

申請日期: 09.2.13	IPC分類
申請案號: 02102941	07D15/38; A61K31/47; C07D409/12; C07D401/12

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200403223

一、 發明名稱	中文	新穎化合物
	英文	Novel compounds
二、 發明人 (共5人)	姓名 (中文)	1. 雷米
	姓名 (英文)	1. Harshad Kantilal RAMI
	國籍 (中英文)	1.
	住居所 (中文)	1. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南
	住居所 (英文)	1. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, U.K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 葛蘭素集團公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. Glaxo Group Limited
	國籍 (中英文)	1. 英國 GB
	住居所 (營業所) (中文)	1. 英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, UK
	代表人 (中文)	1. 羅大衛
	代表人 (英文)	1. David Roberts



92066(9GLAGL).ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中文)	2. 湯普森
	姓 名 (英文)	2. Mervyn THOMPSON
	國 籍 (中英文)	2.
	住居所 (中 文)	2. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南
	住居所 (英 文)	2. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, U.K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	

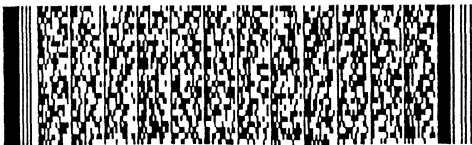


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中 文)	3. 麥當諾
	姓 名 (英 文)	3. Gregor James MACDONALD
	國 籍 (中 英 文)	3.
	住 居 所 (中 文)	3. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南
	住 居 所 (英 文)	3. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, U.K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	

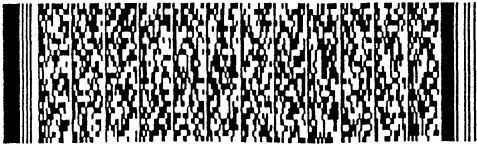


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中 文)	4. 威斯塔
	姓 名 (英 文)	4. Susan Marie WESTAWAY
	國 籍 (中 英 文)	4.
	住 居 所 (中 文)	4. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南
	住 居 所 (英 文)	4. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, U. K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	

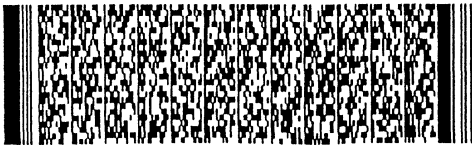


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中 文)	5. 米契爾
	姓 名 (英 文)	5. Darren Jason MITCHELL
	國 籍 (中 英 文)	5.
	住 居 所 (中 文)	5. 英國艾賽克斯郡哈洛市第三大道新福朗特科學園區南
	住 居 所 (英 文)	5. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, U. K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
英國 GB	2002/02/15	0203680.4	有
英國 GB	2002/02/15	0203677.0	有
英國 GB	2002/02/15	0203673.9	有
英國 GB	2002/04/19	0209003.3	有
英國 GB	2002/04/19	0209032.2	有
英國 GB	2002/04/19	0209035.5	有
英國 GB	2002/09/13	0221318.9	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：
日期：

無

三、主

日期：

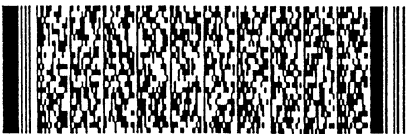
四、☐有

寄存國家：
寄存機構：
寄存日期：
寄存號碼：

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：
寄存機構：
寄存日期：
寄存號碼：

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

無



五、發明說明（1）

本發明係關於具有藥理活性之新穎醯胺衍生物，其製法，含彼之組成物及其在醫學中的用途，尤其是治療多種病症。

香草素(vanilloids)是一種天然及合成的化合物，其特徵是存在香草基(4-羥基-3-甲氧基苄基)或同等官能基，功能受此化合物調節之香草素受體(VR-1)經普遍研究並經 Szallasi and Blumberg 廣泛地回顧(The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999, Vol. 51, No. 2.)。

在此項技藝中已知有多種不同結構之香草素，例如揭示在歐洲專利申請編號 EP 0 347 000 及 EP 0 401 903、英國專利申請編號 GB 2226313 及國際專利申請公告編號 WO 92/09285，香草素化合物或香草素受體調節劑之特別值得注意的實例是從辣椒植物 capsazepine 分離之番椒素或反 8-甲基-N-香草基-6-壬烯醯胺(Tetrahedron, 53, 1997, 4791)及歐凡尼(olvanil)或-N-(4-羥基-3-甲氧基苄基)油醯胺(J. Med. Chem., 36, 1993, 2595)。

國際專利申請公告編號 WO 02/08221 揭示二芳基六氫吡咩及相關的化合物，其具有高選擇性及高親和性下連結香草素受體，尤其是 I 型香草素受體，也稱為番椒素或 VR1 受體，此化合物宣稱可用於治療慢性及急性疼痛情形、癢及尿失禁。

國際專利申請公告編號 WO 02/16317、WO

五、發明說明 (2)

02/16318 及 WO 02/16319 建議對香草素受體有高親和性之化合物可用於治療胃-十二指腸潰瘍。

美國專利 US 3,424,760 及 US 3,424,761 揭示一系列的 3-脲基吡咯啉，其經宣稱具有止痛、中樞神經系統及精神藥理活性，這些專利特定分別揭示化合物 1-(1-苯基-3-吡咯啉基)-3-苯基脲及 1-(1-苯基-3-吡咯啉基)-3-(4-甲氧基苯基)脲。

國際專利申請公告編號 WO 01/62737 及 WO 00/69849 揭示一系列的吡唑衍生物，其經宣稱可用於治療與 NPY 受體副型 Y5 相關的障礙及疾病例如肥胖，WO 01/62737 特定揭示化合物 5-胺基-N-異喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺，WO 00/69849 特定揭示化合物 5-甲基-N-喹啉-8-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺、5-甲基-N-喹啉-7-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺、5-甲基-N-喹啉-3-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺、N-異喹啉-5-基-5-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺、5-甲基-N-喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺、1-(3-氯苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺、N-異喹啉-5-基-1-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺、1-(3-氯苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺、1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺、5-甲基-N-(3-甲基異喹啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺、5-甲基-

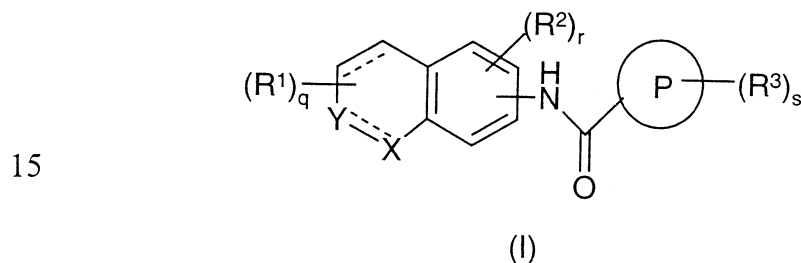
五、發明說明 (3)

N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺。

德國專利申請案 2502588 揭示一系列的六氫吡啶衍生物，此申請案特定揭示化合物 N-[3-[2-(二乙胺基)乙基]-1,2-二氫-4-甲基-2-酮基-7-喹啉基]-4-苯基-1-六氫吡啶羧醯胺。

我們現在發現落在國際專利申請公告編號 WO 02/08221 範圍內的部份化合物具有驚異的功效及選擇性作為 VR-1 拮抗劑，本發明化合物被視為特別有價值作為 VR-1 拮抗劑，因為部份化合物顯現改良的水溶性及代謝安定性相對於在 WO 02/08221 揭示之化合物。

根據本發明之第一個方面，提供式(I)化合物



或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中

P 是選自苯基、雜芳基或雜環基；

R¹ 及 R² 是獨立地選自鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、芳烷基、芳烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、-CN、-NO₂、-OH、=O、-OCF₃、-CF₃、-NR⁴R⁵、-S(O)_mR⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R⁶、-OS(O)₂CF₃、-O(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)CF₃、-C(O)烷基、-C(O)環烷基、-C(O)芳烷基、-C(O)Ar、-C(O)(CH₂)_nOR⁶、-

五、發明說明 (4)

$C(O)(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-C(O)$ 烷氧基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、
 $(CH_2)_nC(O)$ 烷氧基、 $-(CH_2)_nOC(O)R^6$ 、 $-O(CH_2)_nOR^6$ 、
 $(CH_2)_nOR^6$ 、 $-(CH_2)_nR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$ 、
 $(CH_2)_nN(R^4)C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2NR^4R^5$ 、

- 5 $(CH_2)_nN(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-ZAr$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^6$ 、
 $(OCH_2)_nS(O)_2R^6$ 、 $-N(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-N(R^4)C(O)R^6$ 、
 $(CH_2)_nN(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)C(O)R^6$ 或 $-(CH_2)_nC(O)$
 烷基；

- R^3 是選自烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 、鹵基、 $-O(CH_2)_nOR^6$ 、
 10 $O(CH_2)_nNR^4R^5$ 、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎
 福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫
 吡啶基、嗒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、
 三唑基、氮茛基、咪唑基、嘧啶基、噻二唑基、異噻唑
 基、異噻唑基、異嘧啶基或噻二唑基；其中該烷基、烷
 15 氧基、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、
 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、
 嗒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、三唑基、
 氮茛基、咪唑基、嘧啶基、噻二唑基、異噻唑
 基、異嘧啶基及噻二唑基可視需要經一或多個相同或不
 20 同選自 R^2 之基取代；

R^4 及 R^5 可相同或不同且代表 $-H$ 或烷基或 R^4 及 R^5 一起
 與和其連接之氮原子形成雜環基環；

R^6 是 $-H$ 、烷基或芳基；

R^7 是 $-H$ 、烷基或芳基；

五、發明說明 (5)

R^8 是選自 -H、烷基、羥烷基、環烷基、芳烷基、烷氧基烷基、環烷基烷基、雜環烷基、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 環烷基、 $-C(O)$ 芳烷基、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)(CH_2)_nOR^6$ 、 $-C(O)(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-C(O)$ 烷

5 氧基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)$ 烷氧基、 $-(CH_2)_nOC(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nOR^6$ 、 $-(CH_2)_nR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)C(O)R^6$ 或 $-(CH_2)_nC(O)$ 烷基；或其中 X 是 NR^8 且 Y 是 $C(R^9)_2$ ， R^8 可結合 R^1 而形成苯並奎寧環基；

R^9 是 -H 或 R^1 ；

Ar 是芳基或雜芳基，其各可視需要經 R^2 取代；

15 Z 是一個鍵、O、S、 NR^7 或 CH_2 ；

m 是 0、1 或 2；

n 是從 1 至 6 之整數值；

q 及 r 是獨立地選自 0、1、2 或 3；

s 是 0、1、2 或 3；且

20 X 及 Y 是選自下列組合：

X	Y
N	CR^9
NR^8	$C(R^9)_2$
CR^9	N

五、發明說明（6）

$C(R^9)_2$	NR^8
------------	--------

條件是該式(I)化合物不是選自下列之化合物：

N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1,2,3,4-四氫-7-喹啉基}-4-
聯苯羧醯胺；

5 N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1-甲醯基-1,2,3,4-四氫-7-喹
啉基}-4-聯苯羧醯胺；

N-{1-乙醯基-3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1,2,3,4-四氫-7-喹
啉基}-4-聯苯羧醯胺；

N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1-甲基磺醯基-1,2,3,4-四氫-
7-喹啉基}-4-聯苯羧醯胺；

10 5-胺基-N-異喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-
羧醯胺；

5-甲基-N-喹啉-8-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧
醯胺；

15 5-甲基-N-異喹啉-7-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-
羧醯胺；

5-甲基-N-異喹啉-3-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-
羧醯胺；

N-異喹啉-5-基-5-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-
羧醯胺；

20 5-甲基-N-喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧
醯胺；

1-(3-氯苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡啶-3-羧醯
胺；

五、發明說明 (7)

N-異喹啉-5-基-1-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧
醯胺；

1-(3-氟苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯
胺；

5 1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡
唑-3-羧醯胺；

5-甲基-N-(3-甲基異喹啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-
1H-吡唑-3-羧醯胺；

5-甲基-N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯
10 基]-1H-吡唑-3-羧醯胺；及

N-[3-[2-(二乙胺基)乙基]-1,2-二氫-4-甲基-2-酮基-7-喹啉
基]-4-苯基-1-六氫吡啶羧醯胺。

P 合適是苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、六氫吡
啶基、六氫吡啶基或苄基，P 合適是苯基或吡啶基，P
15 合適是呋喃基、噻吩基、六氫吡啶基、六氫吡啶基或苄
基，P 更合適是苯基，P 更合適是吡啶基。

R^1 合適是=O 或烷基， R^1 更合適是=O 或甲基。

R^2 合適是鹵基， R^2 更合適是溴或氯基。

R^3 合適是烷基、烷氧基、鹵基、 $-CF_3$ 、-

20 $O(CH_2)_nOR^6$ 、 $-O(CH_2)_nNR^4R^5$ 、苯基、噻吩基、咪唑
基、吡啶基、吡嗪基、氫茛基、六氫吡啶基、吡唑基、
苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、六氫吡啶基、環己基或
噻唑基；其中該烷基、苯基、噻吩基、咪唑基、吡啶
基、吡嗪基、氫茛基、六氫吡啶基、吡唑基、苯並[1,3]

五、發明說明(8)

二氧茂基、嗎福啉基、六氫吡啶基、環己基或噻唑基可視需要經一或多個相同或不同選自 R^2 之基取代， R^3 合適是烷基、烷氧基、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-O(CH_2)_nOR^6$ 、 $-O(CH_2)_nNR^4R^5$ 、苯基、噻噁基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、氫茛基、六氫吡嗪基、吡唑基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、六氫吡啶基、環己基或噻唑基；其中該烷基、苯基、噻噁基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、氫茛基、六氫吡嗪基、吡唑基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、六氫吡啶基、環己基或噻唑基可視需要經一或多個相同或不同選自 $-H$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、烷基、烷氧基、 $=O$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-N(R^4)C(O)R^6$ 、 $-C(O)烷基$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(O)烷氧基$ 、 $-O(CH_2)_nOR^6$ 及 $-O(CH_2)_nR^4R^5$ 之基取代， R^3 合適是苯基或吡啶基；其各可視需要經一或多個相同或不同選自 R^2 之基取代， R^3 合適是苯基或吡啶基；其各可視需要經一或多個相同或不同選自 $-H$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、烷基、烷氧基、 $=O$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-N(R^4)C(O)R^6$ 、 $-C(O)烷基$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(O)烷氧基$ 、 $-O(CH_2)_nOR^6$ 及 $-O(CH_2)_nR^4R^5$ 之基取代。

R^4 合適是 $-H$ 或烷基。

20 R^5 合適是 $-H$ 或烷基。

R^6 合適是烷基。

R^8 合適是 $-H$ 、烷基、羥烷基、烷氧基烷基、雜環烷基、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)烷基$ 、 $-C(O)(CH_2)_nOR^6$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nC(O)烷氧基$ 或 $-(CH_2)_nR^4R^5$ ， R^8

五、發明說明(9)

更合適是-H、甲基、-C(O)CF₃、-C(O)Me、-C(O)CH₂OMe、-(CH₂)₂OC(O)Me、-(CH₂)₂CO₂Me、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃、-(CH₂)₂OMe、-(CH₂)₂NMe₂、-(CH₂)₂N(Prⁱ)₂或-(CH₂)₂-嗎福啉基。

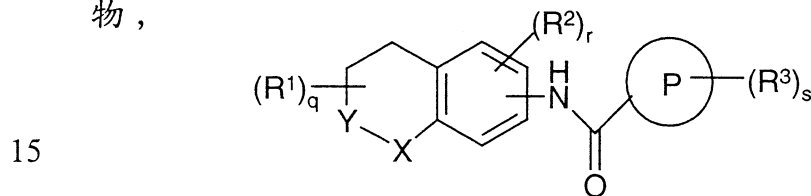
5 R⁹ 合適是 H, R⁹ 合適是 R¹。

q 及 r 合適是獨立地選自 0、1 或 2, q 及 r 合適是獨立地選自 0 或 1。

s 合適是 0、1 或 2。

合適 X 是 N 且 Y 是 CR⁹, 合適 X 是 NR⁸ 且 Y 是 C(R⁹)₂, 合適 X 是 CR⁹ 且 Y 是 N, 合適 X 是 C(R⁹)₂ 且 Y 是 NR⁸。

在本發明之另一方面, 提供式(IA)之子集式(I)化合物,



(IA)

或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物,

其中 P 是選自苯基、雜芳基或雜環基;

20 R¹ 及 R² 是獨立地選自鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、芳烷基、芳烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、-CN、-NO₂、-OH、=O、-OCF₃、-CF₃、-NR⁴R⁵、-S(O)_mR⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R⁶、-OS(O)₂CF₃、-O(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)CF₃、-C(O)烷基、-C(O)環烷基、-

五、發明說明 (10)

- C(O)芳烷基、-C(O)Ar、-C(O)(CH₂)_nOR⁶、-
 C(O)(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)烷氧基、-C(O)NR⁴R⁵、-
 (CH₂)_nC(O)烷氧基、-(CH₂)_nOC(O)R⁶、-O(CH₂)_nOR⁶、-
 (CH₂)_nOR⁶、-(CH₂)_nR⁴R⁵、-(CH₂)_nC(O)NR⁴R⁵、-
 5 (CH₂)_nN(R⁴)C(O)R⁶、-(CH₂)_nS(O)₂NR⁴R⁵、-
 (CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-ZAr、-(CH₂)_nS(O)₂R⁶、-
 (OCH₂)_nS(O)₂R⁶、-N(R₄)S(O)₂R⁶、-N(R⁴)C(O)R⁶、-
 (CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-(CH₂)_nN(R⁴)C(O)R⁶ 或 -(CH₂)_nC(O)
 烷基；
 10 R³ 是選自烷基、-CF₃、鹵基、苯基、環己基、苯並[1,3]
 二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫
 吡嗪基、六氫吡啶基、嗒嗪基、噻噁基、呋喃基、吡唑
 基、吡咯基、三唑基、氫茛基、咪唑基、噁唑基、噻唑
 基、噁二唑基、異噻唑基、異噁唑基或噻二唑基；其中
 15 該烷基、烷氧基、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、
 嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六
 氫吡啶基、嗒嗪基、噻噁基、呋喃基、吡唑基、吡咯
 基、三唑基、氫茛基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二
 唑基、異噻唑基、異噁唑基及噻二唑基可視需要經一或
 20 多個相同或不同選自 R² 之基取代；
 R⁴ 及 R⁵ 可相同或不同且代表-H 或烷基或 R⁴ 及 R⁵ 一起
 與和其連接之氮原子形成雜環基環；
 R⁶ 是-H、烷基或芳基；
 R⁷ 是-H、烷基或芳基；

五、發明說明 (11)

- R^8 是選自 -H、烷基、羥烷基、環烷基、芳烷基、烷氧基烷基、環烷基烷基、雜環烷基、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 環烷基、 $-C(O)$ 芳烷基、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)(CH_2)_nOR^6$ 、 $-C(O)(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-C(O)$ 烷
- 5 氧基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)$ 烷氧基、 $-(CH_2)_nOC(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nOR^6$ 、 $-(CH_2)_nR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)C(O)R^6$ 或 $-(CH_2)_nC(O)$ 烷基；或其中 X 是 NR^8 且 Y 是 $C(R^9)_2$ ， R^8 可結合 R^1 而形成苯並奎寧環基；
- R^9 是 -H 或 R^1 ；
- Ar 是芳基或雜芳基，其各可視需要經 R^2 取代；
- 15 Z 是一個鍵、O、S、 NR^7 或 CH_2 ；
- m 是 0、1 或 2；
- n 是從 1 至 6 之整數值；
- q 及 r 是獨立地選自 0、1、2 或 3；
- s 是 0、1、2 或 3；且
- 20 X 是 $C(R^9)_2$ 且 Y 是 NR^8 或 X 是 NR^8 且 Y 是 $C(R^9)_2$ ；
- 條件是該式(IA)化合物不是選自下列之化合物：
- N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1,2,3,4-四氫-7-喹啉基}-4-聯苯醯胺；
- N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1-甲醯基-1,2,3,4-四氫-7-喹

五、發明說明 (12)

啉基}-4-聯苯羧醯胺；

N-{1-乙醯基-3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1,2,3,4-四氫-7-噻

啉基}-4-聯苯羧醯胺；

N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1-甲基磺醯基-1,2,3,4-四氫-

5 7-噻啉基}-4-聯苯羧醯胺；及

5-甲基-N-(1,2,3,4-四氫異噻啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺。

P 合適是苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基或六氫吡
 咩基，P 合適是苯基，P 合適是吡啶基。

10 R^1 合適是烷基， R^1 更合適是甲基。

R^2 合適是鹵基或烷基。

R^3 合適是烷基、苯基、氫茛基、吡啶基、吡咩基、
 吡唑基或噻吩基；其各可視需要經一或多個相同或不同
 選自 R^2 之基取代， R^3 更合適是烷基、苯基或吡啶基；

15 其中苯基及吡啶基可視需要經烷基、鹵基、 $-CF_3$ 、
 $-CONHMe$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-C(O)Me$ 、
 $-SO_2NHMe$ 、 $-CONH_2$ 之基取代。

R^8 合適是-H、烷基、羥烷基、烷氧基烷基、雜環烷
 基、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)(CH_2)_nOR^6$ 、
 20 $(CH_2)_nOC(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nC(O)$ 烷氧基或 $-(CH_2)_nR^4R^5$ ， R^8
 更合適是-H、甲基、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)Me$ 、
 $-C(O)CH_2OMe$ 、 $-(CH_2)_2OC(O)Me$ 、 $-(CH_2)_2CO_2Me$ 、
 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2OMe$ 、
 $-(CH_2)_2NMe_2$ 、 $-(CH_2)_2N(Pr^i)_2$ 或 $-(CH_2)_2$ -嗎福啉基。

五、發明說明 (13)

R^9 合適是 H, R^9 合適是 R^1 。

m 合適是 2。

n 合適是 1 或 2。

q 及 r 合適是獨立地選自 0、1 或 2。

5 s 合適是 0、1 或 2。

合適 X 是 $C(R^9)_2$ 且 Y 是 NR^8 , 或合適 X 是 NR^8 且 Y 是 $C(R^9)_2$ 。

在本發明之另一方面, 提供式 (IB) 之子集式 (I) 化合物,

10

15

或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物,

其中 P 是選自苯基、雜芳基或雜環基;

R^1 及 R^2 是獨立地選自鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、芳烷基、芳烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、-

20 CN 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、-

$S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2R^6$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、-

$O(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 環烷基、-

$C(O)$ 芳烷基、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)(CH_2)_nOR^6$ 、-

$C(O)(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-C(O)$ 烷氧基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、-

五、發明說明 (14)

- $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$ 烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^6$ 、
 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{ZAr}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、
 5 $(\text{OCH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$
 烷基；
 R^3 是選自鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、烷基、烷氧基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^6$ 、
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^4\text{R}^5$ 、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎
 10 福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫
 吡啶基、嗒嗪基、噻噁基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、
 三唑基、咪唑基、𠵼唑基、噻唑基、𠵼二唑基、異噻唑
 基、異𠵼唑基或噻二唑基；其中該烷基、烷氧基、苯
 基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、
 15 嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、嗒嗪基、
 噻噁基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、
 𠵼唑基、噻唑基、𠵼二唑基、異噻唑基、異𠵼唑基及噻
 二唑基可視需要經一或多個相同或不同選自 R^2 之基取
 代；
 20 R^4 及 R^5 可相同或不同且代表 $-\text{H}$ 或烷基或 R^4 及 R^5 一起
 與和其連接之氮原子形成雜環基環；
 R^6 是 $-\text{H}$ 、烷基或芳基；
 R^7 是 $-\text{H}$ 、烷基或芳基；
 Ar 是芳基或雜芳基，其各可視需要經 R^2 取代；

五、發明說明 (15)

X 及 Y 是選自 CR^9 及 N, 條件是 X 及 Y 不同;

Z 是一個鍵、O、S、 NR^7 或 CH_2 ;

m 是 0、1 或 2;

n 是從 1 至 6 之整數;

5 q 及 r 是獨立地選自 0、1、2 或 3; 且

s 是 0、1、2 或 3;

條件是該式(1B)化合物不是選自下列之化合物:

5-胺基-N-異喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺;

10 5-甲基-N-喹啉-8-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺;

5-甲基-N-異喹啉-7-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺;

15 5-甲基-N-異喹啉-3-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺;

N-異喹啉-5-基-5-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺;

5-甲基-N-喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺;

20 1-(3-氯苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡啶-3-羧醯胺;

N-異喹啉-5-基-1-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-羧醯胺;

1-(3-氟苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡啶-3-羧醯

五、發明說明 (16)

胺；

1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺；

5-甲基-N-(3-甲基異喹啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-

5 1H-吡唑-3-羧醯胺；及

N-[3-[2-(二乙胺基)乙基]-1,2-二氫-4-甲基-2-酮基-7-喹啉基]-4-苯基-1-六氫吡啶羧醯胺。

P 合適是苯基、吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基或苄基，P 合適是苯基，P 合適是吡啶基。

10 R^1 合適是烷基， R^1 更合適是甲基。

R^2 合適是鹵基， R^2 更合適是氯基。

R^3 合適是鹵基、 $-CF_3$ 、烷基、烷氧基、-

$O(CH_2)_nOR^6$ 、 $-O(CH_2)_nNR^4R^5$ 、苯基、環己基、苯並[1,3]

二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶

15 基、吡唑基、噻吩基、異噻唑基；其中該烷基、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡唑基、噻吩基及異噻唑基可視需要經一或多個相同或不同選自 R^2 之基取代， R^3 更合適是鹵基、 $-CF_3$ 、烷基、烷氧基、 $-O(CH_2)_nOR^6$ 、-

20 $O(CH_2)_nNR^4R^5$ 、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡唑基、噻吩基、異噻唑基；其中該烷基、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡唑基、噻吩基及異噻唑基可視需要經一或多

五、發明說明 (17)

個相同或不同選自鹵基、-CF₃、烷基、烷氧基、-C(O)烷基、-C(O)烷氧基及-S(O)₂NR⁴R⁵之基取代。

q 合適是 0 或 1。

r 合適是 0 或 1。

5 s 合適是 0、1 或 2。

合適 X 是 CR⁹ 且 Y 是 N，合適 X 是 N 且 Y 是 CR⁹。

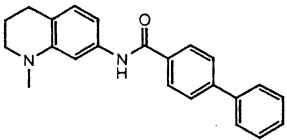
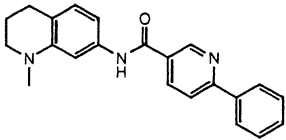
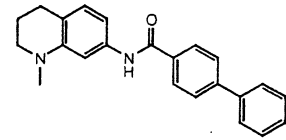
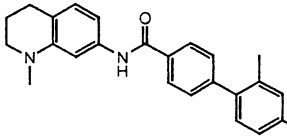
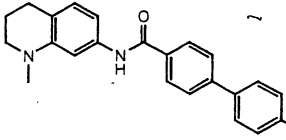
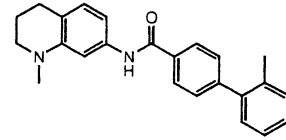
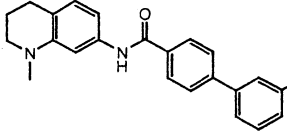
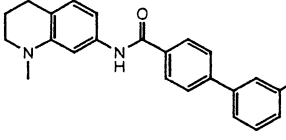
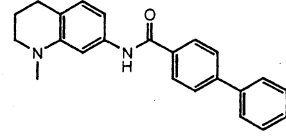
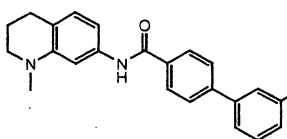
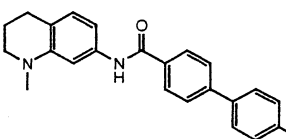
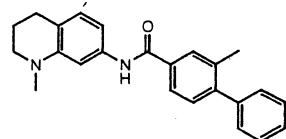
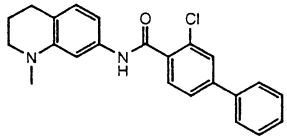
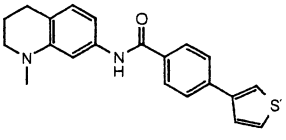
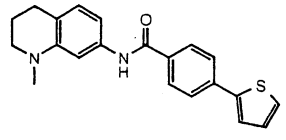
根據本發明之較佳化合物包括實例 1-133 (如下列所示)或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

10

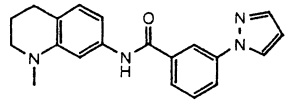
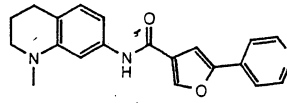
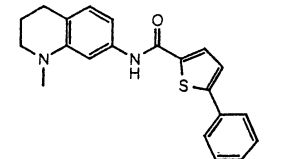
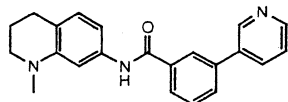
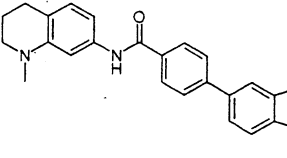
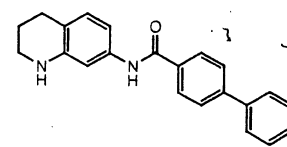
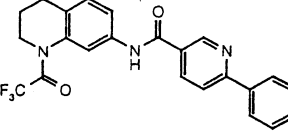
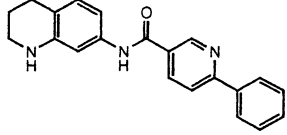
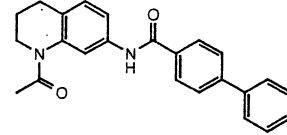
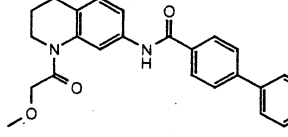
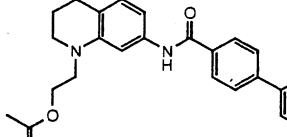
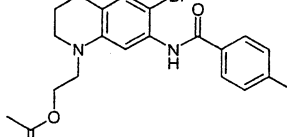
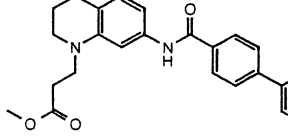
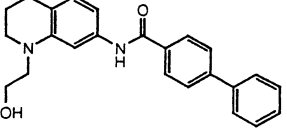
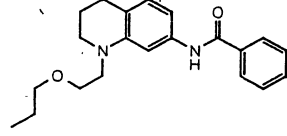
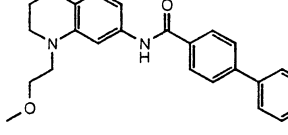
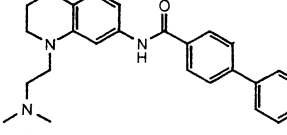
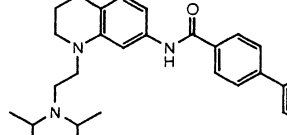
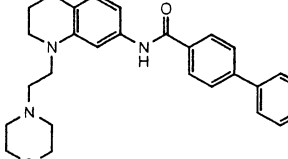
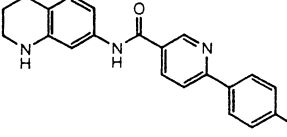
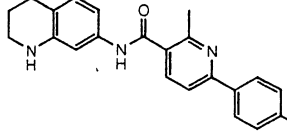
實 例 1	實 例 2	實 例 3

裝
訂
線

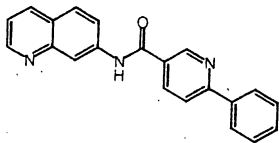
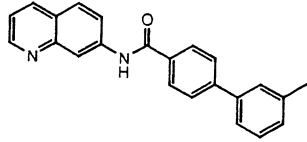
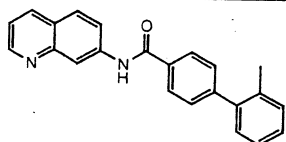
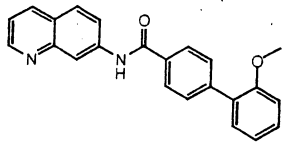
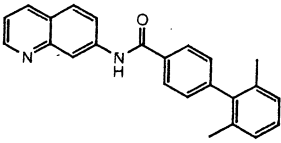
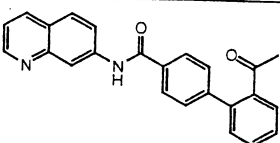
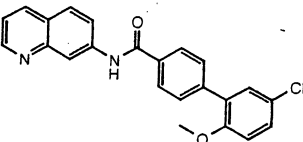
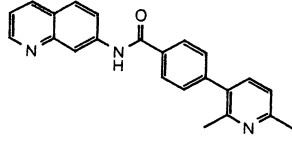
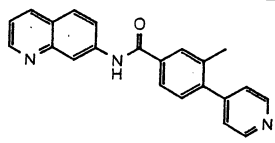
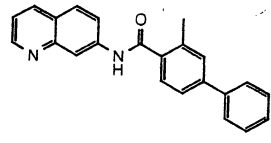
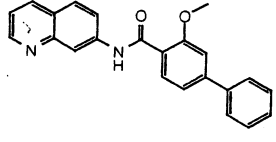
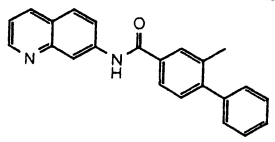
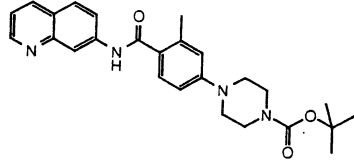
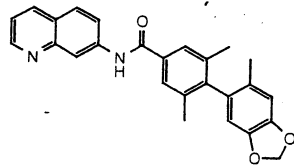
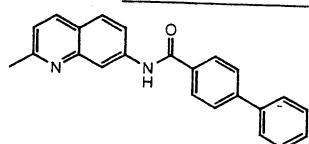
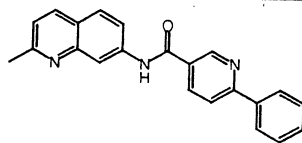
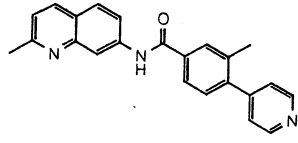
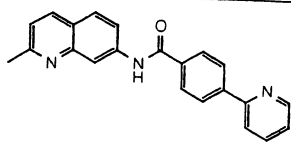
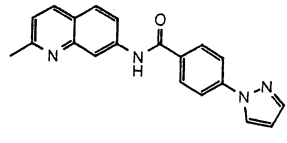
五、發明說明 (18)

		
實 例 4	實 例 5	實 例 6
		
實 例 7	實 例 8	實 例 9
		
實 例 10	實 例 11	實 例 12
		
實 例 13	實 例 14	實 例 15
		
實 例 16	實 例 17	實 例 18

五、發明說明(19)

實 例 19 	實 例 20 	實 例 21 
實 例 22 	實 例 23 	實 例 24 
實 例 25 	實 例 26 	實 例 27 
實 例 28 	實 例 29 	實 例 30 
實 例 31 	實 例 32 	實 例 33 
實 例 34 	實 例 35 	實 例 36 
實 例 37 	實 例 38 	實 例 39 

五、發明說明 (21)

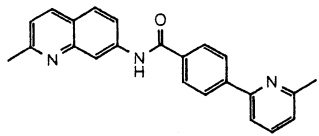
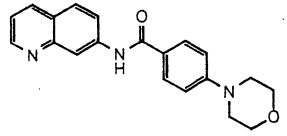
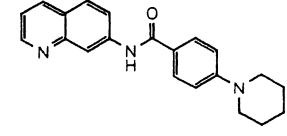
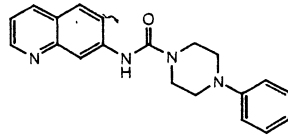
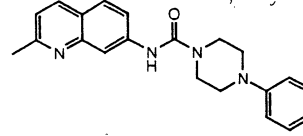
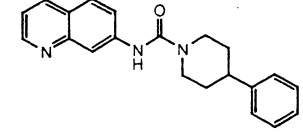
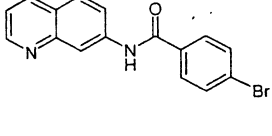
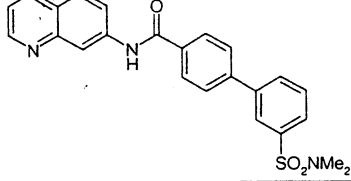
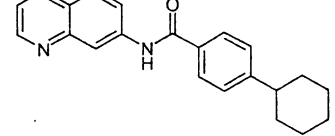
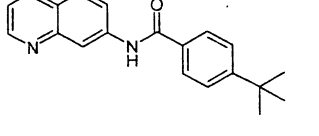
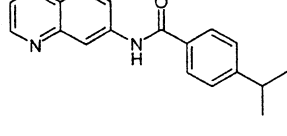
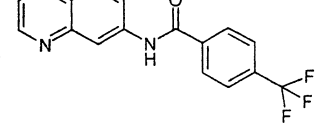
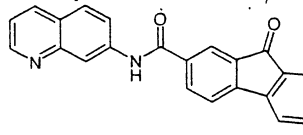
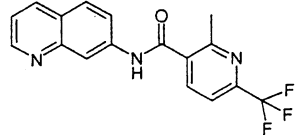
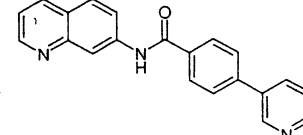
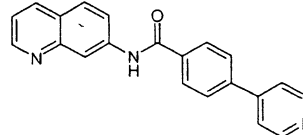
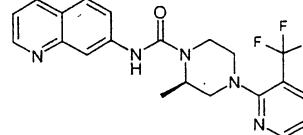
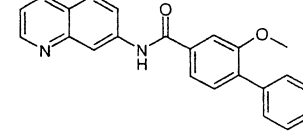
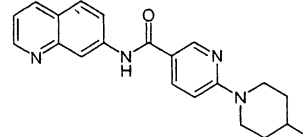
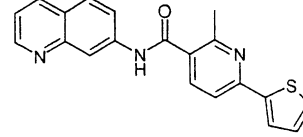
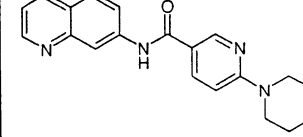
		
實 例 58	實 例 59	實 例 60
		
實 例 61	實 例 62	實 例 63
		
實 例 64	實 例 65	實 例 66
		
實 例 67	實 例 68	實 例 69
		
實 例 70	實 例 71	實 例 72
		
實 例 73	實 例 74	實 例 75
		
實 例 76	實 例 77	實 例 78

裝

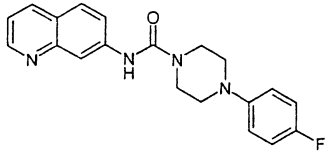
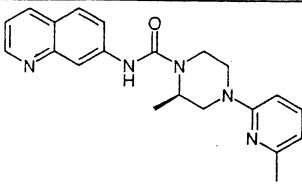
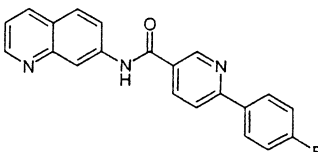
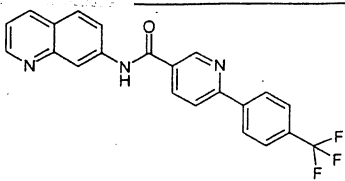
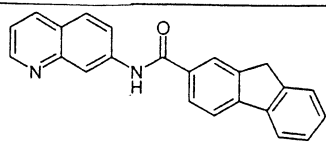
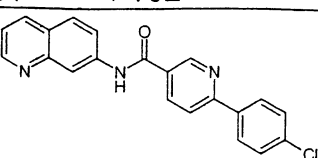
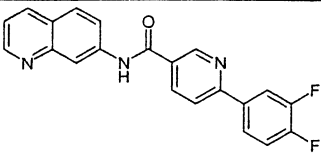
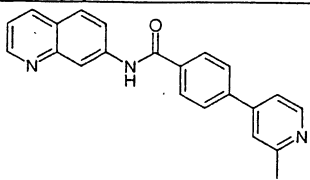
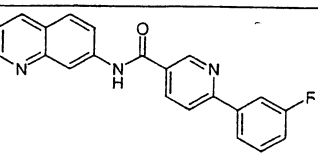
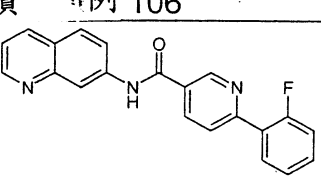
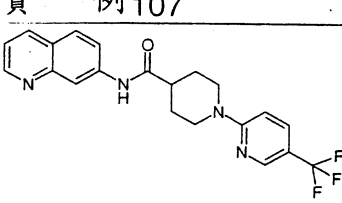
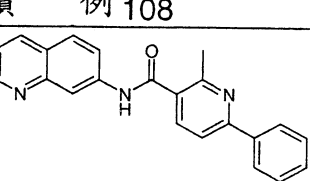
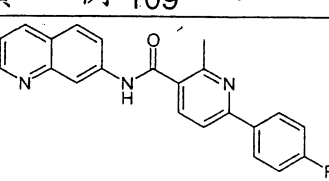
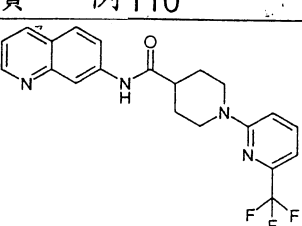
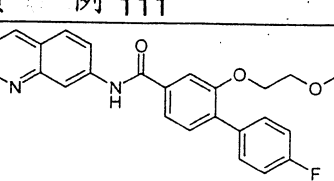
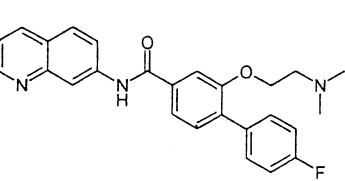
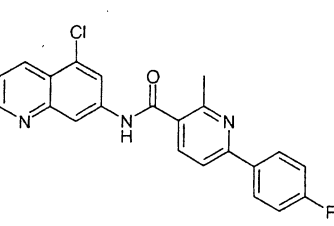
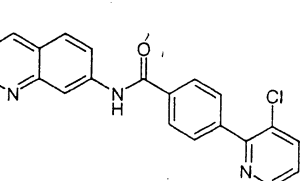
計

線

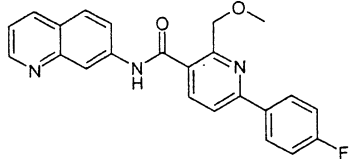
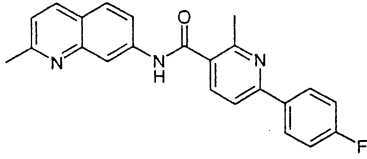
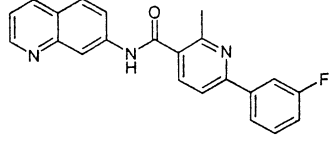
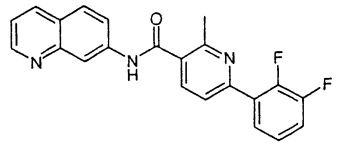
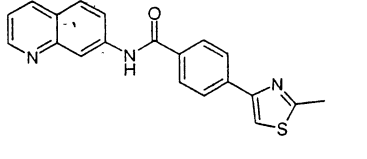
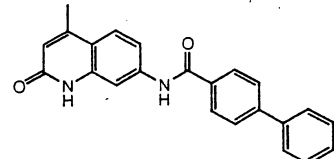
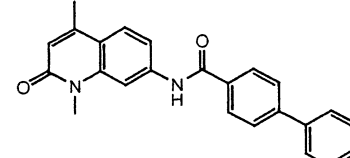
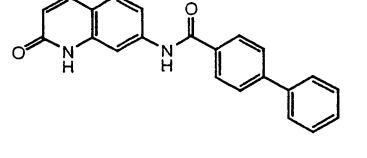
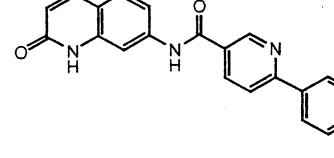
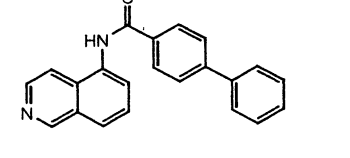
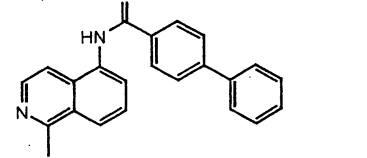
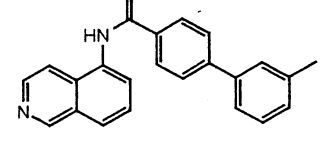
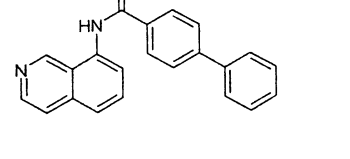
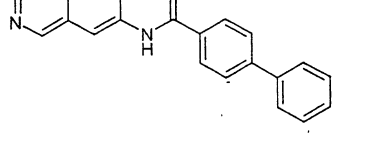
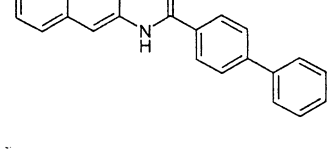
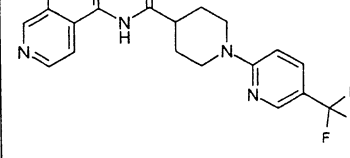
五、發明說明 (22)

		
實 例 79	實 例 80	實 例 81
		
實 例 82	實 例 83	實 例 84
		
實 例 85	實 例 86	實 例 87
		
實 例 88	實 例 89	實 例 90
		
實 例 91	實 例 92	實 例 93
		
實 例 94	實 例 95	實 例 96
		
實 例 97	實 例 98	實 例 99

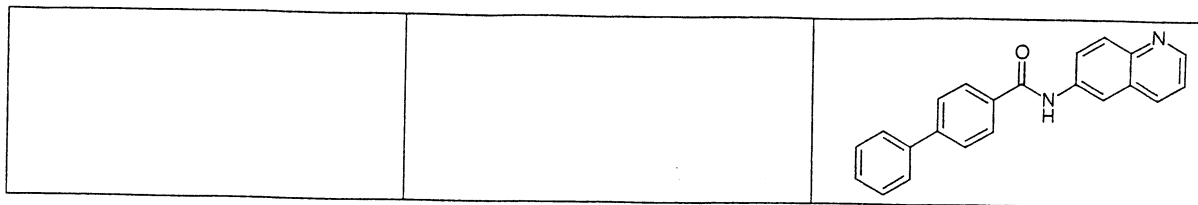
五、發明說明 (23)

		
實 例 100	實 例 101	實 例 102
		
實 例 103	實 例 104	實 例 105
		
實 例 106	實 例 107	實 例 108
		
實 例 109	實 例 110	實 例 111
		
實 例 112	實 例 113	實 例 114
		
實 例 115	實 例 116	實 例 117

五、發明說明 (24)

		
實 例 118	實 例 119	實 例 120
		
實 例 121	實 例 122	實 例 123
		
實 例 124	實 例 125	實 例 126
		
實 例 127	實 例 128	實 例 129
		
實 例 130	實 例 131	實 例 132
		
實 例 133		

五、發明說明 (25)



- 5 部份式(I)之碳原子是對掌性碳原子，且因此式(I)化合物可存在為立體異構物，本發明延伸至全部光學異構物例如式(I)化合物之立體異構物形式包括對掌異構物及其混合物例如外消旋異構物，不同的立體異構物形式可經由傳統方法彼此分離或解離，或任何指定異構物可得
- 10 自傳統立體專一性或不對稱合成法。

如上所述，式(I)化合物可形成鹽類，尤其是藥學上可接受的鹽類，合適的藥學上可接受的鹽類是慣用於此項技藝中的鹽類且包括在 J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 之鹽類例如酸加成鹽類。

- 15 合適的藥學上可接受的鹽類包括酸加成鹽類。

合適的藥學上可接受的酸加成鹽類包括與無機酸例如氫氯酸、氫溴酸、正磷酸或硫酸或與有機酸例如甲磺酸、甲苯磺酸、醋酸、丙酸、乳酸、檸檬酸、富馬酸、蘋果酸、琥珀酸、水楊酸、馬來酸、甘油磷酸或乙醯基

20 水楊酸形成的鹽類。

式(I)化合物非藥學上可接受的鹽類及/或溶劑化物可在式(I)化合物藥學上可接受的鹽類及/或溶劑化物或式(I)化合物本身之製備中作為中間物使用，因此形成本發明之另一方面。

五、發明說明 (26)

式(I)化合物可製備成結晶或非結晶形式，且如果是結晶，可以視需要水合化或溶劑化，本發明在其範圍內包括化學計量的水合物以及含不同水量之化合物。

合適的溶劑化物包括藥學上可接受的溶劑化物，例如水合物。

溶劑化物包括化學計量的溶劑化物及非化學計量的溶劑化物。

在本文中使用時，名詞“烷基”作為一個基或基的一部份係指含 1 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈飽和脂族烴基，較宜含 1 至 6 個碳原子，此烷基特別是包括甲基 (“Me”)、乙基 (“Et”)、正丙基 (“Prⁿ”)、異丙基 (“Prⁱ”)、正丁基 (“Buⁿ”)、第二丁基 (“Bu^s”)、第三丁基 (“Bu^t”)、戊基及己基，此烷基視需要可經一或多個選自鹵基(例如 10 氟、氯、溴)、-CN、-CF₃、-OH、-OCF₃、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、芳基及二-C₁₋₆ 烷胺基之基取代。

在本文中使用時，名詞“烷氧基”作為一個基或基的一部份係指烷基醚基，其中名詞“烷基”如上述之定義，此烷氧基特別是包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙 20 氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，此烷氧基視需要可經一或多個選自鹵基(例如氟、氯、溴)、-CN、-CF₃、-OH、-OCF₃、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、芳基及二-C₁₋₆ 烷胺基之基取代。

在本文中使用時，名詞“芳基”作為一個基或基的一

五、發明說明 (27)

部份係指碳環芳族基("Ar"), 合適的此芳基是 5-6 員單環基或 8-10 員稠合二環基, 尤其是苯基("Ph")、聯苯基及萘基, 特別是苯基。

除非另外說明, 名詞"萘基"用在本文是指萘-1-基及
5 萘-2-基。

在本文中使用時, 名詞"雜芳基"作為一個基或基的一部份係指安定的 5-7 員單環或 7-至 10-員二環雜環芳族環其含碳原子及從 1-4 個獨立地選自包括 N、O 及 S 之雜原子, S 及 O 原子在芳族雜環中的總數較宜不超過
10 1, 合適的雜芳基實例包括但不限於吡啶基、偶氮西基(azocinyl)、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並硫呋喃基、
苯並硫苯基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並三唑基、
苯並四唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、苯並咪唑
基、呋唑基、呋啉基、吡基、吡烯基、噻啉基、十氫噻
15 啉基、2H,6H-1,5,2-二噻吩基、二氫苯並呋喃基、呋喃
基、呋咕基、咪唑基、1H-吡唑基、吡啶基、吡啶
基、異苯並呋喃基、異吡基、異吡唑基、異吡啶基、異
噻啉基、異噻唑基、異噁唑基、萘啶基、噁二唑基、
1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、
20 1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噻啶基、噻吩基、噻啶基、
噻啶基、吡啶基、吡唑基、吡啶並噁唑基、吡啶並咪唑
基、吡啶並噻唑基、吡啶基、吡咯基、噻啶基、噻啶
基、噻噁啶基、四氫異噻啶基、四氫噻啶基、6H-1,2,5-
噻二吩基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻

五、發明說明 (28)

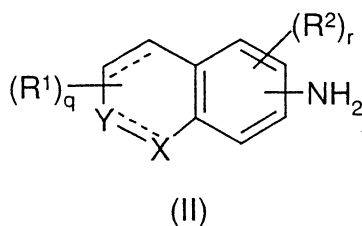
二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑基、噻噁基、噻噁並噻
 唑基、噻噁並呋唑基、噻噁並咪唑基、三吡基、1,2,3-
 三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及
 咕噸基。

- 5 在本文中使用时，名詞”雜環基”及”雜環”作為一個
 基或基的一部份係指含一或多個獨立地選自氮、氧及硫
 雜原子之安定的雜環非芳族單及稠合環，稠合雜環系統
 可包括碳環及需要包括只有一個雜環，合適的雜環基實
 例包括但不限於六氫吡啶基、高六氫吡啶基、六氫吡啶
 10 基、吡咯啶基及嗎福啉基。

除非另外說明，名詞”鹵基”在本文使用时係指選自
 氟(”氟基”)、氯(”氯基”)、溴(”溴基”)或碘(”碘基”)。

本發明也提供製備式(I)化合物或其藥學上可接受的
 鹽或溶劑化物之方法，該方法包括：

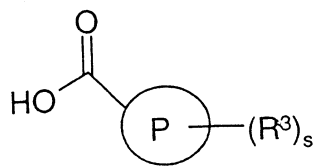
- 15 (a)使式(II)化合物：



20

其中 R^1 、 R^2 、 q 、 r 、 X 及 Y 是根據在式(I)中的定義，
 與式(III)化合物反應：

五、發明說明 (29)



(III)

5

其中 P、R³ 及 s 是根據在式(I)中的定義，且隨後視需要進行一或多個下列反應：

(i)將式(I)化合物轉化成另一種式(I)化合物；

(ii)去除任何保護基；

10 (iii)製備如此形成的化合物之鹽或溶劑化物。

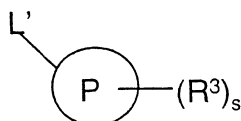
式(II)化合物與式(III)化合物之間的反應可使用形成醯胺鍵之傳統方法進行，例如揭示在 J March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, J Wiley & Sons, 1992, p.

419-421，通常，此反應可以在溶劑例如二氯甲烷中，

15 在合適的二醯胺例如 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽存在下進行。

根據本發明之另一方面，提供一種替代方法用於製備式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中 P 是苯基或雜芳基，該方法包括使式(II)化合物與式(IV)

20 化合物在一氧化碳及合適的觸媒存在下反應，



(IV)

五、發明說明 (30)

其中 R^3 及 s 是根據在式(I)中的定義， P 是苯基或雜芳基，且 L' 是選自碘、溴或 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ；

且隨後視需要進行一或多個下列反應：

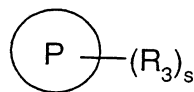
(i) 將式(I)化合物轉化成另一種式(I)化合物；

5 (ii) 去除任何保護基；

(iii) 製備如此形成的化合物之鹽或溶劑化物。

合適的觸媒是反-雙-三苯基膦溴化鈾(II)。

根據本發明之再另一方面，提供一種替代方法用於
製備式(I)化合物其中 P 是雜環基或其藥學上可接受的鹽
10 或溶劑化物，該方法包括使式(II)化合物與式(V)化合物
反應：



(V)

15

其中 P 是雜環基且 R^3 及 s 是根據在式(I)中的定義；

且隨後視需要進行一或多個下列反應：

(i) 將式(I)化合物轉化成另一種式(I)化合物；

(ii) 去除任何保護基；

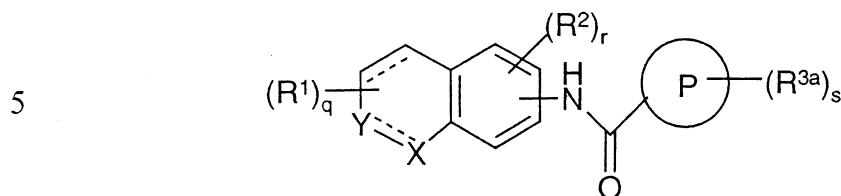
20 (iii) 製備如此形成的化合物之鹽或溶劑化物。

式(II)化合物與式(V)化合物之間的反應可使用形成
脲衍生物之傳統方法進行，例如用合適的活化試劑例如
光氣、三碳酸二第三丁酯或氯甲酸苯酯及合適的鹼處理
式(II)化合物，隨後用式(V)化合物處理，此反應可以在

五、發明說明 (31)

合適的溶劑例如二氯甲烷中進行，合適的鹼是三乙胺。

根據本發明之另一方面，提供一種替代方法用於製備式(I)化合物，該方法包括使式(VI)化合物：

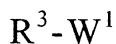


(VI)

其中 R^1 、 R^2 、 q 、 r 、 X 及 Y 是根據在式(I)中的定義，

且一個 R^{3a} 代表 W 基其中 W 是鹵素原子或三氟甲基磺

- 10 鹽氧基，或 W 是選自硼衍生物例如硼酸功能基 $B(OH)_2$ 或金屬官能基例如三烷基錫例如 $SnBu_3$ 、鹵化鋅或鹵化鎂之 M 基；且當 s 是 2，另一個 R^{3a} 是 R^3 ，與式(VII)化合物反應：



- 15 (VII)

其中 R^3 是根據在式(I)中的定義且 W^1 是鹵素原子或三氟甲基磺鹽氧基當 W 是 M 基或 W^1 是 M 基當 W 是鹵素原子或三氟甲基磺鹽氧基；且隨後視需要進行一或多個下列反應：

- 20 (i)將式(I)化合物轉化成另一種式(I)化合物；
(ii)去除任何保護基；
(iii)製備如此形成的化合物之鹽或溶劑化物。

式(VI)化合物與式(VII)化合物之間的反應可在過渡金屬觸媒例如肆三苯基磷鉀(0)存在下進行，當 M 代表

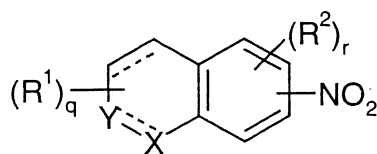
五、發明說明 (32)

硼酸官能基例如 $B(OH)_2$ ，反應可以在鹼性情形下進行，例如使用在合適溶劑例如二噁烷中的碳酸鈉水溶液，當 M 是三烷基錫基，反應可以在惰性溶劑例如二甲苯或視需要存在 $LiCl$ 之二噁烷中進行，當 M 是鹵化

5 鋅或鎂，反應可以在非質子溶劑例如四氫呋喃中進行，取代基 W 較宜是鹵素原子例如溴或磺醯氧基例如三氟甲基磺醯氧基；且 W^1 較宜是 M 基例如三烷基錫基或 $B(OH)_2$ 。

製備式(II)化合物可經由使式(VIII)化合物

10



(VIII)

15 其中 R^1 、 R^2 、q 及 r 是根據在式(I)中的定義，與合適的還原劑反應。

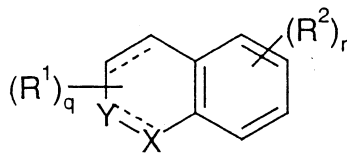
式(VIII)化合物與還原劑之間的反應可使用此項技藝中熟知的方法進行，例如揭示在 J March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, J Wiley & Sons, 1992, p.

20 1216-1218，合適的還原劑包括(a)在氫氯酸中的鐵或鋅金屬，或(b)在合適觸媒例如 5% Pd/C 存在的氫氣中，使用氫氣之還原可以方便地在溶劑例如甲醇或乙醇中進行。

製備式(VIII)化合物其中 X 是 NR^8 其中 R^8 是 H 且

五、發明說明 (33)

Y 是 $C(R^9)_2$ ，可經由使式(IX)化合物



5

(IX)

其中 R^1 、 R^2 、 q 及 r 是根據在式(I)中的定義， X 是 NR^8

其中 R^8 是 H 且 Y 是 $C(R^9)_2$ ，與濃硫酸及濃硝酸反應，
式(IX)化合物與濃硫酸及濃硝酸之反應可使用此項技藝

10 中熟知的方法進行，例如揭示在 J March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 522-525。

製備其中 X 是 N 且 Y 是 CR^9 之式(VIII)化合物可經由使其中 X 是 NR^8 其中 R^8 是 H 且 Y 是 $C(R^9)_2$ 之式

15 (VIII)化合物與(a)合適的芳族化試劑例如合適的醌例如 2,3-二氯-5,6-二氫基-1,4-苯並醌或(b)合適的氫化觸媒例如 10%Pd/C 在合適的溶劑例如二甲苯中反應，其中 X 是 NR^8 其中 R^8 是 H 且 Y 是 CH_2 之式(VIII)化合物與合適的芳族化試劑或合適的氫化觸媒之反應可使用此項技
20 藝中熟知的方法進行，例如揭示在 J March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 1162-2264。

製備其中 X 是 NR^8 其中 R^8 是烷基、羥基烷基、環烷基、芳烷基、烷氧基烷基、環烷基烷基、雜環烷

五、發明說明 (34)

- 基、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 環烷基、 $-C(O)$ 芳烷基、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)(CH_2)_nOR^6$ 、 $-C(O)(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-C(O)$ 烷氧基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)$ 烷氧基、 $-(CH_2)_nOC(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nOR^6$ 、 $-(CH_2)_nR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)C(O)R^6$ 或 $-(CH_2)_nC(O)$ 烷基且 Y 是 $C(R^9)_2$ 其中 R^9 是根據在式(I)中的定義之式
- 10 (VIII)化合物可經由使其中 X 是 NR^8 其中 R^8 是 H 且 Y 是 $C(R^9)_2$ 其中 R^9 是根據在式(I)中的定義之式(VIII)化合物與
- (a)合適的醯基化劑反應；或
- (b)合適的醯基化劑反應且隨後使形成的產物與合適的
- 15 還原劑反應；或
- (c)合適的烷基化試劑反應。

- 式(VIII)化合物與合適的醯基化劑之反應可使用此項技藝中熟知的方法進行，例如揭示在 J March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417, 合適的醯基化劑是醯基氯，通常，醯基化是在合適的鹼例如三乙胺存在下，在合適的溶劑例如二氯甲烷中進行，如此形成的醯基化產物之還原可使用此項技藝中熟知的方法進行，例如揭示在 J March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, J Wiley & Sons,
- 20

五、發明說明 (35)

1992, p. 1212, 合適的還原劑是硼烷-THF 複合物, 通常, 此反應是在合適的溶劑例如四氫呋喃中進行。

式(VIII)化合物與合適的烷基化劑之反應可使用此項技藝中熟知的方法進行, 例如揭示在 J March,

- 5 *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 411, 合適的烷基化劑是烷基鹵, 通常, 此反應是在合適的鹼例如碳酸鉀或碳酸鈉存在下, 在合適的溶劑例如二甲基甲醯胺中進行。

其中 Y 是 NR^8 其中 R^8 是 H 且 X 是 $\text{C}(\text{R}^9)_2$ 之式

- 10 (VIII)化合物可經由揭示在國際專利申請公告編號 WO 00/09486 之方法製備。

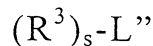
式(IX)化合物可得自商業化供應。

- 式(III)化合物可根據 P 部份之本質從多種已知方法製備, 例如其中 P 是苯基或雜芳基之式(III)化合物或其
15 對應的酯類可根據揭示在 J. Hassan *et al.*, *Chem. Rev.*, 2002, 102, 1359 之方法製備, 將對應的酯化合物水解成式(III)化合物可使用此項技藝中熟知的方法進行, 例如揭示在 J March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 378-383, 其中 P 是雜芳基或雜
20 環基之式(III)化合物可根據例如揭示在下列文獻之方法製備: H. Vorbruggen, *Adv. Het. Chem.*, 1990, 49, 117 及 E. Graf *et al.*, *Synthesis*, 1999, 7, 1216 之方法製備。

式(IV)化合物可以根據揭示在 J. Hassan *et al.*, *Chem. Rev.*, 2002, 102, 1359 之方法製備。

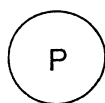
五、發明說明 (36)

製備式(V)化合物可以經由使式(X)化合物



(X)

其中 R^3 是根據在式(I)中的定義，s 是 1、2 或 3 且 L'' 是
5 鹵基例如氯或溴，與式(XI)化合物反應，



(XI)

10

其中 P 是雜環基。

其中 R^3 是雜芳基之式(V)化合物可以根據揭示在 H. Vorbruggen, *Adv. Het. Chem.*, 1990, 49, 117 之方法製
備，其中 R^3 是雜芳基之式(X)化合物及式(XI)化合物可
15 得自商業化供應，其中 R^3 是苯基之式(V)化合物可得自
商業化供應。

式(VI)化合物可以經由類似於本文揭示用於製備式
(I)化合物之方法製備。

式(VII)化合物可得自商業化供應。

20 上述將式(I)化合物轉化成另一種式(I)化合物包括任
何轉化，其可使用傳統的方法進行，但特別是該轉化包
括下列之任何組合：

(i)轉化一個 R^1 基成為另一個 R^1 基；

(ii)轉化一個 R^2 基成為另一個 R^2 基；

五、發明說明 (37)

(iii)轉化一個 R^3 基成為另一個 R^3 基；及

(iv)轉化一個 R^8 基成為另一個 R^8 基。

上述轉化(i)、(ii)、(iii)及(iv)可以使用任何事當的方法在選擇的特定基決定之情形下進行。

5 根據上述轉化(iv)，一個 R^8 基成為另一個 R^8 基之合適轉化包括：

- (a)轉化代表-H之 R^8 基成為代表烷基例如甲基之 R^8 基，此轉化可以使用適當的烷基化方法進行，例如將其中 R^8 是-H之式(I)化合物用試劑 R^8 -Z處理，其中 R^8 是
- 10 烷基且 Z 是鹵基例如溴、氯或碘或-OSO₂CF₃，通常，此互變是在合適的鹼例如碳酸鉀或碳酸鈉存在下進行，合適的溶劑是二甲基甲醯胺；
- (b)轉化代表-H之 R^8 基成為代表醯基例如乙醯基之 R^8 基，此轉化可以使用適當的醯基化方法進行，例如將其中 R^8 是-H之式(I)化合物用試劑 R^8 -Z處理，其中 R^8 是
- 15 醯基且 Z 是鹵基例如氯，通常，此互變是在合適的鹼例如三乙胺存在下進行，合適的溶劑是二氯甲烷。

熟諳此藝者了解在部份上述步驟中可能需要保護部份反應性取代基，可以使用標準的保護及去除保護技術

20 例如揭示在 Greene T.W. 'Protective Groups in Organic Synthesis', New York, Wiley (1981)，例如一級胺可以保護成酞醯亞胺、苄基、苄酯基或三苯甲基衍生物，羧酸基可以保護成酯類，醛或酮基可以保護成縮醛、縮酮、硫縮醛或硫縮酮，此基之去除保護用此項技藝中已知的

五、發明說明 (38)

傳統方法達成。

藥學上可接受的鹽可經由與適當的酸或酸衍生物傳統地製備。

式(I)化合物及其藥學上可接受的鹽類及溶劑化物具有香草素受體拮抗劑(VR1)活性且咸信可用於治療或預防部份病症，或治療與其相關的疼痛，例如：疼痛、慢性疼痛、神經病性痛、手術後的疼痛、類風溼性關節炎後的疼痛、骨關節炎疼痛、背痛、內臟痛、癌症痛、痛覺、神經痛、牙痛、頭痛、偏頭痛、神經病變、腕道徵候群、糖尿病性神經病變、HIV 相關的神經病變、肝病後的神經痛、纖維肌痛、神經炎、坐骨神經痛、神經傷害、局部缺血、神經變性、中風、中風後的疼痛、多發性硬化、呼吸性疾病、氣喘、咳嗽、COPD、支氣管收縮、發炎性疾病、食道痛、胃灼熱、Barrett 氏組織變形、吞嚥困難、胃食道返流障礙(GERD)、胃及十二指腸潰瘍、功能性吞嚥困難、應激性腸徵候群、發炎性腸疾、結腸炎、Crohn 氏症、骨盆過敏症、骨盆痛、月經痛、腎絞痛、尿失禁、膀胱炎、燒傷、癢、牛皮癬、瘙癢、嘔吐(以下稱為“本發明之病症”)。

據此，本發明也提供式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類或溶劑化物作為活性醫療物質使用，尤其是在治療及/或預防本發明之病症。

具體地說，本發明提供式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類或溶劑化物用於治療或預防疼痛。

五、發明說明 (39)

本發明還提供在包括人類之哺乳動物中治療或預防其中受益於拮抗香草素(VR1)受體的疾病之方法，該方法包括將有效醫療量之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類或溶劑化物用藥至對其有需要之哺乳動物。

- 5 本發明提供式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類或溶劑化物生產藥劑用於治療或預防其中受益於拮抗香草素(VR1)受體的疾病尤其是本發明之病症之用途。

- 為了在醫療中使用本發明之化合物，通常根據標準的藥學實務將其調製成醫藥組成物，據此，本發明也提供一種醫藥組成物，其含式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類或溶劑化物及藥學上可接受的載劑或賦形劑。

- 本發明之醫藥組成物，其合適在環境溫度及大氣壓力下經由混合製備，通常調適供口服、不經腸道、直腸用藥或膀胱內用藥至膀胱，因此其形式可以是片劑、膠囊劑、口服液體製劑、粉劑、粒劑、錠劑、可再組成的粉劑、可注射或灌輸的溶液、懸浮液或栓劑，口服用藥之組成物通常較適宜。

- 用於口服用藥之片劑及膠囊劑可以是單元劑量形式，且可含傳統的賦形劑例如黏著劑、填充劑、藥片潤滑劑、分解劑及可接受的溼化劑，可根據熟知於一般藥學實務之方法將片劑包衣。

口服液體製劑之形式可以是例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、漿劑或酏劑，或可以是乾燥產品之形式並在使用前用水或其他合適的媒劑再組成，此種液體

五、發明說明 (40)

製劑可含傳統的添加劑例如懸浮劑、乳化劑、非水性媒劑(其可包括食用油)、防腐劑，且視需要使用傳統的調味劑或染劑。

對於不經腸道用藥，製備流體單元給藥形式是使用
5 本發明化合物或其藥學上可接受的鹽及無菌媒劑，決定於使用的媒劑及濃度，化合物可懸浮或溶解在媒劑中，在製備溶液時，化合物可被溶解用於注射且過濾殺菌後填入合適的小瓶或甌內並密封。適宜將輔劑例如局部
10 麻醉劑、防腐劑及緩衝劑溶解在媒劑中，為了增加安定性，化合物填入小瓶後可以冷凍並在真空下將水去除，不經腸道的懸浮液是在實質上相同的方式下製備，除了化合物是懸浮在媒劑中而不是溶解，且殺菌無法經由過濾完成，化合物可經由懸浮於無菌媒劑前先暴露在環氧乙烷而殺菌，適宜在組成物中加入表面活性劑或溼化劑
15 以促進化合物之均勻分佈。

組成物可含從 0.1% 至 99% 重量，較宜從 10 至 60 % 重量之活性物質，決定於用藥方法。

在治療上述病症時化合物之使用劑量將隨著病症之嚴重性、患者體重及其他類似因子變化，對於全身性用
20 藥，從 0.01 毫克至 100 毫克每公斤體重之劑量水準可用於治療疼痛，但是，原則上合適的單元劑量可以是 0.05 至 1000 毫克，更合適是 0.05 至 20、20 至 250 或 0.1 至 500.0 毫克，例如 0.2 至 5 及 0.1 至 250 毫克，且此單元劑量可以每天用藥一次以上，例如每天二或三

五、發明說明 (41)

次，所以每天總劑量之範圍是約 0.5 至 1000 毫克，且此醫療可延續數週或月。

當根據本發明用藥本發明化合物時，沒有顯現無法接受的毒理效應。

- 5 全部出版品，包括但不限於本文提到的專利及專利申請案，是併於本文供參考如同各出版品是專一且獨立地指出而併於本文供餐可以充分說明。

下列敘述及實例是說明本發明化合物之製備。

縮寫

- 10 AIBN=2,2'-偶氮雙異丁腈
BINAP=2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘
CDCl₃=氯仿-d
DCM=二氯甲烷
DME=1,2-二甲氧基乙烷
- 15 DMF=二甲基甲醯胺
DMSO=二甲亞砜
ETOAc=醋酸乙酯
MeOH=甲醇
MgSO₄=硫酸鎂
- 20 Na₂SO₄=硫酸鈉
NCS=N-氯代琥珀醯亞胺
Pd₂(dba)₃=參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)
SPE=固相萃取
THF=四氫呋喃

五、發明說明 (42)

tlc=薄層層析法

Xantphos=9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)咕噸

敘述 1 (D1)

7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

- 5 在 1,2,3,4-四氫喹啉(6.5 克, 0.049 莫耳)於濃硫酸
(118 毫升)冷卻至 0°C 之溶液中逐滴加入濃硝酸(4.9 毫升)
於濃硫酸(12 毫升)之溶液歷經 0.3 小時使溫度保持在 0-
5°C, 完成添加後, 將反應混合物倒在碎冰上後用碳酸
鉀固體中和, 加入 EtOAc (500 毫升)並將混合物過濾以
10 去除不溶解的固體後再用 EtOAc (4x500 毫升)萃取, 將
合併的萃取液經由 MgSO₄ 乾燥並在真空濃縮後得到粗
產物, 將其經由快速管柱層析法純化, 用 5% EtOAc/60-
80°C 石油醚流洗後得到標題化合物之橙色固體(5.46
克), ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (dd, 1H),
15 7.26 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.16 (br, 1H), 3.35 (m, 2H),
2.81 (t, 2H), 1.95 (m, 2H)。

敘述 2 (D2)

1-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

- 20 在 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D1) (7.03 克, 39.4 毫莫
耳)於二甲基甲醯胺(50 毫升)之溶液中加入碳酸鉀(16.3
克, 118 毫莫耳)及碘化甲烷(3.7 毫升, 59.1 毫莫耳)並
將反應在環境溫度下攪拌過夜, 在真空下將溶劑去除並
將殘留物溶解在水(400 毫升)並萃取至乙醚(3x200 毫
升), 將合併的乙醚萃取液用鹽水(100 毫升)清洗, 經由

五、發明說明 (43)

MgSO₄ 乾燥並在真空濃縮後得到粗產物，將其經由快速管柱層析法純化，用 20-40% EtOAc/40-60°C 石油醚流洗後得到標題化合物之橙色固體(5.35 克)，¹H NMR

- (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H),
 5 7.01 (d, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 1.99 (m, 2H)。

敘述 3 (D3)

7-胺基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉

- 將 1-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D2) (5.35 克，
 10 27.9 毫莫耳)及 10% Pd/C (2 克，54% 水)於甲醇(150 毫升)之混合物在大氣壓力及環境溫度下氫化 3 天，將觸媒過濾去除並用甲醇清洗，將合併的過濾液及清洗液在真空濃縮後得到粗產物，將其經由快速管柱層析法純化，用 5-10% EtOAc/DCM 流洗後得到標題化合物之棕色油(2.58 克)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.73
 15 (dd, 1H), 5.99 (m, 2H), 3.49 (br, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 1.93 (m, 2H)。

敘述 4 (D4)

7-硝基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉

- 20 在 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D1) (1 克，5.6 毫莫耳)及三乙胺(1.2 毫升，8.6 毫莫耳)於 DCM (30 毫升)在 0°C 之溶液中加入三氟醋酸酐(0.8 毫升，5.7 毫莫耳)並將反應在環境溫度下攪拌過夜，將反應混合物用 DCM (30 毫升)稀釋，用水(100 毫升)清洗，經由 MgSO₄ 乾燥並在

五、發明說明 (44)

真空濃縮後得到標題化合物之黃色固體(1.52 克), ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (br, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 1.98 (m, 2H)。

5 敘述 5 (D5)

7-胺基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉

將 7-硝基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D4) (1.51 克, 5.5 毫莫耳)及 10% Pd/C (150 毫克, 54% 水)於甲醇 (80 毫升)之混合物在大氣壓力及環境溫度下氫化 24 小
10 時, 將觸媒過濾去除並用甲醇清洗, 將合併的過濾液及清洗液在真空濃縮後得到標題化合物之淡橙色固體(1.29 克), ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.05 (br, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.65 (br, 2H), 2.74 (br, 2H), 2.03 (m, 2H)。

15 敘述 6 (D6)

1-(2-甲氧基乙醯基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

用在敘述 4 說明之方法, 從 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D1) (178 毫克, 1 毫莫耳)及甲氧基乙醯氯(101 微
20 升, 1.1 毫莫耳)製備標題化合物之黃色膠體(212 毫克), ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.54 (br, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.04 (qn, 2H)。

敘述 7 (D7)

1-(2-二甲胺基乙醯基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

五、發明說明 (45)

用在敘述 4 說明之方法，隨後經由矽膠 SPE 層析用 20% EtOAc/MeOH 流洗，從 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D1) (178 毫克，1 毫莫耳)及二甲胺基乙醯氯鹽酸鹽(174 毫克，1.1 毫莫耳)製備標題化合物之黃色固體(103 毫克)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.74 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.95 (m, 2H)。

敘述 8 (D8)

1-(2-氯乙醯基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

用在敘述 4 說明之方法，從 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D1) (4.41 克，25 毫莫耳)及氯乙醯氯(2.2 毫升，27.6 毫莫耳)製備標題化合物之深棕色固體(5.853 克)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.49 (br, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.09 (m, 2H)。

敘述 9 (D9)

1-(2-二異丙胺基乙醯基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

將 1-(2-氯乙醯基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D8) (6.7 克，26 毫莫耳)及二異丙胺(50 毫升)於 THF (50 毫升)之混合物在迴流下加熱 5 天後冷卻至室溫，水性處理後得到粗油，將其經由快速管柱層析法純化，用 0-5% 甲醇/DCM 流洗後得到標題化合物之深色油(6.56 克)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (br, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.02 (sp,

五、發明說明 (46)

2H), 2.87 (t, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.02 (d, 12H)。

敘述 10 (D10)

1-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

將 1-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D6)

5 (212 毫克, 0.85 毫莫耳)於無水 THF (9 毫升)在 0°C 及氫氣壓下的溶液中加入硼烷/THF 複合物(4.5 毫升, 4.5 毫莫耳), 將反應在 0°C 攪拌 0.5 小時後在環境溫度攪拌 3 小時, 小心加入 2 莫耳濃度氫氯酸(3 毫升)後加入水(10 毫升), 將混合物用 EtOAc (2x10 毫升)萃取, 經由

10 MgSO₄ 乾燥後在真空濃縮, 在定量產量下得到所要的產物之橙色固體, ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 3.61 (dd, 2H), 3.52 (dd, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 1.95 (m, 2H)。

敘述 11 (D11)

15 1-(2-二甲胺基乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

用在敘述 10 說明之方法, 從 1-(2-二甲胺基乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D7) (103 毫克, 0.39 毫莫耳)製備標題化合物之橙色固體(80 毫克), ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.43 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H),
20 7.04 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.72 (s, 6H), 1.98 (m, 2H)。

敘述 12 (D12)

1-(2-二異丙胺基乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

用在敘述 10 說明之方法, 從 1-(2-二異丙胺基乙基)

五、發明說明 (47)

基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D9) (6.56 克, 21 毫莫耳)
製備標題化合物之橙色油(4.85 克), ^1H NMR (250MHz,
 CDCl_3) δ (ppm): 7.42 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H),
3.41 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.05 (sp, 2H), 2.78 (t, 2H),

5 2.62 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.04 (d, 12H)。

敘述 13 (D13)

7-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉

用在敘述 5 說明之方法, 從 1-(2-甲氧基乙基)-7-硝
基-1,2,3,4-四氫喹啉(D10) (512 毫克, 0.91 毫莫耳)製備
10 標題化合物之無色膠體(152 毫克), ^1H NMR (250MHz,
 CDCl_3) δ (ppm): 6.71 (m, 1H), 5.96 (m, 2H), 3.55 (t, 2H),
3.41 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.95 (br), 2.64 (t,
2H), 1.89 (m, 2H)。

敘述 14 (D14)

15 7-胺基-1-(2-二甲胺基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉

用在敘述 5 說明之方法, 從 1-(2-二甲胺基乙基)-7-
硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D11) (75 毫克, 0.3 毫莫耳)製備
標題化合物之粗黃色固體(79 毫克), ^1H NMR (250MHz,
 CDCl_3) δ (ppm): 6.75 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.05 (dd, 1H),
20 3.81 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.64
(t, 2H), 1.90 (m, 2H)。

敘述 15 (D15)

7-胺基-1-(2-二異丙胺基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉

用在敘述 5 說明之方法, 從 1-(2-二異丙胺基乙基)-

五、發明說明 (48)

7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D12) (4.70 克, 17 毫莫耳)製備標題化合物之棕色油(2.85 克), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.71 (d, 1H), 5.95 (m, 2H), 3.43 (br, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.02 (sp, 2H), 2.62 (m, 4H),

5 1.89 (m, 2H), 1.04 (d, 12H)。

敘述 16 (D16)

1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

在 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D1) (246 毫克, 1.38 毫莫耳)於 DMF (2.7 毫升)之溶液中加入碳酸鉀(574 毫克, 4.15 毫莫耳), 隨後加入 4-(2-碘乙基)嗎福啉(500 毫升, 2.07 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)之溶液並將反應加熱至 70°C , 冷卻至環境溫度後將反應混合物用水稀釋並用 EtOAc 萃取, 將其用水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥並在真空濃縮後得到粗產物, 將其經由矽膠 SPE 層析法純化, 用 80% EtOAc/石油醚流洗後得到標題化合物之橙色膠體(29 毫克), ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.49-2.59 (m, 6H), 1.96 (m, 2H)。

20 敘述 17 (D17)

7-胺基-1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉

用在敘述 5 說明之方法, 從 1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D16) (29 毫克, 0.1 毫莫耳)製備標題化合物之粉紅色膠體, 其直接用在下一個步驟。

五、發明說明 (49)

敘述 18 (D18)

2-甲基-6-苯基菸鹼酸乙酯

根據 E. Graf & R. Troschutz, Synthesis, 1999, 7,
1216 製備標題化合物。

5 敘述 19 (D19)

6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸乙酯

使用 D18 說明之一般步驟從二甲胺基-(4-氟苯基)
丙-1-酮及 3-胺基巴豆酸乙酯製備標題化合物, MS (ES):
MH⁺260。

10 敘述 20 (D20)

6-(3-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸乙酯

使用 D18 說明之一般步驟從二甲胺基-(3-氟苯基)
丙-1-酮及 3-胺基巴豆酸乙酯製備標題化合物, ¹H NMR
(250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.27 (d, 1H), 7.83 (m, 2H),
15 7.61 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.41 (q, 2H),
2.91 (s, 3H), 1.42 (t, 3H)。

敘述 21 (D21)

6-(2,3-二氟苯基)-2-甲基菸鹼酸乙酯

使用 D18 說明之一般步驟從二甲胺基-(2,3-二氟苯
20 基)丙-1-酮及 3-胺基巴豆酸乙酯製備標題化合物, ¹H
NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.28 (d, 1H), 7.83 (m,
1H), 7.70 (dd, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 2.91 (s,
3H), 1.42 (t, 3H)。

敘述 22 (D22)

五、發明說明 (50)

(R)-2-甲基-4-(3-氟甲基-2-吡啶基)六氫吡嘧

根據 R. Bakthavalatcham 國際專利申請公告編號
WO 02/08221 製備標題化合物。

敘述 23 (D23)

5 2-甲基-6-苯基菸鹼酸

將 2-甲基-6-苯基菸鹼酸乙酯(D18) (284 毫克, 1.2 毫莫耳)用在乙醇中的 2 莫耳濃度 NaOH 在迴流下處理, 得到標題化合物之灰色固體(108 毫克), MS (AP: MH^+214 , $M-H^+212$ 。

10 敘述 24 (D24)

6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸

用在敘述 23 說明之方法, 從 6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸乙酯(D19) (500 毫克, 1.9 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體(250 毫克), 1H NMR (400MHz, DMSO) δ
15 (ppm): 8.25 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.35 (t, 2H), 2.80 (s, 3H)。

敘述 25 (D25)

6-(3-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸

用在敘述 23 說明之方法, 從 6-(3-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸乙酯(D20) (500 毫克, 1.9 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體(254 毫克), 1H NMR (250MHz, MeOH- d_4)
20 δ (ppm): 8.13 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

敘述 26 (D26)

五、發明說明 (51)

6-(2,3-二氟苯基)-2-甲基菸鹼酸

用在敘述 23 說明之方法，從 6-(2,3-二氟苯基)-2-甲基菸鹼酸乙酯(D21) (500 毫克，1.8 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體(344 毫克)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃)

- 5 δ (ppm): 8.42 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H)。

敘述 27 (D27)

4,4-二甲基-7-硝基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉

- 在 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉(W.W. Hoffman, A.R. Kraska,歐洲專利申請案 EP 0 130 795) (470 毫克，2.92 毫莫耳)於濃硫酸(5 毫升)在 0°C 之懸浮液中逐滴加入濃硝酸(0.3 毫升)於濃硫酸(2.8 毫升)之混合物並使混合物之溫度保持低於 5°C，使反應溫熱至環境溫度後倒入冰上，用 12 莫耳濃度 NaOH 鹼化並用 EtOAc 萃取，將萃
- 10 取液乾燥並在真空濃縮後得到粗 4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(514 毫克)，將其溶解在 DCM (12 毫升)並加入三乙胺(533 微升，3.82 毫莫耳)及三氟醋酸酐(357 微升，2.51 毫莫耳)，將混合物在環境溫度下攪拌 18 小時後用 DCM 稀釋，用水清洗，經由 MgSO₄ 乾燥
- 15 並在真空濃縮後得到粗產物，經由管柱層析法純化，用 0-30% EtOAc/40-60°C 石油醚流洗，得到標題化合物之橙色固體(341 毫克)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (br, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 3.91 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.39 (s, 6H)。
- 20

五、發明說明 (52)

敘述 28 (D28)

7-胺基-4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉

用在敘述 5 說明之方法，從 4,4-二甲基-7-硝基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D27) (282 毫克，0.93 毫
5 莫耳)製備標題化合物之綠色油(237 毫克)，¹H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 7.09 (d, 1H), 6.70-6.80 (br, 1H), 6.48 (dd, 1H), 5.08 (br, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), MS (ES): MH⁺273。

敘述 29 (D29)

10 4-(6-甲基-2-吡啶基)苯甲酸

在 2-溴-6-甲基吡啶(3 克，17 毫莫耳)、碳酸鈉(10.8 克，100 毫莫耳)及 4-羧基苯硼酸(2.3 克，14 毫莫耳)於 DME (150 毫升)及水(150 毫升)在氫氣壓下的攪拌、脫
氣混合物中加入肆(三苯基膦)鉀(0) (350 毫克)並將混合
15 物在迴流下加熱 18 小時，冷卻後，在真空下將~50% 溶劑去除，並將殘留的水溶液用 EtOAc 清洗，然後用濃 HCl 酸化至 pH 1 並再度用 EtOAc 清洗，然後經由加入碳酸鉀將水溶液調整至 pH 5 使形成白色沈澱，經由過濾收集，用水清洗並乾燥後得到標題化合物之白色固
20 體(2.3 克)，MS (ES): MH⁺212。

敘述 30 (D30)

7-胺基-3,4-二氫-2H-1,4-乙醇喹啉

用在敘述 5 說明之方法，從 3,4-二氫-2H-1,4-乙醇-7-硝基喹啉(R.P Duke et al, Tetrahedron Lett., 1970, 21,

五、發明說明 (53)

1809) (239 毫克, 0.113 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體(199 毫克), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6.96 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 3.28 (br, 2H), 3.18 (ddd, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.81 (m, 2H),

5 1.52 (m, 2H)。

敘述 31 (D31)

N-甲基-4'-醯基-1,1'-二苯基-4-羧酸

用在敘述 29 說明之方法, 從 N-甲基-4-溴苄醯胺 (0.76 克, 3.6 毫莫耳)及 4-羧基苯硼酸(0.56 克, 3.4 毫
10 莫耳)製備標題化合物之白色固體(0.63 克), MS (API): MH^+254 。

敘述 32 (D32)

N,N-二甲基-4'-醯基-1,1'-二苯基-4-羧酸

用在敘述 29 說明之方法, 從 N,N-二甲基-4-溴苄醯
15 胺(2.0 克, 8.7 毫莫耳)及 4-羧基苯硼酸(1.38 克, 8.3 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體(1.46 克), MS (API): MH^+268 。

敘述 33 (D33)

N-甲基-3'-磺醯基-1,1'-二苯基-4-羧酸

20 用在敘述 29 說明之方法, 從 N-甲基-3-溴苄醯胺(1 克, 4 毫莫耳)及 4-羧基苯硼酸(0.56 克, 3.3 毫莫耳)製備標題化合物之乳色固體(0.93 克), MS (API): MH^+290 。

敘述 34 (D34)

五、發明說明 (54)

2-(4-吡啶基)呋喃-4-羧酸

用在敘述 29 說明之方法，從 2-溴呋喃-4-羧酸(S.W. En, M.C. Tuen, H.N.C. Wong Tetrahedron, 1996, 52(37), 12137)及 4-吡啶基硼酸製備標題化合物。

5 下列酸可根據文獻方法製備：

敘述 35 (D35)

4'-乙醯基胺基-2'-甲基-1,1'-二苯基-4-羧酸

L.M. Gaster, P. Ham, D.F. King and P.A. Wyman, 國際專利申請公告編號 WO 97/34901。

10 敘述 36 (D36)

2'-甲基-1,1'-二苯基-4-羧酸

S.I. Klein et al, J. Med. Chem., 1998, 41, 437.

敘述 37 (D37)

3'-乙醯基-1,1'-二苯基-4-羧酸

15 G. Stemp and A. Johns, 國際專利申請公告編號 WO 97/43262。

敘述 38 (D38)

3'-醯基-1,1'-二苯基-4-羧酸

20 G. Stemp and A. Johns, 國際專利申請公告編號 WO 97/43262。

敘述 39 (D39)

3-甲基-1,1'-二苯基-4-羧酸

L.M. Gaster, 國際專利申請公告編號 WO 96/06079。

五、發明說明 (55)

敘述 40 (D40)

2-氯-1,1'-二苯基-4-羧酸

H. Ogawa et al, 國際專利申請公告編號 WO
9534540。

5 敘述 41 (D41)

3-(4-羧基苯基)噻吩

G. Stemp and A. Johns, 國際專利申請公告編號 WO
97/43262。

敘述 42 (D42)

10 2-(4-羧基苯基)噻吩

C.A. Axton et al, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1992,
2203.

敘述 43 (D43)

4-(4-羧基苯基)-1-甲基吡唑

15 G. Stemp and A. Johns, 國際專利申請公告編號 WO
97/43262。

敘述 44 (D44)

2-(4-羧基苯基)吡咻

20 L.M. Gaster, H.K. Rami and P.A. Wyman, 國際專利
申請公告編號 WO 98/50358。

敘述 45 (D45)

3-(3-羧基苯基)吡咻

M.S. Hadley, C.N. Johnson, G.J. Macdonald, G.
Stemp and A.K.K. Vong, 國際專利申請公告編號 WO

五、發明說明 (56)

00/21951。

敘述 46 (D46)

5-苯基噻吩-2-羧酸

J.K. Myers et al, 國際專利申請公告編號 WO

5 02/17358。

敘述 47 (D47)

3-(3-吡啶基)苯甲酸

U. Hacksell et al, J. Med. Chem., 1981, 24(12), 1475.

敘述 48 (D48)

10 6-苯基菸鹼酸

L.M. Gaster, H.K. Rami and P.A. Wyman, 國際專利

申請公告編號 WO 98/50358。

敘述 49 (D49)

6-(4-氟苯基)菸鹼酸

15 S.A. Baumeister et al, 國際專利申請公告編號 WO

02/24636。

敘述 50 (D50)

4-(1-酮基-氫茛-5-基)苯甲酸

G. Stemp and A. Jones, 國際專利申請公告編號 WO

20 97/43262。

敘述 51 (D51)

4'-醯基-4-聯苯基羧酸

使用揭示在國際專利申請公告編號 WO 97/4326 用

於合成 3'-醯基-1,1'-二苯基-4-羧酸之方法，從 4-羧基苯

五、發明說明 (57)

硼酸及 4-溴苄醯胺製備標題化合物。

敘述 52 (D52)

4'-乙醯基-4-聯苯基羧酸

使用揭示在國際專利申請公告編號 WO 97/4326 用

- 5 於合成 3'-醯基-1,1'-二苯基-4-羧酸之方法，從 4-羧基苯
硼酸及 4-溴乙醯苯製備標題化合物。

敘述 53 (D53)

3-甲基-4-(3-吡啶基)苯甲酸

使用揭示在國際專利申請公告編號 WO 00/06085 用

- 10 於合成 4-(3-吡啶基)苯甲酸之方法，從 4-羧基-2-甲基苯
硼酸(國際專利申請公告編號 WO 97/34901)及 3-溴吡啶
製備標題化合物。

敘述 54 (D54)

7-硝基喹啉

- 15 在 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D1) (2.20 克，12.3 毫莫
耳)於甲苯(300 毫升)之溶液中加入 2,3-二氯-5,6-二氟基
苯醌(5.88 克，25.9 毫莫耳)並將反應在 90°C 加熱 1.5 小
時，冷卻至室溫後，將懸浮液過濾並將過濾液在真空濃
縮後得到粗產物，將其經由快速管柱層析法純化，用
20 30% EtOAc 在 40-60°C 石油醚流洗，得到標題化合物之
乳色固體(1.74 克)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm):
9.08 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.30 (dd, 2H), 7.99 (d, 1H),
7.62 (dd, 1H)。

敘述 55 (D55)

五、發明說明 (58)

7-胺基喹啉

將 7-硝基喹啉(D54) (0.65 克, 3.71 毫莫耳)及 10% Pd/C (65 毫克, 54% 水)於甲醇(20 毫升)之混合物在大氣壓力及環境溫度下氫化直到 tlc 顯示完全反應, 將觸媒過濾去除並用甲醇清洗, 將合併的過濾液及清洗液在真空濃縮後得到標題化合物之棕色固體(0.53 克), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 4.07 (br, 2H)。

10 敘述 56 (D56)

4-(2,6-二甲基-3-吡啶基)苯甲酸

根據 L.M. Gaster, H.K. Rami and P.A. Wyman, 國際專利申請公告編號 WO 98/50358 製備標題化合物。

敘述 57 (D57)

15 3-甲基-4-(4-吡啶基)苯甲酸

根據 L.M. Gaster, H.K. Rami and P.A. Wyman, 國際專利申請公告編號 WO 98/50346 製備標題化合物。

敘述 58 (D58)

3-甲基-1,1'-二苯基-4-羧酸

20 根據國際專利申請公告編號 WO 96/06079 用於合成 2-甲基-1,1'-二苯基-4-羧酸之方法, 從 4-溴-2-甲基苯甲酸及苯硼酸製備標題化合物。

敘述 59 (D59)

3-甲氧基-1,1'-二苯基-4-羧酸

五、發明說明 (59)

根據國際專利申請公告編號 WO 96/06079 用於合成 2-甲基-1,1'-二苯基-4-羧酸之方法，從 4-溴-2-甲氧基苯甲酸及苯硼酸製備標題化合物。

敘述 60 (D60)

5 2-甲基-1,1'-二苯基-4-羧酸

根據 L.M. Gaster, 國際專利申請公告編號 WO 96/06079 製備標題化合物。

敘述 61 (D61)

4-(4-羧基苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

10 根據 M.E. Duggan et al, 美國專利申請案號 5,854,245 製備標題化合物。

敘述 62 (D62)

3,5-二甲基-4-(4-甲基苯並[1,3]二氧茂-5-基)-苯甲酸

15 根據美國專利申請案號 6,323,227 用於合成 4-(苯並[1,3]二氧茂-5-基)苯甲酸之方法製備標題化合物。

敘述 63 (D63)

2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉

20 將 2-甲基喹啉(584 毫克, 4.1 毫莫耳)、錫粉(4.21 克, 36.7 莫耳)、飽和的氯化銨溶液(6.3 毫升)及乙醇(21 毫升)之混合物在迴流下加熱 3 天，冷卻至室溫後，加入水並將混合物經由 Keiselguhr 過濾，用 2 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液將過濾液調整橙 pH 9 並用 DCM 萃取 (x2)，將萃取液經由 MgSO₄ 乾燥並在真空濃縮後得到粗產物，將其經由快速管柱層析法純化，用 10% EtOAc

五、發明說明 (60)

在 60-80°C 石油醚流洗，得到標題化合物之淡黃色油
(383 毫克)，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.96 (m,
2H), 6.60 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.68 (br, 1H), 3.40 (m, 1H),
2.84 (ddd, 1H), 2.72 (ddd, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.60 (m, 1H),
5 1.21 (d, 3H)。

敘述 64 (D64)

2-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

在 2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉(D63) (383 毫克，2.6 毫
莫耳)於濃硫酸(7.2 毫升)在 0-5°C 之溶液中逐滴加入濃
10 硝酸(0.26 毫升)使溫度保持在 0-5°C，完成添加後，使
混合物溫熱至室溫，攪拌 45 分鐘，然後倒入碎冰中並
用 2 莫耳濃度氫氧化鈉溶液中和，將混合物用 DCM 萃
取後用鹽水清洗，經由 MgSO₄ 乾燥並在真空濃縮後得
到粗產物，將其經由快速管柱層析法純化，用 10%
15 EtOAc 在 60-80°C 石油醚流洗，得到標題化合物之橙色
固體(297 毫克)，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm):
7.40 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.01 (br, 1H),
3.46 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.59 (m, 1H),
1.24 (d, 3H)。

20 敘述 65 (D65)

7-胺基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉

用敘述 55 說明之步驟，從 2-甲基-7-硝基-1,2,3,4-
四氫喹啉(D64) (100 毫克，0.52 毫莫耳)製備標題化合物
之粗油(86 毫克)，其不再純化而直接用在下一個步驟，

五、發明說明 (61)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.74 (d, 1H), 6.01 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 3.57 (br, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.72 (ddd, 1H), 2.62 (ddd, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.24 (d, 3H)。

5 敘述 66 (D66)

7-胺基-2-甲基喹啉

將 7-胺基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉(D65) (86 毫克) 及 10% Pd/C (25 毫克) 於二甲苯(20 毫升)之混合物在迴流下加熱 3.5 小時，冷卻至室溫後，將觸媒經由過濾去除並用二甲苯清洗，將合併的過濾液蒸發並清洗後得到標題化合物之粗灰色固體(87 毫克)，其不再純化而直接用在下一個步驟， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.87 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.02 (br, 2H), 2.67 (s, 3H)。

15 敘述 67 (D67)

4-(2-吡啶基)苯甲酸

根據 N.J. Anthony et al, 國際專利申請公告編號 WO 97/36896 製備標題化合物。

敘述 68 (D68)

20 3'-二甲基胺磺醯基-1,1'-二苯基-4-羧酸

使用揭示在國際專利申請公告編號 WO 97/4326 用於合成 3'-磺胺基-1,1'-二苯基-4-羧酸之方法，從 4-羧基苯硼酸及 3-溴-1-(二甲基胺磺醯基)苯製備標題化合物。

敘述 69 (D69)

五、發明說明 (62)

4-溴-3-甲氧基-N-喹啉-7-基-苄醯胺

使用實例 56 揭示之方法，從 7-胺基喹啉(D55) (36 毫克，0.25 毫莫耳)及 4-溴-3-甲氧基苯甲酸(69 毫克，0.3 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體(84 毫克)，MS

5 (ES): MH^+ 357/359, $M-H^+$ 355/357。

敘述 70 (D70)

6-氯-N-喹啉-7-基-菸鹼醯胺

使用實例 45 揭示之方法，從 7-胺基喹啉(D55) (213 毫克，1.48 毫莫耳)及 6-氯菸鹼酸(279 毫克，1.77 毫莫

10 耳)製備標題化合物之乳色固體(405 毫克)， 1H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.94 (m, 2H), 8.24 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.14 (br.s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H)。

敘述 71 (D71)

15 9H-芴-2-羧酸

根據 A. Newman et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44, 3175 製備標題化合物。

敘述 72 (D72F)

4-(2-甲基-4-吡啶基)苯甲酸

20 根據 L.M. Gaster, H.K. Rami and P.A. Wyman, 國際專利申請公告編號 WO 98/50358 製備標題化合物。

敘述 73G (D73G)

6-(3-氟苯基)菸鹼酸

使用揭示在國際專利申請公告編號 WO 02/24636 用

五、發明說明 (63)

於合成 6-(4-氟苯基)菸鹼酸之方法，從 3-氟苯基硼酸製備標題化合物。

敘述 74 (D74)

6-(2-氟苯基)菸鹼酸

- 5 使用揭示在國際專利申請公告編號 WO 02/24636 用於合成 6-(4-氟苯基)菸鹼酸之方法，從 2-氟苯基硼酸製備標題化合物。

敘述 75 (D75)

4'-氟-2-羥基-1,1'-二苯基-4-羧酸甲酯

- 10 將 4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯(2.1 克，9.0 毫莫耳)、4-氟苯基硼酸(2.52 克，18 毫莫耳)、肆(三苯基膦)鉀(0.52 克，0.45 毫莫耳)及 2 莫耳濃度碳酸鈉水溶液(11 毫升)在乙醇/甲苯(1:5, 30 毫升)中在迴流下加熱過夜，冷卻後在真空將溶劑去除並將殘留物溶解在 EtOAc，用飽和的
- 15 碳酸氫鈉水溶液清洗並經由 MgSO_4 乾燥，將粗產物經由管柱層析法純化，用 1% MeOH/DCM 流洗，得到標題化合物之固體(1.9 克)，MS (ES): MH^+ 247, M-H^+ 245。

敘述 76 (D76)

4'-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-二苯基-4-羧酸甲酯

- 20 在 4'-氟-2-羥基-1,1'-二苯基-4-羧酸甲酯(D75) (400 毫克，1.6 毫莫耳)於 DMF (10 毫升)之懸浮液中加入碳酸鉀(1.27 克，3.9 毫莫耳)及 2-甲氧基乙基溴(400 毫，1.6 毫莫耳)並將反應在 80°C 加熱過夜，將溶劑蒸發並將殘留物溶解在 EtOAc，用水及鹽水清洗並經由 MgSO_4

五、發明說明 (64)

乾燥，得到標題化合物(494 毫克)，其不再純化而用於下一個步驟，MS (ES): (M-MeOH)H⁺273。

敘述 77 (D77)

4'-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-二苯基-4-羧酸

- 5 將 4'-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-二苯基-4-羧酸甲酯(D76) (494 毫克)在 90°C 之乙醇(3 毫升)中用 2 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液(2 毫升)處理過夜，冷卻後，將乙醇蒸發去除並將殘留物溶解在 EtOAc，用飽和的碳酸氫鈉水溶液萃取，用 2 莫耳濃度 HCl 酸化至 pH 3 並用
- 10 EtOAc 萃取，將其經由 MgSO₄ 乾燥並在真空濃縮，得到標題化合物之固體(55 毫克)，MS (ES): M-H⁺289。

敘述 78 (D78)

2-(2-二甲胺基乙氧基)-4'-氟-1,1'-二苯基-4-羧酸甲酯

- 使用敘述 76 揭示之方法，從 4'-氟-2-羥基-1,1'-二
- 15 苯基-4-羧酸甲酯(D75) (150 毫克，0.61 毫莫耳)及 2-(二甲胺基)乙基氯鹽酸鹽(114 毫克，0.79 毫莫耳)製備標題化合物之粗膠體(200 毫克)，其不再純化而用於下一個步驟，MS (ES): MH⁺318。

敘述 79 (D79)

- 20 2-(2-二甲胺基乙氧基)-4'-氟-1,1'-二苯基-4-羧酸

使用敘述 77 揭示之方法，從 2-(2-二甲胺基乙氧基)-4'-氟-1,1'-二苯基-4-羧酸甲酯(D78) (200 毫克，0.61 毫莫耳)及 2-(二甲胺基)乙基氯鹽酸鹽(114 毫克，0.79 毫莫耳)製備標題化合物之固體(122 毫克)，MS (ES):

五、發明說明 (65)

MH⁺304, M-H⁺302。

敘述 80 (D80)

5-碘-7-硝基-1 三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉

- 將 7-硝基-1 三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D4) (2
5 克, 7.3 毫莫耳)在濃硫酸(10 毫升)中的溶液冷卻至 0°C
並加入碘(1.11 克, 4.4 毫莫耳)及碘酸鉀(0.625 克, 2.9
毫莫耳), 將反應在 0°C 攪拌 3 小時後在室溫攪拌 2 小
時, 將反應混合物緩慢倒入 0°C 的水(150°C)中並用
DCM 萃取, 將其用偏亞硫酸鈉水溶液及水清洗後經由
10 MgSO₄ 乾燥, 在真空濃縮後得到粗產物, 經由管柱層析
法純化後得到標題化合物(420 毫克), ¹H NMR (250MHz,
CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 2.90 (t, 2H),
2.17 (m, 2H)。

敘述 81 (D81)

- 15 5-氯-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉

- 將 5-碘-7-硝基-1 三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉
(D53P) (1.69 克, 6.73 毫莫耳)在 DMF (25 毫升)中的溶
液在 130°C 用氯化銅(I) (1.66 克, 16.8 毫莫耳)處理 7 小
時, 冷卻後, 將溶液過濾並將過濾液在真空濃縮, 將殘
20 留物溶解在 EtOAc 並用 5 莫耳濃度 HCl 清洗, 然後經
由 MgSO₄ 乾燥並在真空濃縮, 將粗產物經由管柱層析
法純化後得到標題化合物及 5-氯-7-硝基-1-三氟乙醯基-
1,2,3,4-四氫喹啉之(1:1)混合物(591 毫克), 將此混合物
用在甲醇中的碳酸鉀處理並得到標題化合物(450 毫克)

五、發明說明 (66)

之棕色固體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.49 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.31 (br.s, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.98 (m, 2H)。

敘述 82 (D82)

5 5-氯-7-硝基喹啉

使用敘述 54 揭示之方法, 從 5-氯-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D81) (60 毫克, 0.28 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體(54 毫克), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ

10 1H), 7.72 (dd, 1H)。

敘述 83 (D83)

7-胺基-5-氯喹啉

將 5-氯-7-硝基喹啉(D82) (50 毫克, 0.24 毫莫耳)在 70°C 之乙醇(5 毫升)中用二氯化錫二水合物(216 毫克, 0.96 毫莫耳)及濃鹽酸(2 毫升)處理 4 小時, 冷卻至室溫後, 在真空將乙醇去除, 將殘留物溶解在水中並用碳酸鉀中和, 將其用 EtOAc 萃取, 經由 MgSO_4 乾燥並在真空濃縮, 得到標題化合物之棕色固體(18 毫克), ^1H

20 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (d, 1H)。

敘述 84 (D84)

4-(3-氯-2-吡啶基)苯甲酸

使用揭示在敘述 29 (D29)用於合成 4-(6-甲基-2-吡啶基)苯甲酸之方法, 從 4-羧基苯硼酸及 2,3-二氯吡啶

五、發明說明 (67)

製備標題化合物。

敘述 85 (D85)

6-(4-氟苯基)-2-(溴甲基)菸鹼酸乙酯

- 將 6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸乙酯(82 毫克, 0.32
5 毫莫耳)、N-溴代琥珀醯亞胺(67 毫克, 0.38 毫莫耳)及
AIBN (5 毫克, 0.032 毫莫耳)在四氯化碳(7 毫升)中照射
(150 瓦燈泡)經 6 小時後冷卻至室溫, 將固體過濾並將
過濾液濃縮, 經由 SPE 層析法純化後得到標題化合物
(38 毫克)與二溴化產物之 5:1 混合物, $^1\text{H NMR}$
10 (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.32 (d, 1H), 8.11 (dd, 2H),
7.68 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.45 (q, 2H), 1.45
(t, 3H)。

敘述 86 (D86)

6-(4-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)菸鹼酸

- 15 將 6-(4-氟苯基)-2-(溴甲基)菸鹼酸乙酯(D85) (38 毫
克, 0.11 毫莫耳)在室溫用在甲醇(1 毫升)中的甲醇鈉
(18 毫克, 0.34 毫莫耳)處理 1 小時, 然後加入 2 莫耳濃
度氫氧化鈉溶液並將溶液攪拌 1 小時, 將混合物用水稀
釋並用 EtOAc 萃取, 將其經由 MgSO_4 乾燥並在真空濃
20 縮, 得到標題化合物之白色固體(19 毫克), MS (ES):
 MH^+262 , M-H^+260 。

敘述 87 (D87)

4-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲酸

根據 P.J. Sanfilippo et al, 美國專利 5,342,851 製備標

五、發明說明 (68)

題化合物。

敘述 88 (D88)

7-胺基-1,4-二甲基-1H-喹啉-2-酮

在 7-胺基-4-甲基-1H-喹啉-2-酮(87 毫克, 0.5 毫莫耳)於無水 DMF (2 毫升)之溶液中加入氫化鈉(24 毫克, 60%在油中的分散液, 0.6 毫莫耳), 隨後加入甲基碘(38 微升, 0.6 毫莫耳)並將反應在室溫攪拌 1.5 小時, 用水淬火後, 將混合物用 EtOAc 萃取並將合併的萃取液經由 MgSO_4 乾燥並在真空濃縮後得到粗產物, 經由 SPE 管柱層析純化, 用 0-10% MeOH/EtOAc 梯度流洗後得到標題化合物(64 毫克), 其不再純化而用於下一個步驟, ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47 (d, 1H), 6.59 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.45 (br, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

敘述 89 (D89)

7-胺基-1H-喹啉-2-酮

使用揭示在敘述 55 用於合成 7-胺基喹啉之方法, 從 7-硝基-1H-喹啉-2-酮(M. Nasr et al, J. Med. Chem., 1988, 31(7), 1347)製備標題化合物。

敘述 90 (D90)

N-(2,2-二甲氧基乙基)-(1-苯基)乙基胺

將 α -甲基苄基胺(8.37 克, 0.069 莫耳)及溴乙醛二甲基縮醛(11.67 克, 0.069 莫耳)於乙腈(150 毫升)並含碳酸鉀(12.39 克, 0.09 莫耳)之溶液在迴流加熱 2 天後

五、發明說明 (69)

冷卻，將所得的沈澱物過濾去除並將過濾液在真空濃縮後得到粗產物之油，在矽膠上層析純化，用醋酸乙酯流洗後得到標題化合物之油(10.1 克)，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 4.43 (t, 1H),
5 3.75 (q, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 1.36 (d, 3H)。

敘述 91 (D91)

1-甲基異喹啉

在冷卻的氯磺酸(-10°C) (16 毫升)中小心加入 N-
10 (2,2-二甲氧基乙基)-(1-苯基)乙基胺(D90) (5 克, 0.024 莫耳)歷經 2 小時，使反應溫熱至環境溫度並繼續攪拌 3 小時，然後將反應倒入冰-水稠漿(500 毫升)，用碳酸鉀固體鹼化後用 DCM 萃取，將有機相分離，經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空濃縮後得到粗產物之油，在矽膠上
15 層析純化，用醋酸乙酯流洗後得到標題化合物之黃色油 (1.04 克)，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 2.97 (s, 3H)。

敘述 92 (D92)

20 1-甲基-5-硝基異喹啉

將 1-甲基異喹啉(D91) (1 克, 7 毫莫耳)於硫酸(2.5 毫升)之溶液冷卻(<4°C)並加入濃硝酸(1 毫升)歷經 10 分鐘，將反應攪拌 30 分鐘後在 60°C 加熱 2 小時，冷卻後，將反應混合物倒入冰-水稠漿(100 毫升)，用碳酸鉀

五、發明說明 (70)

固體鹼化後用 DCM 萃取，將有機相分離，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並在真空濃縮後得到標題化合物之白色固體 (1.05 克)， ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 8.69 (d, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 2.99 (s,

5 3H)。

敘述 93 (D93)

1-甲基-5-胺基異喹啉

將 1-甲基-5-硝基異喹啉(D92) (1.0 克，5.32 毫莫耳) 於甲醇(40 毫升)之溶液中加入 10% Pd/C (0.15 克)，在
10 大氣壓力下氫化 5 小時，經由過濾將觸媒去除，將過濾液在真空濃縮後得到固體，將其再度懸浮在乙醚並過濾，得到標題化合物(0.82 克)， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.36 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.20 (br, 2H), 2.93 (s, 3H)。

15 敘述 94 (D94)

4-溴-N-異喹啉-5-基苄醯胺

將 5-胺基異喹啉(800 毫克，5.54 毫莫耳)、4-溴苯甲酸(1.68 克，8.3 毫莫耳)、(3-二甲胺基丙基)-乙基-碳化二亞胺鹽酸鹽(1.64 克，8.3 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡
20 啉(70 毫克，0.6 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜，將混合物用 DCM 稀釋，用飽和的碳酸氫鈉水溶液及水清洗，然後經由 MgSO_4 乾燥，在真空濃縮後得到粗產物，經由快速管柱層析法純化，用 EtOAc/40-60°C 石油醚梯度流洗，得到標題化合物之白色固體(1.48 克)， ^1H

五、發明說明 (71)

NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.29 (br, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.66 (m, 3H)。

敘述 95

5 8-胺基異喹啉

根據 W.A. Denny et al, J. Med. Chem., 2002, 45(3), 740 製備標題化合物。

敘述 96

7-胺基異喹啉

10 根據 J.E. Macdonald et al, 國際專利申請公告編號 WO 97/06158 製備標題化合物。

敘述 97

6-胺基異喹啉

根據 J.G. Durant et al, 歐洲專利申請公告編號

15 EP266949 製備標題化合物。

敘述 98

7-胺基-8-氯-4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉

在 7-胺基-4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D28) (200 毫克, 0.735 毫莫耳)於 DCM 之攪拌溶液

20 中逐份加入 NCS (118 毫克, 0.882 毫莫耳)歷經 15 分鐘, 將反應在室溫攪拌 18 小時, 然後在真空將溶劑蒸發, 將殘留物經由管柱層析法純化(0-10% EtOAc/40-60 °C 石油醚), 得到產物之油(76 毫克), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.08 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.15-4.25 (m,

五、發明說明 (72)

1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 2H), 1.30 (d, 6H)。

敘述 99

(R)-2-甲基-4-(6-甲基-2-吡啶基)六氫吡啶

- 5 使用揭示在 R. Bakthavalatcham, 國際專利申請公告編號 WO 02/0822 用於合成(R)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)六氫吡啶之方法，從 2-溴-6-甲基吡啶製備標題化合物。

敘述 100 (D100)

- 10 (R)-2-甲基-4-(3-甲基-2-吡啶基)六氫吡啶

使用揭示在 R. Bakthavalatcham, 國際專利申請公告編號 WO 02/0822 用於合成(R)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)六氫吡啶之方法，從 2-溴-3-甲基吡啶製備標題化合物。

- 15 敘述 101 (D101)

1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸

使用揭示在德國專利申請公告編號 DE4234295 用於合成 1-(5-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸之方法，從 2-氯-5-三氟甲基吡啶及六氫吡啶-4-羧酸製備標題化合物。

20

敘述 102 (D102)

1-(6-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸

使用揭示在德國專利申請公告編號 DE4234295 用於合成 1-(5-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸之方法，從

五、發明說明 (73)

2-氯-6-三氟甲基吡啶及六氫吡啶-4-羧酸製備標題化合物。

敘述 103 (D103)

5-氯-7-硝基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉

- 5 使用揭示在敘述 4 之方法，從 5-氯-7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(D81) (200 毫克，0.94 毫莫耳)製備標題化合物之橙色固體(285 毫克)， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.58 (br.s, 1H), 8.15 (d, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.19 (m, 2H)。

10 敘述 104 (D104)

7-胺基-5-氯-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉

使用揭示在敘述 83 之方法，從 5-氯-7-硝基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D83) (280 毫克，0.91 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體(237 毫克)， ^1H NMR

- 15 (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.00 (br.s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.70 (br, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.06 (m, 2H)。

敘述 105 (D105)

6-(2,4-二氟苯基)-2-甲基菸鹼酸乙酯

使用揭示在敘述 18 之方法，從二甲胺基-(2,4-二氟苯基)-丙-4-酮及 3-胺基巴豆酸乙酯製備標題化合物， ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.25 (d, 1H), 8.13 (dt, 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.86-7.05 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.41 (t, 3H)。

敘述 106 (D106)

五、發明說明 (74)

6-(2,4-二氟苯基)-2-甲基菸鹼酸

使用揭示在敘述 23 之方法，從 6-(2,4-二氟苯基)-2-
 甲基菸鹼酸乙酯(D105) (2.1 克，7.6 毫莫耳)製備標題化
 合物之黃色固體(1.4 克)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ
 5 (ppm): 8.30 (d, 1H), 8.12 (dt, 1H), 7.66 (dd, 1H), 6.86-
 7.05 (m, 2H), 2.91 (s, 3H)。

敘述 107 (D107)

6-(3,4-二氟苯基)-2-甲基菸鹼酸乙酯

使用揭示在敘述 18 之方法，從二甲胺基-(3,4-二氟
 10 苯基)-丙-1-酮及 3-胺基巴豆酸乙酯製備標題化合物，¹H
 NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.26 (d, 1H), 7.96 (ddd,
 1H), 7.79 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.20-7.31 (m, 1H), 4.40
 (q, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.42 (t, 3H)。

敘述 108 (D108)

15 6-(3,4-二氟苯基)-2-甲基菸鹼酸

使用揭示在敘述 23 之方法，從 6-(2,4-二氟苯基)-2-
 甲基菸鹼酸乙酯(D105) (5.3 克，19.1 毫莫耳)製備標題
 化合物之黃色固體(1.8 克)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃)
 δ (ppm): 8.32 (d, 1H), 7.96 (ddd, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.57
 20 (d, 1H), 7.20-7.31 (m, 1H), 2.92 (s, 3H)。

實例 1

N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-11-二苯基-4-羧醯胺

在 7-胺基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉(D3) (325 毫克，
 2 毫莫耳)於 DCM (10 毫升)之溶液中加入 4-聯苯羧酸

五、發明說明 (75)

(476 毫克, 2.4 毫莫耳)及 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(444 毫克, 2.4 毫莫耳)並將反應在環境溫度攪拌, 經 1 小時後將反應混合物過濾而得到標題化合物之白色固體, 將過濾液用 DCM 稀釋, 用飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗, 經由 MgSO_4 乾燥並在真空濃縮後得到其他粗產物, 將其經由矽膠 SPE 層析法純化, 用 EtOAc/60-80°C 石油醚梯度流洗, 得到標題化合物及起始酸之混合物, 將這些流洗份用飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗, 經由 MgSO_4 乾燥並在真空濃縮後得到其他標題化合物之白色固體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.94 (d, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.40 (t, 1H) 7.07 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 1.98 (m, 2H)。

實例 2

15 N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-6-苯基菸鹼鹽胺

在 6-苯基菸鹼酸(D48) (500 毫克, 2.51 毫莫耳)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(963 毫克, 5.03 毫莫耳)及 1-羥基苯並三唑水合物(340 毫克, 2.51 毫莫耳)於 DCM (20 毫升)之溶液中加入 7-胺基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉(D3) (407 毫克, 2.51 毫莫耳) 於 DCM (5 毫升)之溶液, 將反應混合物攪拌過夜, 用飽和的碳酸氫鈉水溶液(2x20 毫升)及鹽水(20 毫升)清洗, 將有機層經由 MgSO_4 乾燥並在真空濃縮後得到粗產物, 將其經由快速管柱層析法純化, 用 10-20% EtOAc/DCM

五、發明說明 (76)

流洗，得到標題化合物之黃色固體，¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.14 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.03 (br, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 1.98 (m, 2H)。

實例 3-23

使 7-胺基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉(D3) (0.03 毫莫耳) 於 DCM (0.5 毫升)中與適當的酸(D31-47, D50&D51-53) (0.03 毫莫耳)在 DMF (0.25 毫升)中及在羥基苯並三唑水合物(0.06 毫莫耳)及過量聚合物支撐的 1,3-二環己基碳化二亞胺在 1:1 DCM/THF (0.5 毫升)存在下反應，完成後，經由過濾將樹脂去除並將雜質經由離子交換去除，得到表 1 所列之產物。

表 1

實例	名稱	MH ⁺
3	N'-甲基-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4,4'-二羧醯胺	400
4	4'-乙醯胺基-2'-甲基-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺	414
5	N',N'-二甲基-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4,4'-二羧醯胺	414
6	2'-甲基-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺	357
7	3'-乙醯基-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4,4'-二羧醯胺	385

五、發明說明 (77)

	1,1'-二苯基-4-羧醯胺	
8	3'-(甲基胺磺醯基)-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺	436
9	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4,4'-二羧醯胺	386
10	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-3',4-二羧醯胺	386
11	4'-乙醯基-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺	385
12	2-甲基-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺	357
13	3-氯-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺	377/379
14	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(3-噁嗪基)苄醯胺	349
15	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(2-噁嗪基)苄醯胺	349
16	4-(1-甲基-4-吡唑基)-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)苄醯胺	347
17	3-甲基-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(3-吡啶基)苄醯胺	358
18	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(2-吡啶基)苄醯胺	345
19	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(1-吡唑	333

五、發明說明（78）

	基)苺醯胺	
20	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-2-(4-吡啶基)呋喃-4-羧醯胺	334
21	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-5-苯基噻吩-2-羧醯胺	349
22	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-3-(3-吡啶基)苺醯胺	344
23	N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(1-酮基氫茛-5-基)苺醯胺	397

實例 24

N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

在 7-胺基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D5) (1.17 克, 4.78 毫莫耳)於 DCM (20 毫升)之溶液中加入 4-聯苯羧酸(1.14 克, 5.73 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.06 克, 5.73 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(70 毫克, 0.57 毫莫耳)並將反應在室溫攪拌, 經 3.75 小時後將反應混合物用 2 莫耳濃度氫氧化鈉溶液處理過夜, 酸/鹼處理後, 經由快速管柱層析法純化, 用 EtOAc/60-80°C 石油醚
5 梯度流洗, 得到標題化合物之米黃色固體, ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91 (d, 2H), 7.63 (m, 5H), 7.47 (t, 2H), 7.41 (t, 1H) 7.11 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 3.94 (br, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.57 (br, 2H)。

15 實例 25

五、發明說明 (79)

6-苯基-N-(1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)菸鹼醯胺

- 在 7-胺基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D5) (122 毫克, 0.5 毫莫耳)於 DCM (2 毫升)之溶液中加入 6-苯基菸鹼酸(D48) (119 毫克, 0.3 毫莫耳)、 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙
- 5 基碳化二亞胺鹽酸鹽(111 毫克, 0.6 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(7 毫克, 0.06 毫莫耳)並將反應在環境溫度攪拌至經由 tlc 顯示完成, 然後將混合物用 2 莫耳濃度的氫氧化鈉溶液(1 毫升)清洗, 經由硫酸鎂乾燥並在真空濃縮後得到粗產物, 將其經由矽膠 SPE 層析法純化, 用 20% EtOAc/60-80°C 石油
- 10 醚流洗, 得到灰色固體, 使其從 EtOAc/60-80°C 石油醚再結晶, 得到標題化合物之白色固體, ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.10 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.86 (br, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.06 (m, 2H)。

15 實例 26

N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-6-苯基菸鹼醯胺

- 將 6-苯基-N-(1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)菸鹼醯胺(實例 25) (155 毫克, 0.364 毫莫耳)及碳酸鉀(252 毫克, 1.82 毫莫耳)於水(2 毫升)及甲醇(8 毫升)中在環境溫度
- 20 攪拌 40 分鐘, 將所得的懸浮液過濾並將固體用水清洗後在真空乾燥, 得到標題化合物之白色固體, ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.11 (m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 3.95 (br, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.73 (t, 2H),

五、發明說明 (80)

1.93 (m, 2H)。

實例 27

N-(1-乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

在 N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-醯胺(實例
5 24) (66 毫克, 0.2 毫莫耳)於 DCM (1 毫升)之溶液中加入三
乙胺(42 微升, 0.3 毫莫耳), 隨後加入乙醯氯(20.5 微升,
0.3 毫莫耳), 將反應在環境溫度攪拌 15 分鐘後用聚合物支
撐的參胺樹脂(31 毫克, 0.1 毫莫耳)及聚合物支撐的異氰酸
酯樹脂(20 毫克, 0.04 毫莫耳)處理, 經 5 分鐘後經由過濾將
10 樹脂去除, 將過濾液用 2 莫耳濃度氫氯酸清洗, 經由
MgSO₄ 乾燥, 在真空乾燥後得到標題化合物之灰色固體,
¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (d, 2H), 7.84 (d, 1H),
7.78 (br, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.15 (d,
1H), 3.80 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (qn, 2H)。

15 實例 28

N-(1-甲氧基乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧
醯胺

使用實例 27 說明之步驟, 從 N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-
基)-1,1'-二苯基-4-醯胺(實例 24) (66 毫克, 0.2 毫莫耳)及甲
20 氧基乙醯氯(27.5 微升, 0.3 毫莫耳)製備標題化合物之粉紅
色固體, ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (br, 1H),
7.97 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.45 (m,
4H), 7.16 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.74
(t, 2H), 1.98 (t, 2H)。

五、發明說明 (81)

實例 29&30

N-[1-(2-乙醯氧基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-1,1'-二苯基-4-羧醯胺 & N-[1-(2-乙醯氧基乙基)-6-溴-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

- 5 將 N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-醯胺(實例 24) (66 毫克, 0.2 毫莫耳)、碳酸鉀(164 毫克, 1.2 毫莫耳)及醋酸 2-溴乙酯(132 微升, 1.2 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(1 毫升)在 80°C 加熱 20 小時後在 120°C 加熱 24 小時, 再度加入醋酸 2-溴乙酯(132 微升, 1.2 毫莫耳)並在 120°C 繼續加熱
- 10 20 小時, 冷卻至環境溫度後, 將反應混合物用 EtOAc (10 毫升)稀釋, 過濾並在真空濃縮後得到粗產物, 將其經由矽膠 SPE 層析法純化, 用 10% EtOAc/60-80°C 石油醚流洗, 得到 6-溴-標題化合物(實例 30)之黃色膠體, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.38 (br, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.34 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), MS(ES): MH+493/495, 用 15% EtOAc/60-80°C 石油醚流洗, 得到非溴化的標題化合物(實例 29)之白色固體, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (d, 2H), 7.75 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.94 (m, 2H)。
- 15 20

實例 31

N-[1-(2-甲酯基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-1,1'-二苯基-4-

五、發明說明 (82)

羧醯胺

使用實例 29 說明之步驟，從 N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-醯胺(實例 24) (66 毫克，0.2 毫莫耳)及 3-溴丙酸甲酯(264 微升，2.4 毫莫耳)製備標題化合物之黃色膠
 5 體，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (d, 2H), 7.76 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.93 (m, 2H)。

實例 32

10 N-[1-(2-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

將 N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-醯胺(實例 24) (100 毫克，0.304 毫莫耳)、碳酸鉀(126 毫克，0.913 毫莫耳)、碘化鈉(9 毫克，0.06 毫莫耳)及 2-溴乙醇(216 微升，
 15 3.04 毫莫耳)於二噁烷(1 毫升)在 60°C 加熱 8 天，冷卻至環境溫度後，將反應混合物用 EtOAc (10 毫升)稀釋，過濾並在真空濃縮後得到粗產物，將其經由矽膠 SPE 層析法純化，用 EtOAc/60-80°C 石油醚梯度流洗，得到標題化合物之米黃色固體，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 (d, 2H),
 20 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.97 (m, 3H)。

實例 33

N-[1-(2-正丙氧基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-1,1'-二苯基-

五、發明說明 (83)

4-羧醯胺

將 N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-醯胺(實例 24) (66 毫克, 0.2 毫莫耳)、碳酸鉀(41 毫克, 0.3 毫莫耳)、碘化鉀(100 毫克, 0.6 毫莫耳)及 2-溴乙基正丙基醚(38 微升, 0.3 毫莫耳)於 DMF (1 毫升)在 60°C 加熱 17 小時後在 100°C 加熱 48 小時, 冷卻至環境溫度後, 將反應混合物經由矽膠 SPE 層析法純化, 用 8%EtOAc/60-80°C 石油醚流洗, 得到標題化合物之黃色固體, ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.93 (d, 2H), 7.72 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 1.93 (qn, 2H), 1.58 (sx, 2H), 0.91 (t, 3H)。

實例 34

N-[1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

在 7-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉(D13) (72 毫克, 0.35 毫莫耳)於 DCM (2.5 毫升)之溶液中加入 4-聯苯羧酸(104 毫克, 0.53 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(97 毫克, 0.53 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶 (6 毫克, 0.05 毫莫耳)並將反應在環境溫度攪拌過夜, 將混合物用 DCM 稀釋, 用 2 莫耳濃度的氫氧化鈉溶液清洗, 經由硫酸鎂乾燥並在真空濃縮後得到粗產物, 將其經由矽膠 SPE 層析法純化, 用 20% EtOAc/60-80°C 石油醚流洗, 得到標題化合物之淡黃色固體, ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ

五、發明說明 (84)

(ppm): 7.93 (d, 2H), 7.77 (br, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 1.91 (m, 2H)。

5 實例 35

N-[1-(2-二甲胺基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-4-聯苯基-羧
醯胺

在 7-胺基-1-(2-二甲胺基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉(D14)
(38 毫克, 0.152 毫莫耳)於 DCM (1 毫升)之溶液中加入 4-聯
10 苯羧酸(45 毫克, 0.22 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基
碳化二亞胺鹽酸鹽(42 毫克, 0.22 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶
(2.8 毫克, 0.022 毫莫耳)並將反應在環境溫度攪拌過夜, 將
粗反應混合物直接填入矽膠 SPE 管柱, 用 EtOAc 流洗後用
1%三乙胺/EtOAc 流洗, 得到標題化合物之紅色膠體, ¹H
15 NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (d, 2H), 7.75 (br, 1H),
7.70 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.01 (d,
1H), 6.92 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.33 (m, 2H),
2.73 (t, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.95 (m, 2H)。

實例 36

20 N-[1-(2-二異丙胺基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-1,1'-二苯
基-4-羧醯胺

將 7-胺基-1-(2-二異丙胺基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉(D15)
(100 毫克, 0.36 毫莫耳)、4-聯苯羧醯氯(258 毫克, 1.11 毫
莫耳)及吡啶(0.5 毫升, 6.2 毫莫耳)於 DCM (5 毫升)之溶液

五、發明說明 (85)

在室溫攪拌 4 小時，然後加入 10%碳酸鉀溶液並將混合物用 DCM 萃取，將其經由 $MgSO_4$ 乾燥，在真空濃縮後得到粗產物，經由快速管柱層析法純化，用 0-5% 甲醇/DCM 流洗後得到標題化合物之灰色固體， 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ

5 (ppm): 7.92 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.41 (t, 1H), 6.99 (br, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (sp, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.05 (d, 12H)。

實例 37

10 N-[1-(嗎福啉-4-基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基]-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 35 說明之步驟，從 7-胺基-N-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉(D17) (0.1 毫莫耳)及 4-聯苯羧酸(24 毫克，0.12 毫莫耳)製備標題化合物之紅色膠體， 1H NMR

15 (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.94 (d, 2H), 7.86 (br, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 8H), 1.92 (qn, 2H)。

實例 38

20 6-(4-氟苯基)-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)菸鹼醯胺

在 7-胺基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D5) (46 毫克，0.19 毫莫耳)於 DCM (1 毫升)之溶液中加入 6-(4-氟苯基)菸鹼酸(D49) (41 毫克，0.19 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(44 毫克，0.23 毫莫耳)及 4-二甲胺

五、發明說明 (86)

基吡啶(11 毫克, 0.09 毫莫耳)並將反應在環境溫度攪拌過夜, 將粗反應混合物經由矽膠 SPE 層析法純化, 用 0-2% 甲醇/DCM 流洗, 得到 1-三氟乙醯基-中間物, 將其在甲醇(2 毫升)中用碳酸鉀(52 毫克, 0.38 毫莫耳)處理直到 tlc 顯示完全去除保護, 將反應混合物用水稀釋, 用 DCM 萃取並經由 MgSO₄ 乾燥, 在真空濃縮後在矽膠 SPE 管柱上純化, 得到標題化合物之固體, ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.09 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.06 (dd, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.64 (br, 1H), 7.19 (t, 2H), 7.07 (br, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 3.95 (br 1H), 3.32 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.94 (m, 2H)。

實例 39

6-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)菸鹼鹽胺

使用實例 38 說明之步驟, 從 7-胺基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D5) (46 毫克, 0.19 毫莫耳)及 2-甲基-6-(4-氟苯基)-菸鹼酸(D24) (44 毫克, 0.19 毫莫耳)製備標題化合物之固體, ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.29 (br, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.08 (br, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.57 (br, 1H), 3.96 (br, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.94 (m, 2H)。

20 實例 40

N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(3-氯-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧鹽胺

在 7-胺基-4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D28) (75 毫克, 0.373 毫莫耳)及吡啶(33 微升, 0.410 毫莫

五、發明說明 (87)

耳)於 DCM (5 毫升)之攪拌溶液中加入氯甲酸苯酯(51 微
 升, 0.410 毫莫耳), 將反應混合物在環境溫度攪拌 1 小時後
 加入三乙胺(57 微升, 0.410 毫莫耳), 再攪拌 30 分鐘, 然後
 加入在 DCM (5 毫升)中的 4-(3-氯-2-吡啶基)-六氫吡啶(美國
 5 專利編號 4,456,604) (74 毫克, 0.373 毫莫耳), 將反應在環
 境溫度攪拌 18 小時, 完成後, 在真空將溶劑去除並將殘留
 物直接經由層析法純化, 用 10-100% EtOAc/40-60°C 石油醚
 流洗, 得到 N-(4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-
 7-基)-4-(3-氯-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺之無色油, ¹H
 10 NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H),
 7.50-7.55 (br, 1H), 7.40-7.45 (br, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.89 (dd,
 1H), 6.42 (br, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 4H),
 3.40-3.45 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), MS (ES): MH⁺496/498。

將 N-(4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-
 15 4-(3-氯-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-醯胺(125 毫克, 0.253 毫莫耳)
 及碳酸鉀(105 毫克, 0.758 毫莫耳)於甲醇(5 毫升)及水(5 毫
 升)之懸浮液在 50°C 加熱 3 小時, 然後在真空將溶劑去除,
 使殘留物分配在 DCM (50 毫升)及水(50 毫升), 將水層用
 DCM (2x50 毫升)再度萃取, 然後將合併的有機層乾燥
 20 (Na₂SO₄)並在真空將溶劑去除, 得到標題化合物之白色固
 體, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.19 (dd, 1H), 7.61
 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.41 (dd,
 1H), 6.19 (br, 1H), 3.85-3.95 (br, 1H), 3.60-3.70 (m, 4H),
 3.30-3.40 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.26

五、發明說明 (88)

(s, 6H), MS (ES): MH^+ 400/402。

實例 41

N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺

- 5 在 7-胺基-4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉 (D28) (50 毫克, 0.233 毫莫耳) 及三乙胺 (65 微升, 0.465 毫莫耳) 於 DCM (2 毫升) 在 0°C 之攪拌溶液中加入光氣 (23 毫克, 0.077 毫莫耳), 將反應混合物在 0°C 攪拌 2 分鐘後在環境溫度攪拌 20 分鐘, 然後加入在 DCM (1 毫升) 中的 4-(3-三
- 10 氟甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶 (54 毫克, 0.233 毫莫耳), 將反應在環境溫度攪拌 18 小時, 完成後, 在真空將溶劑去除並將殘留物直接經由層析法純化, 用 10-100% EtOAc/40-60°C 石油醚流洗, 得到 N-(4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫
- 15 喹啉-7-基)-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺之無色油, 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.46 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.50-7.455 (br-s, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 4H), 1.85-1.90 (ms, 2H), 1.33 (s, 6H), MS (ES): MH^+ 530。
- 20 將 N-(4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺 (50 毫克, 0.0955 毫莫耳) 及碳酸鉀 (40 毫克, 0.287 毫莫耳) 於甲醇 (5 毫升) 及水 (5 毫升) 之懸浮液在 60°C 加熱 4 小時, 然後在真空將溶劑去除, 使殘留物分配在 DCM (50 毫升) 及水 (30 毫升),

五、發明說明 (89)

將水層用 DCM (3x50 毫升)再度萃取，然後將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)並在真空將溶劑去除，得到標題化合物之白色固體， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.45 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5 6.43 (dd, 1H), 6.32 (br-s, 1H), 3.60-3.65 (br, 4H), 3.20-3.30 (m, 6H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), MS (ES): MH^+ 434。

實例 42

N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(3-甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺

- 10 在 7-胺基-4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉 (D28) (75 毫克, 0.276 毫莫耳)及三乙胺(56 微升, 0.551 毫莫耳)於 DCM (3 毫升)在 0°C 之攪拌溶液中加入三光氣(27 微升, 0.092 毫莫耳)，將反應混合物在 0°C 攪拌 2 分鐘後在環境溫度攪拌 20 分鐘，然後加入在 DCM (2 毫升)中的 4-(3-甲
- 15 基-2-吡啶基)-六氫吡啶(D100) (49 毫克, 0.276 毫莫耳)，將反應在環境溫度攪拌 18 小時，完成後，在真空將溶劑去除並將殘留物直接經由層析法純化，用 10-100% EtOAc/ $40-60^\circ\text{C}$ 石油醚流洗，得到 N-(4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-4-(3-甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺無色
- 20 油， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.16 (dd, 1H), 7.50-7.55 (br, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.60 (br, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 4H), 3.15-3.20 (m, 4H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), MS (ES): MH^+ 476。

將 N-(4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-

五、發明說明 (90)

4-(3-甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺(100 毫克, 0.210 毫莫耳)及碳酸鉀(87 毫克, 0.631 毫莫耳)於甲醇(5 毫升)及水(5 毫升)之懸浮液在 60°C 加熱 3 小時, 然後在真空將溶劑去除, 使殘留物分配在 DCM (15 毫升)及水(10 毫升), 將水層

5 用 DCM (2x15 毫升)再度萃取, 然後將合併的有機層乾燥 (Na₂SO₄)並在真空將溶劑去除, 得到標題化合物之白色固體, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.16 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.29 (br, 1H), 3.85-3.95 (br, 1H), 3.55-3.65 (m, 4H), 6.75

10 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.29 (br, 1H), 3.85-3.95 (br, 1H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), MS (ES): MH⁺380。

實例 43

N-(8-氯-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-(3-氯-2-吡啶

15 基)-六氫吡啶-1-羧醯胺

使用實例 42 說明之步驟, 從 7-胺基-8-氯-4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D98)及 4-(3-氯-2-吡啶基)-六氫吡啶(美國專利編號 4,456,604)製備標題化合物之淡黃色油, MH⁺434/436。

20 實例 44

4-(6-甲基-2-吡啶基)-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)苄醯胺

使用實例 38 說明之步驟, 從 7-胺基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D5) (46 毫克, 0.19 毫莫耳)及 4-(6-甲基-2-吡啶基)苯甲酸(D29) (41 毫克, 0.19 毫莫耳)製備標題化合物

五、發明說明 (91)

之固體, ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.10 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.67 (t, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.93 (m, 2H)。

5 實例 45

6-(4-氟苯基)-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-2-甲基-菸鹼醯胺

在 7-胺基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉(D3) (31 毫克, 0.19 毫莫耳)於 DCM (1 毫升)之溶液中加入 6-(4-氟苯基)-2-甲基
10 菸鹼酸(D24) (44 毫克, 0.19 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(44 毫克, 0.23 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(11 毫克, 0.09 毫莫耳)並將反應在環境溫度攪拌過夜, 將粗反應混合物直接填入矽膠 SPE 管柱, 用 0-2% 甲醇/DCM 流洗, 得到標題化合物之固體, ^1H NMR (400MHz,
15 CDCl_3) δ (ppm): 8.02 (dd, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.35 (br, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H)。

實例 46

20 N-(3,4-二氫-2H-1,4-乙醇喹啉-7-基)-6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼醯胺

使用實例 45 說明之步驟, 從 3,4-二氫-2H-1,4-乙醇喹啉-7-基胺(D30) (35 毫克, 0.2 毫莫耳)及 6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸(D24) (46 毫克, 0.2 毫莫耳)製備標題化合物之固

五、發明說明 (92)

體，MS (ES): MH^+388 , MH^-386 。

實例 47

(R)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)-N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)六氫吡啶-1-羧醯胺

- 5 在 7-胺基-1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉(D3) (300 毫克, 1.85 毫莫耳)於 DCM (5 毫升)之溶液中加入吡啶(164 微升, 2 毫莫耳), 隨後加入氯甲酸苯酯(255 微升, 2 毫莫耳)並將溶液在環境溫度攪拌 50 分鐘, 加入三乙胺(516 微升, 3.7 毫莫耳), 隨後加入於 DCM (5 毫升)之(R)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)六氫吡啶(D22) (454 毫克, 1.85 毫莫耳)並將反應
- 10 在環境溫度攪拌直到經由 tlc 顯示完成, 清洗反應混合物(1 毫莫耳濃度 HCl、鹽水), 經由 $MgSO_4$ 乾燥, 在真空濃縮後得到粗產物, 將其經由快速層析法純化, , 用 EtOAc/40-60°C 石油醚梯度流洗, 得到標題化合物之白色固體, 1H NMR
- 15 (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.47 (dd, 2H), 7.90 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.25 (br, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.17-3.62 (m, 6H), 3.05 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.36 (d, 3H), MS (ES): MH^+434 。

20 實例 48

N-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 25 說明之步驟, 從 N-甲基-6-胺基-1,2,3,4-四氫喹啉 (國際專利申請公告編號 WO 94/14801) (735 毫克, 0.46 毫莫耳)及 4-聯苯羧酸(140 毫克, 0.71 毫莫耳)製備標題

五、發明說明 (93)

化合物之黃色膠體， ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.03 (d, 2H), 7.6-7.8 (m, 5H), 7.4-7.55 (m, 3H), 7.2-7.35 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 1.99 (m, 2H)。

5 實例 49

N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺

- 在 7-胺基-4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (國際專利申請公告編號 WO 00/09486) (100 毫克, 0.368 毫莫耳) 及吡啶 (33 微升, 0.404 毫莫耳) 於 DCM (5 毫升) 之攪拌溶液中加入氯甲酸苯酯 (51 微升, 0.404 毫莫耳), 將反應混合物在環境溫度攪拌 1 小時, 然後加入三乙胺 (56 微升, 0.404 毫莫耳), 放置並再攪拌 30 分鐘, 加入在 DCM (5 毫升) 中的 4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶 (85 毫克, 0.367 毫莫耳), 將反應在環境溫度攪拌 18 小時, 完成後, 在真空將溶劑去除並將殘留物直接經由層析法純化, 用 10-100% EtOAc/40-60°C 石油醚流洗, 得到 N-(4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺之無色油, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.46 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.05-7.35 (m, 4H), 6.39 (br-s, 1H), 4.77 (d, 2H), 3.60-3.65 (m, 5H), 3.53 (s, 1H), 3.30-3.35 (m, 4H), 1.20-1.25 (m, 6H), MS (ES): MH^+ 530。

將 N-(4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺 (30 毫克,

五、發明說明 (94)

0.057 毫莫耳)及碳酸鉀(48 毫克, 0.348 毫莫耳)於甲醇(4 毫升)及水(4 毫升)之懸浮液在 50℃ 加熱 6 小時, 然後在真空將溶劑去除, 使殘留物分配在 DCM (30 毫升)及水(30 毫升), 將水層用 DCM (2x30 毫升)再度萃取, 然後將合併的有機層

5 乾燥(Na₂SO₄)並在真空將溶劑去除, 得到標題化合物之白色固體, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.45 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.60-3.65 (m, 4H), 3.30-3.32 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.00 (br-s, 1H), 1.23 (s, 6H), MS (ES):

10 MH⁺434。

表 3 所列之化合物是根據上述方法製備：

表 3

實例	名稱	MH ⁺
50	N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-(3-氯-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺	400/402
51	N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-4-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)-六氫吡啶-1-羧醯胺	468/470

實例 52

N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-(3-氯-吡啶-2-基)-苄醯

15 胺

將 7-胺基-4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (D28) (50 毫克, 0.18 毫莫耳)與 4-(3-氯-吡啶-2-基)-苯甲酸 (D84) (39.3 毫克, 0.17 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(38.5 毫克, 0.2 毫莫耳)及二甲胺基吡啶

五、發明說明 (95)

(10.2 毫克, 0.08 毫莫耳)於 DCM (2 毫升)中混合, 將反應攪拌 16 小時後用 DCM (18 毫升)稀釋, 將此溶液用 10% 檸檬酸(20 毫升)、飽和的 NaHCO_3 (20 毫升)及鹽水(20 毫升)清洗, 用 Na_2SO_4 乾燥並濃縮, 得到產物之白色固體(19.3 毫

5 克), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.61-8.63 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94-7.97 (d, 2H), 7.74-7.86 (m, 5H), 7.37-7.39 (d, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), MH^+ 488/490。

將 N-(4,4-二甲基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-

10 (3-氯-吡啶-2-基)-苯基羧醯胺(19.3 毫克, 0.04 毫莫耳)及碳酸鉀(16 毫克, 0.12 毫莫耳)於水(2 毫升)及甲醇(2 毫升)在 50°C 加熱 3 小時, 然後在真空將甲醇去除, 將殘留物用水(10 毫升)稀釋, 將混合物用 DCM (4x10 毫升)萃取, 將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥並在真空將溶劑蒸發後得到灰色產

15 物, 將其溶解在甲醇並加入在乙醚中的 1 莫耳濃度 HCl, 將溶劑蒸發後得到最終產物之灰色固體, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 10.32 (s, 1H), 8.67-8.68 (m, 1H), 8.04-8.11 (m, 4H), 7.82-7.85 (d, 3H), 7.33 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2H), 1.77 (bs, 2H), 1.27 (s, 6H), MS (ES): MH^+ 392/394。

20 實例 53

6-(3-氟苯基)-2-甲基-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)菸鹼醯胺

使用實例 38 說明之步驟, 從 7-胺基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D5) (48 毫克, 0.20 毫莫耳)及 2-甲基-6-(3-氟苯基)-菸鹼酸(D25) (50 毫克, 0.22 毫莫耳)製備標題化合

五、發明說明 (96)

物之灰色固體, MS (ES): MH^+362 , $M-H^+360$ 。

實例 54

6-(2,3-二氟苯基)-2-甲基-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)菸鹼鹽胺

使用實例 38 說明之步驟, 從 7-胺基-1-三氟乙醯基-

- 5 1,2,3,4-四氫喹啉(D5) (48 毫克, 0.20 毫莫耳)及 2-甲基-6-(2,3-二氟苯基)-菸鹼酸(D26) (54 毫克, 0.22 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體, MS (ES): MH^+380 , $M-H^+378$ 。

實例 55

N-(5-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-6-苯基菸鹼鹽胺

- 10 使用實例 38 說明之步驟, 從 7-胺基-5-氯-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D104) (50 毫克, 0.251 毫莫耳)及 6-苯基-菸鹼酸(60 毫克, 0.302 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體(55 毫克), 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (br-s, 1H),
15 7.45-7.55 (m, 3H), 7.00 (br.s, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.10 (br-s, 1H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 1H), 1.57(s, 6H), MS (ES): MH^+364 。

實例 56

N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧鹽胺

- 20 將 7-胺基喹啉(D55) (100 毫克, 0.69 毫莫耳)於 DCM (3 毫升)之溶液中加入 4-聯苯羧酸(206 毫克, 1.04 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(197 毫克, 1.04 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(10 毫克, 0.08 毫莫耳)並將反應在室溫攪拌過夜, 將混合物用 DCM 稀釋, 用飽和的碳酸氫

五、發明說明 (97)

鈉水溶液清洗，經由 MgSO_4 乾燥並在真空濃縮後得到粗產物，將其經由 SPE 管柱層析法純化，用 50% EtOAc/40-60°C 石油醚流洗，得到標題化合物之灰色固體， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.36 (dd, 1H)。

實例 57

6-苯基-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (100 毫克，0.69 毫莫耳)及 6-苯基菸鹼酸(D48) (198 毫克，1 毫莫耳)製備標題化合物之固體， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.23 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H)。

實例 58

3'-甲基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

在 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺(實例 82) (50 毫克，0.153 毫莫耳)於甲苯(2 毫升)及乙醇(0.4 毫升)在氬氣壓下之溶液中加入 3-甲基苯基硼酸(21 毫克，0.453 毫莫耳)、2 毫莫耳濃度碳酸鈉溶液(0.15 毫升)及肆(三苯基膦)鈀(0) (5 毫克，0.05 毫莫耳)，將反應在迴流加熱 18 小時，然後冷卻至室溫並用 EtOAc 稀釋，將混合物用飽和的碳酸氫鈉水溶液及水清洗，經由 MgSO_4 乾燥並濃縮後得到粗產物，將其經由 SPE 管柱層析法純化，用 50% EtOAc/40-60°C 石油醚流洗，得到標題

五、發明說明 (98)

化合物之灰色固體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.01 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.252 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)。

5 實例 59

2'-甲基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 58 說明之步驟, 從 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺 (實例 82) (50 毫克, 0.153 毫莫耳) 及 2-甲基苯基硼酸 (23 毫克, 0.168 毫莫耳) 製備標題化合物之白色固體, ^1H NMR

10 (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.00 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.29 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)。

實例 60

2'-甲氧基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

15 使用實例 58 說明之步驟, 從 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺 (實例 82) (50 毫克, 0.153 毫莫耳) 及 2-甲氧基苯基硼酸 (25 毫克, 0.168 毫莫耳) 製備標題化合物之無色膠體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.14 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.36 (m, 3H),
20 7.30 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 3.85 (s, 3H)。

實例 61

2',6'-二甲基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 58 說明之步驟, 從 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺 (實例 82) (50 毫克, 0.153 毫莫耳) 及 2,6-二甲基苯基硼酸 (25

五、發明說明 (99)

毫克, 0.17 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.14 (m, 3H), 8.02 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 2.05 (s, 6H)。

5 實例 62

2'-乙醯基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 58 說明之步驟, 從 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺 (實例 82) (50 毫克, 0.153 毫莫耳)及 2-乙醯基苯基硼酸(28 毫克, 0.17 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 (td, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H)。

實例 63

15 5'-氯-2'-甲氧基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 58 說明之步驟, 從 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺 (實例 82) (65 毫克, 0.199 毫莫耳)及 5-氯-2-甲氧基苯基硼酸 (42 毫克, 0.22 毫莫耳)製備標題化合物之無色膠體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 3.82 (s, 3H)。

實例 64

4-(2,6-二甲基-3-吡啶基)-N-喹啉-7-基苄醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (25 毫

五、發明說明 (100)

克, 0.17 毫莫耳)及 4-(2,6-二甲基-3-吡啶基)苯甲酸(D56)
 (21 毫克, 0.09 毫莫耳)製備標題化合物對應的鹽酸鹽之棕色
 固體, ^1H NMR (250MHz, DMSO) δ (ppm): 9.15 (d, 1H), 9.01
 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.28 (m, 5H), 7.84 (m, 2H), 7.72 (d, 2H),
 5 2.79 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

實例 65

3-甲基-4-(4-吡啶基)-N-喹啉-7-基苄醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (25 毫
 克, 0.17 毫莫耳)及 3-甲基-4-(4-吡啶基)苯甲酸(D57) (44 毫
 10 克, 0.21 毫莫耳)製備標題化合物之橙色固體, ^1H NMR
 (250MHz, DMSO) δ (ppm): 8.91 (dd, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.22
 (m, 2H), 8.14 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.36 (m,
 2H), 7.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。

實例 66

15 3-甲基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (31 毫
 克, 0.22 毫莫耳)及 3-甲基-1,1'-二苯基-4-羧酸(D58) (55 毫
 克, 0.26 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體, ^1H NMR
 (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (dd, 1H), 8.14 (m, 3H), 7.86
 20 (d, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.53 (m, 2H),
 7.48 (t, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.36 (dd, 1H), 2.63 (s, 3H)。

實例 67

3-甲氧基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (26 毫

五、發明說明 (101)

克, 0.18 毫莫耳)及 3-甲氧基-1,1'-二苯基-4-羧酸(D59) (50 毫克, 0.22 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體, MS (ES): MH^+355 。

實例 68

5 2-甲基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (30 毫克, 0.21 毫莫耳)及 2-甲基-1,1'-二苯基-4-羧酸(D60) (53 毫克, 0.25 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體, MS (ES): MH^+339 。

10 實例 69

4-[(4-第三丁酯基)六氫吡啶-1-基]-2-甲基-N-喹啉-7-基苄醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (17 毫克, 0.12 毫莫耳)及 4-[(4-第三丁酯基)六氫吡啶-1-基]-2-甲基苯甲酸(D61) (47 毫克, 0.14 毫莫耳)製備標題化合物之黃色油, MS (ES): MH^+447 , $M-H^+445$ 。

實例 70

3,5-二甲基-4-(4-甲基苯並[1,3]二氧茂-5-基)-N-喹啉-7-基苄醯胺

20 使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (17 毫克, 0.12 毫莫耳)及 3,5-二甲基-4-(4-甲基苯並[1,3]二氧茂-5-基)苯甲酸(D62) (41 毫克, 0.15 毫莫耳)製備標題化合物之黃色油, MS (ES): MH^+411 , $M-H^+409$ 。

實例 71

五、發明說明 (102)

N-(2-甲基喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基-2-甲基喹啉(D66)
(80 毫克，0.51 毫莫耳)及 4-聯苯羧酸(149 毫克，0.75 毫莫
耳)製備標題化合物之灰色固體，¹H NMR (400MHz, CDCl₃)
5 δ (ppm): 8.07 (m, 3H), 8.01 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (d,
2H), 7.66 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 2.75
(s, 3H)。

實例 72

N-(2-甲基喹啉-7-基)-6-苯基菸鹼醯胺

10 使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基-2-甲基喹啉(D66)
(100 毫克，0.63 毫莫耳)及 6-苯基菸鹼酸(D48) (151 毫克，
0.76 毫莫耳)製備標題化合物之乳色固體，¹H NMR (400MHz,
DMSO) δ (ppm): 10.75 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45
(dd, 1H), 8.20 (m, 4H), 7.90 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.34 (d,
15 1H), 2.65 (s, 3H)。

實例 73

3-甲基-4-(4-吡啶基)-N-(2-甲基喹啉-7-基)苄醯胺

使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基-2-甲基喹啉(D66)
(30 毫克，0.19 毫莫耳)及 3-甲基-4-(4-吡啶基)苯甲酸(D57)
20 (49 毫克，0.23 毫莫耳)製備標題化合物之橙色膠體(59 毫
克，88%)，¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (dd,
2H), 8.10 (s, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, 2H),
7.35 (d, 1H), 7.27 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

實例 74

五、發明說明 (103)

N-(2-甲基喹啉-7-基)-4-(2-吡啶基)苄醯胺

使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基-2-甲基喹啉(D66) (33 毫克，0.21 毫莫耳)及 4-(2-吡啶基)苯甲酸(D67) (50 毫克，0.25 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體，MS (ES):

5 MH⁺340, M-H⁺338。

實例 75

N-(2-甲基喹啉-7-基)-4-(1-吡啶基)苄醯胺

使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基-2-甲基喹啉(D66) (33 毫克，0.21 毫莫耳)及 4-(1-吡啶基)苯甲酸(47 毫克，

10 0.25 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體，MS (ES): MH⁺329, M-H⁺327。

實例 76

N-(2-甲基喹啉-7-基)-4-(6-甲基-2-吡啶基)苄醯胺

使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基-2-甲基喹啉(D66) (33 毫克，0.21 毫莫耳)及 4-(6-甲基-2-吡啶基)苯甲酸(D29) (47 毫克，0.25 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體，MS (ES): MH⁺354, M-H⁺352。

實例 77

N-(2-甲基喹啉-7-基)-4-(N-嗎福啉基)苄醯胺

20 將醋酸鈹(II) (14 毫克，0.06 毫莫耳)、碳酸鈹(299 毫克，0.92 毫莫耳)及 BINAP (57 毫克，0.09 毫莫耳)於二噁烷 (10 毫升)之混合物在氫氣壓下用超音波處理 0.75 小時，在所得的血紅色溶液中加入 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺(實例 82) (200 毫克，0.61 毫莫耳)及嗎福啉(133 毫克)於

五、發明說明 (104)

二噁烷(10 毫升)之混合物並將反應在 100°C 加熱過夜，將所得的溶液在真空濃縮並使殘留物分配在 DCM 及水中，將水層再度用 DCM 萃取並將合併的有機層用飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗，然後經由 MgSO₄ 乾

5 燥，在真空濃縮後得到粗產物，經由快速層析法純化，用 5% MeOH/EtOAc 流洗，得到標題化合物之黃色固體，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.89 (dd, 2H), 8.22 (dd, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.96 (d, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.31 (m, 4H)。

10 實例 78

N-(2-甲基喹啉-7-基)-4-(N-六氫吡啶基)苄醯胺

將 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺(實例 82) (200 毫克，0.61 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃ (8.4 毫克，1.5 毫莫耳%)、Xantphos (21 毫克，6 毫莫耳%)、碳酸鉍(298 毫克，0.92 毫莫耳)及六氫吡啶

15 (78 毫克，0.92 毫莫耳)於二噁烷(10 毫升)之混合物在氫氣壓下迴流加熱過夜，將混合物在真空下濃縮，將殘留物分配在 9:1 DCM/MeOH 及水中，將水層再度用 9:1 DCM/MeOH 萃取並將合併的有機層用飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗，然後經由 MgSO₄ 乾燥，在真空濃

20 縮後得到粗產物，經由快速層析法純化，用 50% EtOAc/DCM 流洗，得到標題化合物之黃色固體，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.87 (dd, 1H), 8.13 (m, 4H), 7.83 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.32 (m, 4H), 1.66 (m, 6H)。

五、發明說明 (105)

實例 79

4-苯基-N-喹啉-7-基六氫吡啶-1-羧醯胺

- 在三碳酸二第三丁酯(60 毫克, 0.23 毫莫耳)於 DCM (1 毫升)之溶液中一次整份加入 7-胺基喹啉(D55) (30 毫克, 0.21 毫莫耳)於 DCM (1 毫升)之溶液, 經 5 分鐘當氣體釋放完成後, 加入參胺樹脂(12 毫克, 0.04 毫莫耳), 經 1 小時後, 加入 4-苯基六氫吡啶(32 微升, 0.21 毫莫耳)之溶液並將反應在室溫攪拌過夜, 然後將反應混合物直接經由 SPE 管柱層析法純化, 用 EtOAc/60-80°C 石油醚梯度流洗, 隨後經由加入過量的異氰酸甲酯樹脂處理將未反應的 7-胺基喹啉起始物質從產物去除, 完成後, 經由過濾將樹脂去除, 將過濾液在真空濃縮後得到標題化合物之橙色膠體, ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.85 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.94 (m, 3H), 6.83 (br, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.28 (m, 4H)。

實例 80

N-(2-甲基喹啉-7-基)-4-苯基六氫吡啶-1-羧醯胺

- 使用實例 79 說明之步驟, 從 7-胺基-2-甲基喹啉(D66) (100 毫克, 0.63 毫莫耳)及 4-苯基六氫吡啶(123 微升, 0.76 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.97 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.70 (br, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.71 (s, 3H)。

實例 81

五、發明說明 (106)

4-苯基-N-喹啉-7-基六氫吡啶-1-羧醯胺

- 使用實例 79 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (30 毫克，0.21 毫莫耳)及 4-苯基六氫吡啶(40 毫克，0.25 毫莫耳)製備標題化合物之橙色膠體， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.84 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27 (m, 6H), 6.78 (br, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 2.76 (tt, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (td, 2H)。

實例 82

4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺

- 10 使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (720 毫克，5 毫莫耳)及 4-溴苯甲酸(1.51 克，7.5 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H)。

15 實例 83

3'-二甲基胺磺醯基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

- 使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (18 毫克，0.13 毫莫耳)及 3'-二甲基胺磺醯基-1,1'-二苯基-4-羧酸(D69) (45 毫克，0.15 毫莫耳)製備標題化合物之黃色油，MS (ES): MH^+ 432, M-H^+ 430。

實例 84

4-環己基-N-喹啉-7-基苄醯胺

- 使用實例 45 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (30 毫克，21 毫莫耳)及 4-環己基苯甲酸(51 毫克，0.25 毫莫耳)製

五、發明說明 (107)

備標題化合物之黃色固體, MS (ES): MH^+331 , $M-H^+329$ 。

實例 85

4-第三丁基-N-喹啉-7-基苄醯胺

使用實例 45 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (30 毫
5 克, 21 毫莫耳)及 4-第三丁基苯甲酸(45 毫克, 0.25 毫莫耳)
製備標題化合物之黃色固體, MS (ES): MH^+305 , $M-H^+303$ 。

實例 86

4-異丙基-N-喹啉-7-基苄醯胺

使用實例 45 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (30 毫
10 克, 21 毫莫耳)及 4-異丙基苯甲酸(41 毫克, 0.25 毫莫耳)製
備標題化合物之黃色固體, MS (ES): MH^+291 , $M-H^+289$ 。

實例 87

N-喹啉基-4-三氟甲基苄醯胺

使用實例 45 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (30 毫
15 克, 21 毫莫耳)及 4-三氟甲基苯甲酸(48 毫克, 0.25 毫莫耳)
製備標題化合物之黃色固體, MS (ES): MH^+317 , $M-H^+315$ 。

實例 88

9-酮基-9H-芴-2-羧酸喹啉-7-基醯胺

在 7-胺基喹啉(D55) (35 毫克, 24 毫莫耳)於 DCM (3 毫
20 升)之溶液中加入 9-酮基-9H-芴-2-羧酸(60 毫克, 0.27 毫莫
耳)、(3-二甲胺基丙基)乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(68 毫克,
0.36 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(5 毫克, 0.04 毫莫耳)並將
反應在室溫攪拌後在迴流攪拌直到經由 tlc 顯示完成, 冷卻
至室溫後, 將所得的沈澱物過濾, 得到標題化合物之灰色固

五、發明說明 (108)

體, MS (ES): MH^+351 , $M-H^+349$ 。

實例 89

2-甲基-N-喹啉-7-基-6-三氟甲基菸鹼醯胺

使用實例 45 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (30 毫
5 克, 21 毫莫耳)及 2-甲基-6-三氟甲基菸鹼酸(51 毫克, 0.25
毫莫耳)製備標題化合物之黃色固體, MS (ES): MH^+332 , $M-H^+330$ 。

實例 90

4-(3-吡啶基)-N-喹啉-7-基苄醯胺

10 使用實例 58 說明之步驟, 從 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺
(實例 82) (50 毫克, 0.15 毫莫耳)及 3-吡啶基硼酸(20 毫
克, 0.16 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體, 1H NMR
(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.89 (d, 1H), 8.87 (dd, 1H), 8.65
(m, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.09 (d,
15 2H), 7.96 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.45 (dd, 1H),
7.38 (dd, 1H)。

實例 91

4-(4-吡啶基)-N-喹啉-7-基苄醯胺

20 使用實例 58 說明之步驟, 從 4-溴-N-喹啉-7-基苄醯胺
(實例 82) (50 毫克, 0.15 毫莫耳)及 4-吡啶基硼酸(20 毫
克, 0.16 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體, 1H NMR
(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.89 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.70 (d,
2H), 8.33 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.07 (s, 1H),
7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H)。

五、發明說明 (109)

實例 92

(R)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)-N-喹啉-7-基六氫吡
 啉-1-羧醯胺

使用實例 79 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (60 毫
 5 克，0.417 毫莫耳)及(R)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-2-吡啶基)六
 氫吡啉(D22) (123 毫克，0.50 毫莫耳)製備標題化合物之無
 色油，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.92 (d, 1H), 8.66-
 8.69 (m, 2H), 8.50 (d, 2H), 8.27 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94
 (dd, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 4.55 (m, 1H),
 10 4.06 (d, 1H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.41 (d, 1H), 3.26 (dd, 1H),
 3.01-3.08 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), MS (ES): MH⁺416。

實例 93

2-甲氧基-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 58 說明之步驟，從 4-溴-3-甲氧基-N-喹啉-7-
 15 基苄醯胺(D69) (76 毫克，0.21 毫莫耳)及苯基硼酸(28 毫
 克，0.23 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體，MS (ES):
 MH⁺355, M-H⁺353。

實例 94

6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

20 將 6-氯-N-喹啉基菸鹼醯胺(D70) (50 毫克，0.18 毫莫
 耳)、4-甲基六氫吡啶(25 微升，0.21 毫莫耳)及碳酸鉀(73
 毫克，0.53 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)在 120°C 加熱過夜，再
 度加入 4-甲基六氫吡啶(11 微升，0.09 毫莫耳)必繼續加
 熱過夜，冷卻後，將反應混合物用 EtOAc 稀釋並用水

五、發明說明 (110)

清洗，然後經由 MgSO_4 乾燥，濃縮後得到粗產物，經由 SPE 管柱層析法純化，得到標題化合物之黃色固體，MS (ES): MH^+347 , M-H^+345 。

實例 95

5 2-甲基-N-喹啉-7-基-6-(2-噁嗪基)-菸鹼鹽胺

使用實例 45 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (7 毫克，0.05 毫莫耳)及 2-甲基-6-(2-噁嗪基)-菸鹼酸(10 毫克，0.05 毫莫耳)製備標題化合物之黃色固體， ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.82 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 10 7.85-8.0 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 2.70 (s, 3H)。

實例 96

6-六氫吡啶-1-基-N-喹啉-7-基菸鹼鹽胺

使用實例 94 說明之步驟，從 6-氯-N-喹啉菸鹼鹽胺(D70) 15 (50 毫克，0.18 毫莫耳)及六氫吡啶(30 微升，0.30 毫莫耳)製備標題化合物之黃色固體，MS (ES): MH^+333 , M-H^+331 。

實例 97

4-(4-氟苯基)-N-喹啉-7-基六氫吡啶-1-羧鹽胺

使用實例 47 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (30 毫克，0.21 毫莫耳)及 4-(4-氟苯基)六氫吡啶(37 毫克，0.21 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體，MS (ES): MH^+351 , M-H^+349 。

實例 98

(R)-2-甲基-4-(6-甲基-2-吡啶基)-N-喹啉-7-基六氫吡啶-1-

五、發明說明 (111)

羧醯胺

使用實例 47 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (30 毫克，0.21 毫莫耳)及(R)-2-甲基-4-(6-甲基-2-吡啶基)六氫吡
 5 咩(D99) (40 毫克，0.21 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固
 體，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.85 (dd, 1H), 8.09
 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.40 (dd,
 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.44 (d, 1H),
 4.41 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.49
 (ddd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.11 (ddd, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.37 (d,
 10 3H)。

實例 99

6-(4-氟苯基)-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (50 毫
 克，0.35 毫莫耳)及 6-(4-氟苯基)菸鹼酸(D24) (83 毫克，
 15 0.38 毫莫耳)製備標題化合物之乳色固體，¹H NMR (250MHz,
 CDCl₃) δ (ppm): 9.23 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H),
 8.26 (dd, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.85
 (dd, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.20 (t, 2H)。

實例 100

20 N-喹啉-7-基-6-(4-三氟甲基苯基)菸鹼醯胺

在 6-氯-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺(D70) (40 毫克，0.14 毫
 莫耳)於 DME (0.9 毫升)在氫氣壓下的溶液中加入 4-三氟甲
 基苯基硼酸(33 毫克，0.17 毫莫耳)、2 莫耳濃度碳酸鈉溶液
 (0.17 毫升)及肆(三苯基膦)鈦(0) (8 毫克，0.007 毫莫耳)，將

五、發明說明 (112)

反應在迴流加熱直到經由 tlc 顯示完成，然後冷卻至室溫並用 EtOAc 稀釋並經由 MgSO₄ 乾燥，在真空將溶劑蒸發並將所得的粗產物經由 SPE 管柱層析法純化，用 75% EtOAc/40-60°C 石油醚流洗，得到標題化合物之灰色固體，¹H NMR

- 5 (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.31 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.07 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H)。

實例 101

9H-芴-2-羧酸喹啉-7-基醯胺

- 10 使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (50 毫克，0.35 毫莫耳)及 9H-芴-2-羧酸(D71) (83 毫克，0.38 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體，MS (ES): MH⁺337, M-H⁺335。

實例 102

- 15 6-(4-氯苯基)-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

使用實例 100 說明之步驟，從 6-氯-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺(D70) (40 毫克，0.14 毫莫耳)及 4-氯苯基硼酸(27 毫克，0.17 毫莫耳)製備標題化合物之淡黃色固體，¹H NMR

- 20 (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.25 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.22 (br.d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H)。

實例 103

6-(3,4-二氟苯基)-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

使用實例 100 說明之步驟，從 6-氯-N-喹啉-7-基菸鹼醯

五、發明說明 (113)

胺(D70) (40 毫克, 0.14 毫莫耳)及 3,4-二氟苯基硼酸(27 毫克, 0.17 毫莫耳)製備標題化合物之乳色固體, ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.24 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.14 (br.d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.97

5 (ddd, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H)。

實例 104

4-(2-甲基吡啶-4-基)-N-喹啉-7-基苄醯胺

在 7-胺基喹啉(D55) (338 毫克, 0.26 毫莫耳)於 DCM (3 毫升)之溶液中加入 4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲酸(D72) (62 毫克, 0.29 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(74 毫克, 0.39 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(6 毫克, 0.05 毫莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌直到經由 tlc 顯示完成, 將所得的沈澱物過濾, 得到標題化合物之灰色固體, MS (ES): MH^+340 , M-H^+338 。

15 實例 105

6-(3-氟苯基)-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

使用實例 104 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (28 毫克, 0.19 毫莫耳)及 6-(3-氟苯基)菸鹼酸(D73) (50 毫克, 0.23 毫莫耳)製備標題化合物之黃色固體, MS (ES): MH^+344 ,
20 M-H^+342 。

實例 106

6-(2-氟苯基)-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

使用實例 104 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (28 毫克, 0.19 毫莫耳)及 6-(2-氟苯基)菸鹼酸(D74) (50 毫克,

五、發明說明 (114)

0.23 毫莫耳)製備標題化合物之黃色固體, MS (ES): MH^+344 , $M-H^+342$ 。

實例 107

N-喹啉-7-基-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧醯胺

- 5 將 1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸(D101) (100 毫克, 0.36 毫莫耳)在 60°C 於 1,2-二氯乙烷(3.5 毫升)中用草醯氯(63 微升, 0.72 毫莫耳)及觸媒 DMF 處理 0.75 小時, 冷卻至室溫後, 在真空將溶劑去除, 將殘留物溶解在 DCM (2 毫升), 加入三乙胺(30 微升, 0.2 毫莫耳)及 7-胺基喹啉(D55)
- 10 (27 毫克, 0.19 毫莫耳)並將反應在室溫攪拌直到經由 tlc 顯示完成, 將所得的沈澱物經由過濾收集, 得到標題化合物之灰色固體, MS (ES): MH^+401 , $M-H^+399$ 。

實例 108

2-甲基-6-苯基-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

- 15 使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (28 毫克, 0.19 毫莫耳)及 2-甲基-6-苯基菸鹼酸(D23) (50 毫克, 0.24 毫莫耳)製備標題化合物之黃色固體, MS (ES): MH^+340 , $M-H^+338$ 。

實例 109

- 20 6-(4-氟苯基)-2-甲基-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

使用實例 45 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (26 毫克, 0.18 毫莫耳)及 6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸(D24) (50 毫克, 0.22 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體, MS (ES): MH^+358 , $M-H^+356$ 。

五、發明說明 (115)

實例 110

N-喹啉-7-基-1-(6-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧醯胺

- 使用實例 107 說明之步驟，從 1-(6-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸(D102)(100 毫克，0.36 毫莫耳)及 7-胺基喹啉(D55) (27 毫克，0.19 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體，MS (ES): MH^+401 , $M-H^+399$ 。

實例 111

4'-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

- 10 使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (21 毫克，0.14 毫莫耳)及 4'-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-二苯基-4-羧酸(D77) (50 毫克，0.17 毫莫耳)製備標題化合物之橙色固體，MS (ES): MH^+417 , $M-H^+415$ 。

實例 112

- 15 2-(2-二甲胺基乙氧基)-4'-氟-N-喹啉-7-基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

- 使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (20 毫克，0.14 毫莫耳)及 2-(2-二甲胺基乙氧基)-4'-氟-1,1'-二苯基-4-羧酸(D79) (50 毫克，0.17 毫莫耳)製備標題化合物之黃色固體，MS (ES): MH^+430 , $M-H^+428$ 。

實例 113

N-(5-氯喹啉-7-基)-6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼醯胺

在 7-胺基-5-氯喹啉(D83) (50 毫克，0.28 毫莫耳)於 DCM (3 毫升)之溶液中加入 6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸(D24)

五、發明說明 (116)

(30 毫克, 0.13 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二
 亞胺鹽酸鹽(59 毫克, 0.31 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(17 毫
 克, 0.14 毫莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌, 然後在迴流
 攪拌直到經由 tlc 顯示完成, 將混合物用飽和的碳酸氫鈉水
 5 溶液清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 濃縮後得到粗產物, 經由
 SPE 管柱層析法純化, 得到標題化合物之灰色固體, ^1H
 NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H),
 8.29 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (br.s, 1H), 7.62
 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.18 (t, 2H), 2.84 (s, 3H)。

10 實例 114

4-(3-氯-2-吡啶基)-N-喹啉-7-基苄醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (25 毫
 克, 0.14 毫莫耳)及 4-(3-氯-2-吡啶基)苯甲酸(D84) (50 毫
 克, 0.17 毫莫耳)製備標題化合物之棕色固體, MS (ES):

15 $\text{MH}^+362/360$, $\text{M-H}^+360/358$ 。

實例 115

6-(4-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-N-喹啉-7-基菸鹼醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基喹啉(D55) (11 毫
 克, 0.076 毫莫耳)及 6-(4-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-菸鹼酸

20 (D86) (19 毫克, 0.073 毫莫耳)製備標題化合物之橙色固
 體, ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.40 (br.s, 1H),
 8.92 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.05-8.20 (m, 4H),
 7.85 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.20 (t, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.68 (s,
 3H)。

五、發明說明 (117)

實例 116

6-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(2-甲基喹啉-7-基)菸鹼鹽胺

- 使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基-2-甲基喹啉(D66) (20 毫克，0.13 毫莫耳)及 6-(4-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸(D24) (30 毫克，0.13 毫莫耳)製備標題化合物，然後用乙醚系 HCl 處理，轉化成 HCl 鹽之米黃色固體，¹H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 11.39 (br.s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.23 (dd, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.37 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

10 實例 117

6-(3-氟苯基)-2-甲基-N-喹啉-7-基菸鹼鹽胺

- 使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (28 毫克，0.20 毫莫耳)及 6-(3-氟苯基)-2-甲基菸鹼酸(D25) (50 毫克，0.33 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體，MS (ES):
- 15 MH^+358 , $M-H^+356$ 。

實例 118

6-(2,3-二氟苯基)-2-甲基-N-喹啉-7-基菸鹼鹽胺

- 使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (28 毫克，0.20 毫莫耳)及 6-(2,3-二氟苯基)-2-甲基菸鹼酸(D26) (54 毫克，0.33 毫莫耳)製備標題化合物之棕色固體，MS (ES): MH^+376 , $M-H^+374$ 。

實例 119

4-(2-甲基噻唑-4-基)-N-喹啉-7-基苄鹽胺

使用實例 56 說明之步驟，從 7-胺基喹啉(D55) (27 毫

五、發明說明 (118)

克, 0.19 毫莫耳)及 4-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲酸(D87) (50 毫克, 0.23 毫莫耳)製備標題化合物之固體, MS (ES): MH^+346 , $M-H^+344$ 。

實例 120

5 N-(4-甲基-2-酮基-1,2-二氫-噻啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基-4-甲基-1H-噻啉-2-酮(50 毫克, 0.29 毫莫耳)及 4-聯苯羧酸(68 毫克, 0.34 毫莫耳)製備標題化合物之乳色固體, 1H NMR (250MHz, DMSO) δ (ppm): 11.60 (br, 1H), 10.55 (br, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.43 (t, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)。

實例 121

N-(1,4-二甲基-2-酮基-1,2-二氫-噻啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

- 15 使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基-1,4-甲基-1H-噻啉-2-酮(D89) (64 毫克, 0.34 毫莫耳)及 4-聯苯羧酸(82 毫克, 0.41 毫莫耳)製備標題化合物之淡粉紅色固體, 1H NMR (250MHz, DMSO) δ (ppm): 10.58 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.53 (t, 2H), 7.42 (t, 1H), 6.44 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43 (d, 3H)。

實例 122

N-(2-酮基-1,2-二氫-噻啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基-1H-噻啉-2-酮(D89) (30 毫克, 0.19 毫莫耳)及 4-聯苯羧酸(44 毫克, 0.22 毫莫耳)

五、發明說明 (119)

製備標題化合物之灰色固體, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 11.80 (br, 1H), 10.58 (br, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 6.39 (d, 1H)。

5 實例 123

N-(2-酮基-1,2-二氫-喹啉-7-基)-6-苯基菸鹼醯胺

使用實例 56 說明之步驟, 從 7-胺基-1H-喹啉-2-酮(D89) (30 毫克, 0.19 毫莫耳)及 6-苯基菸鹼酸(D48) (45 毫克, 0.22 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體, ^1H NMR (400MHz,

10 DMSO) δ (ppm): 11.80 (br, 1H), 10.73 (br, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.18 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (m, 4H), 6.40 (dd, 1H)。

實例 124

N-(異喹啉-5-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

15 在 5-胺基異喹啉(72 毫克, 0.5 毫莫耳)於 DCM (3 毫升)之溶液中加入 4-聯苯羧酸(149 毫克, 0.75 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(143 毫克, 0.75 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(9 毫克, 0.08 毫莫耳)並將反應在室溫攪拌, 將混合物用 DCM 稀釋, 用 2 莫耳濃度氫氧化鈉溶
20 液清洗及 2 莫耳濃度氫氯酸造成白色固體沈澱, 將其過濾並在真空乾燥後得到標題化合物之 HCl 鹽, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 10.94 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.24 (m, 3H), 8.04 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 4.00 (br)。

五、發明說明 (120)

實例 125

N-(1-甲基異喹啉-5-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

在 1-甲基-5-胺基異喹啉(75 毫克, 0.47 毫莫耳)於 DCM (4 毫升)之溶液中加入 4-聯苯羧酸(141 毫克, 0.71 毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(135 毫克, 0.71 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(10 毫克, 0.08 毫莫耳)並將反應在 38°C 攪拌 3 天, 將混合物用 DCM 稀釋, 用飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 濃縮後得到粗產物, 將其用甲醇碾製, 經由過濾收集所得的沈澱物, 用乙醚清洗並在真空乾燥, 得到標題化合物之灰色固體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.48 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.21 (br, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.41 (t, 1H), 3.02 (s, 3H)。

實例 126

N-(異喹啉-5-基)-3'-甲基-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

在 4-溴-N-異喹啉-5-基苄醯胺(D94) (50 毫克, 0.153 毫莫耳)於甲苯(2 毫升)及乙醇(0.4 毫升)在氫氣壓下之溶液中加入 3-甲基苯基硼酸(21 毫克, 0.153 毫莫耳)、2 毫莫耳濃度碳酸鈉溶液(0.15 毫升)及肆(三苯基膦)鈀(0) (5 毫克, 0.05 毫莫耳), 將反應在迴流加熱 18 小時, 然後冷卻至室溫並用 EtOAc 稀釋, 將混合物用飽和的碳酸氫鈉水溶液及水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 濃縮後得到粗產物, 將其經由 SPE 管柱層析法純化, 用 50% EtOAc/40-60°C 石油醚清洗, 得到標題化合物之灰色固體, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.32

五、發明說明 (121)

(s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.22 (br, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 2.47 (s, 3H)。

實例 127

5 N-(異喹啉-8-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 56 說明之步驟，從 8-胺基異喹啉(D95) (85 毫克，0.59 毫莫耳)及 4-聯苯羧酸(177 毫克，0.89 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.48 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.42 (br.s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.68-7.76 (m, 5H), 7.51 (t, 2H), 7.43 (t, 1H)。

實例 128

15 N-(異喹啉-7-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

在 7-胺基異喹啉(D96) (88 毫克，0.61 毫莫耳)於 DCM (4 毫升)之溶液中加入 4-聯苯羧酸(145 毫克，0.73 毫莫耳)及 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(140 毫克，0.73 毫莫耳)並將反應在環境溫度攪拌過夜，將反應混合物過濾後得到標題化合物之白色固體，將過濾液用 DCM 稀釋，用 2 莫耳濃度氫氧化鈉溶液清洗，經由 MgSO₄ 乾燥，在真空濃縮後得到粗產物，將其經由矽膠 SPE 層析法純化，用 EtOAc/60-80°C 石油醚梯度清洗，得到其他的標題化合物，將其與從過濾所得的樣本結合，將其溶解在乙醇並用乙醚系 HCl 處理，收集所得的沈澱物，得到標題化合物之 HCl 鹽之白色固體，¹H NMR (250MHz, DMSO) δ (ppm): 9.80

五、發明說明 (122)

(s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.45 (t, 1H)。

實例 129

5 N-(異喹啉-6-基)-1,1'-二苯基-4-羧醯胺

使用實例 56 說明之步驟，從 6-胺基異喹啉(D97) (37 毫克, 0.25 毫莫耳)及 4-聯苯羧酸(75 毫克, 0.38 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.20 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.09 (br.s, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 7.65-7.70 (m, 4H), 7.50 (t, 2H), 7.43 (t, 1H)。

實例 130

N-異喹啉-5-基-1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-羧醯胺

- 15 使用實例 107 說明之步驟，從 1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-六氫吡啶-4-羧酸(D101) (100 毫克, 0.36 毫莫耳)及 5-胺基異喹啉(27 毫克, 0.19 毫莫耳)製備標題化合物之灰色固體，MS (ES): MH⁺401, M-H⁺399。

實例 131

- 20 6-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)菸鹼醯胺

使用實例 38 說明之步驟，從 7-胺基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D5) (73 毫克, 0.30 毫莫耳)及 2-甲基-6-(2,4-二氟苯基)菸鹼酸(D106) (82 毫克, 0.33 毫莫耳)製備標題化合物，然後轉化成 HCl 鹽之灰色固體，¹H NMR

五、發明說明 (123)

(400MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8.46 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.93-8.01 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.18 (m, 2H)。

實例 132

5 6-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)菸鹼鹽胺

使用實例 38 說明之步驟，從 7-胺基-1-三氟乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉(D5) (73 毫克，0.30 毫莫耳)及 2-甲基-6-(3,4-二氟苯基)菸鹼酸(D108) (82 毫克，0.33 毫莫耳)製備標題化合物，然後轉化成 HCl 鹽之淺黃色固體，¹H NMR

10 (400MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 8.23 (dd, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.02 (m, 2H)。

實例 133

N-喹啉-6-基-1,1'-二苯基-4-羧鹽胺

15 使用實例 56 說明之步驟，從 6-胺基喹啉(72 毫克，0.75 毫莫耳)及 4-聯苯羧酸(149 毫克，0.75 毫莫耳)製備標題化合物之白色固體，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.22 (d, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 7.72 (dd, 20 1H), 7.52 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H)。

藥理數據

(a) 試管內試驗

如上所述，本發明化合物是香草素受體(VR1)拮抗劑且因此具有重要的藥學性質，香草素受體(VR1)拮抗

五、發明說明 (124)

劑活性可經由對於任何特定化合物使用的傳統方法證實及證明，例如揭示在標準參考書籍例如 D. Le Bars, M. Gozarin and S. W. Cadden, Pharmacological Reviews, 2001, 53(4), 597-652 或本文提到的其他書籍。

- 5 用於本發明化合物之檢視是根據以 FLIOR 為基準之鈣測試法，類似於 Smart et al. (British Journal of Pharmacology, 2000, 129, 227-230)之揭示，在 25,000 個細胞/槽(96 槽培養皿)下將穩定表達人類 VR1 之轉染的星形細胞瘤之 1321N1 細胞植入 FLIPR 培養皿並培養過夜。
- 10

- 隨後在室溫及黑暗中將細胞填入含 4 微莫耳濃度 Fluo-3 AM (Molecular Probes)的介質歷經 2 小時，將培養皿用含 1.5 毫莫耳濃度鈣無丙磺舒之 Tyrode 清洗 4 次，在室溫下用化合物或緩衝劑對照組預先培養細胞，
- 15 然後在細胞中加入番椒素(Sigma)，加入番椒素後與無化合物的緩衝液對照組比較，對人類 VR1 有拮抗活性之化合物經由測量螢光偵測之差異而證實，據此，例如在緩衝劑對照組中，番椒素添加導致產生螢光之細胞內鈣濃度增加，具有拮抗活性之化合物阻止番椒素結合至
- 20 受體，沒有訊號且因此不會增加細胞內鈣水準且因而有較低的螢光，使用 Cheng-Prusoff 公式從 IC_{50} 值產生 pKb 值。

 經由上述方法測試之全部化合物其 $pK_b > 6$ ，較佳的化合物其 $pK_b > 7.0$ 。

五、發明說明 (125)

(b)在天竺鼠中 FCA-引發的痛覺過敏

將 100 微升之 1 毫克/毫升 FCA 在足底內注射進入
4 組八隻雄性 Dunkin Hartley 天竺鼠(批號：6282434，
平均體重 340 克)之左爪，經 24 小時後，在 0 (媒劑)、
5 3、10、30 毫克/公斤 1% 甲基纖維素媒劑下口服用藥化
合物，給藥體積是 2 毫升/公斤且給藥直接進入胃內，
將甲基纖維素逐漸加入化合物進入搗錘及研鉢內並一起
研磨。

在 FCA 用藥前(naïve 讀值)、FCA 用藥後但是在藥
10 劑用藥前(給藥前讀值)及藥劑用藥後 1 小時得到機械痛
覺過敏之行為讀值，使用的讀值是爪壓力(Randall-
Sellito)且終點是爪抽出，爪壓力設備也有一個銀盤放在
點上使得在 2 個因子下增加標記。

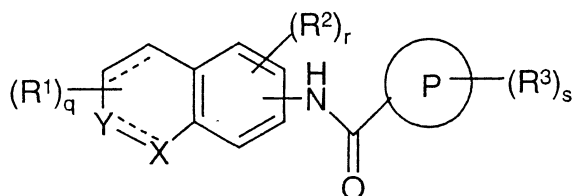
根據上述模式(a)在試管內 $pK_b > 7.0$ 之化合物在此模
15 式中測試且顯示具有活性。

四、中文發明摘要（發明之名稱：

新穎化合物

)

本發明係關於式(I)之部份化合物，



(I)

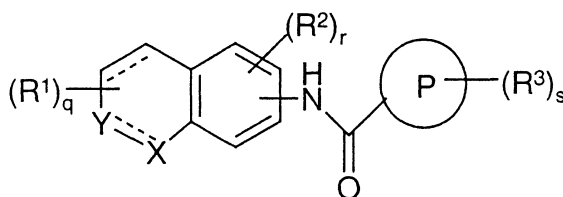
其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、P、X、Y、q、r 及 s 是根據在發明說明中之定義，此化合物之製法，含此化合物之醫藥組成物及此化合物在醫學中的用途。

英文發明摘要（發明之名稱：

NOVEL COMPOUNDS

)

Certain compounds of formula (I),

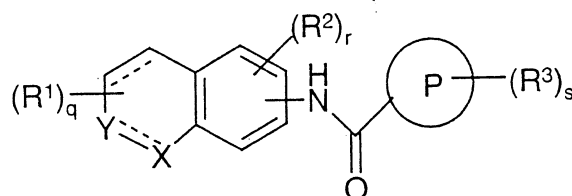


(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , P, X, Y, q, r and s are as defined in the specification, a process for preparing such compounds, a pharmaceutical composition comprising such compounds and the use of such compounds in medicine.

六、申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物：



(I)

或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中

P 是選自苯基、雜芳基或雜環基；

- 10 R^1 及 R^2 是獨立地選自鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、芳烷基、芳烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、-CN、-NO₂、-OH、=O、-OCF₃、-CF₃、-NR⁴R⁵、-S(O)_mR⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R⁶、-OS(O)₂CF₃、-O(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)CF₃、-C(O)烷基、-C(O)環烷基、-C(O)芳烷基、-C(O)Ar、-C(O)(CH₂)_nOR⁶、-C(O)(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)烷氧基、-C(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_nC(O)烷氧基、-(CH₂)_nOC(O)R⁶、-O(CH₂)_nOR⁶、-(CH₂)_nOR⁶、-(CH₂)_nR⁴R⁵、-(CH₂)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_nN(R⁴)C(O)R⁶、-(CH₂)_nS(O)₂NR⁴R⁵、-(CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-ZAr、-(CH₂)_nS(O)₂R⁶、-(OCH₂)_nS(O)₂R⁶、-N(R⁴)S(O)₂R⁶、-N(R⁴)C(O)R⁶、-(CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-(CH₂)_nN(R⁴)C(O)R⁶ 或 -(CH₂)_nC(O)烷基；

 R^3 是選自烷基、烷氧基、-CF₃、鹵基、-O(CH₂)_nOR⁶、-

六、申請專利範圍

- O(CH₂)_nNR⁴R⁵、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、噻吩基、咪唑基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、三唑基、氫茛基、咪唑基、呋唑基、噻唑基、呋二唑基、異噻唑基、異呋唑基或噻二唑基；其中該烷基、烷氧基、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、噻吩基、咪唑基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、三唑基、氫茛基、咪唑基、呋唑基、噻唑基、呋二唑基、異噻唑基、異呋唑基及噻二唑基可視需要經一或多個相同或不同選自 R² 之基取代；
- R⁴ 及 R⁵ 可相同或不同且代表 -H 或烷基或 R⁴ 及 R⁵ 一起與和其連接之氮原子形成雜環基環；
- R⁶ 是 -H、烷基或芳基；
- R⁷ 是 -H、烷基或芳基；
- R⁸ 是選自 -H、烷基、羥烷基、環烷基、芳烷基、烷氧基烷基、環烷基烷基、雜環烷基、-S(O)_mR⁶、-C(O)CF₃、-C(O)烷基、-C(O)環烷基、-C(O)芳烷基、-C(O)Ar、-C(O)(CH₂)_nOR⁶、-C(O)(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)烷氧基、-C(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_nC(O)烷氧基、-(CH₂)_nOC(O)R⁶、-(CH₂)_nOR⁶、-(CH₂)_nR⁴R⁵、-(CH₂)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CH₂)_nN(R⁴)C(O)R⁶、-(CH₂)_nS(O)₂NR⁴R⁵、-(CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-(CH₂)_nS(O)₂R⁶、-(CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-

六、申請專利範圍

$(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$ 烷基；或其中 X 是 NR^8 且 Y 是 $\text{C}(\text{R}^9)_2$ ， R^8 可結合 R^1 而形成苯並奎寧環基；

R^9 是 $-\text{H}$ 或 R^1 ；

5 Ar 是芳基或雜芳基，其各可視需要經 R^2 取代；

Z 是一個鍵、O、S、 NR^7 或 CH_2 ；

m 是 0、1 或 2；

n 是從 1 至 6 之整數值；

q 及 r 是獨立地選自 0、1、2 或 3；

10 s 是 0、1、2 或 3；且

X 及 Y 是選自下列組合：

X	Y
N	CR^9
NR^8	$\text{C}(\text{R}^9)_2$
CR^9	N
$\text{C}(\text{R}^9)_2$	NR^8

條件是該式(I)化合物不是選自下列之化合物：

N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1,2,3,4-四氫-7-喹啉基}-4-聯苯羧醯胺；

15 N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1-甲醯基-1,2,3,4-四氫-7-喹啉基}-4-聯苯羧醯胺；

N-{1-乙醯基-3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1,2,3,4-四氫-7-喹啉基}-4-聯苯羧醯胺；

N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1-甲基磺醯基-1,2,3,4-四氫-

六、申請專利範圍

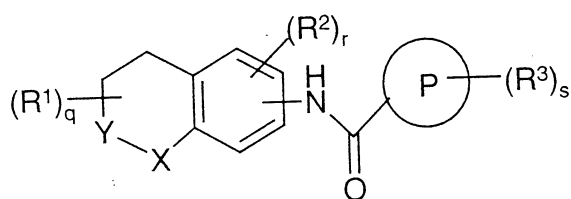
- 7-喹啉基}-4-聯苯羧醯胺；
- 5-胺基-N-異喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺；
- 5-甲基-N-喹啉-8-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺；
- 5 5-甲基-N-異喹啉-7-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺；
- 5-甲基-N-異喹啉-3-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺；
- 10 N-異喹啉-5-基-5-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺；
- 5-甲基-N-喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺；
- 1- (3-氯苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯
- 15 胺；
- N-異喹啉-5-基-1-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺；
- 1-(3-氟苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯
- 胺；
- 20 1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺；
- 5-甲基-N-(3-甲基異喹啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-羧醯胺；及
- 5-甲基-N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯

六、申請專利範圍

基]-1H-吡唑-3-羧醯胺。

2.根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其具有式(IA)

5



(IA)

- 10 或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，
其中 P 是選自苯基、雜芳基或雜環基；
R¹ 及 R² 是獨立地選自鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、
芳烷基、芳烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、-
CN、-NO₂、-OH、=O、-OCF₃、-CF₃、-NR⁴R⁵、-
15 S(O)_mR⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R⁶、-OS(O)₂CF₃、-
O(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)CF₃、-C(O)烷基、-C(O)環烷基、-
C(O)芳烷基、-C(O)Ar、-C(O)(CH₂)_nOR⁶、-
C(O)(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)烷氧基、-C(O)NR⁴R⁵、-
(CH₂)_nC(O)烷氧基、-(CH₂)_nOC(O)R⁶、-O(CH₂)_nOR⁶、-
20 (CH₂)_nOR⁶、-(CH₂)_nR⁴R⁵、-(CH₂)_nC(O)NR⁴R⁵、-
(CH₂)_nN(R⁴)C(O)R⁶、-(CH₂)_nS(O)₂NR⁴R⁵、-
(CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-ZAr、-(CH₂)_nS(O)₂R⁶、-
(OCH₂)_nS(O)₂R⁶、-N(R⁴)S(O)₂R⁶、-N(R⁴)C(O)R⁶、-
(CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-(CH₂)_nN(R⁴)C(O)R⁶ 或 -(CH₂)_nC(O)

六、申請專利範圍

烷基；

- R^3 是選自烷基、 $-CF_3$ 、鹵基、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、嗒嗪基、噻噁基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、三唑基、氫茛基、咪唑基、嘮唑基、噻唑基、嘮二唑基、異噻唑基、異嘮唑基或噻二唑基；其中該烷基、烷氧基、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、嗒嗪基、噻噁基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、三唑基、氫茛基、咪唑基、嘮唑基、噻唑基、嘮二唑基、異噻唑基、異嘮唑基及噻二唑基可視需要經一或多個相同或不同選自 R^2 之基取代；

R^4 及 R^5 可相同或不同且代表 $-H$ 或烷基或 R^4 及 R^5 一起與和其連接之氮原子形成雜環基環；

- 15 R^6 是 $-H$ 、烷基或芳基；

R^7 是 $-H$ 、烷基或芳基；

R^8 是選自 $-H$ 、烷基、羧烷基、環烷基、芳烷基、烷氧基烷基、環烷基烷基、雜環烷基、 $-S(O)_mR^6$ 、-

- 20 $C(O)CF_3$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 環烷基、 $-C(O)$ 芳烷基、 $-C(O)Ar$ 、 $-C(O)(CH_2)_nOR^6$ 、 $-C(O)(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-C(O)$ 烷氧基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)$ 烷氧基、 $-(CH_2)_nOC(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nOR^6$ 、 $-(CH_2)_nR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_nN(R^4)S(O)_2R^6$ 、-

六、申請專利範圍

$(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$ 烷基；或其中 X 是
 NR^8 且 Y 是 $\text{C}(\text{R}^9)_2$ ， R^8 可結合 R^1 而形成苯並奎寧環
 基；

5 R^9 是 -H 或 R^1 ；

Ar 是芳基或雜芳基，其各可視需要經 R^2 取代；

Z 是一個鍵、O、S、 NR^7 或 CH_2 ；

m 是 0、1 或 2；

n 是從 1 至 6 之整數值；

10 q 及 r 是獨立地選自 0、1、2 或 3；

s 是 0、1、2 或 3；且

X 是 $\text{C}(\text{R}^9)_2$ 且 Y 是 NR^8 或 X 是 NR^8 且 Y 是 $\text{C}(\text{R}^9)_2$ ；

條件是該式(IA)化合物不是選自下列之化合物：

N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1,2,3,4-四氫-7-喹啉基}-4-

15 聯苯羧醯胺；

N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1-甲醯基-1,2,3,4-四氫-7-喹
 啉基}-4-聯苯羧醯胺；

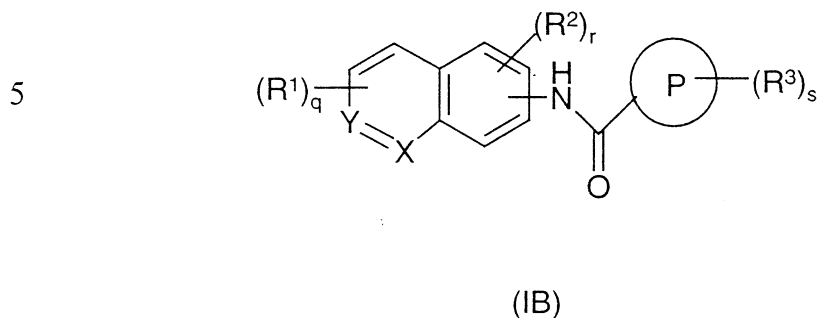
N-{1-乙醯基-3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1,2,3,4-四氫-7-喹
 啉基}-4-聯苯羧醯胺；

20 N-{3-[(N,N-二甲胺基)甲基]-1-甲基磺醯基-1,2,3,4-四氫-
 7-喹啉基}-4-聯苯羧醯胺；及

5-甲基-N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯
 基]-1H-吡唑-3-羧醯胺。

六、申請專利範圍

3. 一種式(IB)之根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物,



10 或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物,

其中 P 是選自苯基、雜芳基或雜環基;

R¹ 及 R² 是獨立地選自鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、芳烷基、芳烷氧基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、-

CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-CF₃、-NR⁴R⁵、-S(O)_mR⁶、-

15 S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R⁶、-OS(O)₂CF₃、-

O(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)CF₃、-C(O)烷基、-C(O)環烷基、-

C(O)芳烷基、-C(O)Ar、-C(O)(CH₂)_nOR⁶、-

C(O)(CH₂)_nNR⁴R⁵、-C(O)烷氧基、-C(O)NR⁴R⁵、-

(CH₂)_nC(O)烷氧基、-(CH₂)_nOC(O)R⁶、-(CH₂)_nOR⁶、-

20 (CH₂)_nR⁴R⁵、-(CH₂)_nC(O)NR⁴R⁵、-

(CH₂)_nN(R⁴)C(O)R⁶、-(CH₂)_nS(O)₂NR⁴R⁵、-

(CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-ZAr、-(CH₂)_nS(O)₂R⁶、-

(OCH₂)_nS(O)₂R⁶、-N(R⁴)S(O)₂R⁶、-N(R⁴)C(O)R⁶、-

(CH₂)_nN(R⁴)S(O)₂R⁶、-(CH₂)_nN(R⁴)C(O)R⁶ 或 -(CH₂)_nC(O)

六、申請專利範圍

烷基；

- R^3 是選自鹵基、 $-CF_3$ 、烷基、烷氧基、 $-O(CH_2)_nOR^6$ 、 $-O(CH_2)_nNR^4R^5$ 、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫
- 5 吡啶基、嗒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、嘧唑基、噻唑基、嘧二唑基、異噻唑基、異嘧唑基或噻二唑基；其中該烷基、烷氧基、苯基、環己基、苯並[1,3]二氧茂基、嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、嗒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、嘧
- 10 噻基、噻唑基、嘧二唑基、異噻唑基、異嘧唑基及噻二唑基可視需要經一或多個相同或不同選自 R^2 之基取代；

- R^4 及 R^5 可相同或不同且代表 $-H$ 或烷基或 R^4 及 R^5 一起
- 15 與和其連接之氮原子形成雜環基環；

R^6 是 $-H$ 、烷基或芳基；

R^7 是 $-H$ 、烷基或芳基；

Ar 是芳基或雜芳基，其各可視需要經 R^2 取代；

X 及 Y 是選自 CR^9 及 N，條件是 X 及 Y 不同；

- 20 Z 是一個鍵、O、S、 NR^7 或 CH_2 ；

m 是 0、1 或 2；

n 是從 1 至 6 之整數；

q 及 r 是獨立地選自 0、1、2 或 3；且

s 是 0、1、2 或 3；

六、申請專利範圍

條件是該式(IB)化合物不是選自下列之化合物：

- 5-胺基-N-異喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 5-甲基-N-喹啉-8-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 5-甲基-N-異喹啉-7-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 5-甲基-N-異喹啉-3-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 10 N-異喹啉-5-基-5-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 5-甲基-N-喹啉-5-基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 1-(3-氯苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 15 N-異喹啉-5-基-1-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 1-(3-氟苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 20 1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-N-異喹啉-5-基-5-甲基-1H-吡啶-3-羧醯胺；
- 5-甲基-N-(3-甲基異喹啉-5-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-羧醯胺；及
- N-[3-[2-(二乙胺基)乙基]-1,2-二氫-4-甲基-2-酮基-7-喹啉

六、申請專利範圍

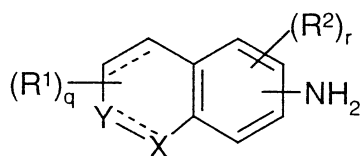
基]-4-苯基-1-六氫吡啶羧醯胺。

4.根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，實質上是前述關於任何一個實例。

5.一種用於製備式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物之方法，該方法包括：

(a)使式(II)化合物：

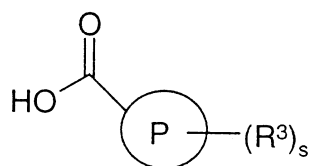
10



(II)

其中 R^1 、 R^2 、 q 、 r 、 X 及 Y 是根據在式(I)中的定義，與式(III)化合物反應：

15



(III)

其中 P 、 R^3 及 s 是根據在式(I)中的定義，且隨後視需要進行一或多個下列反應：

(i)將式(I)化合物轉化成另一種式(I)化合物；

(ii)去除任何保護基；

(iii)製備如此形成的化合物之鹽或溶劑化物。

6.根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可

六、申請專利範圍

接受的鹽或溶劑化物，其係作為活性醫療物質使用。

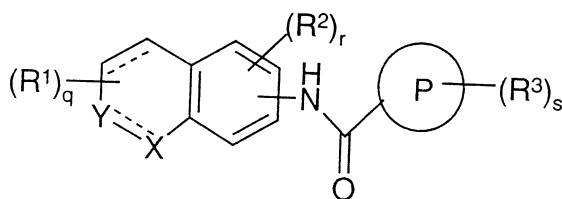
- 7.一種在包括人類之哺乳動物中用於治療或預防其中受益於拮抗香草素(VR1)受體的病症之方法，該方法包括將有效醫療量根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物用藥至對其有需要之哺乳動物。
- 8.一種根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物之用途，其係製造用於治療或預防其中受益於拮抗香草素(VR1)受體的病症之藥劑。
- 9.一種醫藥組成物，其含根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，及其藥學上可接受的載劑或賦形劑。

(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)