離或鹽化形式，所有該等基團視情況經取代；更具體而言包括以下基團：噻吩基(例如2-噻吩基及3-噻吩基)、呋喃基(例如2-呋喃基)、吡咯基、吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基或噻嗪

基，該等基團視情況經取代；或雙環雜芳基基團，例如以下基團：苯并噻吩基(例如3-苯并噻吩基)、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、二氫喹啉基、喹啉酮基、四氫茶酮基、金剛烷基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、伸乙基二氧基苯基、噻蒾基、苯并吡咯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、硫茶基、吲哚基、氮雜吲哚基、吲唑基、嘌呤基、噻吩并吡唑基、四氫吲唑基、四氫環戊吡唑基、二氫呋喃并吡唑基、四氫吡咯并吡唑基、側氧基四氫吡咯并吡唑基、四氫吡喃并吡唑基、四氫吡啶并吡唑基、側氧基二氫吡啶并吡唑基或二氫咪唑并[1,2-a]吡嗪基，所有該等基團均視情況經取代。

更具體而言，可作為單環或雙環雜芳基基團之實例提及者係嘧啶基、吡啶基、吡咯基、氮雜吲哚基、吲唑基、吡唑基、苯并噻唑基或苯并咪唑基基團，其視情況經一或多個相同或不同取代基取代，如上所述。

可藉由熟習此項技術者所熟知之各種基團鹽化或酯化式(I)產物之一或多個羧基基團，其中可提及(例如)：

-在鹽化化合物中，可提及無機鹼(如，例如一當量鈉、鉀、鋰、鈣、鎂或銨)、或有機鹼(例如甲胺、丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二甲基乙醇胺、叁(羥甲基)胺基甲烷、乙醇胺、吡啶、甲基吡啶、二環己基胺、嗎啉、苄胺、普魯卡因(procaine)、離胺酸、精胺酸、組胺酸或N-甲基葡萄糖胺)，

-在酯化化合物中，可提及形成烷氧基羰基(如，例如甲

氧基羰基、乙氧基羰基、第三-丁氧基羰基或苄氧基羰基)之烷基基團，該等烷基基團可經選自(例如)鹵素原子或羥基、烷氧基、醯基、醯氧基、烷硫基、胺基或芳基之基團取代，例如在氯甲基、羥丙基、甲氧基甲基、丙醯氧基甲基、甲基硫甲基、二甲基胺基乙基、苄基或苯乙基中。

式(I)產物與無機酸或有機酸形成的加成鹽可為(例如)與以下酸形成之鹽：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙酸、三氟乙酸、甲酸、苯甲酸、馬來酸、富馬酸、琥珀酸、酒石酸、檸檬酸、草酸、水合乙醛酸、天冬胺酸或抗壞血酸、烷基單磺酸(如，例如，甲烷磺酸、乙烷磺酸或丙烷磺酸)、烷基二磺酸(如，例如，甲烷二磺酸或 $\alpha,\beta$ -乙烷二磺酸)、芳基單磺酸(如，例如，苯磺酸)及芳基二磺酸。

應記住，立體異構性之廣義定義為具有相同展開式，但其各個基團在空間中的位置不同之化合物的異構性，例如，具體而言，在單取代環己烷中，取代基可能位於軸向或水平向位置，及乙烷衍生物之不同可能旋轉構象。然而，由於連接至雙鍵或環之取代基的空間排列不同，故存在另一類型之立體異構性，其通常係指幾何異構性或順反異構性。術語立體異構體在本專利申請案中使用其最廣義定義，且因此與上述所有化合物相關。

當NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>或NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>形成如上文所定義之環時，該含胺環尤其可選自氮雜環丁基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、六氫吡啶基、氮呋基、嗎啉基、高嗎啉基、六氫吡嗪

基或高六氫吡嗪基基團，該等基團本身視情況經(例如)一或多個選自以下之相同或不同基團取代(如上文或下文所述)：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、苯基及 $\text{CH}_2$ -苯基基團，烷基或苯基基團本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團。

更具體而言， $\text{NR}_1\text{R}_2$ 或 $\text{NR}_3\text{R}_4$ 環可選自吡咯啉基基團、視情況經一或兩個烷基基團取代之嗎啉基基團、或視情況在第二氮原子上經烷基、苯基及 $\text{CH}_2$ -苯基基團取代之六氫吡嗪基基團，該烷基、苯基及 $\text{CH}_2$ -苯基基團本身視情況經一或多個選自鹵素原子及烷基、羥基及烷氧基基團之相同或不同基團取代。

更具體而言，本發明具有如上文所定義之式(I)產物作為標的物，其中

$n=0$ 、1或2；

X代表氫原子或氟原子；

R代表氫原子或 $\text{NH}_2$ 基團；

$\text{Ra}$ 代表氫原子、 $-\text{O}-$ 環烷基基團、 $-\text{NH}-$ 環烷基基團、 $-\text{NH}-$ 烷基-苯基基團或苯基基團，苯基基團視情況經一鹵素原子取代；

$\text{Rb}$ 代表氫原子、 $-\text{CO}-\text{Rc}$ 基團或 $-\text{CO}-\text{NRcRd}$ 基團；

其中 $\text{Rc}$ 代表視情況經烷基基團取代之環烷基基團，該烷基基團本身視情況經嗎啉基基團取代；視情況經烷基基團取代之雜環烷基基團；苯基基團；或經烷氧基、 $\text{NR}_1\text{R}_2$ 或

雜環烷基基團取代之烷基基團，其本身視情況經一或多個選自鹵素原子及烷基基團之基團取代；

Rd代表氫原子；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>使得：相同或不同之R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>代表氫原子或烷基基團或者NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>代表-NHCO<sub>2</sub>烷基基團；或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>可與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S、N及NH之另一雜原子的環狀基團，其視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：側氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團及烷基、環烷基、雜環烷基、-CO-烷基、-CO<sub>2</sub>烷基、苯基及CH<sub>2</sub>-苯基基團，其中烷基、雜環烷基及苯基基團本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；

上述烷基或烷氧基基團包括1-4個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

因此，本發明具有如上文所定義之式(I)產物作為標的物，其中：

Ra代表氫原子；

Rb代表氫原子、-CO-Rc基團或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表視情況經烷氧基或NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基團取代之環丙基基團或烷基基團；

Rd代表氫原子；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>應使相同或不同之R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>代表氫原子或烷基基團或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>可與其鍵結之氮原子形成嗎啉基基團；

上述烷基或烷氧基基團包括1-4個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明尤佳具有對應於下式之如上文所定義式(I)產物作為標的物：

- 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
- N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(嗎啉-4-基)乙基]脲
- 1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]脲
- N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基亞磺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基磺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(吡咯啶-1-基)丙醯胺
- N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]

## 苯甲醯胺

- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺
- (2-{[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸2-甲基丙烷-2-基酯
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺二鹽酸鹽
- (反式-*A*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺
- (反式-*B*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺
- 2-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*<sub>2</sub>,*N*<sub>2</sub>-二乙基-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- 5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-甲氧基丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺

- *N*-{6-[(7-胺基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)硫基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺
- *N*-(6-{[6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺
- *N*-(6-{[6-(環己氧基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺
- 3-[(2-胺基-1,3-苯并噻唑-6-基)硫基]-*N*-環己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺
- *N*-(6-{[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]四氫-2*H*-吡喃-4-甲醯胺

以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明亦係關於以下式(I)之產物：

- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(嗎啉-4-基)丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(丙烷-2-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
- 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧

- 啉-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- $N_2$ -乙基-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺
  - 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
  - N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮呋-1-基)乙醯胺
  - 2-(4-乙基-1,4-二氮呋-1-基)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基]丙醯胺
  - N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙醯胺
  - N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)丙醯胺
  - 2-(3-氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - 3-(3-氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
  - 2-(3,3-二氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - 3-(3,3-二氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]

- 嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-1-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺
  - 2-(3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(3,4,5-三甲基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺
  - 3-(3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
  - *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(3,4,5-三甲基六氫吡嗪-1-基)丙醯胺
  - 3-(5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
  - 2-(5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - 2-(4-環己基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(4-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲基丙烷-2-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - 2-[4-(二乙基胺基)六氫吡啶-1-基]-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]

- 嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-[3-(二乙基胺基)吡咯啉-1-基]-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - 2-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - 2-[4-(2-羥乙基)六氫吡嗪-1-基]-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - 4-(2-{[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)六氫吡嗪-1-甲酸甲酯
  - 2-[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)六氫吡嗪-1-基]-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>-二乙基-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺
  - N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(四氫吡喃-4-基)乙醯胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮呋-1-基)乙醯胺
  - 2-(4-乙基-1,4-二氮呋-1-基)-N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)丙醯胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-

- 2-基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙基)六氢吡嗪-1-基]丙酰胺
- N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)六氢吡嗪-1-基]乙酰胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(1-甲基六氢吡啶-4-基)乙酰胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(1-甲基六氢吡啶-4-基)丙酰胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(3-氟-1-甲基六氢吡啶-4-基)乙酰胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(3-氟-1-甲基六氢吡啶-4-基)丙酰胺
  - 2-(3,3-二氟-1-甲基六氢吡啶-4-基)-N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺
  - 3-(3,3-二氟-1-甲基六氢吡啶-4-基)-N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙酰胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺
  - 2-(3,5-二甲基六氢吡嗪-1-基)-N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(3,4,5-三甲基六氢吡嗪-1-基)乙酰胺
  - 3-(3,5-二甲基六氢吡嗪-1-基)-N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙酰胺
  - N-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-

- 2-基]-3-(3,4,5-三甲基六氫吡嗪-1-基)丙醯胺
- 3-(5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8*H*)-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
  - 2-(5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8*H*)-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - 2-(4-環己基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(4-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲基丙烷-2-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - 2-[4-(二乙基胺基)六氫吡啶-1-基]-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - 2-[3-(二乙基胺基)吡咯啶-1-基]-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - 2-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2-羥乙基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺

- 4-(2-{[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)六氫吡嗪-1-甲酸甲酯
- 2-[4-(*N,N*-二甲基甘胺鹽基)六氫吡嗪-1-基]-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*<sub>2</sub>,*N*<sub>2</sub>-二乙基-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺鹽基
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(丙烷-2-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺

以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明之又一標的物係製備如上文所定義式(I)產物之任一方法。

本發明之產物可由習知有機化學方法來製備。

### 式(I)化合物之製備

下文反應圖1、2及3闡釋用於製備式(I)產物之方法。如此，就製備所主張化合物之方法而言其不應構成本發明範疇之限制。

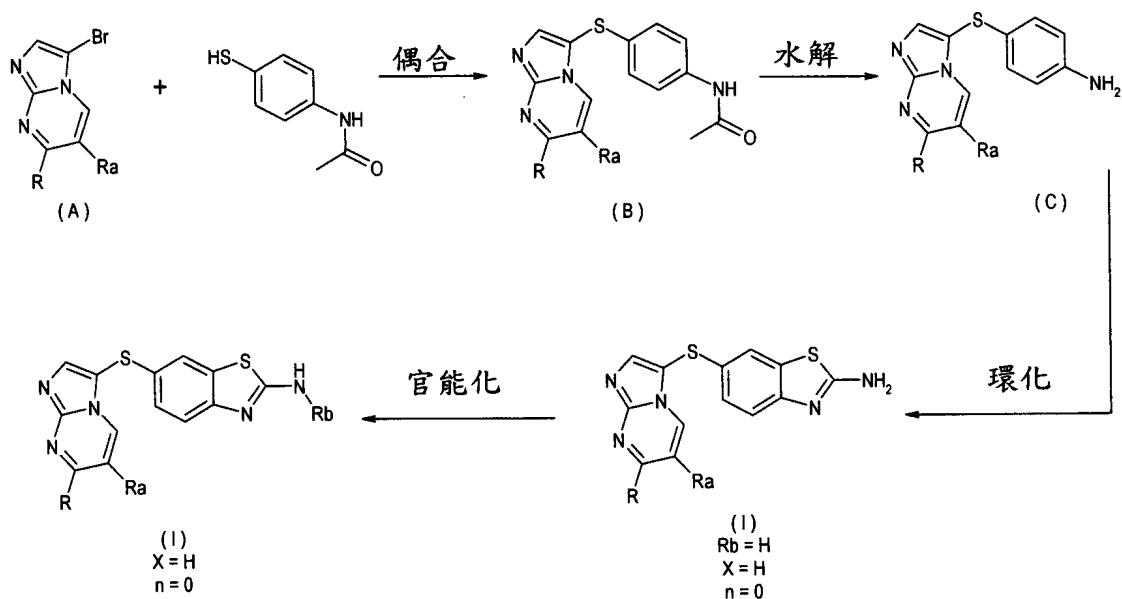
因此，本發明如上文所定義之式(I)產物可尤其根據下文反應圖1、2及3中所述方法來製備。

因此，本發明之另一標的物係根據如下文所定義反應圖1製備式(I)產物的方法。

因此，本發明之另一標的物係根據如下文所定義反應圖2製備式(I)產物的方法。

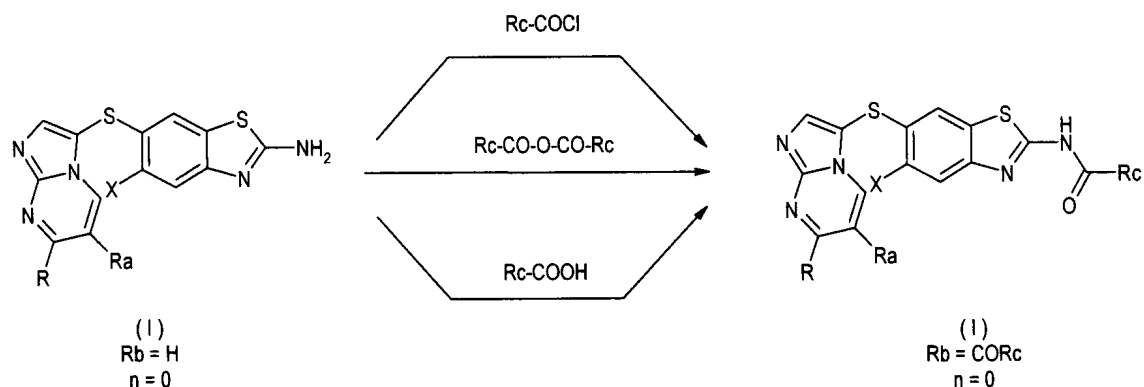
因此，本發明之另一標的物係根據如下文所定義反應圖3製備式(I)產物的方法。

反應圖1



在上文反應圖1中， $R_a$ 、 $R_b$ 及 $R$ 取代基具有上述含義， $X=H$ 且 $n=0$ 。

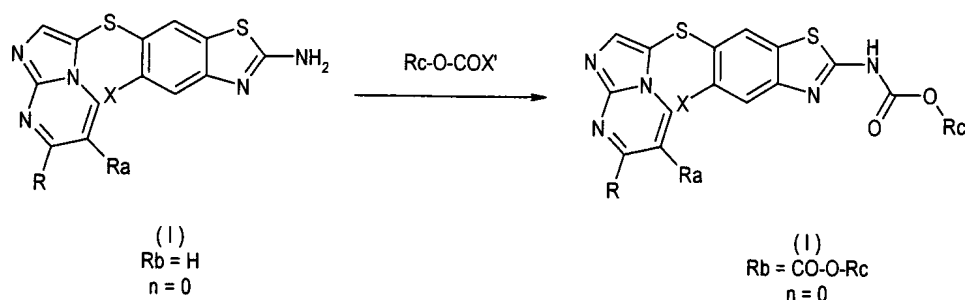
可自其中 $R_b=H$ 之化合物(I)獲得其中 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R$ 及 $X$ 具有相同含義且 $n=0$ 之化合物(I)。



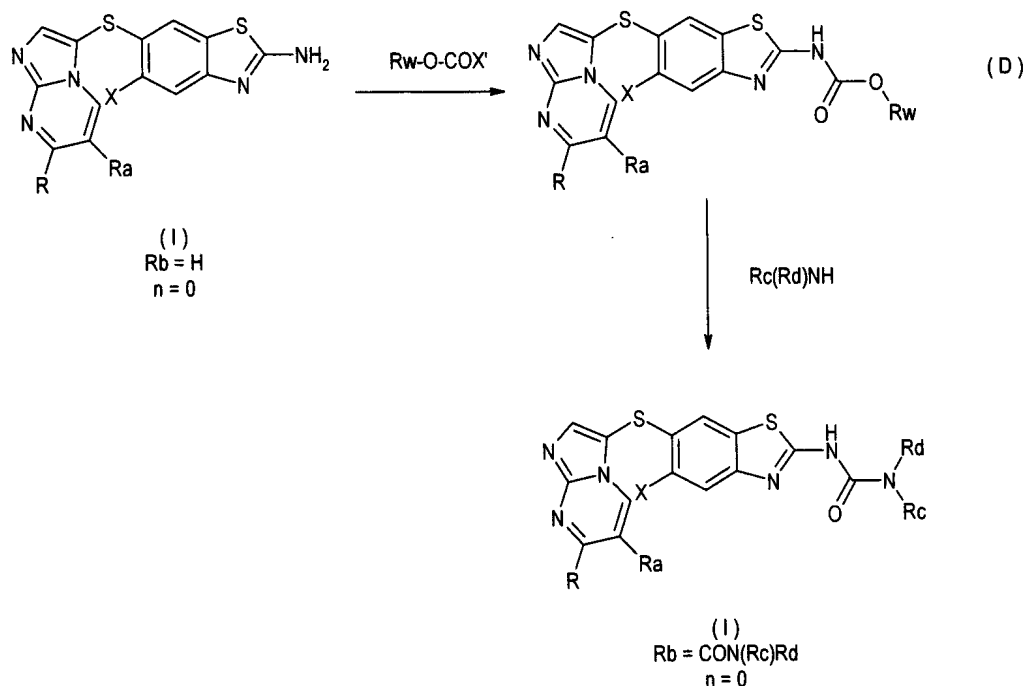
更具體而言，其中 $R_b=CORc$ (其中 $Rc$ 如上文所定義)之化

合物(I)可藉由如下獲得，例如：

- 在(例如)溶劑(例如吡啶)存在下在大約20°C之溫度下與式Rc-COCl之鹵化反應，
- 在(例如)溶劑(例如吡啶)存在下在大約20°C之溫度下與式Rc-CO-O-CO-Rc之酸酐反應，
- 在(例如)D. DesMarteau等人(Chem. Lett., 2000, 9, 1052)所述之條件下在1-羥基苯并三唑及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺存在下及鹼(例如三乙胺)存在下、在20°C與溶劑回流溫度間之溫度下與式Rc-COOH之羧酸反應。

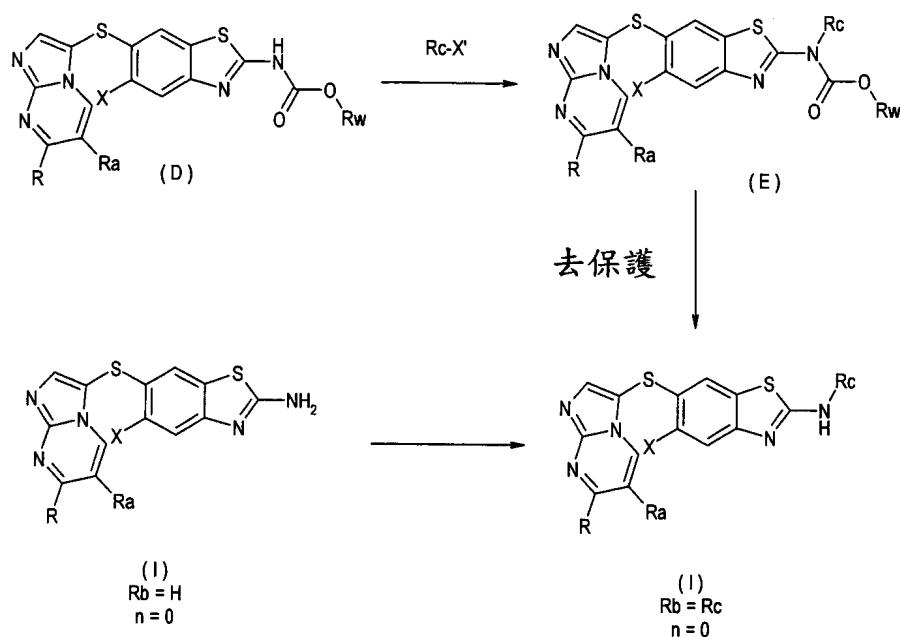


更具體而言，其中Rb=CO-O-Rc(其中Rc如上文所定義)之化合物(I)可藉由(例如)在諸如四氫呋喃等溶劑中在鹼(例如碳酸氫鈉)存在下或在吡啶中、在大約20°C之溫度下使其中Rb=H之化合物(I)與氯甲酸酯Rc-O-COX' (X'=Cl)反應獲得。



更具體而言，其中  $Rb = CON(Rc)Rd$  (其中  $Rc$  及  $Rd$  如上文定義) 之化合物 (I) 可藉由 (例如) 在非質子溶劑 (例如四氫呋喃) 存在下在大約  $20^{\circ}C$  之溫度下使胺基甲酸酯 (D) (其中  $Rw =$  苯基) 與胺  $Rc(Rd)NH$  (其中  $Rc$  及  $Rd$  如上文所定義) 反應獲得。

胺基甲酸酯 (D) 可藉由 (例如) 在溶劑 (例如四氫呋喃) 中在鹼 (例如碳酸氫鈉) 存在下或在吡啶中、在大約  $20^{\circ}C$  之溫度下使其中  $Rb = H$  之化合物 (I) 與氯甲酸酯  $Rw-O-COX'$  ( $X' = Cl$ ) 反應獲得。



更具體而言，其中  $\text{Rb}=\text{Rc}$  (其中  $\text{Rc}$  如上文所定義) 之化合物 (I) 可藉由如下獲得，例如：

- 根據熟習此項技術者常見之方法，例如，在大約  $20^{\circ}\text{C}$  之溫度下使用三氟乙酸在諸如二氯甲烷等溶劑中使胺基甲酸酯 (E) 去保護，其中  $\text{Rw}$ =第三丁基，
- 自其中  $\text{Rb}=\text{H}$  之化合物 (I) 藉由使用專利 EP 0 408 437 或 R. A. Glennon 等人 (Journal of Medicinal Chemistry, 1981, 24, 766-769) 所述之方法。

胺基甲酸酯 (E) 可藉由 (例如) 在諸如  $\text{N,N}$ -二甲基甲醯胺等溶劑存在下、在諸如氫化鈉等鹼存在下、於  $20^{\circ}\text{C}$  與  $90^{\circ}\text{C}$  間之溫度下使其中  $\text{Rw}$ =第三丁基之胺基甲酸酯 (D) 與鹵化物  $\text{Rb-X'}$  (其中  $\text{Rc}$  如上文所定義) 反應獲得。

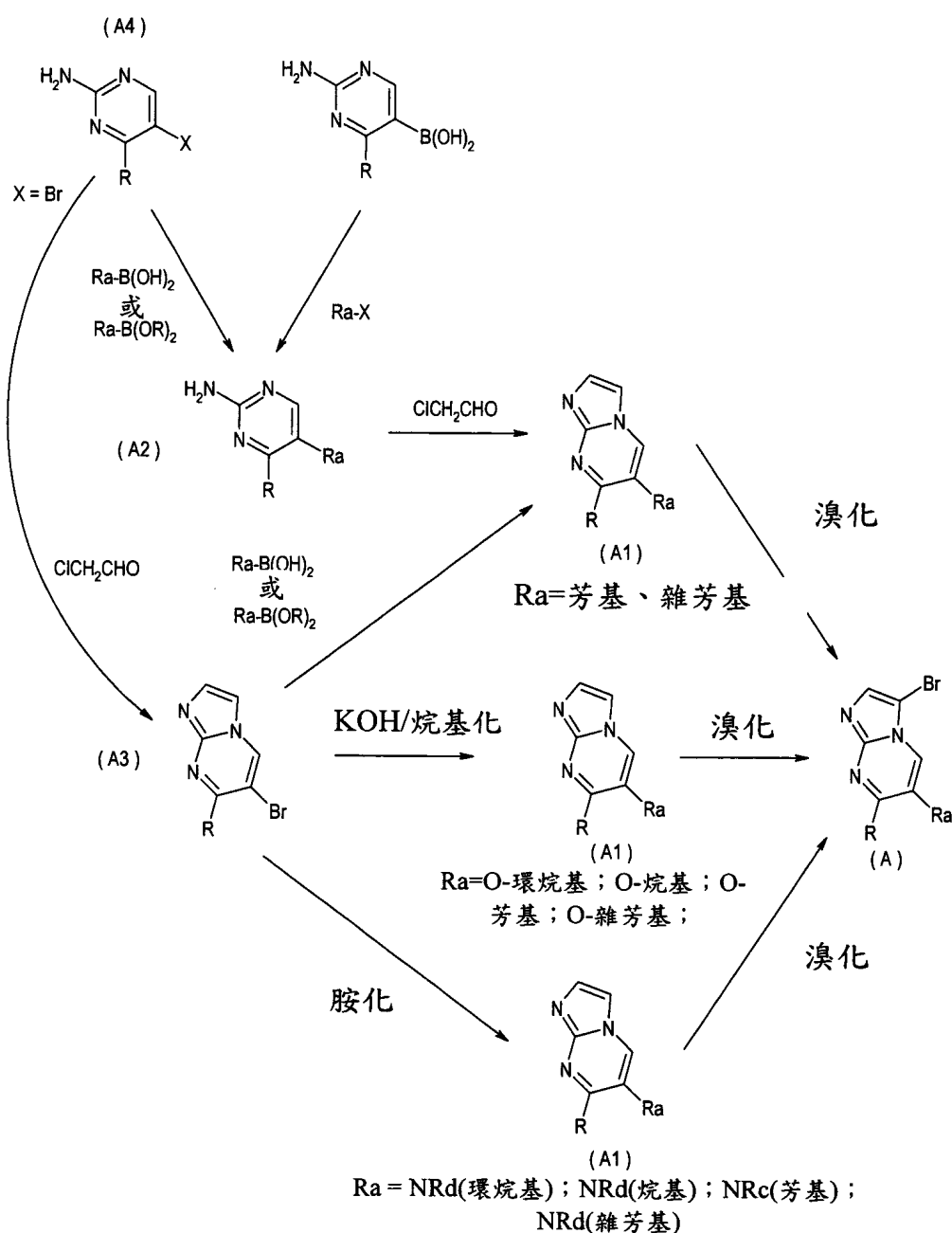
化合物 (I) (其中  $\text{Rb}=\text{H}$ ) 可根據熟習此項技術者常見之方法，例如藉由使用 H. Masaichi 等人所述之方法 (Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50(18), 4453-4470) 藉由在酸 (例如乙酸) 存在下在  $20^{\circ}\text{C}$  與溶劑回流溫度間之溫度下與硫

氰酸鉀及溴反應來環化化合物(C)獲得。

化合物(C)可根據熟習此項技術者常見之方法，例如使用酸(例如鹽酸)在諸如乙醇等溶劑中、於20°C與溶劑回流溫度間之溫度下藉由水解化合物(B)之乙醯胺官能團來獲得。

化合物(B)可藉由在(例如)R. Varala等人(Chemistry Letters, 2004, 33(12), 1614-1615)或M. Winn等人(Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44, 4393-4403)所述之條件下、在鹼(例如碳酸鉀)存在下在諸如二甲基亞砷等溶劑中、於20°C與溶劑回流溫度間之溫度下使化合物(A)(其中Ra及R如上文所定義)與N-(4-硫基苯基)乙醯胺(市售產品)偶合來獲得。該等反應亦可在微波輻照下實施。

化合物(B)亦可藉由使上述化合物(A)與其他4-胺基苯硫酚衍生物(例如，(4-NHR')Ph-SH衍生物，其中胺官能團係游離的((4-NH<sub>2</sub>)Ph-SH，市售產品)或由第三丁氧基羰基保護(例如，(4-NHCO<sub>2</sub>-t-Bu)Ph-SH，習知產品))偶合來獲得。



化合物(A)可自市場購得或可根據熟習此項技術者常見之方法，例如根據 S. C. Goodacre 等人 (Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49(1), 35-38)所述之條件使用溴或 N-溴琥珀醯亞胺在諸如乙醇或氯仿等溶劑中、於 20°C 與溶劑回流溫度間之溫度下藉由溴化化合物(A1)而製得。

化合物(A1)可自市場購得或可根據熟習此項技術者常見之方法，例如藉由在鹼(例如碳酸氫鈉)存在下在溶劑(例如乙醇)中、於 20°C 與溶劑回流溫度間之溫度下使 2-氨基嘧啶

化合物(A2)與氯乙醛環化來獲得，如(例如)Y. Rival等人(European Journal of Medicinal Chemistry, 1991, 26, 13-18)所述。

更具體而言，其中Ra代表芳基或雜芳基基團之化合物(A1)可藉由在鈹-四(三苯基膦)及碳酸鈉存在下、在溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺)中於大約150°C之溫度下在微波輻照下使化合物(A3)與硼酸Ra-B(OH)<sub>2</sub>或硼酸酯Ra-B(OR)<sub>2</sub>進行偶合反應來獲得。

更具體而言，其中Ra代表-O-環烷基、-O-烷基、-O-芳基及-O-雜芳基基團之化合物(A1)可藉由在諸如乙醇等溶劑中、在大約135°C之溫度下於微波輻照下用鹼(例如氫氧化鉀)及分別用環烷基、烷基、芳基及雜芳基鹵化物處理化合物(A3)來獲得。

更具體而言，其中Ra代表-NRd(環烷基)、-NRd(烷基)、-NRd(芳基)及-NRd(雜芳基)基團之化合物(A1)可藉由在諸如乙腈等溶劑中、在大約120°C之溫度下於微波輻照下胺化化合物(A3)來獲得。

化合物(A2)可自市場購得或可根據熟習此項技術者常見之方法而獲得。

更具體而言，其中Ra代表芳基或雜芳基基團且R=H之化合物(A2)可如下獲得，例如：

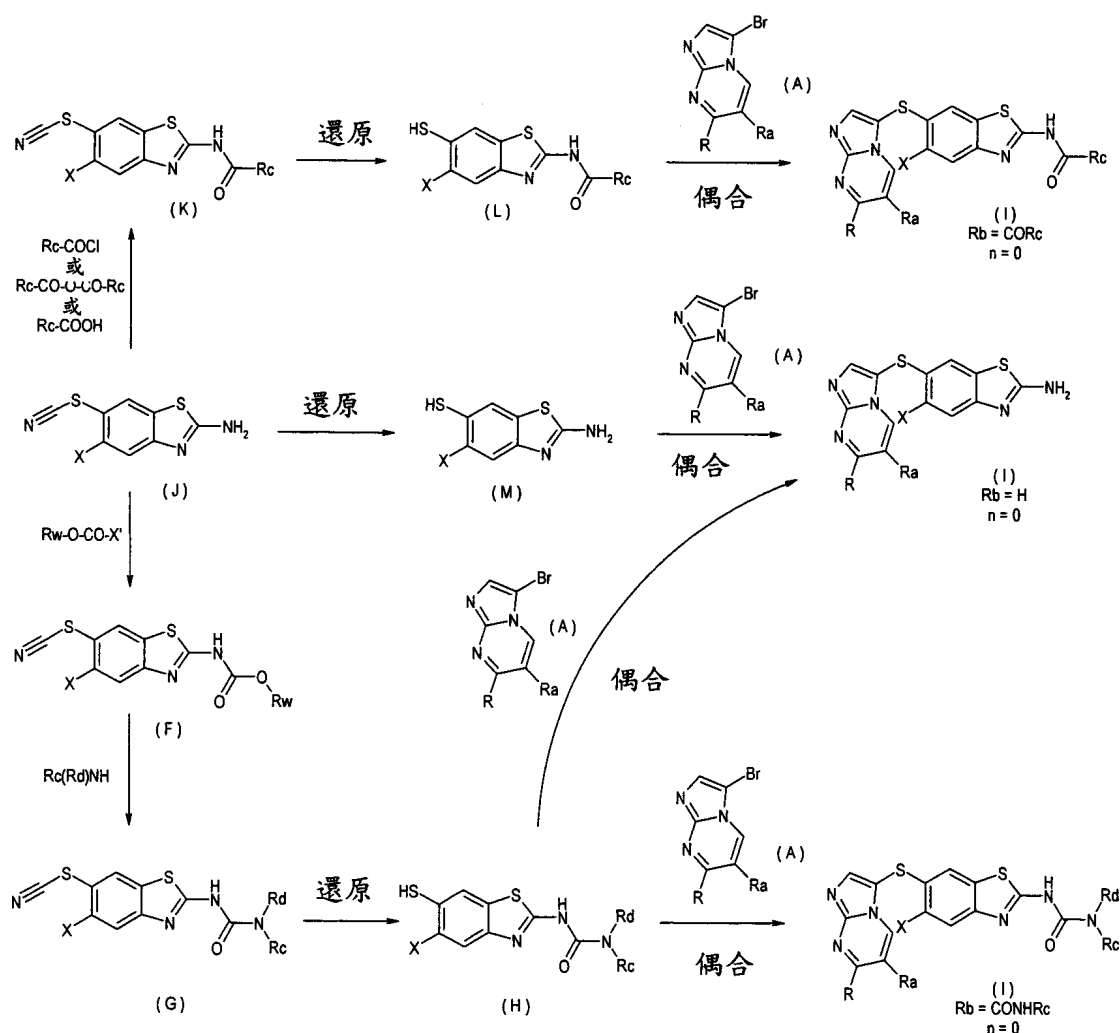
- 藉由使用Y. Gong等人(Synlett, 2000, 6, 829-831)或M. Berlin等人(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 989-994)所述之方法使2-胺基-5-鹵代嘧啶(市

售產品)與硼酸  $\text{Ra-B(OH)}_2$  或硼酸酯  $\text{Ra-B(OR)}_2$  進行偶合反應，

- 藉由使用 K. M. Clapham 等人 (European Journal of Organic Chemistry, 2007, 34, 5712-5716) 所述之方法藉由使 5-(2-胺基嘓啶)硼酸(市售產品)與市售化合物  $\text{Ra-X}$  ( $\text{X=I}$ 、 $\text{Cl}$  或  $\text{Br}$ ) 進行偶合反應。

化合物 (A3) 可自市場購得 ( $\text{R=H}$ ) 或可根據熟習此項技術者常見之方法，例如藉由使市售或已知之 2-胺基嘓啶化合物 (A4) 與氯乙醛(如上所述)環化來獲得。

反應圖 2



在上文反應圖2中，Ra、Rc、Rd、R及X取代基具有上述含義。

化合物(I)(其中Ra、R及X具有與上文相同含義且其中Rb=H或Rb=CON(Rc)Rd)可藉由使化合物(A)(其中Ra及R如上文所定義)與化合物(H)(其中Rc、Rd及X如上文所定義)進行偶合反應(如上文針對製備化合物(B)所述)來獲得。

化合物(I)(其中Ra、R及X具有與上文相同含義且其中Rb=H)亦可藉由使化合物(A)(其中Ra及R如上文所定義)與化合物(M)(其中X如上文所定義)進行偶合反應(如上文針對製備化合物(B)所述)來獲得。

化合物(I)(其中Ra、R及X具有與上文相同含義且其中Rb=CORc)可藉由(例如)在雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕嗶、叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0)及N,N-二異丙基乙基胺存在下、在溶劑(例如二甲基甲醯胺)中於20°C與溶劑回流溫度間之溫度下使化合物(A)(其中Ra及R如上文所定義)與化合物(L)(其中Rc及X如上文所定義)進行偶合反應(如上文針對製備化合物(B)所述)來獲得。該等反應亦可在微波輻照下實施。

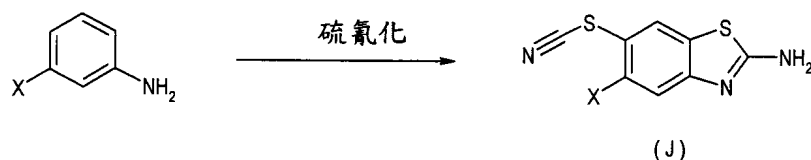
化合物(H)、(L)及(M)(其中Rc、Rd及X具有上述相同含義)可(例如)藉由在碳酸氫鈉或磷酸二氫鉀存在下、在溶劑(例如乙醇)中、於20°C與溶劑回流溫度間之溫度下用DL-二硫蘇糖醇分別還原化合物(G)、(K)及(J)來獲得。

化合物(G)(其中Rc、Rd及X具有上述相同含義)可自(例如)化合物(F)、如上文針對製備Rb=CON(Rc)Rd之化合物

(I)所闡述獲得。

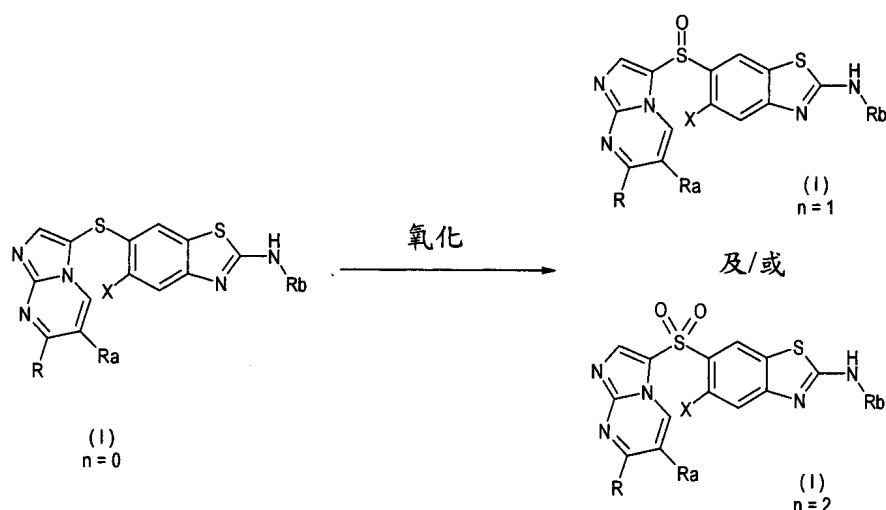
化合物(K)(其中Rc及X具有上述相同含義)可自(例如)化合物(J)、如上文製備Rb=CORc之化合物(I)所闡述獲得。

化合物(F)可自化合物(J)、如上文針對製備化合物(D)所闡述獲得。



化合物(J)(其中X具有上述相同含義)可自市場購得或可根據熟習此項技術者常見之方法，例如藉由在乙酸存在下在20°C與溶劑回流溫度間之溫度下與硫氰酸鉀及溴反應或藉由與硫氰酸鈉、溴化鈉及溴在甲醇中反應來硫氰化相應苯胺而製得，如J.V.N. Vara Prasad等人(Tetrahedron Letters, 2000, 41, 4065-4068)所述。

反應圖3



在上文反應圖3中，Ra、Rb、R及X取代基具有上述含義。

化合物(I)(其中Ra、Rb、R及X具有與上述相同含義且其中n=1或2)可根據熟習此項技術者常見方法、在溶劑(例如二氯甲烷)存在下在(例如)20°C與溶劑回流溫度間之溫度下藉由使用(例如)間-氯過苯甲酸氧化其中n=0之化合物(I)來獲得。

在式(A)、(A1)、(A2)、(A3)、(A4)、(F)、(G)、(J)及(K)之起始材料中，某些係已知的且可購得或根據熟習此項技術者所熟知之常見方法(例如自市售產品開始)獲得。

熟習此項技術者應瞭解，對於實施上述本發明過程而言，可能需要引入胺基、羧基及醇官能團之保護基團以阻止副反應。

可提及反應性官能團之保護實例的以下非窮盡列表：

- 羥基可用(例如)烷基基團(例如第三丁基)、三甲基甲矽烷基、第三丁基二甲基甲矽烷基、甲氧基甲基、四氫吡喃基、苄基或乙醯基保護，
- 胺基可用(例如)乙醯基、三苯甲基、苄基、第三丁氧基羰基、BOC、苄氧基羰基或苯二甲醯亞胺基基團或肽化學中已知之其他基團保護，
- 酸官能團可以容易解離之酯(例如苄基或第三丁基酯)或肽化學中已知之酯的形式保護。

可使用之各種保護基團的列表可參見熟習此項技術者所熟知之手冊及(例如)專利BF 2 499 995。

應注意，若需要及若必須，可使藉由上述過程獲得之式(I)之中間體或產物進行熟習此項技術者所熟知之一或多個

轉化反應以獲得式(I)之其他中間體或其他產物，例如：

- a) 酸官能團之酯化反應，
- b) 皂化酯官能團以得到酸官能團之反應，
- c) 還原游離或酯化羧基官能團以得到醇官能團之反應，
- d) 轉化烷氧基官能團以得到羥基官能團或亦轉化羥基官能團以得到烷氧基官能團之反應，
- e) 去除受保護反應性官能團可帶有之保護基團的反應，
- f) 藉由無機酸或有機酸或鹼鹽化以獲得相應鹽之反應，
- g) 拆分外消旋形式以得到拆分產物的反應，

由此獲得之該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式。

反應a)至g)可在熟習此項技術者所熟知之常見條件(例如，彼等下文所述者)下實施。

a)就可能的羧基官能團而言，上述產物可視需要形成酯化反應之物質，該等酯化反應可根據熟習此項技術者所熟知之常見方法實施。

b)用以得到上述產物之酸官能團的酯官能團之可能轉化可視需要在熟習此項技術者所熟知之常用條件下、尤其藉由酸或鹼水解(例如藉由醇介質(例如甲醇)中之氫氧化鈉或氫氧化鉀或亦藉由鹽酸或硫酸)來實施。

皂化反應可根據熟習此項技術者所熟知之常見方法，例如在溶劑(例如甲醇或乙醇、二噁烷或二甲氧基乙烷)中在氫氧化鈉或氫氧化鉀存在下來實施。

c)上述產物之可能的游離或酯化羧基官能團可視需要藉

由熟習此項技術者所熟知之常見方法還原以得到醇官能團：可能的酯化羧基官能團可視需要藉由熟習此項技術者所熟知之常見方法及尤其使用氫化鋰鋁在溶劑(例如四氫呋喃或二噁烷或乙基醚)中還原以得到醇官能團。

上述產物之可能的游離羧基官能團尤其可視需要使用氫化硼還原以得到醇官能團。

d)上述產物之可能的烷氧基官能團(例如，尤其甲氧基官能團)可視需要在熟習此項技術者所熟知之常見條件下，例如使用溶劑(例如二氯甲烷)中之三溴化硼、使用吡啶氫溴酸鹽或鹽酸鹽、或使用水或三氟乙酸中之氫溴酸或鹽酸於回流溫度下轉化為羥基官能團。

e)去除保護基團(例如，彼等上述者)可在熟習此項技術者所熟知之常見條件下，尤其藉由酸水解(用諸如鹽酸、苯磺酸或對甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸等酸實施)或藉由催化氫化實施。

可用肼去除苯二甲醯亞胺基。

f)上述產物可視需要根據熟習此項技術者所熟知之常見方法與(例如)無機酸或有機酸或與無機鹼或有機鹼形成鹽化反應之物質：例如，此種鹽化反應可在(例如)鹽酸或酒石酸、檸檬酸或甲烷磺酸存在下在醇(例如，乙醇或甲醇)中實施。

g)上述產物之可能的光學活性形式可根據熟習此項技術者所熟知之常見方法藉由拆分外消旋物來製得。

如上文所定義之式(I)產物及其與酸形成之加成鹽尤其由

於其激酶抑制性質呈現有利的藥理學性質，如上文所述。

本發明之產物尤其用於腫瘤之治療性治療。

因此，本發明之產物亦可增強目前所用抗腫瘤劑之治療效果。

該等性質證明其在治療劑中之應用中係有效的且本發明之標的物作為藥劑尤其係如上文所定義之式(I)產物(該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式)，及該等式(I)產物與醫藥上可接受之無機酸及有機酸或與醫藥上可接受之無機鹼及有機鹼形成的加成鹽。

本發明之標的物作為藥劑尤佳係對應於下式之產物：

- 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(嗎啉-4-基)乙基]脲
- 1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]脲
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基亞磺醯基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基磺醯基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺

- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(吡咯啉-1-基)丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺
- (2-{[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸2-甲基丙烷-2-基酯
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺二鹽酸鹽
- (反式-*A*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺
- (反式-*B*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺
- 2-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*<sub>2</sub>,*N*<sub>2</sub>-二乙基-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- 5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-

## 3-甲氧基丙醯胺

- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺
- *N*-{6-[(7-胺基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)硫基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺
- *N*-(6-{[6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺
- *N*-(6-{[6-(環己氧基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺
- 3-[(2-胺基-1,3-苯并噻唑-6-基)硫基]-*N*-環己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺
- *N*-(6-{[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]四氫-2*H*-吡喃-4-甲醯胺

以及該等式(I)產物與醫藥上可接受之無機酸及有機酸或與醫藥上可接受之無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明亦係關於作為藥劑之以下式(I)產物：

- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(嗎啉-4-基)丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)丙醯胺

- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(丙烷-2-基)六氢吡嗪-1-基]乙醯胺
- 2-(4-環丙基六氢吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*<sub>2</sub>-乙基-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺
- 2-(4-環丙基六氢吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮呋-1-基)乙醯胺
- 2-(4-乙基-1,4-二氮呋-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙基)六氢吡嗪-1-基]丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)六氢吡嗪-1-基]乙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(1-甲基六氢吡啶-4-基)乙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(1-甲基六氢吡啶-4-基)丙醯胺
- 2-(3-氟-1-甲基六氢吡啶-4-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 3-(3-氟-1-甲基六氢吡啶-4-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺

- 2-(3,3-二氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 3-(3,3-二氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-1-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺
- 2-(3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(3,4,5-三甲基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺
- 3-(3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(3,4,5-三甲基六氫吡嗪-1-基)丙醯胺
- 3-(5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
- 2-(5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-(4-環己基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(4-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺

- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲基丙烷-2-基)六氢吡嗪-1-基]乙醯胺
- 2-[4-(二乙基胺基)六氢吡啶-1-基]-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-[3-(二乙基胺基)吡咯啶-1-基]-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-(4-乙醯基六氢吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氢吡嗪-1-基]乙醯胺
- 2-[4-(2-羥乙基)六氢吡嗪-1-基]-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 4-(2-{[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)六氢吡嗪-1-甲酸甲酯
- 2-[4-(*N,N*-二甲基甘胺醯基)六氢吡嗪-1-基]-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*<sub>2</sub>,*N*<sub>2</sub>-二乙基-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(四氢吡喃-4-基)乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮呋-1-基)乙醯胺
- 2-(4-乙基-1,4-二氮呋-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺

- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)丙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基]丙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)丙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(3-氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(3-氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)丙醯胺
- 2-(3,3-二氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 3-(3,3-二氟-1-甲基六氫吡啶-4-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-1-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺
- 2-(3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(3,4,5-三甲基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺

- 3-(3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(3,4,5-三甲基六氫吡嗪-1-基)丙醯胺
- 3-(5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
- 2-(5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-(4-環己基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(4-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2-甲基丙烷-2-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
- 2-[4-(二乙基胺基)六氫吡啶-1-基]-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-[3-(二乙基胺基)吡咯啶-1-基]-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-

- 2-基]-2-[4-(2-甲氧基乙基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(2-羥乙基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺
  - 4-(2-{[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)六氫吡嗪-1-甲酸甲酯
  - 2-[4-(*N,N*-二甲基甘胺醯基)六氫吡嗪-1-基]-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
  - *N*<sub>2</sub>,*N*<sub>2</sub>-二乙基-*N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺
  - *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-[4-(丙烷-2-基)六氫吡嗪-1-基]乙醯胺

以及該等式(I)產物與醫藥上可接受之無機酸及有機酸或與醫藥上可接受之無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

本發明亦係關於包含至少一種如上文所定義式(I)產物或該產物之醫藥上可接受之鹽或該產物之前藥作為有效成分及(若適宜)醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。

因此，本發明適用於包含至少一種如上文所定義藥劑作為有效成分的醫藥組合物。

若適宜，本發明之該等醫藥組合物亦可包括其他抗有絲分裂藥劑之有效成分(例如，尤其彼等基於紫杉醇、順鉑、DNA插入試劑及其他者)。

該等醫藥組合物可經口、非經腸或局部藉由局部施用至皮膚及黏膜或藉由靜脈注射或肌內注射來投與。

該等組合物可為固體或液體且以人類醫學中常用之所有醫藥形式提供，例如單一或糖衣錠、丸劑、菱形錠劑、硬質明膠膠囊、滴劑、粒劑、可注射製劑、軟膏、乳膏或凝膠，其係根據常用方法製得。可將有效成分納入該等醫藥組合物中常用之賦形劑中，例如滑石粉、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、可可油、水性或非水性載體、動物或植物源之脂肪物質、石蠟衍生物、乙二醇、各種潤濕劑、分散或乳化劑或防腐劑。

可根據所用產品、所治療個體及所討論病況而變化之通常劑量對於成人可為0.05-5 g/天或較佳0.1-2 g/天。

本發明之另一標的物係如上文所定義式(I)產物或該等產物之醫藥上可接受之鹽在製備用於抑制蛋白激酶活性之藥劑中的用途。

本發明之另一標的物係如上文所定義式(I)化合物在製備用於治療或預防特徵為蛋白激酶活性失調之疾病的藥劑中之用途。

該藥劑尤其可用於治療或預防哺乳動物中之疾病。

本發明之另一標的物係上文所定義用途，其中蛋白激酶係蛋白酪胺酸激酶。

本發明之另一標的物係上文所定義用途，其中蛋白酪胺酸激酶係MET或其突變體形式。

本發明之另一標的物係上文所定義用途，其中蛋白激酶

係在細胞培養物中。

本發明之另一標的物係上文所定義用途，其中蛋白激酶係在哺乳動物中。

本發明之標的物尤其係如上文所定義式(I)產物在製備欲用於預防或治療與不受控制增生相關之疾病的藥劑中之用途。

本發明之標的物尤其係如上文所定義式(I)產物在製備用於治療或預防選自以下之群之疾病的藥劑中之用途：血管增生病症、纖維化病症、「腎小球膜」細胞增生病症、代謝病症、過敏、哮喘、血栓症、神經系統疾病、視網膜病變、乾癬、類風濕關節炎、糖尿病、肌肉變性及癌症。

因此，本發明之標的物尤佳係如上文所定義式(I)產物在製備用於治療或預防腫瘤學中之疾病及尤其用於治療癌症的藥劑中之用途。

在該等癌症中，興趣指向治療實體瘤或液體瘤及治療對細胞毒性劑具有抗性之癌症。

本發明所列舉產物尤其可用於治療原發性腫瘤及/或轉移性腫瘤，尤其可用於胃癌、肝癌、腎癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌或肺癌(NSCLC及SCLC)；膠質母細胞瘤；甲狀腺癌、膀胱癌或乳癌；黑色素瘤；淋巴或骨髓造血腫瘤；肉瘤及腦癌、喉癌、淋巴瘤、骨癌及胰腺癌。

本發明之另一標的物係如上文所定義式(I)產物在製備用於癌症化學治療之藥劑中的用途。

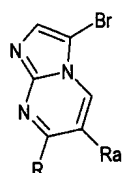
用於癌症化學治療之該等藥劑可單獨使用或組合使用。

本專利申請案之產物尤其可單獨投與或與化學治療或放射治療組合亦或與(例如)其他治療劑組合投與。

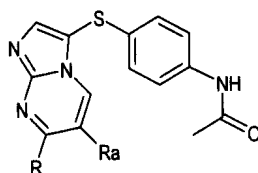
該等治療劑可為常用抗腫瘤劑。

作為激酶抑制劑可提及者係丁內酯、夫拉平度(flavopiridol)及稱作甌羅茂辛(olomoucine)之2-(2-羥乙基胺基)-6-苄基胺基-9-甲基嘌呤。

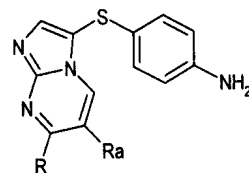
本發明之又一標的物係如上文所定義及下文重新陳述之式(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)及(M)的合成中間體作為新穎工業產品：



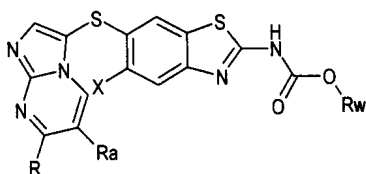
(A)



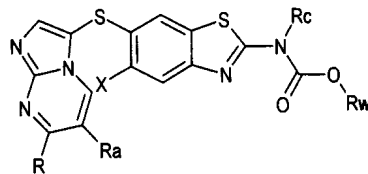
(B)



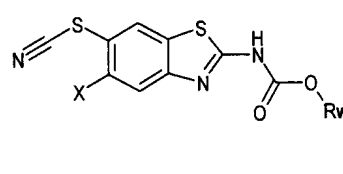
(C)



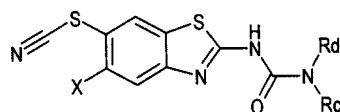
(D)



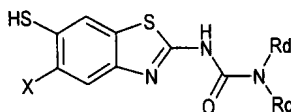
(E)



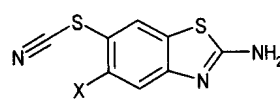
(F)



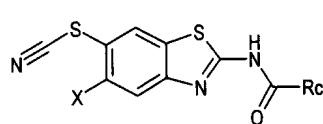
(G)



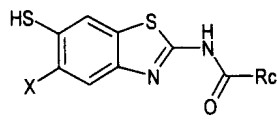
(H)



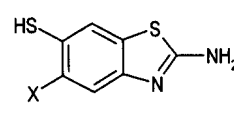
(J)



(K)



(L)



(M)

其中Ra、Rb、Rc、Rd、R及X具有上述定義且Rw代表第三丁基或苯基基團。

### 【實施方式】

以下實例(其係式(I)產物)闡釋本發明，然而，並非對本發明加以限制。

## 實驗部分

本發明化合物之命名係根據ACDLABS軟體、10.0版本實施。

所用微波爐係Biotage Initiator<sup>TM</sup> 2.0器件，400 W max、2450 MHz。

400 MHz <sup>1</sup>H NMR譜係在Bruker Avance DRX-400分光光度計上記錄，其中於溶劑d<sub>6</sub>-二甲基亞砜(d<sub>6</sub>-DMSO)中的化學位移(δ，以ppm表示)於303K溫度下參照2.5 ppm。

藉由方法A或方法B獲得質譜(MS)：

### 方法A：

Device Waters UPLC-SQD；離子化：正電及/或負電噴霧模式(ES+/-)；層析條件：管柱：Acquity BEH C<sub>18</sub> 1.7 μm-2.1×50 mm；溶劑：A：H<sub>2</sub>O(0.1%甲酸)，B：CH<sub>3</sub>CN(0.1%甲酸)；管柱溫度：50℃；流速：1 ml/min；梯度(2 min)：在0.8 min內自5%至50% B；1.2 min：100% B；1.85 min：100% B；1.95：5% B；滯留時間=Tr (min)。

### 方法B

Device Waters ZQ；離子化：正電及/或負電噴霧模式(ES+/-)；層析條件：管柱：XBridge C<sub>18</sub> 2.5 μm-3×50 mm；溶劑：A：H<sub>2</sub>O(0.1%甲酸)，B：CH<sub>3</sub>CN(0.1%甲酸)；管柱溫度：70℃；流速：0.9 ml/min；梯度(7 min)：在5.3

min內自5%至100% B；5.5 min：100% B；6.3 min：5% B；滯留時間=Tr (min)。

**實例 1：**6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺

**實例 1a：**6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺

該化合物可以如下方式製得：

將600 mg 3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶(市售產品)、1.05 g 1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-3-(6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)脲、840 mg碳酸鉀及12 ml二甲基亞砷加至密封玻璃管中。使用微波輻射在190℃下加熱介質12分鐘。在恢復至大約20℃之溫度後，將介質傾倒至200 ml水及冰上。藉由在燒結玻璃漏斗上過濾分離由此形成之沉澱，用10 ml水淋洗3次並乾燥。用15 ml二氯甲烷萃取濾液4次且使組合之有機萃取物經硫酸鎂乾燥、過濾並在低壓下濃縮至乾燥。在氬氣壓力下在矽膠上層析蒸發殘餘物及上文所分離固體(洗脫液：二氯甲烷/甲醇9/1)。由此獲得65 mg呈淡褐色固體形式之6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺。

熔點>260℃ (Köfler)。

MS：方法A；[M+H]<sup>+</sup>：m/z=300；Tr=0.41 min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 7.12 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=6.8, 4.2 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.51 (寬s, 2 H) 7.60 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.67 (dd, J=4.2, 2.0 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 1 H)。

**實例 1b：** 1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-3-(6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)脲

該化合物可以如下方式製得：

於 20°C 下向 900 mg 硫氰酸 2-([2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基甲鹽基)-1,3-苯并噻唑-6-基酯於 35 ml 乙醇中之懸浮液中先後添加 11 mg 磷酸二氫鉀於 2.3 ml 水中之溶液及 1.1 g DL-二硫蘇糖醇。於回流溫度下攪拌白色懸浮液 18h。將反應混合物冷卻至 20°C，隨後添加 30 ml 水並攪拌混合物 15 分鐘。過濾出所形成沉澱且隨後用大量水洗滌。由此獲得 633 mg 呈白色固體形式之 1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-3-(6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)脲。

MS：方法 B； $[M+H]^+$ ： $m/z=339$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=337$ ；  
Tr=2.31 min。

**實例 1c：** 硫氰酸 2-([2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基甲鹽基)-1,3-苯并噻唑-6-基酯

該化合物可以如下方式製得：

於 20°C 下向 1 g (6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基甲酸苯基酯於 30 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 0.44 ml 2-(嗎啉-4-基)乙胺。在 20°C 下將反應介質持續攪拌 24 小時且隨後藉由在低壓下蒸發而濃縮。在 Merck 70 g 濾芯上層析所得殘餘物(固體沈積；用二氯甲烷及隨後二氯甲烷/甲醇 90/10 之梯度洗脫)。由此獲得 902 mg 呈無色發泡體形式之硫氰酸 2-([2-(嗎啉-4-基)乙基]胺基甲鹽基)-1,3-苯并噻唑-6-基酯。

MS：方法 A； $[M+H]^+$ ： $m/z=364$ ； $Tr=0.99$  min。

**實例 1d：**(6-硫氰基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基甲酸苯基酯

該化合物可以如下方式製得：

於 20°C 下向 2.5 g 硫氰酸 2-胺基-1,3-苯并噻唑-6-基酯(市售產品)於 94 ml 四氫呋喃中之溶液中添加 7.5 g 氯碳酸苯基酯、之後添加 4.05 g 碳酸氫鈉及 9.4 ml 水。在 20°C 下攪拌反應介質 20 小時且隨後用 150 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。將有機相組合且隨後用 50 ml 飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌 3 次。經硫酸鎂乾燥所得有機相且隨後在低壓下濃縮至乾燥。將由此獲得之殘餘物吸收至 50 ml 水中，隨後將其過濾出且於 20°C 下在真空下乾燥。由此獲得 3.45 g 呈淡黃色固體形式之(6-硫氰基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基甲酸苯基酯。

MS：方法 B； $[M+H]^+$ ： $m/z=328$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=326$ ； $Tr=3.89$  min。

化合物 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺(實例 1 及 1a)亦可以下述方式獲得：

攪拌 310 mg 4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)苯胺、25 ml 乙酸及 500 mg 硫氰酸鉀之懸浮液直至達成溶解為止。隨後逐滴添加 66  $\mu$ l 溴於 3 ml 乙酸中之溶液。在大約 20°C 之溫度下將反應介質持續攪拌 48 小時且隨後傾倒至 70 ml 冰冷水中。藉由添加 10 N 氫氧化鈉溶液將 pH 調節至約 11。過濾出所形成沉澱、用水洗滌、粗略地除掉洗滌介質並乾燥。由此獲得 242 mg 呈黃色固體形式之 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺。

**實例 1e：4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)苯胺**

該化合物可以如下方式製得：

使 770 mg *N*-[4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)苯基]乙醯胺 (770 mg; 2.7 mmol)、5.2 ml 鹽酸 (37 體積%) 及 60 ml 乙醇之溶液回流 8 小時。在恢復至環境溫度後，藉由在低壓下蒸發將介質濃縮至乾燥且將所得殘餘物吸收至飽和碳酸氫鈉水溶液中並用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。乾燥組合之有機萃取物、過濾並在低壓下濃縮至乾燥。在氬氣壓力下在矽膠上層析蒸發殘餘物 (洗脫液：二氯甲烷/甲醇 94/6)。由此獲得 480 mg 呈黃色固體形式之 4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)苯胺。

MS：方法 A； $[M+H]^+$ ： $m/z=243$ ； $Tr=0.35$  min。

**實例 1f：*N*-[4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)苯基]乙醯胺**

該化合物可以如下方式製得：

將 1.42 g 3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶 (市售產品)、1.18 g *N*-(4-硫基苯基)乙醯胺 (市售產品)、1.95 g 碳酸鉀及 15 ml 二甲基亞砷加至密封玻璃管中。使用微波輻射在 180°C 下加熱介質 12 分鐘。在恢復至大約 20°C 之溫度後，將介質傾倒至 250 ml 水及冰上。過濾出由此形成之沉澱、用 70 ml 水洗滌 3 次並乾燥，且用 150 ml 二氯甲烷萃取濾液。用 30 ml 水洗滌組合之有機萃取物 2 次、經硫酸鎂乾燥、過濾並藉由在低壓下蒸發濃縮至乾燥。組合上文分離之沉澱及萃取物以在氬氣壓力下在矽膠上進行層析 (洗脫液：二氯甲烷/甲醇 9/1)。由此獲得 780 mg 呈灰棕色固體形式之 *N*-[4-(咪唑

并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)苯基]乙醯胺。

MS：方法 A； $[M+H]^+$ ： $m/z=285$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=283$ ；

Tr=1.07 min。

**實例 2：***N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺

該化合物可以如下方式製得：

向 135 mg 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺及 5 ml 吡啶之溶液中逐滴添加 45  $\mu$ l 環丙烷羧醯氯。在大約 20°C 之溫度下攪拌反應介質 16 小時且隨後在低壓下濃縮至乾燥。在氬氣壓力下在矽膠上層析蒸發殘餘物(洗脫液：二氯甲烷/甲醇 94/6)。在乙酸乙酯中研磨所得固體、過濾出並乾燥。由此獲得 28 mg 呈黃色固體形式之 *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺。

熔點 = 258°C (Köfler)。

MS：方法 B； $[M+H]^+$ ： $m/z=368$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=366$ ；

Tr=3.23 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.86-0.96 (m, 4 H) 1.91-2.00 (m, 1 H) 7.15-7.25 (m, 2 H) 7.61 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H) 7.82 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.69 (dd,  $J=4.2$ , 2.0 Hz, 1 H) 8.87 (dd,  $J=6.8$ , 2.0 Hz, 1 H) 12.54-12.68 (寬未分辨之 m, 1 H)

**實例 3：***N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺

該化合物可以如下方式製得：

使 73 mg 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、2 ml 乙酸酐及 2 ml 吡啶之溶液回流 8 小時。在低壓下藉由蒸發將反應介質濃縮至乾燥後，在氬氣壓力下在矽膠上層析所得殘餘物(洗脫液：二氯甲烷/甲醇 95/5)。在 2 ml 異丙醇中研磨所得固體。過濾出所得固體、用 1 ml 異丙醇洗滌兩次並用 3 ml 二異丙醚洗滌 3 次且乾燥。由此獲得 51 mg 呈黃色固體形式之 *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺。

熔點 >260°C (Köfler)。

MS：方法 A；[M+H]<sup>+</sup>：m/z=342；[M-H]<sup>-</sup>：m/z=340；Tr=0.58 min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 7.17-7.21 (m, 2 H) 7.62 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.69 (dd, *J*=4.2, 2.0 Hz, 1 H) 8.86 (dd, *J*=6.7, 2.0 Hz, 1 H) 12.25-12.35 (寬未分辨之 m, 1 H)

實例 4：1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(嗎啉-4-基)乙基]脲

該化合物可以如下方式製得：

使 171 mg 1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-3-(6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)脲、5 ml 乙醇、1 mg 磷酸二氫鉀、0.1 ml 水、100 mg 3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶(市售產品)及 0.1 ml 三乙胺之混合物回流 16 小時。藉由在燒結玻璃漏斗上過濾移出出現之沉澱並用乙醇洗滌，且在低壓下將濾液濃縮至乾燥。在氬

氣壓力下在矽膠上層析所分離殘餘物(洗脫液：二氯甲烷/甲醇9/1)。由此獲得22 mg呈白色固體形式之1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(嗎啉-4-基)乙基]脲。

熔點>260°C (Köfler)。

MS：方法A； $[M+H]^+$ ： $m/z=456$ ； $[M+H-C_7H_{12}N_2O_2]^+$ ： $m/z=300$ ；Tr=0.45 min。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 2.33-2.45 (m, 6 H) 3.25 (部分被屏蔽之m, 2 H) 3.57 (m, 4 H) 6.77 (寬m, 1 H) 7.13-7.21 (m, 2 H) 7.48 (寬d,  $J=8.8$  Hz, 1 H) 7.78 (寬s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.67 (dd,  $J=4.5, 2.1$  Hz, 1 H) 8.88 (dd,  $J=6.7, 2.1$  Hz, 1 H) 10.86 (寬未分辨之m, 1 H)。

**實例5：**1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]脲

**實例5a：**1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]脲。

該化合物可以如下方式製得：

向0.46 g [6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基甲酸苯基酯於25 ml四氫呋喃中之懸浮液中添加0.15 ml 2-(吡咯啶-1-基)乙胺。在大約20°C之溫度下攪拌4小時後，添加0.015 ml 2-(吡咯啶-1-基)乙胺且在大約20°C之溫度下攪拌反應混合物2小時，隨後在50°C下攪拌1小時且隨後在大約20°C之溫度下攪拌64小時。隨後使用冰浴冷卻混合物且持續攪拌1小時。在燒結玻璃漏斗上過濾

出所形成沉澱並用 10 ml 四氫呋喃洗滌並用 10 ml 二乙基醚洗滌 2 次。在氫氣壓力下在矽膠上層析所分離固體(洗脫液：二氯甲烷/甲醇/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90/10/0.5)。由此獲得 0.3 g 呈白色固體形式之 1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]脲。

熔點  $>260^\circ\text{C}$  (科夫納熱板法(Köfler bench))。

MS：方法 A； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ： $m/z=440$ ； $[\text{M}-\text{H}]^-$ ： $m/z=438$ ； $\text{Tr}=0.46\text{ min}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 1.69 (br. s., 4 H) 2.42-2.48 (m, 6 H) 3.20-3.27 (m, 2 H) 6.8 (br. s., 1 H) 7.12-7.25 (m, 2 H) 7.49 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1 H) 7.78 (d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.68 (dd,  $J=4.3, 1.8\text{ Hz}$ , 1 H) 8.88 (dd,  $J=7.0, 1.8\text{ Hz}$ , 1 H) 10.71 (br. s., 1 H)。

**實例 5b：** [6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基甲酸苯基酯

該化合物可以如下方式製得：

向 0.3 g 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺於 5 ml 吡啶中之懸浮液中添加 0.13 ml 氯碳酸苯基酯。在大約  $20^\circ\text{C}$  之溫度下攪拌混合物 2 小時且隨後再添加 0.13 ml 氯碳酸苯基酯。在大約  $20^\circ\text{C}$  之溫度下攪拌 1 小時後，使用冰浴冷卻反應介質並添加 20 ml 水。在環境溫度下攪拌兩天後，在燒結玻璃漏斗上過濾出所形成沉澱、用 10 ml 水洗滌 3 次並乾燥。由此獲得 0.46 g 呈黃色固體形式之 [6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基甲

酸苯基酯。

熔點  $>260^{\circ}\text{C}$  (科夫納熱板法)。

MS : 方法 A ;  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$  :  $m/z=420$  ;  $[\text{M}-\text{H}]^{-}$  :  $m/z=418$  ;

Tr=0.84 min。

**實例 6 : *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基亞磺醯基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺**

該化合物可以如下方式製得：

向 49 mg *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺及 5 ml 二氯甲烷之異質溶液中添加 30 mg 3-氯過苯甲酸，且在大約  $20^{\circ}\text{C}$  之溫度下攪拌反應介質 96 h。隨後用 10 ml 二氯甲烷及 10 ml 飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋介質。在攪拌 10 分鐘後，分離水相且用 10 ml 二氯甲烷萃取兩次。將組合之有機萃取物用 15 ml 蒸餾水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並在低壓下濃縮至乾燥。在氬氣壓力下在矽膠上層析蒸發殘餘物(洗脫液：二氯甲烷/甲醇 96/4)。由此獲得 6.5 mg 呈白色固體形式之 *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基亞磺醯基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺。熔點  $>260^{\circ}\text{C}$  (科夫納熱板法)。

MS : 方法 A ;  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$  :  $m/z=384$  ;  $[\text{M}-\text{H}]^{-}$  :  $m/z=382$  ;  
Tr=0.55 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.93 (d,  $J=5.6$  Hz, 2 H) 1.95 (br. s., 1 H) 7.17 (dd,  $J=6.9, 4.2$  Hz, 1 H) 7.61 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H) 7.80 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.40 (br. s., 1 H) 8.72 (dd,  $J=4.2, 2$  Hz, 1 H) 8.86 (dd,  $J=6.9, 2$

Hz, 1 H) 12.7 (br. s., 1H)

**實例 7：***N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基磺醯基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺

該化合物可以如下方式製得：

向 200 mg *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基磺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺及 20 ml 二氯甲烷之異質溶液中添加 270 mg 3-氯過苯甲酸，且在大約 20°C 之溫度下攪拌反應介質 24 小時。隨後將介質吸收至 25 ml 飽和碳酸氫鈉水溶液中。在攪拌 15 分鐘後，過濾有機相以分離固體，且用 15 ml 二氯甲烷萃取濾液。將組合之有機萃取物用 20 ml 蒸餾水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並在低壓下濃縮至乾燥。組合蒸發殘餘物及上文所分離固體並在氫氣壓力下在矽膠上對其進行層析(洗脫液：二氯甲烷/甲醇 96/4)。將所分離固體吸收至 2 ml 異丙醚中、過濾出並在低壓下乾燥。由此獲得 145 mg 呈灰棕色固體形式之 *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基磺醯基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺。

熔點 = 232°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 A；[M+H]<sup>+</sup>：m/z=400；[M-H]<sup>-</sup>：m/z=398；  
Tr=0.68 min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 0.93 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 1.95 (br. s., 1 H) 7.17 (dd, *J*=6.9, 4.2 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.40 (br. s., 1 H) 8.72 (dd, *J*=4.3, 2.0 Hz, 1 H) 8.86 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1 H)。

**實例 8：N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(吡咯啉-1-基)丙醯胺**

該化合物可以如下方式製得：

在大約 20°C 之溫度下將 0.3 g 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、1.8 g 3-(吡咯啉-1-基)丙酸鹽酸鹽、1.92 g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及 20 ml 吡啶之懸浮液持續攪拌 3 天。隨後使介質升溫至 50°C 達 3 小時且添加 1 g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽。在大約 20°C 之溫度下攪拌 18 小時後，向反應介質中添加 50 ml 水及 150 ml 乙酸乙酯。組合兩相並藉由在低壓下蒸發而濃縮。在氬氣壓力下在矽膠上層析由此獲得之殘餘物(洗脫液：二氯甲烷/甲醇/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.5)。在氬氣壓力下在矽膠上再次層析所分離固體(洗脫液：乙酸乙酯/甲醇 9/1)。將所分離固體吸收至 20 ml 異丙醚中、過濾出、用 10 ml 異丙醚洗滌 3 次且隨後乾燥。由此獲得 220 mg 呈黃色固體形式之 N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(吡咯啉-1-基)丙醯胺。

熔點=247°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 B；[M+H]<sup>+</sup>：m/z=425；[M-H]<sup>-</sup>：m/z=423；  
Tr=2.36 min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 1.61-1.71 (m, 4 H) 2.43-2.48 (m, 4 H) 2.63 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 2.74 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 7.19 (dd, J=6.8, 4.1 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H)

8.24 (s, 1 H) 8.69 (dd,  $J=4.1, 2.0$  Hz, 1 H) 8.87 (dd,  $J=6.8, 2.0$  Hz, 1 H)。

**實例 9：***N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯甲醯胺

該化合物可如實例 2 但自 0.3 g 6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、0.28 g 苯甲醯氯及 5 ml 吡啶開始製得。由此獲得 270 mg 呈黃色固體形式之 *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯甲醯胺。

熔點  $>260^{\circ}\text{C}$  (科夫納熱板法)。

MS：方法 A； $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ： $m/z=404$ ； $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ ： $m/z=402$ ； $\text{Tr}=0.83$  min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 7.21 (dd,  $J=4.2$  及 6.8 Hz, 1 H); 7.27 (dd,  $J=2.0$  及 8.6 Hz, 1 H); 7.55 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H); 7.61-7.71 (m, 2 H); 7.89 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 8.11 (寬 d,  $J=7.8$  Hz, 2 H); 8.25 (s, 1 H); 8.70 (dd,  $J=2.2$  及 4.2 Hz, 1 H); 8.88 (dd,  $J=2.2$  及 6.8 Hz, 1 H); 12.87 (寬 s, 1 H)。

**實例 10：***N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺

該化合物可實例 8 但自 85 mg 6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、0.55 g (4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙酸鹽酸鹽、0.54 g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及 3 ml 吡啶開始製得。由此獲得 65 mg 呈結晶橙色油形式之 *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺。

MS : 方法 B ;  $[M+H]^+$  :  $m/z=440$  ;  $[M-H]^-$  :  $m/z=438$  ;

Tr=2.34 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 2.15 (s, 3 H); 2.25-2.58 (部分被屏蔽之m, 8 H); 3.23-3.38 (部分被屏蔽之m, 2H); 7.19 (dd,  $J=4.2$ 及 $6.8$  Hz, 1 H); 7.23 (dd,  $J=2.1$ 及 $8.4$  Hz, 1 H); 7.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H); 7.85 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 8.69 (dd,  $J=2.0$ 及 $4.2$  Hz, 1 H); 8.86 (dd,  $J=2.0$ 及 $6.8$  Hz, 1 H); 11.10-13.03 (寬未分辨之m, 1 H)。

(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙酸可如專利US 2005/0256164第27頁中所述製得。

**實例 11：**(2-{[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸2-甲基丙烷-2-基酯

該化合物可如實例8但自600 mg 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、3.5 g第三丁氧基羰基胺基乙酸、3.83 g 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及30 ml無水吡啶開始製得。由此獲得200 mg呈乳狀固體形式之(2-{[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸2-甲基丙烷-2-基酯。

熔點 $>260^\circ\text{C}$  (科夫納熱板法)。

MS : 方法 B ;  $[M+H]^+$  :  $m/z=457$  ;  $[M-H]^-$  :  $m/z=455$  ;

Tr=3.46 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 1.39 (s, 9 H); 3.87 (d,  $J=6.0$  Hz, 2 H); 7.13 (寬t,  $J=6.0$  Hz, 1 H); 7.19 (dd,  $J=4.2$

及 6.8 Hz, 1 H); 7.22 (dd,  $J=2.0$  及 8.6 Hz, 1 H); 7.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 7.84 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 8.69 (dd,  $J=2.0$  及 4.2 Hz, 1 H); 8.87 (dd,  $J=2.0$  及 6.8 Hz, 1 H); 12.36 (寬 s, 1 H)。

**實例 12：N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺鹽胺二鹽酸鹽**

在大約 20°C 之溫度下攪拌 390 mg (2-{[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸 2-甲基丙烷-2-基酯及 21.5 ml 於乙醚中之鹽酸(1 M 溶液)的異質溶液 4 小時。隨後在低壓下將反應介質蒸發至乾燥且在 10 ml 乙酸乙酯中研磨蒸發殘餘物、之後過濾出、用 5 ml 乙酸乙酯洗滌且隨後用 5 ml 乙醚洗滌 2 次、粗略地除掉洗滌介質並在低壓下乾燥。由此獲得 361 mg 呈淡黃色固體形式之 N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺鹽胺二鹽酸鹽。

熔點約 242°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 A； $[M+H]^+$ ： $m/z=357$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=355$ ； $Tr=0.39$  min。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 3.94 (q,  $J=6.0$  Hz, 2 H); 7.31-7.37 (m, 2 H); 7.71 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 7.87 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 8.32 (寬 t,  $J=6.0$  Hz, 3 H); 8.43 (s, 1 H); 8.82 (dd,  $J=2.0$  及 4.2 Hz, 1 H); 8.98 (dd,  $J=2.0$  及 6.8 Hz, 1 H); 12.84 (寬 s, 1 H)。

**實例 13：(反式-A)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-**

1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺及

實例 14：(反式-*B*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-

1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺

該等化合物可如實例 8 但自 300 mg 6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、3 g (*RR,SS*)-反式-2-(嗎啉-4-基甲基)-1-環丙烷甲酸、2.59 g 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及 20 ml 無水吡啶開始製得。由此獲得 195 mg 黃色粉末。兩個同分異構體(反式 *A* 及反式 *B*)係藉由層析(Chiralpak IC 5  $\mu$ m, 洗脫液：乙腈/乙醇/甲醇 8/1/1 且隨後乙腈/乙醇/甲醇 6/2/2)分離。由此獲得 47.5 mg 呈白色固體形式之(反式-*A*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺且由此獲得 52.3 mg 呈白色固體形式之(反式-*B*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺。

(反式-*A*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺：

MS：方法 B； $[M+H]^+$ ： $m/z=467$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=465$ ；  
Tr=2.54 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.84-0.91 (m, 1 H); 1.13-1.18 (m, 1 H); 1.43-1.49 (m, 1 H); 1.83 (m, 1 H); 2.27 (dd,  $J=7.3$  及 13.0 Hz, 1 H); 2.37 (dd,  $J=6.4$  及 13.0 Hz, 1 H); 2.41 (m, 4 H); 3.57 (m, 4 H); 7.20 (dd,  $J=4.2$  及 6.8 Hz, 1 H); 7.23 (dd,  $J=2.2$  及 8.5 Hz, 1 H); 7.63 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H);

7.83 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 8.70 (dd,  $J=2.0$ 及4.2 Hz, 1 H); 8.88 (dd,  $J=2.0$ 及6.8 Hz, 1 H); 12.62 (寬s, 1 H)。

(反式-*B*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺：

MS：方法B； $[M+H]^+$ ： $m/z=467$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=465$ ；  
Tr=2.56 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.85-0.91 (m, 1 H); 1.13-1.18 (m, 1 H); 1.43-1.49 (m, 1 H); 1.83 (m, 1 H); 2.27 (dd,  $J=6.9$ 及12.7 Hz, 1 H); 2.37 (dd,  $J=6.4$ 及12.7 Hz, 1 H); 2.41 (m, 4 H); 3.57 (m, 4 H); 7.20 (dd,  $J=4.4$ 及6.7 Hz, 1 H); 7.23 (dd,  $J=2.2$ 及8.5 Hz, 1 H); 7.63 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H); 7.83 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 8.70 (dd,  $J=2.0$ 及4.4 Hz, 1 H); 8.88 (dd,  $J=2.0$ 及6.7 Hz, 1 H); 12.62 (寬s, 1 H)。

(*RR,SS*)-反式-2-(嗎啉-4-基甲基)-1-環丙烷甲酸可如專利WO 2001/02427第59頁中所述製得。

**實例 15：**2-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺

該化合物可如實例8但自300 mg 6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、1.27 g (4-乙基六氫吡嗪-1-基)乙酸氫溴酸鹽、0.96 g 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及20 ml無水吡啶開始製得。由此獲得280 mg呈灰棕色固體形式之2-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺。

熔點=210°C (科夫納熱板法)。

MS : 方法 B ;  $[M+H]^+$  :  $m/z=454$  ;  $[M-H]^-$  :  $m/z=452$  ;  
Tr=2.49 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.97 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H); 2.31 (q,  $J=7.2$  Hz, 2 H); 2.38 (寬 s, 4 H); 2.48-2.55 (部分被屏蔽之 m, 4 H); 3.26-3.33 (部分被屏蔽之 m, 2 H); 7.19 (dd,  $J=4.2$  及 6.8 Hz, 1 H); 7.23 (dd,  $J=2.1$  及 8.5 Hz, 1 H); 7.64 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H); 7.85 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 8.69 (dd,  $J=2.0$  及 4.2 Hz, 1 H); 8.86 (dd,  $J=2.0$  及 6.8 Hz, 1 H); 12.02 (寬未分辨之 m, 1 H)。

(4-乙基六氫吡嗪-1-基)乙酸可如專利 US 2005/0256164 第 28 頁中所述製得。

**實例 16 : 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺**

**實例 16a : 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺**

該化合物可以如下方式製得：

在大約 20°C 之溫度下將 1.95 g (4-環丙基六氫吡嗪-1-基)乙酸之羧酸鉀及 17.6 ml 醚製鹽酸(於二乙醚中之 2N 溶液)之溶液攪拌過夜。藉由在低壓下蒸發濃縮後，如實例 8 中使由此獲得之白色粉末與 260 mg 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、1.69 g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及 20 ml 無水吡啶反應。由此獲得 280 mg 呈灰棕色固體形式之 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯

胺。

熔點=224°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 A； $[M+H]^+$ ： $m/z=466$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=464$ ；

Tr=0.49 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.23-0.30 (m, 2 H); 0.36-0.42 (m, 2 H); 1.61 (m, 1 H); 2.45-2.58 (部分被屏蔽之 m, 8 H); 3.26-3.33 (部分被屏蔽之 m, 2 H); 7.19 (dd,  $J=4.2$  及 6.8 Hz, 1 H); 7.23 (dd,  $J=2.0$  及 8.6 Hz, 1 H); 7.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 7.85 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 8.69 (dd,  $J=2.0$  及 4.2 Hz, 1 H); 8.86 (dd,  $J=2.0$  及 6.8 Hz, 1 H); 11.98 (寬未分辨之 m, 1 H)。

**實例 16b：**(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)乙酸之羧酸鉀

該化合物可以如下方式製得：

使用水及冰浴冷卻 1.39 g 2-溴乙酸及 25 ml 水之溶液。隨後添加 2 g 4-環丙基六氫吡嗪二鹽酸鹽(市售產品)及 2.76 g 碳酸鉀且在大約 20°C 之溫度下將反應介質持續攪拌 2 天。藉由在低壓下蒸發濃縮反應介質後，將所得殘餘物吸收至 50 ml 甲苯中且隨後再次藉由在低壓下蒸發而濃縮。此操作重複兩次。將由此獲得之白色粉末吸收至二乙醚中、過濾出、用 20 ml 二乙醚洗滌 3 次並乾燥。將由此獲得之白色粉末吸收至 50 ml 乙醇中且在大約 20°C 之溫度下攪拌所得懸浮液且隨後過濾。用 20 ml 乙醇洗滌所得固體殘餘物 3 次。藉由在低壓下蒸發濃縮濾液並用 50 ml 二乙醚洗滌固體殘餘物。由此獲得 1.95 g 呈白色粉末形式之(4-環丙基六

氮吡嗪-1-基)乙酸之羧酸鉀。

MS：方法 B； $[M]^+$ ： $m/z=184$ ；基峰： $m/z=185$ ； $Tr=0.40$  min。

**實例 17：***N*<sub>2</sub>,*N*<sub>2</sub>-二乙基-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺鹽胺

該化合物可如實例 16、但自 360 mg 6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、*N,N*-二乙基甘胺酸之羧酸鈉、12 ml 醚製鹽酸(於二乙醚中之 2 N 溶液)、2.3 g 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及 30 ml 無水吡啶開始製得。由此獲得 220 mg 呈橙色固體形式之 *N*<sub>2</sub>,*N*<sub>2</sub>-二乙基-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺鹽胺。

熔點 = 180°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 A； $[M+H]^+$ ： $m/z=413$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=411$ ； $Tr=0.46$  min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ppm 0.98 (t,  $J=7.2$  Hz, 6 H); 2.61 (q,  $J=7.2$  Hz, 4 H); 3.38 (s, 2 H); 7.19 (dd,  $J=4.2$  及 6.8 Hz, 1 H); 7.23 (dd,  $J=2.1$  及 8.5 Hz, 1 H); 7.63 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H); 7.84 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 8.69 (dd,  $J=2.1$  及 4.2 Hz, 1 H); 8.86 (dd,  $J=2.1$  及 6.8 Hz, 1 H); 11.69 (寬未分辨之 m, 1 H)。

**實例 18：***N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲鹽胺

**實例 18a：***N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯

# 并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺

該化合物可以如下方式製得：

將 352 mg 3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶(市售產品)、476 mg *N*-[5-氟-6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺、490 mg 碳酸鉀及 4 ml 二甲基亞砷加至密封玻璃管中。使用微波輻射在 185°C 下加熱介質 12 分鐘。在恢復至大約 20°C 之溫度後，將介質傾倒至 100 ml 水及冰上。藉由在燒結玻璃漏斗上過濾而分離由此形成之沉澱，用水洗滌並乾燥。隨後將所分離固體部分溶解於二氯甲烷/甲醇(90/10)混合物中並經由燒結玻璃漏斗過濾且藉由在低壓下蒸發將濾液濃縮至乾燥。在氬氣壓力下在矽膠上首次層析所分離固體(洗脫液：二氯甲烷/甲醇 96/4)。藉由在低壓下蒸發將有利部分濃縮至乾燥且隨後在氬氣壓力下在矽膠上進行第二次層析(洗脫液：二氯甲烷/甲醇 98/2)。由此獲得 121 mg 呈灰棕色固體形式之 *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺。

熔點 >260°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 B；[M+H]<sup>+</sup>：m/z=386；[M-H]<sup>-</sup>：m/z=384；  
Tr=3.35 min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 0.86-0.99 (m, 4 H) 1.91-2.03 (m, 1 H) 7.23 (dd, *J*=6.9, 4.1 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.70 (dd, *J*=4.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.92 (dd, *J*=6.9, 2.0 Hz, 1 H) 12.67 (br. s., 1 H)。

**實例 18b：** *N*-[5-氟-6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲  
 醯胺

該化合物可以如下方式製得：

將 555 mg 硫氰酸 2-[(環丙基羰基)胺基]-5-氟-1,3-苯并噻  
 唑-6-基酯、18 ml 乙醇、25 mg 磷酸二氫鉀於 2 ml 蒸餾水中  
 之溶液及 853 mg 1,4-二硫-DL-蘇糖醇連續加至單頸燒瓶中  
 並使異質溶液回流 2 小時。隨後將反應介質傾倒至 200 ml  
 蒸餾水中並攪拌 10 分鐘且隨後藉由過濾分離固體、用水洗  
 滌、粗略地除掉洗滌介質並在低壓下乾燥。由此獲得 476  
 mg 呈米色固體形式之 *N*-[5-氟-6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基]  
 環丙烷甲醯胺。

MS：方法 A；[M+H]<sup>+</sup>：m/z=269；[M-H]<sup>-</sup>：m/z=267；  
 Tr=0.91 min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 0.88-1.02 (m, 4 H)  
 1.93-2.06 (m, 1 H) 5.47 (br. s., 1 H) 7.59 (d, *J*=10.3 Hz, 1  
 H) 8.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 12.67 (br. s., 1 H)。

**實例 18c：** 硫氰酸 2-[(環丙基羰基)胺基]-5-氟-1,3-苯并噻  
 唑-6-基酯

該化合物可根據實例 2、自於 10 ml 吡啶中之 510 mg 硫氰  
 酸 2-胺基-5-氟-1,3-苯并噻唑-6-基酯及 262 μl 環丙烷羰醯氯  
 開始製得。由此獲得 556 mg 呈米色固體形式之硫氰酸 2-  
 [(環丙基羰基)胺基]-5-氟-1,3-苯并噻唑-6-基酯。

熔點=256°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 A；[M+H]<sup>+</sup>：m/z=294；[M-H]<sup>-</sup>：m/z=292；

Tr=0.90 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.89-1.06 (m, 4 H) 1.95-2.09 (m, 1 H) 7.83 (d,  $J=10.0$  Hz, 1 H) 8.47 (d,  $J=7.1$  Hz, 1 H) 12.91 (br. s., 1 H)。

**實例 18d：** 硫氰酸 2-胺基-5-氟-1,3-苯并噻唑-6-基酯

該化合物可以如下方式製得：

向 960  $\mu\text{l}$  3-氟苯胺於 40 ml 乙酸中之溶液中添加 3.9 g 硫氰酸鉀且攪拌組合之混合物直至硫氰酸鉀完全溶解為止。隨後逐滴加入 1.02 ml 溴及 5 ml 乙酸之溶液。在大約 20°C 之溫度下攪拌反應介質 16 小時。隨後將濃的介質傾倒至 100 ml 用冰浴冷卻之水中且隨後用 28% 氨水溶液實施鹼化得到大約 10 之 pH。將所形成固體藉由過濾分離、用蒸餾水洗滌、粗略地除掉洗滌介質並在低壓下乾燥且隨後在氫氣壓力下在矽膠上層析(洗脫液：二氯甲烷/甲醇 95/5)。將部分在低壓下蒸發至乾燥使得可獲得 330 mg 呈黃色固體形式之硫氰酸 2-胺基-5-氟-1,3-苯并噻唑-6-基酯。

MS：方法 A； $[\text{M}+\text{H}]^+$ ： $m/z=226$ ； $[\text{M}-\text{H}]^-$ ： $m/z=224$ ；  
Tr=0.65 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 7.36 (d,  $J=10.8$  Hz, 1 H) 8.01 (s, 2 H) 8.11 (d,  $J=7.1$  Hz, 1 H)。

**實例 19：** 5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺

**實例 19a：** 5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺

該化合物可以如下方式製得：

將 200 mg 3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶(市售產品)、240 mg 2-氨基-5-氟-1,3-苯并噻唑-6-硫醇、0.36 ml N,N-二異丙基乙基胺、170 mg 雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕啉、140 mg 叁(二亞苄基丙酮)二鈾(0)、2 ml 1,4-二噁烷及兩滴二甲基甲醯胺加至密封玻璃管中。使用微波輻射在 160°C 下加熱介質 30 分鐘。在恢復至大約 20°C 之溫度後，藉由在低壓下蒸發濃縮介質且隨後在氫氣壓力下在矽膠上層析(洗脫液：二氯甲烷/甲醇/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.5)。向包含期望產物之部分中添加甲醇及甲醇鹽酸溶液且隨後藉由在低壓下蒸發實施濃縮。將由此獲得之橙色固體吸收至碳酸鉀水溶液中並持續攪拌。在燒結玻璃漏斗上過濾出所形成沉澱並用 10 ml 水洗滌 3 次、用 10 ml 乙醇洗滌 2 次並用 10 ml 異丙醚洗滌 2 次。將由此獲得之白色粉末溶解於 2 ml 二甲基亞砷中。在懸浮液已升溫直至達成完全溶解且隨後冷卻後，過濾出微量沉澱。隨後向濾液中添加 10 ml 水且在燒結玻璃漏斗上過濾出所得白色沉澱、用 10 ml 水洗滌 3 次並用 10 ml 二乙醚洗滌 3 次且乾燥。由此獲得 53 mg 呈白色粉末形式之 5-氟-6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺。

熔點 >264°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 A；[M+H]<sup>+</sup>：m/z=318；[M-H]<sup>-</sup>：m/z=316；

Tr=0.54 min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 7.19 (d, J=10.8 Hz, 1 H); 7.23 (dd, J=4.3 及 6.7 Hz, 1 H); 7.53 (d, J=7.3 Hz, 1 H);

7.70 (寬 s, 2 H); 8.16 (s, 1 H); 8.68 (dd,  $J=2.1$  及  $4.3$  Hz, 1 H); 8.93 (dd,  $J=2.1$  及  $6.7$  Hz, 1 H)。

**實例 19b：2-胺基-5-氟-1,3-苯并噻唑-6-硫醇**

該化合物可如實例 18b、但自 1 g 硫氰酸 2-胺基-5-氟-1,3-苯并噻唑-6-基酯、30 ml 乙醇、14 mg 磷酸二氫鉀於 3 ml 蒸餾水中之溶液及 1.58 g 1,4-二硫-DL-蘇糖醇開始製得。由此獲得 750 mg 呈淡黃色固體形式之 2-胺基-5-氟-1,3-苯并噻唑-6-硫醇。

熔點 =  $223^{\circ}\text{C}$  (科夫納熱板法)。

MS：方法 A； $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ： $m/z=201$ ； $\text{Tr}=0.58$  min。

**實例 20：N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-甲氧基丙醯胺**

該化合物可如實例 8、但自 320 mg 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、1 ml 3-甲氧基丙酸、2.05 g 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及 20 ml 無水吡啶開始製得。由此獲得 45 mg 呈白色固體形式之 N-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-甲氧基丙醯胺。

熔點 =  $225^{\circ}\text{C}$  (科夫納熱板法)。

MS：方法 A； $[\text{M}+\text{H}]^{+}$   $m/z=386$ ； $[\text{M}-\text{H}]^{-}$   $m/z=384$ ； $\text{Tr}=0.64$  min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 2.70 (t,  $J=6.1$  Hz, 2 H); 3.23 (s, 3 H); 3.63 (t,  $J=6.1$  Hz, 2 H); 7.20 (dd,  $J=4.3$  及  $6.8$  Hz, 1 H); 7.23 (dd,  $J=2.1$  及  $8.5$  Hz, 1 H); 7.63 (d,  $J=8.5$

Hz, 1 H); 7.85 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 8.69 (dd,  $J=2.1$  及 4.3 Hz, 1 H); 8.87 (dd,  $J=2.1$  及 6.8 Hz, 1 H); 12.35 (寬未分辨之 m, 1 H)。

**實例 21：** *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺

**實例 21a：** *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺

該化合物可如實例 8、但自 140 mg 6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、1 ml (4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)乙酸鹽酸鹽、0.94 g 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及 10 ml 無水吡啶開始製得。由此獲得 160 mg 呈灰棕色固體形式之 *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺。

熔點約 264°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 B； $[M+H]^+$   $m/z=454$ ； $[M-H]^-$   $m/z=452$ ；Tr=2.77 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 2.77-2.84 (m, 5 H); 3.16 (s, 2 H); 3.24-3.33 (部分被屏蔽之 m, 2 H); 3.42 (s, 2 H); 7.19 (dd,  $J=4.3$  及 6.8 Hz, 1 H); 7.23 (寬 d,  $J=8.5$  Hz, 1 H); 7.62 (寬 d,  $J=8.5$  Hz, 1 H); 7.84 (寬 s, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 8.69 (dd,  $J=2.1$  及 4.3 Hz, 1 H); 8.87 (dd,  $J=2.1$  及 6.8 Hz, 1 H); 12.17 (寬未分辨之 m, 1 H)。

**實例 21b：** (4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)乙酸

該化合物可以如下方式製得：

在大約20℃之溫度下將0.61 g 2-溴乙酸、10 ml水、0.74 g 1-甲基六氫吡嗪-2-酮鹽酸鹽(市售產品)及0.61 g碳酸鉀之溶液持續攪拌18小時。隨後添加0.31 g碳酸鉀並維持攪拌1小時。藉由添加鹽酸水溶液(1 N)酸化反應介質(pH~1)且隨後藉由在低壓下蒸發而濃縮。將所得殘餘物吸收至30 ml 甲苯中2次且隨後濃縮。將所得黃色固體吸收至5 ml乙醇中、在燒結玻璃漏斗上過濾並用5 ml乙醇洗滌2次。藉由在低壓下蒸發濃縮濾液且由此獲得1.03 g呈黃色發泡體形式之(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)乙酸鹽酸鹽。

MS：方法A； $[M+H]^+$ ： $m/z=173$ ； $[M-H]^-$ ： $m/z=171$ ；  
Tr=0.11 min。

**實例 22：***N*-{6-[(7-胺基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)硫基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺

**實例 22a：***N*-{6-[(7-胺基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)硫基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺

該化合物可如實例 18a、但自0.88 g (3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基)亞胺二碳酸雙(2-甲基丙烷-2-基)酯、640 mg *N*-(6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺、620 mg碳酸鉀及10 ml二甲基亞碲開始製得。由此獲得240 mg呈淡黃色固體形式之*N*-{6-[(7-胺基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)硫基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺。

熔點>264℃(科夫納熱板法)。

MS：方法A； $[M+H]^+$   $m/z=383$ ； $[M-H]^-$   $m/z=381$ ；Tr=0.54

min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.90-0.98 (m, 4 H); 1.93-2.01 (m, 1 H); 6.35 (d,  $J=7.3$  Hz, 1 H); 7.07 (寬 s, 2 H); 7.14 (dd,  $J=2.0$  及 8.6 Hz, 1 H); 7.63 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 7.66 (s, 1 H); 7.77 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 8.22 (d,  $J=7.3$  Hz, 1 H); 12.63 (寬未分辨之 m, 1 H)。

**實例 22b：***N*-(6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺

該化合物可以如下方式製得：

在 20°C 下向 2 g (6-硫氯基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺及 70 ml 乙醇之懸浮液中添加 33.6 mg 磷酸二氫鉀於 8 ml 水中之溶液、之後添加 3.2 g 1,4-二硫-DL-蘇糖醇。在回流溫度下攪拌反應介質 5 小時且隨後返回至大約 20°C 之溫度。隨後添加 400 ml 水且在燒結玻璃漏斗上過濾出所形成沉澱、用水充分洗滌、粗略地除掉洗滌介質且隨後乾燥。由此獲得 1.5 g 呈淡黃色固體形式之 *N*-(6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺。

MS：方法 B； $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z=251$ ； $[\text{M}-\text{H}]^-$   $m/z=249$ ；Tr=3.77 min。

**實例 22c：**(6-硫氯基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺

該化合物可以如下方式製得：

向 10 g 硫氯酸 2-胺基-1,3-苯并噻唑-6-基酯(市售產品)及 100 ml 吡啶之溶液中添加 5.3 ml 環丙烷羧醯氯同時維持溫度於大約 20°C 下。攪拌反應介質 4 小時且隨後添加 500 ml 水。在燒結玻璃漏斗上過濾出所形成沉澱、用水充分洗

滌、粗略地除掉洗滌介質且隨後乾燥。由此獲得13 g呈淡黃色固體形式且用於以下階段中之(6-硫氰基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺。

(3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)亞胺二碳酸雙(2-甲基丙烷-2-基)酯可如專利WO 2002/074773第62頁中所述製得。

**實例 23：** *N*-(6-{[6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺

**實例 23a：** *N*-(6-{[6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺

該化合物可以如下方式製得：

將450 mg 3-溴-6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶、400 mg *N*-[6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺、430 mg碳酸鉀及10 ml二甲基亞砷加至密封玻璃管中。使用微波輻射在185°C下加熱介質12分鐘。在恢復至大約20°C之溫度後，將介質傾倒至200 ml水及冰中並用50 ml二氯甲烷/甲醇90/10混合物萃取4次。將組合之有機萃取物用50 ml蒸餾水洗滌2次、經硫酸鎂乾燥、過濾並藉由在低壓下蒸發濃縮至乾燥。在氬氣壓力下在矽膠上首次層析所分離固體(洗脫液：二氯甲烷/甲醇96/4)。藉由在低壓下蒸發將有利部分濃縮至乾燥且隨後在Chiralpak IC 20  $\mu$ M管柱上第二次層析(洗脫液：乙腈/乙醇90/10)。由此獲得86 mg呈赭色固體形式之*N*-(6-{[6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺。

MS：方法B；[M+H]<sup>+</sup> m/z=462；[M-H]<sup>-</sup> m/z=460；Tr=4.14

min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.89-0.96 (m, 4 H); 1.91-2.01 (m, 1 H); 7.24-7.33 (m, 2 H); 7.55 (dt,  $J=6.3$  及 8.1 Hz, 1 H); 7.62 (m, 2 H); 7.70 (td,  $J=2.0$  及 10.5 Hz, 1 H); 7.89 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 8.27 (s, 1 H); 9.07 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H); 9.08 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H); 12.57 (寬未分辨之 m, 1 H)。

**實例 23b：**3-溴-6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶

該化合物可以如下方式製得：

在回流溫度下加熱 426 mg 6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶、356 mg N-溴琥珀醯亞胺及 20 ml 氯仿之溶液 5 小時。藉由在低壓下蒸發反應介質而濃縮至乾燥後，將所得殘餘物吸收至 30 ml 蒸餾水中並攪拌 30 分鐘且藉由過濾分離固體、用蒸餾水洗滌、隨後用 5 ml 乙醇洗滌且隨後用 5 ml 乙醚洗滌、粗略地除掉洗滌介質並在低壓下乾燥。由此獲得 450 mg 呈灰棕色固體形式之 3-溴-6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶。

MS：方法 A； $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z=292$ ；Tr=0.77 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 7.25-7.38 (m, 1 H) 7.59 (td,  $J=8.0, 6.2$  Hz, 1 H) 7.68-7.76 (m, 1 H) 7.81 (dt,  $J=10.5, 2.1$  Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.95-9.03 (m, 2 H)。

**實例 23c：**6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶

該化合物可以如下方式製得：

將 400 mg 6-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶(市售產品)、345 mg 3-氟苯基硼酸、69 mg 四(三苯基磷)鈰、2 ml 2M 碳酸鈉水溶

液及 8 ml 二甲基甲醯胺加至密封玻璃管中。使用微波輻射在 150°C 下加熱介質 20 分鐘。在恢復至大約 20°C 之溫度後，經由 Clarcel Flo M 床過濾介質且用 2 ml 二甲基甲醯胺沖洗 2 次且隨後用 5 ml 甲醇沖洗 2 次。藉由在低壓下蒸發將濾液濃縮至乾燥。將所分離固體懸浮於 80 ml 蒸餾水中、攪拌、過濾出、用蒸餾水洗滌、粗略地除掉洗滌介質並在低壓下乾燥。由此獲得 430 mg 呈淡褐色形式之 6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶。

MS：方法 A；[M+H]<sup>+</sup> m/z=214；Tr=0.38 min。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm 7.28 (td, *J*=8.5, 2.6 Hz, 1 H) 7.51-7.66 (m, 2 H) 7.69 (dt, *J*=10.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.78 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.93 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 9.38 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H)。

實例 24：N-(6-{[6-(環己氧基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]-硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺

實例 24a：N-(6-{[6-(環己氧基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺

該化合物可如實例 19a、但自 78 mg 3-溴-6-(環己氧基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶、85 mg (6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺、93 μl N,N-二異丙基乙基胺、36 mg 叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0)、46 mg 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕啉及 3 ml 1,4-二噁烷開始製得。由此獲得 44 mg 呈乳狀固體形式之 N-(6-{[6-(環己氧基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺。

熔點約 161°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 A； $[M+H]^+$   $m/z=466$ ； $[M-H]^-$   $m/z=464$ ；Tr=1.01 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.88-0.98 (m, 4 H); 1.14-1.41 (m, 5 H); 1.46 (m, 1 H); 1.55-1.66 (m, 2 H); 1.73-1.83 (m, 2 H); 1.93-2.02 (m, 1 H); 4.28-4.41 (m, 1 H); 7.26 (dd,  $J=2.0$  及 8.6 Hz, 1 H); 7.63 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 7.85 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 8.13 (s, 1 H); 8.26 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H); 8.53 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H); 12.60 (寬未分辨之 m, 1 H)。

**實例 24b：3-溴-6-(環己氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

3-溴-6-(環己氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶可如實例 23b、但自 74 mg 6-(環己氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶、7 ml 氯仿及 65 mg N-溴琥珀醯亞胺開始製得。由此獲得 79 mg 呈褐色油形式之 3-溴-6-(環己氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。

MS：方法 B； $[M+H]^+$   $m/z=296$ ；Tr=3.84 min。

**實例 24c：6-(環己氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

6-(環己氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶可以如下方式製得：

將 12 ml 乙醇、920 mg 氫氧化鉀顆粒及 1 g 6-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶加至玻璃管中。將該管密封並使用微波輻射在 135°C 下加熱 12 分鐘。在恢復至大約 20°C 之溫度後，添加 1.5 ml 溴環己烷。再次密封該管且使用微波輻射在 140°C 下加熱組合之混合物 15 分鐘。在恢復至大約 20°C 之溫度後，在低壓下將反應介質蒸發至乾燥且在氫氣壓力下在矽膠上層析所分離固體(洗脫液：二氯甲烷/甲醇 97/3)。由此獲得

75 mg 呈灰棕色固體形式之 6-(環己氧基)咪唑并[1,2-a]嘧啶。

MS：方法 B； $[M+H]^+$   $m/z=218$ ； $Tr=2.54$  min。

**實例 25：**3-[(2-胺基-1,3-苯并噻唑-6-基)硫基]-*N*-環己基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-胺

**實例 25a：**3-[(2-胺基-1,3-苯并噻唑-6-基)硫基]-*N*-環己基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-胺

該化合物可如實例 19a、但自 310 mg 3-溴-*N*-環己基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-胺、230 mg (6-硫基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺、380  $\mu$ l *N,N*-二異丙基乙基胺、140 mg 叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0)、180 mg 4,5-雙(二苯基磷基)-9,9-二甲基咕噸、3 ml 1,4-二噁烷及 5 滴二甲基甲醯胺開始製得。由此獲得 25 mg 呈灰棕色固體形式之 3-[(2-胺基-1,3-苯并噻唑-6-基)硫基]-*N*-環己基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-胺。

MS：方法 A； $[M+H]^+$   $m/z=397$ ； $[M-H]^-$   $m/z=395$ ； $Tr=0.68$  min。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.94-1.35 (m, 5 H); 1.50-1.69 (m, 3 H); 1.71-1.81 (m, 2 H); 2.97-3.10 (m, 1 H); 5.82 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H); 7.08 (dd,  $J=2.1$  及 8.6 Hz, 1 H); 7.23 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 7.51 (寬 s, 2 H); 7.53 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H); 7.58 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 8.32 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H)。

**實例 25b：**3-溴-*N*-環己基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-胺

該化合物可如實例 23b、但自 720 mg *N*-環己基咪唑并

[1,2-*a*]嘧啶-6-胺、60 ml 氯仿及 530 mg *N*-溴琥珀醯亞胺開始製得。由此獲得 330 mg 呈褐色粉末形式之 3-溴-*N*-環己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺。

熔點 = 190°C (科夫納熱板法)。

MS：方法 A；[M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 295；Tr = 0.72 min。

**實例 25c：***N*-環己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺

該產物可以如下方式製得：

將 3.2 g 6-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶、5.5 ml 環己胺及 32 ml 乙腈加至玻璃管中。將該管密封並使用微波輻射在 120°C 下加熱 30 分鐘。在恢復至大約 20°C 之溫度後，添加 100 ml 碳酸鉀水溶液且將所得水相用 150 ml 乙酸乙酯萃取 3 次並用 150 ml 二氯甲烷萃取 1 次。組合有機相、用 200 ml 氯化鈉水溶液洗滌 2 次、經硫酸鈉乾燥、過濾並藉由在低壓下蒸發濃縮。在矽膠上層析所得殘餘物(洗脫液：二氯甲烷/甲醇 95/5)。由此獲得 720 mg 呈褐色油形式之 *N*-環己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺。

MS：方法 A；[M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 217；Tr = 0.45 min。

**實例 26：***N*-(6-{[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺

**實例 26a：***N*-(6-{[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺

*N*-(6-{[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺可如實例實例 19a、但自 100 mg *N*-苄基-3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺、95 mg (6-硫基-

1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺、114  $\mu\text{l}$   $N,N$ -二異丙基乙基胺、43 mg 叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0)、55 mg 4,5-雙(二苄基磷基)-9,9-二甲基咕噸及4 ml 1,4-二噁烷開始製得。由此獲得65 mg呈淡黃色固體形式之 $N$ -(6-{[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺。

熔點 $>260^{\circ}\text{C}$ (科夫納熱板法)。

MS：方法A； $[\text{M}+\text{H}]^{+}$   $m/z=473$ ； $[\text{M}-\text{H}]^{-}$   $m/z=471$ ； $\text{Tr}=0.81$  min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 0.92-0.97 (m, 4 H); 1.94-2.03 (m, 1 H); 4.20 (d,  $J=6.0$  Hz, 2 H); 6.68 (t,  $J=6.0$  Hz, 1 H); 7.03-7.11 (m, 2 H); 7.18 (t,  $J=7.5$  Hz, 2 H); 7.27 (d,  $J=7.5$  Hz, 2 H); 7.53-7.61 (m, 2 H); 7.69 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 7.94 (s, 1 H); 8.42 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H); 12.62 (寬未分辨之m, 1 H)。

#### 實例 26b：N-苄基-3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺

$N$ -苄基-3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺可如實例 23b、但自110 mg  $N$ -苄基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺、10 ml 氯仿及89 mg  $N$ -溴琥珀醯亞胺開始製得。由此獲得109 mg呈灰棕色固體形式之 $N$ -苄基-3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺。

MS：方法A； $[\text{M}+\text{H}]^{+}$   $m/z=303$ ； $\text{Tr}=0.66$  min。

#### 實例 26c：N-苄基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺

$N$ -苄基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺可以如下方式製得：

將670  $\mu\text{l}$  苄胺、2 ml 乙腈及400 mg 6-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧

淀加至玻璃管中。將該管密封並使用微波輻射於120℃下加熱30分鐘。在恢復至大約20℃之溫度後，藉由在低壓下蒸發將反應介質蒸發至乾燥且在氫氣壓力下在矽膠上層析所分離固體(洗脫液：二氯甲烷/甲醇95/5)。由此獲得112 mg呈橙色漆形式之*N*-苜基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺。

MS：方法A； $[M+H]^+$   $m/z=225$ ；Tr=0.38 min。

**實例 27：***N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]四氫-2*H*-吡喃-4-甲醯胺

該化合物可如實例8、但自350 mg 6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺、1.5 g四氫-2*H*-吡喃-4-甲酸(市售產品)、2.24 g 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及20 ml無水吡啶開始製得。由此獲得200 mg呈白色固體形式之*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]四氫-2*H*-吡喃-4-甲醯胺。

熔點=270℃(科夫納熱板法)。

MS：方法A； $[M+H]^+$   $m/z=412$ ； $[M-H]^-$   $m/z=410$ ；Tr=0.66 min。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 1.54-1.82 (m, 4 H); 2.67-2.87 (m, 1 H); 3.35 (部分被屏蔽之m, 2 H); 3.90 (m, 2 H); 7.14-7.27 (m, 2 H); 7.63 (m, 1 H); 7.85 (s, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 8.69 (m, 1 H); 8.87 (m, 1 H); 12.34 (寬未分辨之m, 1 H)。

**實例 28：**醫藥組合物

製備對應於以下配方之錠劑：

實例1之產物..... 0.2 g

錠劑之賦形劑補足至..... 1 g

(賦形劑之具體實例：乳糖、滑石粉、澱粉、硬脂酸鎂)。

將實例1作為醫藥製劑之實例，若需要，可用本專利申請案中之實例中的其他產物製造此製劑。

#### 藥理學部分：

#### 實驗方案

#### I) MET、細胞質結構域之表現及純化

##### 在杆狀病毒中之表現：

將pFastBac (Invitrogen)中之His-Tev-MET (956-1390)重組DNA轉染至昆蟲細胞，且在若干病毒擴增階段後，測試最終杆狀病毒原液之目標蛋白的表現。

在27°C下用重組病毒感染72 h後，藉由離心收穫SF21細胞培養物且將細胞顆粒儲存於-80°C下。

##### 純化：

將細胞顆粒重新懸浮於溶胞緩衝液中(緩衝液A [50 mM HEPES(pH 7.5)，250 mM NaCl，10% 甘油，1 mM TECP]；+蛋白酶抑制劑之混合劑，Roche Diagnostics，無EDTA，參考1873580)，在4°C下攪拌直至混合物達到均質為止且隨後使用「Dounce」型設備機械地使細胞溶解。

離心後，在4°C下用鎳螯合物樹脂(His-Trap 6 Fast Flow™, GE HealthCare)培養溶胞上清液2 h。在用20體積緩衝液A洗滌後，將懸浮液填入管柱中，且用緩衝液B(緩衝液A+290 mM咪唑)梯度洗脫蛋白質。

出於電泳分析(SDS PAGE)之目的，組合包含目標蛋白之部分、藉由超濾(10 kDa截留分子量)濃縮並注射於在緩衝液A中平衡之排除層析管柱(Superdex™ 200, GE HealthCare)上。

在以酶促方法切除組胺酸標籤後，將蛋白質重新注射於在緩衝液A中平衡之新IMAC鎳螯合物層析管柱(His-Trap 6 Fast Flow™, GE HealthCare)上。最後將用緩衝液B梯度洗脫且在電泳(SDS PAGE)後包含目標蛋白之部分組合並保存於-80℃下。

為產生自身磷酸化蛋白，在添加2 mM ATP、2 mM MgCl<sub>2</sub>、及4 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>後於環境溫度下培養先前部分達1 h。在用5 mM EDTA終止反應後，將反應混合物注射於在緩衝液A+4 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>中預平衡之HiPrep脫鹽管柱(GE HealthCare)上，且組合包含目標蛋白之部分(SDS PAGE分析)並儲存於-80℃下。藉由質譜法(LC-MS)及肽譜圖法檢驗磷酸化程度。

## II) 測試A及B

### A) 測試A：以96孔模式之HTRF MET分析

在測試分子(針對0.17 nM-10 μM之最終濃度範圍，3% DMSO最終濃度)存在下在10 mM MOPS緩衝液(pH 7.4, 1 mM DTT, 0.01% Tween 20)中培養MET(最終濃度為5 nM)，酶促反應之最終體積為50 μl。用基質溶液引發該反應以使最終濃度為1 μg/ml poly-(GAT)、10 μM ATP及5 mM MgCl<sub>2</sub>。在環境溫度下培養10 min後，在每個孔中存

在 80 ng 抗生蛋白鏈菌素 61SAXLB(Cis-Bio公司)及 18 ng 抗-磷酸化酪胺酸 Mab PT66-鎔穴狀化合物下用 30  $\mu$ l 混合物終止反應以獲得 50 mM Hepes(pH 7.5)、500 mM 氟化鉀、0.1% BSA 及 133 mM EDTA 之最終溶液。在環境溫度下培養 2 小時後，在 2 個波長 620 nm 及 665 nm 下用 TRACE/HTRF 技術之讀數器讀取讀數且根據 665/620 比計算 % 抑制。

用此測試 A 針對實驗部分之實例中的式 (I) 產物所獲得之結果使  $IC_{50}$  小於 500 nM 且尤其小於 100 nM。

**B) 測試 B：** MET 自身磷酸化之抑制；ELISA 技術 (pppY1230,1234,1235)

a) 細胞溶解產物：將 MKN45 細胞以 20 000 個細胞/孔以 200  $\mu$ l 於 RPMI 介質 +10% FCS +1% L-麩胺鹽胺中接種於 96-孔板中(細胞包被 BD 聚離胺酸)中。使其在培養箱中黏附 24 小時。

在接種後次日細胞用產物以 6 個濃度一式兩份地處理 1 h。用相同最終量之 DMSO 處理至少 3 個對照孔。

產物稀釋：以 10 mM 存於純 DMSO 中之原液-在純 DMSO 中在 10 mM 至 30  $\mu$ M 之範圍內，其中增量為 3-中間以 1/50 稀釋於培養基質中且隨後移出 10  $\mu$ l 直接添加至細胞 (200  $\mu$ l) 中：最終範圍 10 000-30 nM。

在培養結束時，小心移出上清液且用 200  $\mu$ l PBS 沖洗。其後，將 100  $\mu$ l 溶胞緩衝液直接放置於冰上之孔中且在 4°C 下培養 30 分鐘。溶胞緩衝液：10 mM Tris HCl (pH 7.4)、100 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM EGTA、1% Triton X-

100、10%甘油、0.1% SDS、0.5%脫氧膽酸鹽、20 mM NaF、2 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、1 mM PMSF及抗蛋白酶混合劑。

將100  $\mu\text{l}$ 溶解產物轉移至V形底聚丙烯板中且立刻實施ELISA，或將該板在 $-80^\circ\text{C}$ 下冷凍。

b)磷酸化MET ELISA BioSource Kit KHO0281

向套組板之每個孔中添加70  $\mu\text{l}$ 套組稀釋緩衝液+30  $\mu\text{l}$ 細胞溶解產物或30  $\mu\text{l}$ 溶胞緩衝液用以空白對照。在環境溫度下於輕微攪拌下培養2 h。

用400  $\mu\text{l}$ 套組洗滌緩衝液沖洗各孔4次。在環境溫度下用100  $\mu\text{l}$ 抗磷酸化MET抗體培養1小時。

用400  $\mu\text{l}$ 套組洗滌緩衝液沖洗各孔4次。在環境溫度下用100  $\mu\text{l}$ 抗兔HRP抗體培養30分鐘(僅發色體之孔除外)。

用400  $\mu\text{l}$ 套組洗滌緩衝液沖洗各孔4次。引入100  $\mu\text{l}$ 發色體並在環境溫度下於黑暗中培養30分鐘。

用100  $\mu\text{l}$ 終止溶液終止反應。於450 nm下、在Wallac Victor板讀數器上0.1秒後立刻讀數。

C)測試C：藉由 $^{14}\text{C}$ -胸苷脈衝量測細胞增生

在 $37^\circ\text{C}$ 及5%  $\text{CO}_2$ 下將細胞以180  $\mu\text{l}$ 接種於Cytostar 96-孔板中達4小時：HCT116細胞以2500個細胞/孔之比率存於DMEM介質+10%胎牛血清+1% L-麩胺鹽胺中且MKN45細胞以7500個細胞/孔之比率存於RPMI介質+10%胎牛血清+1% L-麩胺鹽胺中。將該等培養4個小時之後，根據針對ELISA所提出之稀釋方法添加10  $\mu\text{l}$ 產物作為20倍濃縮溶液。自10 000 nM至0.3 nM在10個濃度下一式兩份地測試

產物，其中增量為3。

在處理72 h後，以10  $\mu\text{Ci/ml}$ 添加10  $\mu\text{l}$   $^{14}\text{C}$ -胸苷以獲得0.1  $\mu\text{Ci/孔}$ 。在24小時脈衝及96 h處理後，在Micro-Beta機器(Perkin-Elmer)上量測 $^{14}\text{C}$ -胸苷之納入。

分析之所有階段均在BIOMEK 2000或TECAN站上自動進行。

用此測試B針對實驗部分之實例中的式(I)產物所獲得之結果使 $\text{IC}_{50}$ 小於10 mM且尤其小於1 mM。

針對實驗部分之實例中的產物獲得之結果於以下藥理學結果表中給出，如下所述：

對於測試A，符號+對應於小於500 nM且符號++對應於小於100 nM；

對於測試B，符號+對應於小於500 nM且符號++對應於小於100 nM；

對於測試C，符號+對應於小於10 mM且符號++對應於小於1 mM；

藥理學結果表：

| 實例 | 測試A | 測試B | 測試C |
|----|-----|-----|-----|
| 1  | ++  | +   | ++  |
| 2  | ++  | ++  | ++  |
| 3  | ++  | ++  | ++  |
| 4  | ++  | ++  | ++  |
| 5  | ++  | ++  | ++  |
| 6  | +   |     | ++  |
| 7  | ++  | ++  | ++  |
| 8  | ++  | ++  | ++  |
| 9  | +   |     | ++  |
| 10 | ++  | ++  | ++  |
| 11 | ++  | +   | ++  |
| 12 | +   |     | ++  |
| 13 | ++  | ++  | ++  |
| 14 | ++  | ++  | ++  |
| 15 | ++  | ++  | ++  |
| 16 | ++  | ++  | ++  |
| 17 | ++  | +   | ++  |
| 18 | ++  | ++  | ++  |
| 19 | ++  | ++  | ++  |
| 20 | ++  | ++  | ++  |
| 21 | ++  | ++  | ++  |
| 22 | ++  | ++  | ++  |
| 23 | ++  | ++  | ++  |
| 24 | ++  | ++  | ++  |
| 25 | ++  | ++  | ++  |
| 26 | ++  | ++  | ++  |
| 27 | ++  | +   | ++  |

# 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：98127145

※ 申請日：98.7.16

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K

C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

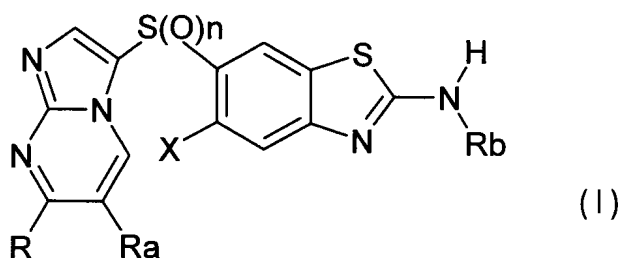
## 一、發明名稱：(中文/英文)

新穎咪唑并[1,2-a]嘧啶衍生物、其製備方法、其作為藥劑之應用、醫藥組合物及特別是作為MET抑制劑之新穎用途

NOVEL IMIDAZO[1,2-a]PYRIMIDINE DERIVATIVES, THEIR PROCESS OF PREPARATION, THEIR APPLICATION AS MEDICAMENTS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND NOVEL USE, IN PARTICULAR AS MET INHIBITORS

## 二、中文發明摘要：

本發明係關於一種式(I)之新穎產物：



其中：

$n=0$ 、1 或 2；

X 代表 H、鹵基 (Hal) 或烷基 (alk)；

R 代表 H、 $\text{NH}_2$ 、NH 烷基或  $\text{N}(\text{烷基})_2$ ；

Ra 代表 H、鹵基、-O-環烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-NRd(環烷基)、-NRd(烷基)、-NRd(芳基)、-NRd(雜芳基)、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；所有均視情況經取代；

Rb代表H、Rc、-COORc、-CO-Rc或-CO-NRcRd；

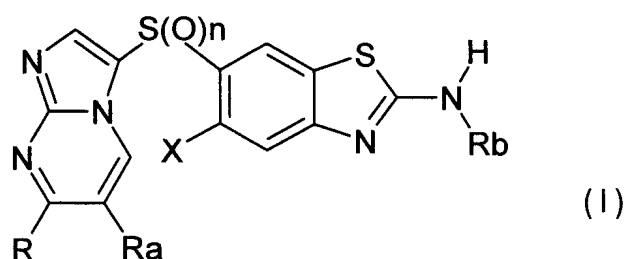
其中Rc代表烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，  
所有均視情況經取代；

Rd代表H、烷基或環烷基；

該等產物係呈所有同分異構體形式，及鹽，其作為藥劑、特別是作為MET抑制劑。

### 三、英文發明摘要：

The invention relates to the novel products of formula (I):



in which:

n=0, 1 or 2;

X represents H, Hal or alk;

R represents H, NH<sub>2</sub>, NHalk or N(alk)<sub>2</sub>;

Ra represents H, Hal, -O-cycloalkyl, -O-alkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -NRd(cycloalkyl), -NRd(alkyl), -NRd(aryl), -NRd(heteroaryl), alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl; all optionally substituted;

Rb represents H, Rc, -COORc, -CO-Rc or -CO-NRcRd;

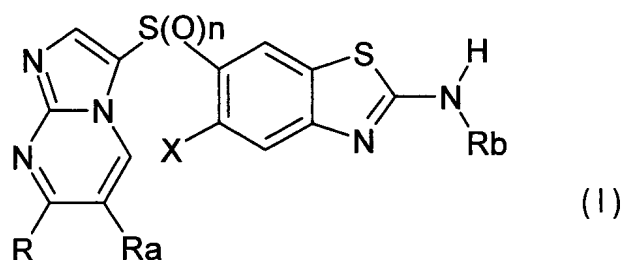
with Rc representing alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, all optionally substituted;

Rd represents H, alk or cycloalkyl;

these products being in all the isomeric forms, and the salts, as medicaments, in particular as MET inhibitors.

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)產物：



其中：

$n=0$ 、1或2；

X代表氫原子、鹵素原子或烷基基團；

R代表氫原子或 $\text{NH}_2$ 、NH烷基或N(烷基)<sub>2</sub>基團；

Ra代表氫原子、鹵素原子或-O-環烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-NRd(環烷基)、-NRd(烷基)、-NRd(芳基)、-NRd(雜芳基)、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基基團；在所有該等基團中，該等環烷基、烷基、芳基及雜芳基基團視情況如下文所述經取代；

Rb代表氫原子或Rc、-COORc、-CO-Rc或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基基團，所有該等基團均視情況如下文所述經取代；

Rd代表氫原子或烷基或環烷基基團；

所有該等上文所定義基團烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下之基團取代：  
鹵素原子及羥基、烷氧基、CN、 $\text{CF}_3$ 、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、

-COOH、-COO 烷基、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>1</sub>COR<sub>2</sub>、COR<sub>1</sub>、側氧基、雜環烷基、芳基及雜芳基基團，後面的雜環烷基、芳基或雜芳基本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基、CN、CF<sub>3</sub>、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-COOH、-COO 烷基、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>、-COR<sub>3</sub>及側氧基基團；

該等環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基基團另外視情況經烷基基團取代，該烷基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-COOH、-COO 烷基、-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>及-COR<sub>3</sub>基團；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>使得：R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>相同或不同，R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之一者代表氫原子或烷基基團且R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之-CO<sub>2</sub>-烷基基團、環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況選用之一或多個選自O、S及NH之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH在內)視情況經取代；

NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>使得：R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>相同或不同，R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>中之一者代表氫原子或烷基基團且R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>中之另一者代表氫原

子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團；或 $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_4$ 與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多個選自 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 及 $\text{NH}$ 之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之 $\text{NH}$ 在內)視情況經取代；

$\text{R}_1$ 及 $\text{R}_2$ 或 $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_4$ 可分別與其鍵結之氮原子形成的該等環狀基團視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子、羥基、側氧基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團及烷基、環烷基、雜環烷基、 $-\text{CO}-$ 烷基、 $-\text{CO}_2$ 烷基、苯基、 $\text{CH}_2$ -苯基及雜芳基基團，以使在後面的基團中，該等烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子、羥基基團、包括1-4個碳原子之烷基及烷氧基基團、及 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團；

當一方面 $\text{R}_1$ 及 $\text{R}_2$ 且另一方面 $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_4$ 未與其鍵結之氮原子形成環狀基團時， $-\text{NR}_1\text{COR}_2$ 、 $-\text{COR}_1$ 、 $-\text{NR}_3\text{COR}_4$ 及 $-\text{COR}_3$ 基團中之 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_4$ 係選自上文針對 $\text{NR}_1\text{R}_2$ 及 $\text{NR}_3\text{R}_4$ 中之 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 及 $\text{R}_4$ 所指出之含義；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)及烷氧基基團均包括1-6個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消

旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

2. 如請求項1所定義之式(I)產物，其中：

$n=0$ 、1或2；

X代表氫原子、氟原子或甲基基團；

R代表氫原子或 $\text{NH}_2$ 基團；

Ra代表氫原子、鹵素原子或-O-環烷基、-O-烷基、-NRd(環烷基)、-NRd(烷基)、芳基或雜芳基基團；在所有該等基團中，該等環烷基、烷基、芳基及雜芳基基團視情況如下所述經取代；

Rb代表氫原子、-CO-Rc基團或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基、環烷基、雜環烷基或芳基基團，所有該等基團均視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子、羥基、烷氧基及 $\text{NR}_1\text{R}_2$ 基團及烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其本身視情況如下所述經取代；

Rd代表氫原子或烷基基團；

所有上文所定義之基團烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、- $\text{NR}_1\text{R}_2$ 、-COOH、-COO烷基、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、烷基及雜環烷基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基、-COOH、-COO烷基、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>及-CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>

基團；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>使得：R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>相同或不同，R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之一者代表氫原子或烷基基團且R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之-CO<sub>2</sub>-烷基基團、環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多個選自O、S及NH之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH在內)視情況經取代；

NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>使得：R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>相同或不同，R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>中之一者代表氫原子或烷基基團且R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、雜環烷基、雜芳基或苯基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團；或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>與其鍵結之氮原子形成包括3-10個環成員及視情況一或多個選自O、S及NH之其他雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH在內)視情況經取代；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可分別與其鍵結之氮原子形成的該等環狀基團視情況經一或多個選自以下之相同或不同基

團取代：鹵素原子、羥基、側氧基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基或 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團及烷基、環烷基、雜環烷基、 $-\text{CO}-$ 烷基、 $-\text{CO}_2$ 烷基、苯基及 $\text{CH}_2$ -苯基基團，其中該等烷基、雜環烷基及苯基基團本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)或烷氧基基團均包括1-6個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

3. 如請求項1或2所定義之式(I)產物，其中：

$n=0$ 、1或2；

X代表氫原子或氟原子；

R代表氫原子或 $\text{NH}_2$ 基團；

Ra代表氫原子、鹵素原子、 $-\text{O}-$ 環烷基基團、 $-\text{NH}-$ 環烷基基團、 $-\text{NH}-$ 烷基-苯基基團或苯基基團，所有該等環烷基及苯基基團均視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ 烷基、 $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ 、烷基及雜環烷基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ 烷基及 $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ 基團；

Rb代表氫原子、 $-\text{CO}-\text{Rc}$ 基團或 $-\text{CO}-\text{NRcRd}$ 基團；

其中 R<sub>c</sub> 代表烷基、環烷基、雜環烷基或芳基基團，所有該等基團均視情況經一或多個選自以下之基團取代：羥基、烷氧基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、烷基、雜環烷基及苯基基團，後面的烷基、雜環烷基及苯基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基及 NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> 基團；

R<sub>d</sub> 代表氫原子或烷基基團；

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 使得：R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 相同或不同，R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 中之一者代表氫原子或烷基基團且 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 中之另一者代表氫原子、視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之環烷基基團、CO<sub>2</sub> 烷基基團或烷基基團：羥基、烷氧基、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> 或苯基基團，其本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH 烷基及 N(烷基)<sub>2</sub> 基團；或 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 與其鍵結之氮原子形成包括 4-7 個環成員及視情況選自 O、S 及 NH 之另一雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之 NH 在內)視情況經取代；

NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> 使得：相同或不同之 R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 代表氫原子或視情況經一或多個選自羥基或烷氧基基團之相同或不同基團取代的烷基基團，或 R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 與其鍵結之氮原子形成包括 4-7 個環成員及視情況選自 O、S 及 NH 之另一雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之 NH 在內)視情況經取代；

R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 或 R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 可分別與其鍵結之氮原子形成的該等

環狀基團視情況經一或多個如請求項1及2中任一項所定義的相同或不同基團取代；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)或烷氧基基團均包括1-4個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

4. 如前述請求項中任一項所定義之式(I)產物，其中：

$n=0$ 、1或2；

X代表氫原子或氟原子；

R代表氫原子或 $\text{NH}_2$ 基團；

Ra代表氫原子、鹵素原子、-O-環烷基基團、-NH-環烷基基團、-NH-烷基-苯基基團或苯基基團，該等苯基基團視情況經一或多個選自鹵素原子及烷基基團之基團取代；

Rb代表氫原子、-CO-Rc基團或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表烷基、環烷基、雜環烷基或苯基基團，所有該等基團均視情況經一或多個選自以下之基團取代：羥基、烷氧基、 $\text{NR}_1\text{R}_2$ 、烷基及雜環烷基基團，後面的烷基及雜環烷基基團本身視情況經一或多個選自以下之基團取代：鹵素原子及羥基、烷氧基、烷基及 $\text{NR}_3\text{R}_4$ 基團；

Rd代表氫原子；

NR1R2使得：相同或不同之R1及R2代表氫原子或視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代之烷基基團：羥基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、NH烷基及N(烷基) $_2$ 基團，或者NR1R2代表 $-\text{NHCO}_2$ 烷基基團；或R1及R2與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S及NH之另一雜原子的環狀基團，其視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：側氧基、 $\text{NH}_2$ 、NH烷基、N(烷基) $_2$ 、烷基、環烷基、雜環烷基、 $-\text{CO}-$ 烷基、 $-\text{CO}_2$ 烷基、苯基及 $\text{CH}_2$ -苯基基團，其中該等烷基、雜環烷基及苯基基團本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、NH烷基及N(烷基) $_2$ 基團；

NR3R4使得：相同或不同之R3及R4代表氫原子或視情況經一或多個選自羥基或烷氧基基團之相同或不同基團取代的烷基基團，或R3及R4與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S及NH之另一雜原子的環狀基團，此基團(包括其所包含之可視情況選用之NH在內)視情況經烷基或苯基基團取代，其本身視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、NH烷基及N(烷基) $_2$ 基團；

以上所有該等烷基(alkyl, alk)或烷氧基基團均包括1-4個碳原子，

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產

物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

5. 如前述請求項中任一項所定義之式(I)產物，其中：

$n=0$ 、1或2；

X代表氫原子或氟原子；

R代表氫原子或 $\text{NH}_2$ 基團；

Ra代表氫原子、-O-環烷基基團、-NH-環烷基基團、-NH-烷基-苯基基團或苯基基團，該等苯基基團視情況經一鹵素原子取代；

Rb代表氫原子、-CO-Rc基團或-CO-NRcRd基團；

其中Rc代表視情況經烷基基團取代之環烷基基團，該烷基基團本身視情況經嗎啉基基團取代；視情況經烷基基團取代之雜環烷基基團；苯基基團；或經烷氧基、NR1R2或雜環烷基基團取代之烷基基團，其本身視情況經一或多個選自鹵素原子及烷基基團之基團取代；

Rd代表氫原子；

NR1R2使得：相同或不同之R1及R2代表氫原子或烷基基團或者NR1R2代表-NHCO<sub>2</sub>烷基基團；或R1及R2與其鍵結之氮原子形成包括4-7個環成員及視情況選自O、S、N及NH之另一雜原子的環狀基團，其視情況經一或多個選自以下之相同或不同基團取代：側氧基、 $\text{NH}_2$ 、NH烷基及N(烷基)<sub>2</sub>基團及烷基、環烷基、雜環烷基、-CO-烷基、-CO<sub>2</sub>烷基、苯基及CH<sub>2</sub>-苯基基團，其中該等烷基、雜環烷基及苯基基團本身視情況經一或多個選自

以下之相同或不同基團取代：鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$ 烷基及 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團；

以上該等烷基或烷氧基基團包括1-4個碳原子；

該等式(I)產物呈所有同分異構體形式，可能呈外消旋、對映異構體及非對映異構體形式，以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

6. 如其他請求項中任一項所定義之式(I)產物，其對應於下式：

- 6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(嗎啉-4-基)乙基]脲
- 1-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]脲
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基亞磺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基磺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(吡咯啶-1-基)丙醯胺

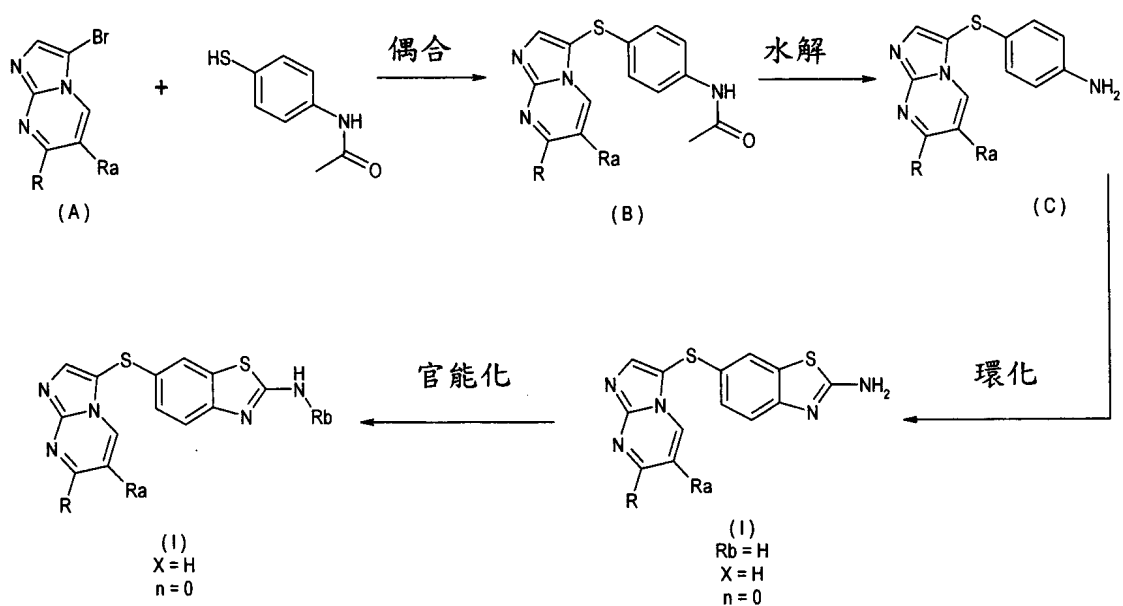
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺
- (2-{[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]胺基}-2-側氧基乙基)胺基甲酸2-甲基丙烷-2-基酯
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺二鹽酸鹽
- (反式-*A*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺
- (反式-*B*)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(嗎啉-4-基甲基)環丙烷甲醯胺
- 2-(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- 2-(4-環丙基六氫吡嗪-1-基)-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]乙醯胺
- *N*<sub>2</sub>,*N*<sub>2</sub>-二乙基-*N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]甘胺醯胺
- *N*-[5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]環丙烷甲醯胺
- 5-氟-6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-甲氧基丙醯胺

- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-2-(4-甲基-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)乙醯胺
- *N*-{6-[(7-胺基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)硫基]-1,3-苯并噻唑-2-基}環丙烷甲醯胺
- *N*-(6-{[6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺
- *N*-(6-{[6-(環己氧基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺
- 3-[(2-胺基-1,3-苯并噻唑-6-基)硫基]-*N*-環己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-胺
- *N*-(6-{[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基]硫基}-1,3-苯并噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺
- *N*-[6-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基硫基)-1,3-苯并噻唑-2-基]四氫-2*H*-吡喃-4-甲醯胺

以及該等式(I)產物與無機酸及有機酸或與無機鹼及有機鹼形成之加成鹽。

7. 一種製備如其他請求項中任一項所定義之式(I)產物的方法，其係根據以下定義之反應圖1製備：

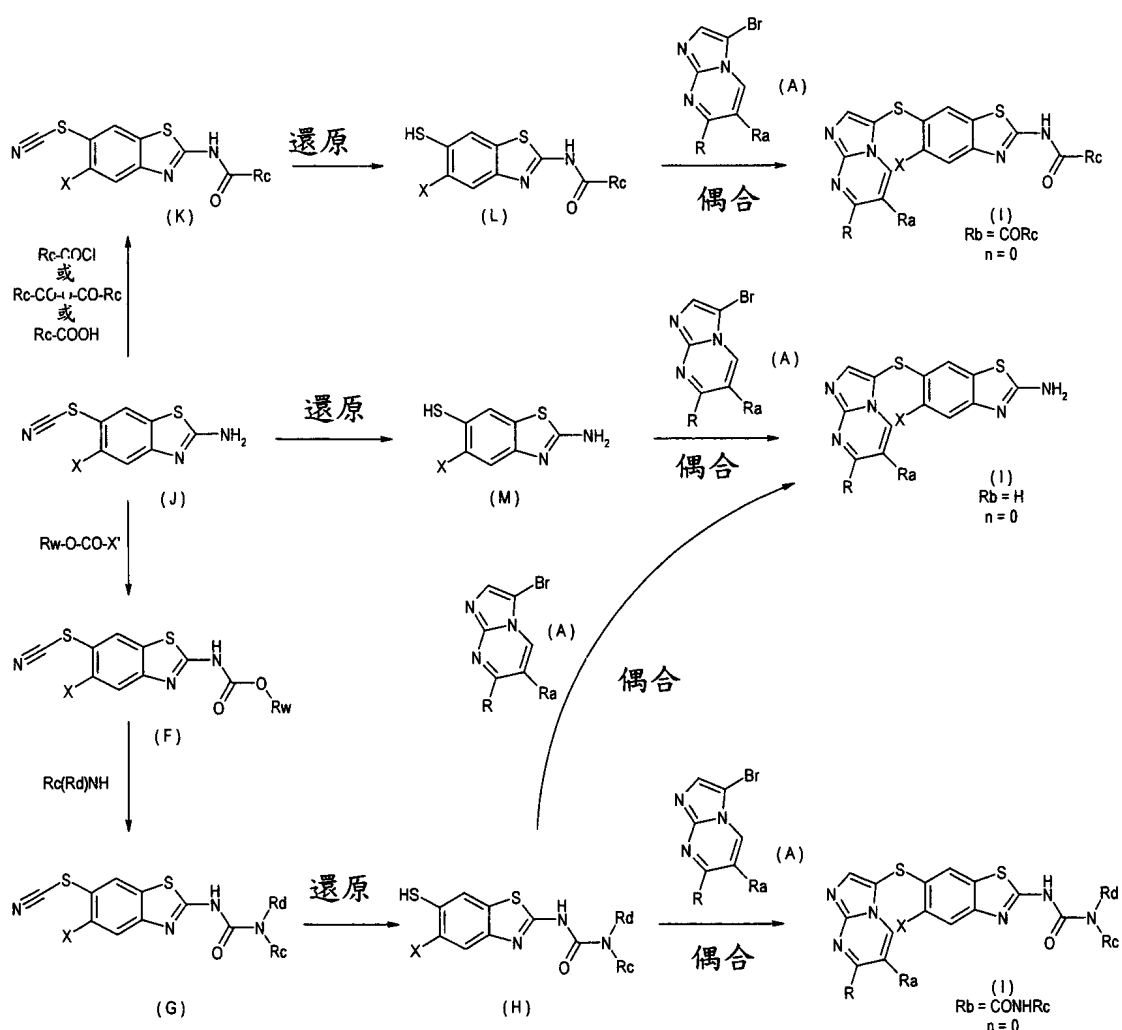
反應圖 1



其中  $Ra$ 、 $Rb$  及  $R$  取代基具有請求項 1 至 5 中任一項中所指出之含義， $X=H$  且  $n=0$ 。

8. 一種製備如其他請求項中任一項所定義之式(I)產物的方法，其係根據以下所定義之反應圖2製備：

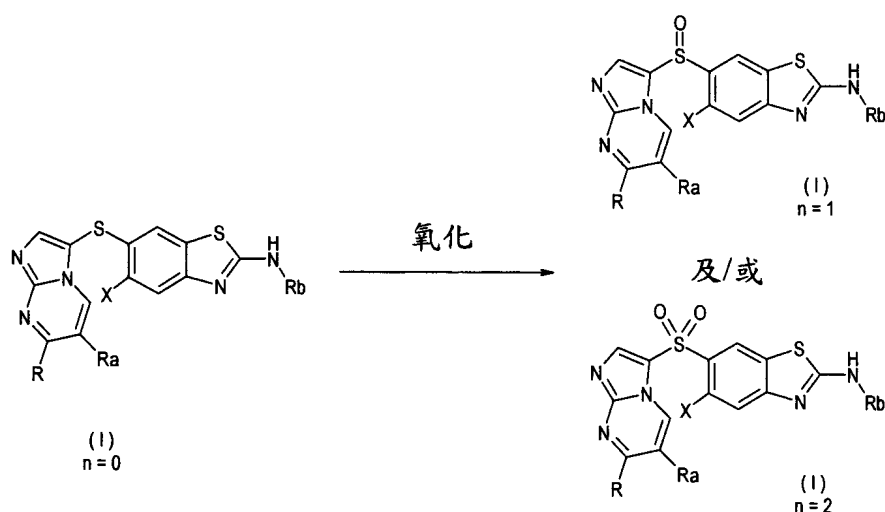
反應圖 2



其中  $Rw$  代表苯基基團且  $Ra$ 、 $Rc$ 、 $Rd$ 、 $R$  及  $X$  取代基具有請求項 1 至 5 中任一項中所指出之含義且  $n=0$ 。

9. 一種製備如其他請求項中任一項所定義之式 (I) 產物的方法，其係根據以下所定義之反應圖 3 製備：

反應圖 3



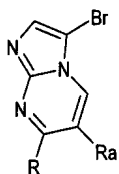
其中  $Ra$ 、 $Rb$ 、 $R$  及  $X$  取代基具有請求項 1 至 5 中任一項中所指出之含義。

10. 如請求項 1 至 6 中任一項所定義之式 (I) 產物及該等式 (I) 產物與醫藥上可接受之無機酸及有機酸或與醫藥上可接受之無機鹼及有機鹼形成之加成鹽，其用作藥劑。
11. 如請求項 6 所定義之式 (I) 產物及該等式 (I) 產物與醫藥上可接受之無機酸及有機酸或與醫藥上可接受之無機鹼及有機鹼形成之加成鹽，其用作藥劑。
12. 一種醫藥組合物，其包含作為有效成分之至少一種如請求項 1 至 6 中任一項所定義之式 (I) 產物或該產物之醫藥上可接受之鹽或該產物之前藥及醫藥上可接受之載體。
13. 一種如請求項 1 至 6 中任一項所定義之式 (I) 產物或該等產物之醫藥上可接受之鹽在製備藥劑中之用途，該藥劑意欲抑制 MET 蛋白激酶及其突變體形式之活性。
14. 如請求項 13 所定義之用途，其中該蛋白激酶係在細胞培養物中。

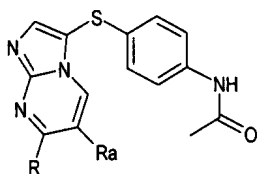
15. 一種如請求項1至6中任一項所定義之式(I)產物在製備藥劑中之用途，該藥劑欲用於治療或預防選自以下之群之疾病：血管增生病症、纖維化病症、「腎小球膜」細胞增生病症、代謝病症、過敏、哮喘、血栓症、神經系統疾病、視網膜病變、乾癬、類風濕關節炎、糖尿病、肌肉變性及癌症。
16. 一種如請求項1至6中任一項所定義之式(I)產物在製備欲用於治療癌症之藥劑中的用途。
17. 如請求項15之用途，其欲用於治療實體瘤或液體瘤。
18. 如請求項15或16之用途，其欲用於治療對細胞毒性劑具有抗性之癌症。
19. 如請求項15及16中一或多項之用途，其欲用於治療原發性腫瘤及/或轉移性腫瘤，尤其胃癌、肝癌、腎癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌或肺癌(NSCLC及SCLC)；膠質母細胞瘤；甲狀腺癌、膀胱癌或乳癌；黑色素瘤；淋巴或骨髓造血腫瘤；肉瘤及腦癌、喉癌、淋巴癌、骨癌及胰腺癌。
20. 一種如請求項1至6所定義之式(I)產物在製備欲用於癌症化學治療之藥劑中的用途。
21. 一種如請求項1至6所定義之式(I)產物在製備藥劑中之用途，該藥劑欲單獨或組合用於癌症化學治療。
22. 如請求項1至6中任一項所定義之式(I)產物，其用作激酶抑制劑。
23. 如請求項1至6中任一項所定義之式(I)產物，其用作MET

抑制劑。

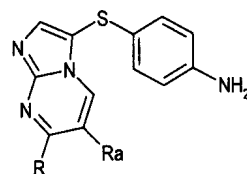
24. 一種上述請求項7及8中所定義及下文重新陳述之式(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)及(M)的合成中間體，該等合成中間體用作新穎工業產品：



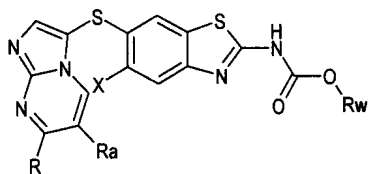
(A)



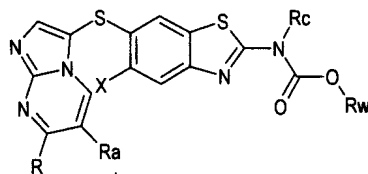
(B)



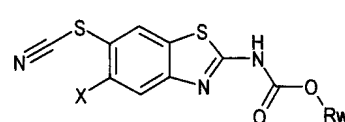
(C)



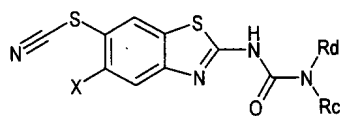
(D)



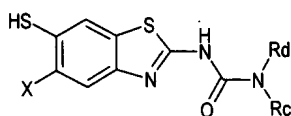
(E)



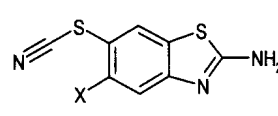
(F)



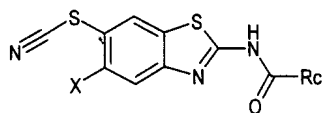
(G)



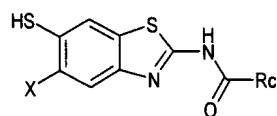
(H)



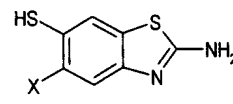
(J)



(K)



(L)



(M)

其中 Ra、Rb、Rc、Rd、R及X具有如請求項1至5中任一項所指出之定義且Rw代表第三丁基或苯基基團。

## 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：

