

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102232079 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 02

(21) 申请号 200980148169. 9

(72) 发明人 克里斯托夫·帕考德

(22) 申请日 2009. 11. 30

弗雷德里克·普科

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

0806723 2008. 12. 01 FR

11105

代理人 封新琴

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2011. 06. 01

G07D 519/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/FR2009/052336 2009. 11. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02010/063929 FR 2010. 06. 10

(71) 申请人 赛诺菲

地址 法国巴黎

权利要求书 6 页 说明书 35 页

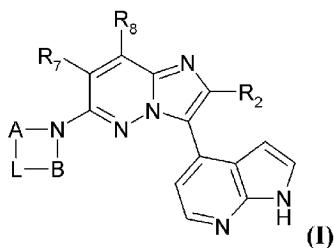
(54) 发明名称

6-环氨基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物、其制备以及其治疗应用

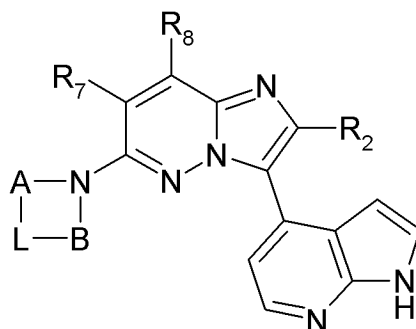
(57) 摘要

本发明涉及通式(I)的6-环氨基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物,其中R₂表示任选取代有一个或者多个卤素原子或者C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基、C₁₋₆-烷基硫基、C₁₋₆-氟烷基、C₁₋₆-氟烷基氧基和-CN基团的芳基或者R₂表示选自C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-氟烷基、C₃₋₇-环烷基或者C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基的基团;A表示C₁₋₇-亚烷基;B表示C₁₋₇-亚烷基;L表示任选取代有R_c或者R_d基团的氮原子,或者取代有R_{e1}基团和R_d基团或者两个R_{e2}基团的碳原子;A和B的碳原子任选取代有一个或者多个R_f基团,其可为彼此相同的或者不同的。本发明也涉及制备方

法以及治疗应用。



1. 碱形式或者与酸加成盐形式的通式 (I) 的化合物：



其中：

-R₂ 表示任选取代有选自卤素原子以及 C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基、C₁₋₆-烷基硫基、C₁₋₆-氟烷基、C₁₋₆-氟烷基氧基和 -CN 基团中的一个或者多个取代基的芳基或者 R₂ 表示 C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-氟烷基、C₃₋₇-环烷基或者 C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基；

-A 表示任选取代有一个或者两个 R_a 基团的 C₁₋₇-亚烷基；

-B 表示任选取代有 R_b 基团的 C₁₋₇-亚烷基；

-L 表示任选取代有 R_c 或者 R_d 基团的氮原子，或者取代有 R_{e1} 基团和 R_d 基团或者两个 R_{e2} 基团的碳原子；

A 和 B 的碳原子任选取代有一个或者多个 R_f 基团，其可为彼此相同的或者不同的；

-R_a、R_b 和 R_c 如下定义：

两个 R_a 基团可一起形成 C₁₋₆-亚烷基；

R_a 和 R_b 可一起形成化学键或者 C₁₋₆-亚烷基；

R_a 和 R_c 可一起形成化学键或者 C₁₋₆-亚烷基；

R_b 和 R_c 可一起形成化学键或者 C₁₋₆-亚烷基；

-R_d 表示选自氢原子和 C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基、C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基、羟基 -C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基 -C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基硫基 -C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-氟烷基或者苄基的基团；

-R_{e1} 表示 -NR₄R₅ 基团或者任选包含氧原子的环状单胺，所述环状单胺任选取代有选自氟原子以及 C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基和羟基中的一个或者多个取代基；

-两个 R_{e2} 基团与携带它们的碳原子形成任选包含氧原子的环状单胺，所述环状单胺任选取代有一个或者多个 R_f 基团，其可为彼此相同的或者不同的；

-R_f 表示 C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基、C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基 -C₁₋₆-烷基、羟基 -C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-氟烷基、苯基或者苄基；

-R₄ 和 R₅ 彼此独立地表示氢原子或者 C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基或者 C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基；且

-R₇ 和 R₈ 彼此独立地表示氢原子或者 C₁₋₆-烷基。

2. 权利要求 1 的通式 (I) 的化合物，其特征在于：

-R₂ 表示任选取代有一个或者多个以下基团的苯基：卤素原子或者 C₁₋₆-烷基或者 C₁₋₆-氟烷基。

3. 权利要求 1 的通式 (I) 的化合物，其特征在于：

-R₂ 表示选自 C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-氟烷基、C₃₋₇-环烷基或者 C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基的基团。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的通式 (I) 的化合物，其特征在于：

-R₇ 和 R₈ 彼此独立地表示氢原子或者甲基。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的通式 (I) 的化合物, 其特征在于:

-A 表示任选取代有一个或者两个 R_a 基团的 C₁₋₇- 亚烷基;

-B 表示任选取代有 R_b 基团的 C₁₋₇- 亚烷基;

-L 表示任选取代有 R_c 或者 R_d 基团的氮原子;

A 和 B 的碳原子任选取代有一个或者多个 R_f 基团, 其可为彼此相同的或者不同的;

- 两个 R_a 基团可一起形成 C₁₋₆- 亚烷基;

-R_a 和 R_b 可一起形成化学键或者 C₁₋₆- 亚烷基;

-R_a 和 R_c 可一起形成化学键或者 C₁₋₆- 亚烷基;

-R_b 和 R_c 可一起形成化学键或者 C₁₋₆- 亚烷基;

-R_d 表示选自氢原子和 C₁₋₆- 烷基、C₃₋₇- 环烷基、C₃₋₇- 环烷基 -C₁₋₆- 烷基、羟基 -C₁₋₆- 烷基、C₁₋₆- 烷基氧基 -C₁₋₆- 烷基、C₁₋₆- 烷基硫基 -C₁₋₆- 烷基、C₁₋₆- 氟烷基或者苄基的基团; 且

-R_f 表示 C₁₋₆- 烷基、C₃₋₇- 环烷基、C₃₋₇- 环烷基 -C₁₋₆- 烷基、C₁₋₆- 烷基氧基 -C₁₋₆- 烷基、羟基 -C₁₋₆- 烷基、C₁₋₆- 氟烷基或者苯基。

6. 权利要求 1 至 4 中任一项的通式 (I) 的化合物, 其特征在于:

-A 表示任选取代有一个或者两个 R_a 基团的 C₁₋₇- 亚烷基;

-B 表示任选取代有 R_b 基团的 C₁₋₇- 亚烷基;

-L 表示任选取代有两个 R_{e2} 基团的碳原子;

A 和 B 的碳原子任选取代有一个或者多个 R_f 基团, 其可为彼此相同的或者不同的;

- 两个 R_{e2} 基团与携带它们的碳原子形成任选包含氧原子的环状单胺, 所述环状单胺任选取代有一个或者多个 R_f 基团, 其可为彼此相同的或者不同的; 且

-R_f 表示 C₁₋₆- 烷基。

7. 权利要求 1 至 4 中任一项的通式 (I) 的化合物, 其特征在于:

-A 表示 C₁₋₇- 亚烷基;

-B 表示 C₁₋₇- 亚烷基;

-L 表示取代有 R_{e1} 基团和 R_d 基团的碳原子;

-R_d 表示氢原子;

-R_{e1} 表示 -NR₄R₅ 基团或者任选包含氧原子的环状单胺, 所述环状单胺任选取代有一个或者多个 R_f 基团, 其可为彼此相同的或者不同的; 且

-R_f 表示 C₁₋₆- 烷基、C₃₋₇- 环烷基或者 C₃₋₇- 环烷基 -C₁₋₆- 烷基。

8. 权利要求 1、3、4 和 5 中任一项的通式 (I) 的化合物, 其特征在于:

-R₂ 表示甲基;

- 由 -N-A-L-B- 形成的环状胺表示 (R)-3- 甲基哌嗪 -1- 基、3,3- 二甲基哌嗪 -1- 基、(顺)-3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基、4- 异丙基哌嗪 -1- 基或者 (顺)-5- 甲基六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2(1H)- 基; 且

-R₇ 和 R₈ 表示氢原子。

9. 权利要求 1、2、4 和 5 中任一项的通式 (I) 的化合物, 其特征在于:

-R₂ 表示 3- 氟苯基或者 4- 氟苯基;

- 由 -N-A-L-B- 形成的环状胺表示 (R)-3- 甲基哌嗪 -1- 基、3,3- 二甲基哌嗪 -1- 基、

(顺)-3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-异丙基哌嗪-1-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、3-苯基哌嗪-1-基、4-苄基哌嗪-1-基、3-羟基甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、(R)-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基、(S)-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基、4-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)哌嗪-1-基、4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基-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-苄基哌嗪-1-基、(顺)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(顺)-5-(2-羟基乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(4aR,7aR)-1-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(4aS,7aS)-1-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基或者(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基；且

-R₇ 和 R₈ 彼此独立地表示氢原子或者甲基。

10. 权利要求 1、2、4 和 6 中任一项的通式 (I) 的化合物,其特征在于:

-R₂ 表示 4-氟苯基;

-由 -N-A-L-B- 形成的环状胺表示 2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基;且

-R₇ 和 R₈ 表示氢原子。

11. 权利要求 1、2、4 和 7 中任一项的通式 (I) 的化合物,其特征在于:

-R₂ 表示 4-氟苯基;

-由 -N-A-L-B- 形成的环状胺表示 4-(吡咯烷-1-基)-哌啶-1-基;

-R₇ 和 R₈ 表示氢原子。

12. 权利要求 1 的化合物选自:

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]哒嗪;

2. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪及其三盐酸盐;

3. 6-[(顺)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪及其三盐酸盐;

4. 6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪及其三盐酸盐;

5. 2-甲基-6-[(顺)-5-甲基六氢吡咯并[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]哒嗪及其三盐酸盐;

6. 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]哒嗪;

7. {4-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-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-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪;

9. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

10. 6-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-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]哒嗪;

11. 6-[(顺)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

12. 2-{4-[2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}乙醇;

13. 2-{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]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}乙醇;

14. 2-(4-氟苯基)-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

15. 2-(4-氟苯基)-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-8-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

16. (R)-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]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇;

17. (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]哒嗪-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-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

19. 2-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-1-醇;

20. 1-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-2-醇;

21. 1-{4-[2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-2-醇;

22. 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]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-2-醇;

23. 4-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-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-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪及其三盐酸盐;

25. (S)-2-(4-氟苯基)-6-[3-苯基哌嗪-1-基]-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪及其三盐酸盐;

26. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-[3-苯基哌嗪-1-基]-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

27. 6-(4-苄基哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

28. (顺)-2-(4-氟苯基)-6-(5-甲基六氢吡咯并[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]哒嗪;

29. (顺)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-(5-甲基六氢吡咯并[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]哒嗪;

30. (顺)-2-{5-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]

哒嗪-6-基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}乙醇;

31. (顺)-2-{5-[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]哒嗪-6-基]六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基}乙醇;

32. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-((4aR,7aR)-1-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

33. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-((4aS,7aS)-1-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

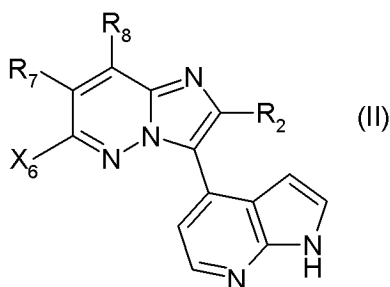
34. 2-(4-氟苯基)-6-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;

35. 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷;

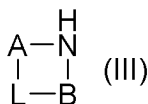
36. 2-(4-氟苯基)-6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪。

13. 制备权利要求1的通式(I)的化合物的方法,其特征在于使通式(II)的化合物与通式(III)的胺的反应,

通式(II)的化合物:



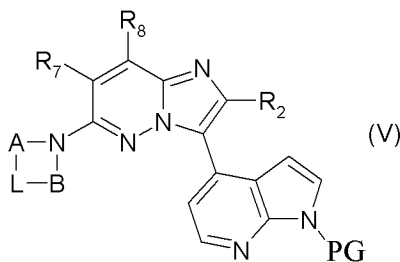
其中 R₂、R₇ 和 R₈ 根据权利要求1所定义且 X₆ 表示离去基团,通式(III)的胺:



其中 A、L 和 B 根据权利要求1所定义。

14. 制备权利要求1的通式(I)的化合物的方法,其特征在于使用碱将通式(V)的化合物进行脱保护,

通式(V)的化合物:



其中 R₂、A、L、B、R₇ 和 R₈ 根据权利要求1所定义且 PG 表示苯磺酰基或者甲苯磺酰基。

15. 药物,其特征在于它包含根据权利要求1至12中任一项的式(I)的化合物,所述化合物为碱形式或者与药用酸的加成盐形式。

16. 药物组合物,其特征在于它包含根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 (I) 的化合物以及至少一种药用赋形剂,所述化合物为碱形式或者与药用酸的加成盐形式。

17. 根据权利要求 1 至 12 中任一项的通式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或者预防睡眠障碍、昼夜节律紊乱、心境障碍、焦虑和抑郁症、与滥用性物质依赖有关的疾病、与 τ 蛋白的过度磷酸化有关的疾病、由细胞增殖引起或者加重的疾病或者炎性疾病。

6-环氨基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪衍生物、其制备以及其治疗应用

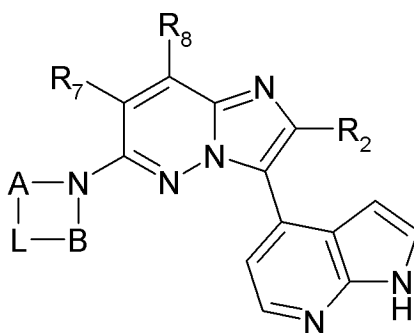
技术领域

[0001] 本发明涉及 6-环氨基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪衍生物,涉及它们的制备和它们在治疗或者预防涉及酪蛋白激酶 1 ϵ 和 / 或者酪蛋白激酶 1 δ 的疾病中的治疗应用。

发明内容

[0002] 本发明的一个主题为对应于通式 (I) 的化合物:

[0003]



[0004] 其中:

[0005] $-R_2$ 表示任选取代有选自卤素原子以及 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -氟烷基、 C_{1-6} -氟烷基氧基和 $-CN$ 基团中的一个或者多个取代基的芳基或者 R_2 表示 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基、 C_{3-7} -环烷基或者 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基;

[0006] $-A$ 表示任选取代有一个或者两个 R_a 基团的 C_{1-7} -亚烷基;

[0007] $-B$ 表示任选取代有 R_b 基团的 C_{1-7} -亚烷基;

[0008] $-L$ 表示任选取代有 R_c 或者 R_d 基团的氮原子,或者取代有 R_{e1} 基团和 R_d 基团或者两个 R_{e2} 基团的碳原子;

[0009] A 和 B 的碳原子任选取代有一个或者多个 R_f 基团,其可为彼此相同的或者不同的;

[0010] $-R_a$ 、 R_b 和 R_c 如下定义:

[0011] 两个 R_a 基团可一起形成 C_{1-6} -亚烷基;

[0012] R_a 和 R_b 可一起形成化学键或者 C_{1-6} -亚烷基;

[0013] R_a 和 R_c 可一起形成化学键或者 C_{1-6} -亚烷基;

[0014] R_b 和 R_c 可一起形成化学键或者 C_{1-6} -亚烷基;

[0015] $-R_d$ 表示选自氢原子和 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基硫基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基或者苄基的基团;

[0016] $-R_{e1}$ 表示 $-NR_4R_5$ 基团或者任选包含氧原子的环状单胺,所述环状单胺任选取代有选自氟原子、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基和羟基中的一个或者多个取代基;

[0017] $-$ 两个 R_{e2} 基团与携带它们的碳原子形成任选包含氧原子的环状单胺,所述环状单

胺任选取代有一个或者多个 R_f 基团,其可为彼此相同的或者不同的;

[0018] $-R_f$ 表示 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基、苯基或者苄基;

[0019] $-R_4$ 和 R_5 彼此独立地表示氢原子或者 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基或者 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基;且

[0020] $-R_7$ 和 R_8 彼此独立地表示氢原子或者 C_{1-6} -烷基。

[0021] 式 (I) 的化合物可以包含一个或者多个不对称碳原子。它们因此可以以对映异构体或者非对映异构体形式存在。这些对映异构体、非对映异构体以及它们的混合物(包括外消旋混合物)构成本发明的一部分。

[0022] 式 (I) 的化合物可以以碱或者与酸的加成盐的形式存在。这种加成盐构成本发明的一部分。这些盐有利地使用药用酸进行制备,但是其它有用的酸(例如用于纯化和分离式 (I) 的化合物的酸)的盐也构成本发明的一部分。

[0023] 式 (I) 的化合物还可以以水合物或者溶剂化物形式存在,即与一个或者多个水分子或者与溶剂结合或者缔合的形式。这种水合物和溶剂化物也构成本发明的一部分。

[0024] 在本发明的上下文中,应用下述定义:

[0025] $-C_{t-z}$ 其中 t 和 z 可以取 1-7 的值;可具有 $t-z$ 个碳原子的碳链;例如 C_{1-7} 是可以含有 1-7 个碳原子的碳链;

[0026] -烷基:直链或者支链的饱和脂族基团;例如 C_{1-7} -烷基表示具有 1-7 个碳原子的直链或者支链的碳链,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基或者庚基;

[0027] -亚烷基:直链或者支链的饱和二价烷基;例如 C_{1-6} -亚烷基表示直链或者支链的 1-6 个碳原子的二价碳链,例如亚甲基、亚乙基、1-甲基亚乙基、亚丙基或者亚丁基;

[0028] -环烷基:环状烷基;例如 C_{3-7} -环烷基表示 3-7 个碳原子的环状碳基团,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或者环庚基;

[0029] -羟基: $-OH$ 基团;

[0030] $-CN$:氰基;

[0031] -环状单胺:包含 1 个氮原子的饱和环状或者多环碳链,任选为桥环或者稠合环;

[0032] 作为由 N、A、L 和 B 形成的任选包含氧原子的环状单胺的实例,可特别提及氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂茺、吗啉、高哌啶、十氢喹啉、十氢异喹啉、氮杂二环庚烷、氮杂二环辛烷、氮杂二环壬烷、氮杂氧代二环庚烷和氮杂氧代二环辛烷;

[0033] -羟基烷基:其氢原子已经被羟基取代的烷基;

[0034] -烷基氧基: $-O-$ 烷基;

[0035] -烷基硫基: $-S-$ 烷基;

[0036] -氟烷基:其中一个或者多个氢原子已经被氟原子取代的烷基;

[0037] -氟烷基氧基:其中一个或者多个氢原子已经被氟原子取代的烷基氧基;

[0038] -卤素原子:氟、氯、溴或者碘原子;

[0039] -芳基:含有 6 至 10 个的碳原子的单环或者二环芳基。芳基的实例包括苯基或者萘基。

[0040] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中,第一组化合物由这样的化合物构成,对

于它们, R_2 表示任选取代有一个或者多个以下基团的苯基: 卤素原子或者 C_{1-6} -烷基或者 C_{1-6} -氟烷基;

[0041] A、L、B、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0042] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第二组化合物由这样的化合物构成, 对于它们, R_2 表示任选取代有一个或者多个氟原子的苯基;

[0043] A、L、B、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0044] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第三组化合物由这样的化合物构成, 对于它们, R_2 表示 3-氟苯基或者 4-氟苯基;

[0045] A、L、B、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0046] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第四组化合物由这样的化合物构成, 对于它们, R_2 表示 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基、 C_{3-7} -环烷基或者 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基;

[0047] A、L、B、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0048] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第五组化合物由这样的化合物构成, 对于它们, R_2 表示甲基;

[0049] A、L、B、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0050] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第六组化合物由这样的化合物构成, 对于它们, R_7 和 R_8 彼此独立地表示氢原子或者甲基;

[0051] A、L、B 和 R_2 如上定义。

[0052] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第七组化合物由这样的化合物构成, 对于它们:

[0053] -A 表示任选取代有一个或者两个 R_a 基团的 C_{1-7} -亚烷基;

[0054] -B 表示任选取代有 R_b 基团的 C_{1-7} -亚烷基;

[0055] -L 表示任选取代有 R_c 或者 R_d 基团的氮原子;

[0056] A 和 B 的碳原子任选取代有一个或者多个 R_f 基团, 其可为彼此相同的或者不同的;

[0057] -两个 R_a 基团可一起形成 C_{1-6} -亚烷基;

[0058] - R_a 和 R_b 可一起形成化学键或者 C_{1-6} -亚烷基;

[0059] - R_a 和 R_c 可一起形成化学键或者 C_{1-6} -亚烷基;

[0060] - R_b 和 R_c 可一起形成化学键或者 C_{1-6} -亚烷基;

[0061] - R_d 表示选自氢原子和 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基硫基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基或者苄基的基团; 且

[0062] - R_f 表示 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -氟烷基或者苯基;

[0063] - R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_2 、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0064] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第八组化合物由这样的化合物构成, 对于它们:

[0065] -由 -N-A-L-B- 形成的环状胺表示哌嗪基、二氮杂二环庚基、六氢吡咯并吡咯基或者八氢吡咯并吡啶基, 所述基团任选取代有一个或者多个以下基团: 甲基、异丙基、亚丁基、苯基、苄基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基甲基丙基或者羟基甲基丁基;

[0066] $-R_2$ 、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0067] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第九组化合物由这样的化合物构成, 对于它们:

[0068] - 由 $-N-A-L-B-$ 形成的环状胺表示 (R)-3- 甲基哌嗪 -1- 基、3,3- 二甲基哌嗪 -1- 基、(顺)-3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基、4- 异丙基哌嗪 -1- 基、6,9- 二氮杂螺 [4.5] 癸 -9- 基、3- 苯基哌嗪 -1- 基、4- 苄基哌嗪 -1- 基、3- 羟基甲基哌嗪 -1- 基、4-(2- 羟基乙基) 哌嗪 -1- 基、(R)-4-(2- 羟基丙基) 哌嗪 -1- 基、(S)-4-(2- 羟基丙基) 哌嗪 -1- 基、4-(1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基) 哌嗪 -1- 基、4-(2- 羟基 -2- 甲基丙基) 哌嗪 -1- 基、4-(3- 羟基 -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- 苄基哌嗪 -1- 基、(顺)-5- 甲基六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2(1H)- 基、(顺)-5-(2- 羟基乙基) 六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2(1H)- 基、(4aR,7aR)-1- 甲基八氢 -6H- 吡咯并 [3,4-b] 吡啶 -6- 基、(4aS,7aS)-1- 甲基八氢 -6H- 吡咯并 [3,4-b] 吡啶 -6- 基或者 (1S,4S)-5- 甲基 -2,5- 二氮杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基;

[0069] $-R_2$ 、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0070] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第十组化合物由这样的化合物构成, 对于它们:

[0071] -A 表示任选取代有一个或者两个 R_a 基团的 C_{1-7} - 亚烷基;

[0072] -B 表示任选取代有 R_b 基团的 C_{1-7} - 亚烷基;

[0073] -L 表示任选取代有两个 R_{e2} 基团的碳原子;

[0074] A 和 B 的碳原子任选取代有一个或者多个 R_f 基团, 其可为彼此相同的或者不同的;

[0075] - 两个 R_{e2} 基团与携带它们的碳原子形成任选包含氧原子的环状单胺, 所述环状单胺任选取代有一个或者多个 R_f 基团, 其可为彼此相同的或者不同的; 且

[0076] $-R_f$ 表示 C_{1-6} - 烷基;

[0077] $-R_a$ 、 R_b 、 R_2 、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0078] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第十一组化合物由这样的化合物构成, 对于它们:

[0079] 由 $-N-A-L-B-$ 形成的环状胺表示二氮杂螺十一烷基;

[0080] R_2 、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0081] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第十二组化合物由这样的化合物构成, 对于它们:

[0082] 由 $-N-A-L-B-$ 形成的环状胺表示 2,9- 二氮杂螺 [5.5] 十一烷 -9- 基;

[0083] R_2 、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0084] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第十三组化合物由这样的化合物构成, 对于它们:

[0085] -A 表示 C_{1-7} - 亚烷基;

[0086] -B 表示 C_{1-7} - 亚烷基;

[0087] -L 表示取代有 R_{e1} 基团和 R_d 基团的碳原子;

[0088] $-R_d$ 表示氢原子;

[0089] $-R_{e1}$ 表示 $-NR_4R_5$ 基团或者任选包含氧原子的环状单胺, 所述环状单胺任选取代有

一个或者多个 R_f 基团,其可为彼此相同的或者不同的;且

[0090] $-R_f$ 表示 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基或者 C_{3-7} -环烷基 $-C_{1-6}$ -烷基;

[0091] $-R_2$ 、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0092] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中,第十四组化合物由这样的化合物构成,对于它们:

[0093] $-A$ 表示 $-C_2H_4-$ 基团;

[0094] $-B$ 表示 $-C_2H_4-$ 基团;

[0095] $-L$ 表示取代有 R_{e1} 基团和 R_d 基团的碳原子;

[0096] $-R_d$ 表示氢原子;且

[0097] $-R_{e1}$ 表示吡咯烷基;

[0098] $-R_2$ 、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0099] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中,第十五组化合物由这样的化合物构成,对于它们:

[0100] $-$ 由 $-N-A-L-B-$ 形成的环状胺表示 4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基;

[0101] $-R_2$ 、 R_7 和 R_8 如上定义。

[0102] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中,第十六组化合物由这样的化合物构成,对于它们:

[0103] $-R_2$ 表示甲基;

[0104] $-$ 由 $-N-A-L-B-$ 形成的环状胺表示 (3R)-3-甲基哌嗪-1-基、3,3-二甲基哌嗪-1-基、(顺)-3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-异丙基哌嗪-1-基或者(顺)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基;且

[0105] $-R_7$ 和 R_8 表示氢原子。

[0106] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中,第十七组化合物由这样的化合物构成,对于它们:

[0107] $-R_2$ 表示 3-氟苯基或者 4-氟苯基;

[0108] $-$ 由 $-N-A-L-B-$ 形成的环状胺表示 (R)-3-甲基哌嗪-1-基、3,3-二甲基哌嗪-1-基、(顺)-3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-异丙基哌嗪-1-基、6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基、3-苯基哌嗪-1-基、4-苄基哌嗪-1-基、3-羟基甲基哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、(R)-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基、(S)-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基、4-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)哌嗪-1-基、4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基、4-(3-羟基-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-苄基哌嗪-1-基、(顺)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(顺)-5-(2-羟基乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、(4aR,7aR)-1-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基、(4aS,7aS)-1-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基或者(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基;且

[0109] $-R_7$ 和 R_8 彼此独立地表示氢原子或者甲基。

[0110] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中,第十八组化合物由这样的化合物构成,对于它们:

[0111] $-R_2$ 表示 4-氟苯基;

- [0112] - 由 -N-A-L-B- 形成的环状胺表示 2,9- 二氮杂螺 [5.5] 十一烷 -9- 基 ; 且
- [0113] -R₇ 和 R₈ 表示氢原子。
- [0114] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 第十九组化合物由这样的化合物构成, 对于它们:
- [0115] -R₂ 表示 4- 氟苯基 ;
- [0116] - 由 -N-A-L-B- 形成的环状胺表示 4-(吡咯烷 -1- 基)- 哌啶 -1- 基 ;
- [0117] -R₇ 和 R₈ 表示氢原子。
- [0118] 在本发明主题的通式 (I) 的化合物中, 可特别提及下述化合物:
- [0119] 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] 哒嗪 ;
- [0120] 2. 6-(3,3- 二甲基哌嗪 -1- 基)-2- 甲基 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪及其三盐酸盐 ;
- [0121] 3. 6-[(顺)-3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基]-2- 甲基 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪及其三盐酸盐 ;
- [0122] 4. 6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基)-2- 甲基 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪及其三盐酸盐 ;
- [0123] 5. 2- 甲基 -6-[(顺)-5- 甲基六氢吡咯并 [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] 哒嗪及其三盐酸盐 ;
- [0124] 6. 2-(4- 氟苯基)-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] 哒嗪 ;
- [0125] 7. {4-[2-(4- 氟苯基)-3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -6- 基] 哌嗪 -2- 基} 甲醇 ;
- [0126] 8. 6-(3,3- 二甲基哌嗪 -1- 基)-2-(4- 氟苯基)-3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基)-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0127] 9. 6-(3,3- 二甲基哌嗪 -1- 基)-2-(3- 氟苯基)-8- 甲基 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0128] 10. 6-(3,3- 二甲基哌嗪 -1- 基)-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] 哒嗪 ;
- [0129] 11. 6-[(顺)-3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基]-2-(4- 氟苯基)-3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0130] 12. 2-{4-[2-(3- 氟苯基)-8- 甲基 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -6- 基] 哌嗪 -1- 基} 乙醇 ;
- [0131] 13. 2-{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] 哒嗪 -6- 基] 哌嗪 -1- 基} 乙醇 ;
- [0132] 14. 2-(4- 氟苯基)-6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基)-3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0133] 15. 2-(4- 氟苯基)-6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基)-8- 甲基 -3-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0134] 16. (R)-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] 哒嗪 -6-基] 哌嗪 -1-基} 丙 -2-醇 ;
- [0135] 17. (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] 哒嗪 -6-基] 哌嗪 -1-基} 丙 -2-醇 ;
- [0136] 18. 6-(6,9-二氮杂螺 [4.5] 癸 -9-基)-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] 哒嗪 ;
- [0137] 19. 2-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -6-基] 哌嗪 -1-基}-2-甲基丙 -1-醇 ;
- [0138] 20. 1-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -6-基] 哌嗪 -1-基}-2-甲基丙 -2-醇 ;
- [0139] 21. 1-{4-[2-(3-氟苯基)-8-甲基-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -6-基] 哌嗪 -1-基}-2-甲基丙 -2-醇 ;
- [0140] 22. 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] 哒嗪 -6-基] 哌嗪 -1-基}-2-甲基丙 -2-醇 ;
- [0141] 23. 4-{4-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -6-基] 哌嗪 -1-基}-2-甲基丁 -2-醇 ;
- [0142] 24. (R)-2-(4-氟苯基)-6-[3-苯基哌嗪 -1-基]-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪及其三盐酸盐 ;
- [0143] 25. (S)-2-(4-氟苯基)-6-[3-苯基哌嗪 -1-基]-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪及其三盐酸盐 ;
- [0144] 26. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-[3-苯基哌嗪 -1-基]-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0145] 27. 6-(4-苄基哌嗪 -1-基)-2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0146] 28. (顺)-2-(4-氟苯基)-6-(5-甲基六氢吡咯并 [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] 哒嗪 ;
- [0147] 29. (顺)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-(5-甲基六氢吡咯并 [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] 哒嗪 ;
- [0148] 30. (顺)-2-{5-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -6-基] 六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2(1H)-基} 乙醇 ;
- [0149] 31. (顺)-2-{5-[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] 哒嗪 -6-基] 六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2(1H)-基} 乙醇 ;
- [0150] 32. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-((4aR,7aR)-1-甲基八氢 -6H-吡咯并 [3,4-b] 吡啶 -6-基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0151] 33. 2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-((4aS,7aS)-1-甲基八氢 -6H-吡咯并 [3,4-b] 吡啶 -6-基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0152] 34. 2-(4-氟苯基)-6-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环 [2.2.1] 庚 -2-基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 ;
- [0153] 35. 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -6-基]-2,9-二氮杂螺 [5.5] 十一烷 ;

[0154] 36. 2-(4-氟苯基)-6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪、

[0155] 本发明的另一个主题为制备本发明式 (I) 的化合物的方法。

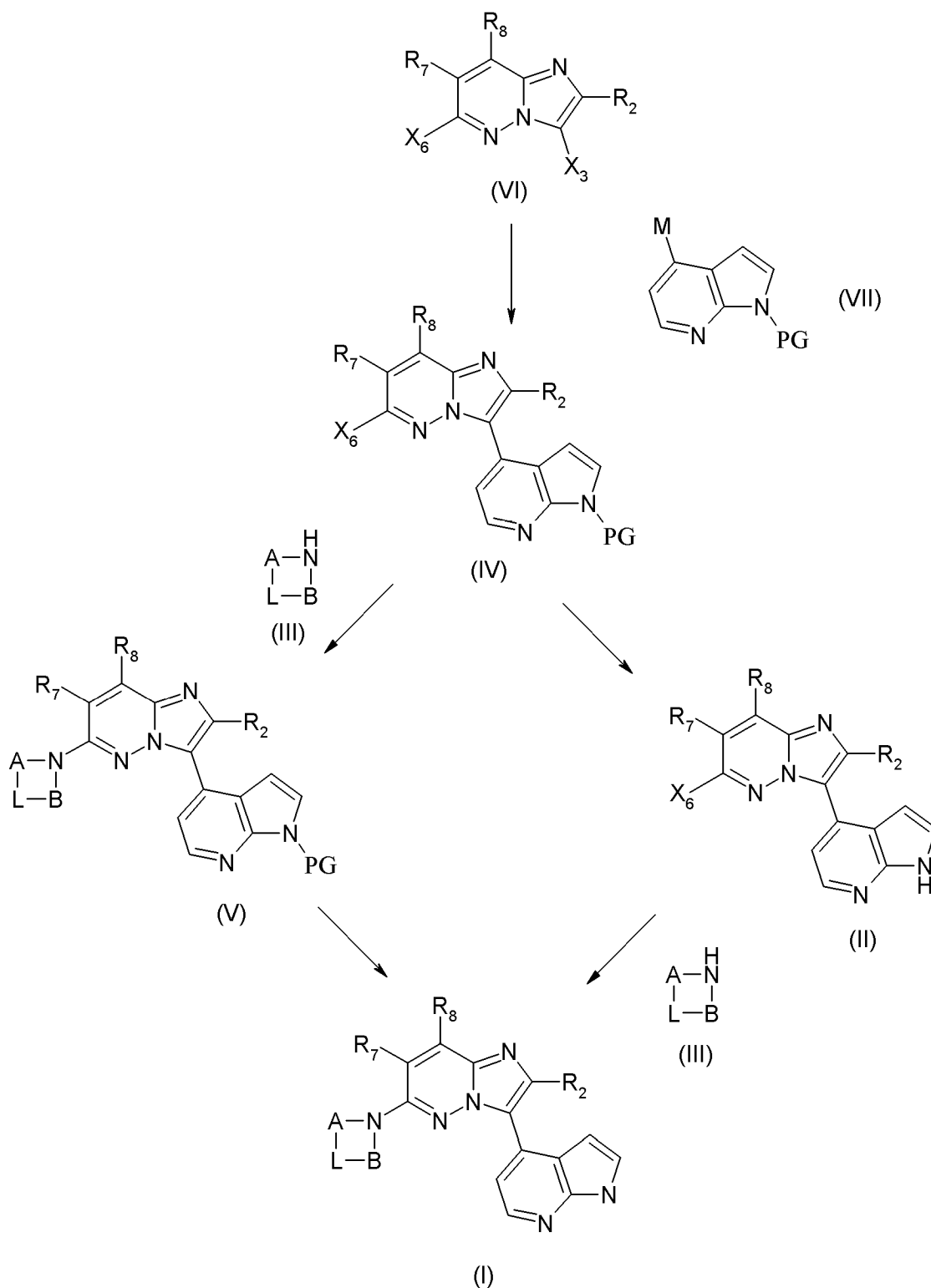
[0156] 根据本发明,通式 (I) 的化合物可根据在下述方案 1 中所述的一般方法制备。

[0157] 一般地,且如在方案 1 中示例说明,通式 (I) 的 6-环氨基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物(其中 R_2 、A、L、B、 R_7 和 R_8 如上定义)可由通式 (II) 的 (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物(其中 R_2 、 R_7 和 R_8 如上定义且 X_6 表示离去基团诸如卤素)通过使用通式 (III) 的胺(其中 A、L 和 B 如前定义)处理来制备。该反应可通过将反应物在极性溶剂(诸如戊醇或者二甲基亚砜)中加热来进行。

[0158] 如上定义的通式 (II) 的 (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物可由通式 (IV) 的衍生物(其中 R_2 、 X_6 、 R_7 和 R_8 如上定义且 PG 表示用于保护胺官能团诸如磺酸酯的保护基团,例如甲苯磺酸酯基团或者通常用于保护咪唑、吡咯或者吲哚的任意其它基团("Protective groups in organic chemistry", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 2nd Edition, Wiley Interscience, p. 385-397)) 得到。然后当 PG 表示苯磺酰基或者甲苯磺酰基时,通式 (IV) 的衍生物的转化通过脱保护反应例如通过使用碱(诸如氢氧化钠)处理来进行。

[0159] 方案 1

[0160]



[0161] 可替换地, 通式 (I) 的 6-环氨基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物也可通过将通式 (V) 的 (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物 (其中 R_2 、A、L、B、 R_7 、 R_8 和 PG 如上定义) 进行脱保护来制备。然后当 PG 表示苯磺酰基或者甲苯磺酰基时, 通式 (V) 的衍生物的转化通过脱保护反应例如通过使用碱 (诸如氢氧化钠) 处理来进行。

[0162] 通式 (V) 的衍生物可由如上定义通式 (IV) 的衍生物通过使用通式 (III) 的胺 (其中 A、L 和 B 如前定义) 处理来制备。该反应可通过将反应物在极性溶剂 (诸如戊醇或

者二甲基亚砷)中加热来进行。

[0163] 通式 (IV) 的 (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪衍生物 (其中 R_2 、 X_6 、 R_7 、 R_8 和 PG 如上定义) 可根据 Suzuki 条件通过在通式 (VI) 的 3-卤代咪唑并 [1,2-b] 哒嗪衍生物 (其中 R_2 、 X_6 、 R_7 和 R_8 如上定义, 而 X_3 表示溴或者碘原子) 和通式 (VII) 的 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶衍生物 (其中 PG 如上定义且 M 表示二羟基硼基或者二烷基氧基硼基, 最通常的是 4,4,5,5-四甲基-1,3,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 之间进行金属催化偶联来制备。

[0164] 例如, 根据 Suzuki 方法的偶联通过在催化剂 (诸如 [11' -二(二苯基膦基)二茂铁] 氯化钯) 和无机碱 (诸如碳酸铯) 的存在下在溶剂混合物 (诸如二噁烷和水) 中加热来进行。

[0165] 如上定义的通式 (VI) 的 3-卤代-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪衍生物和通式 (VII) 的 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶衍生物为已知的或者可根据本领域技术人员已知的方法制备。

[0166] 在一些情况下, 通式 (I) 的 6-环氨基-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪衍生物 (其中由 -N-A-L-B- 形成的胺包含第二个仲胺或者叔胺) 可分别由相应的伯胺或者仲胺通过根据本领域技术人员常用的方法进行烷基化或者还原胺化来制备。

[0167] 保护基团

[0168] 对于如上定义的通式 (I) 或者 (V) 的衍生物, 在基团 N-A-L-B 包含伯胺或者仲胺官能团的情况下, 可对其在合成期间在伯胺或者仲胺官能团处用保护基团 (例如苄基或者叔丁基氧基羰基) 进行保护。

[0169] 然后根据所述方法, 在根据本领域技术人员已知的常规条件将保护基团进行脱保护的补充步骤之后, 得到如上定义的一般结构 (I) 的产物。

[0170] 离去基团

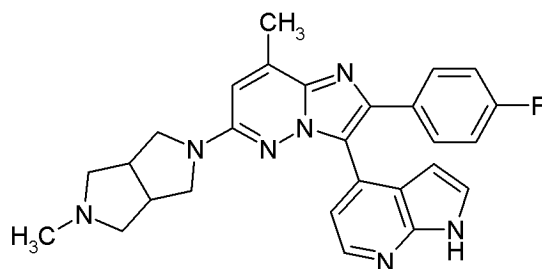
[0171] 在上文中, 认为术语“离去基团”表示这样的基团, 其可以容易通过使异裂键断裂从分子裂开并带走一对电子对的基团。这种基团因此可以在例如取代反应期间容易地用另一种基团替换。这样的离去基团是, 例如卤素或者活化羟基, 诸如甲磺酰基、甲苯磺酰基、三氟甲基磺酸酯基、乙酰基等。离去基团的实例和制备它们的参考文献给在“*Advances in Organic Chemistry*”, J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316 中给出。

[0172] 下述实施例描述了本发明的多种化合物的制备。这些实施例不是限制性的并且仅仅示例说明本发明。示例说明的化合物的编号参照在下表 1 中给出的编号, 该表分别示例说明了本发明的多种化合物的化学结构和物理性质。

具体实施方式

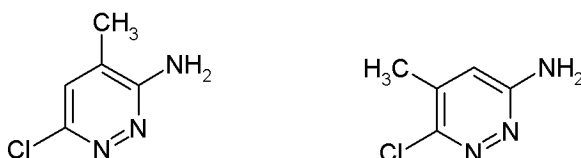
[0173] 实施例 1 (化合物 29): (顺)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-(5-甲基-六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯-2(1H)-基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪

[0174]



[0175] 步骤 1. 16-氯-4-甲基哒嗪-3-基胺和 6-氯-5-甲基哒嗪-3-基胺

[0176]



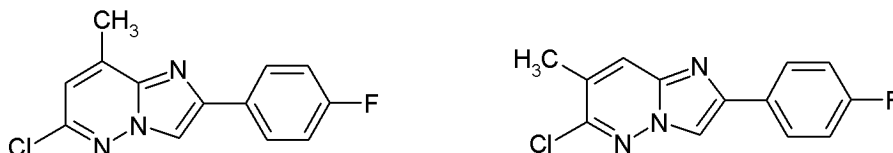
[0177] 将 50.0g (307mmol) 的 3,6-二氯-4-甲基哒嗪在 170ml 氨水 (30%) 中的混合物在钢反应器中在 10 巴的内部压力在 120°C 加热 16 小时。

[0178] 将反应器冷却并将反应混合物倒入 200ml 水中。将形成的固体经滤过分离并真空干燥得到 38.7g 含有约 45% 的 6-氯-4-甲基哒嗪-3-基胺 (CAS64068-00-4) 和 55% 的 6-氯-5-甲基哒嗪-3-基胺 (CAS 66346-87-0) 的混合物。

[0179] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :7.20 和 6.75 (2s, 1H) ;(d, 0.55H) ;4.9 (s1, 2H) ;2.40 和 2.25 (2s, 3H) ppm。

[0180] 步骤 1. 26-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并 [1,2-b] 哒嗪和 6-氯-2-(4-氟苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-b] 哒嗪

[0181]



[0182] 将 76g (350mmol) 的 2-溴-1-(4-氟苯基) 乙酮 (CAS 403-29-2) 与 38.7g (269mmol) 的在步骤 1.1 中得到的 6-氯-4-甲基哒嗪-3-基胺和 6-氯-5-甲基哒嗪-3-基胺的混合物在 500ml 正丁醇中的混合物在 120°C 加热 18 小时。

[0183] 将溶剂通过减压蒸发除去并将固体在丙酮中研磨。冷却后,将固体经滤过分离。将滤液减压浓缩并将残留物在乙醚中研磨。冷却后,将溶剂再次经滤过分离。将两批固体 (75g) 合并并在 1L 水中溶解。通过加入氨水将溶液碱化并将产物用氯仿萃取。将有机相经硫酸钠干燥并将溶剂减压蒸发得到红棕色固体。两种异构体的分离通过色谱法在硅胶柱 (2x800g) 上进行 (用二氯甲烷洗脱)。在异丙醚中研磨、冷却、滤过和干燥后得到 21.9g 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基咪唑并 [1,2-b] 哒嗪,其为米色固体的形式。

[0184] MP :210-212°C

[0185] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.20 (s, 1H) ;8.00 (dd, 2H) ;7.25 (pt, 2H) ;6.95 (s, 1H) ;2.75 (s, 3H) ppm。

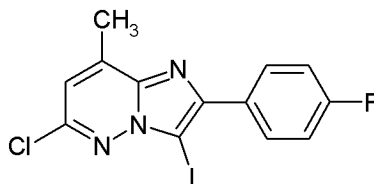
[0186] 继续用 2% 甲醇在二氯甲烷中的混合物洗脱,在异丙醚中研磨、冷却、滤过和干燥后,得到 22.0g 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-b] 哒嗪,其为米色固体的形式。

[0187] MP :196-198°C

[0188] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.15(s, 1H) ;8.00(dd, 2H) ;7.80(s, 1H) ;7.20(pt, 2H) ;2.55(s, 3H) ppm。

[0189] 步骤 1. 36-氯-2-(4-氟苯基)-3-碘-8-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0190]



[0191] 向 21.9g (83.7mmol) 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪在 500ml 氯仿中的混悬液中加入 20.4g (126mmol) 的一氯化碘在 40 至 50ml 甲醇的溶液。在环境温度搅拌 2 小时后,再次加入 5.0g (31mmol) 的一氯化碘在约 10ml 甲醇中的溶液。

[0192] 再次搅拌 2 小时后,将溶液倒入 500ml 碳酸氢钠水溶液中并将混合物在剧烈搅拌的同时用硫代硫酸钠处理,将其分批加入直到混合物脱色(红色变为黄色)。

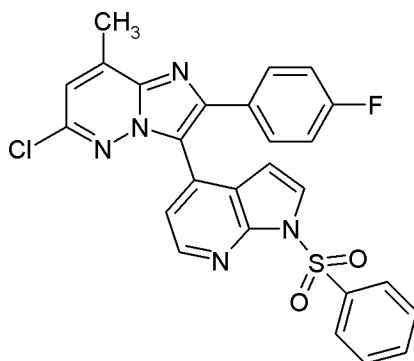
[0193] 分离有机相,经硫酸钠干燥并将溶剂经减压蒸发除去。然后将得到的固体在乙腈中研磨,将混悬液冷却并将固体经滤过分离得到 30.7g 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-碘-8-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪,其为米色粉末状物的形式。

[0194] MP :190-192°C

[0195] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.05(dd, 2H) ;7.10(pt, 2H) ;6.90(s, 1H) ;2.65(s, 3H) ppm。

[0196] 步骤 1. 46-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0197]



[0198] 向之前已经脱气的 5.00g (12.9mmol) 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-碘-8-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪、5.95g (15.5mmol) 的 1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (CAS 942919-24-6) 和 12.6g (38.7mmol) 的碳酸铯在 50ml 四氢呋喃和水的混合物 (9/1) 中的混合物中在氩气下加入 0.95g (1.2mmol) 的 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁] 钯 (II) 和二氯甲烷的络合物。

[0199] 将混合物回流加热 18 小时,然后倒入 300ml 水中。将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相,经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的栗褐色固体在硅胶柱 (200g) 上进行色谱法纯化(用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物 (97/3/0.3) 洗脱),在异丙醚中研磨、冷却、滤过和干燥后,得到 5.99g 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]吡嗪,其为黄色粉末状物的形

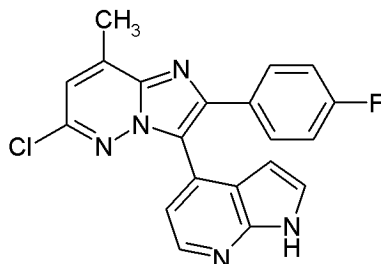
式。

[0200] MP :226-228°C

[0201] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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。

[0202] 步骤 1.56-氯-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]哒嗪

[0203]



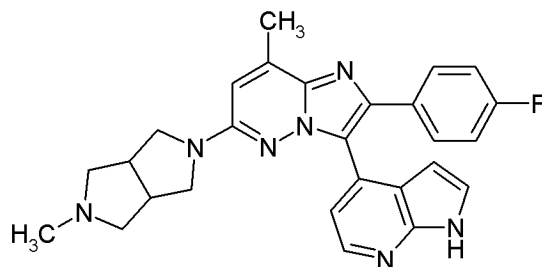
[0204] 向 0.50g(0.97mmol) 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪在 10ml 甲醇和几毫升四氢呋喃的混合物中的混悬液中加入 0.32ml(1.9mmol) 6N 氢氧化钠水溶液。混合物逐渐变为均匀的并将反应混合物搅拌 30 分钟。将反应介质用 100ml 水稀释并将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相,经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的橙色固体在硅胶柱(35g)上进行色谱法纯化(用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物(95/5/0.5)洗脱),在异丙醚中研磨、冷却、滤过和干燥后,得到 0.293g 的 6-氯-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]哒嗪,其为黄色粉末状物的形式。

[0205] MP :226-228°C

[0206] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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。

[0207] 步骤 1.6(顺)-2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-[(顺)-5-甲基六氢吡咯并[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]哒嗪

[0208]



[0209] 在密封管中将 0.29g(0.77mmol) 的 6-氯-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]哒嗪、0.12g(0.92mmol) 的(顺)-八氢-6H-2-甲基吡咯并[3,4-c]吡咯(CAS 172739-03-6)和 0.11ml(0.77mmol) 的三乙胺在 4ml 戊醇中的混合物在 150°C 加热 26 小时。

[0210] 冷却后,将反应混合物倒入 60ml 1N 盐酸水溶液中并将溶液用乙酸乙酯洗涤。然后通过加入氨水将水相碱化并将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相,经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的栗褐色油状物在硅胶柱(35g)上进行色谱法纯

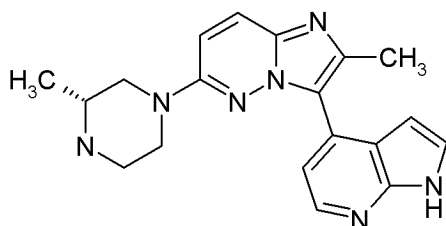
化(用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物(90/10/1)洗脱),在乙醚中研磨、冷却、滤过和干燥后,得到0.101g的2-(4-氟苯基)-8-甲基-6-[(顺)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基]-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪,其为米色粉末状物。

[0211] MP:255°C(分解)

[0212] $^1\text{H NMR}$ (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。

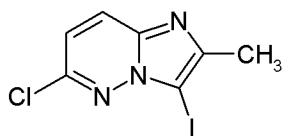
[0213] 实施例2(化合物1):2-甲基-6-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0214]



[0215] 步骤2.1.6-氯-3-碘-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0216]



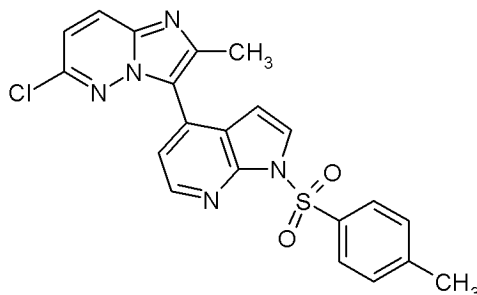
[0217] 向冷却至0°C的7.00g(41.8mmol)的6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(CAS 14793-00-1)在300ml氯仿中的溶液中加入10.2g(62.7mmol)的一氯化碘在20ml甲醇中的溶液。然后将反应混合物置于环境温度且保持16小时,然后倒入5%硫代硫酸钠溶液和碳酸氢钠的混合物。将产物用二氯甲烷萃取,将有机相经硫酸钠干燥并将溶剂减压蒸发。

[0218] 将固体残留物用乙腈研磨,然后经滤过分离,干燥后得到8.5g的6-氯-3-碘-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪,其为黄色固体的形式。

[0219] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :7.80(d,1H);7.10(d,1H);2.55(s,3H)ppm。

[0220] 步骤2.2.6-氯-2-甲基-3-[1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0221]



[0222] 向之前已经脱气的0.470g(1.60mmol)的6-氯-3-碘-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪、0.765g(1.92mmol)的1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

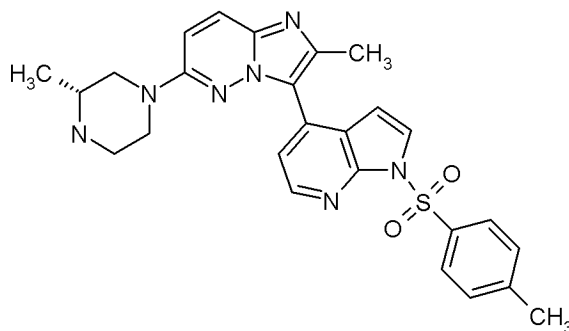
硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (CAS 916176-50-6) 和 1.56g (4.80mmol) 的碳酸铯在 10ml 四氢呋喃和水的混合物 (9/1) 中的混合物在氩气下加入 0.12g (0.14mmol) 的 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (II) 和二氯甲烷的络合物。将混合物回流加热 18 小时, 然后倒入 100ml 水中。将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相, 经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的栗褐色固体在氨基丙基-接枝的 (aminopropyl-grafted) 硅胶柱 (SiNH₂; 30g) 进行色谱法纯化 (用二氯甲烷和石油醚 (70/30) 的混合物洗脱) 得到 0.42g 6-氯-2-甲基-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪, 其为白色粉末状物的形式。

[0223] MP :138-140°C

[0224] ¹H NMR(CDCl₃) 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。

[0225] 步骤 2.3. 2-甲基-6-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0226]

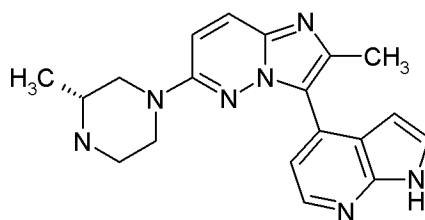


[0227] 将 0.325g (0.97mmol) 的 6-氯-2-甲基-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪、0.15g (1.5mmol) 的 (2R)-2-甲基哌嗪和 0.10ml (0.74mmol) 的三乙胺在 5ml 戊醇中的混合物在 150°C 回流加热 3 天。将反应介质用 100ml 1N 盐酸水溶液稀释并将溶液用乙酸乙酯洗涤。然后通过加入氨水将水相碱化并将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相, 经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的栗褐色油状物在硅胶柱 (35g) 上进行色谱法纯化 (用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物 (90/10/1) 洗脱), 干燥后得到 0.293g 的 2-甲基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪, 其为黄色油状物的形式。

[0228] 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 (s, 1H) ;0.95 (d, 3H) ppm。

[0229] 步骤 2.4. 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]哒嗪

[0230]



[0231] 向 0.300g(0.60mmol) 的 2-甲基-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]喹啶在 5ml 甲醇中的溶液中加入 0.20ml(1.6mmol) 的 6N 氢氧化钠水溶液。

[0232] 将混合物在 60°C 加热 1 小时, 然后倒入 100ml 水中。将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相, 经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的残留物在硅胶柱(15g)上进行色谱法纯化(用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物(90/10/1)洗脱), 在二异丙醚中研磨、冷却、滤过和干燥后得到 0.195g 的 2-甲基-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]喹啶。

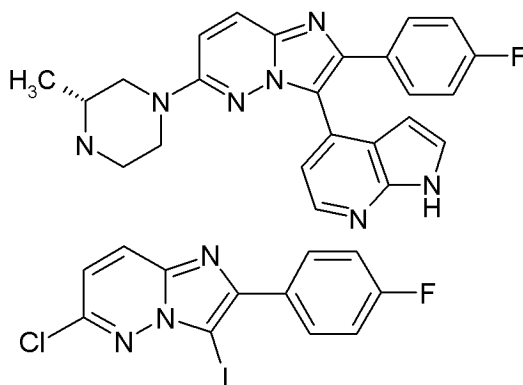
[0233] MP :202-204°C

[0234] $[\alpha]_D^{20} = +29.0^\circ$ (CH₃OH, c = 0.683g/100ml)

[0235] 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(s, 1H) ;0.95(d, 3H) ppm。

[0236] 实施例 3(化合物 6):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]喹啶

[0237]



[0238] 步骤 3.1. 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-碘咪唑并[1,2-b]喹啶

[0239] 将 6.61g(40.9mmol) 的一氯化碘在 40ml 氯仿中的溶液以快速逐滴加入的方式加入至冷却至 0°C 的 5.20g(21.0mmol) 的 6-氯-2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]喹啶(CAS 号: 244081-70-7) 在 130ml 氯仿中的溶液中。在恢复至环境温度并搅拌 4 小时后, 将混合物用 5% 硫代硫酸钠水溶液处理。将产物用二氯甲烷萃取, 将有机相在疏水滤筒上经滤过干燥并减压浓缩。将残留物在乙腈中研磨, 滤过并用二异丙醚淋洗后将固体分离。真空干燥后分离得到 5.7g 的米色粉末状物。

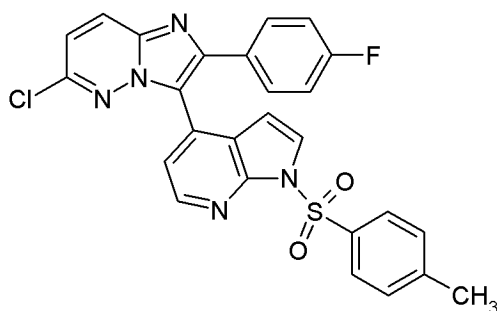
[0240] MP :215°C

[0241] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ :8.20(m ;3H) ,7.40(m, 3H) ppm。

[0242] 步骤 3.2. 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,

3-b] 吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0243]



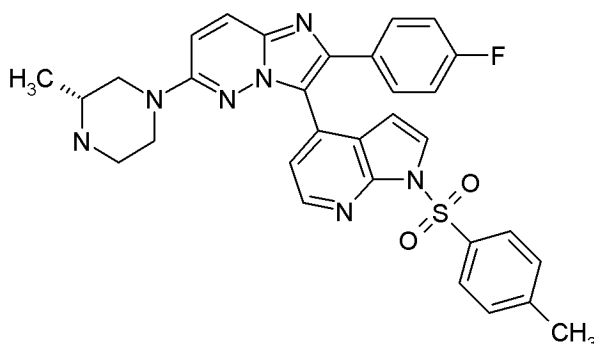
[0244] 向之前已经脱气的 0.782g(2.09mmol) 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪、1.00g(2.51mmol) 的 1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (CAS 916176-50-6) 和 2.05g(6.28mmol) 的碳酸铯在 15ml 四氢呋喃和水的混合物 (9/1) 中的混合物在氩气下加入 0.15g(0.19mmol) 的 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁] 氯化钨(II) 和二氯甲烷的络合物。将混合物回流加热 18 小时, 然后倒入 100ml 水中。将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相, 经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的栗褐色固体在氨基丙基-接枝的硅胶柱 (SiNH₂; 30g) 上进行色谱法纯化 (用二氯甲烷和石油醚的混合物 (70/30) 洗脱) 得到 0.62g 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪, 其为白色粉末状物的形式。

[0245] MP : 244-246 °C

[0246] ¹H NMR(CDCl₃) 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.

[0247] 步骤 3.3. 2-(4-氟苯基)-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0248]



[0249] 将 0.330g(0.58mmol) 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪、0.116g(1.16mmol) 的 (2R)-2-甲基哌嗪和 0.08ml(0.6mmol) 的三乙胺在 5ml 戊醇中的混合物回流加热 24 小时。将反应介质用 100ml 盐酸水溶液稀释并将溶液用乙酸乙酯洗涤。然后通过加入氨水将水相碱化并将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相, 经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的栗褐色固体在硅胶柱 (35g) 上进行色谱法纯化 (用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物 (95/5/0.5) 洗脱), 干燥后得到 0.232g 的 2-(4-氟苯基)-6-[(3R)-3-甲基哌

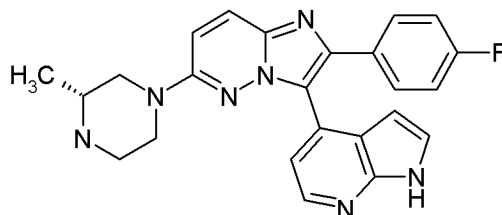
嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪,其为黄色粉末状物的形式。

[0250] MP :253-256°C

[0251] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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(s1) ;1.10(d, 3H) ppm。

[0252] 步骤 3.4. 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]哒嗪

[0253]



[0254] 向在步骤 3.3 中得到的 0.230g (0.40mmol) 的 2-(4-氟苯基)-6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-3-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪在 5ml 甲醇中的溶液中加入 0.13ml (0.76mmol) 6N 氢氧化钠水溶液。将混合物在 60°C 加热 30 分钟,然后倒入 100ml 水中。将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相,经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。将得到的残留物在乙腈中重结晶,干燥后得到 0.156g 的 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]哒嗪。

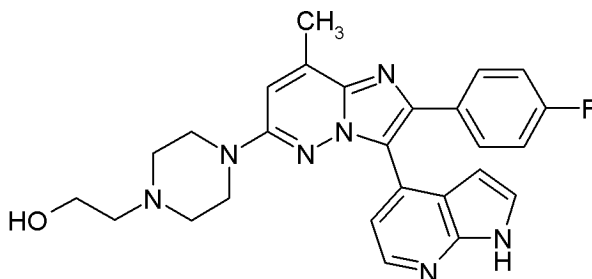
[0255] MP :285-287°C

[0256] $[\alpha]_D = +4.8^\circ$ (二氯甲烷, $c = 0.998\text{g}/100\text{ml}$)

[0257] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.3(s1, 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。

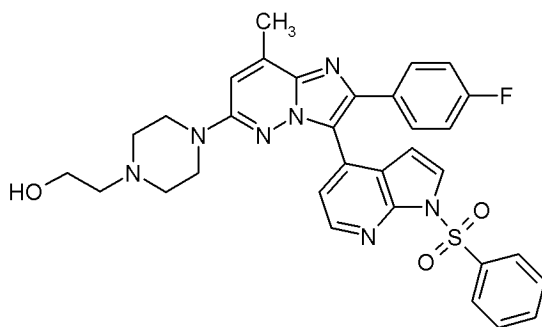
[0258] 实施例 4(化合物 13): 2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}乙醇

[0259]



[0260] 步骤 4.1. 2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-{1-[(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}乙醇

[0261]

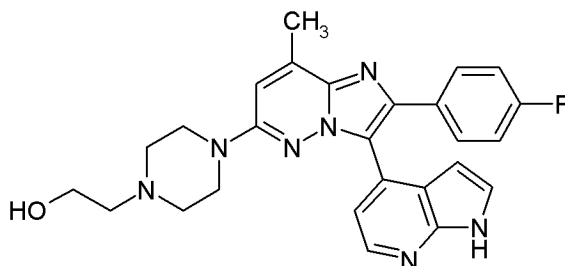


[0262] 将根据在实施例 1 步骤 1.4 中所述方法制备的 0.530g(1.02mmol) 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪、0.266g(2.05mmol) 的 1-(2-羟基乙基)哌嗪 (CAS 103-76-4) 和 0.14ml(1.0mmol) 的三乙胺在 5ml 戊醇中的混合物在 150℃ 搅拌 2 天。将反应介质用 20ml 盐酸水溶液稀释并将溶液用乙酸乙酯洗涤。然后通过加入氨水将水相碱化并将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相,经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的棕色油状物在硅胶柱(40g)上进行色谱法纯化(用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物(95/5/0.5)洗脱)得到 0.220g 的 2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-{1-[苯基磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}哌嗪-1-基}乙醇,其为无定形粉末状物的形式,将其在下述步骤中使用。

[0263] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: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。

[0264] 步骤 4. 2-{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]哒嗪-6-基}哌嗪-1-基}乙醇

[0265]



[0266] 向 0.22g(0.36mmol) 的 2-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-{1-[苯基磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}哌嗪-1-基}乙醇在 5ml 四氢呋喃和甲醇的混合物(1/1)中的溶液中加入 0.12ml(0.72mmol) 的 6N 氢氧化钠水溶液。将混合物在 50℃ 加热 1 小时,然后倒入 20ml 水中。将产物用二氯甲烷萃取。分离有机相,经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的黄色残留物在硅胶柱(40g)上进行色谱法纯化(用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物(95/5/0.5)洗脱),在 10ml 乙腈中结晶、滤过并干燥后得到 0.110g 的 2-{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]哒嗪-6-基}哌嗪-1-基}乙醇。

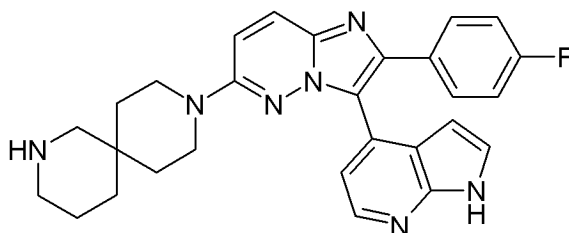
[0267] MP :239-242℃

[0268] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: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。

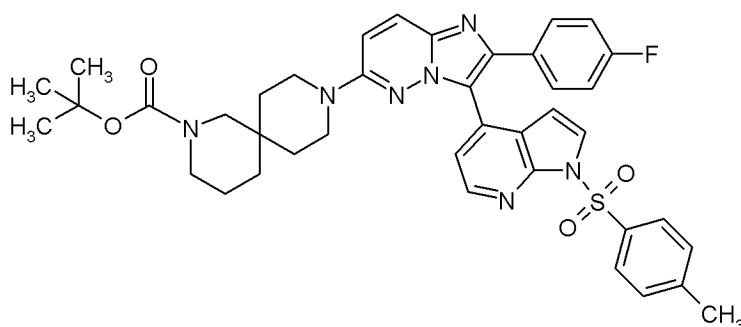
[0269] 实施例 5 (化合物 35) :9-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷

[0270]



[0271] 步骤 5.1. 9-[2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸叔丁酯

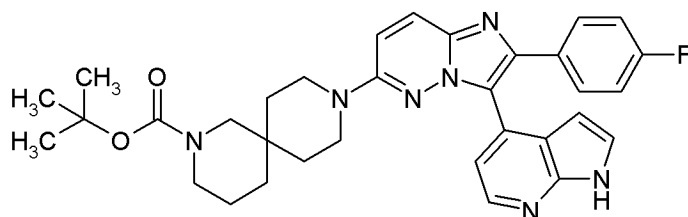
[0272]



[0273] 将根据在实施例 3 步骤 3.2 中所述方法制备的 0.15g(0.29mmol) 的 6-氯-2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪、0.337g(1.15mmol) 的 2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸叔丁酯盐酸盐 (1 : 1) (CAS 1023301-88-3) 和 0.224g(1.7mmol) 的二异丙基乙胺在 2ml 戊醇中的混合物在 140℃ 回流加热 40 小时。然后将溶剂减压蒸发并将残留物在硅胶柱上进行色谱法纯化 (用二氯甲烷、甲醇和氨水 (100/0/0 至 90/10/1) 梯度洗脱), 在甲醇中结晶后得到 0.190mg 的 9-[2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸叔丁酯。

[0274] 步骤 5.2. 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸叔丁酯

[0275]



[0276] 将在步骤 5.1 中得到的 9-[2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-羧酸叔丁酯在 3ml 甲醇和四氢呋喃的混合物 (2/1) 中溶解并在 60℃ 使用 0.09ml(0.54mmol) 的 6N 氢氧化钠水溶液处理 1.5 小时。将溶剂减压蒸发并将残留物在 3ml 水中吸收。将产物用 3ml 二氯甲烷萃取两次。将有机相经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然

后将得到的残留物在硅胶柱 (4g) 上进行色谱法纯化 (用二氯甲烷、甲醇和氨水 (95/5/05 至 90/10/1) 梯度洗脱), 在 10ml 乙腈中结晶、滤过并干燥后得到 0.06g 的 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺 [5.5] 十一烷-2-羧酸叔丁酯。

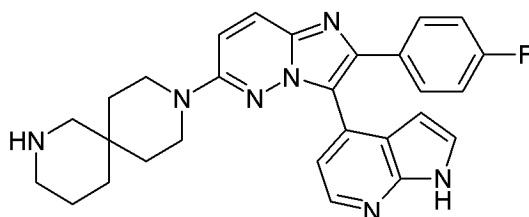
[0277] MP :192-193°C

[0278] M+H = 582

[0279] $^1\text{H NMR}$ (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(s1) ;3.40-3.10(m) ;1.2-1.5(m) ppm。

[0280] 步骤 5.3. 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺 [5.5] 十一烷

[0281]



[0282] 将 0.20mg (0.34mmol) 的 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺 [5.5] 十一烷-2-羧酸叔丁酯在环境温度用 5ml 3N 盐酸水溶液处理 18 小时。将反应介质倒入 20ml 水中并通过加入浓氢氧化钠中和。然后将产物用二氯甲烷萃取, 然后将有机相经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。

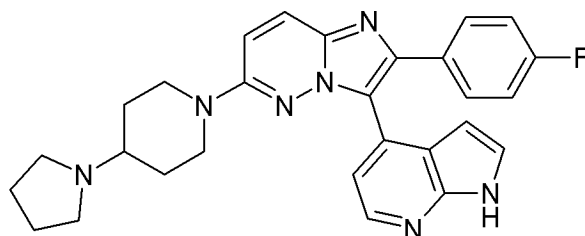
[0283] 然后将得到的残留物在硅胶柱上进行色谱法纯化 (用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物 (90/10/1) 洗脱) 得到 0.07g 的 9-[2-(4-氟苯基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基]-2,9-二氮杂螺 [5.5] 十一烷。

[0284] MP :279-280°C

[0285] $^1\text{H NMR}$ (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。

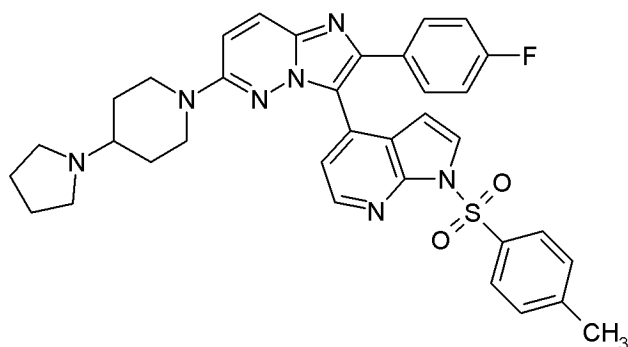
[0286] 实施例 6 (化合物 36): 2-(4-氟苯基)-6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪

[0287]



[0288] 步骤 6. 1. 2-(4-氟苯基)-6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-3-[1-(4-甲基苯基磺酰基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基]咪唑并 [1,2-b] 哒嗪

[0289]

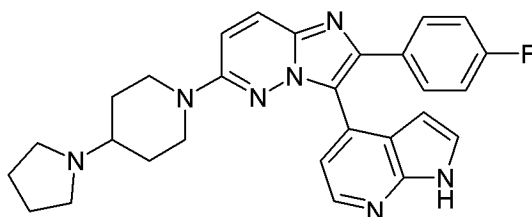


[0290] 将根据在实施例3步骤3.2中所述方法制备的0.15g(0.29mmol)的6-氯-2-(4-氟苯基)-3-[1-(4-甲基苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪和0.179g(1.16mmol)的4-(吡咯烷-1-基)哌啶的混合物在140℃回流加热40小时。将反应介质冷却。将冷却形成的晶状固体在1ml二异丙醚中研磨并经离心分离且除去上清液得到0.144g的2-(4-氟苯基)-6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-3-[1-(4-甲基苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪,其无需进一步纯化即可在合成剩余步骤中使用。

[0291] M+H = 636

[0292] 步骤6.2.2-(4-氟苯基)-6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0293]



[0294] 将在步骤6.1中得到的2-(4-氟苯基)-6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-3-[1-(4-甲基苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪在3ml甲醇和四氢呋喃的混合物(2/1)中溶解,然后在60℃使用0.09ml(0.54mmol)的6N氢氧化钠水溶液处理1.5小时。蒸发溶剂并将残留物在3ml水中吸收。将产物用3ml二氯甲烷萃取两次。将有机相经硫酸钠干燥并将溶剂通过减压蒸发除去。然后将得到的残留物在硅胶柱(4g)上进行色谱法纯化(用二氯甲烷、甲醇和氨水(95/5/05至90/10/1)梯度洗脱),在10ml乙腈中结晶、滤过并干燥后得到0.064g的2-(4-氟苯基)-6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪。

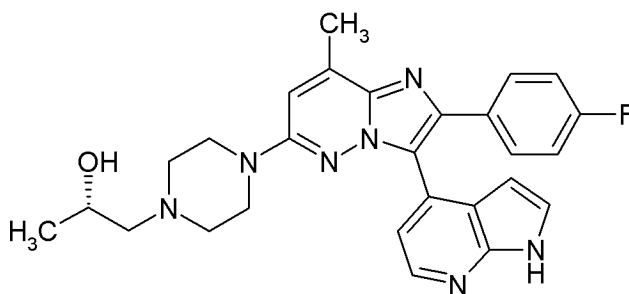
[0295] MP :261-264℃

[0296] M+H = 582

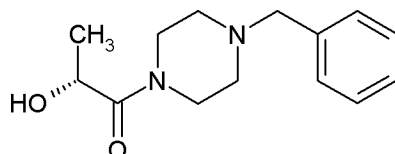
[0297] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ :11.7(s, 1H) ;8.35(d, 1H) ;7.95(d, 1H) ;7.50(m, 2H) ;7.40(d, 1H) ;7.30(m, 2H) ;7.10(pt, 2H) ;5.85(d, 1H) ;2.9(m, 2H) ;2.45(m, 4H) ;2.15(m, 1H) ;1.85(m, 2H) ;1.7(m, 4H) ,1.4(m, 2H) ppm。

[0298] 实施例7(化合物16) : (R)-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]哒嗪-6-基]哌啶-1-基}丙-2-醇

[0299]



[0300] 步骤 7.1. (R)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮
[0301]



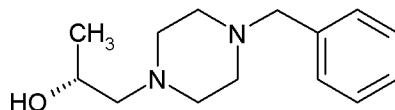
[0302] 将 10.3g (87.2mmol) 的 (R)-乳酸乙酯 (CAS 7699-00-5) 和 15.3g 的苄基哌嗪 (CAS 2759-28-6) 的混合物在 150°C 在微波烘箱中加热 2 小时。将反应介质冷却并在硅胶柱上进行色谱法纯化 (用乙酸乙酯和甲醇的混合物 (99/1 然后 98/2) 洗脱) 得到 10g 的 (R)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮, 其为棕色油状物的形式。

[0303] $[\alpha]_D = +2.4^\circ$ (甲醇, $c = 1\text{g}/100\text{ml}$)

[0304] $^1\text{H NMR}$ (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。

[0305] 步骤 7.2. (R)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)丙-2-醇

[0306]



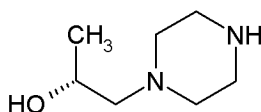
[0307] 历时 20 分钟在 20°C 向 3.9g (103mmol) 的氢化铝锂在 200ml 四氢呋喃中的混悬液中在搅拌的同时逐滴加入 12.8g (51.7mmol) 的 (R)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮在 100ml 四氢呋喃中的溶液。观察到反应介质的温度升至 35°C 且使反应混合物的温度降回至环境温度。30 分钟后, 通过加入水合硫酸钠将过量的氢化物水解, 然后将混合物滤过并将固体残留物用四氢呋喃洗涤。将滤液减压浓缩得到 11g 黄色油状物, 将其在硅胶柱上进行色谱法纯化 (用乙酸乙酯、甲醇和氨水的混合物 (95/5/0.5) 洗脱) 得到 6.4g 的 (R)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)丙-2-醇, 其为黄色油状物的形式。

[0308] $[\alpha]_D = -20.5^\circ$ (甲醇, $c = 0.1\text{g}/100\text{ml}$)

[0309] $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 7.25 (m, 5H) ; 4.20 (d, 1H) ; 3.70 (m, 1H) ; 3.45 (s, 2H) ; 2.4 和 2.2 (m, 10H) ; 1.0 (d, 3H) ppm。

[0310] 步骤 7.3. (R)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇二盐酸盐

[0311]



[0312] 将 6.2g (26.5mmol) 的 (R)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)丙-2-醇在 60ml 甲醇中的溶液在 60psi 氢气压在环境温度在 2.95g 的氢氧化钡 / 炭 (CAS 12135-22-7) 的存在下氢化 2

小时。然后将混合物经布氏漏斗滤过并将滤液减压浓缩得到 3.8g 黄色油状物。将该油状物在约 60ml 异丙醇中稀释并通过加入 5-6N 盐酸在异丙醇中的溶液将溶液酸化。将沉淀物搅拌 15 分钟并经滤过分离,干燥后得到 4.97g (R)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇二盐酸盐,其为白色粉末状物的形式。

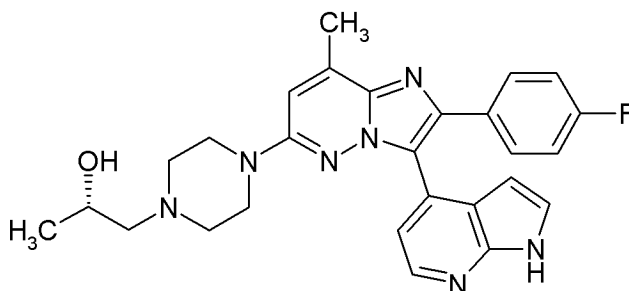
[0313] MP :222-224°C

[0314] $[\alpha]_D = -29.2^\circ$ (甲醇, $c = 1\text{g}/100\text{ml}$)

[0315] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:3.8(m, 1H) ;2.9(m, 3H) ;2.65(m, 4H) ;2.35 和 2.2(m 和 m, 3H) ;1.15(d, 3H) ppm。

[0316] 步骤 7.4. (R)-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]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇

[0317]



[0318] 将根据在实施例 1 步骤 1.5 中所述方法制备的 0.450g(1.19mmol) 的 6-氯-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]哒嗪、0.517g(2.38mmol) 的 (R)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇二盐酸盐和 0.98ml 二异丙基乙胺在 5ml 二甲基亚砜中的溶液在 85°C 加热 7 天。冷却后,将反应混合物倒入水中并将产物用乙酸乙酯萃取。然后将有机相经硫酸钠干燥,然后减压浓缩。然后将得到的棕色残留物在硅胶柱上进行色谱法纯化(用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物(95/5/0.5)洗脱),在 40ml 乙腈中重结晶、滤过并干燥得到 0.04g 的 (R)-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]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇。

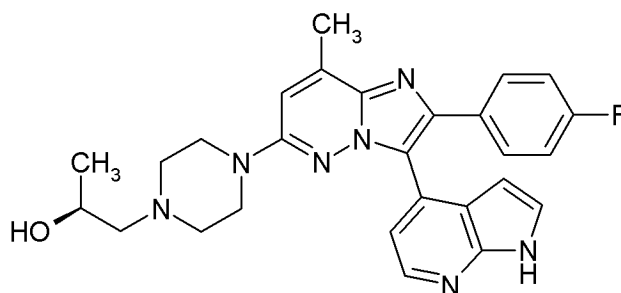
[0319] MP :> 350°C

[0320] $[\alpha]_D = -12.6^\circ$ (甲醇, $c = 0.09\text{g}/100\text{ml}$)

[0321] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$:11.7(宽单峰, 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+H₂O) ;2.60(s, 3H) ;2.40(m, 4H+DMSO-d₅) ;2.25(m, 2H) ;1.05(d, 3H)。

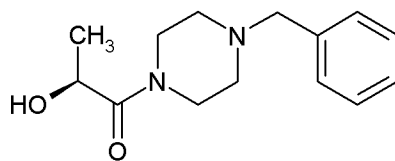
[0322] 实施例 8(化合物 17) : (S)-1-{4-[2-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇

[0323]



[0324] 步骤 8.1. (S)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮

[0325]



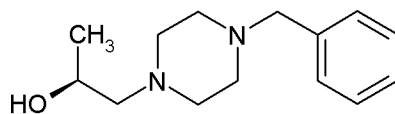
[0326] 将 6.00g (50.8mmol) 的 (S)-乳酸乙酯 (CAS 687-47-8) 和 9.85g (50.8mmol) 的苄基哌嗪 (CAS 2759-28-6) 的混合物在 140℃ 微波烘箱 (300W) 中加热 1 小时。将反应介质冷却, 然后将其在硅胶柱上进行色谱法纯化 (用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物 (95/5/0.5) 洗脱) 得到 7g 黄色油状物。将该油状物在丙酮中稀释并通过加入盐酸在异丙醇中的溶液形成 (S)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮盐酸盐。将形成的白色沉淀物经滤过分离, 然后将其在水中吸收并使用氨水处理。然后将产物使用二氯甲烷萃取, 将溶液经硫酸钠干燥并将溶剂减压蒸发得到 3.7g 的 (S)-1-(4-苄基-哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮, 其为无色油状物的形式。

[0327] $[\alpha]_D = -2.2^\circ$ (甲醇, $c = 1.56\text{g}/100\text{ml}$)

[0328] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 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。

[0329] 步骤 8.2. (S)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)丙-2-醇

[0330]



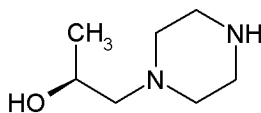
[0331] 在 20℃ 向 1.13g (29.8mmol) 的氢化铝锂在 20ml 四氢呋喃中的混悬液中在搅拌的同时逐滴加入 3.70g (14.9mmol) 的 (S)-1-(4-苄基-哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮在 100ml 四氢呋喃中的溶液。使反应混合物的温度降回至环境温度。2 小时后, 通过加入水合硫酸钠将过量的氢化物水解, 然后将混合物滤过并将滤液减压浓缩。将得到的油状物在硅胶柱上进行色谱法纯化 (用甲醇和氨水在二氯甲烷中的混合物 (100/0/0 至 95/5/0.5) 洗脱) 得到 1.2g (S)-1-(4-苄基-哌嗪-1-基)丙-2-醇, 其为黄色油状物的形式。

[0332] $[\alpha]_D = +23.2^\circ$ (甲醇, $c = 1\text{g}/100\text{ml}$)

[0333] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.3 (m, 5H) ; 3.85 (m, 1H) ; 3.65 (s, 2H) ; 2.8-2.2 (m, 10H) 1.15 (d, 3H) ppm。

[0334] 步骤 8.3. (S)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇

[0335]



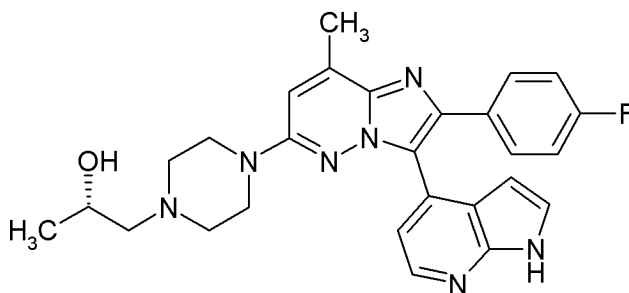
[0336] 将 1.2g (5.1mmol) 的 (S)-1-(4-苄基哌嗪-1-基)丙-2-醇在 50ml 甲醇中的溶液在 50psi 氢气压在环境温度在 0.6g 氢氧化钾的存在下氢化 2 小时。然后将混合物经布氏漏斗滤过并将滤液减压浓缩得到 0.5g 黄色油状物。

[0337] $[\alpha]_D = +30.5^\circ$ (甲醇, $c = 1\text{g}/100\text{ml}$)

[0338] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.8 (m, 1H) ; 2.8 (m, 4H) ; 2.65-2.05 (m, 8H) ; 1.05 (d, 3H) ppm。

[0339] 步骤 8.4. (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]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇

[0340]



[0341] 将根据在实施例 1 步骤 1.5 中所述方法制备的 0.300g (0.79mmol) 的 6-氯-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]哒嗪、0.345g (1.59mmol) 的 (S)-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇和 0.45ml (3.18mmol) 的二异丙基乙胺在 5ml 戊醇中的溶液在 150°C 加热 8 天。冷却后,将反应混合物倒入 1N 盐酸水溶液中并将水相用乙酸乙酯洗涤。然后将水相使用氨水溶液碱化并将产物用二氯甲烷萃取。然后将有机相经硫酸钠干燥,然后减压浓缩。然后将得到的棕色残留物在硅胶柱上进行色谱法纯化(用二氯甲烷、甲醇和氨水的混合物 (95/5/0.5) 洗脱),在乙腈中重结晶、滤过并干燥后得到 0.05g (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]哒嗪-6-基]哌嗪-1-基}丙-2-醇。

[0342] MP : > 350°C

[0343] $[\alpha]_D = +13.9^\circ$ (甲醇, $c = 0.2\text{g}/100\text{ml}$)

[0344] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 11.7 (宽单峰, 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)。

[0345] 下表 1 示例说明了本发明的一些化合物的化学结构和物理性质。

[0346] 在该表中 :

[0347] - 在“盐”一栏中,“-”表示化合物为游离碱形式,而“HCl”表示化合物的盐酸盐形式,且在括号之间的比例为酸:碱比;

[0348] - “MP°C”一栏报道了产物的熔点,以摄氏度计。“N. D”表示熔点未确定;

[0349] - $[\alpha]_D$ 一栏报道了表中的化合物在 589nm 波长的旋光度的分析结果;在括号中注明的溶剂相应于用于进行测量旋光度(以度计)的溶剂,且字母“c”表明以 g/100ml 计的溶剂浓度。“N. A.”表示不适用旋光度测量;

[0350] - “m/z”一栏报道了通过如下方法分析产物观察到的分子离子 ($M+H^+$) 或者 (M^+): 质谱法;在 Agilent LC-MSD Trap 仪器上以正 ESI 模式进行的 LC-MS (液相色谱-质谱联用);使用 DCI- NH_3 技术或者在 Waters GCT 仪器上使用电子轰击技术经 MS (质谱) 直接引入至 Autospec M (EBE) 仪器上。具有星号“*”的值相应于离子 (M^+) 的检测;

[0351] - “ CH_3 ”表示甲基;

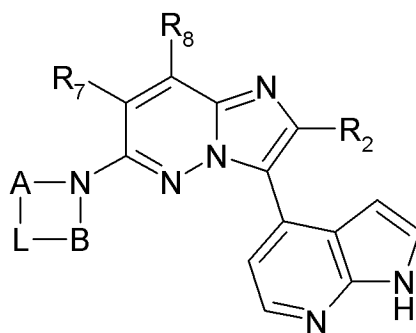
[0352] - “ CH_3OH ”表示甲醇;

[0353] - “ CH_2Cl_2 ”表示二氯甲烷;且

[0354] - “DMSO”表示二甲基亚砷。

[0355] 表 1

[0356]



[0357]

编号	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	盐	m/z	[α] _D (°) (c 以 g/100 ml 计; 溶剂)	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

[0358]

编号	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	盐	m/z	[α] _D (°) (c 以 g/100 ml 计; 溶剂)	MP°C
2	3,3-二甲基哌嗪-1-基	H	H	CH ₃	HCl (3: 1)	362	N.A.	220 分解
3	(顺)-3,5-二甲基哌嗪-1-基	H	H	CH ₃	HCl (3: 1)	362	N.A.	235 分解
4	4-异丙基哌嗪-1-基	H	H	CH ₃	HCl (3: 1)	376	N.A.	195
5	(顺)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基	H	H	CH ₃	HCl (3: 1)	*37 3	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-羟基甲基哌嗪-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	(顺)-3,5-二甲基哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	-	442	N.A.	288-290
12	4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基	H	CH ₃	3-F-苯基	-	472	N.A.	201-203
13	4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	472	N.A.	239-242 (丁醇) 187-198 (乙腈)
14	4-异丙基哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	-	456	N.A.	271-273

[0359]

编号	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	盐	m/z	[α] _D (°) (c 以 g/100 ml 计; 溶剂)	MP°C
15	4-异丙基哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	470	N.A.	285-291
16	(R)-4-(2-羟基丙基)-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-羟基丙基)-哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	486	+13.9 (c = 0.2; CH ₃ OH)	>350°C
18	6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	482	N.A.	293-299
19	4-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	-	486	N.A.	>250°C
20	4-(2-羟基-2-甲基丙基)-哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	-	486	N.A.	273-276
21	4-(2-羟基-2-甲基丙基)-哌嗪-1-基	H	CH ₃	3-F-苯基	-	500	N.A.	>270°C
22	4-(2-羟基-2-甲基丙基)-哌嗪-1-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	500	N.A.	265-268
23	4-(3-羟基-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
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-苄基哌嗪-1-基	H	H	4-F-苯基	-	504	N.A.	274-278

[0360]

编号	NALB	R ₇	R ₈	R ₂	盐	m/z	[α] _D (°) (c 以 g/100 ml 计; 溶剂)	MP°C
28	(顺)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基	H	H	4-F-苯基	-	454	N.A.	238-239
29	(顺)-5-甲基六氢-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	(顺)-5-(2-羟基乙基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基	H	H	4-F-苯基	-	484	N.A.	175-180
31	(顺)-5-(2-羟基乙基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基	H	CH ₃	4-F-苯基	-	498	N.A.	271-275
32	(4aR,7aR)-1-甲基八氢-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-甲基八氢-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
34	(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基	H	H	4-F-苯基	-	440	-66.0 (c=0.961; DMSO)	148-168
35	2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基	H	H	4-F-苯基	-	482	N.A.	279-280
36	4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基	H	H	4-F-苯基	-	482	N.A.	261-264

[0361] 生物实施例

[0362] 本发明的化合物抑制酪蛋白激酶 1 ϵ 和 δ 引起的酪蛋白磷酸化作用的能力可以根据描述在 US 2005/0131012 中的步骤进行评价。

[0363] 用于筛选 CK1 ϵ 抑制剂的 ATP-³³P 的过滤器 - 平板测定:

[0364] 使用通过体外 ATP-³³P 过滤的酪蛋白测定来测量所述化合物对酪蛋白激酶 1 ϵ (CK1 ϵ) 引起的酪蛋白磷酸化的抑制作用。

[0365] 酪蛋白激酶 1 ϵ (0.58mg/ml) 通过本领域的技术人员熟知的方法进行的发酵和纯化过程获得, 或者还可以从 Invitrogen Corporation™ (人类 CK1 ϵ) 获得。

[0366] 所述化合物在 5 个不同浓度进行测试以便产生 IC₅₀ 值, 即化合物能够抑制 50% 酶活性时的浓度, 或者在 10 微摩尔浓度时的抑制百分比。

[0367] 通过在不同孔中放置 5 μ L 浓度为 10、1、0.1、0.01 或者 0.001 μ M 的本发明的化合物的溶液准备具有“U”形底部的 Falcon 平板。这些不同浓度的本发明化合物的溶液通过 10mM 浓度的在 DMSO 中的储备液在测试缓冲液 (50mM Tris, pH7.5, 10M MgCl₂, 2mM DTT 和 1mM EGTA) 中稀释进行制备。然后, 加入 5 μ L 的去磷酸化酪蛋白至最终浓度为 0.2 μ g/ μ L、20 μ L 的 CK1 ϵ 至最终浓度为 3ng/ μ L 和 20 μ L 与冷 ATP 混合的 ATP-³³P 至最终浓度为 0.02 μ Ci/ μ L (最终 10 μ M- 大约 2×10^6 CPM/ 孔)。每孔最终总测试体积等于 50 μ L。

[0368] 使上述具有“U”形底部的 Falcon[®] 测试平板涡旋振荡, 然后在环境温度培养 2 小时。在 2 小时后, 通过加入在测试缓冲液中制备的 65 μ L 冷 ATP (2mM) 的冰冷溶液终止反应。

[0369] 然后将 100 μ L 反应混合物从具有“U”形底部的 Falcon[®] 平板转移到 Millipore[®] MAPH 滤板中, 该滤板用 25 μ L 冰冷 100% TCA 进行预先浸渍。

[0370] 轻轻地搅拌 Millipore MAPH 滤板并且在环境温度使其静置至少 30 分钟以沉淀蛋白质。

[0371] 在 30 分钟后, 所述滤板先后用 $2 \times 150 \mu$ L 的 20% TCA、 $2 \times 150 \mu$ L 的 10% TCA 和 $2 \times 150 \mu$ L 的 5% TCA 洗涤并过滤 (每板总计 6 次洗涤 / 每孔 900 μ L)。

[0372] 在环境温度使该板干燥过夜。然后, 每孔加入 40 μ L Microscint-20 Packard[®] 闪烁液并且气密地密封所述平板。然后使用其中测量 CPM/ 孔的值的 Packard[®] TopCount NXT 闪烁计数器测量由每孔发射的辐射 2 分钟。

[0373] 对于每个浓度的测试化合物测定其对该酶磷酸化底物 (酪蛋白) 能力的抑制百分数。表示为百分数的这些抑制数据用来计算每个化合物 (与对照化合物相比较) 的 IC₅₀ 值。

[0374] 动力学研究测定了 K_m 值 (对于 ATP), 如在该测定系统中为 21 μ M。

[0375] 下表 2 给出了对于本发明的多种化合物抑制酪蛋白激酶 1 ϵ 的磷酸化作用的 IC₅₀ 值。

[0376] 表 2

[0377]

化合物	CK1 ϵ IC ₅₀ (nM)
3	303
6	1-2
35	6
36	5-8

[0378]

[0379] 在这些条件下, 最具活性的本发明化合物具有 1nM-2 μ M 的 IC₅₀ 值 (抑制酪蛋白激酶 1 ϵ 的 50% 酶活性的浓度)。

[0380] 本发明的化合物抑制酪蛋白激酶 1 ϵ 和 δ 引起的酪蛋白磷酸化的能力可以通过使用借助于“Z' Lyte[™] 激酶测定试剂盒” (参考号 PV3670; Invitrogen Corporation[™]) 的 FRET (荧光共振能量传递) 荧光测试根据制造商指导进行评价。

[0381] 所使用的酪蛋白激酶 1 从 Invitrogen Corporation 获得 (人类 CK1 ϵ PV3500 和

人类 CK1 δ PV3665)。

[0382] 在增大浓度的本发明化合物存在下,构成 FRET 系统的肽底物(用提供荧光团的基团(香豆素)和接收荧光团的基团(荧光素)在其两端进行标记)在 ATP 存在下通过酪蛋白激酶 1 ϵ 或者 δ 进行磷酸化。

[0383] 该混合物用位点特异性蛋白酶(site-specific protease)进行处理,该蛋白酶特异性地切割底物肽以形成两个具有大的荧光发射比率的荧光片段。

[0384] 观察到的荧光由此与本发明的产物抑制酪蛋白激酶 1 ϵ 或者酪蛋白激酶 1 δ 引起的肽底物磷酸化作用的能力相关。

[0385] 将本发明化合物以不同浓度溶解,以在缓冲液中稀释的在 DMSO 中的 10mM 储备液开始,对于酪蛋白激酶 1 ϵ ,所述缓冲液含有 50mM HEPS,pH7.5,1mM EGTA,0.01% Brij-35,10mM MgCl₂,对于酪蛋白激酶 1 δ ,所述缓冲液补充有 Trizma Base(50mM),pH8.0 和 NaN₃(0.01%最终)。

[0386] 从 Invitrogen Corporation™ 获得的肽底物 SER/THR 11 的磷酸化以 2 μ M 最终浓度来实现。ATP 浓度为 4 倍于 K_M,其对于酪蛋白激酶 1 ϵ 为 2 μ M 和对于酪蛋白激酶 1 δ 为 4 μ M。

[0387] 发射荧光的测量在 445 和 520nm 的波长下进行测量(在 400nm 激发)。

[0388] 下表 3 中给出本发明的多种化合物抑制酪蛋白激酶 1 δ 的磷酸化作用的 IC₅₀ 值。

[0389] 表 3

[0390]

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

[0391] 在这些条件下,最具活性的本发明化合物具有的 IC₅₀ 值(抑制酪蛋白激酶 1 δ 的 50%酶活性时的浓度)为 1nM-2 μ M。

[0392] 由此看出,本发明的化合物具有对酶酪蛋白激酶 1 ϵ 或者酪蛋白激酶 1 δ 的抑制活性。

[0393] 细胞昼夜节律(circadian)测定的实验方案

[0394] 在 37°C 和在 5% CO₂ 下, Mper1-luc Rat-1(P2C4) 成纤维细胞培养物通过每 3-4 天(约 10-20%融合)将培养物在 150cm² 脱气的聚苯乙烯组织培养烧瓶上(Falcon® #35-5001) 分开进行制备并且维持在生长培养基 [EMEM(Cellgro#10-010-CV);10%胎牛血清(FBS;Gibco#16000-044);和 50I.U./ml 青霉素-链霉素(Cellgro#30-001-C1)] 中。

[0395] 如上所述的从 Rat-1 成纤维细胞培养物获得的 30-50%融合的细胞用载体进行共转染,所述载体含有用于获得稳定转染的对于 zeocin 抵抗的选择标记物以及通过启动子 mPer-1 控制的荧光素酶报道基因。在 24-48 小时后,培养物在 96 孔平板上分开并且在补充有 50-100 μ g/ml zeocin(Invitrogen® #45-0430) 的生长培养基中维持 10-14 天。通过

向生长培养基加入 100 μ M 荧光素 (Promega[®] # E1603[®]) 和通过在 TopCount[®] 闪烁计数器 (Packard Model#C384V00) 上测定荧光素酶的活性对抵抗 zeocin 的稳定转染子评价报道基因的表达。同时表达 zeocin 抗性和通过 mPer1 控制的荧光素酶活性的 Rat-1 细胞克隆通过用 50% 马血清 [HS (Gibco[®] #16050-122)] 进行血清性休克同步化 (serum-shock synchronize) 并评价了昼夜节律报道基因的活性。选择成纤维细胞 Mper1-luc Rat-1 的 P2C4 克隆用于测定该化合物。

[0396] 根据如上所述方案获得的 40-50% 融合的 Mper1-luc Rat-1 (P2C4) 成纤维细胞被接种在 96-孔不透明组织培养平板上 (PerkinElmer[®] #6005680)。在补充 100 μ g/毫升 zeocin (Invitrogen #45-0430) 的生长培养基中维持该培养物直到它们达到 100% 融合 (48-72 小时)。在 37 °C 和在 5% CO₂ 下, 然后将培养物用 100 μ L 同步化培养基 [EMEM (Cellgro #10-010-CV); 100 I.U./ml 青霉素-链霉素 (Cellgro #30-001-C1); 50% HS (Gibco #16050-122)] 进行同步 2 小时。在同步化后, 在环境温度培养物用 100 μ L EMEM (Cellgro #10-010-CV) 冲洗 10 分钟。在冲洗后, 上述培养基用 300 μ L 不依赖 CO₂ 的培养基 [CO₂I (Gibco #18045-088); 2mM L-谷氨酰胺 (Cellgro #25-005-C1); 100 U.I./ml 青霉素-链霉素 (Cellgro #30-001-C1); 100 μ M 荧光素 (Promega #E1603)] 替换。将用于昼夜节律作用的所测试的本发明化合物加入到在 DMSO 中的 0.3% (最终浓度) 的不依赖 CO₂ 的培养基中。培养物立即用 TopSeal-A[®] 膜 (Packard #6005185) 进行气密性地密封并且被转移用于荧光素酶活性测量。

[0397] 在同步化后, 测试板在组织培养箱 (Forma Scientific Model #3914) 中被维持在 37 °C。荧光素酶体内活性通过在 TopCount 闪烁计数器 (Packard Model#C384V00 型) 上测量相对光发射进行评估。

[0398] 周期分析通过测定在几天期间相对光发射的最小值之间的间隔或者通过傅里叶变换来进行。这两种方法对于昼夜节律周期范围产生几乎相同周期评价。以 CE Δ (t+1h) 给出功率 (power), 其表示为引起 1 小时的周期延长的有效微摩尔浓度。通过在 XLfit[™] 软件中调整双曲线, 以周期改变表示的数据 (Y 轴) 为测定化合物的浓度 (X 轴) 的函数, 来分析所述数据, 并且从该曲线内插 CE Δ (t+1h)。

[0399] 下表 4 给出本发明的多种化合物的 CE Δ (t+1h)。

[0400] 表 4

[0401]

化合物编号	CE Δ (t+1h) (nM)
6	2-3
35	305
36	1-7

[0402] 在这些条件下, 最具活性的本发明化合物具有的 CE Δ (t+1h) 值 (诱导延长 1 小时周期的有效微摩尔浓度) 为 1nM-2 μ M。

[0403] 通过抑制酶 CK1 ϵ 和 / 或者 CK1 δ , 本发明主题化合物调节昼夜节律周期性, 并且

可以用于治疗昼夜节律疾病。

[0404] 本发明的化合物尤其可以用于制备药物,所述药物用于预防或者治疗睡眠障碍:昼夜节律紊乱,尤其如由时差(jetlag)或者轮班工作引起的那些。

[0405] 在睡眠障碍中,特别提出原发性睡眠障碍,如睡眠失调(dyssomnia)(例如原发性失眠)、深眠状态、睡眠过度(例如过度嗜睡)、发作性睡病、与睡眠呼吸暂停有关的睡眠障碍、与昼夜节律有关的睡眠障碍及其他非指定的睡眠失调、与医学疾病/精神疾病有关的睡眠障碍。

[0406] 本发明主题化合物还引起昼夜节律相移(phase shift),这种性质可以用于对于心境障碍临床有效的潜在单一疗法或者组合疗法的背景中。

[0407] 在心境障碍中,特别突出的是抑郁症(单相抑郁症)、双相型障碍、由一般医学疾病引起的心境障碍以及由药理学物质引起的心境障碍。

[0408] 在双相型障碍中,特别突出的是 I 型双相型障碍和 II 型双相型障碍,特别地包括季节性情感障碍。

[0409] 调节昼夜节律周期性的本发明主题化合物可用于治疗特别地由 CRF 分泌减损引起的焦虑和抑郁症。

[0410] 在抑郁症中,特别突出的是严重的抑郁性障碍、心境恶劣障碍及其他非指定的抑郁症。

[0411] 调节昼夜节律周期性的本发明主题化合物可以用于制备药物,所述药物用于治疗与滥用性精神活性物质(abuse substance)(如可卡因、吗啡、尼古丁、酒精和大麻)依赖有关的疾病。

[0412] 通过抑制酪蛋白激酶 1ϵ 和/或者酪蛋白激酶 1δ ,本发明的化合物可以用于制备药物,特别地用于制备用来预防或者治疗与 τ 蛋白的过度磷酸化有关的疾病,特别地阿尔茨海默病。

[0413] 这些药物还可以用于治疗,特别在治疗或者预防由细胞(特别地肿瘤细胞)增殖引起或者加重的疾病中。

[0414] 作为肿瘤细胞增殖抑制剂,这些化合物用于预防和治疗液体肿瘤(liquid tumour),如白血病,原发性和转移性实体肿瘤,癌瘤和癌症,特别地:乳腺癌;肺癌;小肠癌和结肠直肠癌;呼吸道癌症,口咽癌症和下咽部癌症;食管癌;肝癌,胃癌,胆管癌,胆囊癌,胰腺癌;泌尿道(包括肾、尿路上皮和膀胱)的癌症;女性生殖道癌症,包括子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、绒膜癌和绒毛膜上皮癌;男性生殖道癌症,包括前列腺癌、精囊癌、睾丸癌和生殖细胞肿瘤;内分泌腺癌症,包括甲状腺癌、脑垂体癌和肾上腺癌;皮肤癌,包括血管瘤、黑色素瘤和肉瘤,包括卡波西肉瘤;脑、神经、眼或者脑膜肿瘤,包括星形细胞瘤、神经胶质瘤、恶性胶质瘤、视网膜母细胞瘤、神经细胞瘤、成神经细胞瘤、神经鞘瘤和脑膜瘤;恶性血液系统肿瘤;白血病(急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)),绿色白血病,浆细胞瘤,T或者B细胞白血病,霍奇金或者非霍奇金淋巴瘤,骨髓瘤和各种恶性血液病。

[0415] 本发明的化合物也可用于制备药物,特别是用于制备用于治疗或者预防炎性疾病诸如特别地中枢神经系统炎性疾病例如多发性硬化症、脑炎、脊髓炎和脑脊髓炎以及其它炎性疾病例如血管病理、动脉粥样硬化、关节炎、关节病和类风湿性关节炎的药物。

[0416] 本发明的化合物因此可以用于制备药物,特别地酪蛋白激酶 1 ϵ 和 / 或者酪蛋白激酶 1 δ 的抑制药物。

[0417] 因此,根据本发明另一方面,本发明提供了为药物,该药物包含式 (I) 的化合物或者其与药用酸的加成盐,或者式 (I) 的化合物的水合物或者溶剂化物。

[0418] 根据本发明的另一个方面,本发明涉及药物组合物,其包含本发明的化合物作为活性成分。这些药物组合物包含有效剂量的至少一种本发明的化合物,或者药用盐,或所述化合物的水合物或者溶剂化物,以及至少一种药用赋形剂。

[0419] 根据药物形式和期望给药方法,所述赋形剂从本领域的技术人员已知的常用赋形剂中进行选择。

[0420] 在用于口服、舌下、皮下、肌内、静脉内、表面 (topical)、局部、气管内、鼻内、经皮或者直肠给药的本发明的药物组合物中,上面式 (I) 的活性成分或者它的可能的盐、溶剂化物或者水合物可以以单位给药形式、与传统药物赋形剂混合物形式向动物和人类给药用于预防或者治疗上述障碍或者疾病。

[0421] 适当的单位给药形式包括口腔途径形式,如片剂、软或者硬胶囊、粉末、颗粒和口服溶液或者悬浮液,舌下、含服、气管内、眼内或者鼻内给药形式,通过吸入、表面、经皮、皮下、肌内或者静脉内的给药形式,直肠给药形式和植入物。对于表面给药,可以呈乳膏、凝胶、软膏或者洗液形式使用本发明的化合物。

[0422] 举例来说,本发明的化合物的单位给药形式 (呈片剂形式) 可以包含以下组分:

[0423]

本发明的化合物	50.0mg
甘露醇	223.75mg
交联羧甲基纤维素钠	6.0mg
玉米淀粉	15.0mg
羟丙甲基纤维素	2.25mg
硬脂酸镁	3.0mg

[0424] 通过口腔途径,每天给药的活性成分的剂量可以为 0.1-20mg/kg,分一次或者多次摄入。

[0425] 可以有特殊情况,其中更高或者更低的剂量是适合的;这样的剂量不超出本发明的范围。根据通常实践,适合于每个患者的剂量由医生根据给药方式和所述患者的体重和反应进行确定。

[0426] 根据本发明另一个方面,本发明还涉及治疗上面指出的病状的方法,其包括向患者给药有效剂量的本发明的化合物或者其药用盐或者其水合物或者溶剂化物。