



(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 201033209 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21) 申請案號：098140839

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 30 日

(51) Int. Cl. :

C07D487/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P25/20 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30) 優先權：2008/12/01 法國 0806723

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

法國

(72) 發明人：派可得 克里斯多夫 PACAUD, CHRISTOPHE (FR)；皮區 佛德瑞克 (FR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 78 頁

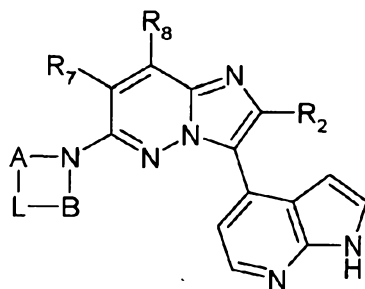
(54) 名稱

6-環胺基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡衍生物、其製備及其治療用途

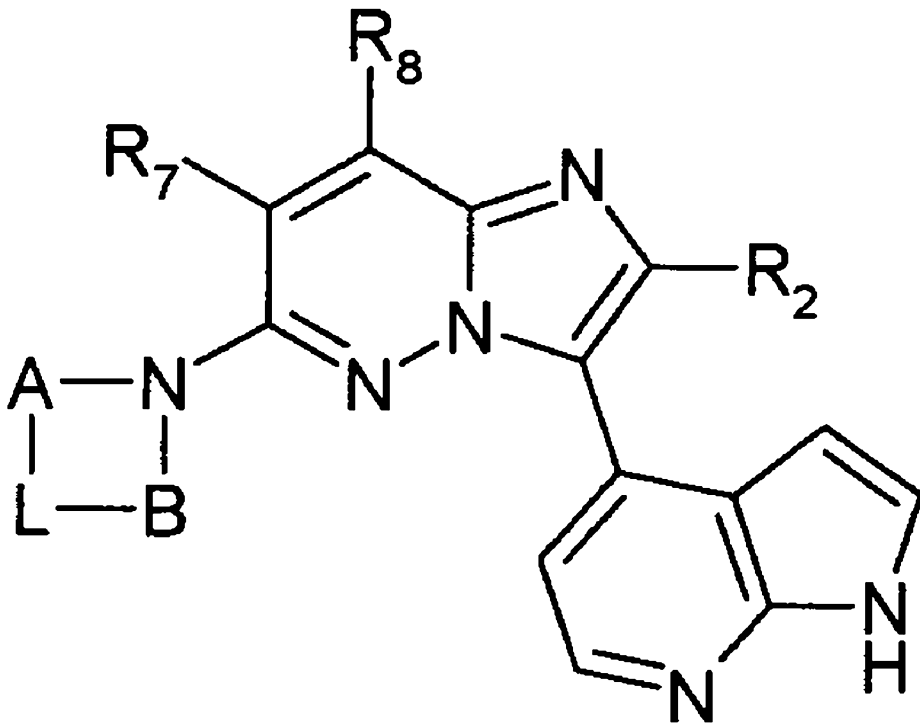
6-CYCLOAMINO-3-(1H-PYRROLO[2,3-B]PYRIDIN-4-YL)IMIDAZO[1,2-B]PYRIDAZINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57) 摘要

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



其中 R₂ 表示視情況經一或多個鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 氟烷基、C₁₋₆ 氟烷氧基及-CN 基團取代之芳基，或 R₂ 表示選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、C₃₋₇ 環烷基或 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基之基團；A 表示 C₁₋₇ 伸烷基；B 表示 C₁₋₇ 伸烷基；L 表示視情況經 R_c 或 R_d 基團取代之氮原子，或經一個 R_{e1} 基團及一個 R_d 基團或兩個 R_{e2} 基團取代之碳原子；A 及 B 之碳原子視情況經一或多個 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同。本發明亦係關於其製備方法及治療用途。





(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 201033209 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21) 申請案號：098140839

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 30 日

(51) Int. Cl. :

C07D487/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P25/20 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30) 優先權：2008/12/01 法國 0806723

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

法國

(72) 發明人：派可得 克里斯多夫 PACAUD, CHRISTOPHE (FR)；皮區 佛德瑞克 (FR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 78 頁

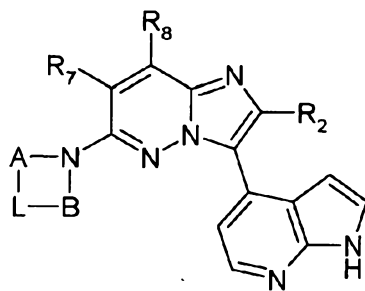
(54) 名稱

6-環胺基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡衍生物、其製備及其治療用途

6-CYCLOAMINO-3-(1H-PYRROLO[2,3-B]PYRIDIN-4-YL)IMIDAZO[1,2-B]PYRIDAZINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57) 摘要

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



其中 R₂ 表示視情況經一或多個鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 氟烷基、C₁₋₆ 氟烷氧基及-CN 基團取代之芳基，或 R₂ 表示選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、C₃₋₇ 環烷基或 C₃₋₇ 環烷基-C₁₋₆ 烷基之基團；A 表示 C₁₋₇ 伸烷基；B 表示 C₁₋₇ 伸烷基；L 表示視情況經 R_c 或 R_d 基團取代之氮原子，或經一個 R_{e1} 基團及一個 R_d 基團或兩個 R_{e2} 基團取代之碳原子；A 及 B 之碳原子視情況經一或多個 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同。本發明亦係關於其製備方法及治療用途。

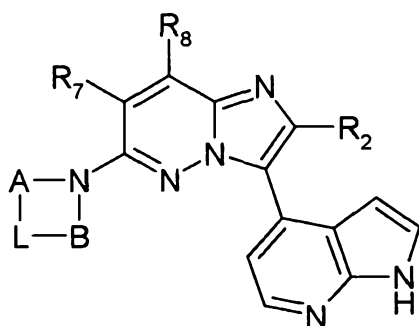
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於6-環胺基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啉衍生物，其製備及其在治療或預防涉及酪蛋白激酶1 ϵ 及/或酪蛋白激酶1 δ 之疾病中的治療用途。

【發明內容】

本發明之一標的為對應於通式(I)之化合物，



其中：

- R₂表示視情況經一或多個選自鹵素原子及C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆氟烷基、C₁₋₆氟烷氧基及-CN基團之取代基取代之芳基或R₂表示C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基、C₃₋₇環烷基或C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基；
 - A表示視情況經一或兩個R_a基團取代之C₁₋₇伸烷基；
 - B表示視情況經R_b基團取代之C₁₋₇伸烷基；
 - L表示視情況經R_c或R_d基團取代之氮原子，或經一個R_{e1}基團及一個R_d基團或兩個R_{e2}基團取代之碳原子；
- A及B之碳原子視情況經一或多個R_f基團取代，該一或多個R_f基團可彼此相同或不同；

- R_a 、 R_b 及 R_c 經定義使得：

兩個 R_a 基團可共同形成 C_{1-6} 伸烷基；

R_a 及 R_b 可共同形成一鍵或 C_{1-6} 伸烷基；

R_a 及 R_c 可共同形成一鍵或 C_{1-6} 伸烷基；

R_b 及 R_c 可共同形成一鍵或 C_{1-6} 伸烷基；

- R_d 表示選自氫原子及 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基或苯甲基之基團；

- R_{e1} 表示- NR_4R_5 基團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 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及羥基之取代基取代；

- 兩個 R_{e2} 基團與帶有該兩個 R_{e2} 基團之碳原子共同形成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 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同；

- R_f 表示 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、苯基或苯甲基；

- R_4 及 R_5 彼此獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基；且

- R_7 及 R_8 彼此獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基。

式(I)化合物可包含一或多個不對稱碳原子。其可因此以對映異構體或非對映異構體形式存在。此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)形成本發

明之部分。

式(I)化合物可以鹼或與酸形成之加成鹽的形式存在。該等加成鹽形成本發明之部分。此等鹽宜由醫藥學上可接受之酸製備，但有效用於(例如)純化及分離式(I)之化合物的其他酸之鹽亦形成本發明之部分。

式(I)化合物亦可以水合物或溶劑合物之形式存在，亦即，呈與一或多個水分子或與溶劑締合或組合之形式。該等水合物及溶劑合物亦形成本發明之部分。

在本發明之上下文中，使用以下定義：

- C_{t-z} (其中t及z可為1至7之間的值)為可能含有t至z個碳原子之碳基鏈，例如 C_{1-7} 為可含有1至7個碳原子之碳基鏈；
- 烷基為直鏈或支鏈、飽和脂族基團；例如， C_{1-7} 烷基表示具有1至7個碳原子之直鏈或支鏈碳基鏈，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基或庚基；
- 伸烷基為直鏈或支鏈、飽和二價烷基，例如 C_{1-6} 伸烷基表示具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈二價碳基鏈，例如亞甲基、伸乙基、1-甲基伸乙基、伸丙基或伸丁基；
- 環烷基為環狀烷基，例如 C_{3-7} 環烷基表示具有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；
- 羥基為-OH基團；
- -CN為腈基；

- 環狀單胺為視情況橋接或稠合之飽和環狀或多環狀碳基鏈，其包含一個氮原子；
舉例而言，由N、A、L及B形成之視情況包含氧原子之環狀單胺尤其可提及氮丙啶、吡啶啉、吡咯啉、哌啶、氮呋、嗎啉、高哌啶、十氫喹啉、十氫異喹啉、氮雜雙環庚烷、氮雜雙環辛烷、氮雜雙環壬烷、氮雜側氧基(oxo)雙環庚烷及氮雜側氧基雙環辛烷；
- 羥烷基為一個氮原子經羥基取代之烷基；
- 烷氧基為-O-烷基；
- 烷硫基為-S-烷基；
- 氟烷基為一或多個氮原子經氟原子取代之烷基；
- 氟烷氧基為一或多個氮原子經氟原子取代之烷氧基；
- 鹵素原子為氟、氯、溴或碘原子；
- 芳基為含有6至10個碳原子之單環或雙環芳族基團。舉例而言，芳基可提及苯基或萘基。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第一組化合物由R₂表示視情況經一或多個鹵素原子或C₁₋₆烷基或C₁₋₆氟烷基取代之苯基的化合物構成；

A、L、B、R₇及R₈係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第二組化合物由R₂表示視情況經一或多個氟原子取代之苯基的化合物構成；

A、L、B、R₇及R₈係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第三組化合物為

由 R_2 表示 3-氟苯基或 4-氟苯基之化合物構成；

A、L、B、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第四組化合物由 R_2 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基之化合物構成；

A、L、B、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第五組化合物由 R_2 表示甲基之化合物構成；

A、L、B、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第六組化合物由 R_7 及 R_8 彼此獨立地表示氫原子或甲基之化合物構成；

A、L、B 及 R_2 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第七組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- A 表示視情況經一或兩個 R_a 基團取代之 C_{1-7} 伸烷基；
- B 表示視情況經 R_b 基團取代之 C_{1-7} 伸烷基；
- L 表示視情況經 R_c 或 R_d 基團取代之氫原子；

A 及 B 之碳原子視情況經一或多個 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同；

- 兩個 R_a 基團可共同形成 C_{1-6} 伸烷基；
- R_a 及 R_b 可共同形成一鍵或 C_{1-6} 伸烷基；
- R_a 及 R_c 可共同形成一鍵或 C_{1-6} 伸烷基；
- R_b 及 R_c 可共同形成一鍵或 C_{1-6} 伸烷基；
- R_d 表示選自氫原子及 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷

- 基-C₁₋₆烷基、羥基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷硫基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基或苯甲基之基團；且
- R_f表示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氟烷基或苯基；
 - R_a、R_b、R_c、R₂、R₇及R₈係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第八組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- 由-N-A-L-B-形成之環狀胺表示視情況經一或多個甲基、異丙基、仲丁基、苯基、苯甲基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥甲基丙基或羥甲基丁基取代之哌嗪基、二氮雜雙環庚基、六氮吡咯并吡咯基或八氮吡咯并吡啶基；
- R₂、R₇及R₈係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第九組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- 由-N-A-L-B-形成之環狀胺表示(R)-3-甲基哌嗪-1-基、3,3-二甲基哌嗪-1-基、(順)-3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-異丙基哌嗪-1-基、6,9-二氮雜螺[4.5]癸-9-基、3-苯基哌嗪-1-基、4-苯甲基哌嗪-1-基、3-羥甲基哌嗪-1-基、4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基、(R)-4-(2-羥丙基)哌嗪-1-基、(S)-4-(2-羥丙基)哌嗪-1-基、4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)哌嗪-1-基、4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基、4-(3-羥基-3-甲基丁基)哌嗪-1-基、(R)-3-苯基哌嗪-1-基、(S)-3-苯基哌嗪-1-基、4-苯甲基哌嗪-1-基、(順)-5-甲基六氮

吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基、(順)-5-(2-羥乙基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基、(4*aR*,7*aR*)-1-甲基八氫-6*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6-基、(4*aS*,7*aS*)-1-甲基八氫-6*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6-基或(1*S*,4*S*)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；

- R_2 、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- A表示視情況經一或兩個 R_a 基團取代之 C_{1-7} 伸烷基；
- B表示視情況經 R_b 基團取代之 C_{1-7} 伸烷基；
- L表示視情況經兩個 R_{e2} 基團取代之碳原子；

A及B之碳原子視情況經一或多個 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同；

- 兩個 R_{e2} 基團與帶有該兩個 R_{e2} 基團之碳原子共同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 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同；且

- R_f 表示 C_{1-6} 烷基；
- R_a 、 R_b 、 R_2 、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十一組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

由-N-A-L-B-形成之環狀胺表示二氮雜螺十一基；

R_2 、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十二組化合物

由滿足以下條件之化合物構成：

由 -N-A-L-B- 形成之環狀胺表示 2,9-二氮雜螺 [5.5] 十一碳 -9-基；

R_2 、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十三組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- A表示 C_{1-7} 伸烷基；
- B表示 C_{1-7} 伸烷基；
- L表示經一個 R_{e1} 基團及一個 R_d 基團取代之碳原子；
- R_d 表示氫原子；
- R_{e1} 表示 $-NR_4R_5$ 基團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 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同；且
- R_f 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} -烷基；
- R_2 、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十四組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- A表示 $-C_2H_4-$ 基團；
- B表示 $-C_2H_4-$ 基團；
- L表示經一個 R_{e1} 基團及一個 R_d 基團取代之碳原子；
- R_d 表示氫原子；且
- R_{e1} 表示吡咯啉基；
- R_2 、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十五組化合物

由滿足以下條件之化合物構成：

- 由 -N-A-L-B- 形成之環狀胺表示 4-(吡咯啉-1-基)哌啉-1-基；
- R_2 、 R_7 及 R_8 係如上所定義。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十六組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- R_2 表示甲基；
- 由 -N-A-L-B- 形成之環狀胺表示 (3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基、3,3-二甲基哌嗪-1-基、(順)-3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-異丙基哌嗪-1-基或 (順)-5-甲基六氫吡咯并 [3,4-*c*] 吡咯-2(1*H*)-基；且
- R_7 及 R_8 表示氫原子。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十七組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- R_2 表示 3-氟苯基或 4-氟苯基；
- 由 -N-A-L-B- 形成之環狀胺表示 (*R*)-3-甲基哌嗪-1-基、3,3-二甲基哌嗪-1-基、(順)-3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-異丙基哌嗪-1-基、6,9-二氫雜螺 [4.5] 癸-9-基、3-苯基哌嗪-1-基、4-苯甲基哌嗪-1-基、3-羥甲基哌嗪-1-基、4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基、(*R*)-4-(2-羥丙基)哌嗪-1-基、(*S*)-4-(2-羥丙基)哌嗪-1-基、4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)哌嗪-1-基、4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基、4-(3-羥基-3-甲基丁基)哌嗪-1-基、(*R*)-3-苯基哌嗪-1-基、(*S*)-3-苯基哌嗪-1-基、4-苯甲基哌嗪-1-基、(順)-5-甲基六氫

吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基、(順)-5-(2-羥乙基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基、(4*aR*,7*aR*)-1-甲基八氫-6*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6-基、(4*aS*,7*aS*)-1-甲基八氫-6*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6-基或(1*S*,4*S*)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基；且

- R₇及R₈彼此獨立地表示氫原子或甲基。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十八組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- R₂表示4-氟苯基；
- 由-N-A-L-B-形成之環狀胺表示2,9-二氮雜螺[5.5]十一碳-9-基；且
- R₇及R₈表示氫原子。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，第十九組化合物由滿足以下條件之化合物構成：

- R₂表示4-氟苯基；
- 由-N-A-L-B-形成之環狀胺表示4-(吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基；
- R₇及R₈表示氫原子。

在為本發明之標的之通式(I)化合物中，可尤其提及以下化合物：

1. 2-甲基-6-[(*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩；
2. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩及其三鹽酸鹽；

3. 6-[(*順*)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及其三鹽酸鹽；
4. 6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-2-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及其三鹽酸鹽；
5. 2-甲基-6-[(*順*)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及其三鹽酸鹽；
6. 2-(4-氟苯基)-6-[(*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
7. {4-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-2-基}甲醇；
8. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
9. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
10. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
11. 6-[(*順*)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
12. 2-{4-[2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}乙醇；
13. 2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}乙醇；
14. 2-(4-氟苯基)-6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-3-(1*H*-吡咯并

- [2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
15. 2-(4-氟苯基)-6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
16. (*R*)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇；
17. (*S*)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇；
18. 6-(6,9-二氮雜螺[4.5]癸-9-基)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
19. 2-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-1-醇；
20. 1-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-2-醇；
21. 1-{4-[2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-2-醇；
22. 1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-2-醇；

23. 4-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丁-2-醇；
24. (*R*)-2-(4-氟苯基)-6-[3-苯基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡及其三鹽酸鹽；
25. (*S*)-2-(4-氟苯基)-6-[3-苯基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡及其三鹽酸鹽；
26. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-[3-苯基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡；
27. 6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡；
28. (順)-2-(4-氟苯基)-6-(5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡；
29. (順)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-(5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡；
30. (順)-2-{5-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-6-基]六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基}乙醇；
31. (順)-2-{5-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-6-基]六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基}乙醇；
32. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-((4*aR*,7*aR*)-1-甲基八氫-6*H*-

吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；

33. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-((4*aS*,7*aS*)-1-甲基八氫-6*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；

34. 2-(4-氟苯基)-6-((1*S*,4*S*)-5-甲基-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；

35. 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]-2,9-二氫雜螺[5.5]十一烷；

36. 2-(4-氟苯基)-6-(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

本發明之另一標的為製備本發明之式(I)化合物之方法。

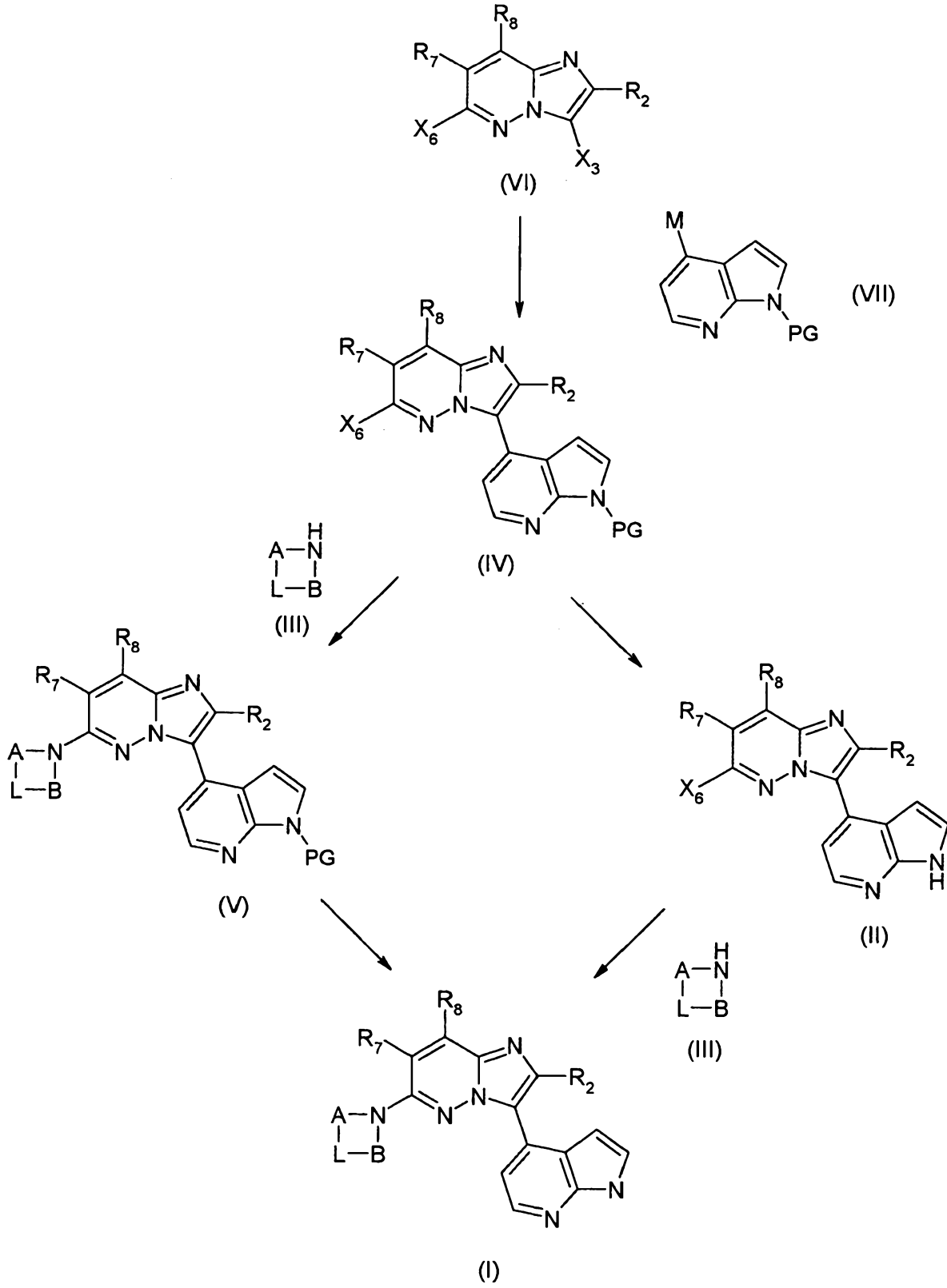
根據本發明，可根據以下流程1中描述之一般方法製備通式(I)化合物。

通常且如流程1中說明，藉由使用通式(III)之胺(其中A、L及B如先前定義)處理，可自通式(II)之(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物(其中R₂、R₇及R₈係如上所定義且X₆表示諸如鹵素之脫離基)製備通式(I)之6-環胺基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡衍生物(其中R₂、A、L、B、R₇及R₈係如上所定義)。可藉由在極性溶劑(諸如戊醇或二甲基亞砷)中加熱反應物來執行此反應。

可自通式(IV)之衍生物(其中R₂、X₆、R₇及R₈係如上所定

義且PG表示用於保護胺官能基之保護基(諸如磺酸酯基，例如甲苯磺酸酯基)或任何其他通常用於保護咪唑、吡咯或吲哚之基團(「Protective groups in organic chemistry」，T. W. Greene and P. G. M. Wuts，第二版，Wiley Interscience，第385-397頁))獲得如上所定義之通式(II)之(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒啉衍生物。接著經由脫除保護基反應轉化通式(IV)之衍生物，例如在PG表示苯或甲苯磺醯基時使用諸如氫氧化鈉之鹼處理。

流程 1



或者，亦可藉由通式(V)之(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啉衍生物(其中R₂、A、L、B、R₇、R₈及PG係如上所定義)脫除保護基，來製備通式(I)之6-環胺基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啉衍生物。接著經由脫除保護基反應，轉化通式(V)之衍生物，例如在PG表示苯或甲苯磺醯基時，使用諸如氫氧化鈉之鹼處理。

可使用通式(III)之胺(其中A、L及B為如先前所定義)處理如先前所定義之通式(IV)之衍生物，製得通式(V)之衍生物。可藉由在極性溶劑(諸如戊醇或二甲基亞砷)中加熱反應物來執行此反應。

可藉由通式(VI)之3-鹵咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啉衍生物(其中R₂、X₆、R₇及R₈係如上所定義且X₃表示溴或碘原子)與通式(VII)之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶衍生物(其中PG係如上所定義且M表示二羥基氧硼基或二烷氧基氧硼基，最通常為4,4,5,5-四甲基-1,3,3,2-二氧硼啉-2-基)之間，根據鈴木(Suzuki)條件進行金屬催化偶合來製備通式(IV)之(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啉衍生物(其中R₂、X₆、R₇、R₈及PG係如上所定義)。

藉由(例如)在諸如二噁烷及水之溶劑混合物中，於諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹之催化劑及諸如碳酸鈉之無機鹼存在下加熱，根據鈴木法(Suzuki method)進行偶合反應。

如上所定義之通式(VI)之3-鹵基-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡

啉-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啉衍生物及通式(VII)之1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啉衍生物為已知或可根據熟習此項技術者已知的方法製備。

可根據熟習此項技術者慣用之方法，藉由烷基化作用或還原胺化作用，分別自相應一級胺或二級胺製備通式(I)之6-環胺基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啉-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啉衍生物，其中由N、L、A及B形成之胺包含第二個二級胺或三級胺。

保護基

在某些情況下，可藉由保護基(例如，苯甲基或第三丁氧基羰基)在一級胺或二級胺官能基之合成期間保護N-A-L-B基團包含此一級胺或二級胺官能基之如上所定義之通式(I)或(V)之衍生物。

在根據熟習此項技術者已知的通常條件脫除保護基之補充步驟後，接著根據所描述過程獲得如上所定義之通式結構(I)之產物。

脫離基

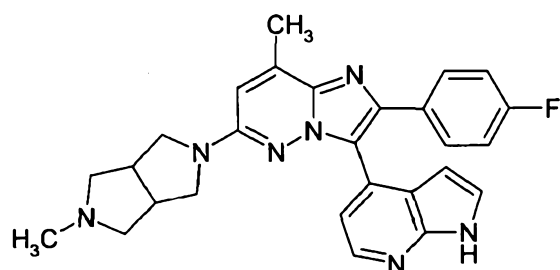
在前述內容中，措辭「脫離基」理解為意謂可藉由破壞異裂鍵(其中一對電子偏離)而易於自分子分解之基團。因此，舉例而言，在取代反應期間此基團可易於由另一基團置換。該等脫離基為(例如)鹵素或活化羰基，諸如甲磺醯基、甲苯磺醯基、三氟甲磺酸酯基、乙醯基等。脫離基之實例以及其製備之參考提供於「Advances in Organic Chemistry」，J.March，第3版，Wiley Interscience，第310-

316頁中。

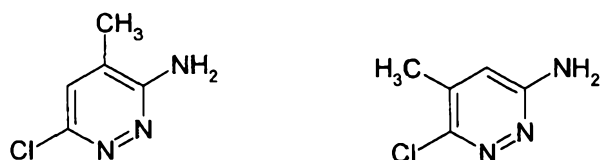
【實施方式】

以下實例描述根據本發明之某些化合物之製備。此等實例不為限制性的且僅服務以說明本發明。例示化合物之數目指代以下表1中提供之彼等化合物，其分別說明本發明之許多化合物之化學結構及物理性質。

實例1(第29號化合物)：(順)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-(5-甲基-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡



步驟1.1 6-氯-4-甲基嗒吡-3-基胺及6-氯-5-甲基嗒吡-3-基胺



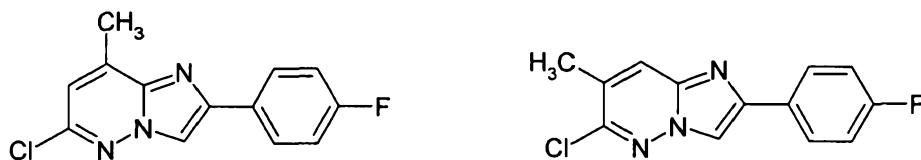
在鋼製反應器中10巴內壓力下將50.0 g(307 mmol)之3,6-二氯-4-甲基嗒吡於170 ml氨水(30%)中之混合物在120°C下加熱16小時。

冷卻反應器且將反應混合物傾入200 ml水中。藉由過濾分離所形成固體且在真空下乾燥，得到38.7 g混合物，其

含有約45%之6-氯-4-甲基嗒吡-3-基胺(CAS 64068-00-4)及55%之6-氯-5-甲基嗒吡-3-基胺(CAS 66346-87-0)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.20及6.75 (2s, 1H); (d, 0.55H); 4.9 (sl, 2H); 2.40及2.25 (2s, 3H) ppm。

步驟1.2 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡及6-氯-2-(4-氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡



將76 g(350 mmol)之2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(CAS 403-29-2)與步驟1.1中獲得之38.7 g(269 mmol)之6-氯-4-甲基嗒吡-3-基胺及6-氯-5-甲基嗒吡-3-基胺之混合物於500 ml正丁醇中之混合物在120°C下加熱18小時。

藉由在減壓下蒸發移除溶劑且將固體在丙酮中濕磨。冷卻後，藉由過濾分離固體。在減壓下濃縮濾液且在二乙醚中濕磨殘餘物。冷卻後，再次藉由過濾分離溶劑。合併兩批固體(75 g)且溶解於1 l水中。藉由添加氨水鹼化溶液且用氯仿萃取產物。經由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下蒸發溶劑，得到紅褐色固體。藉由矽膠管柱層析(2×800 g)(用二氯甲烷溶離)分離兩種異構體。在於異丙醚中濕磨、冷卻、過濾及乾燥後，獲得21.9 g米色固體狀之6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡。

MP: 210-212°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20 (s, 1H); 8.00 (dd, 2H); 7.25 (pt,

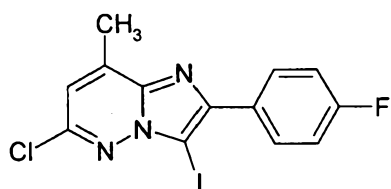
2H); 6.95 (s, 1H); 2.75 (s, 3H) ppm。

繼續使用 2% 甲醇於二氯甲烷中之混合物溶離，在於異丙醚中濕磨、冷卻、過濾及乾燥後得到 22.0 g 米色固體狀之 6-氯-2-(4-氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡。

MP: 196-198°C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.15 (s, 1H); 8.00 (dd, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.20 (pt, 2H); 2.55 (s, 3H) ppm。

步驟 1.3 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-碘-8-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡



將 20.4 g (126 mmol) 一氯化碘於 40 至 50 ml 甲醇中之溶液添加至 21.9 g (83.7 mmol) 之 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-咪唑并[1,2-b]嗒吡於 500 ml 氯仿中之懸浮液中。在環境溫度下攪拌 2 小時後，再添加 5.0 g (31 mmol) 一氯化碘於約 10 ml 甲醇中之溶液。

再攪拌 2 小時後，將溶液傾入 500 ml 碳酸氫鈉水溶液中且在劇烈攪拌下使用硫代硫酸鈉處理(分批添加)混合物直至混合物脫色(紅色至黃色)。

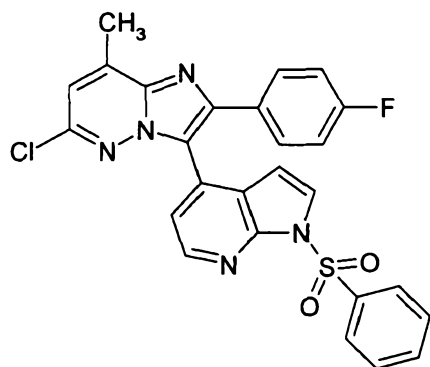
分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著在乙腈中濕磨所得固體，冷卻懸浮液且藉由過濾分離固體，得到 30.7 g 米色粉末狀之 6-氯-2-(4-氟苯

基)-3-碘-8-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

MP : 190-192°C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.05 (dd, 2H); 7.10 (pt, 2H); 6.90 (s, 1H); 2.65 (s, 3H) ppm。

步驟 1.4 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-[1-苯基磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



將 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈦(II)及二氯甲烷之 0.95 g(1.2 mmol)錯合物添加至 5.00 g(12.9 mmol)之 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-碘-8-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡、5.95 g(15.5 mmol)之 1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(CAS 942919-24-6)及 12.6 g(38.7 mmol)碳酸鈉於四氫呋喃及水(9/1)之 50 ml 混合物中之混合物(其先前已經在氫氣下脫氣)中。

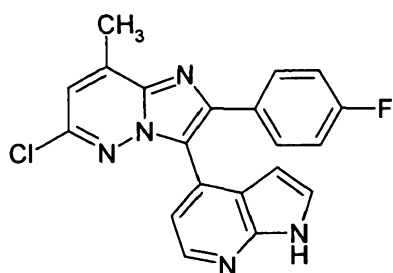
在回流下加熱混合物 18 小時，接著傾入 300 ml 水。用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著用矽膠管柱(200 g)層析(用二氯甲烷、甲醇及氨水(97/3/0.3)之混合物溶離)所得栗褐色固體，從而在於異丙醚中濕磨、冷卻、過濾及乾燥後得到

5.99 g 黃色粉末狀 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-[1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

MP : 226-228°C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.65 (d, 1H); 8.30 (d, 2H); 7.6 (m, 7H); 7.05 (m, 3H); 6.10 (d, 1H); 2.80 (s, 3H) ppm。

步驟 1.5 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡

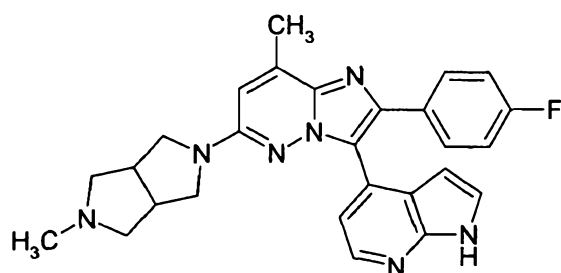


將 0.32 ml (1.9 mmol) 之氫氧化鈉之 6N 水溶液添加至 0.50 g (0.97 mmol) 之 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-[1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡於甲醇及幾毫升四氫呋喃之 10 ml 混合物中之懸浮液中。混合物逐漸變為均質且攪拌反應物 30 分鐘。用 100 ml 水稀釋反應介質且用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著用矽膠管柱 (35 g) 層析 (用二氯甲烷、甲醇及氨水 (95/5/0.5) 之混合物溶離) 所得橙色固體，從而在於異丙醚中濕磨、冷卻、過濾及乾燥後得到 0.293 g 黃色粉末狀 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

MP : 226-228°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.5 (s, 1H); 8.40 (d, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.2 (m, 1H); 6.9 (m, 3H); 5.90 (m, 1H); 2.70 (s, 3H) ppm。

步驟 1.6 (順)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-[(順)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



在密封管中將 0.29 g (0.77 mmol) 之 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡、0.12 g (0.92 mmol) 之 (順)-八氫-6*H*-2-甲基吡咯并[3,4-*c*]吡咯 (CAS 172739-03-6) 及 0.11 ml (0.77 mmol) 三乙胺於 4 ml 戊醇中之混合物在 150°C 下加熱 26 小時。

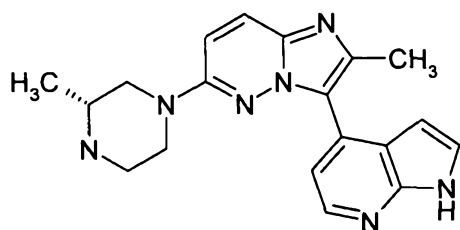
冷卻後，將反應混合物傾入 60 ml 之鹽酸之 1N 水溶液中且用乙酸乙酯洗滌溶液。接著藉由添加氨水鹼化水相且用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著用矽膠管柱 (35 g) 層析 (用二氯甲烷、甲醇及氨水 (90/10/1) 之混合物溶離) 所得栗褐色油狀物，從而在於二乙醚中濕磨、冷卻、過濾及乾燥後得到 0.101 g 米色粉末狀 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-[(順)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡

啉-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

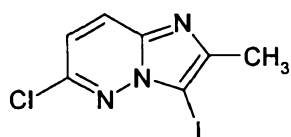
MP : 255°C (分解)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.7 (s, 1H); 8.35 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.1 (pt, 2H); 6.90 (m, 1H); 5.90 (d, 1H); 3.50 (m, 2H); 3.20 (dd, 2H); 2.85 (m, 2H); 2.60 (s, 3H); 2.45 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.20 (s, 3H) ppm。

實例2(第1號化合物)：2-甲基-6-[(*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啉-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



步驟2.1. 6-氯-3-碘-2-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



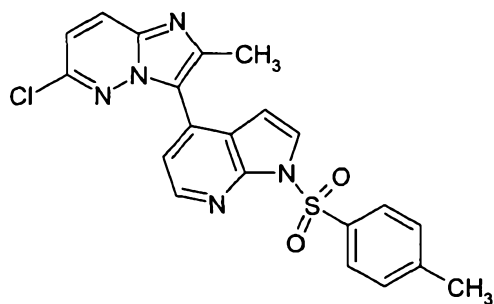
將 10.2 g (62.7 mmol) 一氯化碘於 20 ml 甲醇中之溶液添加至 7.00 g (41.8 mmol) 之 6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒吡 (CAS 14793-00-1) 於 300 ml 氯仿中之溶液 (冷卻至 0°C) 中。接著將反應物在環境溫度下靜置 16 小時接著傾入 5% 硫代硫酸鈉溶液及碳酸氫鈉之混合物中。用二氯甲烷萃取產物，經由硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下蒸發溶劑。

用乙腈濕磨固體殘餘物，接著藉由過濾分離，從而在乾

燥後得到 8.5 g 黃色固體狀 6-氯-3-碘-2-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻吡。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 2.55 (s, 3H) ppm。

步驟 2.2. 6-氯-2-甲基-3-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]噻吡



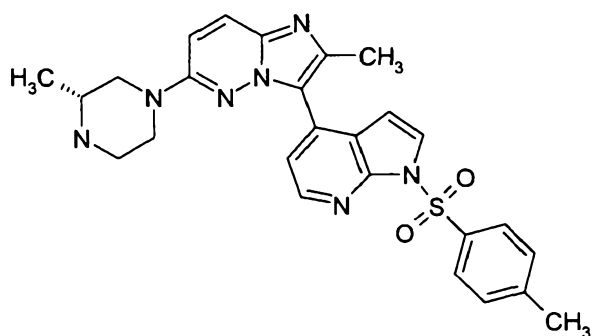
將二氯化[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈹(II)及二氯甲烷之 0.12 g (0.14 mmol) 錯合物添加至 0.470 g (1.60 mmol) 之 6-氯-3-碘-2-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻吡、0.765 g (1.92 mmol) 之 1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (CAS 916176-50-6) 及 1.56 g (4.80 mmol) 碳酸鈉於四氫呋喃及水(9/1)之 10 ml 混合物中之混合物(其先前已經在氫氣下脫氣)中。在回流下加熱混合物 18 小時，接著傾入 100 ml 水中。用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著用經胺基丙基接枝之矽膠管柱 (SiNH_2 : 30 g) 層析(用二氯甲烷及石油醚(70/30)之混合物溶離)所得栗褐色固體，得到 0.42 g 白色粉末狀 6-氯-2-甲基-3-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]噻

吡啶。

MP : 138-140°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.50 (d, 1H); 8.10 (d, 2H); 7.85 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.05 (d, 1H); 6.30 (d, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.35 (s, 3H) ppm。

步驟 2.3. 2-甲基-6-[(*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]噻吡

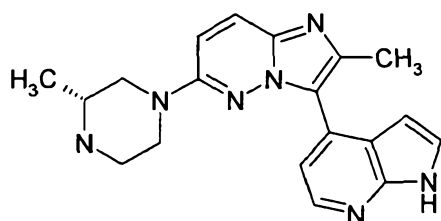


將 0.325 g (0.97 mmol) 之 6-氯-2-甲基-3-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]噻吡、0.15 g (1.5 mmol) 之 (*2R*)-2-甲基哌嗪及 0.10 ml (0.74 mmol) 三乙胺於 5 ml 戊醇中之混合物在 150°C 回流下加熱 3 天。用 100 ml 之鹽酸之 1N 水溶液稀釋反應介質且用乙酸乙酯洗滌溶液。接著藉由添加氨水鹼化水相且用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著用矽膠管柱 (35 g) 層析 (用二氯甲烷、甲醇及氨水 (90/10/1) 之混合物溶離) 所得栗褐色油狀物，在乾燥後得到 0.293 g 黃色油狀 2-甲基-6-[(*3R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-

{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.60 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.35 (d, 2H); 6.90 (d, 1H); 6.55 (d, 1H); 3.8 (m, 2H); 2.9 (m, 1H); 2.7 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.35 (m, 1H); 2.25 (sl, 1H); 0.95 (d, 3H) ppm。

步驟 2.4. 2-甲基-6-[(*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



將 0.20 ml (1.6 mmol) 之氫氧化鈉之 6N 水溶液添加至 0.300 g (0.60 mmol) 之 2-甲基-6-[(*3R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒吡於 5 ml 甲醇中之溶液中。

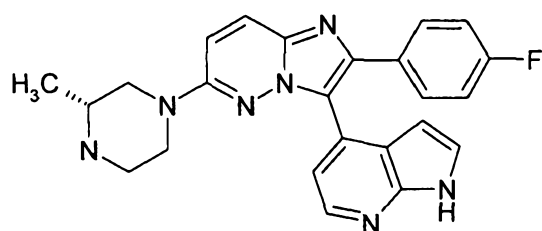
將混合物在 60°C 下加熱 1 小時接著傾入 100 ml 水中。用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著用矽膠管柱 (15 g) 層析 (用二氯甲烷、甲醇及氨水 (90/10/1) 之混合物溶離) 所得殘餘物，從而在於二異丙醚中濕磨、冷卻、過濾及乾燥後得到 0.195 g 之 2-甲基-6-[(*3R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

MP: 202-204°C

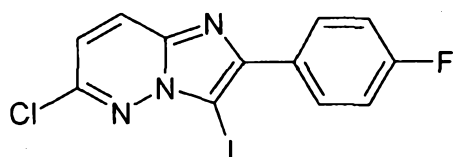
$[\alpha]_D = +29.0^\circ$ (CH₃OH, $c = 0.683$ g/100 ml)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.35 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 6.30 (d, 1H); 3.85 (m, 2H); 2.9 (m, 1H); 2.7 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.35 (m, 1H); 2.2 (sl, 1H); 0.95 (d, 3H) ppm。

實例 3(第 6 號化合物)：2-(4-氟苯基)-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡



步驟 3.1. 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡



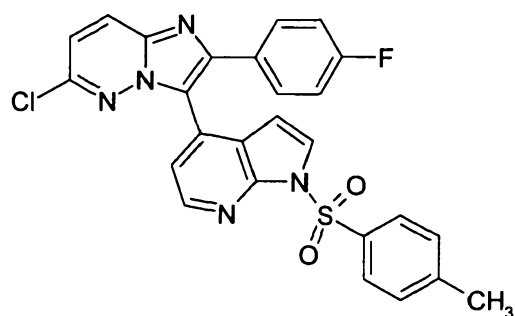
將 6.61 g (40.9 mmol) 一氯化碘於 40 ml 氯仿中之溶液快速逐滴地添加至 5.20 g (21.0 mmol) 之 6-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡 (CAS 編號：244081-70-7) 於 130 ml 氯仿中之溶液 (冷卻至 0°C) 中。在返回環境溫度後且在攪拌 4 小時後，用硫代硫酸鈉之 5% 水溶液處理混合物。用二氯甲烷萃取產物，藉由經由疏水性過濾筒過濾來乾燥有機相且在減壓下濃縮有機相。在乙腈中濕磨殘餘物，在過濾且用二異丙醚沖洗後分離固體。在真空下乾燥後分離 5.7 g 米色

粉末。

MP : 215°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.20 (m; 3H), 7.40 (m, 3H) ppm。

步驟 3.2. 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒啉



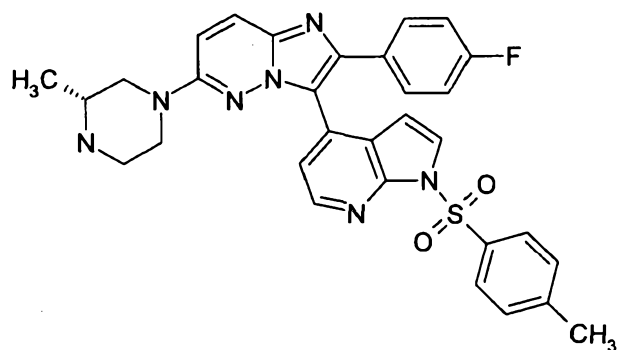
將二氯化[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈣(II)及二氯甲烷之 0.15 g(0.19 mmol)錯合物添加至 0.782 g(2.09 mmol)之 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-碘咪唑并[1,2-*b*]嗒啉、1.00 g(2.51 mmol)之 1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(CAS 916176-50-6)及 2.05 g(6.28 mmol)碳酸鈉於四氫呋喃及水(9/1)之 15 ml 混合物中之混合物(其先前已經在氫氣下脫氣)中。在回流下加熱混合物 18 小時，接著傾入 100 ml 水中。用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著用經胺基丙基接枝之矽膠管柱(SiNH_2 : 30 g)層析(用二氯甲烷及石油醚(70/30)之混合物溶離)所得栗褐色固體，得到 0.62 g 白色粉末狀 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑

并[1,2-*b*]嗒咩。

MP : 244-246°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.50 (d, 1H); 8.05 (d, 2H); 7.95 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.4 (m, 3H); 7.25 (m, 2H); 7.10 (d, 1H); 6.30 (t, 2H); 5.95 (d, 1H); 2.35 (s, 3H) ppm。

步驟 3.3. 2-(4-氟苯基)-6-[(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒咩



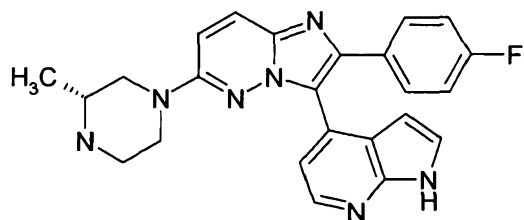
將 0.330 g (0.58 mmol) 之 6-氟-2-(4-氟苯基)-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒咩、0.116 g (1.16 mmol) 之 (2*R*)-2-甲基哌嗪及 0.08 ml (0.6 mmol) 三乙胺於 5 ml 戊醇中之混合物在回流下加熱 24 小時。用 100 ml 鹽酸水溶液稀釋反應介質且用乙酸乙酯洗滌溶液。接著藉由添加氨水鹼化水相且用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著藉由矽膠管柱 (35 g) 層析 (用二氯甲烷、甲醇及氨水 (95/5/0.5) 之混合物溶離) 純化所得栗褐色固體，在乾燥後得到 0.232 g 黃色粉末狀 2-(4-氟苯基)-6-[(3*R*)-3-甲基

哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

MP : 253-256°C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.85 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 7.85 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.35 (m, 2H); 7.0 (m, 3H); 6.20 (d, 1H); 3.9 (m, 2H); 3.1 (m, 1H); 2.9 (m, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.50 (s, 3H); 1.8 (sl); 1.10 (d, 3H) ppm。

步驟 3.4. 2-(4-氟苯基)-6-[(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



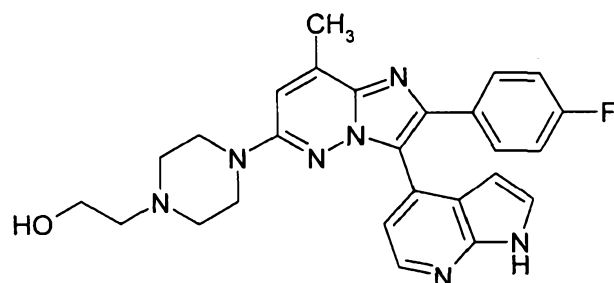
將 0.13 ml (0.76 mmol) 之氫氧化鈉之 6N 水溶液添加至步驟 3.3 中獲得之 0.230 g (0.40 mmol) 之 2-(4-氟苯基)-6-[(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒吡於 5 ml 甲醇中之溶液中。將混合物在 60°C 下加熱 30 分鐘接著傾入 100 ml 水中。用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。在乙腈中使所得殘餘物再結晶，在乾燥後得到 0.156 g 之 2-(4-氟苯基)-6-[(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

MP : 285-287°C

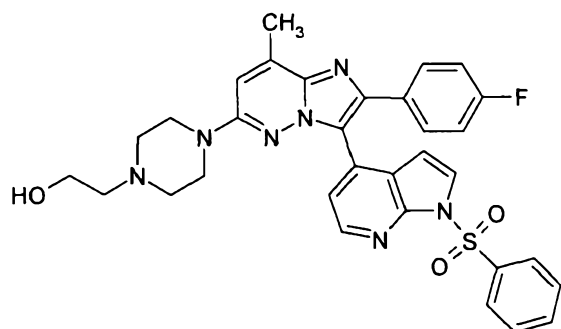
$[\alpha]_D = +4.8^\circ$ (二氯甲烷, $c = 0.998$ g/100 ml)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.3 (s, 1H); 8.35 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 6.085 (m, 4H); 6.0 (s, 1H); 3.80 (m, 2H); 3.45 (s, 1H); 2.95 (s, 1H); 2.80 (m, 3H); 2.40 (m, 2H); 1.00 (d, 3H) ppm。

實例 4 (第 13 號化合物) : 2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}乙醇



步驟 4.1. 2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-{1-[苯基磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}乙醇

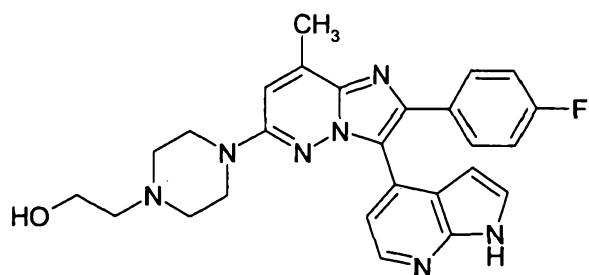


將 0.530 g (1.02 mmol) 根據實例 1 步驟 1.4 中描述之方法製

備之6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-[1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶、0.266 g(2.05 mmol)之1-(2-羥乙基)哌嗪(CAS 103-76-4)及0.14 ml(1.0 mmol)三乙胺於5 ml戊醇中之混合物在150°C下攪拌2天。用20 ml鹽酸水溶液稀釋反應介質且用乙酸乙酯洗滌溶液。接著藉由添加氨水鹼化水相且用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著藉由矽膠管柱(40 g)層析(用二氯甲烷、甲醇及氨水(95/5/0.5)之混合物溶離)純化所得棕色油狀物，從而得到0.220 g非晶形粉末狀2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-{1-[苯基磺醯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基}哌嗪-1-基}乙醇，其用於後一步驟。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (d, 1H); 8.15 (d, 2H); 7.6-7.3 (m, 7H); 6.85 (pt, 2H); 6.65 (s, 1H); 6.05 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 4H); 2.6 (s, 3H); 2.5 (m, 6H) ppm。

步驟4.2. 2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基}哌嗪-1-基}乙醇



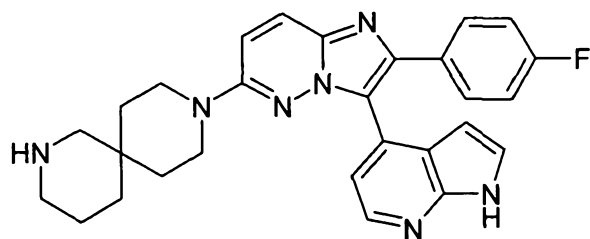
將0.12 ml(0.72 mmol)之氫氧化鈉之6N水溶液添加至0.22 g(0.36 mmol)之2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-{1-[苯基磺醯

基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-*b*]噻吡-6-基]哌嗪-1-基}乙醇於四氫呋喃及甲醇(1/1)之5 ml混合物的溶液中。將混合物在50°C下加熱1小時，接著傾入20 ml水中。用二氯甲烷萃取產物。分離有機相，經由硫酸鈉乾燥且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著藉由矽膠管柱(40 g)層析(用二氯甲烷、甲醇及氨水(95/5/0.5)之混合物溶離)純化所得淡黃色殘餘物，從而在於10 ml乙腈中結晶、過濾及乾燥後得到0.110 g之2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-6-基]哌嗪-1-基}乙醇。

MP : 239-242°C

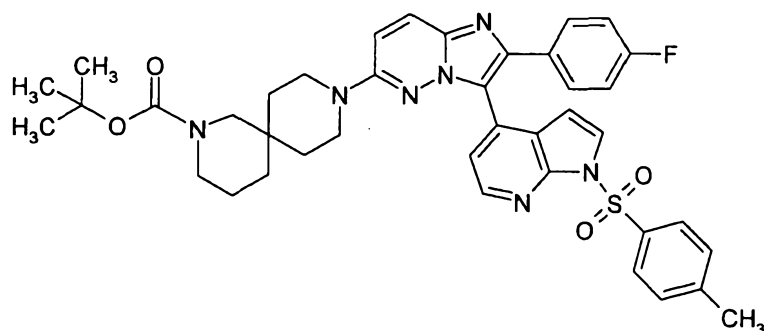
¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.35 (d, 1H); 7.55 (2d, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.10 (pt, 2H); 5.90 (d, 1H); 4.40 (t, 1H); 3.50 (m, 2H); 3.3 (m, 4H); 2.60 (s, 3H); 2.50 (m, 4H); 2.40 (t, 2H) ppm。

實例5(第35號化合物)：9-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-6-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



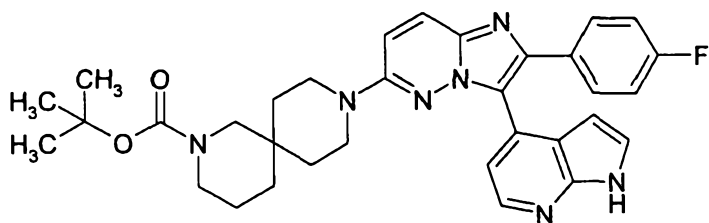
步驟5.1. 9-{2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基磺醯基)-1*H*-

吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基}-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-甲酸第三丁酯



將 0.15 g (0.29 mmol) 根據實例 3 步驟 3.2 中描述之方法製備之 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡、0.337 g (1.15 mmol) 之 2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-甲酸第三丁酯鹽酸鹽 (1:1) (CAS 1023301-88-3) 及 0.224 g (1.7 mmol) 二異丙基乙胺於 2 ml 戊醇中之混合物在 140°C 回流下加熱 40 小時。接著在減壓下蒸發溶劑且藉由矽膠管柱層析法 (用二氯甲烷、甲醇及氨水 (100/0/0 至 90/10/1) 之梯度溶離) 純化殘餘物，從而在於甲醇中結晶後得到 0.190 mg 之 9-[2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-甲酸第三丁酯。

步驟 5.2. 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-甲酸第三丁酯



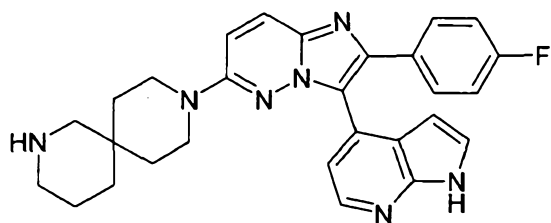
將步驟5.1中獲得之9-[2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基)羰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-甲酸第三丁酯溶解於甲醇及四氫呋喃(2/1)之3 ml混合物中且用0.09 ml(0.54 mmol)之氫氧化鈉之6*N*水溶液在60°C下處理1小時30分鐘。在減壓下蒸發溶劑且將殘餘物溶解於3 ml水中。用3 ml二氯甲烷萃取產物2次。經由硫酸鈉乾燥有機相且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著藉由矽膠管柱(4 g)層析(用二氯甲烷、甲醇及氨水(95/5/0.5至90/10/1)之梯度溶離)純化所得殘餘物，從而在於10 ml乙腈中結晶、過濾及乾燥後得到0.06 g之9-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-甲酸第三丁酯。

MP : 192-193°C

M+H=582

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.35 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.10 (pt, 2H); 5.85 (d, 1H); 3.55 (sl); 3.40-3.10 (m); 1.2-1.5 (m) ppm。

步驟5.3. 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷



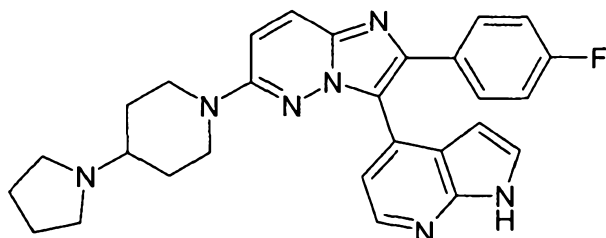
在環境溫度下經18小時使用5 ml之3N鹽酸水溶液處理0.20 mg(0.34 mmol)之9-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-2-甲酸第三丁酯。將反應介質傾入20 ml水中且藉由添加濃氫氧化鈉中和。接著用二氯甲烷萃取產物，接著經由硫酸鈉乾燥有機相且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。

接著藉由矽膠管柱層析(用二氯甲烷、甲醇及氫水(90/10/1)之混合物溶離)純化所得殘餘物，得到0.07 g之9-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷。

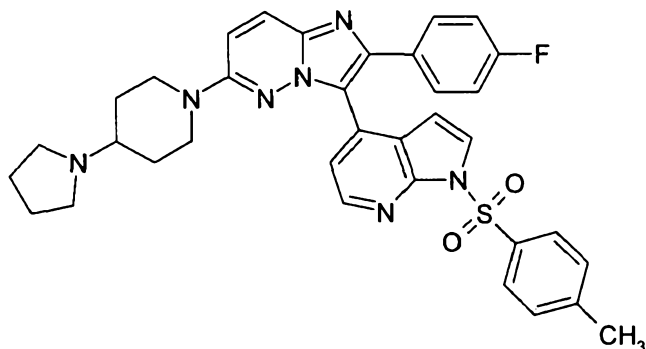
MP : 279-280°C

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.7 (s, 1H); 8.35 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.10 (pt, 2H); 5.90 (d, 1H); 3.4-3.25 (2m, 4H); 2.6 (m, 4H); 1.6-1.35 (2m, 8H) ppm。

實例6(第36號化合物)：2-(4-氟苯基)-6-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



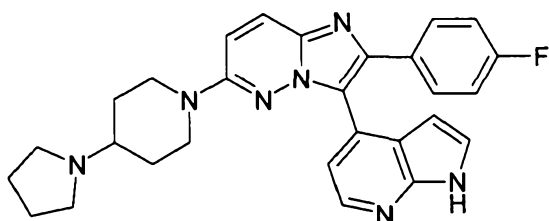
步驟 6.1. 2-(4-氟苯基)-6-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-3-[1-(4-甲基苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



將 0.15 g (0.29 mmol) 根據實例 3 步驟 3.2 中描述之方法製備之 6-氟-2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及 0.179 g (1.16 mmol) 之 4-吡咯啉-1-基哌啶之混合物在 140°C 回流下加熱 40 小時。冷卻反應介質。在 1 ml 二異丙醚中濕磨冷卻時形成之晶形固體且藉由離心分離且移除上清液，從而得到 0.144 g 之 2-(4-氟苯基)-6-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-3-[1-(4-甲基苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡，在不經額外純化下用於剩餘合成。

M+H=636

步驟 6.2. 2-(4-氟苯基)-6-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡



將步驟 6.1 中獲得之 2-(4-氟苯基)-6-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)

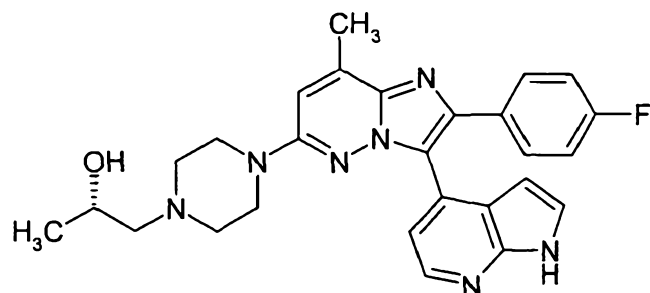
啉-1-基)-3-[1-(4-甲基苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啉-4-基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡溶解於甲醇及四氫呋喃(2/1)之3 ml混合物中，接著使用0.09 ml(0.54 mmol)之氫氧化鈉之6*N*水溶液在60°C下處理1小時30分鐘。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於3 ml水中。用3 ml二氯甲烷萃取產物2次。經由硫酸鈉乾燥有機相且藉由在減壓下蒸發移除溶劑。接著藉由矽膠管柱(4 g)層析(用二氯甲烷、甲醇及氨水(95/5/0.5至90/10/1)之梯度溶離)純化所得殘餘物，從而在於10 ml乙腈中結晶、過濾及乾燥後得到0.064 g之2-(4-氟苯基)-6-(4-吡啉-1-基哌啉-1-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啉-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。

MP : 261-264°C

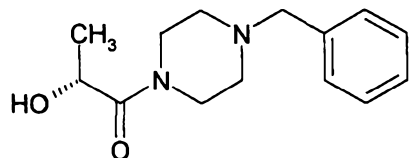
M+H=582

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.7 (s, 1H); 8.35 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.10 (pt, 2H); 5.85 (d, 1H); 2.9 (m, 2H); 2.45 (m, 4H); 2.15 (m, 1H); 1.85 (m, 2H); 1.7 (m, 4H), 1.4 (m, 2H) ppm。

實例 7(第 16 號化合物) : (*R*)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啉-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇



步驟 7.1. (R)-1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮

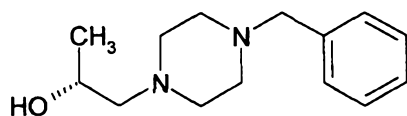


將 10.3 g (87.2 mmol) 之 (R)-乳酸乙酯 (CAS 7699-00-5) 及 15.3 g 之 4-苯基哌嗪 (CAS 2759-28-6) 之混合物在微波爐中 150°C 下加熱 2 小時。冷卻反應介質且經由矽膠濾筒層析 (用乙酸乙酯及甲醇 (99/1 接著 98/2) 之混合物溶離)，得到 10 g 棕色油狀 (R)-1-(4-苯基哌嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮。

$[\alpha]_D = +2.4^\circ$ (甲醇, $c = 1$ g/100 ml)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.35 (m, 5H); 4.45 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.55 (s, 2H); 3.45 (m, 2H); 2.5 (m, 4H); 1.35 (d, 3H) ppm。

步驟 7.2. (R)-1-(4-苯基哌嗪-1-基)丙-2-醇



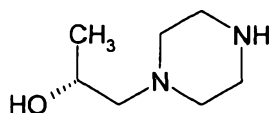
將 12.8 g (51.7 mmol) 之 (R)-1-(4-苯基哌嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮於 100 ml 四氫呋喃中之溶液在 20°C 下伴隨攪拌經 20 分鐘逐滴添加至 3.9 g (103 mmol) 氫化鋰鋁於 200 ml 四氫呋喃中之懸浮液中。觀測到反應介質之溫度增加直至 35°C 且使反應物溫度降回至環境溫度。30 分鐘後，藉由添加水合硫酸鈉水解過量氫化物，接著過濾混合物且用四氫呋喃洗滌固體殘餘物。在減壓下濃縮濾液得到 11 g 黃色油狀

物，將其經由矽膠濾筒層析(用乙酸乙酯、甲醇及氨水(95/5/0.5)之混合物溶離)，產生6.4 g黃色油狀(*R*)-1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)丙-2-醇。

$[\alpha]_D = -20.5^\circ$ (甲醇, $c = 0.1$ g/100 ml)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.25 (m, 5H); 4.20 (d, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.45 (s, 2H); 2.4及2.2 (m, 10 H); 1.0 (d, 3H) ppm。

步驟7.3. (*R*)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇二鹽酸鹽



在2.95 g碳上氫氧化鈀(palladium hydroxide-on-carbon)(CAS 12135-22-7)存在下，在環境溫度，60 psi氫壓下氫化6.2 g(26.5 mmol)之(*R*)-1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)丙-2-醇於60 ml甲醇中之溶液歷時2小時。接著經由布赫納(Büchner)漏斗過濾混合物且在減壓下濃縮濾液得到3.8 g黃色油狀物。在約60 ml異丙醇中稀釋油狀物且藉由添加鹽酸於異丙醇中之5-6N溶液來酸化溶液。攪拌沈澱15分鐘且藉由過濾分離，在乾燥後得到4.97 g白色粉末狀(*R*)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇二鹽酸鹽。

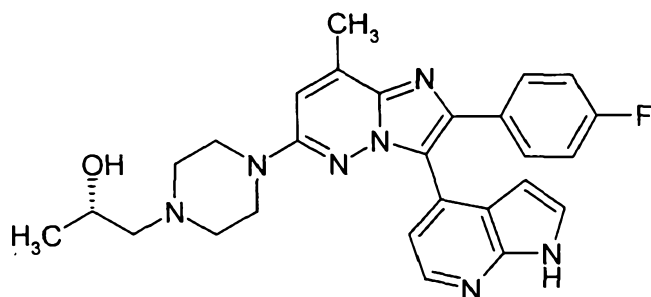
MP: 222-224°C

$[\alpha]_D = -29.2^\circ$ (甲醇, $c = 1$ g/100 ml)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.8 (m, 1H); 2.9 (m, 3H); 2.65 (m, 4H); 2.35及2.2 (m及m, 3H); 1.15 (d, 3H) ppm.

步驟7.4. (*R*)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并

[2,3-*b*]吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-*b*]噻吡-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇



將 0.450 g (1.19 mmol) 根據實例 1 步驟 1.5 中描述之方法製備之 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡、0.517 g (2.38 mmol) 之 (*R*)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇二鹽酸鹽及 0.98 ml 二異丙基乙胺於 5 ml 二甲基亞碲中之溶液在 85°C 下加熱 7 天。冷卻後，將反應混合物傾入水中且用乙酸乙酯萃取產物。接著經由硫酸鈉乾燥有機相，接著在減壓下濃縮有機相。接著藉由矽膠層析(用二氯甲烷、甲醇及氨水(95/5/0.5)之混合物溶離)純化所得褐色殘餘物，在於 40 ml 乙腈中再結晶、過濾及乾燥後產生 0.04 g 之 (*R*)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]噻吡-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇。

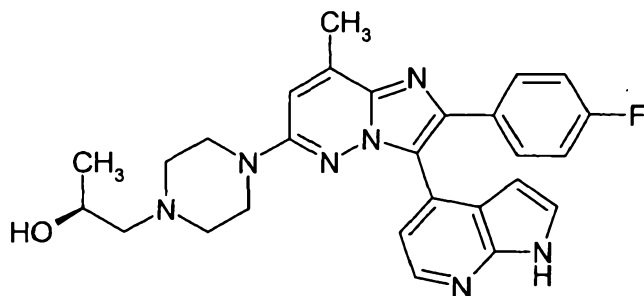
MP : >350°C

[α]_D = -12.6° (甲醇, c = 0.09 g/100 ml)

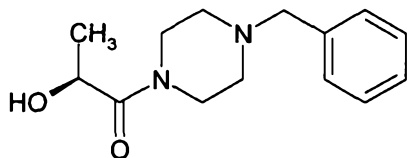
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 11.7 (broad s, 1 H); 8.35 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.40 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.10 (m, 2H); 5.85 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.80 (m, 1H);

3.35 (m, 4H+H₂O); 2.60 (s, 3H); 2.40 (m, 4H+DMSO_d₅); 2.25 (m, 2H); 1.05 (d, 3H)。

實例 8(第 17 號化合物)：(S)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]噻吡啶-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇



步驟 8.1. (S)-1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮



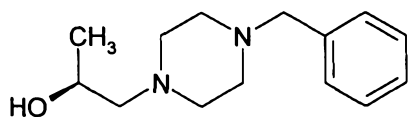
將 6.00 g(50.8 mmol)(S)-乳酸乙酯(CAS 687-47-8)及 9.85 g(50.8 mmol)苯甲基哌嗪(CAS 2759-28-6)之混合物在微波爐(300W)中 140°C 下加熱 1 小時。冷卻反應介質，接著將其經由矽膠濾筒層析(用二氯甲烷、甲醇及氨水(95/5/0.5)之混合物溶離)，得到 7 g 黃色油狀物。在丙酮中稀釋此油狀物且藉由添加鹽酸之異丙醇溶液形成(S)-1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮鹽酸鹽。藉由過濾分離所形成之白色沈澱，接著將其溶解於水中且使用氨水處理。接著使用二氯甲烷萃取產物，經由硫酸鈉乾燥溶液且在減壓下蒸發溶劑，產生 3.7 g 無色油狀(S)-1-(4-苯甲基-哌嗪-1-基)-2-羥

基丙-1-酮。

$[\alpha]_D = -2.2$ (甲醇, $c = 1.56$ g/100 ml)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.25 (m, 5H); 4.35 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.35 (m, 2H); 2.4 (m, 4H); 1.25 (d, 3H) ppm。

步驟 8.2. (S)-1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)丙-2-醇

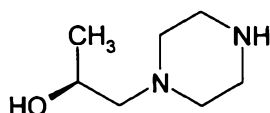


將 3.70 g (14.9 mmol) 之 (S)-1-(4-苯甲基-哌嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮於 100 ml 四氫呋喃中之溶液在 20°C 下伴隨攪拌逐滴添加至 1.13 g (29.8 mmol) 之氫化鋰鋁於 20 ml 四氫呋喃中之懸浮液中。使反應物溫度降回至環境溫度。2 小時後，藉由添加水合硫酸鈉水解過量氫化物，接著過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。經由矽膠濾筒層析(用甲醇及氨水於二氯甲烷中之混合物 (100/0/0 至 95/5/0.5) 溶離) 所得油狀物，產生 1.2 g 黃色油狀 (S)-1-(4-苯甲基-哌嗪-1-基)丙-2-醇。

$[\alpha]_D = +23.2^\circ$ (甲醇, $c = 1$ g/100 ml)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.3 (m, 5H); 3.85 (m, 1H); 3.65 (s, 2H); 2.8-2.2 (m, 10H) 1.15 (d, 3H) ppm。

步驟 8.3. (S)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇

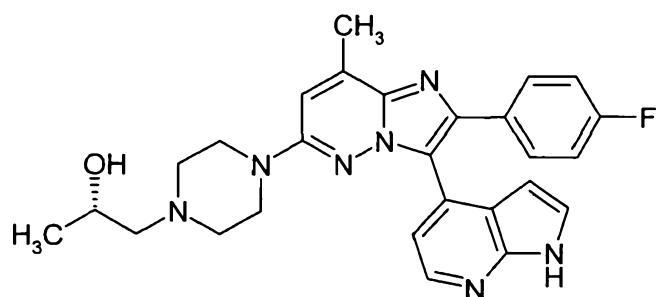


在 0.6 g 氫氧化鈣存在下，在環境溫度，50 psi 氫壓下氫化 1.2 g (5.1 mmol) 之 (*S*)-1-(4-苯甲基哌嗪-1-基)丙-2-醇於 50 ml 甲醇中之溶液歷時 2 小時。接著經由布赫納漏斗過濾混合物且在減壓下濃縮濾液得到 0.5 g 黃色油狀物。

$[\alpha]_D = +30.5^\circ$ (甲醇, $c = 1 \text{ g}/100 \text{ ml}$)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.8 (m, 1H); 2.8 (m, 4H); 2.65-2.05 (m, 8H); 1.05 (d, 3H) ppm。

步驟 8.4. (*S*)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇



將 0.300 g (0.79 mmol) 根據實例 1 步驟 1.5 中描述之方法製備之 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶、0.345 g (1.59 mmol) 之 (*S*)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇及 0.45 ml (3.18 mmol) 二異丙基乙胺於 5 ml 戊醇中之溶液在 150°C 下加熱 8 天。冷卻後，將反應混合物傾入 1N 鹽酸水溶液中且用乙酸乙酯洗滌水相。接著使用氫水溶液鹼化水相且用二氯甲烷萃取產物。接著經由硫酸鈉乾燥有機相，接著在減壓下濃縮。接著經由矽膠濾筒層析 (用二氯甲烷、甲醇及氨水 (95/5/0.5) 之混合物溶離) 純化所

得褐色殘餘物，在於乙腈中再結晶、過濾及乾燥後產生 0.05 g 之 (S)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咩-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇。

MP : >350°C

$[\alpha]_D = +13.9^\circ$ (甲醇, $c = 0.2$ g/100 ml)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 11.7 (broad s, 1H); 8.35 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.40 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.10 (m, 2H); 5.85 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.35 (m, 4H); 2.60 (s, 3H); 2.40 (m, 4H); 2.25 (m, 2H); 1.05 (d, 3H)。

以下表 1 說明根據本發明之許多化合物之化學結構及物理性質。

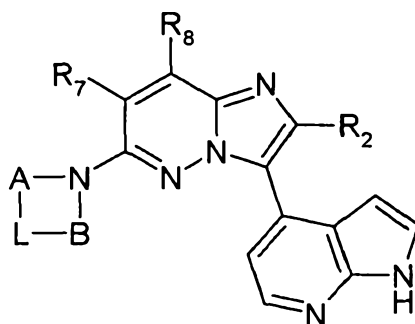
此表中：

- 在行「鹽」中，「-」表示游離鹼形式之化合物，而「HCl」表示鹽酸鹽形式之化合物且括號之間的比率為酸:鹼比率。
- 行「MP°C」記錄產物之熔點，單位為攝氏度。「N.D」意謂未測出熔點。
- 行 $[\alpha]_D$ 記錄在 589 nm 波長下表中化合物之旋光度分析結果；括號之間所指示之溶劑對應於用以執行旋光度量測的溶劑，單位為度且字母「c」指示溶劑之濃度，單位為 g/100 ml。「N.A.」表示旋光度量測不適用。
- 行「m/z」記錄藉由質譜分析法進行產物分析(藉由在

Agilent LC-MSD 捕獲器具上以正離子 ESI 模式執行之 LC-MS(與質譜分析偶合之液相層析)或藉由使用 DCI-NH₃ 技術藉由 MS(質譜分析)直接引入 Autospec M(EBE) 器具或藉由在 Waters GCT 器具上使用電子碰撞技術)所觀測到的分子離子 (M+H⁺) 或 (M⁺)。具有星號「*」之值對應於離子 (M⁺) 之偵測。

- 「CH₃-」表示甲基；
- 「CH₃OH」表示甲醇；
- 「CH₂Cl₂」表示二氯甲烷；且
- 「DMSO」表示二甲基亞砜。

表 1



編號	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	鹽	m/z	[α] _D (°) (c, 單位g/ 100 ml; 溶劑)	MP°C
1	(R)-3-甲基哌嗪-1-基	H	H	CH ₃ -	-	348	+29 (c=0.683; CH ₃ OH)	202-204
2	3,3-二甲基哌嗪-1-基	H	H	CH ₃ -	HCl (3:1)	362	N.A.	220分解
3	(順)-3,5-二甲基哌嗪-1-基	H	H	CH ₃ -	HCl (3:1)	362	N.A.	235分解

編號	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	鹽	m/z	[α] _D (°) (c, 單位g/ 100 ml ; 溶劑)	MP°C
4	4-異丙基哌嗪-1-基	H	H	CH ₃ -	HCl (3:1)	376	N.A.	195
5	(順)-5-甲基六 氫-吡咯并[3,4- c]吡咯-2(1H)-基	H	H	CH ₃ -	HCl (3:1)	*373	N.A.	205分解
6	(R)-3-甲基哌嗪-1-基	H	H	4-F- 苯基	-	428	+4.8 (c=0.998; CH ₂ Cl ₂)	285-287
7	3-羥甲基哌嗪-1-基	H	H	4-F- 苯基	-	444	N.A.	234-238
8	3,3-二甲基哌嗪-1-基	H	H	4-F- 苯基	-	442	N.A.	284-287
9	3,3-二甲基哌嗪-1-基	H	CH ₃	3-F- 苯基	-	456	N.A.	270-273
10	3,3-二甲基哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F- 苯基	-	456	N.A.	> 300
11	(順)-3,5-二甲基 哌嗪-1-基	H	H	4-F- 苯基	-	442	N.A.	288-290
12	4-(2-羥乙基)哌 嗪-1-基	H	CH ₃	3-F- 苯基	-	472	N.A.	201-203
13	4-(2-羥乙基)哌 嗪-1-基	H	CH ₃	4-F- 苯基	-	472	N.A.	239-242 (丁醇) 187-198 (乙腈)
14	4-異丙基哌嗪-1-基	H	H	4-F- 苯基	-	456	N.A.	271-273

編號	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	鹽	m/z	[α] _D (°) (c, 單位g/ 100 ml ; 溶劑)	MP°C
15	4-異丙基哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	470	N.A.	285-291
16	(R)-4-(2-羥丙基)-哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	486	-12.6 (c=0.09; CH ₃ OH)	>350°C
17	(S)-4-(2-羥丙基)-哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	486	+13.9 (c=0.2; CH ₃ OH)	>350°C
18	6,9-二氮雜螺[4.5]癸-9-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	482	N.A.	293-299
19	4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	-	486	N.A.	>250°C
20	4-(2-羥基-2-甲基丙基)-哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	-	486	N.A.	273-276
21	4-(2-羥基-2-甲基丙基)-哌嗪-1-基	H	CH ₃	3-F-苯基	-	500	N.A.	>270°C
22	4-(2-羥基-2-甲基丙基)-哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	500	N.A.	265-268
23	4-(3-羥基-3-甲基丁基)-哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	-	500	N.A.	73-75
24	(R)-3-苯基哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	HCl (3:1)	490	-27 (c=0.714; CH ₃ OH)	215°C 分解

編號	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	鹽	m/z	[α] _D (°) (c, 單位g/ 100 ml ; 溶劑)	MP°C
25	(S)-3-苯基哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	HCl (3:1)	490	+22 (c=0.622; CH ₃ OH)	215°C 分解
26	3-苯基哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	504	N.A.	253-257
27	4-苯甲基哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	-	504	N.A.	274-278
28	(順)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基	H	H	4-F-苯基	-	454	N.A.	238-239
29	(順)-5-甲基六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	468	N.A.	255分解
30	(順)-5-(2-羥乙基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基	H	H	4-F-苯基	-	484	N.A.	175-180
31	(順)-5-(2-羥乙基)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	498	N.A.	271-275
32	(4aR,7aR)-1-甲基八氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	482	+24.4 (c=0.492; CH ₃ OH)	>260°C
33	(4aS,7aS)-1-甲基八氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	482	-21.8 (c=0.478; CH ₃ OH)	>260°C

編號	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	鹽	m/z	[α] _D (°) (c, 單位g/ 100 ml; 溶劑)	MP°C
34	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-甲基- 2,5-二氮雜雙環 [2.2.1]庚-2-基	H	H	4-F- 苯基	-	440	-66.0 (c=0.961; DMSO)	148-168
35	2,9-二氮雜螺 [5.5]十一碳-9- 基	H	H	4-F- 苯基	-	482	N.A.	279-280
36	4-(吡咯啉-1-基) 哌啉-1-基	H	H	4-F- 苯基	-	482	N.A.	261-264

生物學實例

可根據 US 2005/0131012 中所描述之程序評估本發明之化合物抑制酪蛋白激酶 1ε 及酪蛋白激酶 1δ 磷酸化酪蛋白之能力。

用於篩選 CK1ε 抑制劑之 ATP-³³P 之濾板分析法：

使用酪蛋白分析法，於活體外過濾 ATP-³³P，來量測化合物對酵素酪蛋白激酶 1ε (CK1ε) 磷酸化酪蛋白之抑制作用。

酪蛋白激酶 1ε (0.58 mg/ml) 係經由根據熟習此項技術者熟知之方法進行之醱酵及純化方法獲得或亦可自 Invitrogen CorporationTM 獲得 (人類 CK1ε)。

測試 5 種不同濃度之化合物，以便產生 IC₅₀ 值，亦即化合物能夠抑制 50% 之酵素活性之濃度，或在 10 微莫耳濃度下之抑制百分比。

「U」形底 Falcon 板製法為將 5 μL 本發明化合物之溶液

依 10、1、0.1、0.01 或 0.001 μM 之濃度置於各孔中。由含於 DMSO 中濃度為 10 mM 之儲備溶液於測試緩衝液 (50 mM Tris, pH 7.5, 10 M MgCl_2 , 2 mM DTT 及 1 mM EGTA) 中稀釋，來製備本發明化合物在此等各個濃度下之溶液。接著，添加 5 μL 去磷酸化酪蛋白，使最終濃度為 0.2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ，添加 20 μl CK1 ϵ ，使最終濃度為 3 ng/ μl ，且添加 20 μl 與冷 ATP 混合之 ATP- ^{33}P ，使最終濃度為 0.02 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ (10 μM 最終濃度 - 約 2×10^6 CPM/孔)。每孔之最終總測試體積等於 50 μl 。

將以上提及之「U」形底 Falcon[®] 測試板渦旋，且接著在環境溫度下培育 2 小時。2 小時之後，藉由添加 65 μl 於測試緩衝液中所製備之 ATP (2 mM) 之冰冷溶液來中止反應。

接著將 100 μl 反應混合物自「U」形底 Falcon[®] 板中轉移至用 25 μl 冰冷之 100% TCA 預浸漬的 Millipore[®] MAPH 濾板中。

輕輕攪動 Millipore MAPH 濾板且使其在環境溫度下靜置至少 30 分鐘，使蛋白質沈澱。

30 分鐘後，將濾板用 2×150 μl 之 20% TCA、 2×150 μl 之 10% TCA 及 2×150 μl 之 5% TCA (每板共洗滌 6 次/每孔 900 μl) 相繼洗滌且加以過濾。

使板在環境溫度下乾燥隔夜。接著，每孔添加 40 μl Microscint-20 Packard[®] 閃爍液且將板以密封方式封閉。接著用 Packard[®] Topcount NXT 閃爍計數器量測每一孔所發射之輻射，歷時 2 分鐘，其中量測每孔 CPM 之值。

針對各濃度之測試化合物測定抑制酶對磷酸化受質(酪蛋白)之能力的百分比。使用此等以百分比表示之抑制數據以與對照組相比計算各化合物之 IC_{50} 值。

在此測試系統中，動力學研究測定出ATP之 K_M 值為21 μM 。

以下表2給出許多本發明化合物抑制酪蛋白激酶1 ϵ 磷酸化作用之 IC_{50} 值。

表2

化合物 編號	CK1 ϵ IC_{50} (nM)
3	303
6	1-2
35	6
36	5-8

在此等條件下，本發明之最具活性化合物顯示介於1 nM與2 μM 之間的 IC_{50} 值(抑制50%酪蛋白激酶1 ϵ 之酶活性的濃度)。

可根據製造商之說明書使用FRET(「螢光共振能量轉移」)螢光測試藉助於「Z'LyteTM激酶分析套組」(參考PV3670; Invitrogen CorporationTM)評估本發明化合物抑制酪蛋白激酶1 ϵ 及酪蛋白激酶1 δ 磷酸化酪蛋白之能力。

自Invitrogen Corporation獲得所使用之酪蛋白激酶1(人類CK1 ϵ PV3500及人類CK1 δ PV3665)。

將兩端由螢光團供體基團(香豆素)及螢光團受體基團(螢光素)標記之構成FRET系統之肽受質在漸增濃度之本發明

化合物存在下藉由酪蛋白激酶1 ϵ 或酪蛋白激酶1 δ 在ATP存在下磷酸化。

用特異性分解肽受質以形成兩個具有較大螢光發射比率之螢光片段的位點特異性蛋白酶處理混合物。

所觀測到之螢光因此與本發明產物抑制酪蛋白激酶1 ϵ 或酪蛋白激酶1 δ 磷酸化肽受質之能力相關。

將本發明化合物以不同濃度溶解，自於DMSO中10 mM之儲備溶液開始，對於酪蛋白激酶1 ϵ 而言在含有50 mM HEPS pH 7.5、1 mM EGTA、0.01% Brij-35、10 mM MgCl₂之緩衝液中稀釋且對於酪蛋白激酶1 δ 而言補充 Trizma Base(50 mM)(pH 8.0)及NaN₃(0.01%最終濃度)。

使自Invitrogen CorporationTM獲得之肽受質SER/THR 11在2 μ M最終濃度下發生磷酸化。ATP濃度為K_M之4倍，該K_M值對於酪蛋白激酶1 ϵ 為2 μ M且對於酪蛋白激酶1 δ 為4 μ M。

在445及520 nm之波長(在400 nm下激發)下量測所發射之螢光。

以下表3給出許多本發明化合物抑制酪蛋白激酶1 δ 磷酸化作用之IC₅₀值。

表3

化合物 編號	CK1 δ IC ₅₀ (nM)
20	30-42
29	5
36	19

在此等條件下，最具活性之本發明化合物具有介於1 nM與2 μ M之間的IC₅₀值(抑制50%酪蛋白激酶1 δ 之酶活性的濃度)。

因此可見本發明化合物對酪蛋白激酶1 ϵ 或酪蛋白激酶1 δ 酶具有抑制活性。

用於晝夜節律細胞分析法之實驗方案

藉由每3-4天使培養物(約10-20%匯合)分配於150 cm²經脫氣聚苯乙烯組織培養燒瓶(Falcon® # 35-5001)上來製備Mper1-luc Rat-1(P2C4)纖維母細胞培養物且將其於37°C下及在5% CO₂下維持在生長培養基[EMEM(Cellgro # 10-010-CV)；10%胎牛血清(FBS；Gibco # 16000-044)；及50 I.U./ml盤尼西林-鏈黴素(Cellgro # 30-001-C1)]中。

將自如上所述30-50%匯合之Rat-1纖維母細胞培養物獲得之細胞用含有對勻黴素(zeocin)具抗性(為了穩定轉染起見)之選擇性標記及由mPer-1啟動子所控制之螢光素酶報導基因的載體共轉染。24至48小時後，將培養物分配於96孔板上且維持於補充有50-100 μ g/ml勻黴素(Invitrogen® # 45-0430)之生長培養基中10-14天。藉由將100 μ M螢光素(Promega® # E1603®)添加至生長培養基中及藉由用TopCount®閃爍計數器(Packard型號# C384V00)分析螢光素酶活性來評估勻黴素抗性穩定轉染物中報導基因之表現。使表現勻黴素抗性之Rat-1細胞純系與50%馬血清[HS (Gibco® # 16050-122)]一起血清休克同步化且評估晝夜節律報導基因之活性。選擇

Mper1-luc Rat-1纖維母細胞之P2C4純系來測試化合物。

將根據上述方案所獲得之40-50%匯合之Mper1-luc Rat-1 (P2C4)纖維母細胞塗鋪於96孔不透明組織培養板(Perkin Elmer® # 6005680)上。使培養物維持於補充有100 µg/ml勻徽素(Invitrogen # 45-0430)之生長培養基中直至其達到100%匯合(48-72小時)。接著在37°C及5% CO₂下使培養物與100 µl同步培養基[EMEM(Cellgro # 10-010-CV); 100 I.U./ml盤尼西林-鏈徽素(Cellgro # 30-001-C1); 50% HS(Gibco # 16050-122)]同步化歷時2小時。同步化後，在環境溫度下用100 µl EMEM(Cellgro # 10-010-CV)沖洗培養物10分鐘。沖洗後，用300 µl CO₂依賴性培養基[CO₂I (Gibco # 18045-088); 2 mM L-麩胺醯胺(Cellgro # 25-005-C1); 100 U.I./ml盤尼西林-鏈徽素(Cellgro # 30-001-C1); 100 µM螢光素(Promega # E 1603)]置換該培養基。將針對晝夜節律效應而測試之本發明化合物以0.3%(最終濃度)添加至DMSO中之CO₂依賴性培養基中。立即用TopSeal-A®膜(Packard # 6005185)以密封方式封閉培養物且加以轉移以用於螢光素酶活性量測。

同步化後，將測試板在組織培養物恆溫箱中(Forma Scientific型號# 3914)維持在37°C下。藉由用TopCount閃爍計數器(Packard型號# C384V00)量測相對光發射來評估活體內螢光素酶活性。

藉由經數天測定相對光發射最小值之間的間隔或藉由傅立葉變換(Fourier transform)進行週期分析。兩種方法在晝

夜節律週期範圍內產生實質上相同之週期評估。效力 (power) 係以 $CE \delta (t+1h)$ 給出，其係呈現為促使週期延長 1 小時之有效微莫耳濃度。藉由在 XLfit™ 軟體中將雙曲線調節至表示為週期變化 (y 軸) 與測試化合物濃度 (x 軸) 之函數關係的資料來分析資料且自此曲線插入 $CE \delta (t+1h)$ 。

以下表 4 給出許多本發明化合物之 $CE \delta (t+1h)$ 。

表 4

化合物 編號	$CE \delta (t+1h)$ (nM)
6	2-3
35	305
36	1-7

在此等條件下，最具活性之本發明化合物具有介於 1 nM 與 2 μ M 之間的 $CE \delta (t+1h)$ 值 (促使週期延長 1 小時之有效微莫耳濃度)。

藉由抑制酶 CK1 ϵ 及 / 或 CK1 δ ，作為本發明標的之化合物調節晝夜節律週期性，且可有效用於治療晝夜節律障礙。

根據本發明之化合物可尤其用於製備供預防或治療睡眠障礙、晝夜節律障礙 (諸如，詳言之，由時差或輪班工作引起之障礙) 之藥劑。

在睡眠障礙中尤其聞名的為原發性睡眠障礙，諸如睡眠異常 (dyssomnia) (例如原發性失眠症)、類睡症 (parasomnia)、睡眠過度 (例如過度嗜眠症)、發作性睡病、與睡眠呼吸暫停相關之睡眠障礙、與晝夜節律及其他未詳細說明之睡眠異常相關之睡眠障礙、與醫學 / 精神病症相關之睡眠障

礙。

作為本發明標的之化合物亦引起晝夜節律相移且該類性質可有效用於在情感障礙情況下臨床上有效之潛在單一療法或組合療法之情況中。

在情感障礙中尤其聞名的為憂鬱症(單極憂鬱症)、兩極化異常、由一般醫療投訴所引起之情感障礙以及由醫藥物質所誘發之情感障礙。

在兩極化異常中尤其聞名的為雙極化I異常及雙極化II異常，尤其包括季節性情緒異常症。

作為本發明標的之化合物(其調節晝夜節律週期性)可有效用於治療尤其由CRF分泌受損引起之焦慮症及憂鬱症。

在憂鬱症中尤其聞名的為重度憂鬱症、惡劣心境障礙及其他未詳細說明之憂鬱症。

作為本發明標的之化合物(其調節晝夜節律週期性)可有效用於製備供治療與諸如可卡因、嗎啡、菸鹼、酒精或大麻之物質濫用依賴性相關之疾病的藥劑。

藉由抑制酪蛋白激酶 1ϵ 及/或酪蛋白激酶 1δ ，本發明化合物可用於製備藥劑，尤其用於製備供預防或治療與 τ 蛋白之超磷酸化作用相關之疾病(詳言之，阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))的藥劑。

此等藥劑亦可用於治療，尤其用於治療或預防由細胞(尤其腫瘤細胞)增殖引起或惡化之疾病。

作為腫瘤細胞增殖抑制劑，此等化合物有效用於預防及治療液體腫瘤(諸如白血病)、原發性及轉移性硬瘤、癌瘤

及癌症，詳言之：乳癌；肺癌；小腸癌、結腸直腸癌；呼吸道、口咽部及咽下部癌；食道癌；肝癌、胃癌、膽管癌、膽囊癌、胰腺癌；包括腎、尿道上皮及膀胱之尿道癌；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、垂體癌及腎上腺癌；皮膚癌，包括血管瘤、黑色素瘤及包括科波氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)之肉瘤；腦部腫瘤、神經腫瘤、眼部腫瘤或腦脊髓膜腫瘤，包括星形細胞瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、視網膜胚細胞瘤、神經纖維瘤、神經母細胞瘤、神經鞘瘤及腦膜瘤；惡性血液腫瘤；白血病(急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL))、綠色白血病、漿細胞瘤、T或B細胞白血病、霍奇金(Hodgkin)或非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤及各種惡性血液病。

本發明之化合物亦可用於製備藥劑，尤其用於製備意欲用以預防或治療發炎疾病(諸如，詳言之，中樞神經系統之發炎疾病，例如，多發性硬化、腦炎、脊髓炎及腦脊髓炎及其他發炎疾病，例如，血管病變、動脈粥樣硬化、關節發炎、關節病及類風濕性關節炎)之藥劑。

因此本發明化合物可用於製備藥劑，尤其用以抑制酪蛋白激酶1 ϵ 及/或酪蛋白激酶1 δ 之藥劑。

因此，根據本發明之另一態樣，本發明標的為包含式(I)

化合物或其與醫藥學上可接受之酸形成之加成鹽或者式(I)化合物之水合物或溶劑合物的藥劑。

根據本發明之另一態樣，本發明係關於醫藥組合物，其包含本發明之化合物作為活性成份。此等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種本發明化合物，或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

根據醫藥形式及所需投藥方式自熟習此項技術者已知之常見賦形劑中選擇該等賦形劑。

在用於經口、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、表面(topical)、局部(local)、氣管內、鼻內、經皮或直腸投藥的本發明之醫藥組合物中，上述式(I)之活性成份或其可能之鹽、溶劑合物或水合物可呈單位投藥形式以與標準醫藥賦形劑形成之混合物形式投與人類及動物以用於預防或治療上述病症或疾病。

適當之單位投藥形式包括諸如錠劑、軟膠囊或硬膠囊、散劑、顆粒及口服溶液或懸浮液之口服形式；舌下、頰內、氣管內、眼內及鼻內投藥形式；吸入形式；表面、經皮、皮下、肌肉內或靜脈內投藥形式；直腸投藥形式；及植入劑。對於表面施用而言，根據本發明之化合物可以乳膏、凝膠、軟膏或洗劑形式使用。

舉例而言，呈錠劑形式之根據本發明之化合物的單位投藥形式可包含以下組份：

本發明之化合物 50.0 mg

甘露糖醇	223.75 mg
交聯羧甲纖維素鈉	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之劑量可在0.1至20 mg/kg之範圍內，其以一或多個劑量攝入。

可能存在較高或較低劑量為適當之特定情況；該等劑量不偏離本發明之範疇。根據通常慣例，適於每一患者之劑量係由醫師根據投藥方式及該患者之體重與反應來確定。

根據本發明之另一態樣，本發明亦係關於一種用於治療上文所述之病變的方法，該方法包含投與患者有效劑量之本發明化合物，或其醫藥學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：98140839

C07D 487/04 (2006.01)

※申請日：98.11.30

C07D 471/04 (2006.01)

※IPC分類：C07D; A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

6-環胺基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]嗒吡啉衍生物、其

製備及其治療用途

(2006.01)

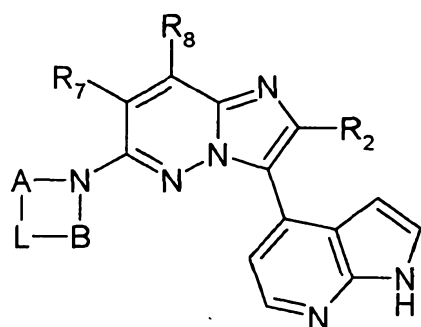
6-CYCLOAMINO-3-(1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDIN-4-YL)IMIDAZO

[1,2-b]PYRIDAZINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND

THERAPEUTIC USE THEREOF

二、中文發明摘要：

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



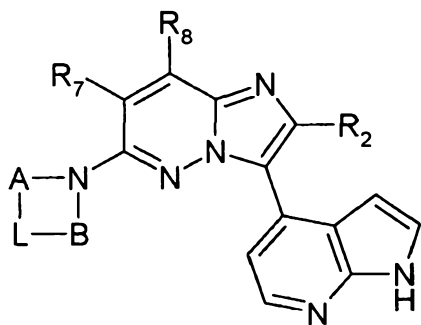
其中R₂表示視情況經一或多個鹵素原子或C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆氟烷基、C₁₋₆氟烷氧基及-CN基團取代之芳基，或R₂表示選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基、C₃₋₇環烷基或C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基之基團；A表示C₁₋₇伸烷基；B表示C₁₋₇伸烷基；L表示視情況經R_c或R_d基團取代之氮原子，或經一個R_{e1}基團及一個R_d基團或兩個R_{e2}基團取代之

碳原子；A及B之碳原子視情況經一或多個 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同。

本發明亦係關於其製備方法及治療用途。

三、英文發明摘要：

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

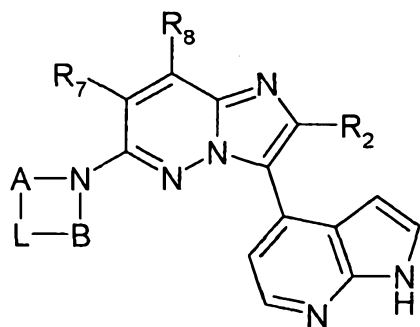


in which R_2 represents an aryl group optionally substituted with one or more halogen atoms or C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy, C_{1-6} -alkylthio, C_{1-6} -fluoroalkyl, C_{1-6} -fluoroalkyloxy and -CN groups or R_2 represents a group chosen from C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -fluoroalkyl, C_{3-7} -cycloalkyl or C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl groups; A represents a C_{1-7} -alkylene group; B represents a C_{1-7} -alkylene group; L represents either a nitrogen atom optionally substituted with an R_c or R_d group, or a carbon atom substituted with an R_{e1} group and an R_d group or two R_{e2} groups; the carbon atoms of A and of B being optionally substituted with one or more R_f groups, which may be identical to or different from each other.

Process for the preparation thereof and therapeutic use.

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)化合物，



其中：

-R₂表示視情況經一或多個選自鹵素原子及C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆氟烷基、C₁₋₆氟烷氧基及-CN基團之取代基取代之芳基，或R₂表示C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基、C₃₋₇環烷基或C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基；

-A表示視情況經一或兩個R_a基團取代之C₁₋₇伸烷基；

-B表示視情況經R_b基團取代之C₁₋₇伸烷基；

-L表示視情況經R_c或R_d基團取代之氮原子，或經一個R_{e1}基團及一個R_d基團或兩個R_{e2}基團取代之碳原子；

A及B之碳原子視情況經一或多個R_f基團取代，該一或多個R_f基團可彼此相同或不同；

-R_a、R_b及R_c經定義使得：

兩個R_a基團可共同形成C₁₋₆伸烷基；

R_a及R_b可共同形成一鍵或C₁₋₆伸烷基；

R_a及R_c可共同形成一鍵或C₁₋₆伸烷基；

R_b及R_c可共同形成一鍵或C₁₋₆伸烷基；

-R_d表示選自氫原子及C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷

基-C₁₋₆烷基、羥基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷硫基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基或苯甲基之基團；

-R_{e1}表示-NR₄R₅基團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C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基及羥基之取代基取代；

-兩個R_{e2}基團與帶有該兩個R_{e2}基團之碳原子共同形成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R_f基團取代，該一或多個R_f基團可彼此相同或不同；

-R_f表示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、苯基或苯甲基；

-R₄及R₅彼此獨立地表示氫原子或C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基或C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基；且

-R₇及R₈彼此獨立地表示氫原子或C₁₋₆烷基；

該化合物呈鹼形式或與酸形成之加成鹽形式。

2. 如請求項1之通式(I)化合物，其特徵在於：

-R₂表示視情況經一或多個鹵素原子或C₁₋₆烷基或C₁₋₆氟烷基取代之苯基。

3. 如請求項1之通式(I)化合物，其特徵在於：

-R₂表示選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟烷基、C₃₋₇環烷基或C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基之基團。

4. 如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物，其特徵在於：

-R₇及R₈彼此獨立地表示氫原子或甲基。

5. 如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物，其特徵在於：

-A表示視情況經一或兩個 R_a 基團取代之 C_{1-7} 伸烷基；

-B表示視情況經 R_b 基團取代之 C_{1-7} 伸烷基；

-L表示視情況經 R_c 或 R_d 基團取代之氮原子；

A及B之碳原子視情況經一或多個 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同；

-兩個 R_a 基團可共同形成 C_{1-6} 伸烷基；

- R_a 及 R_b 可共同形成一鍵或 C_{1-6} 伸烷基；

- R_a 及 R_c 可共同形成一鍵或 C_{1-6} 伸烷基；

- R_b 及 R_c 可共同形成一鍵或 C_{1-6} 伸烷基；

- R_d 表示選自氫原子及 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基或苯甲基之基團；且

- R_f 表示 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} 氟烷基或苯基。

6. 如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物，其特徵在於：

-A表示視情況經一或兩個 R_a 基團取代之 C_{1-7} 伸烷基；

-B表示視情況經 R_b 基團取代之 C_{1-7} 伸烷基；

-L表示視情況經兩個 R_{e2} 基團取代之碳原子；

A及B之碳原子視情況經一或多個 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同；

-兩個 R_{e2} 基團與帶有該兩個 R_{e2} 基團之碳原子共同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 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同；且

$-R_f$ 表示 C_{1-6} 烷基。

7. 如請求項 1 至 3 中任一項之通式 (I) 化合物，其特徵在於：

$-A$ 表示 C_{1-7} 伸烷基；

$-B$ 表示 C_{1-7} 伸烷基；

$-L$ 表示經一個 R_{e1} 基團及一個 R_d 基團取代之碳原子；

$-R_d$ 表示氫原子；

$-R_{e1}$ 表示 $-NR_4R_5$ 基團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 R_f 基團取代，該一或多個 R_f 基團可彼此相同或不同；且

$-R_f$ 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基- C_{1-6} 烷基。

8. 如請求項 1 或 3 之通式 (I) 化合物，其特徵在於：

$-R_2$ 表示甲基；

-該由 $-N-A-L-B-$ 形成之環狀胺表示 (*R*)-3-甲基哌嗪-1-基、3,3-二甲基哌嗪-1-基、(順)-3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-異丙基哌嗪-1-基或 (順)-5-甲基六氫吡咯并 [3,4-*c*] 吡咯-2(1*H*)-基；且

$-R_7$ 及 R_8 表示氫原子。

9. 如請求項 1 或 2 之通式 (I) 化合物，其特徵在於：

$-R_2$ 表示 3-氟苯基或 4-氟苯基；

-該由 $-N-A-L-B-$ 形成之環狀胺表示 (*R*)-3-甲基哌嗪-1-基、3,3-二甲基哌嗪-1-基、(順)-3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-異丙基哌嗪-1-基、6,9-二氫雜螺 [4.5] 癸-9-基、3-苯基

哌嗪-1-基、4-苯甲基哌嗪-1-基、3-羥甲基哌嗪-1-基、4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基、(R)-4-(2-羥丙基)哌嗪-1-基、(S)-4-(2-羥丙基)哌嗪-1-基、4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)哌嗪-1-基、4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基、4-(3-羥基-3-甲基丁基)哌嗪-1-基、(R)-3-苯基哌嗪-1-基、(S)-3-苯基哌嗪-1-基、4-苯甲基哌嗪-1-基、(順)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(順)-5-(2-羥乙基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(4aR,7aR)-1-甲基八氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(4aS,7aS)-1-甲基八氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基或(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基；且

-R₇及R₈彼此獨立地表示氫原子或甲基。

10. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其特徵在於：

-R₂表示4-氟苯基；

-該由-N-A-L-B-形成之環狀胺表示2,9-二氫雜螺[5.5]十一碳-9-基；且

-R₇及R₈表示氫原子。

11. 如請求項1或2之通式(I)化合物，其特徵在於：

-R₂表示4-氟苯基；

-該由-N-A-L-B-形成之環狀胺表示4-(吡咯啶-1-基)-哌啶-1-基；

-R₇及R₈表示氫原子。

12. 如請求項1之化合物，其選自：

1. 2-甲基-6-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1H-吡咯并[2,3-b]

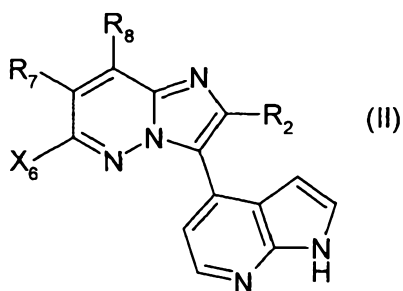
- 吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
2. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及其三鹽酸鹽；
 3. 6-[(*順*)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及其三鹽酸鹽；
 4. 6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-2-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及其三鹽酸鹽；
 5. 2-甲基-6-[(*順*)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡及其三鹽酸鹽；
 6. 2-(4-氟苯基)-6-[(3*R*)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
 7. {4-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-2-基}甲醇；
 8. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
 9. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
 10. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
 11. 6-[(*順*)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
 12. 2-{4-[2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]哌嗪-1-基}乙醇；

13. 2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}乙醇；
14. 2-(4-氟苯基)-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶；
15. 2-(4-氟苯基)-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶；
16. (*R*)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇；
17. (*S*)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇；
18. 6-(6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶；
19. 2-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-1-醇；
20. 1-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-2-醇；
21. 1-{4-[2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-2-醇；
22. 1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基

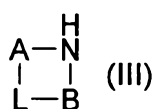
丙-2-醇；

23. 4-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丁-2-醇；
24. (*R*)-2-(4-氟苯基)-6-[3-苯基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶及其三鹽酸鹽；
25. (*S*)-2-(4-氟苯基)-6-[3-苯基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶及其三鹽酸鹽；
26. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-[3-苯基哌嗪-1-基]-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶；
27. 6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶；
28. (*順*)-2-(4-氟苯基)-6-(5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶；
29. (*順*)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-(5-甲基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶；
30. (*順*)-2-{5-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基}乙醇；
31. (*順*)-2-{5-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-6-基]六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基}乙醇；
32. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-((4*aR*,7*aR*)-1-甲基八氫-6*H*-吡

- 咯并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
33. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-((4*aS*,7*aS*)-1-甲基八氫-6*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
34. 2-(4-氟苯基)-6-((1*S*,4*S*)-5-甲基-2,5-二氫雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡；
35. 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-6-基]-2,9-二氫雜螺[5.5]十一烷；
36. 2-(4-氟苯基)-6-(4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基)-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒吡。
13. 一種製備如請求項1之通式(I)化合物之方法，其特徵在於使通式(II)化合物，

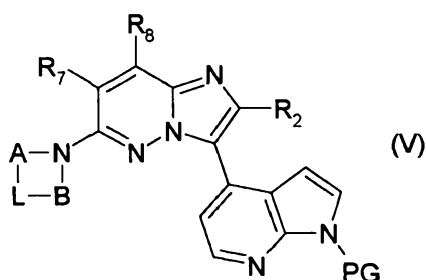


其中， R_2 、 R_7 及 R_8 如請求項1所定義且 X_6 表示脫離基，與通式(III)之胺反應，



其中A、L及B如請求項1所定義。

14. 一種製備如請求項1之通式(I)化合物之方法，其特徵在於使用鹼脫除通式(V)化合物之保護基，



其中 R_2 、A、L、B、 R_7 及 R_8 如請求項1所定義且 PG 表示苯基或甲苯磺醯基。

15. 一種藥劑，其特徵在於其包含如請求項1至12中任一項之式(I)化合物，該化合物呈鹼形式或與醫藥學上可接受之酸形成之加成鹽形式。
16. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含如請求項1至12中任一項之式(I)化合物，該化合物呈鹼形式或與醫藥學上可接受之酸形成之加成鹽形式，以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
17. 一種如請求項1至12中任一項之通式(I)化合物之用途，其係用於製備意欲用以預防或治療睡眠障礙、晝夜節律障礙、情感障礙、焦慮症及憂鬱症、與物質濫用依賴性相關聯之疾病、與 τ 蛋白之超磷酸化作用相關之疾病、由細胞增殖引起或惡化之疾病、或發炎疾病的藥劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

