

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96126658 C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)

※申請日期：96.7.20 ※IPC 分類：C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

N-(胺基雜芳基)1H-吲哚-2-甲醯胺衍生物，其製備方法及其醫療用途

N-(AMINOHETEROARYL)-1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDE

DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE  
THEREOF

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 勞倫特 杜波斯  
DUBOIS, LAURENT
2. 亞尼克 艾維儂  
EVANNO, YANNICK
3. 安德瑞 瑪蘭達  
MALANDA, ANDRÉ
4. 大衛 麥區尼克  
MACHNIK, DAVID
5. 凱瑟琳 吉爾  
GILLE, CATHERINE

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 法國 FRANCE
3. 法國 FRANCE
4. 法國 FRANCE
5. 法國 FRANCE

#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2006年07月31日；0606988

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於對 TRPV1(或 VR1)型受體展現活體外及活體內拮抗劑活性之衍生自 *N*-(胺基雜芳基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺之化合物。

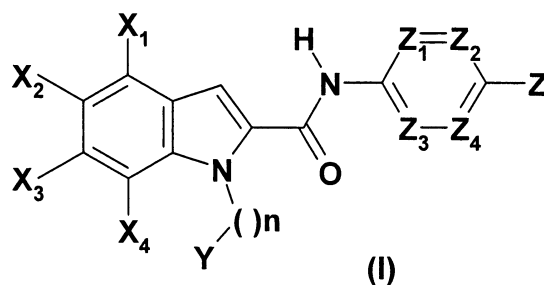
### 【發明內容】

本發明之第一標的係關於對應於下式(I)之化合物。

本發明之另一標的係關於製備式(I)化合物之方法。

本發明之另一標的係關於式(I)化合物尤其於藥物或醫藥組合物中之用途。

本發明之化合物對應於式(I)：



其中：

$X_1$  為氫原子或鹵素原子，或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $C_1$ - $C_6$  硫烷基、 $-S(O)-C_1-C_6$  烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$  烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷氧基、硝基或氰基；

$X_2$  為氫原子或鹵素原子，或  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_7$  環烷基、 $C_3-C_7$  環烷基- $C_1-C_3$  伸烷基、 $C_1-C_6$  氟烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_3-C_7$  環烷氧基、 $C_3-C_7$  環烷基- $C_1-C_6$  伸烷基-O-、 $C_1-C_6$  氟烷氧基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $C_1-C_6$  硫烷基、 $-S(O)-C_1-C_6$  烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$  烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、芳基- $C_1-C_6$  伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及該雜芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_7$  環烷基、 $C_3-C_7$  環烷基- $C_1-C_3$  伸烷基、 $C_1-C_6$  氟烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  氟烷氧基、硝基或氰基；

$X_3$  及  $X_4$  彼此獨立地為氫原子或鹵素原子，或  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_7$  環烷基、 $C_3-C_7$  環烷基- $C_1-C_3$  伸烷基、 $C_1-C_6$  氟烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_3-C_7$  環烷氧基、 $C_3-C_7$  環烷基- $C_1-C_6$  伸烷基-O-、 $C_1-C_6$  氟烷氧基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $NR_1R_2$ 、 $C_1-C_6$  硫烷基、 $-S(O)-C_1-C_6$  烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$  烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、芳基- $C_1-C_6$  伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及該雜芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_7$  環烷基、 $C_3-C_7$  環烷基- $C_1-C_3$  伸烷基、 $C_1-C_6$  氟烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  氟烷氧基、硝基或氰基；

$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$  及  $Z_4$  彼此獨立地為氮原子或  $C(R_6)$  基團，至少一者對應於氮原子且至少一者對應於  $C(R_6)$  基團；當相對於該參考氮位於 2 位或 4 位之碳原子經側氧基或硫基取代時，該環中所存在之定義為 1 位氮之氮原子或氮

原子中之一者視情況經 $R_7$ 取代；

$n$ 等於0、1、2或3；

$Y$ 為視情況經一或多個選自以下基團之基團取代之芳基或雜芳基：鹵素原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $NR_1R_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ 硫烷基、硫醇、 $-S(O)-C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-C_1$ - $C_6$ 烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基或芳基，該芳基或該芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、硝基或氰基；

$Z$ 為下式之經由氮原子連接之環胺：



其中 $A$ 為視情況經一或兩個基團 $R_8$ 取代之 $C_1$ - $C_7$ 伸烷基；

$B$ 為視情況經一或兩個基團 $R_9$ 取代之 $C_1$ - $C_7$ 伸烷基；

$L$ 為一鍵或硫原子、氧原子或氮原子；該氮原子視情況經基團 $R_{10}$ 或 $R_{11}$ 取代；

環胺 $Z$ 之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 $R_{12}$ 取代；

$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立地為氫原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基、芳基

或雜芳基；或 $R_1$ 及 $R_2$ 連同攜帶其之氮原子一起形成吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、氮呋基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌嗪基或高哌嗪基，該基團視情況經 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基、芳基或雜芳基取代；

$R_3$ 及 $R_4$ 彼此獨立地為氮原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基、芳基或雜芳基；

$R_5$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基、芳基或雜芳基；

$R_6$ 為氮原子或鹵素原子，或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 硫烷基、-S(O)- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-S(O)<sub>2</sub>- $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基、雜芳基、羥基、硫醇、側氧基或硫基；

$R_7$ 為氮原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、芳基、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基或雜芳基；

$R_8$ 、 $R_9$ 及 $R_{10}$ 係經定義以使得：

兩個基團 $R_8$ 可一起形成一鍵或 $C_1$ - $C_6$ 伸烷基；

兩個基團 $R_9$ 可一起形成一鍵或 $C_1$ - $C_6$ 伸烷基；

$R_8$ 及 $R_9$ 可一起形成一鍵或 $C_1$ - $C_6$ 伸烷基；

$R_8$ 及 $R_{10}$ 可一起形成一鍵或 $C_1$ - $C_6$ 伸烷基；

$R_9$ 及 $R_{10}$ 可一起形成一鍵或 $C_1-C_6$ 伸烷基；

$R_{11}$ 為氫原子或 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_3$ 伸烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_3-C_7$ 環烷氧基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_6$ 伸烷基-O-、 $C_1-C_6$ 氟烷氧基、羥基、 $COOR_5$ 、 $C(O)NR_1R_2$ 、芳基- $C_1-C_6$ 伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及該雜芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_3$ 伸烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_3-C_7$ 環烷氧基、 $C_1-C_6$ 氟烷氧基、硝基或氰基；

$R_{12}$ 為氟原子、視情況經基團 $R_{13}$ 取代之 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_3$ 伸烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基或 $C_1-C_6$ 環烷-1,1-二基、氮原子上視情況經基團 $R_{11}$ 取代之 $C_3-C_7$ -雜環烷-1,1-二基，或 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_3-C_7$ 環烷氧基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_6$ 伸烷基-O-、 $C_1-C_6$ 氟烷氧基、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$ 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、羥基、硫醇、側氧基、硫基、芳基- $C_1-C_6$ 伸烷基或芳基，該芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_3$ 伸烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_3-C_7$ 環烷氧基、 $C_1-C_6$ 氟烷氧基、硝基或氰基；

$R_{13}$ 為 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_3-C_7$ 環烷氧基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_6$ 伸烷基-O-、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$ 或羥基。

在式(I)化合物中，氮原子可為氧化形式(N-氧化物)。

在式(I)化合物中，硫原子可為氧化形式(S(O)或S(O)<sub>2</sub>)。

在胺Z之非限制性實例中，可提及氮丙啶、吡丁啶、吡咯啶、哌啶、氮呋、嗎啉、硫嗎啉、哌嗪、高哌嗪、氮雜雙環[3.3.0]辛烷、八氫呋喃并吡咯、八氫吡咯并吡咯、八氫吡啶、八氫異吡啶、八氫吡啶并吡啶、十氫喹啉、十氫異喹啉、十氫噻啶、八氫吡啶并吡嗪、氮雜雙環[3.1.0]己烷、氮雜雙環[3.2.0]庚烷、氮雜雙環[3.1.1]庚烷、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷、氮雜雙環[3.2.1]辛烷、二氮雜雙環[3.2.1]辛烷及氮雜雙環[3.3.1]壬烷。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第一亞組化合物係由以下化合物組成：其中X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及X<sub>4</sub>係彼此獨立地選自氫原子或鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>硫烷基或-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第二亞組化合物係由以下化合物組成：其中X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及X<sub>4</sub>係彼此獨立地選自氫原子或鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第三亞組化合物係由以下化合物組成：其中X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及X<sub>4</sub>係彼此獨立地選自氫原子、氟原子或氯原子或甲基、乙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、硫甲基或-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基團。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第四亞組化合物係由以下化合物組成：其中

X<sub>1</sub>為氫原子或鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

X<sub>2</sub>為氫原子或鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基或

-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

X<sub>3</sub>及X<sub>4</sub>彼此獨立地為氫原子或鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>硫烷基；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>彼此獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第五亞組化合物係由以下化合物組成：其中

X<sub>1</sub>為氫原子、氟原子或氯原子或甲基；

X<sub>2</sub>為氫原子、氟原子或氯原子，或甲基、異丙基、第三丁基、三氟甲基或-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基團；

X<sub>3</sub>及X<sub>4</sub>彼此獨立地為氫原子、氟原子或氯原子，或甲基、乙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、-O-異丙基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>或硫甲基；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>彼此獨立地為甲基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第六亞組化合物係由以下化合物組成：其中Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>及Z<sub>4</sub>彼此獨立地為氮原子或C(R<sub>6</sub>)基團，Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>及Z<sub>4</sub>中之至少兩者對應於C(R<sub>6</sub>)基團；當相對於該參考氮位於2位或4位之碳原子經側氧基或硫基取代時，該環中所存在之定義為1位氮之氮原子或氮原子中之一者視情況經R<sub>7</sub>取代；R<sub>6</sub>及R<sub>7</sub>係如式(I)中所定義。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第七亞組化合物係由以下化合物組成：其中Z<sub>1</sub>及Z<sub>3</sub>為C(R<sub>6</sub>)基團且Z<sub>2</sub>及Z<sub>4</sub>為氮原子；R<sub>6</sub>係如式(I)中所定義。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第八亞組化合物係

由以下化合物組成：其中 $Z_1$ 及 $Z_3$ 為 $C(R_6)$ 基團且 $Z_2$ 及 $Z_4$ 為氮原子； $R_6$ 對應於氫原子。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第九亞組化合物係由以下化合物組成：其中 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 及 $Z_4$ 彼此獨立地為氮原子或 $C(R_6)$ 基團，一者對應於氮原子且其他對應於 $C(R_6)$ 基團；當相對於該參考氮位於2位或4位之碳原子經側氧基或硫基取代時，該環中所存在之定義為1位氮之氮原子視情況經 $R_7$ 取代； $R_6$ 及 $R_7$ 係如式(I)中所定義。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十亞組化合物係由以下化合物組成：其中 $Z_4$ 為氮原子且 $Z_1$ 、 $Z_2$ 及 $Z_3$ 彼此獨立地為 $C(R_6)$ 基團；當相對於該參考氮位於2位或4位之碳原子經側氧基或硫基取代時，該環中所存在之定義為1位氮之氮原子視情況經 $R_7$ 取代； $R_6$ 及 $R_7$ 係如式(I)中所定義。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十一亞組化合物係由以下化合物組成：其中 $Z_4$ 為氮原子且 $Z_1$ 、 $Z_2$ 及 $Z_3$ 彼此獨立地為 $C(R_6)$ 基團； $R_6$ 為氫原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十二亞組化合物係由以下化合物組成：其中 $Z_4$ 為氮原子且 $Z_1$ 、 $Z_2$ 及 $Z_3$ 彼此獨立地為 $C(R_6)$ 基團； $R_6$ 為氫原子或甲基、三氟甲基或甲氧基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十三亞組化合物係由以下化合物組成：其中 $n$ 等於1。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十四亞組化合物

係由以下化合物組成：其中Y為視情況經一或多個選自鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基團之基團取代之芳基或雜芳基；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>連同攜帶其之氮原子一起形成吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、氮呋基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌嗪基或高哌嗪基，該基團視情況經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>伸烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基、芳基或雜芳基取代。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十五亞組化合物係由以下化合物組成：其中Y為苯基或吡啶基，該苯基視情況經選自氟原子或甲基或NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基團之基團取代；

R<sub>1</sub>與R<sub>2</sub>連同攜帶其之氮原子一起形成吡咯啉基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十六亞組化合物係由以下化合物組成：其中

Z為下式之經由氮原子連接之環胺：



其中A為視情況經一或兩個基團R<sub>8</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基；

B為視情況經一或兩個基團R<sub>9</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基；

L為一鍵或氧原子；

環胺Z之氮原子可能為N-氧化物形式；

環胺Z之碳原子視情況經基團R<sub>12</sub>取代；

R<sub>8</sub>及R<sub>9</sub>係經定義以使得：

兩個基團R<sub>8</sub>可一起形成一鍵；或

兩個基團  $R_9$  可一起形成一鍵；或

$R_8$  與  $R_9$  可一起形成一鍵；

$R_{12}$  為  $NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$  或羥基；

$R_1$  及  $R_2$  彼此獨立地為氫原子；

$R_3$  為氫原子；

$R_5$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十七亞組化合物係由以下化合物組成：其中

$Z$  為選自吡啶、吡咯、哌啶、嗎啉、氮雜雙環[3.1.0]己烷及氮雜雙環[3.2.0]庚烷之環胺；

環胺  $Z$  之氮原子可能為  $N$ -氧化物形式；

環胺  $Z$  之碳原子視情況經基團  $R_{12}$  取代；

$R_{12}$  為  $NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$  或羥基；

$R_1$  及  $R_2$  彼此獨立地為氫原子；

$R_3$  為氫原子；

$R_5$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十八亞組化合物係由以下化合物組成：其中

$Z$  為選自吡啶、吡咯、哌啶、嗎啉、氮雜雙環[3.1.0]己烷及氮雜雙環[3.2.0]庚烷之環胺；

環胺  $Z$  之氮原子可能為  $N$ -氧化物形式；

環胺  $Z$  之碳原子視情況經基團  $R_{12}$  取代；

$R_{12}$  為  $NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$  或羥基；

$R_1$  及  $R_2$  彼此獨立地為氫原子；

$R_3$  為氫原子；

$R_5$  為第三丁基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第十九亞組化合物係由以下化合物組成：其中

Z 為選自吡啶、吡咯啉、哌啶、嗎啉、氮雜雙環[3.1.0]己烷及氮雜雙環[3.2.0]庚烷之環胺；

吡啶之碳原子視情況經羥基取代；

吡咯啉之碳原子視情況經  $NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$  或羥基取代；吡咯啉之氮原子可能為 N-氧化物形式；

$R_1$  及  $R_2$  彼此獨立地為氫原子；

$R_3$  為氫原子；

$R_5$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第二十亞組化合物係由以下化合物組成：其中

Z 為選自吡啶、吡咯啉、哌啶、嗎啉、氮雜雙環[3.1.0]己烷及氮雜雙環[3.2.0]庚烷之環胺；

吡啶之碳原子視情況經羥基取代；

吡咯啉之碳原子視情況經  $NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$  或羥基取代；吡咯啉之氮原子可能為 N-氧化物形式；

$R_1$  及  $R_2$  彼此獨立地為氫原子；

$R_3$  為氫原子；

$R_5$  為第三丁基。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第二十一亞組化合物係由以下化合物組成：其中

Z為下式之經由氮原子連接之環胺：



其中A為視情況經一或兩個基團R<sub>8</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>伸烷基；

B為視情況經一或兩個基團R<sub>9</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>伸烷基；

L為一鍵或硫原子、氧原子或氮原子；該氮原子視情況經基團R<sub>10</sub>或R<sub>11</sub>取代；

環胺Z之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團R<sub>12</sub>取代，R<sub>12</sub>為視情況經基團R<sub>13</sub>、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>或NR<sub>3</sub>COOR<sub>5</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>彼此獨立地為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sub>3</sub>為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sub>5</sub>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>及R<sub>10</sub>係經定義以使得：

兩個基團R<sub>8</sub>可一起形成一鍵或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基；或

兩個基團R<sub>9</sub>可一起形成一鍵或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基；或

R<sub>8</sub>及R<sub>9</sub>可一起形成一鍵或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基；或

R<sub>8</sub>及R<sub>10</sub>可一起形成一鍵或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基；或

R<sub>9</sub>及R<sub>10</sub>可一起形成一鍵或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基；

R<sub>11</sub>係如式(I)中所定義。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第二十二亞組化合物係由以下化合物組成：其中

Z為下式之經由氮原子連接之環胺：



其中 A 為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 伸烷基；

B 為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 伸烷基；

L 為一鍵或硫基、氧基或氮基；該氮原子係視情況經基團 R<sub>11</sub> 取代；

環胺 Z 之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 R<sub>12</sub> 取代；

R<sub>11</sub> 及 R<sub>12</sub> 係如式 (I) 中所定義。

在作為本發明標的之式 (I) 化合物中，第二十三亞組化合物係由以下化合物組成：其中 Z 為吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、氮呋基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌嗪基或高哌嗪基，該基團視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 R<sub>12</sub> 取代；R<sub>12</sub> 係如式 (I) 中所定義。

在作為本發明標的之式 (I) 化合物中，第二十四亞組化合物係由以下化合物組成：其中 Z 為吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基或哌嗪基，該基團視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 R<sub>12</sub> 取代；R<sub>12</sub> 為視情況經基團 R<sub>13</sub>、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 或 NR<sub>3</sub>COOR<sub>5</sub> 取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 彼此獨立地為氫原子或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>3</sub> 為氫原子或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>5</sub> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

在作為本發明標的之通式 (I) 化合物中，第二十五亞組化合物係由以下化合物組成：其中 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、n、Y 及 Z 係如上述亞組中所定義。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，第二十六亞組化合物係由以下化合物組成：其中

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_4$ 係彼此獨立地選自氫原子或鹵素原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基；且/或

$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 及 $Z_4$ 彼此獨立地為氮原子或 $C(R_6)$ 基團，一者對應於氮原子且其他對應於 $C(R_6)$ 基團；當相對於該參考氮位於2位或4位之碳原子經側氧基或硫基取代時，該環中所存在之定義為1位氮之氮原子視情況經 $R_7$ 取代； $R_6$ 及 $R_7$ 係如式(I)中所定義；且/或

$n$ 等於1；且/或

$Z$ 為下式之經由氮原子連接之環胺：



其中A為 $C_1$ - $C_7$ 伸烷基；

B為 $C_1$ - $C_7$ 伸烷基；

L為一鍵或硫原子、氧原子或氮原子；該氮原子視情況經基團 $R_{11}$ 取代；

環胺 $Z$ 之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 $R_{12}$ 取代；

$R_{11}$ 及 $R_{12}$ 係如式(I)中所定義。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，可提及以下化合物：

1.  $N$ -{6-[(*R*)-3-第三丁氧羰基胺基]吡咯啉-1-基]吡啉-3-基}-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；

2.  $N$ -[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
3.  $N$ -{6-[(*R*)-3-氨基吡咯啉-1-基]吡啶-3-基}-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
4.  $N$ -[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
5.  $N$ -[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-三氟甲基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
6.  $N$ -[4-甲基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
7.  $N$ -[6-(3-羟基吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
8.  $N$ -[5-甲氧基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
9.  $N$ -[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-1-[(吡啶-4-基)甲基]-6-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
10.  $N$ -[6-(吡咯啉-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-5-氟-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
11.  $N$ -[5-甲氧基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
12.  $N$ -[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-[3-(吡咯啉-1-基)苯甲基]-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
13.  $N$ -[6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；

14. *N*-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-三氟甲基-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
15. *N*-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
16. *N*-[4-甲氧基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
17. *N*-[6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醯胺氫氯酸鹽(1:1)；
18. *N*-[4-甲氧基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
19. *N*-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
20. *N*-[6-(1-氧基吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
21. *N*-[2-(吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
22. *N*-[6-(3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
23. *N*-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-氟-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
24. *N*-[6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；
25. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-三氟甲基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醯胺；

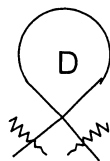
26. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-氟-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
27. *N*-[2-甲基-6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
28. *N*-[6-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
29. *N*-[6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-基]-1-(3-氟苯甲基)-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
30. *N*-[6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-基]-1-(3-氟苯甲基)-6-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
31. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
32. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-4,6-二甲基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
33. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-第三丁基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
34. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-異丙氧基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
35. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-甲基磺醯基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
36. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-二甲胺基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
37. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-甲硫基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；

38. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-4-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
39. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-7-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
40. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
41. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-4-氯-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
42. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-氯-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
43. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氯-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
44. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
45. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-4-甲基-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
46. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-甲基-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
47. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-甲基-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
48. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-異丙基-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；
49. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-第三丁基-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺；

50. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-乙基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
51. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-異丙基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
52. *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-6-三氟甲基-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺；
53. *N*-[6-(吡咯-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺。

在本發明之上下文中，以下表述：

- " $C_t-C_z$  (其中  $t$  及  $z$  可採用 1 至 7 之值)" 意欲意謂可含有  $t$  至  $z$  個碳原子之碳基鏈，例如 " $C_1-C_3$ " 意欲意謂可含有 1 至 3 個碳原子之碳基鏈；
- "烷基" 意欲意謂：直鏈或支鏈飽和脂族基團。舉例而言，可提及甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基等基團；
- "伸烷基" 意欲意謂：直鏈或支鏈飽和二價烷基，例如  $C_1-C_3$  伸烷基為含有 1 至 3 個碳原子之直鏈或支鏈二價碳基鏈，例如亞甲基、伸乙基、1-甲基伸乙基或伸丙基；
- "環烷基" 意欲意謂：環狀碳基基團。舉例而言，可提及環丙基、環丁基、環戊基、環己基等基團；
- "雜環烷基" 意欲意謂：含有 1 或 2 個選自 O、S 或 N 之雜原子之具有 3 至 7 個環成員的環狀基團；
- "環烷-1,1-二基" 或 "雜環烷-1,1-二基" 意欲意謂：以下類型之基團：



其中D為環烷基或雜環烷基；

- "氟烷基"意欲意謂：其中一或多個氫原子已經氟原子取代之烷基；
- "烷氧基"意欲意謂：其中烷基如上文所定義之-O-烷基；
- "環烷氧基"意欲意謂：其中環烷基如上文所定義之-O-環烷基；
- "氟烷氧基"意欲意謂：其中一或多個氫原子已經氟原子取代之烷氧基；
- "硫烷基"意欲意謂：其中烷基如上文所定義之-S-烷基；
- "芳基"意欲意謂：含有6與10個之間碳原子之環狀芳族基團。芳基之實例可提及苯基或萘基；
- "雜芳基"意欲意謂：含有1至4個選自O、S或N之雜原子之具有5至10個環成員之芳族環狀基團。舉例而言，可提及咪唑基、噻唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噻唑基、異苯并噻唑基、苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基及喹啉基；
- "鹵素原子"意欲意謂：氟、氯、溴或碘；
- "側氧基"表示" $=O$ "；

- "硫基"表示" $=S$ "。

式(I)化合物可含有一或多個不對稱碳原子。因此，其可以對映異構體或非對映異構體之形式存在。該等對映異構體及非對映異構體以及其混合物(包括外消旋混合物)為本發明之部分。

式(I)化合物可以鹼加成鹽或與酸之加成鹽的形式存在。該等加成鹽為本發明之部分。

該等鹽係有利地以醫藥學上可接受之酸來製備，但例如適用於純化或分離式(I)化合物之其他酸的鹽亦為本發明之部分。

式(I)化合物可為水合物或溶劑合物之形式，意即與一或多個水分子或溶劑分子締合或組合之形式。該等水合物及溶劑合物亦為本發明之部分。

在下文中，術語"離去基"意謂易於藉由異質鍵裂解及電子對脫離而自分子裂解之基團。因此，該基團可易於例如在取代反應期間經另一基團置換。舉例而言，該等離去基為鹵素或活性羥基，諸如甲烷磺酸基、苯磺酸基、對甲苯磺酸基、三氟甲磺酸基、乙酸基等。離去基之實例以及關於其製備之參考文獻係於"Advances in Organic Chemistry", J. March, 第5版, Wiley Interscience, 2001中給出。

根據本發明，式(I)化合物可根據下文流程1中所說明之方法來製備。

根據流程1，可藉由使式(II)化合物(其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及

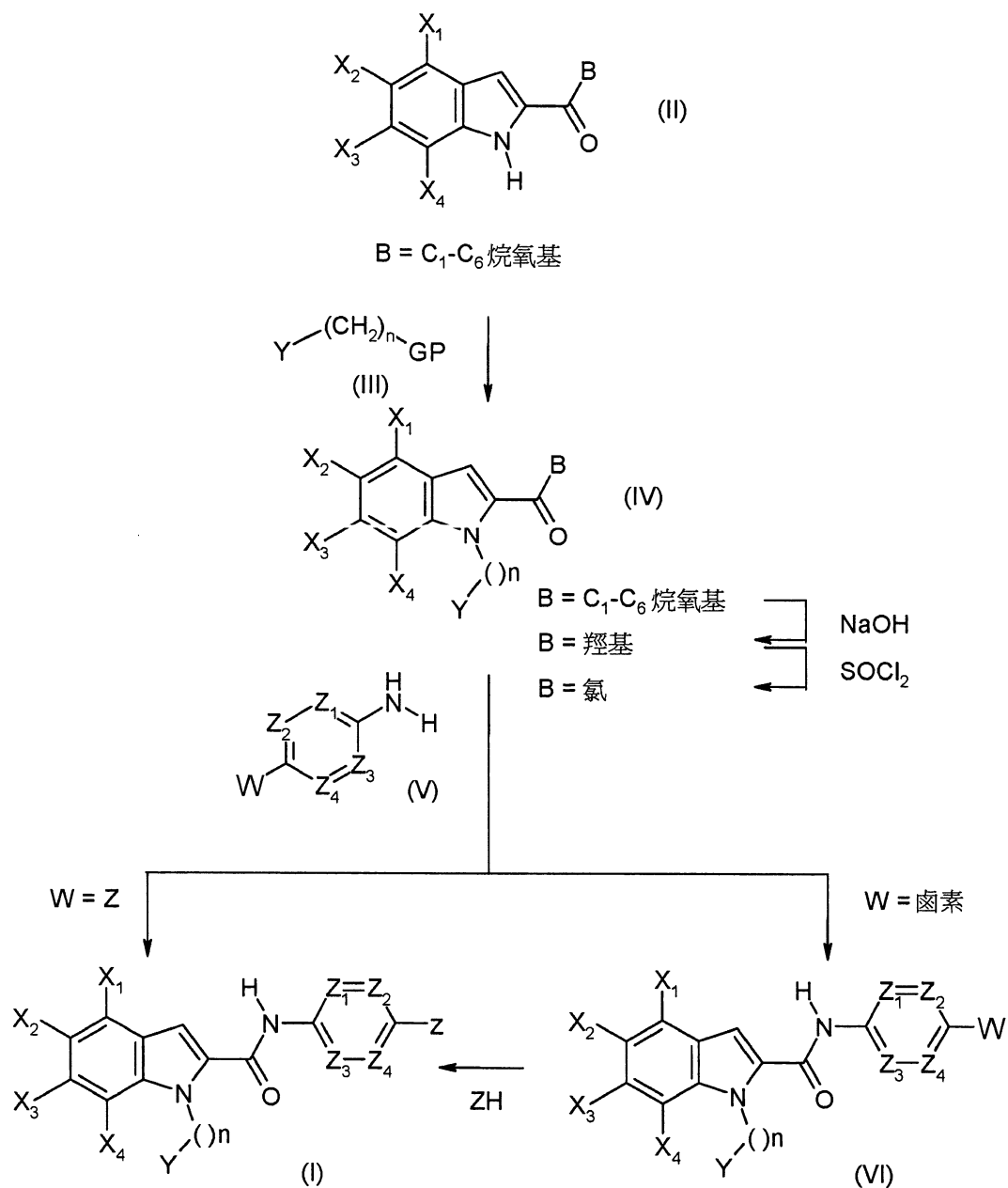
X<sub>4</sub>如式(I)中所定義且B表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)與式(III)化合物(其中Y及n如式(I)中所定義且GP為離去基,其中GP為羥基)反應而獲得式(IV)化合物。

式(II)化合物為市售或根據文獻(例如D. Knittel *Synthesis* **1985**, 2, 186; T.M. Williams *J. Med. Chem.* **1993**, 36 (9), 1291; JP 2001151771A2)中所述之多種方法來製備。

當定義式(III)化合物從而使n等於1、2或3且GP為諸如氯、溴或碘原子之離去基時,反應可在諸如氫化鈉或碳酸鉀之鹼存在下,於諸如二甲基甲醯胺、二甲亞砷或丙酮之極性溶劑中進行(n=1: Kolasa T., *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5 (3) 507; n=2: Abramovitch R., *Synth. Commun.*, **1995**, 25 (1), 1)。

當定義式(III)化合物從而使n等於1、2或3且GP為羥基時,可藉由在溶解於諸如二氯甲烷或四氫呋喃之溶劑中之諸如三苯基膦之膦及諸如偶氮二甲酸二乙酯之試劑存在下,使式(II)化合物與式(III)化合物反應而獲得式(IV)化合物(O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1-28)。

## 流程 1



當定義式(III)化合物從而使n等於0，GP為諸如氯、溴或碘原子之離去基時，則反應可在80℃與250℃之間之溫度下於諸如溴化銅或氧化銅之銅基催化劑以及諸如碳酸鉀之鹼存在下進行(Murakami Y., *Chem.Pharm.Bull.*, **1995**, 43 (8), 1281)。亦可使用S.L. Buchwald, *J.Am.Chem.Soc.* **2002**, 124, 11684中所述之較溫和條件。

可經由溶解於諸如乙醇之溶劑中之鹼(諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀)的作用將其中B為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基之式(IV)化合物轉化為其中B為羥基之式(IV)化合物。接著，可經由諸如二氯甲烷之溶劑中之氯化劑(諸如亞硫醯氯)的作用將其中B為羥基之式(IV)化合物轉化為其中B為氯原子之式(IV)化合物。

接著，可例如藉由使如上文所獲得之式(IV)化合物(其中B為氯原子)與式(V)之胺(其中Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>及Z<sub>4</sub>如式(I)中所定義且W為鹵素原子，諸如氯、溴或碘)或與如式(I)中所定義之環胺Z在諸如二氯乙烷、甲苯或四氫呋喃之溶劑中反應而獲得式(I)及式(VI)化合物。亦可藉由在諸如氰基膦酸二乙酯之偶合劑存在下，在諸如三乙胺之鹼存在下，在諸如二甲基甲醯胺之溶劑中；或在諸如N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二醯亞胺之偶合劑存在下，在N-1-羥基苯并三唑存在下，在諸如二甲基甲醯胺之溶劑中，使如上文所獲得之式(IV)化合物(其中B為羥基)與式(V)之胺(其中Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>及Z<sub>4</sub>如式(I)中所定義，且W為鹵素原子，諸如氯、溴或碘)或與如式(I)中所定義之環胺Z反應而獲得式(I)及式(VI)化合物。當W為鹵素原子時，獲得式(VI)化合物。當W為如式(I)中所定義之環胺Z時，獲得式(I)化合物。

亦可藉由使式(VI)化合物(其中W為鹵素原子)在式ZH之胺(其中Z為如通式(I)中所定義之環胺)而無溶劑存在之情況下或在諸如N-甲基吡咯啉酮之溶劑中反應；或較佳在情

性氣氛下，在整個溶解於諸如二甲氧基乙烷(DME)之溶劑中之諸如雙三甲基矽烷基醯胺鋰之鹼存在下、在催化量之鈀源(諸如二乙酸鈀)及催化量之鈀配位基(諸如膦)存在下，另外應用諸如J. Hartwig(J.F. Hartwig, *Angew Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1371-1375)中所述之經催化N-芳基化方法而獲得式(I)化合物。

根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可藉由對式(I)、(II)及(IV)之相應化合物(其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及/或 $X_4$ 為離去基，例如溴)進行由金屬(諸如鈀)催化之偶合反應而獲得式(I)、(II)及(IV)之化合物，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及/或 $X_4$ 為氰基或芳基。

根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，由式(I)、(II)及(IV)之相應化合物(其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及/或 $X_4$ 為氰基)獲得式(I)、(II)及(IV)之化合物，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及/或 $X_4$ 為C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基團。

根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可藉由氧化式(I)、(II)及(IV)之相應化合物(其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 及/或 $R_6$ 為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>硫烷基)來獲得式(I)、(II)及(IV)之化合物，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 及/或 $R_6$ 為-S(O)-烷基或-S(O)<sub>2</sub>-烷基。

類似地，根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可藉由氧化式(I)及(IV)之相應化合物(其中Y經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>硫烷基取代)來獲得式(I)及(IV)之化合物，其中Y經-S(O)-烷基或-S(O)<sub>2</sub>-烷基取代。

根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可由式(I)之相應化合物(其中 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 及/或 $Z_4$ 為對應於 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基之 $C-R_6$ 基團)起始而獲得式(I)化合物，其中 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 及/或 $Z_4$ 為對應於 $C-OH$ 基團之 $C-R_6$ 基團。

根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可由式(I)、(II)及(IV)之相應化合物(其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及/或 $X_4$ 為硝基)例如藉由還原反應，且隨後鹼化反應或磺鹼化反應而獲得式(I)、(II)及(IV)之化合物，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及/或 $X_4$ 為 $NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 或 $NR_3SO_2R_5$ 基團。

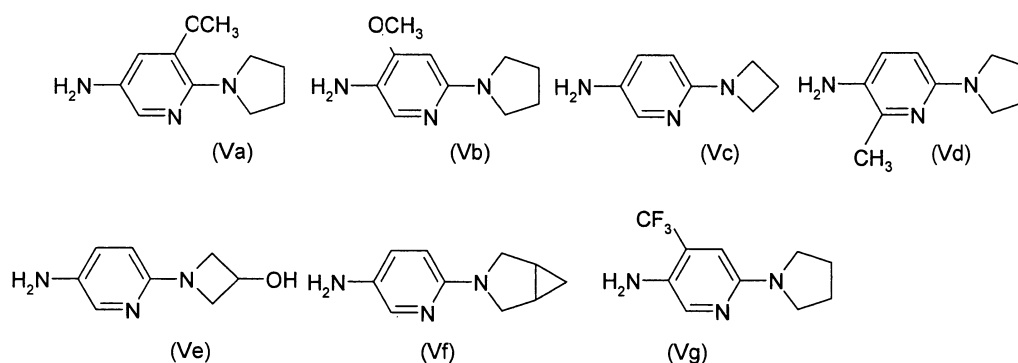
根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可由式(I)、(II)及(IV)之相應化合物(其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及/或 $X_4$ 例如為溴原子)藉由在鹼、磷及鈀基催化劑存在下分別與胺、鹼胺或磺鹼胺進行偶合反應而獲得式(I)、(II)及(IV)之化合物，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及/或 $X_4$ 為 $NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 或 $NR_3SO_2R_5$ 基團。

可藉由與 *Pharmazie* 1990, 45, 346 中所述類似之方法或根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法來獲得式(I)、(II)及(IV)之化合物，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及/或 $X_4$ 為 $SO_2NR_1R_2$ 基團。

文獻 (Carling R.W 等人 *J.Med.Chem.* 2004 (47), 1807-1822 或 Russel M.G.N. 等人 *J.Med.Chem.* 2005 (48), 1367-1383) 中所述之式(III)化合物為市售的，或可使用熟習此項技術者已知之方法而得到。式(IV)之某些化合物描述於文獻(例如 WO 07/010144)中。當未描述製備化合物(V)及其

他反應物之方法時，其為市售的或描述於文獻(WO 05/028452；WO 02/048152；WO 06/040522；WO 04/052869；*Heterocycles* 1977, 6(12), 1999-2004, *J. Chem. Soc. Perkin trans 1*, 1973 (1) 68-69；JP07/051121；WO 05/035526；WO 07/011284；WO 04/062665；GB 870027；US 4 104 385)中。

根據其另一態樣，本發明之標的亦為式(Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg)之化合物。該等化合物適用作合成式(I)化合物之中間物。



可例如根據實例5所述之方法，藉由使視情況經取代之6-氯吡啶前驅體(Va：經5-甲氧基取代；Vb：經4-甲氧基取代；Vd：經2-甲基取代；Vg：經4-三氟甲基取代)經胺(諸如吡咯啉)例如於諸如乙醇之溶劑中進行芳族親核取代來製備式(Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg)之胺。為得到胺Va-g，隨後可需要例如藉由在催化劑(諸如鈀/木炭)存在下進行催化氫化，或藉由熟習此項技術者已知之將硝基還原為胺之任何其他方法來還原硝基。式(Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg)之胺係以粉末狀或油

狀物之形式、鹼加成鹽或與酸之加成鹽的形式製備。表1中提供該等胺之<sup>1</sup>H NMR資料。

表 1

| 編號 | <sup>1</sup> H NMR, $\delta$ (ppm) :                                                                                                                                 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Va | 在CDCl <sub>3</sub> 中, $\delta$ (ppm): 2.5 (m, 4H); 3.23 (寬峰, 2H); 3.49 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 5.90 (s, 1H); 7.71 (s, 1H)。                                            |
| Vb | 在DMSO D <sub>6</sub> 中, $\delta$ (ppm): 1.81 (m, 4H); 3.29 (m, 4H); 3.71 (s, 3H); 4.52 (寬峰, 2H); 6.61 (s, 1H); 7.16 (s, 1H)。                                         |
| Vc | 在DMSO D <sub>6</sub> 中, $\delta$ (ppm): 2.21 (m, 2H); 3.78 (m, 4H); 4.42 (寬峰, 2H); 6.20 (d, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.58 (s, 1H)。                                         |
| Vd | 在CDCl <sub>3</sub> 中, $\delta$ (ppm): 1.89 (m, 4H); 2.23 (s, 3H); 2.98 (寬峰, 2H); 3.31 (m, 4H); 6.03 (d, 1H); 6.82 (d, 1H)。                                           |
| Ve | 在DMSO D <sub>6</sub> 中, $\delta$ (ppm): 3.49 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 4.48 (寬峰, 3H); 5.48 (寬峰, 1H); 6.22 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.58 (s, 1H)。                          |
| Vf | 在DMSO D <sub>6</sub> 中, $\delta$ (ppm): 0.2 (m, 1H); 0.66 (m, 1H); 1.6 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.51 (d, 2H); 4.32 (寬峰, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.55 (s, 1H)。 |
| Vg | 在DMSO D <sub>6</sub> 中, $\delta$ (ppm): 2 (m, 4H); 3.52 (m, 4H); 7.1 (s, 1H); 7.49 (寬峰, 2H); 7.92 (s, 1H); 氫氯酸鹽形式1:1。                                                |

### 【實施方式】

以下實例描述本發明之某些化合物的製備。該等實例並非限制而僅用於說明本發明。所例示化合物之編號係指表2中給出之編號。元素微量分析、LC-MS(液相層析與質譜分析聯用)分析、IR光譜或NMR光譜證實所獲得化合物之結構。

#### 實例1(化合物1)

*N*-{6-[(*R*)-3-第三丁氧羰基胺基)吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

##### 1.1. 5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酸

將由 1.15 g(28.92 mmol)氫氧化鈉顆粒溶於 50 ml水中製備之氫氧化鈉水溶液添加至 7.6 g(24.10 mmol)5-氟-1-(3-氟

苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(WO 2006/024776)於241 ml乙醇中之溶液中。將混合物加熱2小時且隨後於減壓下濃縮。將所得固體溶解於200 ml水中。將溶液用100 ml乙醚洗滌2次，藉由連續添加少量濃氫氯酸將其酸化且隨後用200 ml乙酸乙酯萃取。最後，將有機相用100 ml水洗滌2次且用50 ml飽和氯化鈉溶液洗滌1次，經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。在50℃下於減壓下乾燥後，獲得6.4 g呈固體形式之預期產物，將其以原樣用於下一步驟中。

1.2 *N*-{6-[(*R*)-3-第三丁氧羰基胺基]吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(化合物1)

於20℃下，於氫氣下將0.85 ml(4.91 mmol)二異丙基乙胺逐滴添加至0.47 g(1.64 mmol)5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(步驟1.1中所獲得)、0.5 g(1.8 mmol)3-胺基-6-[(*R*)-3-第三丁氧羰基胺基]吡咯啶-1-基]吡啶(JP2004175739)及0.85 g(1.64 mmol)參-*N*-吡咯啶基六氟磷酸鎂(PYBOP)於20 ml二氯甲烷中之溶液中。在周圍溫度下將混合物攪拌12小時，於減壓下濃縮且隨後用50 ml乙酸乙酯進行溶解。接著，將該溶液依次用15 ml飽和碳酸氫鈉溶液及20 ml飽和氯化鈉溶液洗滌3次，且隨後經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由以二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析純化所獲得之產物。隨後用乙醚濕磨所得固體。獲得0.788 g固體，將該固體於減壓下進行乾燥。

熔點：207- 209℃；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.49 (s, 9H); 1.85 (六重峰, 1H); 2.1 (六重峰, 1H); 3.2 (m, 4H); 4.09 (m, 1H); 5.88 (s, 2H); 6.41 (d, 1H); 7.04 (m, 7H); 7.61 (m, 2H); 7.8 (dxd, 1H); 8.31 (d, 1H); 10.19 (s, 1H)。

### 實例2(化合物2)

*N*-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

於20°C下，在氫氣下將0.28 ml(1.68 mmol)氰基膦酸二乙酯逐滴添加至0.402 g(1.4 mmol)5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(實例1.1)及0.274 g(1.68 mmol)3-胺基-6-(吡咯啉-1-基)-吡啶(WO 02/48152)於10 ml無水二甲基甲醯胺中之溶液中。將混合物攪拌10分鐘，且隨後逐滴添加0.43 ml(3.08 mmol)三乙胺。將混合物於周圍溫度下攪拌18小時，於減壓下濃縮且隨後用50 ml乙酸乙酯進行溶解。隨後，將該溶液依次用20 ml飽和碳酸氫鈉溶液、50 ml水及20 ml飽和氯化鈉溶液洗滌3次，且隨後經硫酸鈉乾燥，過濾且於減壓下濃縮。在熱條件下，於異丙醚中濕磨所獲得之固體。獲得0.527 g固體，將該固體於減壓下進行乾燥。熔點：199- 201°C；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.9 (m, 4H); 3.3 (m, 4H); 5.82 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 7.04 (m, 6H); 7.51 (m, 2H); 7.77 (dxd, 1H); 8.3 (d, 1H); 10.25 (s, 1H)。

### 實例3(化合物4)

*N*-[6-(吡啶啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-

## 吡啶-2-甲醯胺

### 3.1 *N*-[6-氯吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

將 23.8 ml (47.57 mmol) 三甲基鋁於甲苯中之 2 M 溶液添加至於 20°C 下在氬氣氛下經攪拌之 4.48 g (34.89 mmol) 6-氯-3-胺基吡啶於 317 ml 甲苯中之溶液中。隨後使溶液達至 120°C 且分若干步驟添加 10 g (31.71 mmol) 5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯 (WO 2006/024776)。使反應混合物回流 4 小時且隨後冷卻至 0°C。將 15 ml 水添加至反應介質中，隨後用 200 ml 乙酸乙酯萃取兩次。將有機相合併且用 50 ml 水洗滌 2 次且用 50 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌 1 次，且隨後經硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。在 100 ml 乙醚中濕磨所獲得之殘餘物，過濾產物且回收得到 10 g 粉末形式之預期產物。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 5.9 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.05 (txd, 1H); 7.2 (txd, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.58 (m, 4H); 8.25 (d, 1H); 8.79 (s, 1H); 10.79 (s, 1H)。

### 3.2 *N*-[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 4)

將 4.2 ml (4.2 mmol) 雙三甲基矽烷基醯胺鋰於四氫呋喃中之 1 M 溶液添加至於 0°C 下在氬氣氛下經攪拌之 0.7 g (1.76 mmol) 步驟 3.1 中所製備之 *N*-[6-氯吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺、0.123 g (2.11 mmol) 吡啶、8 mg (0.04 mmol) 二乙酸鈣及 19.5 mg (0.04 mmol) (*R*)-

(-)-1-[(*S*)-2-(二環己基磷基)二茂鐵]乙基二第三丁基磷於1.8 ml無水且經脫氣之二甲氧基乙烷中之混合物中。將反應器關閉且隨後於100℃下加熱16小時。隨後將反應混合物傾入50 ml水中。緩慢添加5 ml莫耳濃度之氫氯酸溶液且隨後緩慢添加50 ml飽和碳酸氫鈉溶液。用50 ml乙酸乙酯萃取混合物2次。將有機相合併，且隨後用50 ml飽和碳酸氫鈉溶液洗滌2次，經硫酸鎂乾燥且隨後於減壓下濃縮。藉由以二氯甲烷與丙酮之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析純化所獲得之產物。隨後於20 ml熱異丙醇中濕磨所得固體，藉由過濾回收，且隨後自乙醇與甲醇之混合物再結晶。藉由過濾回收得到0.31 g固體，且於減壓下將其乾燥。

熔點：227- 228℃；

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.25 (五重峰, 2H); 3.9 (t, 4H); 6.01 (s, 2H); 6.35 (d, 1H); 6.89 (m, 2H); 7.01 (txd, 1H); 7.12 (txd, 1H); 7.19 (q, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.52 (m, 2H); 7.82 (dx, 1H); 8.31 (s, 1H); 10.28 (s, 1H)。

#### 實例4(化合物7)

*N*-[6-(3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

在調節為200℃(300瓦(watt))之微波爐中，將0.4 g(1.01 mmol)步驟3.1中所製備之*N*-[6-氯吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺及0.81 ml(10.06 mmol)3-羥基吡咯啶於1.2 ml *N*-甲基吡咯啶酮中之混合物加熱20分鐘。隨

後將反應混合物傾入 50 ml 水中。將固體藉由過濾回收且藉由以二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析進行純化。隨後將所得固體自甲醇與二氯甲烷之混合物再結晶。藉由過濾回收得到 0.22 g 固體，且於減壓下將其乾燥。

熔點：229- 230°C；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.9 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 3.3-3.47 (m, 4H); 4.49 (s, 1H); 4.92 (s, 1H); 5.9 (s, 2H); 6.47 (d, 1H); 6.91 (m, 2H); 7.05 (txd, 1H); 7.12 (txd, 1H); 7.31 (q, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.82 (dxd, 1H); 8.37 (s, 1H); 10.22 (s, 1H)。

#### 實例 5(化合物 8)

*N*-[5-甲氧基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

##### 5.1 3-甲氧基-5-硝基-2-(吡咯啉-1-基)吡啶

在 100°C 下，將 3 g (15.91 mmol) 2-氯-3-甲氧基-5-硝基吡啶及 2 ml (23.86 mmol) 吡咯啉於 30 ml 二甲基甲醯胺中之溶液加熱 4 小時。接著將反應混合物於減壓下濃縮，且隨後將其溶解於 100 ml 水中且用 100 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。將有機相合併，隨後用 50 ml 水洗滌 2 次，隨後用 50 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌 1 次，經硫酸鈉乾燥且隨後於減壓下濃縮。由此分離得到 3.47 g 呈橙色粉末形式之預期化合物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.9 (m, 4H); 3.79 (m, 4H); 3.88 (s, 3H); 7.62 (s, 1H); 8.69 (s, 1H)。

## 5.2 3-甲氧基-2-(吡咯啉-1-基)-4-胺基吡啶(化合物 Va)

於20℃下，在5.6巴(bar)氫氣下，將3.4 g(15.54 mmol)步驟5.1中所獲得之3-甲氧基-5-硝基-2-(吡咯啉-1-基)吡啶及0.33 g 10%鈰/木炭於40 ml乙醇中之懸浮液攪拌5小時。接著，使反應混合物經由矽藻土墊過濾，於減壓下濃縮且隨後藉由以二氯甲烷及甲醇之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析加以純化。由此分離得到0.9 g預期化合物，將該化合物以原樣用於剩餘之合成中。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.5 (m, 4H); 3.23 (寬峰, 2H); 3.49 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 5.90 (s, 1H); 7.71 (s, 1H)。

5.3 *N*-[5-甲氧基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(化合物 8)

於20℃下，將0.5 g(1.74 mmol)步驟1.1中所製備之5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酸、0.33 g(1.74 mmol)*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二醯亞胺及0.23 g(1.74 mmol)*N*-1-羥基苯并三唑於10 ml二甲基甲醯胺中之溶液攪拌15分鐘。隨後將0.43 g(2.26 mmol)步驟5.2中所製備之化合物(Va)添加至反應介質中。接著於20℃下將反應混合物攪拌12小時，且隨後於減壓下濃縮，將其傾入100 ml水中並用100 ml乙酸乙酯萃取2次。將有機相合併，隨後用50 ml水洗滌2次且隨後用50 ml飽和氯化鈉溶液洗滌1次，經硫酸鈉乾燥且隨後於減壓下濃縮。藉由以二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析純化所獲得之產物。由此分離得到0.3 g預期化合物。

熔點：172- 174℃；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.85 (m, 4H); 3.61 (m, 4H); 3.78 (s, 3H); 5.91 (s, 2H); 6.91 (m, 2H); 7.07 (txd, 1H); 7.15 (txd, 1H); 7.31 (q, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.58 (m, 3H); 8.08 (s, 1H); 10.3 (s, 1H)。

#### 實例 6(化合物 16)

*N*-[4-甲氧基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

##### 6.1 4-甲氧基-5-硝基-2-(吡咯啉-1-基)吡啶

該製程係根據步驟 5.1 中所述之方法，使用 5.4 g(28.64 mmol)2-氯-4-甲氧基-5-硝基吡啶(WO 03/080610)及 4.53 g(63 mmol)吡咯啉來進行。在此情況下，藉由以庚烷與乙酸乙酯之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析純化所獲得之產物。由此分離得到 3 g 預期產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.17 (m, 4H); 3.65 (m, 4H); 4.07 (s, 3H); 5.79 (s, 1H); 8.98 (s, 1H)。

##### 6.2 4-甲氧基-2-(吡咯啉-1-基)-5-胺基吡啶(化合物 Vb)

該製程係根據 5.2 中所述之方法，使用 1.5 g(6.72 mmol)步驟 6.1 中所獲得之 4-甲氧基-5-硝基-2-(吡咯啉-1-基)吡啶及 0.15 g 10%鈹/木炭來進行。由此獲得 1.25 g 預期產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.81 (m, 4H); 3.29 (m, 4H); 3.71 (s, 3H); 4.52 (寬峰, 2H); 6.61 (s, 1H); 7.16 (s, 1H)。

##### 6.3 *N*-[4-甲氧基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(化合物 16)

該製程係根據實例2中所述之方法，使用0.5 g(1.74 mmol)5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(實例1.1)及0.424 g(2.09 mmol)步驟6.1中所獲得之4-甲氧基-2-(吡咯啶-1-基)-5-胺基吡啶(化合物Vb)來進行。由此分離得到0.59 g預期產物。

熔點：196-198℃；

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.01 (m, 4H); 3.49 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 5.86 (m, 3H); 6.79 (dxd, 1H); 6.9 (m, 2H); 7.02 (m, 2H); 7.23 (m, 2H); 7.34 (dxd, 1H); 7.9 (m, 1H); 8.85 (s, 1H)。

#### 實例7(化合物20)

*N*-[6-(1-氧基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

於20℃下，將0.5 g(1.16 mmol)*N*-[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(根據實例2中所述之方法製備之化合物2)及0.31 g(1.27 mmol)間氯過苯甲酸(70%)於20 ml二氯甲烷中之溶液攪拌24小時。將100 ml二氯甲烷添加至反應混合物中，隨後依次用20 ml飽和碳酸鈉溶液洗滌，且隨後用20 ml水洗滌3次，經硫酸鎂乾燥，且隨後於減壓下濃縮。隨後藉由以二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析純化所獲得之產物。由此分離得到0.23 g預期產物。

熔點：140-143℃；

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.1 (m, 2H); 2.35 (m, 2H);

3.31 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 5.91 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.04 (txd, 1H); 7.2 (txd, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.62 (m, 2H); 8.41 (m, 2H); 8.8 (s, 1H); 10.91 (s, 1H)。

#### 實例8(化合物21)

*N*-[2-(吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

該製程係根據實例2中所述之方法，使用5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(實例1.1)及2-(吡咯啉-1-基)-5-胺基嘧啶(US 20060281772)來進行。

熔點：220- 222°C；

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 1.97 (m, 4H); 3.51 (m, 4H); 5.89 (s, 2H); 6.91 (m, 2H); 7.05 (txd, 1H); 7.16 (txd, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.57 (m, 2H); 8.61 (s, 2H); 10.32 (s, 1H)。

#### 實例9(化合物27)

*N*-[2-甲基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

##### 9.1 2-甲基-6-(吡咯啉-1-基)-3-硝基吡啶

於110°C下，將0.5 g(2.9 mmol)6-氟-3-硝基-2-甲基吡啶、0.73 ml(8.69 mmol)吡咯啉及0.8 g(5.79 mmol)碳酸鉀之懸浮液加熱2小時。接著，將反應混合物於減壓下濃縮且隨後將其傾入100 ml水中。將固體藉由過濾回收且乾燥以獲得0.55 g呈黃色固體形式之預期產物，該產物將以原樣用於剩餘之合成中。

## 9.2 2-甲基-6-(吡咯啉-1-基)-3-胺基吡啶(化合物 Vd)

該製程係根據步驟 5.2 中所述之方法，使用 0.55 g(2.65 mmol)步驟 9.1 中所製備之 2-甲基-6-(吡咯啉-1-基)-3-硝基吡啶及 0.1 g 10%鈰/木炭來進行。由此獲得 0.34 g 預期產物，將該產物以原樣用於剩餘之合成中。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.89 (m, 4H); 2.23 (s, 3H); 2.98 (寬峰, 2H); 3.31 (m, 4H); 6.03 (d, 1H); 6.82 (d, 1H)。

9.3 *N*-[2-甲基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(化合物 27)

該製程係根據實例 5.3 中所述之方法，使用 0.4 g(1.39 mmol)5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(實例 1.1)及 0.32 g(1.81 mmol)步驟 9.2 中所述之 2-甲基-6-(吡咯啉-1-基)-3-胺基吡啶(化合物 Vd)來進行。由此分離得到 0.3 g 預期產物。

熔點：213- 214°C；

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO } \text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.92 (m, 4H); 2.21 (s, 3H); 3.49 (m, 4H); 5.88 (s, 2H); 6.29 (d, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.05 (txd, 1H); 7.15 (txd, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.67 (m, 1H); 9.91 (s, 1H)。

## 實例 10(化合物 24)

*N*-[6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

## 10.1 2-(3-羥基吡啶-1-基)-5-硝基吡啶

該製程係根據步驟 5.1 中所述之方法，使用 7 g(42.83

mmol)2-氯-5-硝基吡啶及5.75 g(51.4 mmol)3-吡啶醇氫氯酸鹽(3-azetidinol hydrochloride)來進行。在此情況下，亦添加13 g(128.45 mmol)三乙胺。由此分離得到8 g預期產物。

熔點：175-176°C；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 3.85 (m, 2H); 4.36 (m, 2H); 4.62 (m, 1H); 5.88 (d, 1H); 6.4 (d, 1H); 8.18 (dxd, 1H); 8.92 (s, 1H)。

#### 10.2 2-(3-羥基吡啶-1-基)-5-胺基吡啶(化合物 Ve)

該製程係根據步驟5.2中所述之方法，使用5.5 g(28.18 mmol)步驟10.1中所製備之2-(3-羥基吡啶-1-基)-5-硝基吡啶及0.5 g 10%鈹/木炭來進行。由此獲得4.5 g呈紫色晶體形式之預期產物。

熔點：148-150°C；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 3.49 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 4.48 (寬峰, 3H); 5.48 (寬峰, 1H); 6.22 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.58 (s, 1H)。

#### 10.3 *N*-[6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(化合物 24)

該製程係根據實例2中所述之方法，使用0.5 g(1.74 mmol)5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(實例1.1)及0.35 g(2.09 mmol)步驟10.2中所獲得之2-(3-羥基吡啶-1-基)-5-胺基吡啶(化合物 Ve)來進行。

熔點：199-200°C；

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO } \text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 3.67 (m, 2H); 4.13 (m, 2H); 4.58 (m, 1H); 5.61 (m, 1H); 5.91 (s, 2H); 6.42 (d, 1H); 6.91 (m, 2H); 7.05 (m, 1H); 7.18 (txd, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.88 (dxd, 1H); 8.39 (s, 1H); 10.35 (s, 1H)。

### 實例 11(化合物 53)

*N*-[6-(吡咯啉-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

#### 11.1 6-(吡咯啉-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

於  $100^\circ\text{C}$  下，將 2.5 g (10.43 mmol) 6-氯-4-三氟甲基煙鹼酸甲酯、2.88 g (20.87 mmol) 碳酸鉀及 2.61 ml (31.3 mmol) 吡咯啉於 90 ml 二甲基甲醯胺中之混合物加熱 3 小時。接著，將反應混合物於減壓下濃縮且隨後溶解於 100 ml 水中。將沈澱藉由過濾回收且用 150 ml 水洗滌。於減壓下乾燥後，分離得到 2.5 g 預期產物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.11 (m, 4H); 3.61 (寬峰, 4H); 3.93 (s, 3H); 6.69 (s, 1H); 8.89 (s, 1H)。

#### 11.2 6-(吡咯啉-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸

於  $20^\circ\text{C}$  下，將 2.5 g (9.12 mmol) 步驟 11.1 中所獲得之 6-(吡咯啉-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯及 0.76 g (13.67 mmol) 氫氧化鉀於 50 ml 甲醇及 2 ml 水中之混合物攪拌 24 小時。接著將混合物於減壓下濃縮。接著添加 100 ml 水，且將溶液用 100 ml 二氯甲烷洗滌且隨後藉由添加濃氫氯酸將其酸化至 pH 4。將沈澱藉由過濾回收且用 50 ml 水洗滌。

於減壓下乾燥後，分離得到2.2 g預期化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO } D_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.99 (s, 4H); 3.51 (寬峰, 4H); 6.71 (s, 1H); 8.72 (s, 1H)。

### 11.3 6-(吡咯啶-1-基)-4-三氟甲基-3-(第三丁氧羰基氨基)吡啶

於90°C下，將2.2 g(8.45 mmol)步驟11.2中所獲得之6-(吡咯啶-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸、2.37 ml(10.99 mmol)二苯基磷鹽基疊氮化物及2.95 ml(21.14 mmol)三乙胺於25 ml第三丁醇中之混合物加熱5小時。接著將反應混合物於減壓下濃縮，用50 ml水溶解，且隨後用50 ml二氯甲烷萃取3次。將有機相合併，用50 ml水洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後於減壓下濃縮。藉由以二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析純化所獲得之油狀物。由此分離得到1.05 g預期產物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H); 2.09 (m, 4H); 3.51 (m, 4H); 6.2 (寬峰, 1H); 6.52 (s, 1H); 8.39 (寬峰, 1H)。

### 11.4 6-(吡咯啶-1-基)-4-三氟甲基-3-氨基吡啶氫氯酸鹽(胺Vg)

於回流下，將11 ml 4 N氫氯酸中之1 g(3.02 mmol)步驟11.3中所製備之6-(吡咯啶-1-基)-4-三氟甲基-3-(第三丁氧羰基氨基)吡啶於二噁烷中之溶液攪拌5小時。接著將200 ml乙醚添加至經冷卻之反應混合物中。藉由過濾回收0.8 g沈澱。

熔點：207-209°C；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2 (m, 4H); 3.52 (m, 4H); 7.1 (s, 1H); 7.49 (寬峰, 2H); 7.92 (s, 1H)。

11.5 *N*-[6-(吡咯啉-1-基)-4-三氟甲基吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(化合物 53)

該製程係根據步驟 5.3 中所述之方法，在 0.22 ml(1.57 mmol)三乙胺存在下使用 0.3 g(1.04 mmol)5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(實例 1.1)及 0.363 g(1.36 mmol)步驟 11.4 中所製備之 6-(吡咯啉-1-基)-4-三氟甲基-3-胺基吡啶氫氯酸鹽來進行。

熔點：170-171°C；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.99 (m, 4H); 3.49 (m, 4H); 5.87 (s, 2H); 6.7 (s, 1H); 6.86-7.22 (m, 4H); 7.31 (m, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.57 (dxd, 1H); 7.65 (m, 1H); 8.11 (s, 1H)。

#### 實例 12(化合物 28)

*N*-[6-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

#### 12.1 2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-硝基吡啶

於周圍溫度下，將 0.2 g(1.26 mmol)2-氟-5-硝基吡啶、0.166 g(1.39 mmol)3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(*Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15(8) 2093)及 0.52 g(3.78 mmol)碳酸鉀於 5 ml 二甲基甲醯胺中之懸浮液攪拌 36 小時。接著將混合物傾入 5 ml 水中，且隨後用 20 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。接著將有機相合併，經硫酸鎂乾燥且隨後於減壓下濃縮。由此獲得 0.22 g 預期產物，將該產物以原樣用於剩餘之合成

中。

## 12.2 2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-胺基吡啶(Vf)

該製程係根據實例 5.2 中所用之方法，使用 0.2 g(0.97 mmol)步驟 12.1 中所述之 2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-硝基吡啶及 0.5 g 10%鈀/木炭來進行。由此分離得到 0.1 g 預期產物，該產物將以原樣用於下一步驟中。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 0.2 (m, 1H); 0.66 (m, 1H); 1.6 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.51 (d, 2H); 4.32 (寬峰, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.55 (s, 1H)。

## 12.3 *N*-[6-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(化合物 28)

該製程係根據實例 2 中所述之方法，使用 0.15 g(0.52 mmol)5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酸及 0.1 g(0.57 mmol)步驟 12.2 中所製備之 2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-5-胺基吡啶來進行。由此分離得到 0.17 g 預期產物。

熔點：193-195°C；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 0.02 (m, 1H); 0.51 (m, 1H); 1.47 (m, 2H); 3.41 (d, 2H); 5.67 (s, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.69 (m, 2H); 6.83 (m, 1H); 6.93 (m, 1H); 7.1 (m, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.31 (dxd, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.6 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 10.03 (s, 1H)。

## 實例 13(化合物 29)

*N*-[6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-基]-1-(3-氟苯甲基)-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

該製程係根據實例2中所述之方法，使用5-三氟甲基-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(WO 2006/072736)及實例10步驟10.2中所製備之2-(3-羥基吡啶-1-基)-5-氨基吡啶(化合物Ve)來進行。

熔點：194-196℃；

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 3.68 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 4.59 (m, 1H); 5.6 (d, 1H); 5.93 (s, 2H); 6.42 (d, 1H); 6.91 (m, 2H); 7.09 (txd, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.79 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 10.41 (s, 1H)。

#### 實例14(化合物30)

*N*-[6-(3-羥基吡啶-1-基)吡啶-3-基]-1-(3-氟苯基)-6-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

該製程係根據實例2中所述之方法，使用6-三氟甲基-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡啶-2-甲酸及實例10步驟10.2中所製備之2-(3-羥基吡啶-1-基)-5-氨基吡啶(化合物Ve)來進行。

熔點：253-255℃；

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 3.67 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 4.59 (m, 1H); 5.6 (d, 1H); 6.0 (s, 2H); 6.42 (d, 1H); 6.91 (m, 2H); 7.09 (txd, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 10.41 (s, 1H)。

#### 實例15(化合物23)

*N*-[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-

15.1 5-氟-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲酸

使 2.1 g (7.04 mmol) 5-氟-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯 (WO 2007/010144) 及 1.18 g (21.12 mmol) 氫氧化鉀於 80 ml 乙醇及 2 ml 水中之溶液回流 2 小時。接著將反應混合物於減壓下濃縮。添加 100 ml 水且藉由添加濃氫氯酸溶液使溶液之 pH 值達至 pH 8。將沈澱藉由過濾回收且用水洗滌，且隨後於減壓下乾燥。由此獲得 1.5 g 預期產物。

熔點：282-283°C；

15.2 *N*-[6-氟吡啶-3-基]-5-氟-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

該製程係根據實例 2 中所述之方法，使用 0.7 g (2.59 mmol) 步驟 15.1 中所獲得之 5-氟-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲酸及 0.4 g (3.11 mmol) 2-氟-5-胺基吡啶來進行。分離得到 0.41 g 預期產物。

熔點：244-246°C；

15.3 *N*-[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]-1-(吡啶-4-基)甲基]-5-氟-1*H*-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 23)

該製程係根據實例 3.2 中所述之方法，使用 0.4 g (1.05 mmol) 步驟 15.2 中所獲得之 *N*-[6-氟吡啶-3-基]-5-氟-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲醯胺及 2.63 ml (31.51 mmol) 吡咯啶來進行。分離得到 0.24 g 預期產物。

熔點：255-257°C；

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 1.92 (m, 4H); 3.38 (m, 2H); 5.92 (s, 4H); 6.45 (d, 1H); 7.0 (d, 2H); 7.16 (txd, 1H); 7.43

(s, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.81 (m, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.48 (d, 2H); 10.22 (s, 1H)。

#### 實例 16(化合物 14)

*N*-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

##### 16.1 5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲酸

該製程係根據實例 15.1 中所述之方法，使用 5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯 (WO 07/010144) 來進行。將所獲得之產物以原樣用於剩餘之合成中。

##### 16.2 *N*-[6-氯吡啶-3-基]-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

該製程係根據實例 3.1 中所述之方法，使用 0.5 g (1.56 mmol) 步驟 16.1 中所製備之 5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1*H*-吡啶-2-甲酸及 0.22 g (1.72 mmol) 2-氯-5-胺基吡啶來進行。由此方法分離得到 0.5 g 預期產物，將該產物以原樣用於剩餘之合成中。

##### 16.3 *N*-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]-1-(吡啶-4-基)甲基]-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺(化合物 14)

該製程係根據實例 4 中所述之方法，使用 0.5 g (1.16 mmol) 步驟 16.2 中所獲得之 *N*-[6-氯吡啶-3-基]-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-甲醯胺及 2.91 ml (34.82 mmol) 吡咯啉來進行。將混合物置放於加壓管中，藉助於微波爐在 170°C 下 (200 瓦) 將其加熱 50 分鐘。接著將混合物於減壓下濃縮，且用 100 ml 乙酸乙酯將其溶解。接著將有

於減壓下濃縮，且用100 ml乙酸乙酯將其溶解。接著將有機相用30 ml水洗滌2次且隨後用飽和氯化鈉溶液洗滌1次，經硫酸鎂乾燥且隨後於減壓下濃縮。藉由以二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析純化所獲得之產物。由此分離得到0.24 g預期產物。

熔點：248-250℃；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.95 (m, 4H); 3.41 (m, 4H); 5.98 (s, 2H); 6.45 (d, 1H); 7.03 (d, 2H); 7.59 (m, 2H); 7.73 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.49 (d, 2H)。

#### 實例17(化合物22)

*N*-[6-(3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺

在調節至150℃(150瓦)之微波爐中，將0.2 g(0.5 mmol)步驟3.1中所製備之*N*-[6-氟吡啶-3-基]-5-氟-1-(3-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-2-甲醯胺、0.0806 g(0.6 mmol)3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷(*J. Med. Chem.* 1967, 10(4), 621)及0.0564 g(1.01 mmol)氫氧化鉀於0.5 ml *N*-甲基吡咯啉酮中之混合物加熱90分鐘。接著將反應混合物傾入20 ml水中。將混合物用30 ml乙酸乙酯萃取3次。將經合併之有機相用30 ml水洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後於減壓下濃縮。接著藉由以正庚烷與乙酸乙酯之混合物進行溶離之二氧化矽管柱層析純化所得固體。由此分離得到35 mg預期產物。

熔點：163-165℃；

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.71 (m, 2H); 2.23 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 3.63 (d, 2H); 5.9 (s, 2H); 6.62 (d, 1H); 6.91 (m, 2H); 7.05 (txd, 1H); 7.16 (txd, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.54 (dxd, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.88 (dxd, 1H); 8.4 (s, 1H); 10.3 (s, 1H)。

下表2說明本發明之某些式(I)化合物之化學結構及物理特性。

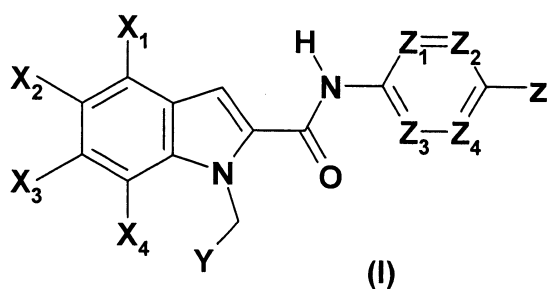
在此表中：

- "Mp"行以攝氏度( $^{\circ}\text{C}$ )為單位給出產物之熔點；

- 在"鹽/鹼"行中，"-"表示游離鹼形式之化合物，而"HCl"表示氫氯酸鹽形式之化合物，且圓括號之間之比率為(酸:鹼)比率；

- "t-Bu"對應於第三丁基，"iPr"對應於異丙基，"et"對應於乙基。

表 2



| 編號 | $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{X}_3$ 、 $\text{X}_4$ | Y     | $\text{Z}_1$ 、 $\text{Z}_2$ 、 $\text{Z}_3$ 、 $\text{Z}_4$ | Z                      | 鹽/鹼 | Mp( $^{\circ}\text{C}$ ) |
|----|-----------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------|------------------------|-----|--------------------------|
| 1  | H、F、H、H                                                   | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                | (R)-N-(3-第三丁氧羰基胺基)吡咯啉基 | -   | 207-209                  |
| 2  | H、F、H、H                                                   | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                | 吡咯啉基                   | -   | 199-201                  |
| 3  | H、F、H、H                                                   | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                | (R)-3-胺基-吡咯啉基          | -   | 192-194                  |

| 編號 | X <sub>1</sub> 、X <sub>2</sub> 、X <sub>3</sub> 、X <sub>4</sub> | Y             | Z <sub>1</sub> 、Z <sub>2</sub> 、Z <sub>3</sub> 、Z <sub>4</sub> | Z               | 鹽/鹼       | Mp(°C)  |
|----|----------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------|
| 6  | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | C-CH <sub>3</sub> 、CH、CH、N                                     | 吡咯啉基            | -         | 176-178 |
| 7  | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 3-羥基吡咯啉基        | -         | 229-230 |
| 8  | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、C-OCH <sub>3</sub> 、CH、N                                    | 吡咯啉基            | -         | 172-174 |
| 9  | H、H、CF <sub>3</sub> 、H                                         | 吡啶-4-基        | CH、CH、CH、N                                                     | 吡咯啉基            | -         | 261-262 |
| 10 | H、F、H、H                                                        | 吡啶-4-基        | C-CH <sub>3</sub> 、CH、CH、N                                     | 吡咯啉基            | -         | 115-120 |
| 11 | H、F、H、H                                                        | 吡啶-4-基        | CH、C-OCH <sub>3</sub> 、CH、N                                    | 吡咯啉基            | -         | 213-215 |
| 12 | H、F、H、H                                                        | 3-(吡咯啉-1-基)苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡咯啉基            | -         | 225-227 |
| 13 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 哌啶基             | -         | 190-192 |
| 14 | H、CF <sub>3</sub> 、H、H                                         | 吡啶-4-基        | CH、CH、CH、N                                                     | 吡咯啉基            | -         | 248-250 |
| 15 | H、F、H、H                                                        | 6-甲基吡啶-2-基    | CH、CH、CH、N                                                     | 吡咯啉基            | -         | 241-243 |
| 16 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | C-OCH <sub>3</sub> 、CH、CH、N                                    | 吡咯啉基            | -         | 196-198 |
| 17 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 嗎啉基             | HCl (1:1) | 246-250 |
| 18 | H、F、H、H                                                        | 吡啶-4-基        | C-OCH <sub>3</sub> 、CH、CH、N                                    | 吡咯啉基            | -         | 225-226 |
| 19 | H、F、H、H                                                        | 2-甲基吡啶-4-基    | CH、CH、CH、N                                                     | 吡咯啉基            | -         | 213-215 |
| 20 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 1-氧基吡咯啉基        | -         | 140-143 |
| 21 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、N、CH、N                                                      | 吡咯啉基            | -         | 220-222 |
| 22 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 3-氮雜雙環[3.2.0]庚基 | -         | 163-165 |
| 23 | H、F、H、H                                                        | 吡啶-4-基        | CH、CH、CH、N                                                     | 吡咯啉基            | -         | 255-257 |
| 24 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 3-羥基-吡啶基        | -         | 199-200 |
| 25 | H、CF <sub>3</sub> 、H、H                                         | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基             | -         | 222-224 |
| 26 | H、F、H、H                                                        | 吡啶-4-基        | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基             | -         | 212-214 |
| 27 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、CH、C-CH <sub>3</sub> 、N                                     | 吡咯啉基            | -         | 213-214 |
| 28 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 3-氮雜雙環[3.1.0]己基 | -         | 193-195 |
| 29 | H、CF <sub>3</sub> 、H、H                                         | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 3-羥基-吡啶基        | -         | 194-196 |
| 30 | H、H、CF <sub>3</sub> 、H                                         | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 3-羥基-吡啶基        | -         | 253-255 |
| 31 | H、F、H、H                                                        | 苯基            | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基             | -         | 208-210 |
| 32 | CH <sub>3</sub> 、H、CH <sub>3</sub> 、H                          | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基             | -         | 234-236 |
| 33 | H、H、t-Bu、H                                                     | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基             | -         | 204-206 |
| 34 | H、H、O-iPr、H                                                    | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基             | -         | 198-200 |
| 35 | H、SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 、H、H                         | 3-氟苯基         | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基             | -         | 258-260 |

| 編號 | X <sub>1</sub> 、X <sub>2</sub> 、X <sub>3</sub> 、X <sub>4</sub> | Y     | Z <sub>1</sub> 、Z <sub>2</sub> 、Z <sub>3</sub> 、Z <sub>4</sub> | Z   | 鹽/鹼 | Mp(°C)  |
|----|----------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|-----|-----|---------|
| 34 | H、H、O-iPr、H                                                    | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 198-200 |
| 35 | H、SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 、H、H                         | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 258-260 |
| 36 | H、H、N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 、H                        | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 256-258 |
| 37 | H、H、SCH <sub>3</sub> 、H                                        | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 206-208 |
| 38 | F、H、H、H                                                        | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 214-216 |
| 39 | H、H、H、F                                                        | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 244-246 |
| 40 | H、H、F、H                                                        | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 210-212 |
| 41 | Cl、H、H、H                                                       | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 226-228 |
| 42 | H、H、Cl、H                                                       | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 218-220 |
| 43 | H、Cl、H、H                                                       | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 226-228 |
| 44 | H、H、H、H                                                        | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 328-330 |
| 45 | CH <sub>3</sub> 、H、H、H                                         | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 246-248 |
| 46 | H、H、CH <sub>3</sub> 、H                                         | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 228-230 |
| 47 | H、CH <sub>3</sub> 、H、H                                         | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 236-238 |
| 48 | H、iPr、H、H                                                      | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 204-206 |
| 49 | H、t-Bu、H、H                                                     | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 212-214 |
| 50 | H、H、Et、H                                                       | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 196-198 |
| 51 | H、H、iPr、H                                                      | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 184-186 |
| 52 | H、H、CF <sub>3</sub> 、H                                         | 3-氟苯基 | CH、CH、CH、N                                                     | 吡啶基 | -   | 220-222 |
| 53 | H、F、H、H                                                        | 3-氟苯基 | C-CF <sub>3</sub> 、CH、<br>CH、N                                 | 吡咯基 | -   | 170-171 |

接著，藉助於實例描述表中某些化合物之NMR資料。

化合物 25：

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.31 (m, 2H); 3.92 (t, 4H); 5.92 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 6.94 (m, 2H); 7.09 (txd, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.79 (d, 1H); 7.87 (dxd, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.36 (d, 2H); 10.41 (s, 1H)。

化合物 26：

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.32 (m, 2H); 3.92 (t, 4H); 5.91 (s, 2H); 6.38 (d, 1H); 6.99 (d, 2H); 7.15 (txd, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.81 (m, 1H); 8.43 (m, 1H); 8.46 (d, 2H); 10.4 (s, 1H)。

## 化合物 35 :

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.32 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.92 (t, 4H); 5.98 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 6.92 (d, 2H); 7.09 (txd, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.81 (m, 3H); 8.39 (m, 2H); 10.42 (s, 1H)。

## 化合物 38 :

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.31 (m, 2H); 3.92 (t, 4H); 5.92 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 6.93 (m, 3H); 7.08 (txd, 1H); 7.31 (m, 2H); 7.41 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.86 (dxd, 1H); 8.38 (s, 1H); 10.3 (s, 1H)。

## 化合物 40 :

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.31 (m, 2H); 3.90 (t, 4H); 5.89 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 6.91 (m, 2H); 7.06 (m, 2H); 7.33 (m, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.47 (dxd, 1H); 7.78 (m, 1H); 7.86 (m, 1H); 8.35 (s, 1H); 10.23 (s, 1H)。

## 化合物 45 :

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.31 (m, 2H); 2.56 (s, 3H); 3.91 (t, 4H); 5.9 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 6.91 (m, 3H); 7.04 (txd, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.31 (m, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.88 (m, 1H); 8.38 (s, 1H); 10.25 (s, 1H)。

## 化合物 46 :

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.31 (m, 2H); 2.41 (s, 3H); 3.91 (t, 4H); 5.85 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 6.82-7.09 (m, 4H); 7.35 (m, 3H); 7.61 (d, 1H); 7.83 (dxd, 1H); 8.36 (s, 1H);

化合物 47：

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.29 (m, 2H); 2.4 (s, 3H); 3.91 (t, 4H); 5.89 (s, 2H); 6.39 (d, 1H); 6.82-6.91 (m, 2H); 7.02 (txd, 1H); 7.12 (dx d, 1H); 7.31 (m, 2H); 7.41 (d, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.87 (dx d, 1H); 8.34 (s, 1H); 10.23 (s, 1H)。

化合物 49：

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.32 (s, 9H); 2.3 (m, 2H); 3.91 (t, 4H); 5.85 (s, 2H); 6.38 (d, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.03 (txd, 1H); 7.35 (m, 4H); 7.66 (s, 1H); 7.85 (dx d, 1H); 8.43 (s, 1H); 10.19 (s, 1H)。

化合物 52：

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.31 (m, 2H); 3.91 (t, 4H); 6 (s, 2H); 6.39 (d, 1H); 6.91 (m, 2H); 7.07 (txd, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.82 (dx d, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 10.41 (s, 1H)。

使本發明之化合物經受活體外及活體內藥理學檢定，此證實其作為具有治療活性之物質的優勢。

本發明之化合物亦具有水溶性特徵，此提供良好活體內活性。

對於大鼠 DRG 中以辣椒鹼誘發之電流抑制作用的測試

- 大鼠背根神經節 (DRG) 細胞之原代培養：

DRG 神經元天然地表現 TRPV1 受體。

自 1 天大之大鼠幼崽製備新生大鼠 DRG 之原代培養物。

簡言之，在解剖之後使神經節經受胰蛋白酶作用，且藉由

簡言之，在解剖之後使神經節經受胰蛋白酶作用，且藉由受控研磨機械地離散細胞。將細胞再懸浮於含有10%胎牛血清、25 mM KCl、2 mM麩胺鹽胺、100  $\mu$ g/ml慶大黴素(gentamycin)及50 ng/ml NGF之依格氏基本培養基(Eagle basal culture medium)中，且隨後沈積於塗覆有昆布胺酸(laminin)之蓋玻片(每片蓋玻片 $0.25 \times 10^6$ 個細胞)上，隨後將其置放於12孔Corning盤中。於37°C下，在含有5% CO<sub>2</sub>及95%空氣之潮濕氣氛中對細胞進行培育。在置放於培養物中48小時後，添加胞嘧啶 $\beta$ -D-阿拉伯糖苷(1  $\mu$ M)以防止非神經元細胞生長。培養7-10天後，將蓋玻片轉移至實驗室中以用於膜片鉗研究。

- 電生理學：

將含有細胞製劑之量測室(體積800  $\mu$ l)置放於裝備有霍夫曼光學系統(Hoffman optics)(Modulation Contrast, New York)之倒立顯微鏡(Olympus IMT2)的平臺上且以400倍之放大率進行觀察。藉助於具有8個入口之溶液分配裝置，藉由重力連續灌注(2.5 ml/min)該等腔室，且將該分配裝置中由聚乙烯管組成之單一出口(孔徑500  $\mu$ m)置放於距離所研究細胞至少3 mm處。使用膜片鉗技術之"全細胞"組態。藉助於3D壓電微操作器(Burleigh, PC1000)使硼矽酸鹽玻璃吸管(電阻為5-10兆歐姆(MO $\Omega$ ))移動至接近細胞。以藉由Pclamp8軟體(Axon Instrument)連接至PC控制器之Axopatch 1D放大器(Axon Instruments, Foster City, California)記錄總電流(膜電位固定為-60 mV)。將電流跡

線記錄於紙上且同時將其數位化(取樣頻率為15-25 Hz)且在PC硬盤驅動器上獲取。

施加微莫耳濃度之辣椒鹼溶液於DRG細胞(電壓固定為-70 mV)上引起輸入陽離子電流。為使受體之脫敏作用減至最小，觀察兩次施加辣椒鹼之間的1分鐘最小間隔。在控制期(僅辣椒鹼反應之穩定作用)之後，經4至5分鐘之時間僅施加指定濃度(10 nM或0.1 nM之濃度)之待測試化合物，在此期間，進行數次辣椒鹼 + 化合物測試(以獲得最大抑制作用)。將結果表示為對照辣椒鹼反應之抑制百分比。

對於所測試之濃度為10 nM至0.1 nM之本發明最具活性化合物而言，辣椒鹼反應(1  $\mu$ M)之抑制百分比在20%與100%之間(參閱表3中之實例)。

因此，本發明之化合物為TRPV1型受體之有效活體外拮抗劑。

表 3

| 化合物編號 | DRG膜片中之抑制%  |
|-------|-------------|
| 2     | 46% (1 nM)  |
| 4     | 89% (1 nM)  |
| 7     | 85% (10 nM) |
| 21    | 79% (10 nM) |

#### 小鼠角膜刺激之測試

由於角膜係受C纖維神經支配最強烈之器官之一，因此易於在該器官之水平上評估辣椒鹼之刺激性質。在本文中，根據初步實驗，對動物角膜表面施加極少量之辣椒鹼(2  $\mu$ l，濃度為160  $\mu$ M)產生一定量與刺激相關且可易於列

滴入眼；用兩側前肢摩擦面部；用後肢抓傷同側面部。該等行為之持續時間不超過2分鐘之觀察時間，且隨後動物恢復其正常活動。此外，其外觀亦屬正常。小鼠未豎起毛隱匿至角落處且未顯示任何可觀察之受傷跡象。由此可得出結論，該等劑量辣椒鹼之持續作用時間小於2分鐘。

方法概要：

一系列實驗之原理係確定本發明之化合物可否影響由指定量之辣椒鹼所誘發之行為反應。最初在DMSO中將辣椒鹼稀釋至25 mM，且在生理食鹽水及10%之Tween 80中對其進行稀釋以供其最終使用。由對照研究可見，在該等條件下溶劑無作用。

實務上，在施加辣椒鹼前10分鐘，以局部施加之方式向角膜表面投與2  $\mu$ l體積之在DMSO中以25 mM製備且在生理血清及10% Tween 80中稀釋至500  $\mu$ M之最高濃度以供其最終使用的待測試產物。動物經眼睛滴入接收2  $\mu$ l如上述製備之160  $\mu$ M辣椒鹼溶液。滴入後，在2分鐘之觀察期過程中，對各動物以同側前肢摩擦滴入眼之次數進行計數。

對於各指定組而言，如下計算保護百分比：

$$P=100-((\text{經化合物處理組之抓傷動作之平均次數}/\text{經溶劑處理組之抓傷動作之平均次數})\times 100)。$$

對各組動物之該保護百分比進行平均(n=以本發明化合物測試之動物的個數)。

對於以500  $\mu$ M之濃度使用之本發明之最具活性化合物而言，該模型中所評估之保護百分比在20%與100%之間(參

言，該模型中所評估之保護百分比在20%與100%之間(參見表4中之實例)：

表 4

| 化合物編號 | %P 500 $\mu$ M |
|-------|----------------|
| 2     | 72%            |

該等檢定之結果表明，本發明之最具活性化合物阻斷由TRPV1受體之刺激所誘發之作用。

因此，本發明之化合物可用於製備藥物，尤其可用於製備用以預防或治療涉及TRPV1型受體之病理的藥物。

因此，根據其另一態樣，本發明之標的為包含式(I)化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或者水合物或溶劑合物的藥物。

該等藥物可用於治療，尤其用於預防及/或治療疼痛及發炎、慢性疼痛、神經性疼痛(外傷相關疼痛、糖尿病相關疼痛、代謝相關疼痛、感染相關疼痛或中毒疼痛，或由抗癌治療或醫源性治療所誘發之疼痛)、(骨)關節炎疼痛、風濕性疼痛、纖維肉瘤、背痛、癌症相關疼痛、面神經痛、頭痛、偏頭痛、牙痛、燒傷、曬傷、動物咬傷或昆蟲叮咬、疱疹後神經痛、肌痛、壓迫神經痛(中樞及/或周圍神經)、脊柱及/或腦外傷、局部缺血(脊柱及/或腦部局部缺血)、神經退化、出血性中風(脊柱及/或腦部出血性中風)及中風後疼痛。

本發明之化合物亦可用於製備用以預防或治療泌尿病症之藥物，該等泌尿病症諸如膀胱機能亢進、膀胱過度反

痛、骨盆敏感過度及骨盆疼痛。

本發明之化合物可用於製備用以預防及/或治療婦科病症之藥物，該等婦科病症例如外陰陰道炎及與輸卵管炎或痛經相關之疼痛。

該等產物亦可用於製備用以預防及/或治療胃腸病症之藥物，該等胃腸病症諸如胃食管逆流病症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、功能性消化不良、大腸炎、IBS、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、胰腺炎、食管炎及膽絞痛。

本發明之化合物亦可用於製備用以治療糖尿病之藥物。

類似地，本發明之產物可用於預防及/或治療呼吸病症，諸如哮喘、咳嗽、慢性阻塞性肺病 (COPD)、支氣管收縮及發炎性病症。該等產物亦可用於預防及/或治療牛皮癬、搔癢症、皮膚刺激、眼睛刺激或黏膜刺激、疱疹及帶狀疱疹。

本發明之化合物亦可用於製備用以治療抑鬱症之藥物。

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

該等賦形劑係根據醫藥形式及所需投藥模式而選自熟習此項技術者已知之常用賦形劑。

在用以經口、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、局部 (topical、local)、氣管內、鼻內、經皮或直腸投藥之本發

明之醫藥組合物中，上述式(I)之活性成份或其可選之鹽、溶劑合物或水合物可作為與習知醫藥賦形劑之混合物以單位投藥形式投與至動物及人類以用以預防或治療上文所提及之病症或疾病。

適當之單位投藥形式包括口服形式，諸如錠劑、軟或硬凝膠膠囊、散劑、顆粒劑及口服溶液或懸浮液；經舌下、口腔、氣管內、眼內及鼻內投藥之形式；藉由吸入、局部、經皮、皮下、肌肉內或靜脈內投藥形式之投藥形式；直腸投藥形式及植入物。對於局部應用而言，本發明之化合物可以乳膏、凝膠、香膏劑或洗液之形式使用。

舉例而言，錠劑形式之本發明化合物的單位投藥形式可包含以下組份：

|           |           |
|-----------|-----------|
| 本發明之化合物   | 50.0 mg   |
| 甘露糖醇      | 223.75 mg |
| 交聯羧甲基纖維素鈉 | 6.0 mg    |
| 玉米澱粉      | 15.0 mg   |
| 羥丙基甲基纖維素  | 2.25 mg   |
| 硬脂酸鎂      | 3.0 mg    |

根據草本製劑形式，給藥該等單位形式以使得每公斤體重每日可投與0.001 mg至30 mg活性成份。

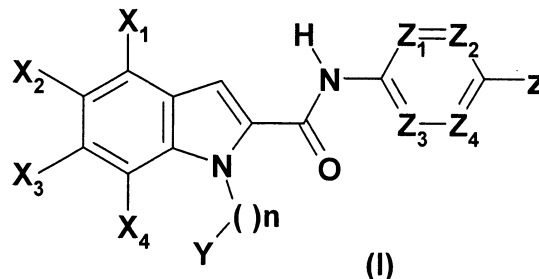
亦可存在較高或較低劑量適合之特殊情況：該等劑量並未偏離本發明之範疇。根據常用實踐，適於各患者之劑量係由醫師根據投藥模式、該患者之體重及反應來確定。

根據其另一態樣，本發明亦係關於一種治療上述病理之

方法，其包含向患者投與有效劑量之至少一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

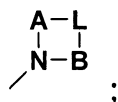
## 五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物：



其中  $X_1$  為氫原子或鹵素原子，或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $C_1$ - $C_6$  硫烷基、 $-S(O)-C_1$ - $C_6$  烷基、 $-S(O)_2-C_1$ - $C_6$  烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及該雜芳基視情況經取代； $X_2$  為氫原子或鹵素原子，或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$  氟烷氧基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $C_1$ - $C_6$  硫烷基、 $-S(O)-C_1$ - $C_6$  烷基、 $-S(O)_2-C_1$ - $C_6$  烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及該雜芳基視情況經取代； $X_3$  及  $X_4$  彼此獨立地為氫原子或鹵素原子，或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$  氟烷氧基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $NR_1R_2$ 、 $C_1$ - $C_6$  硫烷基、 $-S(O)-C_1$ - $C_6$  烷基、 $-S(O)_2-C_1$ - $C_6$  烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、

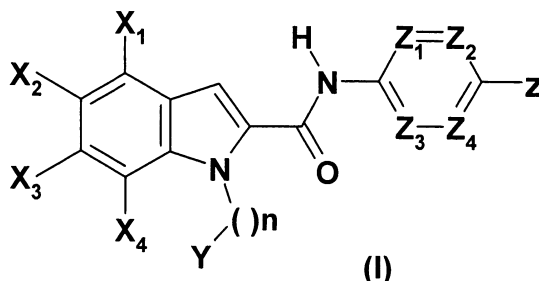
$\text{NR}_3\text{COR}_4$ 、 $\text{NR}_3\text{SO}_2\text{R}_5$ 、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基、芳基或雜芳基； $\text{Z}_1$ 、 $\text{Z}_2$ 、 $\text{Z}_3$ 及 $\text{Z}_4$ 彼此獨立地為氮原子或 $\text{C}(\text{R}_6)$ 基團，至少一者對應於氮原子且至少一者對應於 $\text{C}(\text{R}_6)$ 基團； $n$ 等於0、1、2或3； $\text{Y}$ 為視情況經取代之芳基或雜芳基； $\text{Z}$ 為下式之經由該氮原子連接之環胺：



該等化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

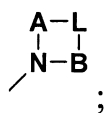
## 六、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of formula (I):



in which  $X_1$  is a hydrogen or halogen atom or a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyl- $C_1$ - $C_3$ -alkylene,  $C_1$ - $C_6$ -fluoroalkyl, cyano,  $C(O)NR_1R_2$ , nitro,  $C_1$ - $C_6$ -thioalkyl,  $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyl,  $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyl,  $SO_2NR_1R_2$ , aryl- $C_1$ - $C_6$ -alkylene, aryl or heteroaryl group, the aryl and the heteroaryl being optionally substituted;  $X_2$  is a hydrogen or halogen atom or a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyl- $C_1$ - $C_3$ -alkylene,  $C_1$ - $C_6$ -fluoroalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -alkoxyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkoxyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylene-O-,  $C_1$ - $C_6$ -fluoroalkoxyl, cyano,  $C(O)NR_1R_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -thioalkyl,  $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyl,  $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyl,  $SO_2NR_1R_2$ , aryl- $C_1$ - $C_6$ -alkylene, aryl or heteroaryl group, the aryl and the heteroaryl being optionally substituted;  $X_3$  and  $X_4$  are, independently of one another, a hydrogen or halogen atom or a  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyl- $C_1$ - $C_3$ -alkylene,  $C_1$ - $C_6$ -fluoroalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -alkoxyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkoxyl,  $C_3$ - $C_7$ -cycloalkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylene-O-,  $C_1$ - $C_6$ -fluoroalkoxyl, cyano,  $C(O)NR_1R_2$ , nitro,  $NR_1R_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -thioalkyl,  $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyl,  $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyl,  $SO_2NR_1R_2$ ,  $NR_3COR_4$ ,  $NR_3SO_2R_5$ , aryl- $C_1$ - $C_6$ -alkylene, aryl or heteroaryl group;  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  and  $Z_4$  are, independently of one another, a nitrogen atom or a  $C(R_6)$  group, at least one corresponding to a

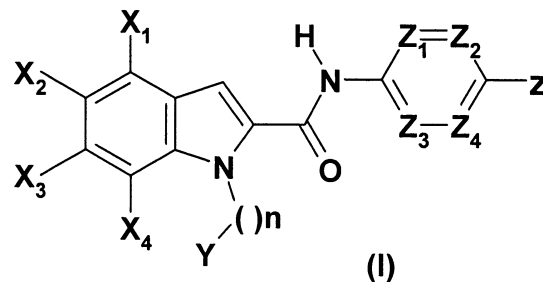
nitrogen atom and at least one corresponding to a C(R<sub>6</sub>) group; n is equal to 0, 1, 2 or 3; Y is an optionally substituted aryl or heteroaryl; Z is a cyclic amine attached via the nitrogen atom, of formula:



in the form of a base or of an addition salt with an acid, and also in the form of a hydrate or of a solvate.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種對應於式(I)之化合物：



其中：

$X_1$  為氫原子或鹵素原子，或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、氟基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $C_1$ - $C_6$  硫烷基、 $-S(O)$ - $C_1$ - $C_6$  烷基、 $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$  烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷氧基、硝基或氟基；

$X_2$  為氫原子或鹵素原子，或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$  氟烷氧基、氟基、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $C_1$ - $C_6$  硫烷基、 $-S(O)$ - $C_1$ - $C_6$  烷基、 $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$  烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及該雜芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ -

$C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、硝基或氰基；

$X_3$ 及 $X_4$ 彼此獨立地為氫原子或鹵素原子，或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $NR_1R_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ 硫烷基、 $-S(O)-C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-C_1$ - $C_6$ 烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及該雜芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、硝基或氰基；

$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 及 $Z_4$ 彼此獨立地為氮原子或 $C(R_6)$ 基團，至少一者對應於氮原子且至少一者對應於 $C(R_6)$ 基團；當相對於該參考氮位於2位或4位之碳原子經側氧基或硫基取代時，該環中所存在之定義為1位氮之該氮原子或該等氮原子中之一者視情況經 $R_7$ 取代；

$n$ 等於0、1、2或3；

$Y$ 為芳基或雜芳基，其視情況經一或多個選自以下基團之基團取代：鹵素原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、氰基、

$C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $NR_1R_2$ 、 $C_1-C_6$ 硫烷基、硫醇、 $-S(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、芳基- $C_1-C_6$ 伸烷基或芳基，該芳基或該芳基- $C_1-C_6$ 伸烷基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_3$ 伸烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 氟烷氧基、硝基或氰基；

Z為下式之經由該氮原子連接之環胺：



其中A為視情況經一或兩個基團 $R_8$ 取代之 $C_1-C_7$ 伸烷基；

B為視情況經一或兩個基團 $R_9$ 取代之 $C_1-C_7$ 伸烷基；

L為一鍵或硫原子、氧原子或氮原子；該氮原子視情況經基團 $R_{10}$ 或 $R_{11}$ 取代；

該環胺Z之碳原子視情況經一或多個可彼此相同或不同之基團 $R_{12}$ 取代；

$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立地為氫原子或 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_3$ 伸烷基、芳基- $C_1-C_6$ 伸烷基、芳基或雜芳基；或 $R_1$ 及 $R_2$ 連同攜帶其之氮原子一起形成吡啶基、吡咯基、哌啶基、氮呋基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌嗪基或高哌嗪基，該基團視情況經 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基- $C_1-C_3$ 伸烷基、芳基- $C_1-C_6$ 伸烷基、芳基或雜芳基取

代；

$R_3$  及  $R_4$  彼此獨立地為氫原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基、芳基或雜芳基；

$R_5$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基、芳基或雜芳基；

$R_6$  為氫原子或鹵素原子，或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$  氟烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  硫烷基、-S(O)- $C_1$ - $C_6$  烷基、-S(O)<sub>2</sub>- $C_1$ - $C_6$  烷基、芳基、芳基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基、雜芳基、羥基、硫醇、側氧基或硫基；

$R_7$  為氫原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$  氟烷氧基、芳基、芳基- $C_1$ - $C_6$  伸烷基或雜芳基；

$R_8$ 、 $R_9$  及  $R_{10}$  係經定義以使得：

兩個基團  $R_8$  可一起形成一鍵或  $C_1$ - $C_6$  伸烷基；

兩個基團  $R_9$  可一起形成一鍵或  $C_1$ - $C_6$  伸烷基；

$R_8$  及  $R_9$  可一起形成一鍵或  $C_1$ - $C_6$  伸烷基；

$R_8$  及  $R_{10}$  可一起形成一鍵或  $C_1$ - $C_6$  伸烷基；

$R_9$  及  $R_{10}$  可一起形成一鍵或  $C_1$ - $C_6$  伸烷基；

$R_{11}$  為氫原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基- $C_1$ - $C_3$  伸烷基、 $C_1$ - $C_6$  氟烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_7$

環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、羥基、 $COOR_5$ 、 $C(O)NR_1R_2$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基、芳基或雜芳基，該芳基及該雜芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、硝基或氰基；

$R_{12}$ 為氟原子、視情況經基團 $R_{13}$ 取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基或 $C_1$ - $C_6$ 環烷-1,1-二基、氮原子上視情況經基團 $R_{11}$ 取代之 $C_3$ - $C_7$ -雜環烷-1,1-二基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基-O-、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$ 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、羥基、硫醇、側氧基、硫基、芳基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基或芳基，該芳基視情況經一或多個選自以下基團之取代基取代：鹵素及 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_3$ 伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷氧基、硝基或氰基；

$R_{13}$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基- $C_1$ - $C_6$ 伸烷基-O-、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$ 或羥基；

式(I)化合物中之該(等)氮原子可能為氧化形式；

式(I)化合物中之該(等)硫原子可能為氧化形式；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

2. 如請求項1之式(I)化合物，其特徵在於： $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_4$ 係彼此獨立地選自氫原子或鹵素原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 硫烷基或 $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

3. 如請求項1之式(I)化合物，其特徵在於：

$X_1$ 為氫原子或鹵素原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$X_2$ 為氫原子或鹵素原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基或 $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$X_3$ 及 $X_4$ 彼此獨立地為氫原子或鹵素原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $NR_1R_2$ 或 $C_1$ - $C_6$ 硫烷基；

$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立地為 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

4. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其特徵在於： $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 及 $Z_4$ 彼此獨立地為氮原子或 $C(R_6)$ 基團，該 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 及 $Z_4$ 中之至少兩者對應於 $C(R_6)$ 基團；當相對於該參考氮位於2位或4位之該碳原子經側氧基或硫基取代時，該環中所存在之定義為1位氮之該氮原子或該等氮原子中之一者視情況經 $R_7$ 取代； $R_6$ 及 $R_7$ 係如請求項1之式(I)中所定義；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

5. 如請求項4之式(I)化合物，其特徵在於： $Z_1$ 及 $Z_3$ 為 $C(R_6)$ 基團且 $Z_2$ 及 $Z_4$ 為氮原子； $R_6$ 對應於氫原子；該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

6. 如請求項4之式(I)化合物，其特徵在於： $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 及 $Z_4$ 彼此獨立地為氮原子或 $C(R_6)$ 基團，一者對應於氮原子且其他對應於 $C(R_6)$ 基團；當相對於該參考氮位於2位或4位之該碳原子經側氧基或硫基取代時，該環中所存在之定義為1位氮之該氮原子視情況經 $R_7$ 取代； $R_6$ 及 $R_7$ 係如請求項1之式(I)中所定義；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

7. 如請求項6之式(I)化合物，其特徵在於：

$Z_4$ 為氮原子且 $Z_1$ 、 $Z_2$ 及 $Z_3$ 彼此獨立地為 $C(R_6)$ 基團；

$R_6$ 為氫原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氟烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

8. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其特徵在於： $n$ 等於1；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

9. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其特徵在於：Y為視情況經一或多個選自鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基團之基團取代之芳基或雜芳基；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>連同攜帶其之氮原子一起形成吡啶基、吡咯基、哌啶基、氮呋基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌嗪基或高哌嗪基，該基團視情況經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>伸烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基、芳基或雜芳基取代；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

10. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其特徵在於：

Z為下式之經由該氮原子連接之環胺：



其中A為視情況經一或兩個基團R<sub>8</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基；

B為視情況經一或兩個基團R<sub>9</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基；

L為一鍵或氧原子；

該環胺Z之氮原子可能為N-氧化物形式；

該環胺Z之碳原子視情況經基團R<sub>12</sub>取代；

R<sub>8</sub>及R<sub>9</sub>係經定義以使得：

兩個基團R<sub>8</sub>可一起形成一鍵；或

兩個基團R<sub>9</sub>可一起形成一鍵；或

R<sub>8</sub>與R<sub>9</sub>可一起形成一鍵；

R<sub>12</sub>為NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>COOR<sub>5</sub>或羥基；

$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立地為氫原子；

$R_3$ 為氫原子；

$R_5$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

11. 如請求項10之式(I)化合物，其特徵在於：

Z係選自吡啶、吡咯啉、哌啶、嗎啉、氮雜雙環[3.1.0]己烷及氮雜雙環[3.2.0]庚烷之環胺；

該環胺Z之氮原子可能為N-氧化物形式；

該環胺Z之碳原子視情況經基團 $R_{12}$ 取代；

$R_{12}$ 為 $NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$ 或羥基；

$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立地為氫原子；

$R_3$ 為氫原子；

$R_5$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

12. 如請求項11之式(I)化合物，其特徵在於：

Z係選自吡啶、吡咯啉、哌啶、嗎啉、氮雜雙環[3.1.0]己烷及氮雜雙環[3.2.0]庚烷之環胺；

該吡啶之碳原子視情況經羥基取代；

該吡咯啉之碳原子視情況經 $NR_1R_2$ 、 $NR_3COOR_5$ 或羥基取代；該吡咯啉之氮原子可能為N-氧化物形式；

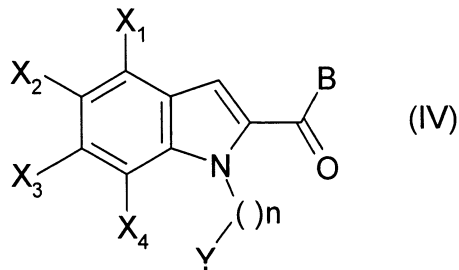
$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立地為氫原子；

$R_3$ 為氫原子；

$R_5$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基；

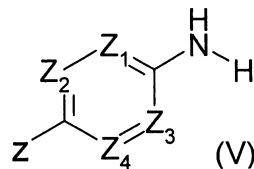
該化合物為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式，且亦為水合物或溶劑合物之形式。

13. 一種製備如請求項 1 至 12 中任一項之式 (I) 化合物之方法，其特徵在於使式 (IV) 化合物：



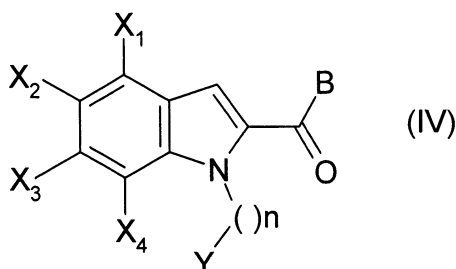
其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Y$  及  $n$  係如請求項 1 之式 (I) 中所定義且  $B$  為氯原子，

與式 (V) 之胺：



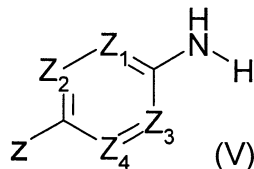
其中  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  及  $Z$  係如請求項 1 之式 (I) 中所定義，於溶劑中反應。

14. 一種製備如請求項 1 至 12 中任一項之式 (I) 化合物之方法，其特徵在於在偶合劑及鹼存在下，使式 (IV) 化合物：



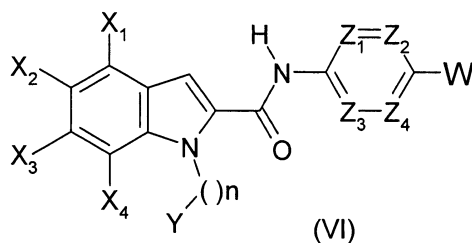
其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Y$  及  $n$  係如請求項 1 之式 (I) 中所定義且  $B$  為羥基，

與式 (V) 之胺：



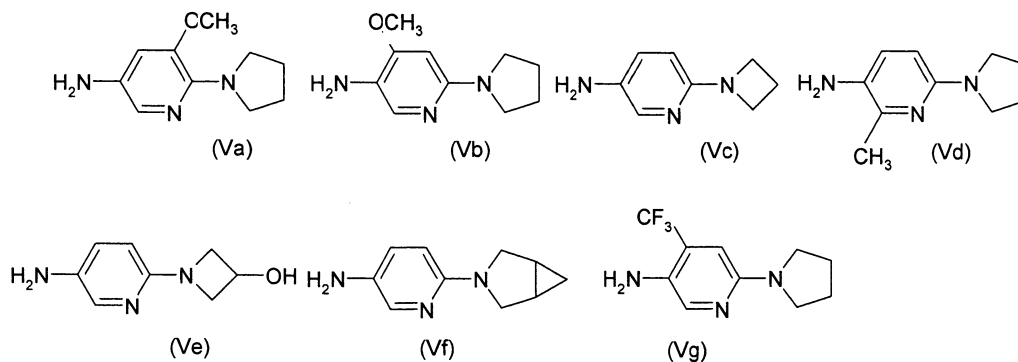
其中  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$  及  $Z$  係如請求項 1 之 (I) 中所定義，於溶劑中反應。

15. 一種製備如請求項 1 至 12 中任一項之式 (I) 化合物之方法，其特徵在於使式 (VI) 化合物：



其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Y$  及  $n$  係如請求項 1 之式 (I) 中所定義且  $W$  為鹵素原子，在式  $ZH$  之胺 (其中  $Z$  為如請求項 1 之式 (I) 中所定義之環胺) 存在下反應。

16. 一種式 (V) 之胺，其係選自以下之胺：



該胺為鹼加成鹽或與酸之加成鹽之形式。

17. 一種藥物，其特徵在於：其包含如請求項1至12中任一項之式(I)化合物，或該式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽或者水合物或溶劑合物。
18. 一種醫藥組合物，其特徵在於：其包含如請求項1至12中任一項之式(I)化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
19. 一種如請求項1至12中任一項之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以預防或治療涉及TRPV1型受體之病理的藥物。
20. 一種如請求項1至12中任一項之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以預防或治療疼痛、發炎、泌尿病症、婦科病症、胃腸病症、呼吸病症、牛皮癬、搔癢症、皮膚刺激、眼睛刺激或黏膜刺激、疱疹或帶狀疱疹；或用以治療抑鬱症或糖尿病之藥物。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

