



(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 201028420 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098143412

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61P25/20 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/19

法國

0807257

2008/12/22

美國

61/139,652

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

法國

(72)發明人：巴瑞格 麥修 BARRAGUE, MATTHIEU (FR)；蔣渝麟 CHIANG, YULIN (US)；

喬治 派斯克 GEORGE, PASCAL (BE)；曼茲 威廉 A METZ, WILLIAM A.

(US)；普西 菲得立克 (FR)；沙維林 米瑞利 SEVRIN, MIREILLE (BE)

(74)代理人：陳長文

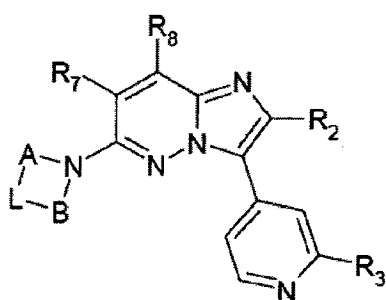
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 67 頁

(54)名稱

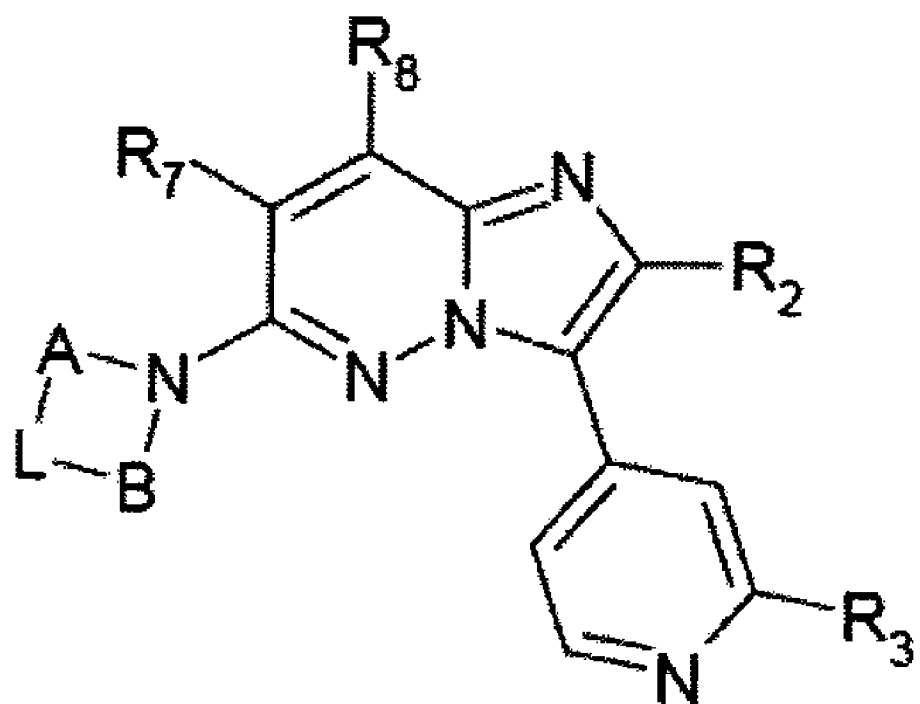
6-環胺基-2,3-二吡啶咪唑并[1,2-b]-嗒啉衍生物、其製備及治療用途
6-CYCLOAMINO-2,3-DIPYRIDYLIMIDAZO[1,2-B]-PYRIDAZINE DERIVATIVES,
PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57)摘要

本發明係關於一種 6-環胺基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒啉衍生物，其對應於通式(I)



其中 R₂ 代表視情況經一或多個選自鹵素原子及基團 C₁₋₆-烷基之取代基取代的吡啶基；R₃ 代表氫原子或基團 C₁₋₃-烷基；A 代表視情況經一個或兩個基團 R_a 取代之基團 C₁₋₇-伸烷基；B 代表視情況經基團 R_b 取代之基團 C₁₋₇-伸烷基；L 代表視情況經基團 R_c 或 R_d 取代之氮原子、或經一個基團 R_{e1} 及一個基團 R_d 或兩個基團 R_{e2} 取代之碳原子；本發明亦係關於其製備方法及其治療用途。





(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 201028420 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098143412

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61P25/20 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/19

法國

0807257

2008/12/22

美國

61/139,652

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

法國

(72)發明人：巴瑞格 麥修 BARRAGUE, MATTHIEU (FR)；蔣渝麟 CHIANG, YULIN (US)；

喬治 派斯克 GEORGE, PASCAL (BE)；曼茲 威廉 A METZ, WILLIAM A.

(US)；普西 菲得立克 (FR)；沙維林 米瑞利 SEVRIN, MIREILLE (BE)

(74)代理人：陳長文

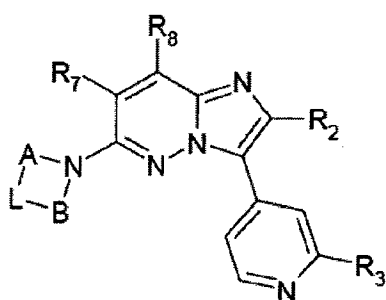
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 67 頁

(54)名稱

6-環胺基-2,3-二吡啶咪唑并[1,2-b]-嗒啉衍生物、其製備及治療用途
6-CYCLOAMINO-2,3-DIPYRIDYLIMIDAZO[1,2-B]-PYRIDAZINE DERIVATIVES,
PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57)摘要

本發明係關於一種 6-環胺基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒啉衍生物，其對應於通式(I)



其中 R₂ 代表視情況經一或多個選自鹵素原子及基團 C₁₋₆-烷基之取代基取代的吡啶基；R₃ 代表氫原子或基團 C₁₋₃-烷基；A 代表視情況經一個或兩個基團 R_a 取代之基團 C₁₋₇-伸烷基；B 代表視情況經基團 R_b 取代之基團 C₁₋₇-伸烷基；L 代表視情況經基團 R_c 或 R_d 取代之氮原子、或經一個基團 R_{e1} 及一個基團 R_d 或兩個基團 R_{e2} 取代之碳原子；本發明亦係關於其製備方法及其治療用途。

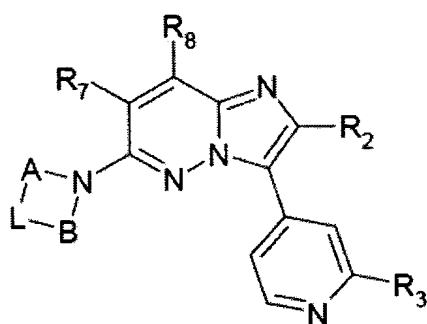
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於6-環胺基-2,3-二氫吡啶基咪唑并[1,2-*b*]噻吩衍生物、其製備方法及其治療用途，其用於治療或預防涉及酪蛋白激酶1 ϵ 及/或酪蛋白激酶1 δ 之疾病。

【發明內容】

本發明之一個標的物係對應於通式(I)之化合物



其中

- R_2 代表吡啶基，其視情況經一或多個選自鹵素原子及基團 C_{1-6} -烷基之取代基取代；
 - R_3 代表氫原子或基團 C_{1-3} -烷基；
 - A代表基團 C_{1-7} -伸烷基，其視情況經一個或兩個基團 R_a 取代；
 - B代表基團 C_{1-7} -伸烷基，其視情況經基團 R_b 取代；
 - L代表視情況經基團 R_c 或 R_d 取代之氮原子、或經一個基團 R_{e1} 及一個基團 R_d 或兩個基團 R_{e2} 取代之碳原子；
- A及B之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 R_f 取代；

R_a 、 R_b 及 R_c 係如下定義：

兩個基團 R_a 可一起形成基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_b 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_b 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_d 代表選自氫原子及基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷硫基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基、苄基、 C_{1-6} -酯基及羥基- C_{1-6} -烷基之基團；

R_{e1} 代表基團 $-NR_4R_5$ 或視情況包含氧原子之環狀單胺，該環狀單胺視情況經一或多個選自氟原子及基團 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基及羥基之取代基取代；

兩個基團 R_{e2} 與其所附接之碳原子形成視情況包含氧原子之環狀單胺，此環狀單胺視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 R_f 取代；

R_f 代表基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、羥基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基或苄基；

R_4 及 R_5 彼此獨立地代表氫原子或基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基；

R_7 及 R_8 彼此獨立地代表氫原子或基團 C_{1-6} -烷基。

式(I)之化合物可包含一或多個不對稱碳原子。因而，其可以對映異構體或非對映異構體形式存在。該等對映異構體及非對映異構體以及其混合物(包括外消旋混合物)構成本發明之一部分。

式(I)之化合物可以鹼或酸加成鹽之形式存在。該等加成鹽構成本發明之一部分。該等鹽較佳由醫藥上可接受之酸來製備，但用於(例如)純化或分離式(I)化合物之其他酸的鹽亦構成本發明之一部分。

式(I)化合物亦可以水合物或溶劑合物形式存在，亦即呈與一或多個水分子或與溶劑聯合或組合之形式。該等水合物及溶劑合物亦構成本發明之一部分。

【實施方式】

在本發明上下文中，採用以下定義：

- C_{t-z} (其中t及z可取1至7之值)：可能含有t至z個碳原子之碳基鏈，例如， C_{1-7} 係可含有1至7個碳原子之碳基鏈；
- 烷基：直鏈或具支鏈飽和脂肪族基團；例如，基團 C_{1-6} -烷基代表具有1至6個碳原子之直鏈或具支鏈碳基鏈，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基或己基；
- 伸烷基：直鏈或具支鏈飽和二價烷基；例如，基團 C_{1-6} -伸烷基代表具有1至6個碳原子之直鏈或具支鏈二價碳基鏈，例如，亞甲基、伸乙基、1-甲基伸乙基或伸丙基；
- 環烷基：環狀烷基，例如，基團 C_{3-7} -環烷基代表具有3至7個碳原子之環狀碳基基團，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基；
- 醯基：基團烷基-C(O)-；

- 羥基：基團-OH；
- 環狀單胺：包含1個氮原子之飽和環狀碳基鏈；
- 羥基烷基：其中氫原子已經羥基替代之烷基；
- 烷氧基：基團-O-烷基；
- 烷硫基：基團-S-烷基；
- 氟烷基：其中一或多個氫原子已經氟原子替代之烷基；
- 氟烷氧基：其中一或多個氫原子已經氟原子替代之烷氧基；
- 鹵素原子：氟、氯、溴或碘原子；
- 芳基：含有6至10個碳原子之單環或雙環芳族基團。

可提及之芳基的實例包括苯基及萘基。

就由N、A、L及B形成之環狀胺或二胺的非限制實例而言，尤其可提及者係氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯啶、六氮吡啶、氮呋、嗎啉、硫嗎啉、高六氮吡啶、十氮喹啉、十氮異喹啉、氮雜雙環庚烷、氮雜雙環辛烷、氮雜雙環壬烷、氮雜側氧基雙環庚烷、氮雜硫雙環庚烷、氮雜側氧基雙環辛烷、氮雜硫雙環辛烷；哌啶、高哌啶、二氮雜環辛烷、二氮雜環壬烷、二氮雜環癸烷、二氮雜環十一烷、八氮吡咯并吡啶、八氮吡咯并二氮呋、八氮吡咯并吡咯、八氮吡咯并吡啶、十氮萘啶、二氮雜雙環庚烷、二氮雜雙環辛烷、二氮雜雙環壬烷、二氮雜螺庚烷、二氮雜螺辛烷、二氮雜螺壬烷、二氮雜螺癸烷、二氮雜螺十一烷及氧雜二氮雜螺十一烷。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第一組化合物係由如下之化合物構成：

- L代表視情況經基團 R_c 或 R_d 取代之氮原子、或經一個基團 R_{e1} 及一個基團 R_d 取代之碳原子；

其他取代基係如上文所定義。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第二組化合物係由如下之化合物構成：

- R_2 代表吡啶基，其視情況經一或多個選自氟及甲基之取代基取代；

其他取代基係如上文所定義。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第三組化合物係由如下之化合物構成：

- R_3 代表氫原子或甲基；

其他取代基係如上文所定義。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第四組化合物係由如下之化合物構成：

R_7 及 R_8 代表氫原子或甲基；

其他取代基係如上文所定義。

在作為本發明標的物之化合物中，第五組化合物係由如下之化合物構成：

- A代表基團 C_{1-7} -伸烷基，其視情況經一個或兩個基團 R_a 取代；
- B代表基團 C_{1-7} -伸烷基，其視情況經基團 R_b 取代；
- L代表氮原子，其視情況經基團 R_c 或 R_d 取代；

A及B之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 R_f 取代；

R_a 、 R_b 及 R_c 係如下定義：

兩個基團 R_a 可一起形成基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_b 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_b 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_d 代表選自氫原子及基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷硫基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基、苄基、 C_{1-6} -醯基或羥基- C_{1-6} -烷基之基團；

R_f 代表基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、羥基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基或苄基；

其他取代基係如上文所定義。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第六組化合物係由如下之化合物構成：

- A代表基團 C_{1-7} -伸烷基，其視情況經一個或兩個基團 R_a 取代；
- B代表基團 C_{1-7} -伸烷基，其視情況經基團 R_b 取代；
- L代表碳原子，其視情況經一個基團 R_{c1} 及一個基團 R_d 取代；

A及B之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 R_f 取代；

R_a 、 R_b 及 R_c 係如下定義：

兩個基團 R_a 可一起形成基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_b 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_b 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_d 代表選自氫原子及基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷硫基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基、苄基、 C_{1-6} -醯基或羥基- C_{1-6} -烷基之基團；

R_{e1} 代表基團- NR_4R_5 或視情況包含氧原子之環狀單胺，該環狀單胺視情況經一或多個選自氟原子及基團 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基或羥基之取代基取代；

R_f 代表基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、羥基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基或苄基；

R_4 及 R_5 彼此獨立地代表氫原子或基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基；

其他取代基係如上文所定義。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第七組化合物係由如下之化合物構成：

- 由-N-A-L-B-形成之環狀胺代表哌啶基或六氫吡咯并吡咯基，其視情況經一或多個基團 C_{1-6} -烷基取代；

其他取代基係如上文所定義。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第八組化合物

係由如下之化合物構成：

由 -N-A-L-B- 形成之環狀胺代表吡咯啉基六氫吡啶基；

- R_2 、 R_3 、 R_7 及 R_8 係如上文所定義。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第九組化合物係由如下之化合物構成：

- 由 -N-A-L-B- 形成之環狀胺代表 (3*S*)-3-甲基哌啶-1-基、3,3-二甲基哌啶-1-基、4-異丙基哌啶-1-基、哌啶-1-基、(3*R*)-3-異丙基哌啶-1-基或(順式)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基；

其他取代基係如上文所定義。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第十組化合物係由如下之化合物構成：

- 由 -N-A-L-B- 形成之環狀胺代表 4-吡咯啉-1-基六氫吡啶-1-基；

其他取代基係如上文所定義。

在作為本發明標的物之通式(I)化合物中，第十一組化合物係由如下之化合物構成：

- 由 -N-A-L-B- 形成之環狀胺代表 (3*S*)-3-甲基哌啶-1-基、3,3-二甲基哌啶-1-基、4-異丙基哌啶-1-基、哌啶-1-基、(3*R*)-3-異丙基哌啶-1-基、(順式)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基或 4-吡咯啉-1-基六氫吡啶-1-基；

- R_2 代表吡啶基，其視情況經一或多個選自氟及甲基之取代基取代；

- R_3 代表氫原子或甲基；

- R₇及R₈代表氫原子或甲基；

其呈鹼形式或酸加成鹽形式。

在作為本發明標的物之化合物中，尤其可提及者係：

6-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-3-(吡啶-4-基)-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

6-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

2-(5-氟吡啶-3-基)-6-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

2-(5-氟吡啶-3-基)-6-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

2-(5-氟吡啶-3-基)-6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

6-哌啶-1-基-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

6-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉；

6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

6-[(3*R*)-3-異丙基哌啶-1-基]-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

6-(4-異丙基哌啶-1-基)-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

6-[(順式)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2-基]-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

2,3-雙(吡啶-4-基)-6-(4-吡咯啶-1-基六氫吡啶-1-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

2-(2-氟吡啶-4-基)-6-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

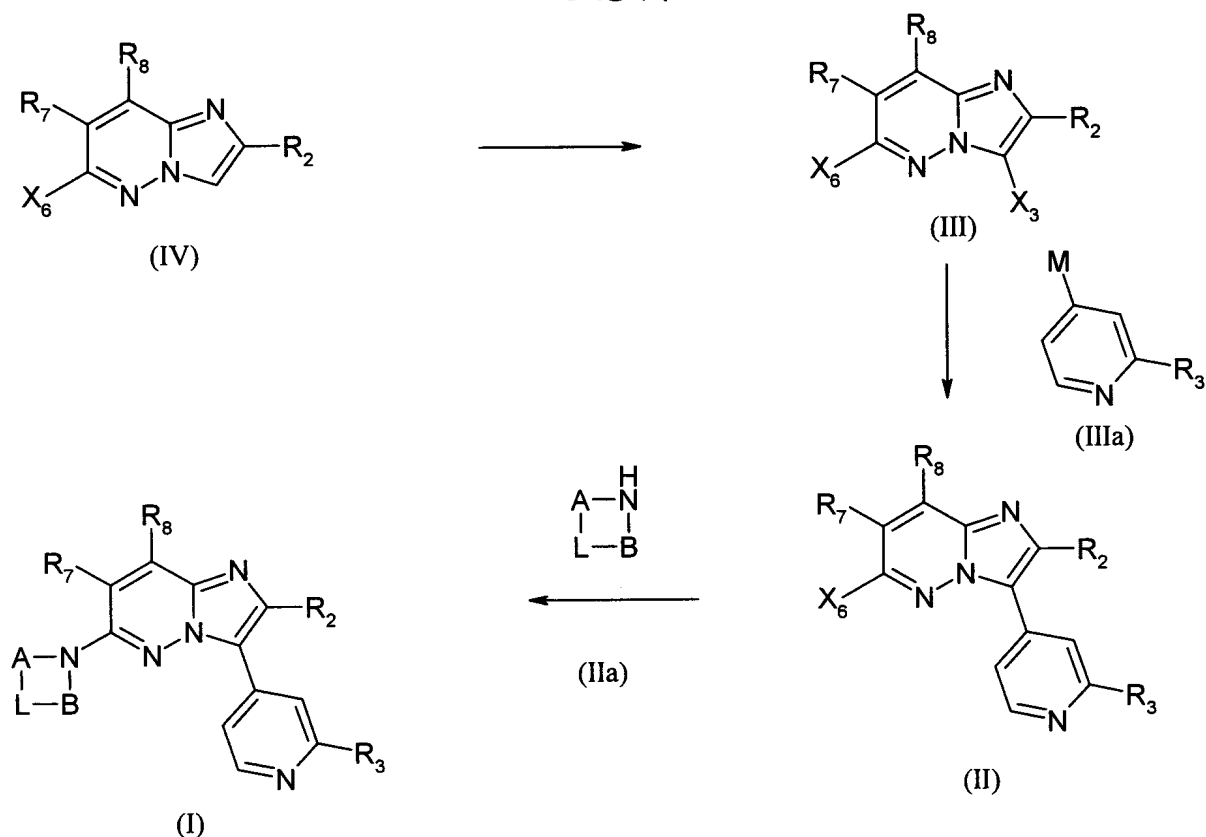
2-(2-氟吡啶-4-基)-6-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

2-(2-氟吡啶-4-基)-6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩；

2-(2-氟吡啶-4-基)-6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩。

根據本發明，通式(I)之化合物可根據下文反應圖1中所述之一般方法來製備。

反應圖1



一般而言且如反應圖1中所闡釋，通式(I)之6-環胺基-2,3-二-吡啶基咪唑并[1,2-*b*]喹啉衍生物(其中R₂、R₃、A、L、B、R₇及R₈係如上文所定義)可自通式(II)之3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]喹啉衍生物(其中R₂、R₃、R₇及R₈係如上文所定義且X₆代表諸如鹵素等離去基團)藉由用通式(IIa)之胺(其中A、L及B係如先前所定義)處理來製備。此反應可藉由在極性溶劑(例如戊醇或二甲亞碲)中加熱反應物來實施。

通式(II)之咪唑并[1,2-*b*]喹啉衍生物可藉由在Stille或Suzuki條件下在通式(III)之3-鹵基咪唑并[1,2-*b*]喹啉衍生

物(其中 R_2 、 X_6 、 R_7 、及 R_8 係如上文所定義且 X_3 代表鹵素，例如溴或碘，且更具體而言碘)與通式(IIIa)之吡啶衍生物(其中 R_3 係如上文所定義且 M 代表三烷基甲錫烷基，通常為三丁基甲錫烷基或二羥基氧硼基或二烷氧基氧硼基，通常為 4,4,5,5-四甲基-1,3,3,2-二氧硼啉-2-基)之間進行金屬催化偶合來製備。

根據 Stille 方法之偶合係(例如)藉由在觸媒(例如四(三苯基膦)鈾或碘化亞銅)存在下在諸如 N,N -二甲基乙醯胺等溶劑中加熱來實施。

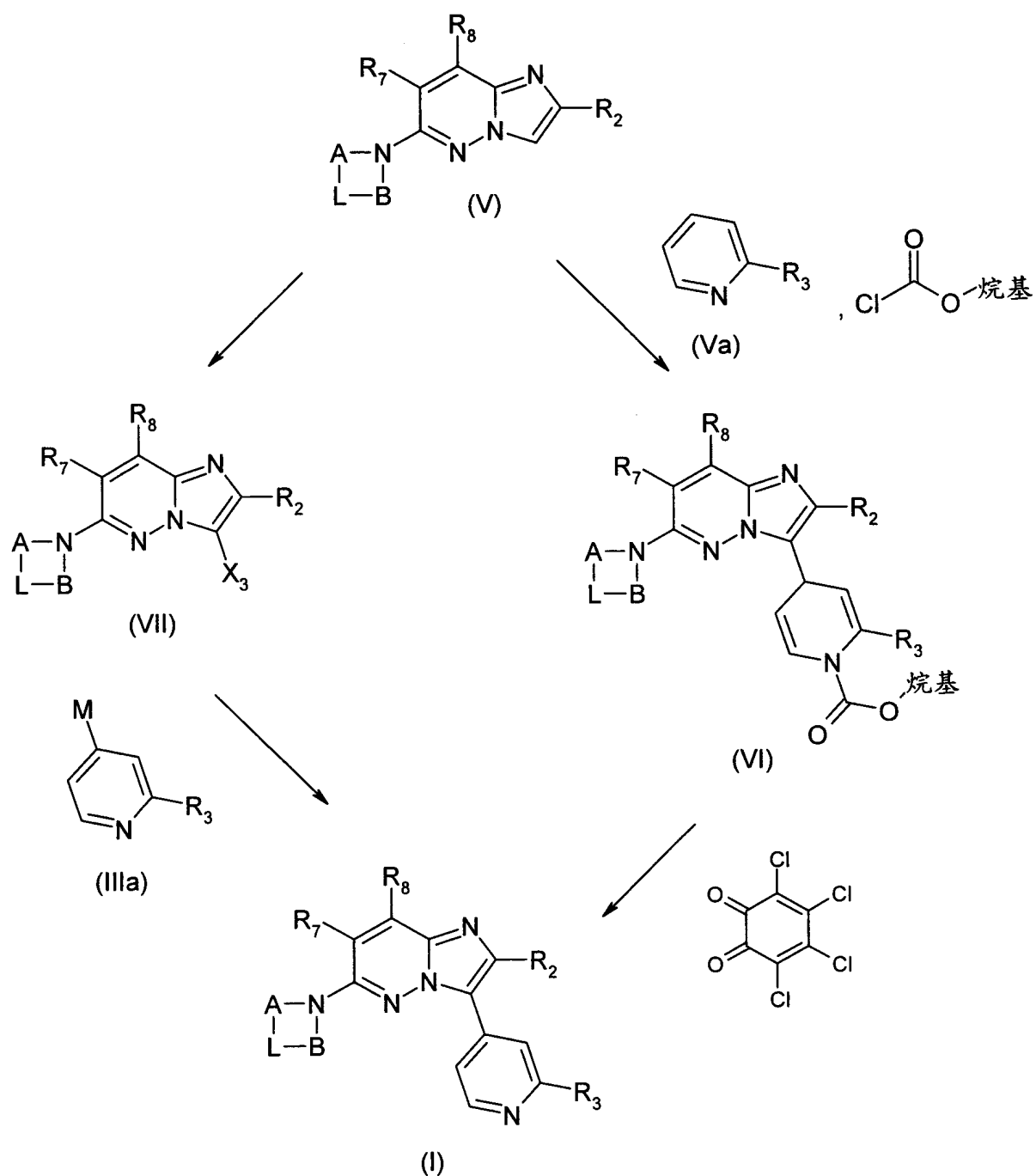
根據 Suzuki 方法之偶合係(例如)藉由在觸媒(例如，1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈾)及無機鹼(例如，碳酸鈉)存在下在溶劑混合物(例如二噁烷及水)中加熱來實施。

通式(III)之 3-鹵基咪唑并[1,2-*b*]噻吡衍生物係藉由使通式(IV)之咪唑并[1,2-*b*]噻吡衍生物(其中 R_2 、 X_6 、 R_7 及 R_8 係如上文所定義)進行位置選擇性溴化或碘化而獲得。此反應可使用 N -溴-或碘琥珀醯亞胺或一氯化碘在極性溶劑(例如，乙腈、四氫呋喃、甲醇或氯仿)中實施。

通式(IV)之咪唑并[1,2-*b*]噻吡衍生物已眾所周知(Journal of Heterocyclic Chemistry (2002), 39(4), 737-742)或可藉由與彼等熟習此項技術者熟知之方法類似之方法製備。

在第二替代方案中，根據反應圖 2，如上文所定義通式(I)之 6-環胺基-2,3-二吡啶基咪唑并[1,2-*b*]噻吡衍生物可自通式(V)之咪唑并[1,2-*b*]噻吡衍生物(其中 R_2 、 A 、 L 、 B 、 R_7 及 R_8 係如先前所定義)以兩步步驟來製備。

反應圖 2



根據第一方法，通式(V)之咪唑并[1,2-*b*]嗒咩衍生物與通式(Va)之吡啶衍生物(其中 R_3 係如先前所定義)及氯甲酸烷基酯(其中烷基代表 C_{1-6} -烷基，例如，氯甲酸乙酯)之混合物進行的反應產生通式(VI)之衍生物(其中 R_2 、 A 、 L 、 B 、 R_3 、 R_7 及 R_8 係如上文所定義)。隨後使用鄰-四氯苯醌

在諸如甲苯等溶劑中氧化通式(VI)之衍生物，得到通式(I)之6-環胺基-2,3-雙-吡啶基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物。

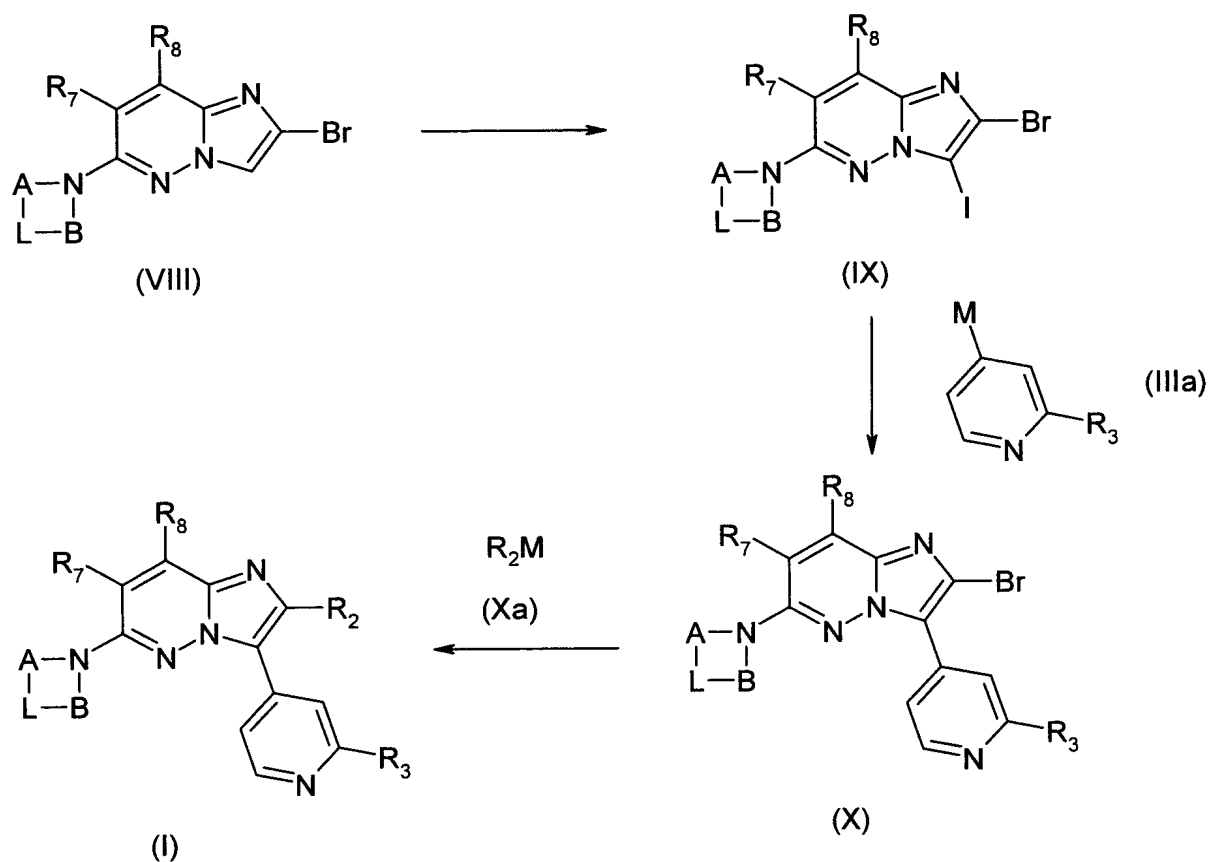
根據第二方法，通式(V)之咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物進行位置選擇性芳族溴化或碘化可得到通式(VII)之3-溴-或碘咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物，其中R₂、A、L、B、R₇及R₈係如上文所定義且X₃代表鹵素，例如，溴或碘，更具體而言碘。此反應可使用*N*-溴-或碘琥珀醯亞胺或一氯化碘在極性溶劑(例如，乙腈、四氫呋喃、甲醇或氯仿)中實施。

隨後藉由在Stille或Suzuki條件下在該等通式(VII)之3-溴-或碘咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物與如上文所定義通式(IIIa)之吡啶衍生物之間進行金屬催化偶合來製備通式(I)之6-環胺基-2,3-二-吡啶基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物。

在第三替代方案中，根據反應圖3，如上文所定義通式(I)之6-環胺基-2,3-二-吡啶基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物可自通式(VIII)之2-溴咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物(其中A、L、B、R₇及R₈係如先前所定義)以三個步驟製備。

通式(VIII)之咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物進行位置選擇性芳族碘化可得到通式(IX)之2-溴-3-碘咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物，其中A、L、B、R₇及R₈係如上文所定義。此反應可使用*N*-碘琥珀醯亞胺或一氯化碘在極性溶劑(例如，乙腈、四氫呋喃、甲醇或氯仿)中實施。

反應圖3



在 Stille 或 Suzuki 條件下在該等通式 (IX) 之 2-溴-3-碘咪唑并 [1,2-*b*] 嗒咩與如上文所定義通式 (IIIa) 之吡啶衍生物之間進行第一位置選擇性金屬催化偶合反應，產生通式 (X) 之 2-溴咪唑并 [1,2-*b*] 嗒咩衍生物，其中 A、L、B、 R_3 、 R_7 及 R_8 係如上文所定義。

最後，在 Stille 或 Suzuki 條件下在通式 (X) 之 2-溴-3-碘咪唑并 [1,2-*b*] 嗒咩衍生物與通式 (Xa) 之吡啶衍生物 (其中 R_2 係如上文所定義且 M 代表三烷基甲錫烷基，通常為三丁基甲錫烷基或二羥基氧硼基或二烷氧基氧硼基，通常為 4,4,5,5-四甲基-1,3,3,2-二氧硼啉-2-基) 之間進行第二金屬

催化偶合反應，產生如上文所定義通式(I)之6-環胺基-2,3-二-吡啶基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物。

根據Stille方法之偶合係(例如)藉由在觸媒(例如四(三苯基膦)鉀或碘化亞銅)存在下在諸如N,N-二甲基乙醯胺等溶劑中加熱來實施。

前體

如上文所定義通式(V)之3-吡啶-4-基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物係藉由在通式(XI)之嗒吡-3-基胺衍生物(其中A、L、B、R₇及R₈係如上文所定義)與通式(XIa)之2-溴-、氯-或碘乙烷-1-酮衍生物(其中R₂係如上文所定義且X代表溴、氯或碘原子)之間進行縮合來製備。

該反應可藉由在極性溶劑(例如乙醇或丁醇)中加熱反應物來實施。

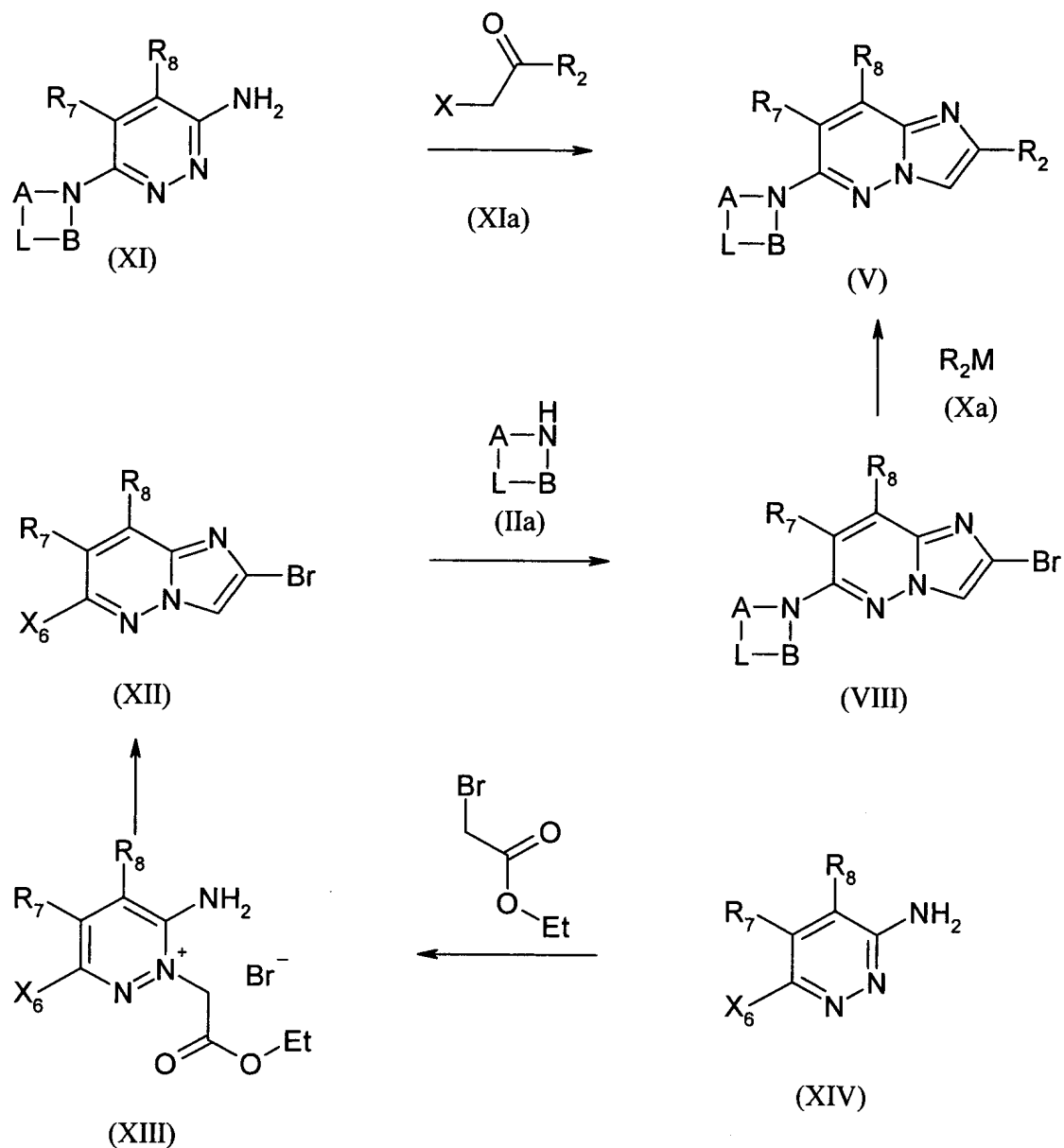
通式(XI)之嗒吡-3-基胺衍生物已眾所周知(Journal of Medicinal Chemistry (2008), 51(12), 3507-3525)或可藉由與彼等熟習此項技術者熟知之方法類似的方法製備。

如上文所定義通式(V)之3-吡啶-4-基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物亦可經由在Stille或Suzuki條件下在如先前所定義通式(VIII)之2-溴咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物與如上文所定義通式(Xa)之吡啶衍生物之間進行金屬催化偶合反應來製備。

通式(VIII)之2-溴咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物可自通式(XII)之2-溴咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物(其中R₇及R₈係如上

文所定義且 X_6 代表離去基團，例如，鹵素，更具體而言氣)藉由用如先前所定義通式 (IIa) 之胺處理來製備。此反應可藉由在極性溶劑(例如戊醇或二甲亞碲)中加熱反應物來實施。

通式 (XII) 之 2-溴咪唑并 [1,2-*b*] 嗒吡衍生物係自通式 (XIV) 之 5-鹵基塔吡-3-基胺(其中 X_6 代表離去基團，例如，鹵素，更具體而言氣，且 R_7 及 R_8 係如先前所定義)以兩個步驟獲得。因而，使用 2-溴-或 2-氯乙酸烷基酯(例如，2-溴乙酸乙酯)烷基化通式 (XI) 之 5-鹵基塔吡-3-基胺衍生物，得到通式 (XIII) 之 6-胺基-3-鹵基-1-(烷氧基羰基甲基)塔吡-1-鎢氫溴酸鹽或鹽酸鹽，其中 X_6 代表離去基團，例如，鹵素，更具體而言氣，而 R_7 及 R_8 係如先前所定義。使用三溴氧化磷環化通式 (XIII) 之 6-胺基-3-鹵基-1-(烷氧基羰基甲基)塔吡-1-鎢氫溴酸鹽或鹽酸鹽，得到通式 (XII) 之 2-溴-3-(吡啶-4-基)咪唑并 [1,2-*b*] 嗒吡衍生物。



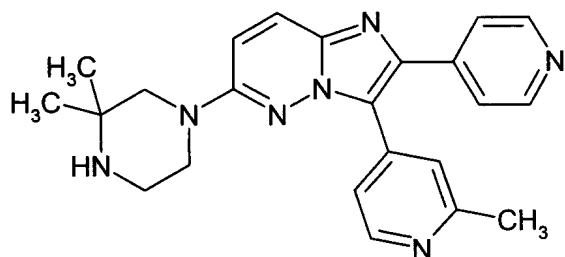
在上文正文中，術語「離去基團」意指可藉由雜原子鍵斷裂容易地自分子解離且同時損失電子對之基團。因而，例如，此基團在取代反應期間可容易地經另一基團替代。該等離去基團係(例如)鹵素或經活化之羥基(例如，甲磺醯基、甲苯磺醯基、三氟甲磺酸根、乙醯基等等)。離去基團之實例以及其製備之參考文獻於「Advances in Organic Chemistry」，J. March，第3版，Wiley Interscience，第310-316頁後中給出。

保護基團

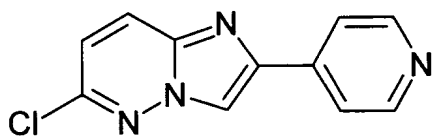
對於如上文所定義通式(I)或(IIa)之化合物而言且在其中基團N-A-L-B包含一級或二級胺功能之情形中，可在合成期間視情況用保護基團(例如，苄基或第三丁基氧基羰基)保護此功能。

以下實例闡述本發明某些化合物之製備。該等實例並非限制而僅用於闡釋本發明。所闡釋化合物之數值係指彼等下表1中所給出者，其分別闡釋本發明許多化合物之化學結構及物理性質。

實例1(化合物13)：6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉



步驟1.1. 6-氯-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉



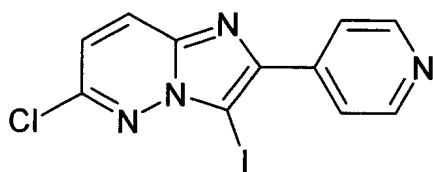
向24.0 g (85.3 mmol) 3-胺基-6-氯嗒啉存於1.5 L回流乙醇中之溶液中逐份添加33.2 g (256 mmol) 2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮氫溴酸鹽(CAS 5469-69-2)且隨後經45分鐘逐滴添加12.0 ml (85.4 mmol)三乙胺。將混合物回流3小時。在冷卻後，在低壓下蒸發出溶劑且將紅-褐色殘留物吸收於氯

仿及 300 ml 1 N 氫氧化鈉溶液中。在攪拌 15 分鐘後，過濾混合物並用氯仿洗滌固體殘留物。分離出有機相，用水洗滌並經硫酸鈉乾燥，在蒸發出溶劑後得到 13 g 褐色固體。將殘留物在 500 g 矽膠管柱上用二氯甲烷、甲醇及氨水 (97/3/0.3) 之混合物洗脫而進行純化，在二異丙醚中研磨、過濾出並在低壓下乾燥後得到 10.1 g 呈深灰棕色固體形式之 6-氯-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩。

m.p. 203-205°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.15 (s, 1H); 8.70 (d, 2H); 8.30 (d, 1H); 8.0 (d, 2H); 7.45 (d, 1H) ppm。

步驟 1.2. 6-氯-3-碘-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩

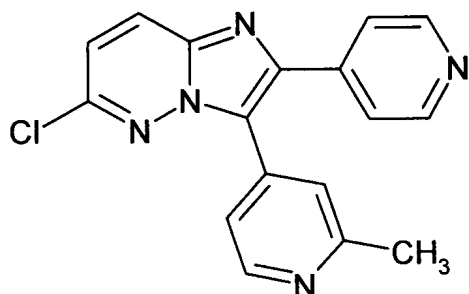


於室溫下向 10.4 g (45.1 mmol) 6-氯-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩存於 1 L 氯仿中之溶液中添加存於 100 ml 甲醇中之 21.9 g (135 mmol) 氯化碘。在反應 24 小時後，將混合物傾倒入飽和碳酸氫鈉溶液中並藉由添加 5% 硫代硫酸鈉水溶液漂白所得混合物。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥並在低壓下濃縮，在 200 ml 乙腈中研磨、過濾出並乾燥後得到 14.4 g 呈灰棕色固體形式之含有約 10% 6-氯-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩的 6-氯-3-碘-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吩。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.75 (d, 2H); 8.30 (d, 1H); 8.15 (d,

2H); 7.50 (d, 1H) ppm。

步驟 1.3. 6-氯-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡

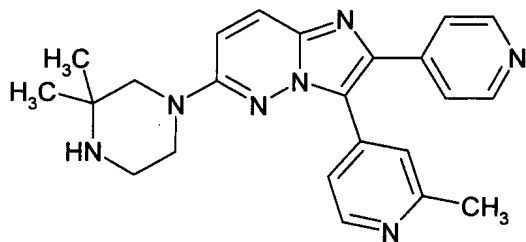


在用氫脫氯後，向存於400 ml四氫呋喃與水(9/1)之混合物中的2.85 g (6.39 mmol) 6-氯-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡、1.14 g (6.12 mmol)(2-甲基-4-吡啶基)硼酸(CAS 579476-63-4)及6.3 g (19 mmol)碳酸鉍之混合物中添加0.47 g (0.58 mmol) 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鉀(II)(CAS 72287-26-4)。將混合物在回流下攪拌18小時。在低壓下濃縮混合物並將殘留物吸收於氯仿中。用水洗滌有機相並經硫酸鈉乾燥，且在低壓下蒸發出溶劑。將殘留物在110 g 矽膠管柱上用二氯甲烷、甲醇及氨水(96/4/0.4)之混合物洗脫而進行純化，在乙腈中研磨、過濾出並乾燥後得到1.35 g呈白色粉末形式之6-氯-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

m.p.: 218-222°C

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.60 (d, 1H); 8.55 (d, 2H); 7.95 (d, 1H); 7.50 (d, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 2.60 (s, 3H) ppm。

步驟 1.4. 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡

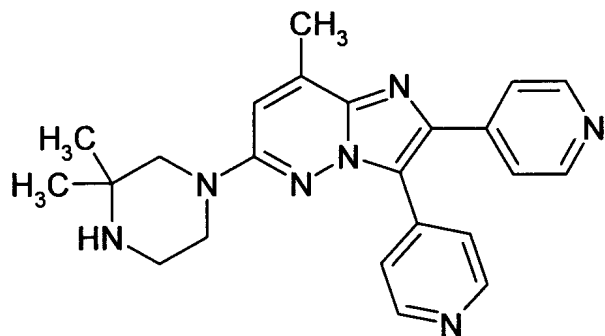


將 0.500 g (1.55 mmol) 6-氯-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及 0.52 g (4.7 mmol) 2,2-二甲基哌啶存於 5 ml 戊醇中之混合物在 150°C 下回流 24 小時。冷卻反應介質並將其傾倒入 2 N 氫氯酸水溶液中。用二乙醚洗滌水相且隨後用 2 N 氫氧化鈉水溶液進行鹼化，且用氯仿萃取產物。經硫酸鈉乾燥有機相並在低壓下蒸發出溶劑。將所得固體在 35 g 矽膠上用二氯甲烷、甲醇及氨水 (94/6/0.6) 之混合物洗脫而進行純化，在溶解於 10 ml 乙腈中並藉由添加二乙醚進行結晶、過濾出並乾燥後得到 0.17 g 呈灰棕色粉末形式之 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

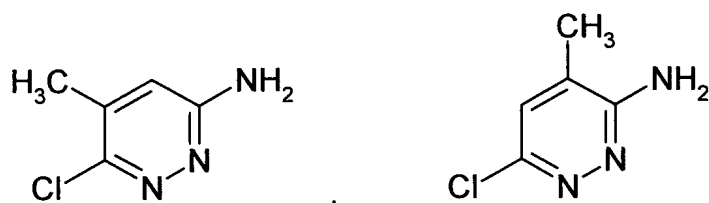
m.p.: 185-187°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.60 (m, 3H); 7.80 (d, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.50 (s, 1H); 7.40 (d, 2H); 6.95 (d, 1H); 3.45 (dd, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.10 (dd, 2H); 2.65 (s, 3H); 1.2 (s, 6H) ppm。

實例 2(化合物 14): 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



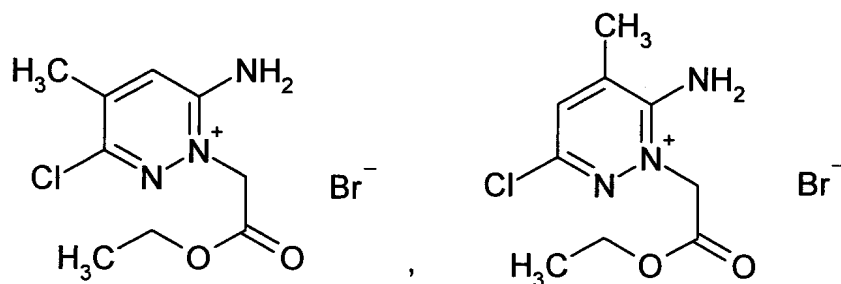
步驟 2.1. 3-胺基-6-氯-4-甲基嗒吡及 3-胺基-6-氯-5-甲基嗒吡



在高壓釜中，將 50.0 g (307 mmol) 3,6-二氯-4-甲基嗒吡存於 170 ml 30% 氨水中之懸浮液在 120°C 下加熱 18 小時。在冷卻後，將混合物傾倒入 200 ml 水中並藉由過濾回收固體。在低壓下乾燥後，將產物之混合物自乙酸乙酯重結晶，得到 40 g 3-胺基-6-氯-4-甲基嗒吡與 3-胺基-6-氯-5-甲基嗒吡之混合物 (32/68)。

^1H NMR (CDCl_3): 7.15 及 6.75 (s 及 s, 1H); 5.0 (寬信號, 2H); 2.35 及 2.25 (s 及 s, 3H)。

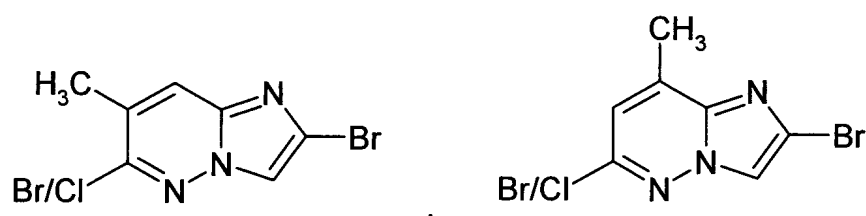
步驟 2.2. 6-胺基-3-氯-1-乙氧基羰基甲基-5-甲基嗒吡-1-溴化鎘鹽及 6-胺基-3-氯-1-乙氧基羰基甲基-4-甲基嗒吡-1-溴化鎘鹽



向 36.0 g (251 mmol) 3-胺基-6-氯-4-甲基嗒吡與 3-胺基-6-氯-5-甲基嗒吡之混合物(32/68)存於 350 ml 回流乙醇中的溶液中逐份添加 30.6 ml (275 mmol) 2-溴乙酸乙酯並繼續加熱 24 小時。在冷卻後，在低壓下部分濃縮反應介質且隨後用 200 ml 丙酮進行稀釋，將懸浮液冷卻至 0℃ 並藉由過濾分離出沉澱。隨後在低壓下部分濃縮濾液並用 150 ml 丙酮進行稀釋，且將懸浮液再次冷卻至 0℃。藉由過濾分離出沉澱並與第一收穫物合併。在乾燥後，總共獲得 29.8 g 6-胺基-3-氯-1-乙氧基羰基甲基-4-甲基嗒吡-1-溴化鎘鹽與 6-胺基-3-氯-1-乙氧基羰基甲基-5-甲基嗒吡-1-溴化鎘鹽之混合物(30/70)。

^1H NMR (MeOD): 7.90 及 7.55 (s 及 s, 1H); 5.30 及 5.25 (s 及 s, 2H); 4.35 (q, 2H); 2.50 及 2.45 (s 及 s, 3H); 1.35 (t, 3H)。

步驟 2.3. 2-溴-6-氯/溴-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及 2-溴-6-氯/溴-8-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



於 160℃ 下在密封管中將存於 100 ml 甲苯中之 27.8 g (89.5 mmol) 6-胺基-3-氯-1-乙氧基羰基甲基-4-甲基嗒吡-1-

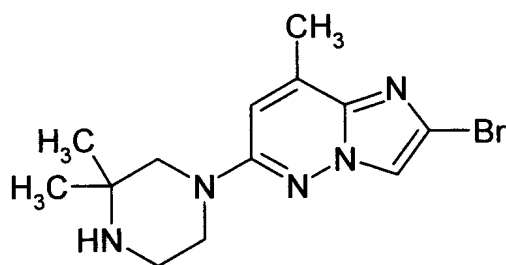
鎔、6-胺基-3-氯-1-乙氧基羰基甲基-5-甲基塔吡啶-1-鎔之混合物(30/70)及82 g (286 mmol)三溴氧化磷加熱1小時。在冷卻後，於0℃下分離壁上沈積之固體且將混合物傾倒入500 ml水中。隨後藉由添加氨水鹼化水相，且在攪拌1小時後，將產物溶解於氯仿中。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥且在低壓下濃縮，得到22 g褐色固體。隨後藉由在450 g矽膠管柱上用二氯甲烷洗脫之層析純化固體，得到5.0 g呈白色粉末形式之含有2,6-二溴-8-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶的2-溴-6-氯-8-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶(41/59)。

^1H NMR (CDCl_3): 7.80 (s, 1H); 6.85及7.00 (s及s, 1H); 2.55 (s, 3H)。

繼續用二氯甲烷、甲醇及氨水(90/10/1)之混合進行洗脫，得到15.2 g呈粉色粉末形式之含有2,6-二溴-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶之2-溴-6-氯/溴-7-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶。

^1H NMR (CDCl_3): 7.95 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 2.55 (s, 3H)。

步驟2.4. 2-溴-6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶



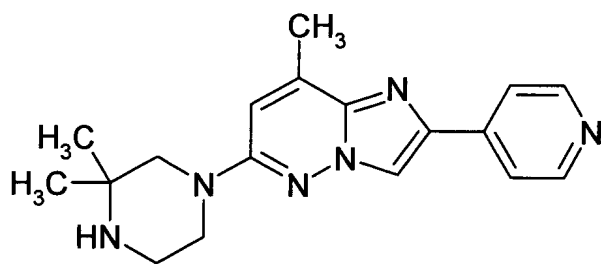
於150℃下在密封管中將4.95 g (約20 mmol)含有2,6-二溴-8-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶之2-溴-6-氯-8-甲基咪唑并

[1,2-*b*]嗒咩、2.5 g (22 mmol) 2,2-二甲基哌咩及2.8 ml三乙胺存於60 ml戊醇中之混合物加熱3天。在冷卻後，將反應介質傾倒入1 N氫氯酸水溶液中。用乙酸乙酯洗滌水相且隨後用氨水溶液進行鹼化，且用二氯甲烷萃取產物。經硫酸鈉乾燥有機相並在低壓下蒸發出溶劑。藉由在80 g矽膠管柱上用二氯甲烷、甲醇及氨水(95/65/0.5)之混合物洗脫純化所得灰棕色固體，得到4.6 g呈白色粉末形式之2-溴-6-(3,3-二甲基哌咩-1-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩。

m.p.: 139-141°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.65 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.60 (s, 3H); 1.25 (s, 6H) ppm。

步驟2.5. 6-(3,3-二甲基哌咩-1-基)-8-甲基-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩

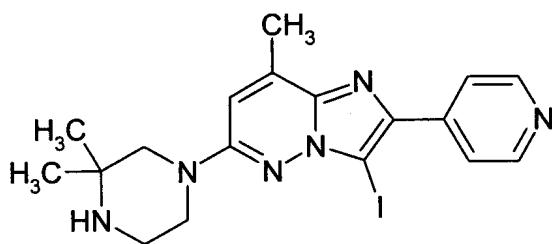


在用氫脫氣後，向存於100 ml四氫呋喃與水(9/1)之混合物中的4.64 g (14.3 mmol) 2-溴-6-(3,3-二甲基哌咩-1-基)-8-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒咩及2.5 g (17 mmol)(4-吡啶基)硼酸(CAS 1692-15-5)之混合物中添加14 g (43 mmol)碳酸鈉及1.05 g (1.29 mmol) 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈣(II)與二氯甲烷錯合物($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。在回流下攪拌8

小時後，將反應介質傾倒入1 N氫氯酸水溶液中。用乙酸乙酯洗滌水相且隨後用氨水溶液進行鹼化，且用二氯甲烷萃取產物。經硫酸鈉乾燥有機相並在低壓下蒸發出溶劑。藉由在120 g矽膠管柱上用二氯甲烷、甲醇及氨水(95/65/0.5)之混合物洗脫的層析純化所得黑色油，得到3.1 g呈油形式之6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.70 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 7.85 (d, 2H); 6.70 (s, 1H); 3.55 (m, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.15 (m, 2H); 2.70 (s, 3H); 1.30 (s, 6H) ppm。

步驟2.6. 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-碘-8-甲基-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



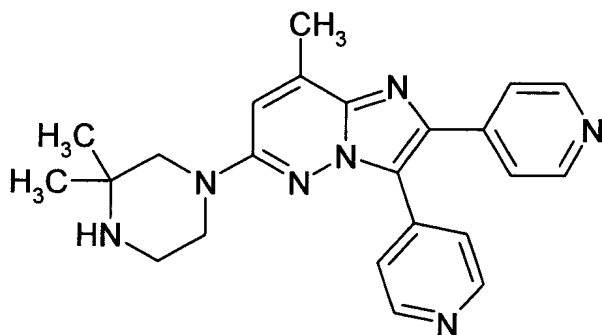
於室溫下向3.13 g (9.71 mmol) 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡存於80 ml二氯甲烷中之溶液中添加19.4 ml (19.4 mmol)存於二氯甲烷中之1 M氯化碘溶液。在反應2小時後，將溶液傾倒入150 ml水中並藉由添加碳酸氫鈉進行鹼化，且藉由逐份添加硫代硫酸鈉漂白所得混合物。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥並在低壓下濃縮，得到褐色油，藉由在120 g矽膠管柱上用二氯甲烷、甲醇及氨水(90/10/1)之混合物洗脫的層析對其進行

純化，得到3.35 g呈灰棕色固體形式之6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-碘-8-甲基-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉。

m.p.: 153-155°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.75 (d, 2H); 8.15 (d, 2H); 6.75 (s, 1H); 3.70 (m, 2H); 3.40 (s, 2H); 3.20 (m, 2H); 2.70 (s, 3H); 1.30 (s, 6H) ppm。

步驟2.7. 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉



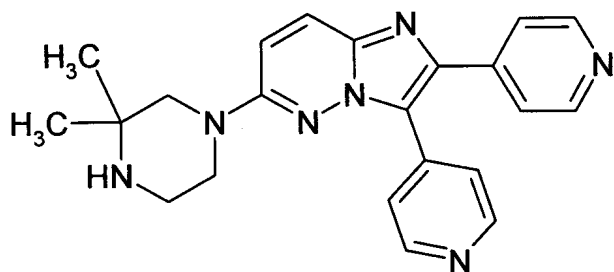
在用氫脫氣後，向存於15 ml四氫呋喃與水(9/1)之混合物中的0.40 g (0.89 mmol) 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-碘-8-甲基-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉及0.155 g (1.07 mmol)(4-吡啶基)硼酸(CAS 1692-15-5)之混合物中添加0.87 g (2.7 mmol)碳酸鉍及0.057 g (0.08 mmol) 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈹(II)與二氯甲烷錯合物($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - CAS 851232-71-8)。在反應18小時後，將反應介質傾倒入150 ml水中並用二氯甲烷萃取產物。經硫酸鈉乾燥有機相並在低壓下蒸發出溶劑。藉由在40 g矽膠管柱上用二氯甲烷、甲醇及氨水(95/65/0.5)之混合物洗脫的層析純化所得黑色油，在自乙腈重結晶、過濾出並乾燥後得到0.039 g呈

灰棕色粉末形式之6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-8-甲基-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

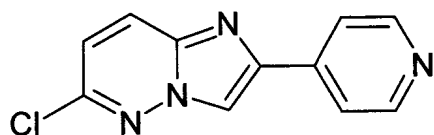
m.p.=211-213°C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.70 (d, 2H); 8.60 (d, 2H); 7.60 (m, 4H); 6.75 (s, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.25 (s, 2H); 3.05 (m, 2H); 2.70 (s, 3H); 1.20 (s, 6H) ppm。

實例3(化合物12): 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



步驟3.1. 6-氯-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡

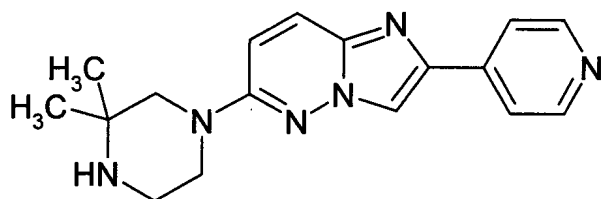


於140°C下藉由微波將3.80 g (28.1 mmol) 3-胺基-6-氯嗒吡及5.00 g (17.8 mmol) 2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮氫溴酸鹽存於50 ml乙醇中之混合物加熱50分鐘。在冷卻後，在低壓下蒸發出溶劑且將殘留物吸收於飽和碳酸氫鈉水溶液中。藉由過濾分離出固體，用水洗滌且隨後在矽膠管柱上用二氯甲烷及甲醇之混合物(95/5)洗脫而進行層析，得到1.97 g呈黃色粉末形式之6-氯-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

LC/MS: $M+H^+=231$

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.71 (dd, 2H); 8.33 (d, 1H); 7.93 (dd, 1H); 7.82 (dd, 2H); 7.11 (d, 1H)。

步驟 3.2. 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉

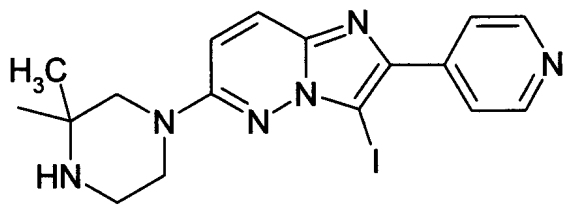


於 150°C 下在微波爐中將 1.95 g (8.45 mmol) 6-氯-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉及 2.4 g (21 mmol) 2,2-二甲基哌啶之混合物加熱 13 小時。隨後冷卻介質且在低壓下蒸發出溶劑。藉由在矽膠管柱上用二氯甲烷及 1 M 存於甲醇中之氨溶液的混合物 (95/5) 洗脫對所得橙色油進行層析，得到 1.63 g 呈黃色發泡體形式之 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉。

LC/MS: $M+H^+=309$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.67 (d, 1H); 8.57 (dd, 2H); 7.86 (m, 3H); 7.23 (d, 1H); 3.41 (m, 2H); 3.25 (s, 2H); 3.17 (d, 1H); 2.84 (m, 2H); 1.95 (bs, 1H); 1.07 (s, 6H)。

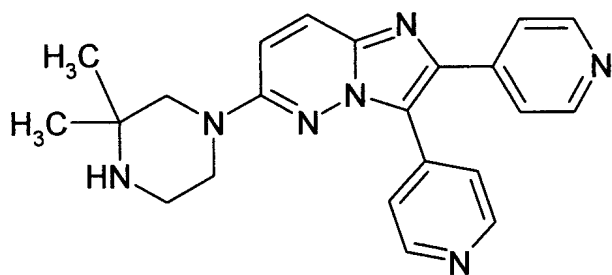
步驟 3.3. 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-碘-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉



向 1.37 g (4.45 mmol) 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡存於 20 ml 氯仿中之溶液中添加 1.80 g (11.1 mmol) 一氯化碘存於 5 ml 甲醇中之溶液。將所得懸浮液攪拌 2 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，之後逐份添加硫代硫酸鈉直至反應介質呈黃色為止。藉由過濾分離出固體並風乾，得到 1.95 g 呈黃色粉末形式之產物 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-碘-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.0 (bs, 2H); 8.70 (d, 2H); 8.10 (d, 2H); 8.00 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 3.85 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 1.40 (s, 6H)。

步驟 3.4. 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,3-雙(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



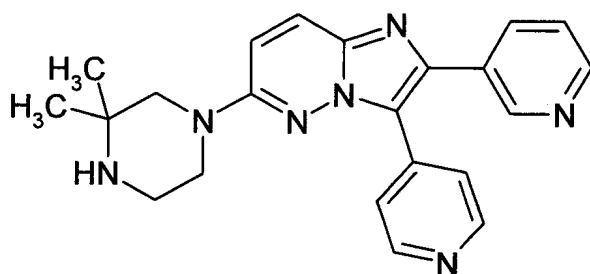
在脫氣後，於 105°C 下在微波爐中將存於 4 ml 1,4-二噁烷及水(75/2)之混合物中的 0.28 g (0.55 mmol) 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-碘-2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡、0.095 g (0.77 mmol) (吡啶-4-基)硼酸、0.89 g (2.7 mmol) 碳酸鉍

及 45 mg (0.055 mmol) 1,1'-雙(二苯基膦基二茂鐵)二氯鈀(II)與二氯甲烷錯合物($\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ - CAS 851232-71-8)之混合物加熱30分鐘。在冷卻後，用二氯甲烷稀釋混合物並用水洗滌。隨後經硫酸鎂乾燥有機相並過濾，且蒸發出溶劑。在矽膠上用1 M氬溶液存於甲醇及二氯甲烷之混合物中的混合物(3/97)洗脫對所得油進行層析，得到0.070 g黃色粉末。

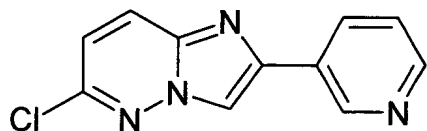
LC/MS: $\text{M}+\text{H}^+=386$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.70 (d, 2H); 8.54 (d, 2H); 7.96 (d, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.51 (d, 2H); 7.34 (d, 1H); 3.45-3.10 (m, 4H); 2.83 (m, 2H); 1.05 (6H)。

實例4(化合物3): 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉



步驟4.1. 6-氯-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉



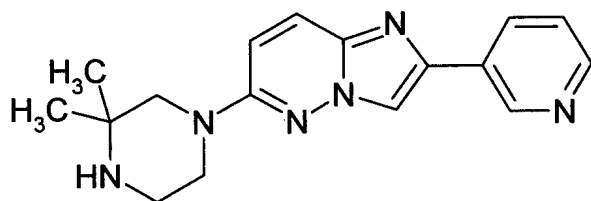
於140℃下藉由微波將2.80 g (11.9 mmol) 3-胺基-6-氯嗒啉、3.69 g (13.2 mmol) 2-溴-1-(吡啶-3-基)乙酮氫溴酸鹽及3.7 ml (26 mmol)三乙胺存於45 ml乙醇中之懸浮液加熱

50分鐘。在冷卻後，在低壓下蒸發出溶劑且藉由在120 g 矽膠管柱上用二氯甲烷及甲醇之混合物(95/5)洗脫的層析來純化殘留物，在庚烷中研磨、過濾出並在低壓下乾燥後得到0.77 g呈灰棕色粉末形式之產物。

LC/MS: $M+H^+=231$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 9.25 (s, 1H); 9.00 (s, 1H); 8.60 (d, 1H); 8.40 (dt, 1H); 8.25 (d, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H)。

步驟4.2. 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



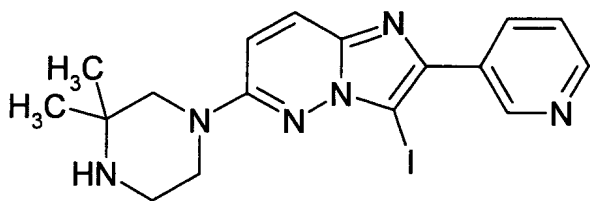
於150°C下在微波爐中將0.77 g (3.3 mmol) 6-氯-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及1.1 g (9.6 mmol) 2,2-二甲基哌啶存於7 ml乙醇中之混合物加熱13小時。隨後冷卻介質且在低壓下蒸發出溶劑。藉由在矽膠管柱上用二氯甲烷及存於甲醇中之1 M氨溶液的混合物(97/3)洗脫對所得橙色油進行層析，得到0.89 g呈黃色粉末形式之6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

LC/MS: $M+H^+=309$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 9.14 (d, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.48 (d, 1H); 8.23 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.20 (d,

1H); 3.41 (t, 2H); 2.86 (t, 2H); 1.95 (bs, 2H); 1.08 (s, 6H)。

步驟4.3. 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-碘-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡

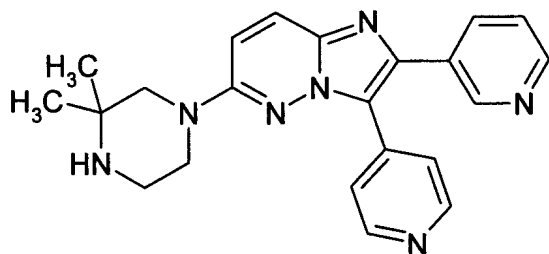


向 0.870 g (2.82 mmol) 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡存於 10 ml 氯仿中之溶液中添加 0.600 g (3.70 mmol) 一氯化碘存於 4 ml 甲醇中之溶液。隨後將橙色懸浮液攪拌 3 小時且在低壓下蒸發出溶劑，得到殘留物。隨後添加飽和碳酸氫鈉水溶液，之後逐份添加硫酸鈉直至反應混合物呈黃色為止。藉由過濾分離出固體並風乾，得到 0.90 g 呈灰棕色粉末形式之產物 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-碘-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

LC/MS: $M+H^+=435$

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.26 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 8.39 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.31 (d, 1H); 3.75-3.10 (m, 6H); 1.25 (s, 6H)。

步驟4.4. 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,3-雙(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡

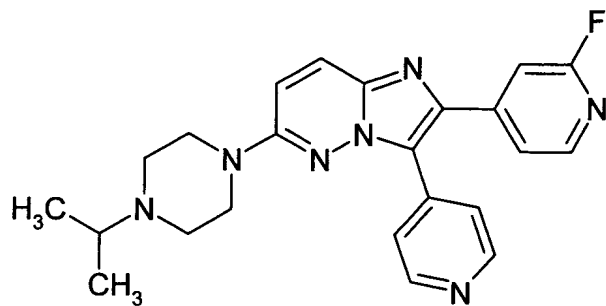


在脫氣後，於105℃下在微波爐中將存於6 ml 1,4-二噁烷及水(3/1)之混合物中的0.400 g (0.92 mmol) 6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-3-碘-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡、0.150 g (1.22 mmol)(吡啶-4-基)硼酸、0.89 g (2.7 mmol)碳酸鉍及75 mg (0.092 mmol) 1,1'-雙(二苯基膦基二茂鐵二氯鉀(II)與二氯甲烷錯合物($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$)之混合物加熱30分鐘。在冷卻後，用二氯甲烷稀釋混合物並用水洗滌。隨後經硫酸鎂乾燥有機相並過濾，且在低壓下蒸發出溶劑，得到綠色油。在25 g矽膠管柱上用1 M存於甲醇中之氯溶液及二氯甲烷之混合物(5/95)洗脫對所得油進行層析，得到0.170 g呈灰色粉末形式之6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,3-雙(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

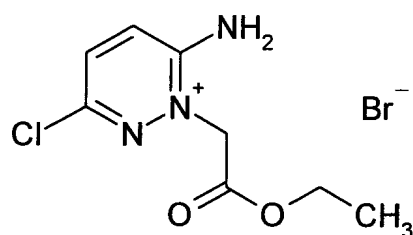
LC/MS: $\text{M}+\text{H}^+=386$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.70 (d, 1H); 8.67 (d, 2H); 8.52 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.58 (d, 2H); 7.41 (dd, 1H); 7.33 (d, 1H); 3.40 (t, 2H); 3.25 (s, 2H); 2.84 (t, 2H); 1.06 (s, 6H)。

實例5(化合物22): 2-(2-氯吡啶-4-基)-6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



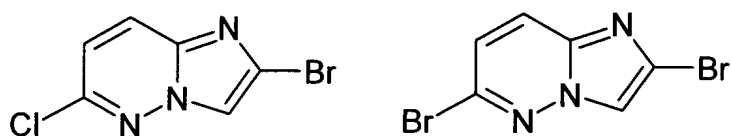
步驟 5.1. 6-胺基-3-氯-1-(乙氧基羰基甲基)塔吡-1-溴化鎬鹽



用 34.0 g (206 mmol) 溴乙酸乙酯處理 25.6 g (198 mmol) 3-胺基-6-氯塔吡存於 230 ml 熱乙醇中之混合物。在回流 24 小時後，冷卻混合物並藉由過濾分離出晶體。在乾燥後分離出 36.6 g 產物。藉由在低壓下蒸發出溶劑並自乙醇重結晶再分離出 7.1 g 產物。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.8 (寬信號, 1H); 9.4 (寬信號, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 5.3 (s, 1H); 4.1 (d, 2H); 1.2 (t, 3H) ppm。

步驟 5.2. 2-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]塔吡及 2,6-二溴咪唑并[1,2-*b*]塔吡

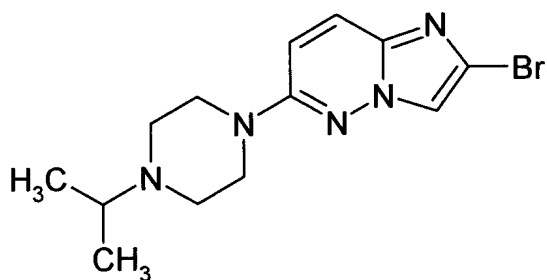


於 160°C 下將 20 g (65 mmol) 6-胺基-3-氯-1-(乙氧基羰基甲基)塔吡-1-溴化鎬鹽及 63 g 三溴氧化磷存於 50 ml 甲苯中之混合物加熱 3 小時。隨後將混合物傾倒於冰 (300 ml) 上。

在攪拌後，藉由過濾分離出固體且隨後藉由在120 g矽膠管柱上用存於二氯甲烷中之0-10%甲醇的混合物洗脫之層析對其進行純化。因而，獲得8.05 g兩種產物之混合物，且未經進一步純化即用於其餘合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.92 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.1 (d, 1H)

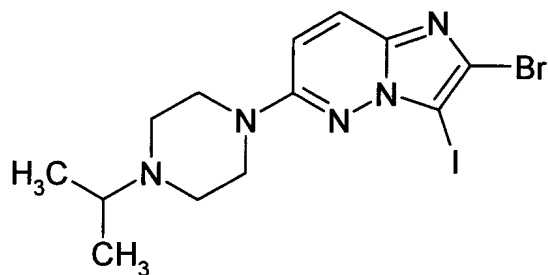
步驟5.3. 2-溴-6-(4-異丙基哌啶-1-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



於160℃下在密封管中將前述步驟中所得3.98 g (14.4 mmol) 2-溴-6-氯咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及2,6-二溴咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及3.7 g (28.5 mmol) 1-異丙基哌啶存於15 ml乙醇中的混合物在微波反應器中加熱8小時。用乙醇稀釋混合物且隨後過濾，得到2.49 g 2-溴-6-(4-異丙基哌啶-1-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H); 7.60 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.5 (m, 4H); 2.73 (m, 1H); 2.64 (m, 4H); 1.1 (d, 6H)

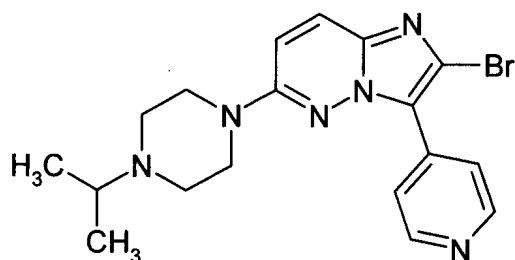
步驟5.4. 2-溴-3-碘-6-(4-異丙基哌啶-1-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



於0°C下向2.45 g (7.56 mmol) 2-溴-6-(4-異丙基哌啶-1-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡存於20 ml氯仿中之溶液中逐滴添加2.45 g (14.8 mmol)氯化碘存於2 ml甲醇中之溶液。將混合物於室溫下攪拌4小時。隨後將混合物與硫代硫酸鈉一起研磨。在15 g矽膠存在下在低壓下濃縮此混合物。在80 g矽膠管柱上沈積殘留物且藉由用存於二氯甲烷中之0-10%甲醇的梯度洗脫之層析對其進行純化，得到2.07 g呈橙色固體形式之2-溴-3-碘-6-(4-異丙基哌啶-1-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.5 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.55 (m, 4H); 3.19 (m, 4H), 3.17 (m, 1H); 1.32 (d, 6H)

步驟5.5. 2-溴-6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



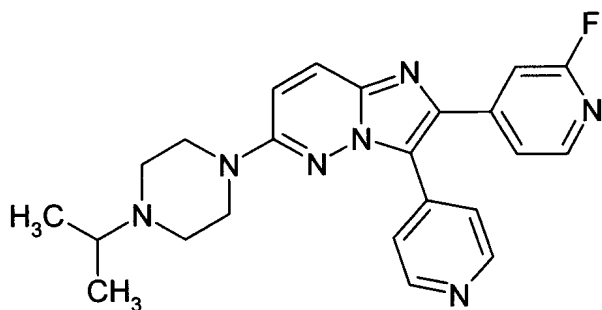
於110°C下在密封管中將0.059 g (0.12 mmol) 2-溴-3-碘-6-(4-異丙基哌啶-1-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡、3 mg (0.004 mmol) 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈹(CAS 72287-

26-4)、18 mg (0.15 mmol)吡啶-4-基硼酸(CAS 1692-15-5)、0.9 ml 2 M碳酸鈉水溶液及1.5 ml 1,4-二噁烷之混合物在微波爐中加熱30分鐘。添加1 ml飽和氯化鈉溶液及4 ml乙酸乙酯。在攪拌後，經由硫酸鈉柱濾出混合物。

在矽膠存在下蒸發出溶劑至乾燥。在4 g矽膠管柱上沈積所吸附殘留物且用存於二氯甲烷中0-6%甲醇及1%氨水的梯度進行稀釋，得到8.5 mg 2-溴-6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.74 (d, 2H); 7.94 (d, 2H); 7.7 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 3.5 (m, 4H); 2.75 (m, 1H); 2.65 (m, 4H); 1.10 (d, 6H)。

步驟5.6. 2-(2-氟吡啶-4-基)-6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉



於120°C下在密封管中將2.65 g (6.6 mmol) 2-溴-6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉、0.46 g (0.65 mmol) 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(CAS 72287-26-4)、1.12 g (9.10 mmol)吡啶-4-基硼酸(CAS 169215-15-5)及15 ml 2 M碳酸鈉水溶液存於25 ml 1,4-二噁烷中之混合物加熱20分鐘。再添加0.237 g (2.7 mmol)吡啶-4-基硼酸並於110

℃下將反應混合物加熱30分鐘。隨後用水稀釋反應介質並用乙酸乙酯萃取產物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相且隨後經硫酸鈉乾燥。在低壓下除去溶劑並將殘留物吸附於矽膠上。藉由在80 g矽膠管柱上用存於二氯甲烷中之0-10%甲醇的梯度洗脫層析對產物進行純化，在自異丙醇重結晶後得到1.85 g 2-(2-氟吡啶-4-基)-6-(4-異丙基哌啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉。

m.p.=196-198℃

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.74 (d, 2H); 8.15 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.39 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 3.50 (m, 4H); 2.76 (m, 1H); 2.62 (m, 4H); 1.08 (d, 6H)。

下表1闡釋本發明許多化合物之化學結構及物理性質。

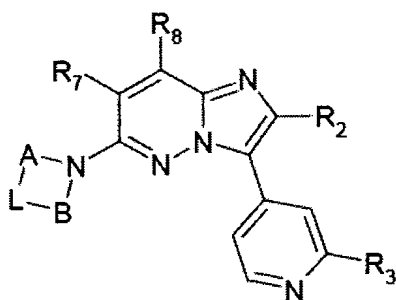
在此表中：

- 「m.p. °C」行指示產物之熔點，以攝氏度表示。
「N.D.」意指熔點未測定，
- 「 $[\alpha]_D$ 」行指示表中化合物於589 nm波長處之旋光性的分析結果；括號中所指示溶劑對應於用於量測旋光性(以表示)之溶劑，且字母「c」指示溶劑濃度，以g/100 ml表示。「N.A.」意指旋光性量測不適用，
- 「m/z」行指示藉由質譜分析產物所觀測到之分子離子($\text{M}+\text{H}^+$)，所述質譜係藉由在Agilent LC-MSD Trap型機器上以正ESI模式實施之LC-MS(液相層析聯合質譜)、或使用DCI-NH₃技術將MS(質譜)直接引入Autospec M (EBE)機器上或使用電子碰撞技術直接引入Waters GCT型機器上來實

施。

- 「CH₃-」意指甲基，
- 「CH₃OH」意指甲醇，
- 「DMSO」意指二甲亞碸。

表 1



編號	-N-A-L-B-	R ₇	R ₈	R ₂	R ₃	m.p. °C	m/z (M+H ⁺)	[α] _D (°) (溶劑濃度，以 g/100 ml表示)
1	(3 <i>S</i>)-3-甲基哌啶-1-基	H	H	吡啶-3-基	H	196-202	372	+9.0 (CH ₃ OH; 0.535)
2	(3 <i>S</i>)-3-甲基哌啶-1-基	H	H	吡啶-3-基	CH ₃	129-130	386	-2.2 (CH ₃ OH; 0.37)
3	3,3-二甲基哌啶-1-基	H	H	吡啶-3-基	H	169-171	386	N.A.
4	4-異丙基哌啶-1-基	H	H	吡啶-3-基	H	139-148	400	N.A.
5	4-異丙基哌啶-1-基	H	H	吡啶-3-基	CH ₃	63-65	414	N.A.
6	(3 <i>S</i>)-3-甲基哌啶-1-基	H	H	5-氟吡啶-3-基	H	172-173	390	+8.2 (CH ₃ OH; 0.51)
7	(3 <i>S</i>)-3-甲基哌啶-1-基	H	H	5-氟吡啶-3-基	CH ₃	147-148	404	-3.5 (CH ₃ OH; 0.54)
8	4-異丙基哌啶-1-基	H	H	5-氟吡啶-3-基	H	171-182	418	N.A.
9	4-異丙基哌啶-1-基	H	H	5-甲基吡啶-3-基	CH ₃	142-147	428	N.A.
10	哌啶-1-基	H	H	吡啶-4-基	H	183-189	358	N.A.
11	(3 <i>S</i>)-3-甲基哌啶-1-基	H	H	吡啶-4-基	CH ₃	55-58	386	未測定
12	3,3-二甲基哌啶-1-基	H	H	吡啶-4-基	H	149-152	386	N.A.

編號	-N-A-L-B-	R ₇	R ₈	R ₂	R ₃	m.p. °C	m/z (M+H ⁺)	[α] _D (°) (溶劑濃度，以 g/100 ml表示)
13	3,3-二甲基哌啶-1-基	H	H	吡啶-4-基	CH ₃	185-187	400	N.A.
14	3,3-二甲基哌啶-1-基	H	CH ₃	吡啶-4-基	H	211-213	400	N.A.
15	(3 <i>R</i>)-3-異丙基哌啶-1-基	H	H	吡啶-4-基	H	189-191	400	+2.9 (DMSO; 0.847)
16	4-異丙基哌啶-1-基	H	H	吡啶-4-基	H	66-68	400	N.A.
17	4-異丙基哌啶-1-基	H	H	吡啶-4-基	CH ₃	195-196	414	N.A.
18	(順式)-5-甲基六 氫吡咯并[3,4- <i>c</i>] 吡咯-2(1 <i>H</i>)-基	H	H	吡啶-4-基	H	189-196	398	N.A.
19	4-吡咯啶-1-基六 氫吡啶-1-基	H	H	吡啶-4-基	H	187-189	426	N.A.
20	(3 <i>S</i>)-3-甲基哌啶-1-基	H	H	2-氟吡啶-4-基	H	150-152	390	+8.2 (CH ₃ OH; 0.51)
21	(3 <i>S</i>)-3-甲基哌啶-1-基	H	H	2-氟吡啶-4-基	CH ₃	128-135	404	-0.9 (CH ₃ OH; 0.53)
22	4-異丙基哌啶-1-基	H	H	2-氟吡啶-4-基	H	196-198	418	N.A.
23	4-異丙基哌啶-1-基	H	H	2-氟吡啶-4-基	CH ₃	129-130	432	N.A.

生物實例

可根據文獻 US 2005/0 131 012 中所述程序評價本發明化合物抑制酪蛋白被酪蛋白激酶 1 ε 及 δ 磷酸化之能力。

用於篩選 CK1 ε 抑制劑之 ATP-³³P 的濾板分析：

在活體外使用酪蛋白分析經由 ATP-³³P 之過濾量測該等化合物抑制酪蛋白被酶酪蛋白激酶 1 ε (CK1 ε) 磷酸化的作用。

酪蛋白激酶 1 ε (0.58 mg/ml) 係經由根據彼等熟習此項技術者熟知之方法實施的發酵及純化製程獲得，或亦可自 Invitrogen Corporation™ (人類 CK1 ε) 獲得。

以5個不同濃度測試化合物以便產生 IC_{50} 值，亦即化合物能夠抑制酶活性達50%之濃度，或另一選擇為於10微莫耳濃度下之抑制百分比。

藉由將10、1、0.1、0.01或0.001 μM 濃度之5 μL 本發明化合物溶液置於不同孔中製備「U」形底Falcon板。

藉由將存於DMSO中之10 mM濃度的儲存溶液稀釋於測試緩衝液(Tris 50 mM (pH 7.5)、 $MgCl_2$ 10 M、DTT 2 mM及EGTA 1 mM)中製備本發明化合物於該等不同濃度下之溶液。其後，添加5 μL 去磷酸化酪蛋白至0.2 $\mu g/\mu L$ 之最終濃度，添加20 μL CK1 ϵ 至3 $ng/\mu L$ 之最終濃度，且添加20 μL ATP- ^{33}P 至混合有冷ATP之0.02 $\mu Ci/\mu L$ 的最終濃度(最終10 μM -約 2×10^6 CPM/孔)。最終總測試體積/孔等於50 μL 。

旋轉上文所提及「U」形底Falcon[®]測試板，且隨後在室溫下培育2小時。2小時後，藉由添加65 μL 於測試緩衝液中製備之冷ATP的冰冷溶液(2 mM)終止反應。

隨後，將100 μL 反應混合物自「U」形底Falcon[®]板轉移至Millipore[®] MAPH濾板中，該濾板用25 μL 冰冷的100% TCA預浸漬。

輕輕攪拌Millipore MAPH濾板且將其於室溫下靜置至少30分鐘以使蛋白質沉澱。

30分鐘後，依序用 2×150 μL 20% TCA、 2×150 μL 10% TCA及 2×150 μL 5% TCA洗滌濾板並過濾(總共洗滌6次/板/900 μL /孔)。

使該等板在室溫下乾燥過夜。其後，每孔添加40 μL

Microscint-20 Packard®閃爍液體且以滲漏密封方式將板密合。隨後，在TopCount NXT Packard®閃爍計數器中量測由各孔發射之放射性達2分鐘，其中量測CPM/孔之值。

測定各濃度測試化合物抑制酶磷酸化受質(酪蛋白)之能力的百分比。使用該等表示為百分比之抑制數據計算各化合物與對照相比之IC₅₀值。

在此測試系統中，動力學研究測定ATP之K_M值為21 μM。

下表2給出本發明許多化合物抑制酪蛋白激酶1 ε之磷酸化的IC₅₀值。

表 2

化合物編號	CK1 ε IC ₅₀ (nM)
3	106-193
12	55-267
13	89-472

在該等條件下，本發明最有活性之化合物具有介於1 nM與2 μM之間之IC₅₀值(抑制酪蛋白激酶1 ε之酶活性的50%之濃度)。

可使用FRET(螢光共振能量傳遞)螢光測試藉助「Z'Lyte™激酶分析套組」(參見PV3670；Invitrogen Corporation™)根據製造商之說明書評價本發明化合物抑制酪蛋白被酪蛋白激酶1 ε及δ磷酸化之能力。

所用酪蛋白激酶CK1係自Invitrogen公司獲得(人類CK1 ε PV3500及人類CK1 δ PV3665)。

在增大濃度之本發明化合物存在下、在ATP存在下由酪

蛋白激酶1 ϵ 或 δ 去磷酸化在兩端均用螢光團供電子基團(香豆素)及螢光團受體基團(螢光素)(構成FRET系統)標記之肽受質。

用位點特異性蛋白酶處理該混合物，該蛋白酶可特異性切割受質肽以形成兩個具有大螢光發射比之螢光片段。

因而，觀測到之螢光與本發明產物抑制受質肽被酪蛋白激酶1 ϵ 或酪蛋白激酶1 δ 磷酸化之能力有關。

對酪蛋白激酶1 ϵ 而言，將本發明化合物自稀釋於含有50 mM HEPS (pH 7.5)、1 mM EGTA、0.01% Brij-35、10 mM $MgCl_2$ 之緩衝液中的DMSO中之10 mM儲存溶液開始以不同濃度稀釋且對酪蛋白激酶1 δ 而言補充有Trizma鹼(50 mM)(pH 8.0)及 NaN_3 (最終濃度為0.01%)。

於2 μM 之最終濃度下實施自Invitrogen Corporation™獲得之受質肽SER/THR 11的磷酸化。ATP濃度係 K_M 之4倍，酪蛋白激酶1 ϵ 之此值係2 μM 且酪蛋白激酶1 δ 之此值係4 μM 。

量測445及 520 nm波長處之發射螢光(於400 nm處激發)。

下表3給出本發明許多化合物抑制酪蛋白激酶1 δ 之磷酸化的 IC_{50} 值。

表 3

化合物編號	CK1 δ IC_{50} (nM)
12	358-382
13	107
22	287

在該等條件下，本發明最有活性之化合物具有介於1 nM與2 μ M間之IC₅₀值(抑制酪蛋白激酶1 δ 之酶活性的50%之濃度)。

因而，發現本發明化合物具有對酪蛋白激酶1 ϵ 或酪蛋白激酶1 δ 之抑制活性。

晝夜節律細胞分析之實驗方案

Mper1-luc Rat-1 (P2C4)成纖維細胞培養物係藉由每3至4天(約10-20%匯合)將培養物在150 cm²脫氣聚苯乙烯組織培養燒瓶(Falcon[®] 35-5001號)上分開製得並於37°C下及在5% CO₂下將其維持於生長培養基[EMEM (Cellgro 10-010-CV號)；10%胎牛血清(FBS；Gibco 16000-044號)；及50 I.U./mL青黴素-鏈黴素(Cellgro 30-001-C1號)]中。

將如上文所述於30-50%匯合下自Rat-1成纖維細胞培養物獲得之細胞共轉染至含有用於穩定轉染之爭光黴素(zeocin)抗性選擇標記及由啟動子mPer-1控制之螢光素酶報告基因的載體。24至48小時後，在96孔板上分開培養物並將其於補充有50-100 μ g/mL爭光黴素(Invitrogen[®] 45-0430號)之生長培養基中維持10-14天。藉由向生長培養基中添加100 μ M螢光素(Promega[®] #E1603[®])並藉由在TopCount[®]閃爍計數器(Packard型號C384V00)上分析螢光素酶活性評價爭光黴素抗性穩定轉染子之報告子表現。使表現爭光黴素抗性及由mPer1控制之螢光素酶活性的Rat-1細胞純系與50%馬血清[HS(Gibco[®] 16050-122號)]血清休克同步且評價晝夜節律報告子之活性。選擇成纖維細胞

Mper1-luc Rat-1之P2C4純系以測試化合物。

將根據上述方案獲得之40-50%匯合的Mper1-luc Rat-1 (P2C4)成纖維細胞鋪於96孔不透明組織培養板(Perkin Elmer® 6005680號)上。將培養物維持於補充有100 µg/mL 爭光黴素(Invitrogen 45-0430號)之生長培養基中直至其達到100%匯合(48-72小時)。隨後，於37°C下及於5% CO₂下使培養物與100 µL同步化培養基[EMEM (Cellgro 10-010-CV號)；100 I.U./mL青黴素-鏈黴素(Cellgro 30-001-C1號)；50% HS(Gibco 16050-122號)]同步化2小時。在同步化後，於室溫下用100 µL EMEM(Cellgro 10-010-CV號)沖洗培養物10分鐘。在沖洗後，用300 µL不依賴CO₂之培養基[CO₂I (Gibco 18045-088號)；2 mM L-麩胺鹽胺(Cellgro 25-005-C1號)；100 U.I./mL青黴素-鏈黴素(Cellgro 30-001-C1號)；100 µM螢光素(Promega E 1603號)]替代培養基。將用於測試晝夜節律作用之本發明化合物以0.3%(最終濃度)添加至DMSO中之不依賴CO₂的培養基中。立刻以滲漏密封方式利用TopSeal-A®膜(Packard 6005185號)使培養物密合且將其轉移用以螢光素酶活性量測。

在同步化後，於37°C下將測試板維持於組織培養爐(Forma Scientific型號3914)中。藉由在TopCount閃爍計數器(Packard型號C384V00)上量測相對光發射估計活體內螢光素酶活性。

藉由經幾天測定相對光發射最小值間之間隔或藉由傅裏葉(Fourier)轉換實施週期分析。在晝夜節律週期範圍內兩

種方法產生實質上相同之週期估計值。功率係以 $EC \Delta (t+1 \text{ h})$ 給出，其表示為誘發1小時週期延長之有效微莫耳濃度。藉由在XLfit™軟體中將雙曲線調節成以週期(y軸)隨測試化合物濃度(x軸)而變化表示之數據來分析數據，且自此曲線內插 $EC \Delta (t+1 \text{ h})$ 。

下表4給出本發明許多化合物之 $EC \Delta (t+1 \text{ h})$ 。

表 4

化合物編號	$EC \Delta (t+1 \text{ h})(\text{nM})$
10	658
20	17-398
22	6-273

在該等條件下，本發明最有活性之化合物具有介於1 nM與2 μM 間之 $EC \Delta (t+1 \text{ h})$ 值(誘發1小時週期延長之有效微莫耳濃度)。

作為本發明標的物之化合物藉由抑制酶CK1 ϵ 及/或CK1 δ 可調節晝夜節律週期性，且可用於治療晝夜節律病症。

本發明化合物尤其可用於製備供預防或治療睡眠障礙、晝夜節律障礙(例如，尤其是彼等由時差或倒班工作造成者)之藥劑。

在睡眠障礙中，尤其顯著者係原發性睡眠障礙(例如，睡眠異常(例如，原發性失眠症)、深眠狀態、嗜眠症(例如，過度嗜睡)、發作性睡病、與睡眠呼吸暫停有關之睡眠障礙、與晝夜節律有關之睡眠障礙及其他非特異性睡眠異常)、與醫療/精神障礙相關之睡眠障礙。

作為本發明標的物之化合物亦可產生晝夜節律相移且此

一性質可用於在情緒障礙情形下臨床上有效之潛在單一療法或組合療法的背景中。

在情緒障礙中，尤其顯著者係抑鬱症(單向抑鬱)、雙相性精神障礙、由一般醫療抱怨造成之情緒障礙以及由藥物物質誘發之情緒障礙。

在雙相性精神障礙中，尤其顯著者係雙相性I型情緒障礙及雙相性II型性情緒障礙，尤其包括季節性情緒障礙。

作為本發明標的物之化合物(其調節晝夜節律週期性)可用於治療尤其由CRF分泌障礙造成之焦慮症及抑鬱症。

在抑鬱症中，尤其顯著者係重度抑鬱症、輕度抑鬱症及其他非特異性抑鬱症。

作為本發明標的物之化合物(其調節晝夜節律週期性)可用於製備供治療與諸如古柯鹼、嗎啡、尼古丁、酒精及大麻等物質濫用成癮有關之疾病的藥劑。

本發明化合物藉由抑制酪蛋白激酶1 ϵ 及/或酪蛋白激酶1 δ 可用於製備藥劑，尤其用於製備供預防或治療與tau蛋白之過磷酸化有關之疾病(尤其阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))的藥劑。

亦發現該等藥劑可用於療法，尤其治療或預防由細胞增生且具體而言腫瘤細胞增生造成或加劇之疾病。

作為腫瘤細胞增生抑制劑，該等化合物可用於預防及治療液體瘤(例如，白血病)、原發性及轉移性實體瘤、癌瘤及癌症，具體而言：乳癌；肺癌；小腸癌及結腸直腸癌；呼吸道癌、口咽癌及下嚥癌；食道癌；肝癌、胃癌、膽管

癌、膽囊癌、胰腺癌；泌尿道癌，包括腎癌、尿道上皮癌及膀胱癌；女性生殖道癌，包括子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌、絨膜癌及絨毛膜上皮癌；男性生殖道癌，包括前列腺癌、精囊癌、睪丸癌及生殖細胞腫瘤；內分泌腺癌，包括甲狀腺癌、腦垂體癌及腎上腺癌；皮膚癌，包括血管瘤、黑素瘤及肉瘤(包括卡波西氏(Kaposi's)肉瘤)；腦腫瘤、神經腫瘤、眼腫瘤、腦膜腫瘤，包括星形細胞瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、神經纖維瘤、神經母細胞瘤、神經鞘瘤及腦膜瘤；惡性造血腫瘤；白血病(急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL))綠色瘤、漿細胞瘤、T或B細胞白血病、何傑金氏(Non-Hodgkin's)淋巴瘤或非何傑金氏淋巴瘤、骨髓瘤及各種惡性血液病。

本發明化合物亦可用於製備藥劑，尤其用於製備供預防或治療炎症性疾病的藥劑，該等炎症性疾病尤其係(例如)中樞神經系統之炎症性疾病(例如，多發性硬化、腦炎、脊髓炎及腦脊髓炎)、及其他炎症性疾病(例如，血管病狀、動脈粥樣硬化、關節炎症、關節病及類風濕性關節炎)。

因而，本發明化合物可用於製備藥劑、具體而言抑制酪蛋白激酶1 ϵ 及/或酪蛋白激酶1 δ 之藥劑。

因而，根據其另一態樣，本發明之標的物係包含式(I)化合物、或其與醫藥上可接受之酸之加成鹽、或者式(I)化

物之水合物或溶劑合物的藥劑。

根據其另一態樣，本發明係關於包含本發明化合物作為活性成份之醫藥組合物。該等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種本發明化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物、以及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

該等賦形劑根據醫藥形式及期望投與模式選自彼等熟習此項技術者熟知之常用賦形劑。

在經口、舌下、皮下、肌內、靜脈內、外敷、局部、氣管內、鼻內、經皮或直腸投與之本發明醫藥組合物中，上述式(I)之活性成份或其可能之鹽、溶劑合物或水合物可作為與標準醫藥賦形劑之混合物以單位投與形式投與給人及動物以預防或治療上述病症或疾病。

適當之單位投與形式包括口服途徑形式(例如，錠劑、軟質或硬質明膠膠囊、粉劑、顆粒及口服溶液或懸浮液)、舌下、口腔、氣管內、眼內及鼻內投與形式、吸入形式、外敷、經皮、皮下、肌內或靜脈內投與形式、直腸投與形式及植入。對於外敷投與而言，本發明之化合物可以乳劑、凝膠劑、軟膏劑或洗劑形式使用。

舉例而言，呈錠劑形式之本發明化合物的單位投與形式可包含以下組份：

本發明化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
克斯卡美羅斯鈉鹽 (Croscarmellose sodium)	6.0 mg

玉米澱粉	15.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.25 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg

經由口服途徑，每天投與之活性成份的劑量可在0.1-20 mg/kg範圍內，以一或多劑量攝取。

可存在其中更高或更低劑量亦適宜之特殊情形；此等劑量未超出本發明之範圍。根據常用實踐，適合每一患者之劑量由執業醫師根據投與模式及該患者之體重及反應而定。

根據其另一態樣，本發明亦係關於一種治療上述病狀之方法，其包含投與給患者有效劑量之本發明化合物、或其醫藥上可接受之鹽或水合物或溶劑合物。

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：098143412

※申請日：98.12.17

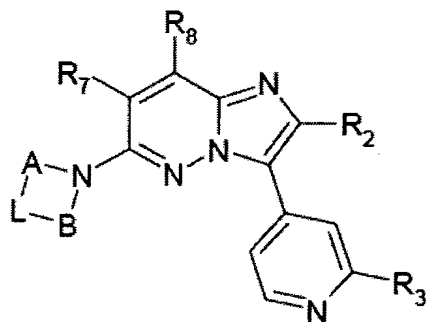
※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/5025 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

6-環胺基-2,3-二吡啶咪唑并[1,2-*b*]-嗒咩衍生物、其製備及治療用途
6-CYCLOAMINO-2,3-DIPYRIDYLIMIDAZO[1,2-*b*]-PYRIDAZINE
DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種6-環胺基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩衍生物，其對應於通式(I)



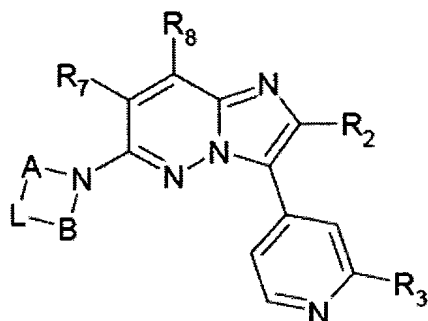
其中

R_2 代表視情況經一或多個選自鹵素原子及基團 C_{1-6} -烷基之取代基取代的吡啶基； R_3 代表氫原子或基團 C_{1-3} -烷基； A 代表視情況經一個或兩個基團 R_a 取代之基團 C_{1-7} -伸烷基； B 代表視情況經基團 R_b 取代之基團 C_{1-7} -伸烷基； L 代表視情況經基團 R_c 或 R_d 取代之氮原子、或經一個基團 R_{e1} 及一個基團 R_d 或兩個基團 R_{e2} 取代之碳原子；

本發明亦係關於其製備方法及其治療用途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to 6-cycloamino-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrid-4-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine derivatives, corresponding to the general formula (I)



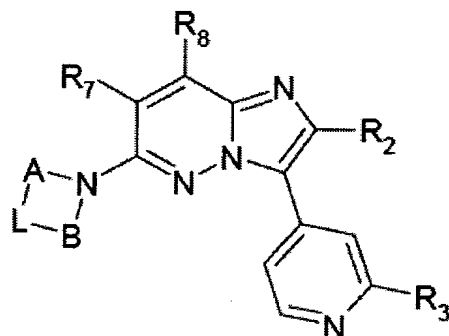
in which

R_2 represents a pyridyl group optionally substituted with one or more substituents chosen from halogen atoms and groups C_{1-6} -alkyl; R_3 represents a hydrogen atom or a group C_{1-3} -alkyl; A represents a group C_{1-7} -alkylene optionally substituted with one or two groups R_a ; B represents a group C_{1-7} -alkylene optionally substituted with a group R_b ; L represents either a nitrogen atom optionally substituted with a group R_c or R_d , or a carbon atom substituted with a group R_{e1} and a group R_d or two groups R_{e2} ;

Preparation process therefor and therapeutic use thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)之化合物



其中：

R_2 代表吡啶基，其視情況經一或多個選自鹵素原子及基團 C_{1-6} -烷基之取代基取代；

R_3 代表氫原子或基團 C_{1-3} -烷基；

A代表基團 C_{1-7} -伸烷基，其視情況經一個或兩個基團 R_a 取代；

B代表基團 C_{1-7} -伸烷基，其視情況經基團 R_b 取代；

L代表視情況經基團 R_c 或 R_d 取代之氮原子、或經一個基團 R_{e1} 及一個基團 R_d 或兩個基團 R_{e2} 取代之碳原子；

A及B之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 R_f 取代；

R_a 、 R_b 及 R_c 係如下定義：

兩個基團 R_a 可一起形成基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_b 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_b 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_d 代表選自氫原子及基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -

環烷基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷硫基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-氟烷基、苄基、C₁₋₆-酯基或羥基-C₁₋₆-烷基之基團；

R_{e1}代表基團-NR₄R₅或視情況包含氧原子之環狀單胺，該環狀單胺視情況經一或多個選自氟原子及基團C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基或羥基之取代基取代；

兩個R_{e2}與其所附接之碳原子形成視情況包含氧原子之環狀單胺，此環狀單胺視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團R_f取代；

R_f代表基團C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基、羥基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-氟烷基或苄基；

R₄及R₅彼此獨立地代表氫原子或基團C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-環烷基或C₃₋₇-環烷基-C₁₋₆-烷基；

R₇及R₈彼此獨立地代表氫原子或基團C₁₋₆-烷基；

其呈鹼形式或酸加成鹽形式。

2. 如請求項1之通式(I)化合物，其特徵在於：

L代表視情況經基團R_c或R_d取代之氮原子、或經一個基團R_{e1}及一個基團R_d取代之碳原子。

3. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其特徵在於：

R₂代表吡啶基，其視情況經一或多個選自氟及甲基之取代基取代。

4. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其特徵在於：

R₇及R₈代表氫原子或基團C₁₋₆-烷基。

5. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其特徵在於：

A代表基團C₁₋₇-伸烷基，其視情況經一個或兩個基團R_a取代；

B代表基團C₁₋₇-伸烷基，其視情況經基團R_b取代；

L代表氮原子，其視情況經基團R_c或R_d取代；

A及B之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團R_f取代；

R_a、R_b及R_c係如下定義：

兩個基團R_a可一起形成基團C₁₋₆-伸烷基；

R_a及R_b可一起形成鍵或基團C₁₋₆-伸烷基；

R_a及R_c可一起形成鍵或基團C₁₋₆-伸烷基；

R_b及R_c可一起形成鍵或基團C₁₋₆-伸烷基；

R_d代表選自氮原子及基團C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷硫基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-氟烷基、苄基、C₁₋₆-鹼基或羥基-C₁₋₆-烷基之基團；

R_f代表基團C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基、羥基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-氟烷基或苄基。

6. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其特徵在於：

A代表基團C₁₋₇-伸烷基，其視情況經一個或兩個基團R_a取代；

B代表基團C₁₋₇-伸烷基，其視情況經基團R_b取代；

L代表碳原子，其視情況經一個基團R_{e1}及一個基團R_d

取代；

A及B之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 R_f 取代；

R_a 、 R_b 及 R_c 係如下定義：

兩個基團 R_a 可一起形成基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_b 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_a 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_b 及 R_c 可一起形成鍵或基團 C_{1-6} -伸烷基；

R_d 代表選自氫原子及基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷硫基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基、苄基、 C_{1-6} -酯基或羥基- C_{1-6} -烷基之基團；

R_{e1} 代表基團-NR₄R₅或視情況包含氧原子之環狀單胺，該環狀單胺視情況經一或多個選自氟原子及基團 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基或羥基之取代基取代；

R_f 代表基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、羥基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基或苄基；

R_4 及 R_5 彼此獨立地代表氫原子或基團 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基或 C_{3-7} -環烷基- C_{1-6} -烷基。

7. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其特徵在於：

由-N-A-L-B-形成之環狀胺代表(3S)-3-甲基哌啶-1-基、3,3-二甲基哌啶-1-基、4-異丙基哌啶-1-基、哌啶-1-基、(3R)-3-異丙基哌啶-1-基、(順式)-5-甲基六氫吡咯并

[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基或4-吡咯啉-1-基六氫吡啶-1-基；

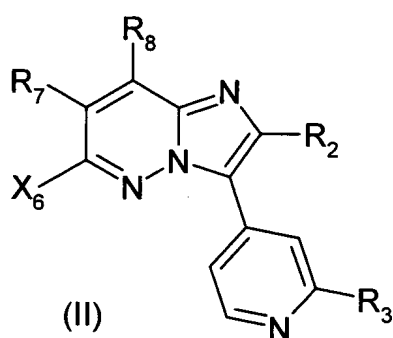
R_2 代表吡啶基，其視情況經一或多個選自氟及甲基之取代基取代；

R_3 代表氫原子或甲基；

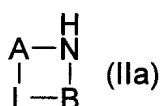
R_7 及 R_8 代表氫原子或甲基；

其呈鹼形式或酸加成鹽形式。

8. 一種製備如請求項1之通式(I)化合物的方法，其特徵在於使通式(II)之化合物，

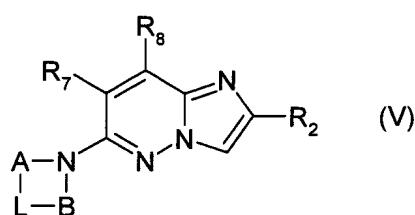


其中 R_2 、 R_3 、 R_7 及 R_8 係如請求項1中所定義且 X_6 代表鹵素；與通式(III)之胺反應



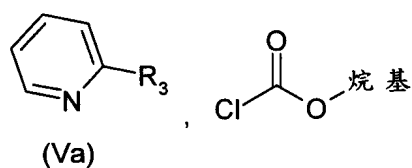
其中A、L及B係如請求項1中所定義。

9. 一種製備如請求項1之通式(I)化合物的方法，其特徵在於使通式(V)之化合物，



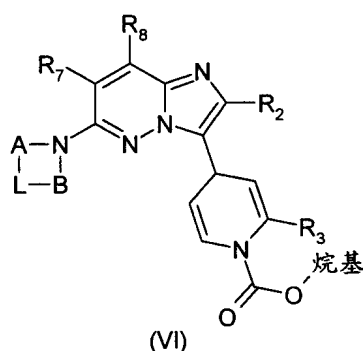
其中A、L、B、 R_2 、 R_7 及 R_8 係如請求項1所定義；與通式

(Va)之吡啶衍生物



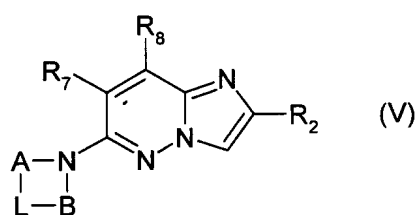
其中 R_3 係如請求項1所定義；

及氯甲酸烷基酯之混合物反應，其中烷基代表 C_{1-6} -烷基，以獲得通式(VI)之化合物

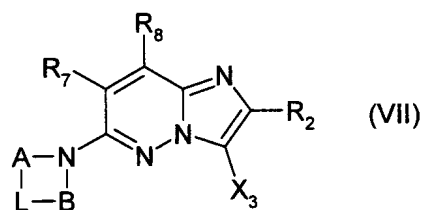


其中A、L、B、 R_2 、 R_3 、 R_7 及 R_8 係如請求項1所定義；隨後使用鄰-四氯苯醌氧化該通式(VI)之化合物。

10. 一種製備如請求項1之通式(I)化合物的方法，其特徵在於使通式(V)之化合物，

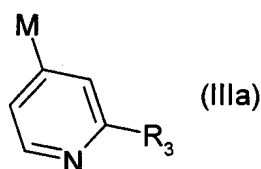


其中A、L、B、 R_2 、 R_7 及 R_8 係如請求項1所定義；根據芳族溴化或碘化反應進行反應，獲得通式(VII)之化合物



其中 A、L、B、R₂、R₇及 R₈係如請求項 1 所定義且 X₃代表溴或碘原子，

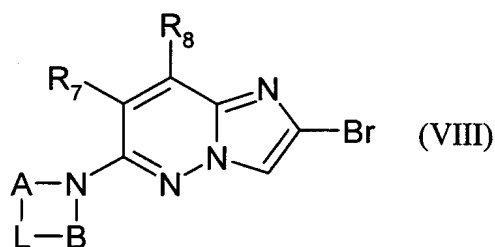
且特徵在於在該所得通式 (VII) 之化合物與通式 (IIIa) 之吡啶衍生物之間進行金屬催化偶合反應



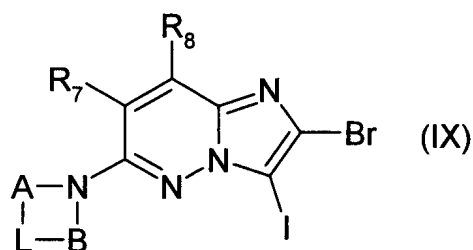
其中 R₃係如請求項 1 中所定義且 M 代表三烷基甲錫烷基或二羥基氧硼基或二烷氧基氧硼基。

11. 一種製備如請求項 1 之通式 (I) 化合物的方法，其特徵在於：

a) 使通式 (VIII) 之化合物

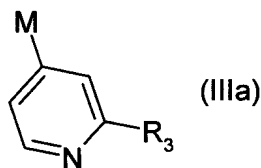


其中 A、L、B、R₇及 R₈係如請求項 1 所定義；根據芳族碘化反應進行反應，獲得通式 (IX) 之化合物

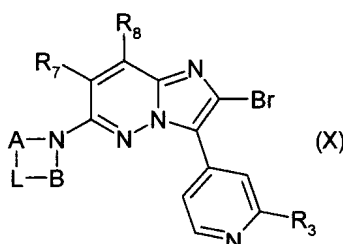


其中 A、L、B、R₇及 R₈係如請求項 1 所定義；

b) 使a)中所得該通式(IX)之化合物與通式(IIIa)之化合物反應



其中R₃係如請求項1所定義且M代表三烷基甲錫烷基或二羥基氧硼基或二烷氧基氧硼基，以獲得通式(X)之化合物



其中A、L、B、R₃、R₇及R₈係如請求項1所定義；

c) 使b)中所得該通式(X)之化合物與通式(Xa)之化合物在觸媒存在下反應



其中R₂係如請求項1所定義且M代表三烷基甲錫烷基或二羥基氧硼基或二烷氧基氧硼基。

12. 一種藥劑，其特徵在於其包含如請求項1至7中任一項之式(I)化合物，該式(I)化合物呈鹼形式或醫藥上可接受之酸的加成鹽形式。
13. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含如請求項1至7中任一項之式(I)化合物(其係呈鹼形式或醫藥上可接受之酸的加成鹽形式)及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

14. 一種如請求項1至7中任一項之通式(I)化合物的用途，其用於製備供預防或治療以下疾病用之藥劑：睡眠障礙或晝夜節律障礙、情緒感障礙、焦慮症及抑鬱症、與物質濫用成癮相關之疾病、與tau蛋白之過磷酸化有關之疾病、由細胞增生造成或加劇之疾病或炎症性疾病。

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：

