

公告本

# 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：95/26724

※ 申請日期：95/7/21

※IPC 分類：C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

N-(芳烷基)-1H-吡咯并吡啶-2-羧醯胺衍生物，其製備及其治療用途

N-(ARYLALKYL)-1H-PYRROLOPYRIDINE-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)

伊莉莎白 紹瑞特-里麥崔

THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

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 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 勞倫斯 都伯斯  
DUBOIS, LAURENT
2. 雅尼克 艾凡諾  
EVANNO, YANNICK
3. 安德瑞 瑪蘭達  
MALANDA, ANDRE

國 籍：(中文/英文)

1. 法國       FRANCE
2. 法國       FRANCE
3. 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；2005年07月22日；0507804

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】

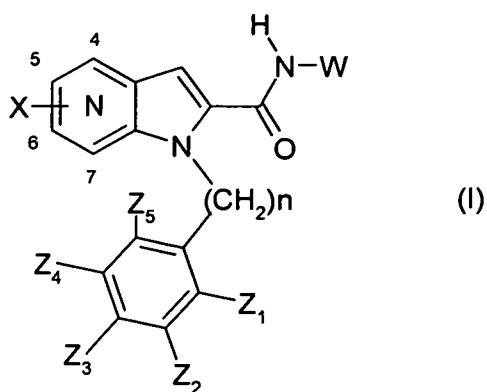
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

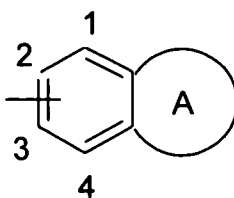
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於以鹼或酸加成鹽形式以及以水合物或溶劑合物形式的通式(I)之化合物：



其中n等於0、1、2或3；該等吡咯并吡啶核為吡咯并[3,2-*b*]吡啶基團、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基團、吡咯并[2,3-*c*]吡啶基團或吡咯并[2,3-*b*]吡啶基團；該等吡咯并吡啶核視情況在碳位4、5、6及/或7上由一或多個可相同或不同之取代基X所取代；Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及Z<sub>5</sub>彼此獨立表示氫或鹵素原子或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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、氰基、C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、硝基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>、NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基或芳基，該芳基及該芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基視情況經取代；W表示下式之稠合雙環基團：



該雙環基團係經由位置1、2、3或4連接至該氮原子上；A

表示包含一至三個選自 O、S 及 N 之雜原子的視情況經取代  
之 5-至 7-員雜環。

本發明亦關於一種其製備方法及治療用途。

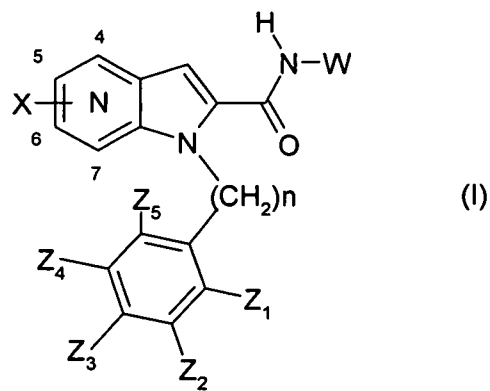
## 六、英文發明摘要：

## 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：



## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於源自 N-(芳烷基)-1H-吡咯并吡啶-2-羧醯胺之化合物，其顯示在活體外及活體內對 TRPV1(或 VR1)型受體之拮抗活性。

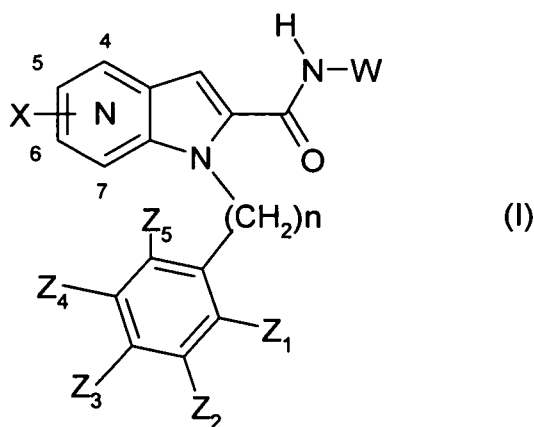
本發明之第一主題係關於對應以下通式(I)之化合物。

本發明之另一主題係關於製備通式(I)之化合物的方法。

本發明之另一主題係關於通式(I)之化合物尤其是在藥劑或醫藥組合物中的用途。

### 【發明內容】

本發明之化合物對應於通式(I)：



其中

n 等於 0、1、2 或 3；

吡咯并吡啶核為吡咯并[3,2-*b*]吡啶基團、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基團、吡咯并[2,3-*c*]吡啶基團或吡咯并[2,3-*b*]吡啶基團；

該等吡咯并吡啶核視情況在碳位 4、5、6 及/或 7 上由一或多個相同或不同之取代基 X 所取代，該等取代基係選自鹵素原子及 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、 $C_1-C_6$ -氟烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -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、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 或芳基，該芳基視情況係由一或多個選自以下各基之取代基所取代：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；

$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 及 $Z_5$ 彼此獨立表示氫或鹵素原子或 $C_1-C_6$ -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、 $C_1-C_6$ -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- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基，該芳基及該芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基視情況由一或多個選自以下各基之取代基所取代：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；

$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立表示氫原子或 $C_1-C_6$ -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- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基；或 $R_1$ 及 $R_2$ 與其所載之氮原子共同形成吡啶、吡咯啉、哌啶、氮吡、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪、高哌嗪基，該基團視情況係由 $C_1-C_6$ -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- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基所取代；

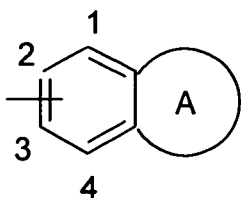
$R_3$ 及 $R_4$ 彼此獨立表示氫原子或 $C_1-C_6$ -烷基、芳基- $C_1-C_6$ -伸



烷基或芳基；

$R_5$  表示  $C_1$ - $C_6$ -烷基或芳基；

$W$  表示下式之稠合雙環基團：



其係經由位置 1、2、3 或 4 連接至氮原子上；

$A$  表示包含一至三個選自 O、S 及 N 之雜原子的 5-至 7-員雜環；

$A$  之碳原子視情況由一或多個選自以下各基之基團所取代：氫原子及  $C_1$ - $C_6$ -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、芳基、芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基、氧代基或硫代基；

$A$  之氮原子當氮相鄰於經氧代基所取代之碳原子時，其視情況由  $R_6$  所取代，或在其他情況下由  $R_7$  所取代；

$R_6$  表示氫原子或  $C_1$ - $C_6$ -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、芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基或芳基；

$R_7$  表示氫原子或  $C_1$ - $C_6$ -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、芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基- $C(O)-$ 、 $C_3$ - $C_7$ -環烷基- $C_1$ - $C_3$ -伸烷基- $(CO)-$ 、 $C_1$ - $C_6$ -氟烷基- $C(O)-$ 、 $C_3$ - $C_7$ -環烷基- $C(O)-$ 、芳基- $C(O)-$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基- $C(O)-$ 、 $C_1$ - $C_6$ -烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_1$ - $C_6$ -氟烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_3$ - $C_7$ -環烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_3$ - $C_7$ -環烷基- $C_1$ - $C_3$ -伸烷基- $S(O)_2-$ 、芳基- $S(O)_2-$ 或芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基- $S(O)_2-$ 或芳基。

在通式(I)之化合物中：

- 雜環A之硫原子可為氧化型(S(O)或S(O)<sub>2</sub>)；
- 環A之氮原子可為氧化型(N-氧化物)；
- 在吡咯并吡啶之位置4、5、6或7中之氮原子可為氧化型(N-氧化物)。

在本發明之上下文中，可提及之基團W之實例包括吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并噻吩基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑基、二氫苯并噁唑基、異苯并咪唑基、二氫異苯并咪唑基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、吡啶基、苯并噻唑基、異苯并噻唑基、二氫異苯并噻唑基、苯并三唑基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并噁嗪基、二氫苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、二氫苯并噻嗪基、吡嗪基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、酞嗪基、二氫酞嗪基、四氫酞嗪基、四氫苯并[b]氮呋基、四氫苯并[c]氮呋基、四氫苯并[d]氮呋基、四氫苯并[b][1,4]二氮呋基、四氫苯并[e][1,4]二氮呋基、四氫苯并[b][1,4]噁氮呋基或四氫苯并[b][1,4]噻氮呋基；

該等基團可能係由通式(I)中所定義地來取代。

在為本發明主題之通式(I)之化合物中，化合物之第一亞基係由其中n等於1或2之化合物組成。

在為本發明主題之通式(I)之化合物中，化合物之第二亞基係由其中吡咯并吡啶核為吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并

[3,2-*c*]吡啶基、吡咯并[2,3-*c*]吡啶基或吡咯并[2,3-*b*]吡啶基之化合物組成；

該等吡咯并吡啶核視情況在碳位4、5、6及/或7上由一或多個相同或不同之取代基X所取代，該等取代基係選自氫或鹵素原子，例如氟、溴或氯及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，例如甲基、丙基、異丙基、第二丁基、第三丁基、戊基；C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基，例如環戊基或環己基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基，例如三氟甲基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基，例如甲氧基或乙氧基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基，例如三氟甲氧基；硝基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫烷基，例如硫甲基；-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，例如-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；或芳基，例如苯基；R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>彼此獨立表示氫原子。

在為本發明主題之通式(I)之化合物中，化合物之第三亞基係由其中吡咯并吡啶核為吡咯并[3,2-*b*]吡啶基、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基、吡咯并[2,3-*c*]吡啶基或吡咯并[2,3-*b*]吡啶基之化合物組成；

該等吡咯并吡啶核視情況在碳位4、5、6及/或7上(例如在碳位5上)由一或多個可相同或不同之取代基X所取代，例如由一個取代基X所取代，該等取代基係選自鹵素原子，例如氯或氟原子；及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基，例如三氟甲基；或芳基，例如苯基。

在為本發明主題之通式(I)之化合物中，化合物之第四亞基係由其中吡咯并吡啶核為吡咯并[3,2-*b*]吡啶基、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基或吡咯并[2,3-*b*]吡啶基之化合物組成；

該等吡咯并吡啶核視情況在碳位4、5、6及/或7上由一或

多個可相同或不同之取代基X所取代，該等取代基係選自鹵素原子及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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、氰基、C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、硝基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>、NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>或芳基，該芳基視情況由一或多個選自以下各基之取代基所取代：鹵素及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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、硝基或氰基；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>彼此獨立表示氫原子或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>-伸烷基或芳基；或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>與攜帶其之氮原子共同形成吡啶、吡咯啉、哌啶、氮呋、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪或高哌嗪基團，該基團視情況係由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>-伸烷基或芳基所取代；

R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>彼此獨立表示氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基或芳基；

R<sub>5</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基或芳基。

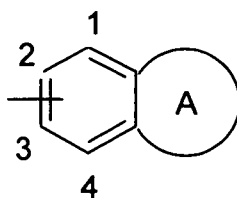
在為本發明主題之通式(I)之化合物中，化合物之第五亞基係由其中Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及Z<sub>5</sub>彼此獨立表示氫或鹵素原子(例如氟原子)之化合物組成。

在為本發明主題之通式(I)之化合物中，化合物之第六亞基係由其中W選自吡啶基、吡咯基、異吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并噻吩基、二氫

苯并噻吩基、苯并噁唑基、二氫苯并噁唑啉基、異苯并呋喃基、二氫異苯并呋喃基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、吡唑基、苯并噻唑基、異苯并噻唑基、二氫異苯并噻唑基、苯并三唑基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并噁嗪基、二氫苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、二氫苯并噻嗪基、吡嗪啉基、喹啉基、二氫喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、酞嗪基、二氫酞嗪基、四氫酞嗪基、四氫苯并[b]氮呋基、四氫苯并[c]氮呋基、四氫苯并[d]氮呋基、四氫苯并[b][1,4]二氮呋基、四氫苯并[e][1,4]二氮呋基、四氫苯并[b][1,4]噁氮呋基或四氫苯并[b][1,4]噻氮呋基之化合物組成；

該基團 W 之碳及 / 或氮原子視情況係由通式 (I) 中所定義地來取代。

在為本發明主題之通式 (I) 之化合物中，化合物之第七亞基係由其中 W 表示下式之稠合雙環基團的化合物組成：



該雙環基團係經由位置 1、2、3 或 4 連接至氮原子上；

A 表示包含一至三個選自 O、S 及 N 之雜原子的 5-至 7-員雜環；

且 W 係選自吡嗪基、苯并咪唑基、四氫喹啉基、喹啉基及苯并噻唑基；及 / 或

A之碳原子視情況係由一或多個基團所取代，該等基團係選自氫原子及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，例如甲基，或氧代基；及/或

A之氮原子視情況係由R<sub>6</sub>所取代，當該氮鄰近碳原子時，其係由氧代基所取代，或在其他狀況中由R<sub>7</sub>所取代；

R<sub>6</sub>表示氫原子；

R<sub>7</sub>表示氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，例如甲基。

其中n、X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub>及W全部均如在以上通式(I)之化合物之亞基中所定義的化合物形成第八亞基。

在為本發明主題之通式(I)之化合物中，化合物之第九亞基係由以下化合物組成，其中：

n等於0、1、2或3；

該等吡咯并吡啶核為吡咯并[3,2-*b*]吡啶基團、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基團、吡咯并[2,3-*c*]吡啶基團或吡咯并[2,3-*b*]吡啶基團；

該等吡咯并吡啶核視情況在碳位4、5、6及/或7上由一或多個可相同或不同之取代基X所取代，該等取代基係選自鹵素原子及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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、氟基、C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、硝基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>、NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>或芳基，該芳基視情況由一或多個選自以下各基之取代基所取代：鹵素及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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、硝基或氟基；

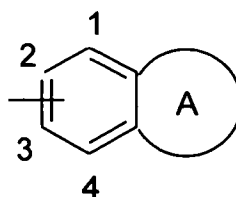
$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 及 $Z_5$ 彼此獨立表示氫或鹵素原子或 $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_3$ - $C_7$ -環烷基、 $C_3$ - $C_7$ -環烷基- $C_1$ - $C_3$ -伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ -氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ -氟烷氧基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $NR_1R_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ -硫烷基、 $-S(O)-C_1-C_6$ -烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基或芳基，該芳基及該芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基視情況經一或多個選自以下各基之取代基所取代：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；

$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立表示氫原子或 $C_1$ - $C_6$ -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- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基或芳基；或 $R_1$ 及 $R_2$ 與攜帶其之氮原子共同形成吡啶、吡咯、哌啶、氮吡、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪或高哌嗪基團，該基團視情況係由 $C_1$ - $C_6$ -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- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基或芳基所取代；

$R_3$ 及 $R_4$ 彼此獨立表示氫原子或 $C_1$ - $C_6$ -烷基或芳基；

$R_5$ 表示 $C_1$ - $C_6$ -烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基或芳基；

W表示下式之稠合雙環基團：



其係經由位置1、2、3或4連接至該氮原子上；

A表示包含一至三個選自O、S及N之雜原子的5-至7-員雜

環；

A之碳原子視情況係經一或多個選自以下各基之基團取代：氫原子及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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基、氧代基或硫代基；

A之氮原子當該氮相鄰於經氧代基取代之碳原子時，其視情況係由R<sub>6</sub>取代，或在其他情況中由R<sub>7</sub>取代；

R<sub>6</sub>表示氫原子或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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基或芳基；

R<sub>7</sub>表示氫原子或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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-(CO)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-、芳基-S(O)<sub>2</sub>-或芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-或芳基，

其限制條件為：

當Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及Z<sub>5</sub>同時表示氫原子時且當吡咯并吡啶核為視情況經取代之吡咯并[3,2-b]吡啶時，

則n等於2或3。

在為本發明主題之通式(I)之化合物中，可提及以下化合物：

-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧醯胺；



- N-(1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(2-甲基-1*H*-苯并噻唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-苯基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(2-氧代基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(喹啉-7-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-(苯甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺；
- N-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-(苯乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺；

-N-(2-甲基-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酰胺；

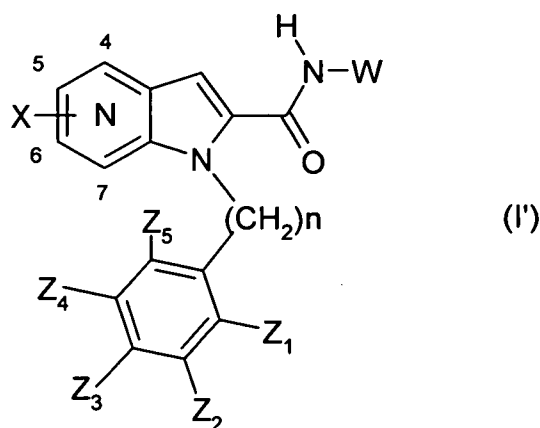
-N-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酰胺；

-N-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-1-(苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧醯胺。

在為本發明主題之通式(I)之化合物中，化合物之亞基係由通式(I')之化合物組成：



其中

n等於1、2或3；

吡咯并吡啶核為吡咯并[3,2-b]吡啶基團、吡咯并[3,2-c]吡啶基團、吡咯并[2,3-c]吡啶基團或吡咯并[2,3-b]吡啶基團；該等吡咯并吡啶核視情況在碳位4、5、6及/或7上由一或多個可相同或不同之取代基X所取代，該等取代基係選自鹵素原子及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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、氰基、C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、硝基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>、NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>或芳基，該芳基視情況係由一或多個選自以下各基之取代基取代：鹵素及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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、硝基或氰基；

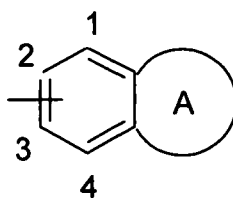
$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 及 $Z_5$ 彼此獨立表示氫或鹵素原子或 $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_3$ - $C_7$ -環烷基、 $C_3$ - $C_7$ -環烷基- $C_1$ - $C_3$ -伸烷基、 $C_1$ - $C_6$ -氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ -氟烷氧基、氟基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $NR_1R_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ -硫烷基、 $-S(O)-C_1-C_6$ -烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基或芳基，該芳基及該芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基視情況係由一或多個選自以下各基之取代基取代：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；

$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立表示氫原子或 $C_1$ - $C_6$ -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- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基或芳基；或 $R_1$ 及 $R_2$ 與攜帶其之氮原子共同形成吡啶、吡咯、哌啶、氮吡、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪或高哌嗪基團，該基團視情況係由 $C_1$ - $C_6$ -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- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基或芳基取代；

$R_3$ 及 $R_4$ 彼此獨立表示氫原子或 $C_1$ - $C_6$ -烷基、芳基- $C_1$ - $C_6$ -伸烷基或芳基；

$R_5$ 表示 $C_1$ - $C_6$ -烷基或芳基；

W表示下式之稠合雙環基團：



其係經由位置1、2、3或4連接至該氮原子上；

A 表示包含一至三個選自 O、S 及 N 之雜原子的 5-至 7-員雜環；

A 之碳原子視情況由一或多個選自以下各基之基團所取代：氫原子及 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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基、氧代基或硫代基；

A 之氮原子當該氮相鄰於經氧代基取代之碳原子時，其係視情況係由 R<sub>6</sub>所取代，或在其他情況中由 R<sub>7</sub>取代；

R<sub>6</sub> 表示氫原子或 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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基或芳基；

R<sub>7</sub> 表示氫原子或 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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-(CO)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-、芳基-S(O)<sub>2</sub>-或芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-或芳基。

在為本發明主題之通式(I')之化合物中，化合物之第一亞基係由其中 n 等於 1 或 2 之化合物組成。

在為本發明主題之通式(I')之化合物中，化合物之第二亞基係由其中吡咯并吡啶核為吡咯并[2,3-c]吡啶基團或吡咯并[2,3-b]吡啶基團之化合物組成，該等基團視情況在碳位 4、5、6 及 / 或 7 上由一或多個可相同或不同之取代基 X 所取代，該等取代基係選自氫或鹵素原子，例如氟、溴或氯；

或  $C_1-C_6$ -烷基，例如甲基、丙基、異丙基、第二丁基、第三丁基或戊基； $C_3-C_7$ -環烷基，例如環戊基或環己基； $C_1-C_6$ -氟烷基，例如三氟甲基； $C_1-C_6$ -烷氧基，例如甲氧基或乙氧基； $C_1-C_6$ -氟烷氧基，例如三氟甲氧基；硝基、 $NR_1R_2$ ； $C_1-C_6$ -硫烷基，例如硫甲基； $-S(O)-C_1-C_6$ -烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -烷基，例如  $-S(O)_2-CH_3$ ；或芳基，例如苯基； $R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立表示氫原子。

在為本發明主題之通式(I')之化合物中，化合物之第三亞基係由其中吡咯并吡啶核為吡咯并[2,3-c]吡啶基團或吡咯并[2,3-b]吡啶基團之化合物組成，該等基團視情況在碳位4、5、6及/或7上(例如在碳位5上)由一或多個可相同或不同之取代基X所取代，例如由一取代基X所取代，該等取代基係選自鹵素原子，例如氯或氟原子，或 $C_1-C_6$ -氟烷基，例如三氟甲基。

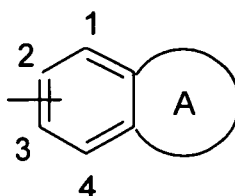
在為本發明主題之通式(I')之化合物中，化合物之第四亞基係由其中 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 及 $Z_5$ 彼此獨立表示氫或鹵素原子(例如氟原子)之化合物組成。

在為本發明主題之通式(I')之化合物中，化合物之第五亞基係由其中W選自吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并噻吩基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑基、二氫苯并噁唑基、異苯并咪唑基、二氫異苯并咪唑基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、吡啶基、苯并噻唑基、異苯并噻唑基、二氫異苯并噻唑基、苯并三唑基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉

基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并噁嗪基、二氫苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、二氫苯并噻嗪基、吡嗪啉基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、酞嗪基、二氫酞嗪基、四氫酞嗪基、四氫苯并[b]氮呋基、四氫苯并[c]氮呋基、四氫苯并[d]氮呋基、四氫苯并[b][1,4]二氮呋基、四氫苯并[e][1,4]二氮呋基、四氫苯并[b][1,4]噁氮呋基或四氫苯并[b][1,4]噻氮呋基之化合物組成；

該基團 W 之碳及 / 或氮原子視情況係由通式 (I) 中所定義地來取代。

在為本發明主題之通式 (I') 之化合物中，化合物之第六亞基係由其中 W 表示下式之稠合雙環基團的化合物組成：



該雙環基團係經由位置 1、2、3 或 4 連接至該氮原子上；

A 表示包含一至三個選自 O、S 或 N 之雜原子的 5-至 7-員雜環；

及 W 係選自吡啶基、苯并咪唑基、二氫喹啉基、喹啉基及苯并噻唑基；及 / 或

A 之碳原子視情況係由一或多個選自以下各基之基團所取代：氫原子及 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，例如甲基；及 / 或

A 之氮原子視情況係由 R<sub>7</sub> 取代；

R<sub>7</sub> 表示氫原子或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，例如甲基。

其中  $n$ 、 $X$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$  及  $W$  全部均如在以上通式 (I') 之化合物之亞基中所定義的化合物形成第七亞基。

在本發明之上下文中，使用以下含義：

其中  $t$  及  $z$  可為 1 至 7 之值的  $C_t-C_z$ ：可能含有  $t$  至  $z$  個碳原子的基於碳之鏈，例如  $C_1-C_3$  為可含有 1 至 3 個碳原子之基於碳之鏈；

烷基：飽和直鏈或支鏈脂族基團。可提及之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基等基團；

伸烷基：飽和直鏈或支鏈二價烷基，例如  $C_{1-3}$ -伸烷基表示具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或支鏈二價基於碳之鏈，例如亞甲基、伸乙基、1-甲基伸乙基或伸丙基；

環烷基：基於碳之環狀基團。可提及之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基等基團；

氟烷基：一或多個氫原子已由氟原子所取代之烷基；

烷氧基：其中烷基係如上所定義之基團 -O- 烷基；

氟烷氧基：一或多個氫原子已由氟原子所取代之烷氧基；

硫烷基：其中烷基係如上所定義之基團 -S- 烷基；

芳基：含有介於 6 與 10 之間個碳原子之環芳族基團。可提及之芳基之實例包括苯基及萘基；

雜環：包含 1 至 3 個選自 O、S 及 N 之雜原子的飽和、部分不飽和或芳族 5- 至 7- 員環狀基團；

鹵素原子：氟、氯、溴或碘；

"氧代基" 意謂 "=O"；



"硫代"意謂" $=S$ "。

式(I)之化合物可包含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)形成本發明之一部分。

式(I)之化合物可以鹼或酸加成鹽之形式存在。該等加成鹽形成本發明之一部分。

該等鹽係以醫藥學上可接受之酸來有利地製備，但例如可適用於純化或分離式(1)之化合物的其他酸之鹽亦形成本發明之一部分。

通式(I)之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與溶劑締合或組合之形式。該等水合物及溶劑合物亦形成本發明之一部分。

在本文之下文中，術語"脫離基"意謂可易於藉由以丟失電子對來斷開異質鍵而自分子上裂開之基團。因此該基團可易於(例如)在取代反應期間由另一基團所替代。該等脫離基為，例如鹵素或活性羥基，諸如甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙酸鹽等。脫離基之實例及用於製備其之參考係在"Advances in Organic Chemistry", J. March, 第5版, Wiley Interscience, 2001中給出。

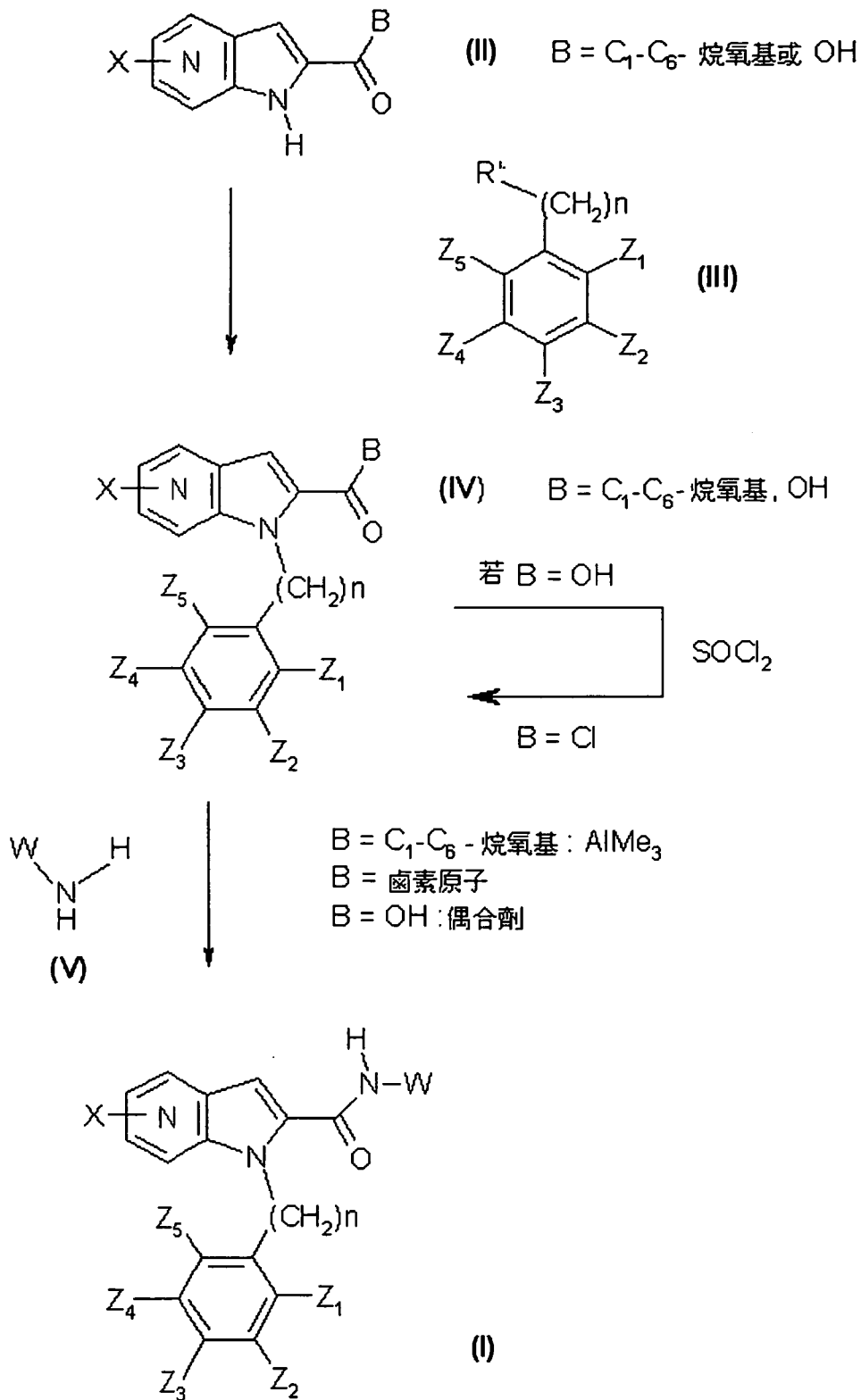
依據本發明，通式(I)之化合物可根據在以下流程1中所說明之方法來製備。

根據流程1，通式(IV)之化合物可藉由使通式(II)之化合物與通式(III)之化合物反應來獲得，在通式(II)中X係如上述

通式(I)中所定義且B表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基或羥基，在通式(III)中Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub>及n係如上述通式(I)中所定義且當n等於1、2或3時R'表示脫離基或羥基或當n等於0時R'表示脫離基。

當定義通式(III)之化合物而使得n等於1、2或3且R'表示脫離基諸如溴或碘原子時，反應可在諸如氫化鈉或碳酸鉀之鹼的存在下在諸如二甲基甲醯胺、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))。

流程 1



當定義通式(III)之化合物而使得n等於1、2或3且R'表示羥基時，通式(IV)之化合物可藉由在諸如三苯膦之膦及諸如

於溶液中之偶氮二甲酸二乙酯之試劑的存在下在諸如二氯甲烷或四氫呋喃之溶劑中使通式(II)之化合物與通式(III)之化合物反應來獲得(O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1-28)。

當定義通式(III)之化合物而使得n等於0, R'表示脫離基諸如氯、溴或碘原子時, 且反應可在介於80°C與250°C之間的溫度下, 在諸如溴化銅或氧化銅的基於銅之催化劑以及諸如碳酸鉀之鹼的存在下進行(Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43 (8), 1281)。亦可使用在S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11684中所描述之更溫和之條件。

在本發明之上下文中, 根據熟習此項技術者所熟知之方法, 可例如在諸如氫氧化鈉之鹼的存在下在諸如甲醇或乙醇之溶劑中, 將通式(IV)之化合物(其中B表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基)轉化為通式(IV)之化合物, 其中B表示羥基。

在本發明之上下文中, 根據熟習此項技術者所熟知之方法, 可例如在諸如硫酸之酸的存在下在諸如甲醇或乙醇之溶劑中, 將通式(IV)之化合物(其中B表示羥基)轉化為通式(IV)之化合物, 其中B表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基。

在通式(IV)之化合物(其中B表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基)之狀況下, 通式(I)之化合物可藉由在諸如甲苯之溶劑的回流點下使上述所得之通式(IV)之化合物與通式(V)之化合物之醯胺(其中W係如在上述通式(I)中所定義)反應來獲得。通式(V)之化合物之胺鋁係藉由首先使三甲基鋁與通式(V)之胺反應來製備。

在通式(IV)之化合物(其中B表示羥基)之狀況下, 可將羧

酸官能團在諸如二氯甲烷或二氯乙烷之溶劑的回流點下經由亞硫醯氯之作用預先轉化為諸如酸氯化物之酸鹵化物。隨後通式(I)之化合物係藉由在諸如三乙胺或碳酸鈉之鹼的存在下使通式(IV)之化合物(其中B表示氯原子)與通式(V)之化合物反應來獲得。

或者，在偶合劑，諸如二烷基碳化二醯亞胺、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(吡咯啶鎘)、氰基膦酸二乙酯或熟習此項技術者所熟知之任何其他偶合劑存在下，在諸如三乙胺之鹼的存在下，在諸如二甲基甲醯胺之溶劑中，通式(IV)之化合物(其中B表示羥基)可與通式(V)之化合物偶合。

在流程1中，式(II)、(III)及(V)之化合物及其他試劑在當未描述其製備方法時係市售的、係描述於文獻中或係藉由與在文獻中所描述之許多方法相似之方法來製備(例如M. Nazare等人 *Angew Chem Int Ed* **2004**, 43(34), 4526-4528; P.M. Fresneda等 *Tetrahedron Lett* **2000**, 41(24), 4777-4780; M.H. Fisher等人 *J Heterocyclic Chem* **1969**, 6, 775; B. Frydman等人 *J Am Chem Soc* **1965**, 87, 3530; L.N. Yakhontov *Tetrahedron Lett* **1969**, 1909; G.P. Fagan等人 *J Med Chem* **1988** 31(5), 944; OSI Pharmaceuticals WO2004104001; WO03049702; US0149367; WO03068749, US20050131012)。

通式(II)、(IV)或(I)之化合物(其中X表示烷基)可根據在文獻(例如A. Furstner等人 *J Am Chem Soc* **2002**, 124(46), 13856; G. Quéguiner等人 *J Org Chem* **1998**, 63(9), 2892)中所述或熟習此項技術者所熟知之方法例如在鹵化烷基鎂或鹵

化烷基鋅存在下經由以諸如鈹或鐵之金屬所催化之偶合反應來獲得，該反應係針對通式(II)、(IV)或(I)之相應化合物(其中X表示鹵素原子，例如氯)來執行。

通式(II)、(IV)及(I)之化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示氰基或芳基)可在氰化三甲基矽烷或芳基醯酸存在下經由以諸如鈹之金屬所催化之偶合反應獲得或經由文獻中所描述或熟習此項技術者所熟習之任何其他方法獲得，該反應係針對通式(II)、(IV)或(I)之相應化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示例如溴原子)來執行。

通式(I)、(II)及(IV)之化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示基團NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>或NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>)可根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法在鹼、膦及基於鈹之催化劑存在下經由分別與胺、醯胺或磺醯胺發生偶合反應自通式(I)、(II)及(IV)之相應化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示例如溴原子)獲得。

通式(II)、(IV)及(I)之化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示基團C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)可根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法自通式(II)、(IV)及(I)之相應化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示氰基)獲得。

通式(II)、(IV)及(I)之化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示基團-S(O)-烷基或-S(O)<sub>2</sub>-烷基)可根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法藉由通式(II)、(IV)或(I)之相應化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫烷基)之氧化反應來獲得。

通式(II)、(IV)及(I)之化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示基團NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>或NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>)可根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法例如藉由還原，隨後醃化或磺醃化反應自通式(II)、(IV)或(I)之相應化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示硝基)獲得。

通式(II)、(IV)及(I)之化合物(其中X、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>及/或Z<sub>5</sub>表示基團SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)可經由 *Pharmazie* 1990, 45, 346 中所述之類似方法來獲得，或根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法獲得。

其中R<sub>7</sub>表示氫原子之通式(I)之化合物可在基於鈀之催化劑存在下藉由氫化反應或藉由文獻中所述或熟習此項技術者已知之任何方法自通式(I)之化合物(其中例如R<sub>7</sub>表示苯甲基)獲得。

以下實例描述根據本發明之特定化合物之製備。該等實例未受限制且僅用於說明本發明。如實例中所給之化合物數量係指在表1中所給之彼等數量。元素微量分析、LC-MS(耦合至質譜分析之液相層析)分析及IR或NMR光譜確定所獲得化合物之結構。

### 【實施方式】

#### 實例1(化合物1)

*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醃胺

#### 1.1. 3-(3-硝基吡啶-4-基)-2-氧代丙酸乙酯

將 3.1 g(22.44 mmol)4-甲基-3-硝基吡啶及 16.39 g(112.22

mmol)草酸乙酯置於裝備有電磁攪拌器之100 ml三頸燒瓶中且保持在氮之吹拂下。接著將3.69 ml(24.69 mmol)1,8-二氮二環[5.4.0]十一碳-7-烯添加至在室溫下攪拌之反應介質中。接著在室溫下攪拌反應混合物1小時且隨後使用乙酸乙酯(150 ml)、水(100 ml)及乙酸(4 ml)之混合物來稀釋。使用乙酸乙酯萃取混合物兩次。將經組合之有機相以100 ml水、100 ml飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。接著將粗反應產物用戊烷濕磨，過濾且隨後在石油醚中加熱，過濾且在減壓下乾燥。由此分離出3.9 g(16.37 mmol)產物，且在未進一步純化之情況下用於下一步驟中。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9.4 (s, 1H); 8.9 (d, 1H); 7.4 (d, 1H); 4.65 (s, 2H); 4.5 (q, 2H); 1.4 (t, 3H)。

#### 1.2. 1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯

方法A：將60 ml飽和氯化銨水溶液及5.48 g(98.2 mmol)鐵粉以一次量添加至含於140 ml乙醇及60 ml四氫呋喃中之3.9 g(16.37 mmol)於步驟1.1中所獲得產物之溶液中。接著在回流下攪拌反應混合物2小時。經由用乙酸乙酯沖洗數次在矽藻土上過濾經冷卻之溶液。在減壓下濃縮濾液後，將殘餘物溶解於水及乙酸乙酯中且用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，且隨後經硫酸鈉乾燥。分離出第一批收穫之0.7 g(3.68 mmol)產物。在減壓下濃縮水相，將殘餘物溶於熱乙酸乙酯中，藉由過濾移除沉澱物且再次濃縮濾液。藉由在用庚烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽膠管柱層析來純化所



獲殘餘物。獲得另外0.7 g(3.68 mmol)產物。

方法B：將0.11 g(0.1 mmol)10%鈇/碳添加至在10 ml乙醇中之0.25 g(1.05 mmol)步驟1.1中所獲產物之溶液中。在30 psi壓力下，於室溫下氫化反應混合物2小時30分鐘。在經由玻璃纖維過濾後，在減壓下蒸發濾液且將所獲反應粗產物自乙醇中再結晶以得到0.08 g(0.42 mmol)產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm):8.9 (s, 1H); 8.3 (d, 1H); 7.7 (dd, 1H); 7.2 (d, 1H); 4.4 (q, 2H); 1.4 (t, 3H)。

### 1.3. 1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯

將2.03 g(15.77 mmol)3-氟苄醇及隨後4.17 g(15.77 mmol)三苯膦伴隨攪拌依次添加至保持於惰性氣氛下之105 ml乾燥四氫呋喃中之2 g(10.52 mmol)步驟1.2中所獲產物之溶液中。接著在0°C下逐滴添加2.83 g(15.77 mmol)偶氮二甲酸二乙酯。隨後在室溫下攪拌反應混合物20小時，且接著在減壓下濃縮。藉由在用庚烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽膠管柱上的連續層析來純化所得油。分離出1.9 g(6.37 mmol)產物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):8.8 (s, 1H); 8.3 (d, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.1 (m, 1H); 6.85 (m, 2H); 6.65 (m, 1H); 5.8 (s, 2H); 4.3 (q, 2H); 1.3 (t, 3H)。

### 1.4. *N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺(化合物1)

在未加熱情況下，在氫氣中及伴隨電磁攪拌下將在10 ml無水甲苯中之0.29 g(2.01 mmol)5-胺基-1-甲基吡啶之溶液

添加至在 5 ml 無水甲苯中之 1.68 ml (3.35 mmol) 三甲基鋁之溶液中。將反應介質於 50°C 下保持 15 分鐘。隨後緩慢添加溶解於 15 ml 甲苯中之 0.5 g (1.68 mmol) 在步驟 1.3 中所獲得之酯且將混合物回流 20 小時。將冰、稀鹽酸及接著乙酸乙酯添加至經冷卻之溶液中。收集不可溶之物質且將其溶於二氯甲烷及氫氧化鈉溶液中。將有機相用水洗滌，在減壓下乾燥且濃縮。藉由在用二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽石管柱上的層析來純化殘餘物。將所獲固體用石油醚濕磨，藉由過濾來收集且在減壓下乾燥。分離出 0.385 g 所需產物。

熔點：213-214.5°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.45 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.2 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.3 (m, 5H); 7.0 (m, 3H); 6.4 (d, 1H); 5.95 (s, 2H); 3.75 (s, 3H)。

## 實例 2 (化合物 2)

*N*-(1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺

### 2.1. 3-(2-氟-5-硝基-4-吡啶基)-2-氧代丙酸乙酯

將 2 g (12.81 mmol) 2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶及 9.36 g (32.03 mmol) 草酸乙酯置於裝備有電磁攪拌器之 100 ml 三頸燒瓶中且在氮之沖洗下保持。接著將 2.11 ml (14.09 mmol) 1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯添加至在室溫下攪拌之反應介質中。接著在室溫下攪拌反應混合物 4 小時。隨後添加乙酸乙酯 (100 ml)、水 (40 ml) 及乙酸 (2 ml) 之混合物。使用乙酸乙

酯萃取混合物兩次。將經組合之有機相以100 ml水及100 ml飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。藉由在用庚烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽石管柱上的層析來純化殘餘物。因此分離出1.53 g產物，且在未進一步純化之情況下將其用於下一步驟中。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.9 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 6.7 (s, 1H); 4.7 (s, OH); 4.3 (q, 2H); 1.3 (t, 3H); 大多數酮-烯醇式。

### 2.2. 5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯

將15 ml飽和氯化銨水溶液及0.39 g(7.03 mmol)鐵粉以一份添加至在30 ml乙醇及15 ml四氫呋喃中之0.6 g(2.34 mmol)步驟2.1中所獲產物之溶液中。接著在回流下攪拌反應混合物3小時。經由矽藻土過濾經冷卻之溶液且用甲醇將濾液沖洗數次。在減壓下濃縮之後，將殘餘物溶於乙酸乙酯及水中。用乙酸乙酯萃取水相且將經組合之有機相用100 ml飽和氯化鈉水溶液洗滌，且隨後經硫酸鈉乾燥，在減壓下過濾且蒸發。因此獲得0.43 g(2.06 mmol)產物，且在未進一步純化之情況下將其用於下一步驟中。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 12.5 (s, NH); 8.5 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 4.4 (q, 2H); 1.35 (t, 3H)。

### 2.3. 5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯

將0.37 g(2.88 mmol)3-氟苄醇及隨後0.76 g(2.88 mmol)三苯膦伴隨攪拌依次添加至保持於惰性氣氛下之20 ml無水四氫呋喃中之0.4 g(1.92 mmol)步驟2.2中所獲產物之溶液

中。接著在0°C下逐滴添加0.52 g(2.88 mmol)偶氮二甲酸二乙酯。隨後在室溫下攪拌反應混合物20小時，且接著在減壓下濃縮。藉由在用正戊烷與醚之混合物溶離之矽膠管柱上的層析來純化所得油。分離出0.49 g(1.55 mmol)產物，且在未進一步純化之情況下將其使用於下一步驟中。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.7 (s, 1H); 8.5-7.1 (m, 6H); 5.9 (s, 2H); 4.3 (q, 2H); 1.25 (t, 3H)。

#### 2.4. *N*-(1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺(化合物2)

在氮氣流下，將0.3 g(2.05 mmol)5-胺基-1-甲基苯并咪唑及10 ml無水甲苯置於冷卻至0°C且裝備有電磁攪拌器之100 ml三頸燒瓶中。接著將1.58 ml(3.16 mmol)在甲苯中之2M三甲基鋁溶液緩慢添加至該溶液中。將所獲得之反應混合物保持在氮氣氛下且攪拌，同時使溫度逐漸升至70°C。隨後經由加料漏斗經5分鐘逐滴添加在10 ml無水甲苯中之0.5 g(1.58 mmol)步驟2.3中所獲產物之溶液。接著回流反應混合物2小時。隨後將10 ml 1N鹽酸及20 ml冰水添加至冷卻至0°C之溶液中。在室溫下攪拌1小時後，藉由過濾收集所形成之沉澱物，用水洗滌，在減壓下乾燥且自異丙醇中再結晶。分離出呈黃色固體形式之所需產物。

熔點：279-281°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.6 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.65 (m, 2H); 7.35 (m, 3H); 6.99 (m, 3H); 5.9 (s, 2H); 3.9 (s, 3H)。

**實例 3(化合物 3)**

*N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氯-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺

**3.1. 3-(2-氯-5-硝基-4-吡啶基)-2-氧代丙酸乙酯**

在氮氣流中，將 1 g(5.79 mmol)2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶及 4.23 g(28.94 mmol)草酸乙酯置於裝備有電磁攪拌器之 100 ml 三頸燒瓶中。接著將 0.96 ml(6.4 mmol)1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯添加至在室溫下攪拌之反應介質中。接著在室溫下攪拌反應混合物 1 小時且隨後使用乙酸乙酯(40 ml)、水(30 ml)及乙酸(1 ml)之混合物來稀釋。使用乙酸乙酯萃取混合物兩次。將經組合之有機相以 100 ml 水、100 ml 飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。藉由在用庚烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽膠管柱上的層析來純化殘餘物。因此分離出 1.33 g(4.87 mmol)呈粉紅色粉末形式之所需產物。

**3.2. 5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯**

將 25 ml 飽和氯化銨水溶液及 0.92 g(16.5 mmol)鐵粉以一份添加至在 50 ml 乙醇及 25 ml 四氫呋喃中之 1.5 g(5.5 mmol)在步驟 3.1 中所獲產物之溶液中。接著在回流下攪拌反應混合物 3 小時。將經冷卻之溶液經由矽藻土過濾，將濾液用乙酸乙酯萃取且將經組合之有機相用 100 ml 飽和氯化鈉水溶液洗滌，且隨後經硫酸鈉乾燥，在減壓下過濾且蒸發。藉由在用正庚烷及乙酸乙酯之混合物溶離之矽石管柱上的層析來純化產物。因此獲得 0.98 g(4.36 mmol)呈白色粉末形式

之所需產物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9.25 (s, NH); 8.75 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.2 (d, 1H); 4.5 (q, 2H); 1.4 (t, 3H)。

### 3.3. 5-氯-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯

將 0.21 g (1.67 mmol) 3-氟苄醇及接著 0.44 g (1.67 mmol) 三苯磷伴隨攪拌依次添加至保持於惰性氣氛下之 10 ml 無水四氫呋喃中之 0.25 g (1.11 mmol) 步驟 3.2 中所獲產物之溶液中。在  $0^\circ\text{C}$  下逐滴添加 0.3 g (1.67 mmol) 偶氮二甲酸二乙酯。隨後在室溫下攪拌反應混合物 20 小時，且接著在減壓下濃縮。藉由在用正庚烷及乙酸乙酯 (50/50) 之混合物溶離之矽膠管柱上的層析來純化所得油。分離 0.32 g (0.96 mmol) 呈白色粉末形式之所需產物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO } D_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.9 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.1 (m, 1H); 6.9 (m, 2H); 5.9 (s, 2H); 4.3 (q, 2H); 1.3 (t, 3H)。

### 3.4. 5-氯-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸

將 0.6 ml (1.17 mmol) 2N 氫氧化鈉溶液添加至在 10 ml 乙醇中之 0.3 g (0.9 mmol) 步驟 3.3 中所獲產物之溶液中。將反應混合物回流 2 小時且隨後在減壓下濃縮至乾燥。將所得固體溶解於 15 ml 水中。在  $0^\circ\text{C}$  下藉由添加乙酸使溶液之 pH 值酸化至 pH 3 且攪拌混合物 30 分鐘。將所形成之沉澱物過濾出，用水沖洗數次且隨後在減壓下乾燥。分離 0.25 g (0.82

mmol)呈白色粉末形式之所需產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.9 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.1 (m, 1H); 6.9 (m, 2H); 5.9 (s, 2H)。

3.5. *N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氯-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺

將 0.43 g (0.82 mmol) 六氟磷酸[(苯并三唑-1-基)氧基][參(吡咯啶基)]鎘及接著 0.17 g (0.98 mmol) 5-胺基-1,2-二甲基苯并咪唑依次添加至在 20 ml 無水二氯甲烷中之 0.25 g (0.82 mmol) 步驟 3.4 中所獲產物之溶液中。隨後將 0.45 ml (2.46 mmol) *N*-*N*-(二異丙基)乙胺逐滴添加至該溶液中。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在燒結漏斗上過濾掉所形成之粉紅色沉澱物且隨後將其用二氯甲烷沖洗數次，且在減壓下乾燥。因此分離出 0.15 g 呈白色粉末形式之所需產物。

熔點：240-242°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.75 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.3 (m, 2H); 6.95 (m, 3H); 5.9 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 2.5 (s, 3H)。

實例 4(化合物 4)

*N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽(1:2)

在氮下且伴隨攪拌，將 1.26 ml (2.51 mmol) 三甲鋁(在甲苯中 2M) 添加至在 20 ml 無水甲苯中之 0.34 g (2 mmol) 1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑之溶液中。幾分鐘後，添加在 40 ml 無水甲苯中的根據實例 1 之步驟 1.3 中描述之方法所製備之 0.5

g(1.68 mmol)1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶基-2-羧酸乙酯之溶液。將反應介質回流3小時。在冷卻至室溫之後，將其傾入二氯甲烷與水之混合物中。在移除不可溶物質且用二氯甲烷萃取水相之後，將經組合之有機相洗滌，在減壓下乾燥且濃縮。藉由在用二氯甲烷與甲醇之混合物溶離之矽膠管柱上的層析來純化殘餘物。分離出0.52 g(1.26 mmol)所需產物。

熔點：255-257°C

藉由將在30 ml二氯甲烷/甲醇混合物(9/1)中之0.5 g(1.21 mmol)如上所獲作為溶液的呈鹼形式之產物與在二噁烷中之0.7 ml 4N鹽酸反應獲得相應鹽酸鹽。自乙醇/水混合物(95/5)中再結晶所獲得之鹽。獲得0.27 g(0.55 mmol)所需產物。

熔點：309-310°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm):11.5 (s, NH); 9.6 (s, 1H); 8.4-8.5 (s, 1H); 8.3 (s, 2H); 7.9 (m, 3H); 7.4 (m, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.1 (m, 2H); 6.1 (s, 2H); 3.9 (s, 3H), 2.9 (s, 3H)。

#### 實例5(化合物8)

*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

##### 5.1. 2-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基吡啶

將31 g(142.03 mmol)二碳酸二第三丁酯及35 ml己烷置於裝備有電磁攪拌器之100 ml三頸燒瓶中，且使其發生回流。隨後經2小時逐滴添加在10 ml乙酸乙酯中之10 g(88.77



mmol)2-胺基-3-甲基吡啶溶液。添加完畢之後繼續回流1小時。在冷卻至室溫之後，添加20 ml己烷且藉由過濾收集在攪拌反應混合物之後所形成之白色沉澱物，將其於減壓下用己烷沖洗且乾燥。獲得15.5 g(74.43 mmol)白色晶體。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):8.3 (dd, 1H); 7.5 (dd, 1H); 7.4 (s, NH); 7.1 (ddd, 1H); 2.3 (s, 3H); 1.5 (s, 9H)。

### 5.2. 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯

將5 g(24.01 mmol)步驟5.1中所獲產物及50 ml無水四氫呋喃置於裝備有電磁攪拌器之250 ml三頸燒瓶中且在氮氣下保持。逐滴添加30 ml(48.02 mmol)在THF中之1.6M丁基鋰溶液，同時保持溫度在5°C以下。在0°C下攪拌1小時後，將因此所獲之鋰化衍生物添加至保持於-3°C之溫度下的於50 ml無水四氫呋喃中之7.08 g(48.02 mmol)草酸二乙酯之溶液中。接著使反應介質溫至室溫。隨後將介質傾入25 ml冷卻至0°C之6N鹽酸溶液中，同時保持溫度在10°C以下。接著在50°C下攪拌所獲混合物2小時且接著在室溫下隔夜。將反應介質用氫氧化鈉調整至pH 3且用二乙醚來萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥，在減壓下過濾且蒸發。獲得1.8 g(9.46 mmol)產物，且在未進一步純化之情況下將其用於下一步驟中。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):8.8 (dd, 1H); 8.15 (dd, 1H); 7.2 (m, 2H); 4.5 (q, 2H); 1.5 (t, 3H)。

### 5.3. 1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯

方法A：將1.64 g(41.01 mmol)用正戊烷預洗之氫化鈉，

及接著 180 ml 無水二甲基甲醯胺置於裝備有電磁攪拌器之 500 ml 三頸燒瓶中且保持於氬氣氛下。逐份添加 6 g (31.55 mmol) 步驟 5.2 中所獲之產物。隨後將反應介質保持在 50°C 下歷時 1 小時。接著逐滴添加在 10 ml 無水二甲基甲醯胺中之 7.15 g (37.85 mmol) 3-氟溴苄之溶液。接著在回流下攪拌反應混合物 16 小時。以 200 ml 冰水與 200 ml 乙酸乙酯之混合物稀釋經冷卻之溶液。藉由沉澱分離該等相後，用乙酸乙酯萃取水相且用 100 ml 水及 100 ml 飽和氯化鈉水溶液依次洗滌經組合之有機相，將其經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。藉由在用二氯甲烷與正庚烷之混合物溶離之矽石管柱上的層析來純化所得油。因此獲得 5.73 g 產物，且在未進一步純化之情況下將其用於下一步驟中。

**方法 B：** 將 5.28 g (41 mmol) 3-氟苄醇及接著 10.87 g (41 mmol) 三苯膦伴隨攪拌依次添加至保持於惰性氣氛下之 250 ml 無水四氫呋喃中之 5.2 g (27.34 mmol) 步驟 5.2 中所獲產物之溶液中。接著在 0°C 下逐滴添加 7.36 g (41 mmol) 偶氮二甲酸二乙酯。隨後在室溫下攪拌反應混合物 20 小時且接著在減壓下濃縮。添加戊烷與二乙醚之混合物且藉由過濾移除沉澱物。在減壓下濃縮之後，藉由矽膠管柱連續層析來純化所得油。分離出 6.2 g 產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.6 (dd, 1H); 8.1 (dd, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.2 (m, 2H); 6.95 (m, 3H); 6.0 (s, 2H); 4.4 (q, 2H); 1.4 (t, 3H)。

5.4. *N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯

并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

在未加熱之情況下，在氫下且伴隨電磁攪拌，將在10 ml 無水甲苯中之0.31 g(1.75 mmol)5-胺基-1-甲基吡啶之溶液添加至在5 ml無水甲苯中之1.75 ml(3.50 mmol)三甲胺之溶液。將反應介質保持在50°C下歷時2小時。隨後添加溶解於甲苯中之0.52 g(1.75 mmol)在步驟5.3中所獲得之酯且將溶液回流5小時。將乙酸乙酯、冰水及接著1N鹽酸添加至經冷卻之溶液中。藉由沉澱分離該等相後，用乙酸乙酯萃取水相。將經組合之有機相用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，在減壓下乾燥且濃縮。藉由在用二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽石管柱上的層析來純化殘餘物。將該固體溶於氫氧化鈉及乙酸乙酯之溶液中，且將有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。將所獲固體用石油醚濕磨，藉由過濾收集且在減壓下乾燥。分離出0.56 g所需產物。

熔點：191-191.5°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm):10.3 (s, 1H); 8.45 (dd, 1H); 8.2 (dd, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.25 (m, 3H); 6.95 (m, 3H); 6.4 (d, 1H); 5.95 (s, 2H); 3.75 (s, 3H)。

#### 實例6(化合物9)

*N*-(1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽(2:3)

以0.5 g(1.68 mmol)根據在實例5之步驟5.3中描述之方法所製備之1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯、1.68 ml(3.35 mmol)在甲苯中之2M三甲鋁及0.30

g(2.01 mmol)5-胺基-1-甲基苯并咪唑起始，根據在實例5之步驟5.4中所述之方法來執行該過程。在回流3小時且室溫下反應隔夜之後，添加冰水及1N鹽酸。藉由過濾收集沉澱物，用水洗滌且在減壓下乾燥。分離出0.42 g(1.05 mmol)產物，且將其溶於15 ml二乙醚中，將1.1 ml在二乙醚中之2N鹽酸添加至其中。在室溫下攪拌混合物隔夜且將固體藉由過濾來收集，用二乙醚洗滌且在減壓下乾燥。獲得0.48 g以鹽酸鹽形式之所需產物。

熔點：171-177°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm):10.85 (s, NH); 9.5 (s, 1H); 8.45 (m, 2H); 8.25 (dd, 1H); 7.9 (m, 2H); 7.6 (s, 1H); 7.3 (m, 2H); 6.9 (m, 3H); 5.9 (s, 2H); 4.0 (s, 3H)。

#### 實例7(化合物10)

*N*-(2-氧代基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

在氫下且伴隨電磁攪拌，將0.33 g(2.01 mmol)7-胺基-3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮逐份添加至在20 ml無水甲苯中之2.51 ml(5.03 mmol)三甲鋁之溶液中。將反應介質保持在50°C下歷時30分鐘。隨後緩慢添加溶解於5 ml甲苯中之0.5 g(1.68 mmol)在實例5之步驟5.3中所獲得之酯且將溶液回流2小時。將水及稀鹽酸添加至經冷卻之溶液中。將沉澱物藉由過濾來收集，用水洗滌且在減壓下乾燥。將殘餘物溶於二氯甲烷中且將有機相用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，在減壓下乾燥且濃縮。藉由在用二氯甲烷與甲醇之混合物溶離之

矽石管柱上的層析來純化殘餘物。分離出 0.48 g (1.16 mmol) 所需產物。

熔點：280-282°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.45 (s, NH); 10.1 (s, NH); 8.45 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 7.4 (m, 2H); 7.3-6.8 (m, 7H); 5.9 (s, 2H); 2.8 (t, 2H); 2.4 (t, 2H)。

### 實例 8(化合物 11)

*N*-(喹啉-7-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽 (1:1)

#### 8.1. 1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸

將 0.6 g (2.01 mmol) 步驟 5.3 中所獲酯之溶液及 0.23 g (4.02 mmol) 在 60 ml 甲醇中之氫氧化鉀回流 2 小時。在減壓下濃縮溶液且將殘餘物溶於水中，且用稀鹽酸酸化。藉由過濾收集沉澱物，用水洗滌且在減壓下乾燥。獲得 0.37 g 產物，且在未進一步純化之情況下將其用於下一步驟中。

#### 8.2. *N*-(喹啉-7-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽 (1:1)

將 0.37 g (1.37 mmol) 步驟 8.1 中所獲之酸、40 ml 二氯甲烷及 1 ml (13.69 mmol) 亞硫酸氫置於裝備有電磁攪拌器之 100 ml 圓底燒瓶中。將因此所獲之懸浮液回流 2 小時。在減壓下蒸發掉溶劑後，添加 50 ml 無水乙醚、0.35 g (1.64 mmol) 二鹽酸 7-胺基喹啉 (WO03/068 749) 及在 5 ml 水中之 0.58 g (5.48 mmol) 碳酸鈉之溶液。攪拌反應介質隔夜且在減壓下蒸發掉有機溶劑。添加水且藉由過濾收集沉澱物。將所獲固體溶

於二氯甲烷中且將有機相用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由在用二氯甲烷與乙醇(95/5)之混合物溶離之矽膠管柱上的層析來純化殘餘物。將產物溶於20 ml二乙醚及1 ml在二乙醚中之2N鹽酸中，且隨後攪拌該溶液隔夜。將該固體藉由過濾來收集且用二乙醚洗滌。將其用熱乙醇再次洗滌。冷卻至室溫之後，將其藉由過濾來收集且在減壓下烘箱乾燥。獲得0.19 g所需產物。  
熔點：260-262°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 11.2 (s, 1H); 9.15 (d, 1H); 8.9 (m, 2H); 8.5 (m, 1H); 8.3 (m, 2H); 8.15 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.3 (m, 2H); 6.9 (m, 3H); 6.0 (s, 2H)。

#### 實例9(化合物12)

*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-(苯甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

以在實例5.2中所獲產物及苜醇起始，根據在實例5.3B中所述之方法預先製備1-(苯甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯。隨後以1-(苯甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯(1當量)、在甲苯中之2M三甲鋁(1.5當量)及5-胺基-1-甲基吡啶(1.2當量)起始，根據在實例5之步驟5.4中所述方法來執行該過程。藉由矽膠管柱層析來純化反應粗產物。

熔點：181-182°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.3 (1H, NH); 8.45 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.4-7.05 (m, 10H); 6.4 (d, 1H); 5.95 (s, 2H), 3.8 (s, 3H)。

**實例 10(化合物 13)**

*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-1-(苯乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

以實例 5.2 中所獲產物及 2-苯乙醇起始，根據在實例 5.3B 中所述方法預先製備 1-(苯乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯。隨後以 1-(苯乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯(1 當量)、在甲苯中之 2M 三甲鋁(1.5 當量)及 5-胺基-1-甲基吡啶(1.2 當量)起始，根據在實例 5 之步驟 5.4 中所述方法來執行該過程。藉由矽膠管柱層析來純化反應粗產物。

熔點：196-199°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 10.25 (s, NH); 8.45 (d, 1H); 8.15 (dd, 1H); 8.0 (s, 1H); 7.5-7.1 (m, 10H); 6.45 (d, 1H); 4.9 (t, 2H); 3.8 (s, 3H); 3.05 (t, 2H)。

**實例 11(化合物 14)**

*N*-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺鹽酸鹽(2:3)

將 1.68 ml(3.35 mmol)在甲苯中之 2M 三甲鋁溶液及 20 ml 無水甲苯置於冷卻至 0°C 且裝備有電磁攪拌器之 100 ml 圓底燒瓶中，同時用氮氣沖洗。接著逐份添加 0.33 g(2.01 mmol)5-胺基-2-甲基苯并噻唑。將反應混合物保持於 50°C 下歷時 30 分鐘且隨後經 5 分鐘逐滴添加在 20 ml 無水甲苯中之 0.5 g(1.68 mmol)步驟 5.3 中所獲之酯的溶液。接著將反應混合物回流 4 小時。隨後將 50 ml 冰水及 20 ml 乙酸乙酯添加至冷卻至 0°C 之溶液中。攪拌 30 分鐘之後，將所形成之固體藉

由過濾移除且用水及乙酸乙酯洗滌。藉由沉澱分離該等相之後，用乙酸乙酯萃取水相且將經組合之有機相用水及飽和氯化鈉水溶液依次洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。藉由在用二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽石管柱上的層析來純化所得固體。藉由用在二乙醚中之鹽酸溶液處理來製備相應的鹽酸鹽。分離出0.475 g所需產物。

熔點：211-212°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.65 (s, 1H); 8.5 (dd, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.2 (dd, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.3 (m, 2H); 6.9 (m, 3H); 5.9 (s, 2H); 2.8 (s, 3H)。

#### 實例 12(化合物 15)

*N*-(1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

##### 12.1. 2-氨基-3-碘-5-氟吡啶

將 5 g(44.6 mmol)2-氨基-5-氟吡啶、13.9 g(44.6 mmol)硫酸銀及 400 ml 乙醇置於裝備有電磁攪拌器之 500 ml 二頸燒瓶中。接著逐份添加 11.31 g(44.6 mmol)碘粉。在室溫下持續攪拌 24 小時。過濾所得黃色懸浮液，用乙醇沖洗沉澱物且在減壓下濃縮濾液。將由此所獲之殘餘物溶於乙酸乙酯(200 ml)與碳酸鈉溶液(200 ml)之混合物中。在分離之後，將有機相依次用 25% 硫代硫酸鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌，且隨後經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。藉由在用正庚烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽石管柱上的層析來純化所得固體。獲得 2.67 g(11.22 mmol)所需產物。



$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.95 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 5.9 (s, NH<sub>2</sub>).

#### 12.2. 5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸

將 0.5 g (2.10 mmol) 在步驟 12.1 中所獲 2-氨基-3-碘-5-氟吡啶、0.55 g (6.3 mmol) 丙酮酸、0.71 g (6.3 mmol) 1,4-二氮二環[2.2.2]辛烷 (DABCO) 及 15 ml 無水二甲基甲醯胺置於裝備有電磁攪拌器之 25 ml 密封管中且在氫噴布下保持。幾分鐘之後，添加 0.05 g (0.22 mmol) 乙酸鈣。攪拌反應混合物歷時 20 分鐘同時用氫氣噴布，且隨後迅速密封並保持於 100°C 下歷時 2 小時 30 分鐘。在減壓下將經冷卻之溶液濃縮至乾燥。隨後將殘餘物溶於乙酸乙酯 (100 ml) 及水 (75 ml) 中。將有機相用水洗滌且隨後用 50 ml 2N 氫氧化鈉水溶液萃取兩次。將鹼性水相組合，冷卻至 0°C 且隨後藉由添加鹽酸 (pH 3) 來酸化。用乙酸乙酯 (4×50 ml) 萃取介質且將經組合之有機相經硫酸鈉乾燥，且隨後在減壓下濃縮。獲得 0.158 g (0.88 mmol) 呈白色粉末形式之所需產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 13.2 (s, 1H); 12.4 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 7.95 (dd, 1H); 7.1 (d, 1H)。

#### 12.3. 5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯

將 0.2 g (1.11 mmol) 步驟 12.2 中所獲之酸及 10 ml 乙醇置於裝備有電磁攪拌器之 100 ml 圓底燒瓶中。將 1 ml 濃硫酸添加至反應混合物中，隨後將其回流 18 小時。在減壓下將經冷卻之溶液濃縮至乾燥。將殘餘物溶於乙酸乙酯 (50 ml) 中且依次用標準氫氧化鈉水溶液 (2×10 ml)、水 (10 ml) 及接著飽

和氯化鈉水溶液洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。分離出0.21所需產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 12.6 (s, NH); 8.4 (d, 1H); 8.0 (dd, 1H); 7.1 (d, 1H); 4.35 (q, 2H); 1.35 (t, 3H)。

#### 12.4. 5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯

將0.18 g(1.44 mmol)3-氟苄醇及接著0.39 g(1.44 mmol)三苯磷伴隨攪拌依次添加至保持於惰性氣氛下之15 ml無水四氫呋喃中之0.2 g(0.96 mmol)步驟12.3中所獲產物之溶液中。接著在0°C下逐滴添加0.26 g(1.44 mmol)偶氮二甲酸二乙酯。隨後在室溫下攪拌反應混合物20小時，且接著在減壓下濃縮。藉由在用二氯甲烷與甲醇之混合物溶離之矽膠管柱上的層析來純化所得油。分離出0.26 g(0.82 mmol)所需產物。

#### 12.5. *N*-(1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

將0.18 g(1.23 mmol)5-胺基-1-甲基苯并咪唑及10 ml無水甲苯置於冷卻至0°C且裝備有電磁攪拌器之100 ml三頸燒瓶中，同時用氮沖洗。隨後將0.95 ml(1.90 mmol)在甲苯中之2M三甲鋁溶液緩慢添加至該溶液中。將所獲之反應混合物在氮氣氛下保持且攪拌，同時使溫度逐漸升至70°C。隨後使用加料漏斗經5分鐘逐滴添加在10 ml無水甲苯中之0.3 g(0.95 mmol)步驟12.4中所獲產物之溶液。隨後將反應混合物回流5小時且在室溫下攪拌隔夜。接著將20 ml冷水添加

至冷卻至0°C之溶液中，繼之添加10 ml 1N鹽酸。攪拌1小時之後，將沉澱物藉由過濾來回收，用水沖洗且在減壓下乾燥。獲得0.22 g(0.53 mmol)呈白色固體形式之所需產物。  
 熔點：266-268°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm):9.5 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 7.9 (s, 2H); 7.5 (m, 3H); 7.3-6.8 (m, 5H); 5.9 (s, 2H); 3.95 (s, 3H)。

### 實例 13(化合物 16)

*N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

#### 13.1 2-氨基-3-碘-5-(三氟甲基)吡啶

將2 g(12.34 mmol)2-氨基-5-三氟甲基吡啶、3.85 g(12.34 mmol)硫酸銀及80 ml乙醇置於裝備有電磁攪拌器之500 ml二頸燒瓶中。隨後將3.13 g(12.34 mmol)碘粉逐份添加至在室溫下攪拌之反應介質中。接著在室溫下攪拌反應混合物48小時。過濾所得黃色懸浮液，用乙醇沖洗沉澱物且在減壓下蒸發濾液。將因此所獲之殘餘物溶於二氯甲烷(200 ml)中。依次用5%氫氧化鈉水溶液、水及接著飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相。將其經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由在用正庚烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽石管柱上的層析來純化所得固體。獲得1.71 g(5.94 mmol)呈粉紅色粉末形式之產物。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm):8.3 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 6.8 (s, NH<sub>2</sub>)。

#### 13.2. 5-三氟甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸

將 2 g (6.94 mmol) 在步驟 13.1 中所獲產物、1.51 g (20.83 mmol) 丙酮酸、2.41 g (20.83 mmol) 1,4-二氮二環 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 及 20 ml 無水二甲基甲醯胺置於裝備有電磁攪拌器之 25 ml 密封管中且在氫噴布下保持。幾分鐘後，添加 2 g (8.91 mmol) 乙酸鈣。攪拌反應混合物 20 分鐘同時用氫來噴布，且隨後迅速密封並保持於 110°C 下歷時 6 小時。在減壓下將經冷卻之溶液濃縮至乾燥。將殘餘物溶於乙酸乙酯及水中。在藉由沉澱分離該等相後，用 50 ml 2N 氫氧化鈉水溶液萃取有機相兩次。將鹼性水相組合，冷卻至 0°C 且隨後藉由添加鹽酸 (pH 3) 來酸化。用乙酸乙酯 (4×50 ml) 萃取水相且將經組合之有機相經硫酸鈉乾燥，且隨後在減壓下濃縮。獲得 0.67 g (2.91 mmol) 呈黃色粉末形式之所需產物，在未進一步純化之情況下將其用於下一步驟中。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 12.8 (s, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.5 (d, 1H); 7.2 (s, 1H)。

### 13.3. 5-三氟甲基-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-2-羧酸乙酯

將 0.3 g (1.3 mmol) 步驟 13.2 中所獲之酸及 50 ml 乙醇置於裝備有電磁攪拌器之 100 ml 圓底燒瓶中。將 0.5 ml 濃硫酸添加至該溶液中。接著將反應混合物回流 18 小時。在減壓下將經冷卻之溶液濃縮至乾燥。將殘餘物溶於二氯甲烷 (100 ml) 中且依次用標準氫氧化鈉水溶液 (30 ml)、水 (20 ml) 及接著飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相。將其經硫酸鈉乾燥且接著在減壓下濃縮。分離出 0.29 g (1.12 mmol) 呈白色粉末形式之所需產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 12.95 (s, NH); 8.8 (d, 1H); 8.6 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 4.4 (q, 2H); 1.35 (t, 3H)。

13.4. 5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯

將 0.23 g (1.74 mmol) 3-氟苄醇及接著 0.46 g (1.74 mmol) 三苯膦伴隨攪拌依次添加至保持於惰性氣氛下之 20 ml 無水四氫呋喃中之 0.3 g (1.16 mmol) 步驟 13.3 中所獲產物之溶液中。隨後逐滴添加 0.31 g (1.74 mmol) 偶氮二甲酸二乙酯。接著在室溫下攪拌反應混合物 20 小時且隨後在減壓下濃縮。藉由在用庚烷與乙酸乙酯之混合物溶離之矽膠管柱上的層析來純化所得油。分離出 0.34 g (0.93 mmol) 所需產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.9 (d, 1H); 8.7 (d, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.4-6.95 (m, 2H); 6.85 (m, 2H); 5.9 (s, 2H); 4.3 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)。

13.5. *N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

將 0.17 g (1 mmol) 5-胺基-1,2-二甲基苯并咪唑及 10 ml 無水甲苯置於冷卻至 0°C 且裝備有電磁攪拌器之 100 ml 三頸燒瓶中，同時用氮沖洗。接著將於甲苯中之 0.77 ml (1.54 mmol) 2M 三甲鋁溶液緩慢添加至該溶液中。將所獲反應混合物在氮氣氛下保持且攪拌，同時使溫度逐漸升至 70°C。在該溫度下，經 5 分鐘逐滴添加在 10 ml 無水甲苯中之 0.3 g (0.77 mmol) 步驟 3.4 中所獲產物之溶液。接著將反應混合物回流 4 小時。接著將 20 ml 冷水添加至冷卻至 0°C 之溶液

中。攪拌90分鐘之後，用乙酸乙酯(3×50 ml)萃取所形成之沉澱物三次且將經組合之有機相依次用20 ml飽和碳酸氫鈉水溶液、40 ml水及20 ml飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。

藉由在用二氯甲烷與甲醇之混合物溶離之矽石管柱上的層析來純化所得固體。自異丙醇/乙醇(9/1)混合物中再結晶所得固體以得到0.23 g(0.48 mmol)呈白色晶體形式之所需產物。

熔點：263-265°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 11 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 7.9 (m, 2H); 7.7 (s, 1H); 7.3 (m, 1H); 6.95 (m, 3H); 5.95 (s, 2H); 3.9 (s, 3H); 2.8 (s, 3H)。

#### 實例 14(化合物 18)

*N*-(2-甲基-1*H*-苯并噻唑-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

以0.35 g(0.96 mmol)5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯(實例 13.4)及0.17 g(1.06 mmol)5-胺基-2-甲基苯并噻唑起始，根據在實例 13之步驟 13.5中所述方法來執行該過程。分離出0.34 g所需化合物。

熔點：204-206°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 10.78 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.28 (m, 1H); 6.95 (m, 3H); 5.95 (d, 2H); 2.8 (s, 3H)。

#### 實例 15(化合物 19)

*N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧醯胺

以 0.4 g (1.34 mmol) 1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯 (實例 5.3) 及 0.25 g (1.61 mmol) 5-胺基-1,2-二甲基苯并咪唑起始，根據實例 11 中所述方法來執行該過程。分離出 0.477 g 所需產物。

熔點：242-244°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.49 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 5.91 (s, 2H); 6.94 (m, 3H); 7.22 (m, 2H); 7.39 (m, 3H); 7.79 (s, 1H); 8.19 (dxd, 1H); 8.41 (d, 1H); 10.31 (s, 1H)。

#### 實例 16 (化合物 6)

*N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺

以 0.3 g (0.95 mmol) 5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯 (實例 2.3) 及 0.183 g (1.14 mmol) 5-胺基-1,2-二甲基苯并咪唑起始，根據實例 2 之步驟 2.4 中所述方法來執行該過程。分離出 0.21 g 所需化合物。

熔點：245-247°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 10.59 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.4 (m, 5H); 7.01 (m, 3H); 5.91 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 2.49 (s, 3H)。

#### 實例 17 (化合物 5)

*N*-(2-甲基-1*H*-苯并噻唑-5-基)-5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺

以 0.3 g (0.95 mmol) 5-氟-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯(實例 2.3)及 0.189 mg (1.14 mmol) 5-胺基-2-甲基苯并噻唑起始，根據實例 2 之步驟 2.4 中所述方法來執行該過程。分離出 0.36 g 所需產物。

熔點：193-195°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 10.87 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.35 (m, 3H); 6.99 (m, 3H); 5.9 (s, 2H); 2.79 (s, 3H)。

### 實例 18(化合物 7)

*N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-苯基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺

#### 18.1. 4-甲基-5-硝基-2-苯基吡啶

將 2 g (11.59 mmol) 2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶、1.41 g (11.59 mmol) 苯基醯胺、1.33 g (1.16 mmol) 肆(三苯膦)鉀及 4 g (28.97 mmol) 懸浮於 50 ml 經除氣之二噁烷中的碳酸鉀之混合物回流 12 小時。接著將混合物冷卻，用 50 ml 乙酸乙酯稀釋，依次用 20 ml 水及接著 20 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌兩次，經硫酸鈉乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。藉由矽石管柱(溶離劑：庚烷/乙酸乙酯)層析來純化所獲殘餘物且接著自異丙醇/異丙醚混合物中再結晶。因此分離出 2.19 g 黃色固體，且在未進一步純化之情況下將其用於以下合成中。

#### 18.2. 3-(5-硝基-2-苯基-4-吡啶基)-2-氧代丙酸乙酯

將 1.3 g (6.07 mmol) 在步驟 18.1 中所獲之 4-甲基-3-硝基-2-苯基吡啶及 1.01 g (6.68 mmol) 在 4.14 ml 草酸二乙酯中之



1,8-二氯二環[5.4.0]十一-7-烯之混合物在室溫下攪拌4小時。此後，用30 ml乙酸乙酯、20 ml水及2 ml乙酸稀釋混合物。用50 ml乙酸乙酯萃取所獲溶液兩次。將經組合之有機相依次用20 ml水及隨後20 ml飽和氯化鈉溶液洗滌兩次，經硫酸鈉乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。藉由砂石管柱(溶離劑：庚烷/乙酸乙酯)層析來純化所獲殘餘物。因此分離出1.46 g呈白色固體形式之所需產物。

### 18.3. 5-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯

將1.3 g(4.3 mmol)在步驟18.2中所獲之3-(5-硝基-2-苯基-4-吡啶基)-2-氧代丙酸乙酯及0.71 g(12.89 mmol)在20 ml飽和氯化銨溶液、20 ml四氫呋喃及40 ml乙醇之混合物中的鐵粉之混合物回流3小時。隨後將反應混合物冷卻且經由矽藻土塞過濾。在減壓下將濾液濃縮至其體積之1/3且隨後用50 ml乙酸乙酯萃取3次。將經組合之有機相依次用20 ml水及隨後20 ml飽和氯化鈉溶液洗滌兩次，經硫酸鈉乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。藉由砂石管柱(溶離劑：庚烷/乙酸乙酯)層析來純化所獲殘餘物。因此分離出0.93 g呈米色粉末形式之所需產物。

### 18.4. 5-苯基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯

在氫下，於0°C且伴隨攪拌之情況下，依次將0.72 g(5.63 mmol)3-氟苄醇、1.47 g(5.63 mmol)三苯膦及隨後1.01 g(5.63 mmol)偶氮二甲酸二乙酯添加至在30 ml無水四氫呋喃中之1 g(3.76 mmol)步驟18.3中所獲之5-苯基-1*H*-吡咯并

[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯之溶液中。隨後將混合物在20°C下攪拌20小時，在減壓下濃縮且接著藉由矽石管柱(溶離劑：庚烷/乙酸乙酯)層析來純化。因此分離出1.1 g呈白色粉末形式之所需產物。

18.5. *N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-苯基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺(化合物7)

將0.217 g(1.35 mmol)5-胺基-1,2-二甲基苯并咪唑及5 ml無水甲苯置於冷卻至0°C且裝備有電磁攪拌器之100 ml三頸燒瓶中，同時用氮來沖洗。接著將0.84 ml(1.68 mmol)2*M*三甲鋁於甲苯中之溶液緩慢添加至該溶液中。將所獲反應混合物保持在氮氣氛下且攪拌，同時使溫度逐漸升至70°C。在該溫度下，經5分鐘逐滴添加在10 ml無水甲苯中之0.42 g(1.12 mmol)步驟18.4中所獲之5-苯基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯之溶液。接著將反應混合物回流4小時。接著將20 ml冷水添加至冷卻至0°C之溶液中。攪拌90分鐘之後，用乙酸乙酯(3×50 ml)萃取該溶液三次且將經組合之有機相依次用20 ml飽和碳酸氫鈉水溶液、40 ml水及20 ml飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。

將所得固體由沸騰之異丙醚濕磨且隨後自異丙醇/甲醇混合物(9/1)中再結晶以得到0.187 g呈米色粉末形式之所需產物。

熔點：288-290°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO *D*<sub>6</sub>), δ (ppm):10.6 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 8.27

(s, 1H); 8.1(d, 2H); 7.98 (s, 1H); 7.41 (m, 7H); 7.01 (m, 3H); 5.98 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 2.48 (s, 3H)。

### 實例 19(化合物 24)

*N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羧醯胺

#### 19.1. 3-胺基-2-碘-6-三氟甲基吡啶

在氬下，於 20°C 且攪拌之情況下將 1.56 g(6.17 mmol)碘逐份添加至 1 g(6.17 mmol)3-胺基-6-三氟甲基吡啶及在 40 ml 乙醇中之 1.25 g(6.17 mmol)硫酸銀之混合物中。持續攪拌 18 小時。將所得黃色懸浮液過濾且用乙醇沖洗。在減壓下濃縮濾液且將殘餘物溶於 100 ml 二氯甲烷中。將有機相依次用 20 ml 5% 氫氧化鈉水溶液、40 ml 水及 20 ml 飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮且隨後藉由矽石管柱(溶離劑：庚烷/乙酸乙酯)層析來純化。因此分離出 1.17 g 所需產物，且在未進一步純化之情況下將其用於以下合成中。

#### 19.2. 5-三氟甲基吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羧酸

在氬下，將 0.5 g(1.74 mmol)步驟 19.1 中所獲之 3-胺基-2-碘-6-三氟甲基吡啶、0.45 g(5.21 mmol)丙酮酸、0.51 ml(5.21 mmol)1,4-二氫二環[2.2.2]辛烷及 10 ml 無水二甲基甲醯胺置於密封管中。將溶液除氣數分鐘，接著添加 0.19 g(0.87 mmol)乙酸鈣且關閉該管，且在 130°C 下回流 4 小時。隨後在減壓下濃縮經冷卻之溶液且將所得殘餘物溶於 100 ml 乙酸乙酯中。用 50 ml 2N 氫氧化鈉水溶液連續洗滌有機相兩次。

將鹼性水相組合，冷卻至0°C，藉由添加鹽酸來酸化且隨後用50 ml乙酸乙酯萃取4次。將該等有機相組合，用20 ml飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。獲得0.22 g產物，且在未進一步純化之情況下將其用於下一步驟中。

### 19.3. 5-三氟甲基吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯

將1 ml(18.71 mmol)濃硫酸添加至在10 ml乙醇中之0.2 g(0.87 mmol)步驟19.2中所獲之5-三氟甲基-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羧酸之溶液中。將溶液回流20小時且隨後冷卻，且在減壓下濃縮。接著將所得殘餘物溶於50 ml二氯甲烷中且依次用20 ml飽和碳酸氫鈉水溶液、40 ml水及20 ml飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。獲得0.19 g產物，且在未進一步純化之情況下將其用於下一步驟中。

### 19.4. 1-(3-氟苄基)-5-三氟甲基吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯

將0.13 ml(1.16 mmol)3-氟苄醇、0.3 g(1.16 mmol)三苯膦及隨後0.2 g(1.16 mmol)偶氮二甲酸二乙酯依次添加至保持於氫下及0°C下之120 ml無水四氫呋喃中之0.2 g(0.77 ml)步驟19.3中所獲之5-三氟甲基吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯的溶液中。在20°C下攪拌反應混合物20小時且隨後在減壓下濃縮。藉由矽石管柱(溶離劑：庚烷/乙酸乙酯)層析來純化所得殘餘物。因此分離出0.21 g呈白色油形式之所需產物。

19.5. *N*-(1,2-二甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苄基)甲基]-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羧醯胺(化合物 24)

將 0.097 g (0.6 mmol) 5-氨基-1,2-二甲基苯并咪唑及 5 ml 無水甲苯置於冷卻至 0°C 且裝備有電磁攪拌器之 100 ml 三頸燒瓶中，同時用氮來沖洗。接著將 0.41 ml (0.59 mmol) 2M 三甲鋁於甲苯中之溶液緩慢添加至該溶液中。將所獲反應混合物保持於氮氣氛下且攪拌，同時使溫度逐漸升至 70°C。在該溫度下，經 5 分鐘逐滴添加在 10 ml 無水甲苯中之 0.2 g (0.55 mmol) 步驟 19.4 中所獲之 1-(3-氟苄基)-5-三氟甲基吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯之溶液。接著將反應混合物回流 18 小時。接著將 20 ml 冷水添加至冷卻至 0°C 之溶液中。攪拌 90 分鐘之後，用乙酸乙酯 (3×50 ml) 萃取該溶液三次且將經組合之有機相依次用 20 ml 飽和碳酸氫鈉水溶液、40 ml 水及 20 ml 飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且隨後在減壓下濃縮。

將所得固體由沸騰之異丙醚濕磨以在乾燥後得到 97 mg 呈淺黃色粉末形式之所需產物。

熔點：249-251°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 10.6 (s, 1H); 8.3 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.49 (m, 2H); 7.31 (m, 1H); 7.01 (m, 3H); 5.95 (s, 2H); 3.72 (s, 3H); 2.48 (s, 3H)。

以下表 1 及 2 說明根據本發明之通式 (I) 之許多化合物的化學結構及物理特性。表 1 說明通式 (I) 之化合物，其中吡咯并吡啶核視情況為經取代之吡咯并[2,3-*c*]吡啶。表 2 說明通式

(I)之化合物，其中吡咯并吡啶核視情況為經取代之吡咯并[2,3-b]吡啶。表3說明通式(I)之化合物，其中吡咯并吡啶核視情況為經取代之吡咯并[3,2-c]吡啶。表4說明通式(I)之化合物，其中吡咯并吡啶核視情況為經取代之吡咯并[3,2-b]吡啶。

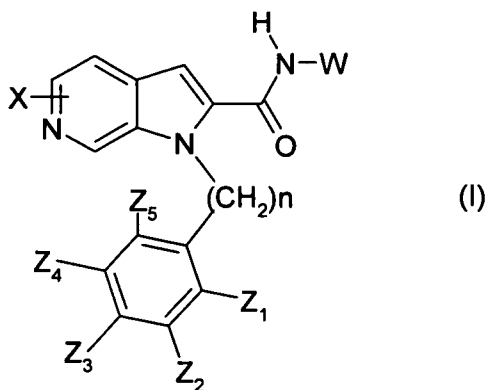
在該等表中：

- "m.p."行給出以攝氏度(°C)計之該等產物之熔點。

- 在"鹽"行中， "-"表示呈游離鹼形式之化合物，而"HCl"表示呈鹽酸鹽形式之化合物，且圓括號中之比率為(酸：鹼)比；

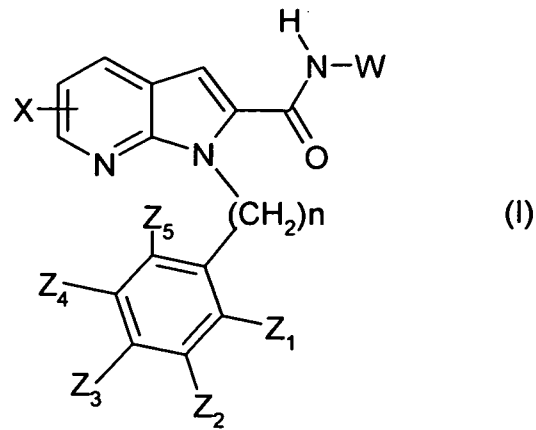
- Ph表示苯基。

表 1



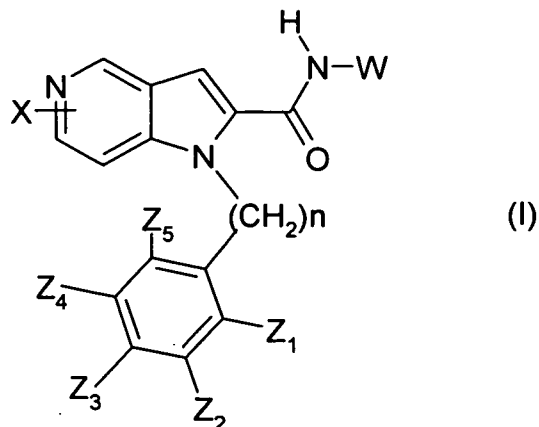
No.	X	n	Z <sub>1</sub> , Z <sub>2</sub> , Z <sub>3</sub> , Z <sub>4</sub> , Z <sub>5</sub>	W	鹽	m.p. (°C)
1	H	1	H, F, H, H, H	1-甲基吡啶-5-基	-	213-214.5
2	5-F	1	H, F, H, H, H	1-甲基苯并咪唑-5-基	-	279-281
3	5-Cl	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	240-242
4	H	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	HCl (2:1)	309-310
5	5-F	1	H, F, H, H, H	2-甲基苯并噁唑-5-基	-	193-195
6	5-F	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	245-247
7	5-Ph	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	288-290

表 2



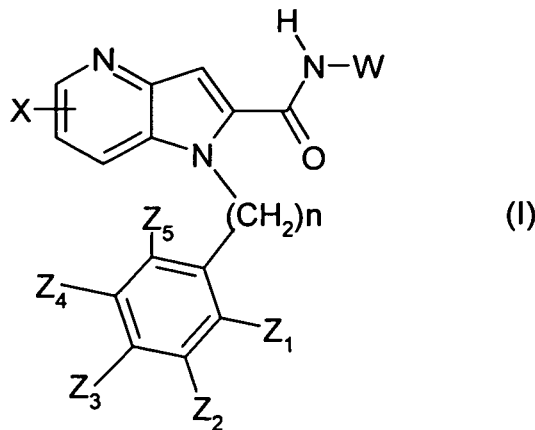
No.	X	n	Z <sub>1</sub> , Z <sub>2</sub> , Z <sub>3</sub> , Z <sub>4</sub> , Z <sub>5</sub>	W	鹽	m.p. (°C)
8	H	1	H, F, H, H, H	1-甲基吡啶-5-基	-	191-191.5
9	H	1	H, F, H, H, H	1-甲基苯并咪唑-5-基	HCl (3:2)	171-177
10	H	1	H, F, H, H, H	2-氧代基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基	-	280-282
11	H	1	H, F, H, H, H	喹啉-7-基	HCl (1:1)	260-262
12	H	1	H, H, H, H, H	1-甲基吡啶-5-基	-	181-182
13	H	2	H, H, H, H, H	1-甲基吡啶-5-基	-	196-199
14	H	1	H, F, H, H, H	2-甲基苯并噻唑-5-基	HCl (3:2)	211-212
15	5-F	1	H, F, H, H, H	1-甲基苯并咪唑-5-基	-	266-268
16	5-CF <sub>3</sub>	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	263-265
17	5-CF <sub>3</sub>	1	H, F, H, H, H	1-甲基吡啶-5-基	-	229-231
18	5-CF <sub>3</sub>	1	H, F, H, H, H	2-甲基苯并噻唑-5-基	-	204-206
19	H	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	242-244
20	5-F	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	226-228
21	H	0	H, H, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	286-288

表 3



No.	X	n	Z1, Z2, Z3, Z4, Z5	W	鹽	m.p. (°C)
22	H	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	263-264

表 4



No.	X	n	Z1, Z2, Z3, Z4, Z5	W	鹽	m.p. (°C)
23	H	1	H, F, H, H, H	1-甲基苯并咪唑-5-基	-	277-281
24	5-CF <sub>3</sub>	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	249-251
25	H	1	H, F, H, H, H	2-甲基苯并咪唑-5-基	-	263-265
26	H	1	H, F, H, H, H	1,2-二甲基苯并咪唑-5-基	-	245-247

使本發明之化合物經受活體外及活體內藥理學測試，該等測試證明其作為具有治療活性之物質的價值。

在大鼠DRG上用辣椒鹼引發之電流之抑制的測試

大鼠背根神經節(DRG)細胞之初次培養物：

DRG之神經元自然表現TRPV1受體。

使用1日齡大鼠來製備新生大鼠DRG之初次培養物。簡言之，在解剖後，使神經節胰蛋白酶化且藉由機械研磨使細胞離散。將細胞重新懸浮於含有10%胎牛血清、25 mM KCl、2 mM麩醯胺酸、100 µg/ml建它黴素及50 ng/ml NGF



之Eagle基礎培養基中，且隨後沈積於用昆布胺酸塗覆之玻璃載片上(每載片 $0.25 \times 10^6$ 個細胞)，隨後將該等載片置於Corning 12-孔培養皿中。在含有5% CO<sub>2</sub>及95%空氣之濕潤氣氛中於37°C下培育該等細胞。在培養之後48小時添加胞嘧啶β-D-阿拉伯糖(1 μM)以防止非神經元細胞之生長。在培養7-10天之後將載片轉移至試驗室中用於膜片鉗研究。

#### 電生理學：

將含有細胞製劑之量測室(容量800 μl)置於裝備有Hoffman光學系統(Modulation Contrast, New York)之倒置顯微鏡(Olympus IMT2)的平臺上且在400X放大率下觀察。使用接收8個入口之溶液分配器連續重力注入(2.5 ml/min)該等室且將由聚乙烯管(孔徑500 μm)組成之其單一出口置於與研究中之細胞相距小於3 mm處。使用膜片鉗技術之"全細胞"組態。將硼矽玻璃吸量管(電阻5-10 MOhms)經由3D壓電微操縱器(Burleigh, PC1000)引至細胞。用連接至運行Pclamp8軟體(Axon Instrument)之PC的Axopatch 1D放大器(Axon Instruments, Foster city, California)記錄總電流(膜電位設定為-60 mV)。將電流圖記錄於紙上且同時將其數字化(取樣頻率為15至25 Hz)且於PC之硬驅動機上獲得。

採用300 nM辣椒鹼溶液在DRG細胞(電壓設定為-70 mV)上引發陽離子輸入電流。為使受體之減敏作用最小化，以兩次採用辣椒鹼之間的一分鐘最小間隔來觀察。在控制期間(辣椒鹼單獨響應之穩定化)之後，在進行若干辣椒鹼+化合物測試(以獲得最大抑制)期間，單獨使用在給定濃度(濃

度為 10 nM 或 1 nM) 下之測試化合物歷時 4 至 5 分鐘。該等結果係以控制辣椒鹼響應之抑制百分比來表示。

對於在 0.1 至 10 nM 濃度下所測試之本發明之最大活性化合物而言，辣椒鹼響應之抑制百分比 (300 nM) 係介於 20% 與 100% 之間。因此本發明之化合物為 TRPV1 型受體之有效活體外拮抗劑。

### 小鼠角膜刺激測試

辣椒鹼之刺激性質在角膜上易於估計，因為此器官為受 C 神經纖維之神經支配最強烈之器官之一。在本上下文中，自預備試驗將極少量辣椒鹼 (2  $\mu$ l 在 160  $\mu$ M 濃度下) 用於動物角膜表面導致易於記錄之一定數目與刺激相關之固執化行為特徵 (stereotypical behavioural traits)。其中，應注意以下事宜：眼睛之閃爍、以同側前爪摩擦經滴入之眼睛、以兩側前爪摩擦面部、以後爪抓傷同側面部。此行為之持續時間不會超過 2 分鐘之觀察時間，且隨後動物恢復其正常活動。此外其外表亦正常。小鼠並未頸毛豎起而隱居於角落中且並未展現出任何可觀測之痛苦跡象。由此可推斷，在該等劑量下之辣椒鹼之作用持續時間小於 2 分鐘。

### 方法學概要：

系列試驗之原則為測定本發明之化合物是否可影響用給定量辣椒鹼引發之行為響應。起初將辣椒鹼於 DMSO 中稀釋至 25 mM 且於 Tween 80 中稀釋至在生理鹽水中之 10% 以用於其最終用途。由對照研究可見在該等條件下溶劑無效。

實際上，測試產物係經口投與且具有視藥物動力學資料

而定之延遲(預處理時間：t)，動物接受2  $\mu$ l如上指示所製備之160  $\mu$ M辣椒鹼溶液之眼睛滴注。在滴注後2-分鐘觀察期間，記錄以同側前爪摩擦經滴注之眼睛的次數。

對於給定動物，如下來計算保護百分比：

$$P=100-((\text{所觀察之抓傷行為數量}/\text{溶劑處理組之抓傷行為平均數})\times 100)$$

對於每組動物，將此保護百分比平均(n=用本發明之化合物所測試之動物數量)。

對於在1至10 mg/kg (po)之劑量下所使用的本發明之最大活性化合物，在此模型中所估計之保護百分比係介於20%與100%之間(參見表5中之實例)。

表5

化合物編號	於1 mg/kg (po)之% P-(t)-(n = 10)
15	50%-(1h)

該等測試之結果顯示：本發明之最大活性化合物阻礙由刺激TRPV1受體所引發之效應。

因此本發明之化合物可用於製備藥劑，尤其用於製備用以預防或治療其中涉及TRPV1受體之病變的藥劑。

因此，根據其另一態樣，本發明之一主題為藥劑，其包含式(I)之化合物，或該化合物之醫藥學上可接受之鹽，或另外之水合物或溶劑合物。

該等藥劑具有其治療用途，尤其是在預防及/或治療疼痛及炎症、慢性疼痛、神經性疼痛(與創傷相關、糖尿病、代謝性的、與感染相關或毒性疼痛、或由抗癌或醫原性治療

所引發之疼痛)、(骨)關節炎疼痛、風濕痛、肌肉纖維疼痛、背部疼痛、與癌相關之疼痛、面部神經痛、頭痛、偏頭痛、牙痛、燒傷、曬傷、動物咬傷或昆蟲咬傷、疱疹後神經痛、肌肉疼痛、截留神經(中樞及/或周邊)、脊柱及/或腦損傷、局部缺血(脊柱及/或腦)、神經退化、出血性中風(脊柱及/或腦)及中風後疼痛中。

本發明之化合物可用於製備用以預防及/或治療諸如膀胱機能亢進、膀胱反射過強、膀胱不穩定、失禁、尿急、尿失禁、膀胱炎、腎絞痛、骨盆過敏及骨盆疼痛之泌尿道病症的藥劑。

本發明之化合物可用於製備用以預防及/或治療例如外陰疼痛及與輸卵管炎或痛經相關之疼痛之婦科病症的藥劑。

該等產物亦可用於製備用以預防及/或治療諸如胃食管反流病症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、功能性消化不良、結腸炎、IBS、克羅恩氏病(Crohn's disease)、胰腺炎、食道炎及膽絞痛之胃腸病症的藥劑。

本發明之化合物亦可用於製備用以治療糖尿病之藥劑。

類似的，本發明之產物可適用於預防及/或治療諸如哮喘、咳嗽、COPD、支氣管收縮及發炎性病症之呼吸病症。該等產物亦可用於預防及/或治療牛皮癬、瘙癢、皮膚、眼睛或黏液刺激、疱疹及帶狀瘡疹。

本發明之化合物亦可用於製備用以治療抑鬱症之藥劑。

根據其另一態樣，本發明係關於包含作為活性成分之根

據本發明之化合物的醫藥組合物。該等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種根據本發明之化合物、或醫藥學上可接受之鹽、該化合物之水合物或溶劑合物、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自熟習此項技術者熟知之常見賦形劑中選出。

在用於經口、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、表面、局部、氣管內、鼻內、皮膚或直腸投藥的本發明之醫藥組合物中，上述式(I)之活性成分或其可能之鹽、溶劑合物或水合物可以單位投藥形式作為與標準醫藥賦形劑之混合物，投與人或動物用以預防或治療上述病症或疾病。

投藥之適當單位形式包括口服形式，諸如片劑、軟或硬膠囊、散劑、顆粒及口服溶液或懸浮液；舌下、頰內、氣管內、眼內及鼻內投藥形式；藉由吸入之投藥形式；局部、經皮、皮下、肌肉內或靜脈內投藥形式；直腸投藥形式及植入。對於局部應用而言，根據本發明之化合物可以乳膏、凝膠、發膏劑或洗劑形式使用。

舉例而言，以片劑形式的根據本發明之化合物之投藥單位形式可包含以下組份：

根據本發明之化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交聯羧甲纖維素鈉	6.0 mg
玉米澱粉	15.0 mg
羥基丙基甲基纖維素	2.25 mg

硬脂酸鎂

3.0 mg

給予該等單位形式以使得每日投與每公斤體重0.001至30 mg的根據草本製劑形式之活性成分。

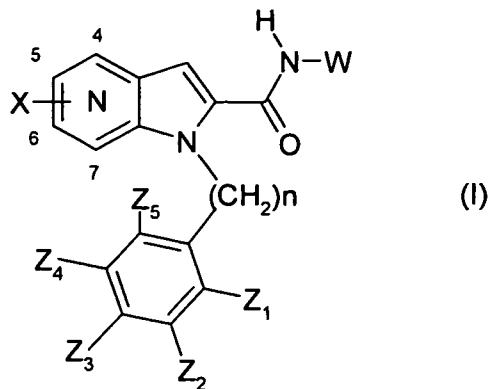
可存在特殊狀況，其中更高或更低之劑量係合適的：該等劑量並未背離本發明之範疇。根據一般的實踐，適合於各患者之劑量係由醫師根據投藥模式、該患者之體重及反應來確定。

根據其另一態樣，本發明亦係關於一種用於治療上述病變之方法，其包含將有效劑量之根據本發明之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、或水合物或溶劑合物投與患者。

## 十、申請專利範圍：

101年7月19日修(更)正本

1. 一種對應於式(I)之化合物，



其中

n 等於 0、1、2 或 3；

該等吡咯并吡啶核為吡咯并 [3,2-*b*] 吡啶基團、吡咯并 [3,2-*c*] 吡啶基團、吡咯并 [2,3-*c*] 吡啶基團或吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶基團；

該等吡咯并吡啶核視情況在碳位 4、5、6 及 / 或 7 上由一或多個可相同或不同之取代基 X 所取代，該等取代基係選自鹵素原子及 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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、氟基、C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、硝基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>、NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> 或芳基，該芳基視情況由一或多個選自以下各基之取代基所取代：鹵素及 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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、硝基或氟基；

Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> 及 Z<sub>5</sub> 彼此獨立表示氫或鹵素原子或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

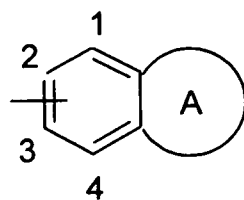
烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -氟烷氧基、氰基、 $C(O)NR_1R_2$ 、硝基、 $NR_1R_2$ 、 $C_1-C_6$ -硫烷基、 $-S(O)-C_1-C_6$ -烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 $SO_2NR_1R_2$ 、 $NR_3COR_4$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基，該芳基及該芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基視情況經一或多個選自以下各基之取代基所取代：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；

$R_1$ 及 $R_2$ 彼此獨立表示氫原子或 $C_1-C_6$ -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- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基；或 $R_1$ 及 $R_2$ 與其所載之該氮原子共同形成吡啶、吡咯啉、哌啉、氮呋、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪、高哌嗪基團，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- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基取代；

$R_3$ 及 $R_4$ 彼此獨立表示氫原子或 $C_1-C_6$ -烷基、芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基；

$R_5$ 表示 $C_1-C_6$ -烷基或芳基；

W表示下式之稠合雙環基團：



其係經由位置1、2、3或4連接至該氮原子上；

A表示包含一至三個選自O、S及N之雜原子的5-至7-員雜



環；

A之該(等)碳原子視情況由一或多個選自以下各基之基團所取代：氫原子及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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基、氧代基或硫代基；

A之該(等)氮原子當該氮相鄰於經氧代基取代碳原子時，其視情況由R<sub>6</sub>所取代，或在其他情況中，其係由R<sub>7</sub>所取代；

R<sub>6</sub>表示氫原子或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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基或芳基；

R<sub>7</sub>表示氫原子或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、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-(CO)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-、芳基-S(O)<sub>2</sub>-或芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-或芳基；

該雜環A之該(等)硫原子可為氧化型；

該雜環A之該(等)氮原子可為氧化型；

在該吡咯并吡啶之位置4、5、6或7中之該氮原子可為氧化型；

芳基為含有介於6與10之間個碳原子之環芳族基團；

該化合物係為鹼或酸加成鹽之形式。

2. 如請求項1之式(I)之化合物，其特徵為n等於1或2；該化合物係為鹼或酸加成鹽之形式。
3. 如請求項1或2之式(I)之化合物，其特徵為該等吡咯并吡啶核為吡咯并[3,2-*b*]吡啶基團、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基團、吡咯并[2,3-*c*]吡啶基團或吡咯并[2,3-*b*]吡啶基團；

該等吡咯并吡啶核視情況在碳位4、5、6及/或7上由一或多個可相同或不同之取代基X所取代，該等取代基係選自氫或鹵素原子及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、硝基、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基或芳基；芳基為含有介於6與10之間個碳原子之環芳族基團；R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>彼此獨立表示氫原子；該化合物係為鹼或酸加成鹽之形式。

4. 如請求項1及2之任一項之式(I)之化合物，其特徵為該等吡咯并吡啶核為吡咯并[3,2-*b*]吡啶基團、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基團、吡咯并[2,3-*c*]吡啶基團或吡咯并[2,3-*b*]吡啶基團；

該等吡咯并吡啶核視情況在碳位4、5、6及/或7上由一或多個可相同或不同之取代基X所取代，該等取代基係選自鹵素原子及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基或芳基；芳基為含有介於6與10之間個碳原子之環芳族基團；該化合物係為鹼或酸加成鹽之形式。

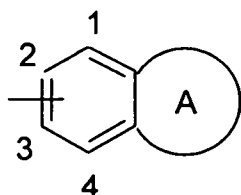
5. 如請求項1或2之式(I)之化合物，其特徵為Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、

$Z_4$ 及 $Z_5$ 彼此獨立表示氫或鹵素原子；該化合物係為鹼或酸加成鹽之形式。

6. 如請求項1或2之式(I)之化合物，其特徵為W係選自吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并噻吩基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑基、二氫苯并噁唑基、異苯并咪唑基、二氫異苯并咪唑基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、吡嗪基、苯并噻唑基、異苯并噻唑基、二氫異苯并噻唑基、苯并三唑基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并噁嗪基、二氫苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、二氫苯并噻嗪基、吡嗪基、喹唑啉基、二氫喹唑啉基、四氫喹唑啉基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、酞嗪基、二氫酞嗪基、四氫酞嗪基、四氫苯并[b]氮呋基、四氫苯并[c]氮呋基、四氫苯并[d]氮呋基、四氫苯并[b][1,4]二氮呋基、四氫苯并[e][1,4]二氮呋基、四氫苯并[b][1,4]噁氮呋基或四氫苯并[b][1,4]噻氮呋基；

該基團W之該(等)碳及/或氮原子視情況如請求項1之通式(I)中所定義地經取代；該化合物係為鹼或酸加成鹽之形式。

7. 如請求項1或2之式(I)之化合物，其特徵為W係選自吡啶基、苯并咪唑基、四氫喹啉基、喹啉基及苯并噻唑基且係以下式之稠合雙環基團表示之：



該雙環基團係經由位置1、2、3或4連接至該氮原子上；  
A表示包含一至三個選自O、S及N之雜原子的5-至7-員雜環；

及/或

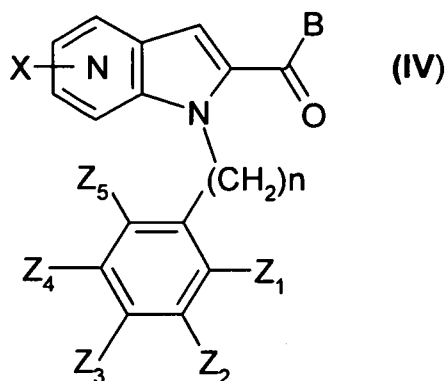
A之該(等)碳原子視情況由一或多個選自以下各基之基團所取代：氫原子及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基或氧代基；及/或

A之該(等)氮原子當該氮相鄰於經氧代基所取代之碳原子時，其視情況由R<sub>6</sub>所取代，或在其他情況中，其係由R<sub>7</sub>所取代；

R<sub>6</sub>表示氫原子；

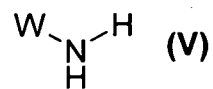
R<sub>7</sub>表示氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基；該化合物係為鹼或酸加成鹽之形式。

8. 一種製備如請求項1至7中任一項之式(I)之化合物的方法，其特徵為在溶劑回流溫度下將通式(IV)之化合物：



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>、Z<sub>5</sub>及n係如請求項1之通式(I)中所定義且B表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

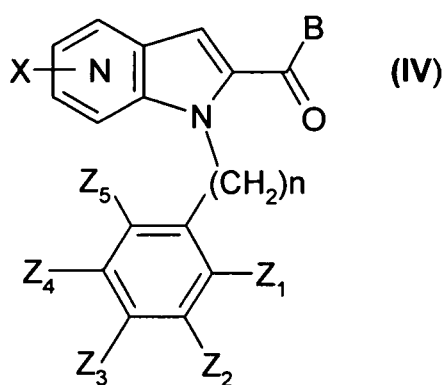
與通式(V)之化合物之醯胺反應



其中 W 係如請求項 1 之通式 (I) 中所定義，

通式 (V) 之化合物之該醯胺係藉由首先使三甲基鋁與通式 (V) 之化合物反應來製備。

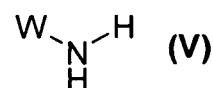
9. 一種製備如請求項 1 至 7 中任一項之式 (I) 之化合物的方法，其特徵為在溶劑回流溫度下經由亞硫醯氯之作用將通式 (IV) 之化合物：



其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$  及  $n$  係如請求項 1 之通式 (I) 中所定義且 B 表示羥基，

轉化為酸氯化物，

且隨後將所獲通式 (IV) 之化合物，其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$  及  $n$  係如請求項 1 之通式 (I) 中所定義且 B 表示氯原子，在鹼存在下與通式 (V) 之化合物反應，



其中 W 係如請求項 1 之通式 (I) 中所定義，

或在偶合劑及鹼存在下在溶劑中，在通式 (IV) 之化合物，其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$  及  $n$  係如

請求項1之通式(I)中所定義且B表示羥基，

與通式(V)之化合物之間進行偶合反應，在通式(V)之化合物中W係如請求項1之通式(I)中所定義。

10. 一種藥劑，其特徵在於其包含如請求項1至7中任一項之式(I)之化合物、或該式(I)化合物之醫藥上可接受之鹽。
11. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含如請求項1至7中任一項之式(I)之化合物、或該化合物之醫藥上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
12. 一種如請求項1至7中任一項之式(I)之化合物的用途，其係用於製備用以預防或治療其中涉及TRPV1受體之病變的藥劑。
13. 一種如請求項1至7中任一項之式(I)之化合物的用途，其係用於製備用以預防或治療疼痛、炎症、泌尿道病症、婦科病症、胃腸病症、呼吸病症、牛皮癬、瘙癢、皮膚、眼睛或黏液刺激、疱疹及帶狀瘡疹，或用以治療抑鬱症或糖尿病的藥劑。