



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：200936585

(43) 公開日：中華民國98(2009)年9月1日

(21) 申請案號：098102268

(22) 申請日：中華民國98(2009)年1月21日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

(30) 優先權主張：2008/01/22

法國

08/00308

(71) 申請人：賽諾菲 安萬特公司 SANOFI-AVENTIS
法國

(72) 發明人：杜波斯 勞倫特 DUBOIS, LAURENT；艾維儂 亞尼克 EVANNO, YANNICK；麥區尼克
大衛 MACHNIK, DAVID；瑪蘭達 安德瑞

(72) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 98 頁

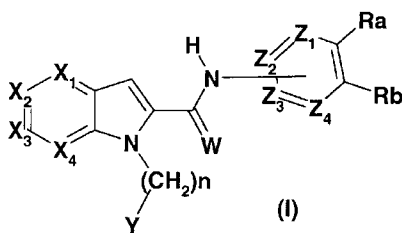
(54) 名稱

氮雜雙環甲醯胺衍生物，其製備及其治療用途

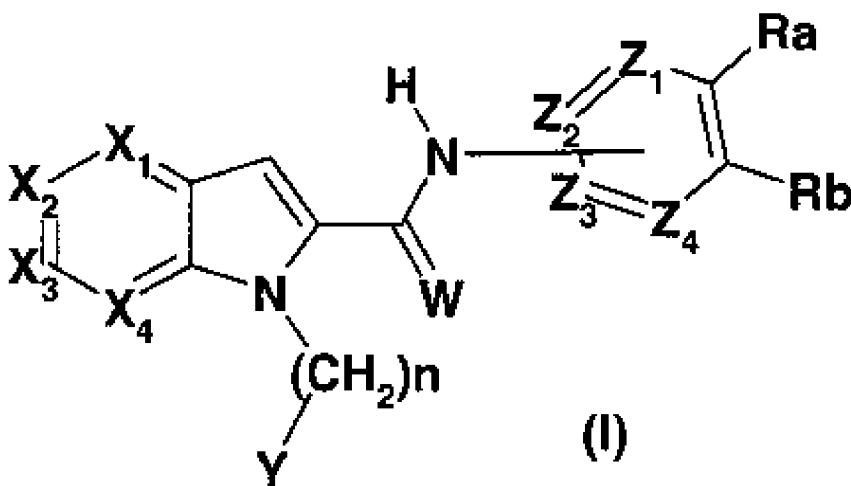
AZABICYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57) 摘要

本發明係關於通式(I)化合物



其中 X_1, X_2, X_3 及 X_4 係互相獨立表示氮原子或基團 $C-R_1$ ； Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 係互相獨立表示氮原子或基團 $C-R_2$ ； Ra 與 Rb 和帶有彼等之碳原子一起形成5-員環，此環包含氮原子與碳原子，此環為部份飽和或不飽和，且係視情況被一或多個取代基 R_3 取代； W 表示氧或硫原子； n 係等於0, 1, 2或3； Y 表示視情況經取代之芳基或雜芳基；呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈水合物或溶劑合物之形式。製備方法與治療用途。





(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：200936585

(43) 公開日：中華民國98(2009)年9月1日

(21) 申請案號：098102268

(22) 申請日：中華民國98(2009)年1月21日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

(30) 優先權主張：2008/01/22

法國

08/00308

(71) 申請人：賽諾菲 安萬特公司 SANOFI-AVENTIS

法國

(72) 發明人：杜波斯 勞倫特 DUBOIS, LAURENT；艾維儂 亞尼克 EVANNO, YANNICK；麥區尼克

大衛 MACHNIK, DAVID；瑪蘭達 安德瑞

(72) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 98 頁

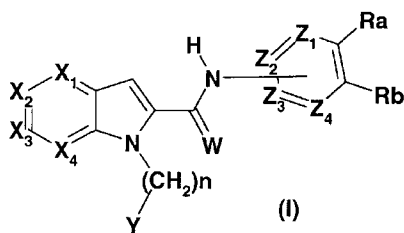
(54) 名稱

氮雜雙環甲醯胺衍生物，其製備及其治療用途

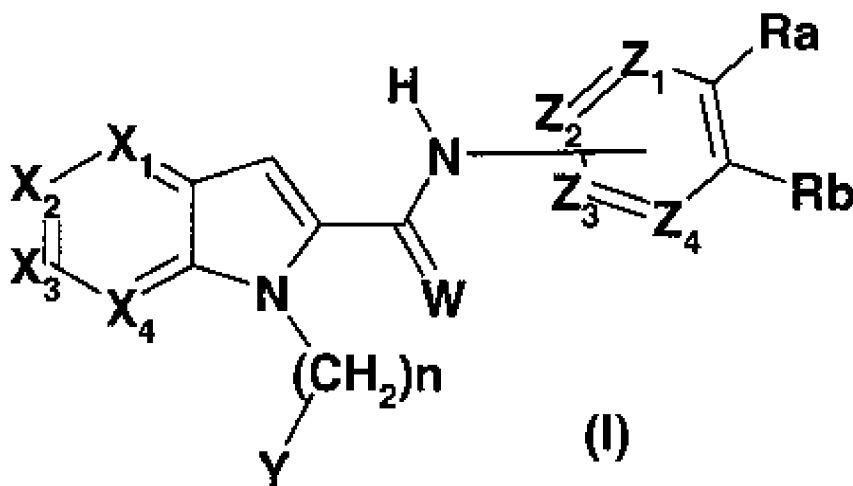
AZABICYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(57) 摘要

本發明係關於通式(I)化合物



其中 X_1, X_2, X_3 及 X_4 係互相獨立表示氮原子或基團 $C-R_1$ ； Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 係互相獨立表示氮原子或基團 $C-R_2$ ； Ra 與 Rb 和帶有彼等之碳原子一起形成5-員環，此環包含氮原子與碳原子，此環為部份飽和或不飽和，且係視情況被一或多個取代基 R_3 取代； W 表示氧或硫原子； n 係等於0, 1, 2或3； Y 表示視情況經取代之芳基或雜芳基；呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈水合物或溶劑合物之形式。製備方法與治療用途。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

氮雜雙環甲醯胺衍生物，其製備及治療用途。

【先前技術】

文件 WO2006/024 776、WO2006/072 736、WO2007/010 144 及 WO2007/010 138 係描述具有對於 TRPV1 (或 VR1) 類型受體之活體外與活體內拮抗劑或催動劑活性之雙環甲醯胺衍生物。

仍需要找尋以功能活性、代謝作用形態及/或安全作用形態為觀點，經改良之 TRPV1 類型受體之新穎配位體。

【發明內容】

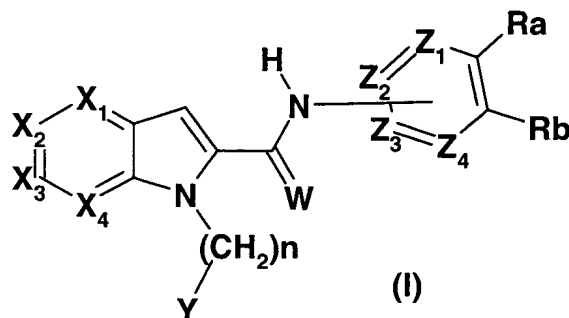
本發明係藉由提供氮雜雙環甲醯胺衍生物滿足此項需求，其對於 TRPV1 (或 VR1) 類型受體具有活體外與活體內拮抗劑或催動劑活性。

本發明之第一個主題係關於相應於下文通式 (I) 之化合物。

本發明之另一個主題係關於製備通式 (I) 化合物之方法。

本發明之另一個主題係關於通式 (I) 化合物之用途，尤其是在藥劑上或在醫藥組合物上。

本發明化合物係相應於通式 (I)：



其中：

X_1, X_2, X_3 及 X_4 係互相獨立表示氮原子或基團 $C-R_1$ ；

應明瞭的是，當得自 X_1, X_2, X_3 及 X_4 中之一表示氮原子時，其他係相應於基團 $C-R_1$ ；

Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 係互相獨立表示氮原子、碳原子或基團 $C-R_2$ ，得自 Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 中之至少一個係相應於氮原子，與得自 Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 中之一係相應於碳原子，係結合至式 (I) 醯胺或硫醯胺之氮原子；

Ra 與 Rb 和帶有彼等之碳原子一起形成 5-員環，此環包含氮原子與碳原子，此環為部份飽和或不飽和，且係視情況被一或多個取代基 R_3 取代；

W 表示氧或硫原子；

n 係等於 0, 1, 2 或 3；

Y 表示芳基或雜芳基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵原子、基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_6 -伸烷基-O-、 C_1-C_6 -氟基烷氧基、氰基、 $C(O)NR_4R_5$ 、硝基、 NR_4R_5 、 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、 $SO_2NR_4R_5$ 、 $NR_6C(O)R_7$ 、 $NR_6SO_2R_8$ 、 $C(O)NR_4R_5$ 、 $OC(O)NR_4R_5$ 、 $-Si-(C_1-C_6-烷基)_3$ 、 $-SF_5$ 、芳基- C_1-C_5 -伸烷基或芳基、雜芳基- C_1-C_5 -伸烷基或雜芳基；基團 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 -環烷基氧基及 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_6 -伸烷基-O- 係視情況被羥基、

C_1-C_6 -烷氧基或 NR_4R_5 取代，芳基與雜芳基係視情況被一或多個可為彼此相同或不同之取代基 R_9 取代；

R_1 係選自氫原子、鹵原子、 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、芳氧基- C_1-C_6 -烷基、雜芳基氧基- C_1-C_6 -烷基、芳基- C_1-C_3 -伸烷基- C_1-C_6 -烷基、雜芳基- C_1-C_3 -伸烷基- C_1-C_6 -烷基、芳基- C_1-C_3 -伸烷基- C_1-C_6 -烷基、雜芳基- C_1-C_3 -伸烷基- C_1-C_6 -烷基、芳基- C_1-C_3 -伸烷基- C_1-C_6 -烷基、雜芳基- C_1-C_3 -伸烷基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_3-C_7 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基氧基、 C_1-C_6 -氟基烷氧基、氟基、 $C(O)NR_4R_5$ 、硝基、 NR_4R_5 、 C_1-C_6 -硫烷基、 C_3-C_7 -環烷基硫基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基-硫基、 $-S(O)-C_1-C_6$ -烷基、 $-S(O)-C_3-C_7$ -環烷基、 $-S(O)-C_1-C_3$ -伸烷基- C_3-C_7 -環烷基、 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- $S(O)_2-$ 、 $SO_2NR_4R_5$ 、 $-Si-(C_1-C_6-烷基)_3$ 、 $-SF_5$ 、 $NR_6C(O)R_7$ 、 $NR_6SO_2R_8$ 、 $C(O)NR_4R_5$ 、 $OC(O)NR_4R_5$ 、芳基、雜芳基、芳基- C_1-C_5 -伸烷基、雜芳基- C_1-C_5 -伸烷基、芳氧基、芳基硫基、雜芳基氧基或雜芳基硫基；雜芳基或芳基係視情況被一或多個可為彼此相同或不同之取代基 R_9 取代；

R_2 表示氫原子、鹵原子或基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基-O-、羥基、硫醇或 C_1-C_6 -氟基烷氧基；

R_3 ，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子、羥基、硫醇、

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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_3 -伸烷基、 C_3-C_7 -環烷基氧基- C_1-C_3 -伸烷基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷氧基- C_1-C_3 -伸烷基、 $C(O)NR_4R_5$ 、 $C(O)O-C_1-C_6$ -烷基、 CO_2H 或酮基或硫基；基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_3 -伸烷基、 C_3-C_7 -環烷基氧基- C_1-C_3 -伸烷基及 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷氧基- C_1-C_3 -伸烷基可被羥基、 C_1-C_6 -烷氧基或 NR_4R_5 取代；

或

R_3 ，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子或基團 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- $C(O)-$ 、 C_1-C_6 -烷基- $C(O)-$ 、 C_3-C_7 -環烷基- $C(O)-$ 、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基- $C(O)-$ 、 C_1-C_6 -氟烷基- $C(O)-$ 、芳基- $S(O)$ 、 C_1-C_6 -烷基- $S(O)-$ 、 C_1-C_6 -氟烷基- $S(O)-$ 、芳基- $S(O)_2-$ 、 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- $S(O)_2-$ 、 C_1-C_6 -烷基- $O-C(O)-$ 、芳基- C_1-C_3 -伸烷基- $O-C(O)-$ 、 C_3-C_7 -環烷基- $O-C(O)-$ 、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基- $O-C(O)-$ 、 C_1-C_6 -氟烷基- $O-C(O)-$ 、芳基- $O-C(O)-$ 、雜芳基- $O-C(O)-$ 、雜芳基或芳基；雜芳基與芳基係視情況被一或多個取代基 R_9 取代；基團 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 -氟烷基可被羥基、 C_1-C_6 -烷氧基或 NR_4R_5 取代；

R_4 與 R_5 係互相獨立表示氫原子或基團 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_5 -伸烷基或芳基，或 R_4 與 R_5 和帶有彼等之氮原子一起形成一氮四圓、四氮吡咯、六氮吡啶、一氮七圓烯、嗎福啉、硫代嗎福啉、六氮吡啶或高六氮吡啶；基團 NR_4R_5 係視情況被基團 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、雜芳基、芳基- $S(O)_2$ -、 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- $C(O)$ -、 C_1 - C_6 -烷基- $C(O)$ -、 C_3 - C_7 -環烷基- $C(O)$ -、 C_3 - C_7 -環烷基- C_1 - C_3 -伸烷基- $C(O)$ -、 C_1 - C_6 -氟烷基- $C(O)$ -、羥基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_3 - C_7 -環烷基氧基、 C_3 - C_7 -環烷基- C_1 - C_3 -伸烷氧基、 C_1 - C_6 -氟烷基、芳氧基- C_1 - C_6 -伸烷基、芳氧基、雜芳基氧基- C_1 - C_6 -伸烷基或雜芳基氧基取代；

R_6 與 R_7 係互相獨立表示氫原子、基團 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；芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵原子與基團 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 -環烷基氧基、 C_3 - C_7 -環烷基- C_1 - C_3 -伸烷氧基、 C_1 - C_6 -氟基烷氧基、硝基或氰基；

或 R_6 與 R_7 一起形成 4- 至 7-員內醯胺，包含帶有彼等之氮原子與 $C(O)$ 基團；

R_8 表示基團 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；芳基係視情況被一或

多個取代基取代，取代基選自鹵原子與基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷氧基、 C_1-C_6 -氟基烷氧基、硝基或氰基；

或 R_6 與 R_8 一起形成 4- 至 7-員沙坦 (sultam)，包含帶有彼等之氮原子與 $S(O)_2$ 基團；

R_9 表示鹵原子或基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷氧基或 C_1-C_6 -氟基烷氧基；此等基團係視情況被基團 OH、 C_1-C_6 -烷氧基或 NR_4R_5 取代；或者， R_9 表示硝基、氰基或 NR_4R_5 基團。

於通式 (I) 化合物中：

- 硫原子可呈氧化形式 ($S(O)$ 或 $S(O)_2$)；
- 氮原子可視情況呈氧化形式 (N-氧化物)。

式 (I) 化合物可包含一或多個不對稱碳原子。因此，其可以對掌異構物或非對映異構物之形式存在。此等對掌異構物與非對映異構物，以及其混合物，包括外消旋混合物，係構成本發明之一部份。

式 (I) 化合物可以鹼或酸加成鹽之形式存在。此種加成鹽係構成本發明之一部份。

此等溶劑可以藥學上可接受之酸類製成，但可用於例如純化或單離式 (I) 化合物之其他酸類之鹽，亦構成本發明之一部份。

式 (I) 化合物亦可以水合物或溶劑合物之形式存在，意即

呈與一或多個水分子或與溶劑之締合或組合之形式。此種水合物與溶劑合物亦構成本發明之一部份。

就本發明而論，下述定義係適用：

- 鹵原子：氟、氯、溴或碘；
- C_t-C_z ：可含有 t 至 z 個碳原子之碳系鏈，其中 t 與 z 可採用 1 至 7 之數值；例如 C_1-C_3 為可含有 1 至 3 個碳原子之碳系鏈；
- 烷基：線性或分枝狀飽和脂族基團。可指出之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、戊基等；
- 伸烷基：線性或分枝狀飽和二價烷基，例如基團 C_{1-3} -伸烷基表示 1 至 3 個碳原子之線性或分枝狀二價碳系鏈，更特別是亞甲基、伸乙基、1-甲基伸乙基或伸丙基；
- 環烷基：飽和或部份不飽和環狀烷基。可指出之實例包括基團環丙基、環丁基、環戊基、環己基等；
- 環烷基氧基：基團 -O-環烷基，其中環烷基係如先前定義；
- 氟烷基：烷基，其中一或多個氫原子已被氟原子置換；
- 烷氧基：基團 -O-烷基，其中烷基係如先前定義；
- 氟基烷氧基：烷氧基，其中一或多個氫原子已被氟原子置換；
- 硫烷基或烷硫基：基團 -S-烷基，其中烷基係如先前定義；
- 芳基：單環狀或雙環狀芳族基團，含有 6 與 10 個間之碳原子。可指出之芳基實例包括苯基與萘基；
- 雜芳基：單環狀或雙環狀芳族基團，5- 至 12-員，含有 1

至5個選自O、S及N之雜原子。

可指出之單環狀雜芳基實例包括咪唑基、吡唑基、噻唑基、呋唑基、異噻唑基、異呋唑基、呋喃基、硫苯基、呋二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基及三嗪基。

可指出之雙環狀雜芳基實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并呋唑基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、異苯并呋喃基、異苯并噻唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、異喹啉基、嘓啉基、喹唑啉基、喹喏啉基、吡咯并[1,2-a]咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嗒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[4,5-b]吡嗪基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡唑并[2,3-a]吡啶基、吡唑并[2,3-a]嘧啶基及吡唑并[2,3-a]吡嗪基。

- "酮基"係意謂" $=O$ ";

- "硫基"係意謂" $=S$ "。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第一個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 係互相獨立表示基團C-R₁；R₁係如通式(I)中所定義。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第二個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，得自 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中之一表示氮原子，在 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中之其他係互相獨立表示基團C-R₁；R₁係如通式(I)中所定義。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第三個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，在 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中，得自 X_3 與 X_4 中之一表示氮原子，而其他係互相獨立表示基團 $C-R_1$ ； R_1 係如通式(I)中所定義。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第四個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言， R_1 係選自氫原子、鹵原子及基團 C_1-C_6 -氟烷基或 $-Si(C_1-C_6$ -烷基) $_3$ 。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第五個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言， R_1 係選自氫原子、氟原子及基團 CF_3 或 $Si(CH_3)_3$ 。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第六個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言， n 係等於1。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第七個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言， Y 表示芳基或雜芳基，視情況被一或多個選自鹵原子、基團 C_1-C_6 -烷基及 C_1-C_6 -氟烷基之基團取代。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第八個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言， Y 表示苯基，視情況被一或多個選自鹵原子與基團 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -氟烷基之基團取代；或者， Y 表示吡啶基或噻唑基。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第九個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，

Y表示苯基，視情況被氟原子、甲基或 CF_3 取代；或者，Y表示吡啶基或噻唑基。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第十個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，

Y表示苯基，視情況被氟原子、甲基或 CF_3 取代。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第十一個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，W表示氧原子。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第十二個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，

Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 係互相獨立表示氮原子、碳原子或基團 C-R_2 ，得自 Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 中之一係相應於氮原子，且可呈氧化形式；

得自 Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 中之一係相應於碳原子，係結合至式(I)醯胺或硫醯胺之氮原子；

而得自 Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 中之其他兩個係相應於基團 C-R_2 ；

R_2 係如通式(I)中所定義。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第十三個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，

Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 係互相獨立表示氮原子、碳原子或基團 C-R_2 ，得自 Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 中之一係相應於氮原子，且可呈氧化形式；

得自 Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 中之一係相應於碳原子，係結合至式(I)醯胺或硫醯胺之氮原子；

而得自 Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 中之其他兩個係相應於 CH 基團。

在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第十四個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，

Ra 與 Rb 和帶有彼等之碳原子一起形成 5-員環，此環包含氮原子與碳原子，此環為部份飽和或不飽和，且係視情況被一或多個取代基 R_3 取代；

R_3 ，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子或酮基；

R_3 ，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子或基團 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷基-C(O)-。

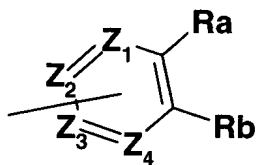
在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第十五個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，

Ra 與 Rb 和帶有彼等之碳原子一起形成 5-員環，此環包含氮原子與碳原子，此環為部份飽和或不飽和，且係視情況被一或多個取代基 R_3 取代；

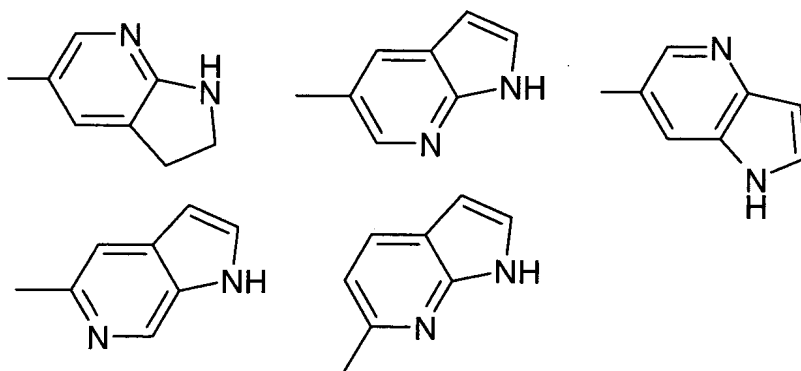
R_3 ，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子或酮基；

R_3 ，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子、甲基或 $CH_3-C(O)-$ 。

在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第十六個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，以下基團

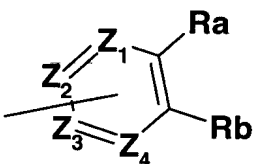


係選自以下基團

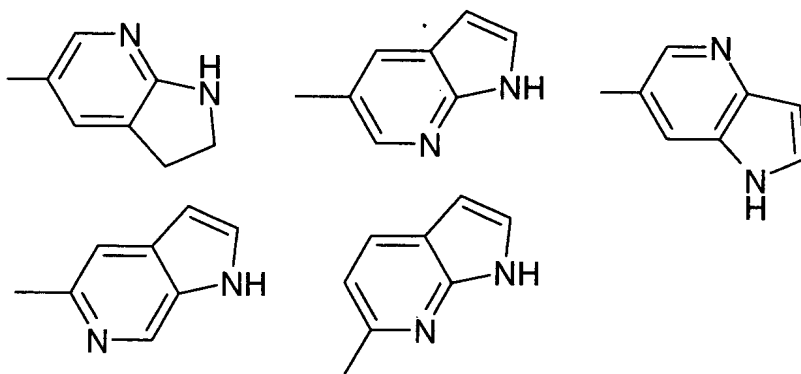


此等基團係視情況被如上文通式 (I) 中所定義之 R_2 與 R_3 取代。

在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第十七個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，以下基團



係選自以下基團



得自 Z_1 , Z_2 , Z_3 及 Z_4 中之一係相應於氮原子，且可呈氧化形式；

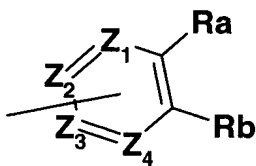
此等基團係視情況被如通式 (I) 中所定義之 R_2 與 R_3 取代；

R_2 表示氫原子；

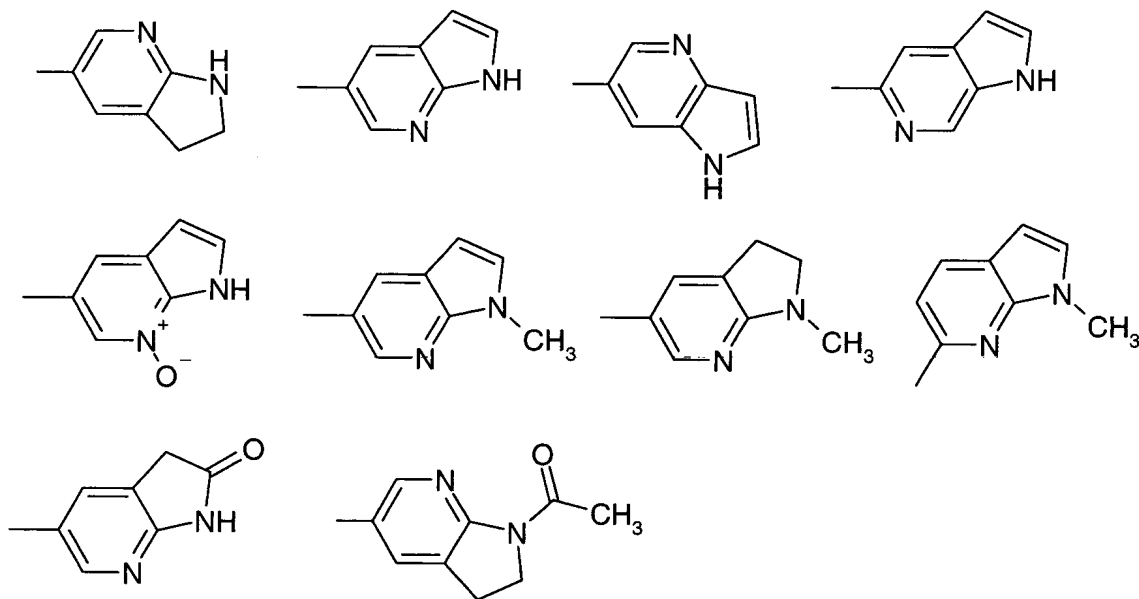
R_3 ，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子或酮基；

R_3 ，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子或基團 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷基-C(O)-。

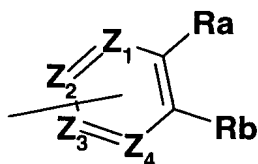
在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第十八個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，以下基團



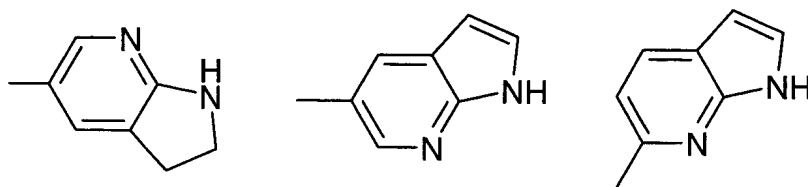
係選自下列基團：



在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第十九個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，以下基團



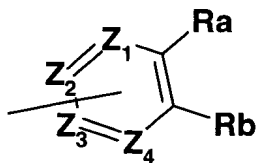
係選自以下基團



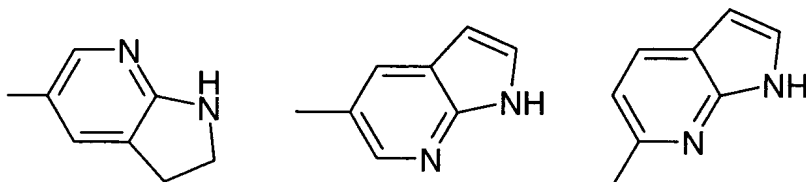
此等基團係視情況被如上文通式(I)中所定義之 R_2 與 R_3 取代。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第二十

個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，以下基團



係選自以下基團



得自 Z_1 , Z_2 , Z_3 及 Z_4 中之一係相應於氮原子，且可呈氧化形式；

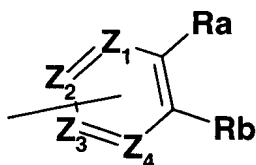
此等基團係視情況被如通式 (I) 中所定義之 R_2 與 R_3 取代；

R_2 表示氫原子；

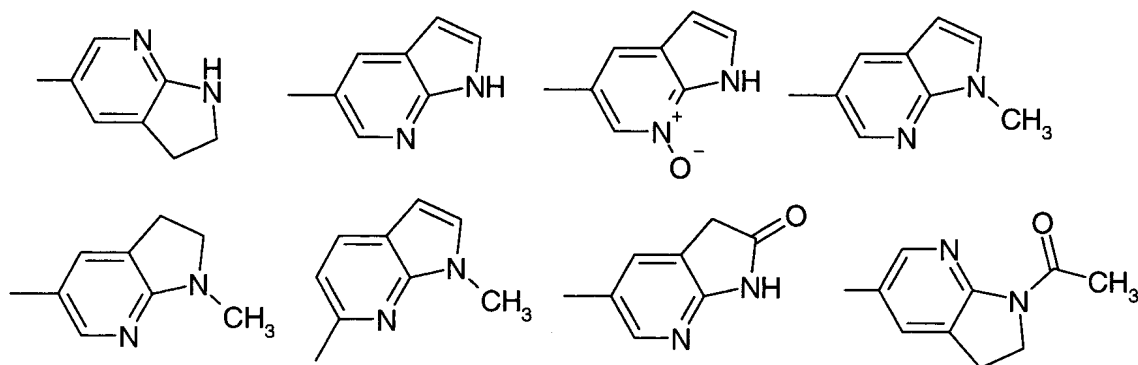
R_3 ，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子或酮基；

R_3 ，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子或基團 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷基-C(O)-。

在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第二十一個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，以下基團



係選自下列基團：



在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第二十二個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，係合併上文所予 X_1, X_2, X_3 及 $X_4, n Y, W, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Ra$ 及 Rb 之定義。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第二十三個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，

X_1, X_2, X_3 及 X_4 係互相獨立表示基團 $C-R_1$ ；或，

在 X_1, X_2, X_3 及 X_4 中，得自 X_3 與 X_4 中之一表示氮原子，而其他係互相獨立表示基團 $C-R_1$ ；

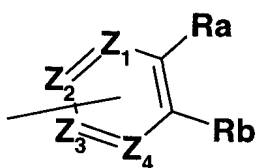
R_1 係選自氫原子、鹵原子及基團 C_1-C_6 -氟烷基或 $-Si(C_1-C_6-烷基)_3$ ；

n 係等於 1；

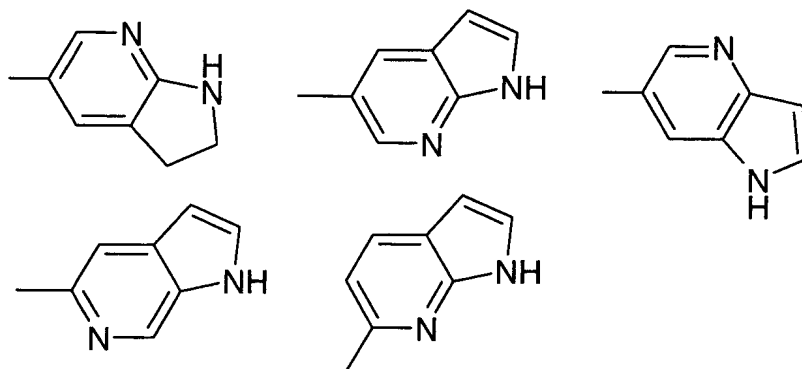
Y 表示苯基，視情況被一或多個選自鹵原子與基團 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -氟烷基之基團取代；或者， Y 表示吡啶基或噻唑基；

W 表示氧原子；

以下基團



係選自以下基團



得自 Z_1 , Z_2 , Z_3 及 Z_4 中之一係相應於氮原子，且可呈氧化形式；

此等基團係視情況被如通式 (I) 中所定義之 R_2 與 R_3 取代；

R_2 表示氫原子；

R_3 ，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子或酮基；

R_3 ，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子或基團 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷基-C(O)-。

在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第二十四個亞組係經定義，以致

以下化合物，對其而言，

X_1 , X_2 , X_3 及 X_4 係互相獨立表示基團 C- R_1 ；

R_1 係選自氫原子、鹵原子、基團 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -氟基烷氧基、 NR_4R_5 、 C_1 - C_6 -硫烷基、苯基或異噁唑基；苯基係視情況被一或多個可為彼此相同或不同之取代基 R_9 取代；

R_4 與 R_5 係互相獨立表示氫原子或基團 C_1 - C_6 -烷基，

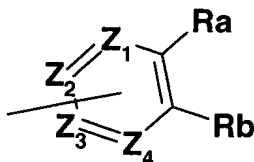
W 表示氧原子；

n 係等於 0；

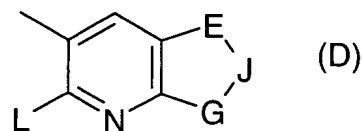
Y 表示苯基，視情況被一或多個可為彼此相同或不同之取代基 R_9 取代；或 Y 表示異噁唑；

R_9 表示鹵原子或基團 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基或氟基；

以下基團



係表示基團 D：



其中

L 表示氫原子、鹵原子或基團 C_1 - C_4 -烷氧基；

5-員環為部份飽和或不飽和；J 表示 N 或 C=O；

當 J 表示 N 時，則 E 與 G 係互相獨立表示基團 C=O 或 CH_2 ；當 J 表示 C=O 時，得自 E 與 G 中之一表示基團 C=O 或 CH_2 ，而得自 E 與 G 中之其他係表示基團 N-R'；R' 表示氫原子或基團 C_1 - C_4 -烷基或芳基 -C(O)-，此芳基係視情況被一或多個基團 C_1 - C_6 -烷基取代；

係被排除在外。

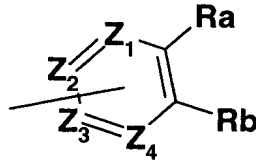
在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第二十五個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言， X_1 , X_2 , X_3 及 X_4 係互相獨立表示基團 C- R_1 ；且 R_1 係選自氫原子與鹵原子，更特別是氟原子。

在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第二十六個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，n 係等於 1，且 Y 表示芳基，更特別是苯基，視情況被一或多個鹵原子取代，更特別是氟原子。

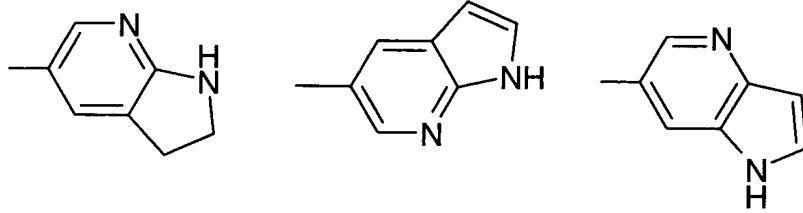
在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第二十七個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，W 表示氧原子。

在作為本發明主題之通式 (I) 化合物中，化合物之第二十

八個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，以下基團



係選自以下基團



此等基團係視情況被如上文通式(I)中所定義之 R_2 與 R_3 取代。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，化合物之第二十九個亞組係藉由以下化合物所構成，對其而言，

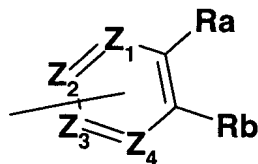
X_1 , X_2 , X_3 及 X_4 係互相獨立表示基團C- R_1 ；且 R_1 係選自氫原子與鹵原子，更特別是氟原子；

n 係等於1；

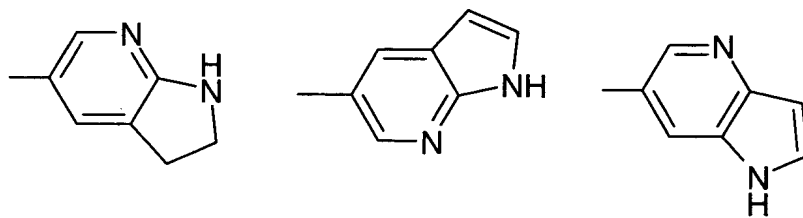
Y 表示芳基，更特別是苯基，視情況被一或多個鹵原子取代，更特別是氟原子；

W 表示氧原子；

以下基團



係選自以下基團



此等基團係視情況被如上文通式(I)中所定義之 R_2 與 R_3 取代。

在作為本發明主題之通式(I)化合物中，可特別指出下列化合物：

- 1 N-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吲哚-2-甲醯胺
- 2 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吲哚-2-甲醯胺
- 3 N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吲哚-2-甲醯胺
- 4 N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吲哚-2-甲醯胺
- 5 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(3-甲基苄基)甲基]-1H-吲哚-2-甲醯胺
- 6 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(3-三氟甲基)苄基]-甲基]-1H-吲哚-2-甲醯胺
- 7 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(3-三氟甲基)苄基]-甲基]-1H-吲哚-2-甲醯胺
- 8 N-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苄基)甲基]-1H-吲哚-2-甲醯胺
- 9 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苄基)

甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

10 N-(7-氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

11 N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

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

13 N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]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-甲醯胺

14 N-(1-甲基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

15 N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-[(3-三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

16 N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

17 N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

18 N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

19 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

20 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

21 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(3-甲

基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

22 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

23 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

24 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

25 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

26 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

27 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(3-三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

28 N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

29 N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(吡啶-3-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

30 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

31 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

32 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

33 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)

甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

34 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

35 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

36 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

37 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

38 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

39 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

40 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

41 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

42 N-(2-酮基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

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

44 N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

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

咯并 [2,3-c]吡啶 -2-甲醯胺

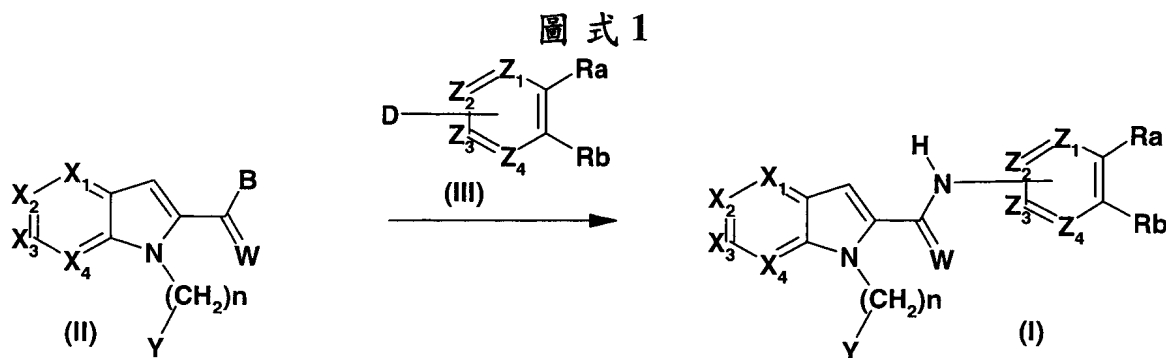
46 N-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-5-氟基 -1-[(吡啶 -4-基)甲基]-1H-吡啶 -2-甲醯胺

47 N-(1-甲基 -1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-5-三氟甲基 -1-[(吡啶 -4-基)甲基]-1H-吡啶 -2-甲醯胺。

於下文中，"脫離基"一詞係意謂可容易地經由使異屬溶解鍵結斷裂，而自分子分裂之基團，伴隨著電子對之損失。例如，此基團可因此容易地在取代反應期間被另一種基團置換。此種脫離基係為例如鹵素，或經活化之羥基，譬如甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯硫酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、醋酸鹽等。脫離基之實例及關於製備彼等之參考資料係示於"高等有機化學", J. March, 第5版, Wiley Interscience, 2001中。

於下文中，"保護基"一詞係意謂一種基團，其可隨時併入化學結構中，以達成在反應期間暫時使分子之一部份失活之目的，且其可容易地於後續合成步驟中被移除。保護基之實例及關於其性質之參考資料係示於 T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 第3版, Wiley Interscience 1999中。

根據本發明，通式 (I) 化合物可根據藉由下文一般圖式 1 所示之方法製成：



通式(I)化合物可經由使通式(II)化合物，其中 X_1, X_2, X_3, X_4, n, Y 及 W 均如上文通式(I)中所定義，且 B 係相應於羥基，與通式(III)之胺，其中 Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Ra 及 Rb 均如上文通式(I)中所定義，且 D 係相應於胺基，於偶合劑存在下，譬如二烷基碳化二亞胺、六氟磷酸[(苯并三唑-1-基)氧基][參(四氫吡咯并)]-鎘、氟基磷酸二乙酯或熟諳此藝者已知之任何其他偶合劑，視情況於鹼譬如三乙胺存在下，在溶劑例如二甲基甲醯胺中反應而獲得。

其中 B 表示基團 C_1-C_6 -烷氧基之通式(II)化合物可被轉化成其中 B 表示羥基之通式(II)化合物，經由已溶於溶劑譬如乙醇中之鹼譬如氫氧化鈉或氫氧化鉀之作用。然後，其中 B 表示羥基之通式(II)化合物可被轉化成其中 B 表示氯原子之通式(II)化合物，經由氯化劑，譬如二氯化亞硫醯，在溶劑譬如二氯甲烷中之作用。

通式(I)化合物可經由使通式(II)化合物，其中 X_1, X_2, X_3, X_4, n, Y 及 W 均如上文通式(I)中所定義，且 B 係相應於氯原子，與通式(III)胺反應而獲得，其中 Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Ra 及 Rb 均如上文通式(I)中所定義，且 D 係相應於胺基，經由於溶液中，在溶劑譬如二氯甲烷或甲苯中之反應。

通式(I)化合物亦可經由使通式(II)化合物，其中 X_1, X_2, X_3, X_4, n, Y 及 W 均如上文通式(I)中所定義，且 B 係相應於基團 C_1-C_6 -烷氧基，與由(III)所形成之醯胺，其中 Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Ra 及 Rb 均如上文通式(I)中所定義，且 D 係相應於胺基，及有機金屬試劑譬如三甲基鋁反應而獲得。此反應可在溶劑中

進行，譬如甲苯。

以通式(II)化合物開始，其中B表示NH₂基團，W表示氧原子，且X₁, X₂, X₃, X₄, n及Y均如上文通式(I)中所定義，通式(I)化合物可經由與通式(III)化合物，其中Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Ra及Rb均如上文通式(I)中所定義，且D係相應於如前文所定義之脫離基，譬如溴原子或三氟甲烷磺酸根基團，例如根據類似*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (31), 7727中所述之方法，或根據文獻中所描述或熟諳此藝者已知之方法，於呈催化量之銅鹽存在下，於催化量之銅配位體譬如二胺存在下，整體係於鹼譬如碳酸鉀存在下，在溶劑譬如二氧陸園中反應而獲得。

在圖式1中，通式(I)化合物及其他試劑，當其製備模式並未被描述時，係為市購可得，係描述於文獻中，或係藉由文獻(例如D. Knittel *Synthesis* **1985**, 2, 186; T.M. Williams *J. Med. Chem.* **1993**, 36 (9), 1291; JP2001-151 771 A2, WO2006/024 776, WO2006/072 736, WO2007/010 144, WO2007/010 138或WO2007/088 277)中所述之方法類推而製成。

通式(III)化合物，當其製備模式並未被描述時，係為市購可得，係描述於文獻中，或係藉由文獻(*Tetrahedron Lett.* **1987**, 1589, *Synthesis* **2005**, 15, 2503, *Synthesis* **2008**, 2, 201, WO2006/040 520)中所述之方法類推而製成。

通式(II)或(I)化合物，對其而言，得自X₁, X₂, X₃及X₄中之一係相應於被烷基取代之碳原子，可經由被金屬譬如鈀或鐵催化，在被鹵原子譬如氯取代之相應通式(II)或(I)化合物

上進行之偶合反應，於例如鹵化烷基鎂或鹵化烷基鋅存在下，例如根據文獻(A. Furstner 等人 *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(46), 13856; G. Queguiner 等人, *J. Org. Chem.* **1998**, 63(9), 2892)中所描述或熟諳此藝者已知之方法而獲得。

通式(II)或(I)化合物，對其而言，得自 X_1, X_2, X_3 及 X_4 中之一係相應於被氰基、芳基或雜芳基取代之碳原子，可經由以金屬譬如鈹催化，在被例如溴原子取代之相應通式(II)或(I)化合物上進行之偶合反應，於氰化三甲基矽烷、芳基二羥基硼烷或雜芳基二羥基硼烷存在下，或經由文獻中所描述或熟諳此藝者已知之任何其他方法而獲得。

通式(I)或(II)化合物，對其而言，得自 X_1, X_2, X_3 及 X_4 中之一係相應於被基團 NR_4R_5 、 NR_6COR_7 或 $NR_6SO_2R_8$ 取代之碳原子，可個別經由與胺、醯胺或磺醯胺之偶合反應，於鹼、磷及鈹系觸媒存在下，根據文獻中所描述或熟諳此藝者已知之方法，得自被例如溴原子取代之相應通式(I)或(II)化合物。

被基團 $C(O)NR_4R_5$ 取代之通式(I)或(II)化合物，可根據文獻中所描述或熟諳此藝者已知之方法，得自被氰基取代之相應通式(I)或(II)化合物。

被基團 $-S(O)-$ 烷基或 $-S(O)_2-$ 烷基取代之通式(I)或(II)化合物，可經由被硫烷基取代之相應通式(II)或(I)化合物之氧化作用，根據文獻中所描述或熟諳此藝者已知之方法獲得。

被基團 NR_4R_5 、 NR_6COR_7 或 $NR_6SO_2R_8$ 取代之通式(II)或(I)化合物，可例如經由還原作用，接著為醯化作用或磺醯化

作用，根據文獻中所描述或熟諳此藝者已知之方法，得自被硝基取代之相應通式 (II) 或 (I) 化合物。

被基團 $\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 取代之通式 (II) 或 (I) 化合物可經由類似 *Pharmazie* 1990, 45, 346 中所述之方法，或根據文獻中所描述或熟諳此藝者已知之方法獲得。

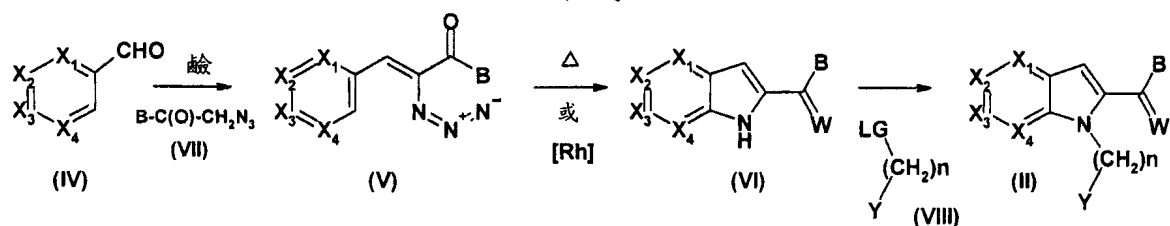
通式 (I) 或 (II) 化合物，其中 W 表示硫原子，可例如經由使其相應之通式 (I) 或 (II) 化合物，其中 W 表示氧原子，與試劑譬如 Lawesson 氏試劑反應而獲得。

通式 (I) 化合物，對其而言， R_3 係相應於被氮原子所帶之保護基，譬如乙醯基、乙氧羰基或第三-丁氧羰基或苄氧羰基，可根據熟諳此藝者已知之化學方法去除保護，而得其中 R_3 為氮原子之通式 (I) 化合物。

通式 (I) 化合物，其中得自 $\text{Z}_1, \text{Z}_2, \text{Z}_3$ 及 Z_4 中之至少一個係相應於 N-氧化物基團，可例如經由使其相應之通式 (I) 化合物，其中得自 $\text{Z}_1, \text{Z}_2, \text{Z}_3$ 及 Z_4 中之至少一個係相應於氮原子，與試劑譬如間-氯過苯甲酸反應而獲得。

圖式 1 之通式 (II) 化合物，其中得自 $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$ 及 X_4 中之一表示基團 C-R_1 ，其中 R_1 係相應於基團 $-\text{Si}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-烷基})_3$ ，且 B 表示基團 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-烷氧基}$ ，可例如根據圖式 2 中所示之方法獲得。

圖式 2



根據此方法，通式(II)化合物，其係經定義，以致 n 等於1, 2或3，係經由其相應之通式(VI)化合物與通式(VIII)之試劑反應而獲得，其中LG表示脫離基，譬如氯、溴或碘原子，且 n 係等於1, 2或3。關於通式(II)化合物形成之反應可於鹼譬如氫化鈉或碳酸鉀存在下，在極性溶劑譬如二甲基甲醯胺、二甲亞砷或丙酮中進行($n = 1$: Kolasa T., *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 5 (3) 507, $n = 2$: Abramovitch R., *Synth. Commun.*, 1995, 25 (1), 1)。

當通式(VIII)化合物係經定義，以致 n 等於1, 2或3，且LG表示羥基時，通式(II)化合物可經由使通式(VI)化合物與通式(VIII)化合物，在已溶於溶劑譬如二氯甲烷或四氫呋喃中之磷例如三苯磷與試劑例如偶氮二羧酸二乙酯存在下反應而獲得(O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1-28)。

同樣地，通式(II)化合物可經由使通式(VI)化合物與通式(VIII)化合物，在已溶於溶劑譬如二氯甲烷或四氫呋喃中之樹脂上所承載之磷與試劑譬如偶氮二羧酸二異丙酯存在下反應而獲得。

當通式(VIII)化合物係經定義，以致 n 等於0，且LG表示脫離基譬如氯、溴或碘原子時，關於通式(II)化合物形成之反應可藉由應用或修改由S. L. Buchwald等人(*J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 7727與2002, 124, 11684)所述之方法進行，較佳係於惰性大氣下，在鹼性媒質中，例如於三磷酸鉀存在下，於銅鹽譬如碘化銅存在下，視情況於添加劑譬如N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺存在下，全部在有機溶劑譬如甲苯中。

通式化合物(VI)係製自被通式(IV)之矽烷基取代之芳族或雜芳族醛類，其中 X_1 , X_2 , X_3 及 X_4 均如通式(I)中所定義，其中之一係相應於矽烷基，其方式是與通式(VII)疊氮基醋酸烷酯，其中B表示基團 C_1 - C_6 -烷氧基，例如疊氮醋酸乙酯，於鹼譬如乙醇鈉存在下，在溶劑譬如乙醇或甲醇中反應，而得通式(V) 2-疊氮基桂皮酸烷酯。然後，使此等產物在回流溶劑中，例如在二甲苯或甲苯中，藉由修改文獻中所述之提案(Hemetsberger等人, *Monatsh. Chem.*, **1969**, 100, 1599與**1970**, 101, 161; P. Roy等人, *Synthesis.*, **2005**, 16, 2751-2757; R. Guillard等人, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1981**, 18, 1365-1377; W. Rees等人, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2189-2196; P. Molina等人, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68(2), 489-499; C. Moody等人, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2189-2196; J. Sawyer等人, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 893-896; D. Tanner *Synlett* **2006**, 18, 3140-3144)，轉化成吡啶或氮吡啶酯類。

或者，通式(VI)化合物之形成可藉由通式(V) 2-疊氮基桂皮酸烷酯，於銻二聚體複合物存在下，在溶劑譬如甲苯中，於 25°C 與 60°C 間之溫度下，根據修改文獻中所述提案(Tom G. Drivers等人, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7500-7501; J. Sawyer等人, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 893-896)之分解而獲得。

被通式(IV)之矽烷基取代之芳族或雜芳族醛類，當其不能市購取得時，可得自其相應之芳族或雜芳族醛類，其較佳係被遮蓋，呈例如被鹵原子譬如溴或碘取代之縮醛形式，在矽烷基欲被引進之位置上：

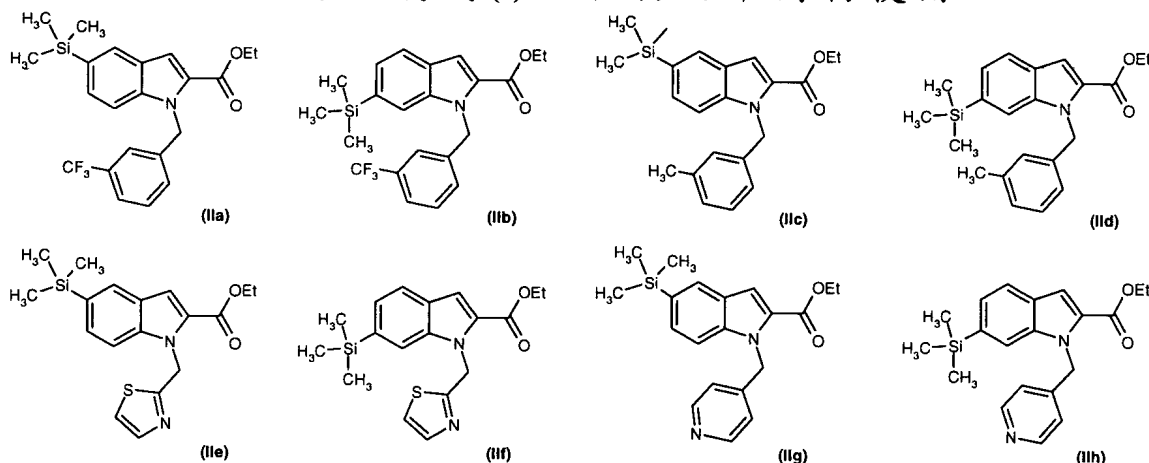
- 例如經由與二矽烷譬如六甲基二矽烷，於催化量之金屬錯合物存在下，較佳為鈀複合物，例如肆(三苯膦)鈀，未使用溶劑或在溶劑中，較佳為極性溶劑例如六甲基磷醯胺，於鹼譬如碳酸鉀存在下，在 20°C 與溶劑沸點間之溫度下反應(文獻：J. Babin 等人, *J. Organometall. Chem.*, **1993**, 446 (1-2), 135-138; E. Shirakawa 等人, *Chem. Commun.*, **2000**, 1895-1896; L. Goossen 等人, *Synlett*, **2000**, 1801-1803; H. Matsumoto 等人, *J. Organometall. Chem.*, **1975**, 85, C1; FR 2 677 358 中所述提案之修改)。

- 例如經由與二矽烷譬如六甲基二矽烷，於強鹼例如六甲基偶磷基三醯胺(HMPT)存在下，在接近 20°C 之溫度下反應(文獻：A.I. Meyers 等人, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42 (15), 2654-2655; K. Ishimaru 等人, *Heterocycles.*, **2001**, 55 (8), 1591-1597 中所述提案之修改)。

被通式(IV)之矽烷基取代之芳族或雜芳族醛類，當其不能市購取得時，亦可得自其相應之二鹵基芳族或雜芳族衍生物，譬如二溴基衍生物，在矽烷基欲被引進之位置上，藉由與有機金屬試劑例如正-丁基鋰交換。然後，可使如此形成之金屬芳族或雜芳族衍生物與有機鹵基矽烷反應，或可藉由修改文獻中所述之方法被轉化成甲醯基衍生物。反應較佳係於 -110°C 與室溫間之低溫下，在溶劑譬如醚或 THF 中進行(文獻：Bao-Hui Ye 等人, *Tetrahedron.*, **2003**, 59, 3593-3601; P. Pierrat 等人, *Synlett* **2004**, 13, 2319-2322; K.T. Warner 等人, *Heterocycles* **2002**, 58, 383; D. Deffieux 等人, *J. Organometall. Chem.*,

1994, 13 (6), 2415-2422 ; WO2005/080 328 ; S.G. Davies 等人, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1991, 501 ; G. Queguiner 等人, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4494-4497 ; G. Breton 等人, *Tetrahedron* 2000, 56 (10), 1349-1360 ; S. De Montis 等人, *Tetrahedron* 2004, 60 (17), 3915-3920 ; L. Buchwald 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 4960-4976 中所述擬案之修改)。

根據另一方面，本發明之主題亦為通式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg) 及 (IIh) 化合物，其中 Et 表示乙基。此等化合物可作為合成式 (I) 化合物之中間物使用。



酯類 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg) 及 (IIh) 係根據實例 9、10、14、16、21、38、40 及 41 中所述之方法製成。

【實施方式】

下文實例係描述根據本發明之某些化合物之製備。此等實例並非限制性，且僅只是用以說明本發明。所示化合物之編號係指在表 1 中者。元素微量分析、LC-MS 分析(經結合至質量光譜法之液相層析法)及 IR 或 NMR 光譜係確認所獲得化合物之結構。

實例 1 (化合物 1)

N-[1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-5-氟基-1-[(3-氟苄基)-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

1.1 5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-羧酸

將製自 50 毫升水中之 1.15 克 (28.92 毫莫耳) 氫氧化鈉丸粒之氫氧化鈉水溶液添加至 7.6 克 (24.10 毫莫耳) 5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (WO2006/024 776) 在 241 毫升乙醇中之溶液內。將混合物加熱 2 小時，然後在減壓下濃縮。使所形成之固體溶於 200 毫升水中。以 100 毫升乙醚洗滌此溶液兩次，藉由連續添加少量濃鹽酸酸化，接著以 200 毫升醋酸乙酯萃取。最後，將有機相以 100 毫升水洗滌兩次，以 50 毫升飽和氯化鈉溶液一次，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。於 50°C 及減壓下乾燥後，獲得 6.4 克所期望之產物，呈固體形式，將其使用於其餘合成，無需進一步純化。

1.2 1-乙醯基-5-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

將 0.43 克 (2.08 毫莫耳) 1-乙醯基-2,3-二氫-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (*Tetrahedron Lett.* 1987, 1589) 與 0.044 克 10% 鈦 / 炭在 15 毫升乙醇中之懸浮液，於室溫及 5 大氣壓之氫下激烈攪拌 6 小時。在此段時間後，使此懸浮液經過矽藻土過濾，並在減壓下濃縮濾液，獲得 0.24 克所期望之產物，呈固體形式。
熔點 = 193-195°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6), δ ppm: 7.5 (s, 1H); 6.93 (s, 1H); 5 (s, 2H); 3.91 (dxd, 2H); 2.95 (dxd, 2H); 2.49 (s, 3H).

1.3 N-[1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 1)

於 0.28 克 (0.97 毫莫耳) 步驟 1.1 中已製成之 5-氟基 -1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶 -2-羧酸、186 毫克 (0.97 毫莫耳) N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDAC) 及 131 毫克 (0.97 毫莫耳) 1-羥基苯并三唑 (HOBT) 在 15 毫升 DMF 中，已於 20°C 下攪拌之溶液內，添加 206 毫克 (1.17 毫莫耳) 步驟 1.2 中已製成之 1-乙醯基 -5-胺基 -2,3-二氫 -1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶。將反應混合物於 20°C 下攪拌 14 小時，然後在減壓下濃縮。使所形成之產物溶於 100 毫升水中。接著，將此懸浮液以三次 30 毫升醋酸乙酯萃取。以 20 毫升水洗滌合併之有機相兩次，以硫酸鈉脫水乾燥，然後在減壓下濃縮。使所得之產物於矽膠管柱上藉層析純化，以二氯甲烷與甲醇之混合物溶離。因此單離 290 毫克所期望之產物。

熔點 = 186-188°C

¹H NMR (DMSO-d₆), δ ppm: 8.4 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.56 (m, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.19 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 6.90 (m, 2H); 5.9 (s, 2H); 4.05 (dxd, 2H); 3.12 (dxd, 2H); 2.51 (s, 3H).

實例 2 (化合物 2)

N-[1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基]-5-氟基 -1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶 -2-甲醯胺

此方法係根據類似實例 1.3 中所述之方法，以 0.4 克 (1.39 毫莫耳) 步驟 1.1 中已製成之 5-氟基 -1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶 -2-羧酸與 0.22 克 (1.67 毫莫耳) 5-胺基 -1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 (*Synthesis* 2005, 15, 2503) 開始進行。因此單離 0.44 克所期望之產物，呈白色固體形式。

熔點 = 266-267°C

^1H NMR (DMSO- d_6), δ ppm: 11.55 (s, 1H); 10.37 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.3 (m, 1H); 7.17 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 6.92 (m, 2H); 6.45 (s, 1H); 5.9 (s, 2H).

實例 3 (化合物 3)

N-[2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

將 0.62 毫升 (8.96 毫莫耳) 氯化乙醯逐滴添加至 0.2 克 (0.45 毫莫耳) 步驟 1.3 中所述之化合物 1 在 4 毫升甲醇中，已於 0°C 下攪拌之溶液內。然後，將反應器密閉，並將混合物於 20°C 下攪拌 30 分鐘，接著在 70°C 下 16 小時。在此段時間後，使混合物在減壓下濃縮，然後溶於 100 毫升醋酸乙酯與 50 毫升飽和碳酸氫鈉溶液中。分離出有機相，以飽和氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，接著在減壓下濃縮。使所形成之產物於矽膠管柱上藉層析純化，以二氯甲烷與甲醇之混合物溶離。因此單離 108 毫克所期望之產物。

熔點 = 230-232°C

^1H NMR (DMSO- d_6), δ ppm: 10.19 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.34 (m, 2H); 7.19 (m, 1H); 7.09 (m, 1H); 6.9 (m, 2H); 6.22 (s, 1H); 5.9 (s, 2H); 3.5 (dxd, 2H); 3.01 (dxd, 2H).

實例 4 (化合物 4)

N-[1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基]-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

此方法係根據類似實例 1.3 之方法，以 0.4 克 (1.39 毫莫耳) 步驟 1.1 中已製成之 5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-羧酸與 0.22 克 (1.67 毫莫耳) 6-胺基-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶 (Adesis) 開始進行。因此單離 0.22 克所期望之產物，呈白色固體形式。

熔點 = 277-278°C

^1H NMR (DMSO- d_6), δ ppm: 11.49 (s, 1H); 10.58 (s, 1H); 8.29 (m, 2H); 7.88 (s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.1 (m, 3H); 6.94 (m, 2H); 5.91 (s, 2H).

實例 5 (化合物 36)

N-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5-基)-5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

5.1 5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

於 333 毫克 (1.29 毫莫耳) 5-三氟甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯在 5 毫升無水甲苯中，已保持於惰性大氣下之溶液內，在室溫下添加 283 毫克 (2.59 毫莫耳) 4-吡啶基甲醇與 0.92 克 (3.826 毫莫耳) (氰基亞甲基)三丁基磷烷 (CMBP)。將反應混合物在 110°C 下攪拌 15 小時，然後濃縮至乾涸。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，以庚烷與醋酸乙酯之混合物溶離，而得 386 毫克所期望之 5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯，呈白色固體形式。

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm): 8.46 (d, 2H); 8.22 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 6.93 (d, 2H); 5.95 (s, 2H); 4.28 (q, 2H); 1.26 (t, 3H).

LC-MS: 349 [M+H]⁺

5.2 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

於 150 毫克 (0.43 毫莫耳) 根據前一步驟中所述擬案獲得之 5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與 69 毫克 (0.52 毫莫耳) 吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺在 1.5 毫升無水甲苯中，已保持於惰性大氣下之溶液內，在 0°C 下逐滴添加 0.32 毫升 (0.645 毫莫耳) 三甲基鋁溶液 (2M/ 甲苯)。將反應混合物在 110°C 下攪拌 15 小時，然後在減壓下濃縮。接著，將粗製反應產物以 50 毫升正規 HCl 溶液與 100 毫升醋酸乙酯稀釋。分離出有機相，以 50 毫升飽和氯化鈉溶液洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使所形成之產物於矽膠管柱上藉層析純化。因此單離 147 毫克所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.62 (s, 1H); 10.62 (s, 1H); 8.47 (d, 2H); 8.42 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H); 7.76 (d, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.46 (t, 1H); 7.03 (d, 2H); 6.45-6.43 (m, 1H); 6.00 (s, 2H).

LC-MS: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$

熔點 = 216-217°C

實例 6 (化合物 5)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

6.1 5-氟基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯

此化合物係根據類似實例 5.1 中所述之方法，經由使 475 毫克 (2.459 毫莫耳) 6-氟基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯與 0.59 毫升 (4.918 毫莫耳) 3-甲基苯基甲醇，於 0.92 克 (3.826 毫莫耳) (氟基

亞甲基)三丁基磷烷(CMBP)存在下反應而製成。接著，使所形成之粗製混合物於矽膠管柱上藉急驟式層析，在庚烷與醋酸乙酯之混合物中純化，獲得539毫克所期望之產物，呈無色油形式。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 7.76 (dd, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.14 (t, 1H); 7.06-6.99 (m, 2H); 6.89 (s, 1H); 6.75 (d, 1H); 5.78 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 2.21 (s, 3H).

LC-MS: 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$

6.2 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺(化合物5)

化合物5係根據類似步驟5.2中所述之方法，經由使200毫克(0.673毫莫耳)根據步驟6.1中所述擬案製成之5-氟基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯與107毫克(0.807毫莫耳)吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺，於0.5毫升(1.01毫莫耳)三甲基鋁溶液(2M/甲苯)存在下反應而製成。藉過濾收集產物，獲得107毫克所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.61 (s, 1H); 10.45 (s, 1H); 8.44 (d, 1H); 8.32 (d, 1H); 7.76 (dd, 1H); 7.47-7.42 (m, 3H); 7.14 (t, 1H); 7.05-6.98 (m, 3H); 6.86 (d, 1H); 6.45 (m, 1H); 5.82 (s, 2H); 2.20 (s, 3H).

熔點 = 310-311°C

實例7(化合物30)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

7.1 5-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-2-

羧酸乙酯

此化合物係根據類似步驟 5.1 中所述之方法，經由使 390 毫克 (1.51 毫莫耳) 5-三氟甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯 (WO2008/107 543) 與 348 毫克 (3.02 毫莫耳) 噻唑-2-基甲醇，於 0.92 克 (3.826 毫莫耳) (氰基亞甲基)-三丁基磷烷 (CMBP) 存在下反應而製成。然後，使反應混合物於矽膠管柱上藉急驟式層析，在庚烷與醋酸乙酯之混合物中純化，獲得 446 毫克所期望之產物，呈油狀物形式。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 8.84 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 7.67 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (s, 1H); 6.22 (s, 2H); 4.32 (q, 2H); 1.28 (t, 3H).

LC-MS: 356 [M+H]⁺

7.2 N-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-2-甲醯胺 (化合物 30)

化合物 30 係根據類似步驟 5.1 中所述之方法，經由使 186 毫克 (0.523 毫莫耳) 根據步驟 7.1 中所述擬案製成之 5-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯與 84 毫克 (0.628 毫莫耳) 吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基胺，於 0.39 毫升 (0.785 毫莫耳) 三甲基鋁溶液 (2M/ 甲苯) 存在下反應而製成。藉過濾收集產物，獲得 144 毫克所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.70 (s, 1H); 10.76 (s, 1H); 8.81-8.76 (m, 2H); 8.47 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 7.67-7.58 (m, 3H); 7.50-7.49 (m, 1H); 6.49-6.47 (m, 1H); 6.29 (s, 2H).

LC-MS: 443 [M+H]⁺

熔點 = 274-275°C

實例 8 (化合物 37)

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

8.1 6-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯

此化合物係根據類似步驟 5.1 中所述之方法，經由使 500 毫克 (2.056 毫莫耳) 6-三氟甲基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯與 449 毫克 (4.11 毫莫耳) 4-吡啶基甲醇，於 0.92 克 (3.826 毫莫耳) (氰基亞甲基)三丁基磷烷 (CMBP) 存在下反應而製成。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析，在庚烷與醋酸乙酯之混合物中純化，獲得 407 毫克所期望之產物，呈米黃色固體形式。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 8.46 (d, 2H); 8.09 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.00 (s, 2H); 3.82 (s, 3H).

LC-MS: 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$

8.2 N-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-6-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 37)

化合物 37 係根據類似步驟 5.2 中所述之方法，經由使 150 毫克 (0.449 毫莫耳) 前一步驟中已製成之 6-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯與 72 毫克 (0.538 毫莫耳) 吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基胺，於 0.34 毫升 (0.674 毫莫耳) 三甲基鋁溶液 (2M/ 甲苯) 存在下反應而製成。藉過濾收集產物，獲得 99 毫克所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.71 (s, 1H); 10.72 (s, 1H); 8.77 (d, 2H); 8.45 (d, 1H), 8.30 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.76 (s, 1H);

7.52-7.47 (m, 4H); 6.45 (m, 1H); 6.23 (s, 2H).

LC-MS: 436 [M+H]⁺

熔點 = 311-313°C

實例 9 (化合物 6)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

9.1 2-疊氮基-3-(4-三甲基矽烷基苯基)丙烯酸乙酯

將 1.26 克 (54.96 毫莫耳) 鈉與 30 毫升無水乙醇引進裝有磁攪拌器，且已保持在氮大氣下之 100 毫升圓底燒瓶中。將反應混合物於室溫下攪拌，直到獲得均勻溶液為止。於此已冷卻至 -10°C 之溶液中，逐滴添加含有 5 毫升乙醇中之 16.83 毫升 (54.96 毫莫耳) 疊氮醋酸乙酯 (34%，在 CH₂Cl₂ 中) 與 5 克 (27.48 毫莫耳) 4-三甲基矽烷基苯甲醛之溶液。接著，將反應混合物在 0°C 下攪拌 4 小時。藉由添加 100 毫升氯化銨溶液 (30% 水溶液) 使反應媒質水解，並激烈攪拌。將產物以三次 50 毫升醋酸乙酯萃取。以兩次 20 毫升水洗滌合併之有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使所形成之油狀物於矽膠管柱上藉層析純化，以庚烷與二氯甲烷之混合物溶離。單離 4.96 克所期望之產物，呈黃色油形式。

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 7.6 (d, 2H); 7.35 (d, 2H); 6.7 (s, 1H); 4.1 (q, 2H); 1.1 (t, 3H); 0 (s, 9H).

9.2 6-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

於 1.0 克 (3.14 毫莫耳) 前一步驟中獲得之 2-疊氮基-3-(4-三甲基矽烷基苯基)丙烯酸乙酯在 20 毫升無水甲苯中，已保持於

惰性大氣下之溶液內，添加0.17克(0.16毫莫耳)七氟基丁酸二銦(II)二聚體複合物。然後，將反應混合物在70°C下攪拌12小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物經過矽膠過濾，以醋酸乙酯溶離。接著在減壓下濃縮濾液。使殘留物於矽膠管柱上藉層析純化，以庚烷與二氯甲烷之混合物溶離。0.61克所期望之產物單離，呈米黃色粉末形式。

熔點 = 127-129°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.7 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.39 (d, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.88 (d, 1H); 4.1 (q, 2H); 1.1 (t, 3H); 0.0 (s, 9H).

9.3 6-三甲基矽烷基-1-[(3-三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(化合物 IIb)

此化合物係根據類似步驟5.1中所述之方法，經由使500毫克(1.913毫莫耳)6-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與0.52毫升(3.826毫莫耳)3-(三氟甲基)苯基甲醇，於0.92克(3.826毫莫耳)(氟基亞甲基)三丁基磷烷(CMBP)存在下反應而製成。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析，在庚烷與醋酸乙酯之混合物中純化，獲得720毫克所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 7.49-7.45 (m, 2H); 7.36-7.33 (m, 2H); 7.25 (t, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.04-7.00 (m, 2H); 5.73 (s, 2H); 4.04 (q, 2H); 1.03 (t, 3H); 0.00 (s, 9H).

LC-MS: 420 [M+H]⁺

9.4 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(3-三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺(化合物 6)

化合物 6 係根據類似步驟 5.2 中所述之方法，經由使 200 毫克 (0.477 毫莫耳) 根據前一步驟中所述擬案製成之 6-三甲基矽烷基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與 76 毫克 (0.572 毫莫耳) 吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基胺，於 0.36 毫升 (0.716 毫莫耳) 三甲基鋁溶液 (2M/ 甲苯) 存在下反應而製成。產物係於矽膠管柱上藉急驟式層析，在庚烷與醋酸乙酯之混合物中純化而單離。獲得 163 毫克所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.60 (s, 1H); 10.49 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.32 (d, 1H); 7.74-7.68 (m, 3H); 7.51-7.43 (m, 5H); 7.28 (d, 1H); 7.45-7.44 (m, 1H); 6.01 (s, 2H); 0.25 (s, 9H).

LC-MS: 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

熔點 = 251-252°C

實例 10 (化合物 7)

N-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

10.1 1-溴基-3-三甲基矽烷基苯

於 10 克 (42.39 毫莫耳) 1,3-二溴苯在 80 毫升無水 Et_2O 中，已冷卻至 -78°C 且保持在氮大氣下之溶液內，逐滴添加 26.49 毫升 (42.39 毫莫耳) BuLi 溶液 (1.5M/ 己烷)，歷經 30 分鐘，並攪拌。於 -78°C 下再攪拌 30 分鐘後，將 5.96 毫升 (46.63 毫莫耳) TMSCl 逐滴添加至反應混合物中。在此溫度下保持攪拌 90 分鐘，然後，藉由添加 15 毫升水使反應混合物水解。以醋酸乙酯 (3 x 50 毫升) 萃取產物。將合併之有機相以飽和 NaCl 水溶液 (2 x 25 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下

蒸發。使粗製反應產物於矽膠管柱上藉層析純化，以庚烷溶離，而得9.3克所期望之1-溴基-3-三甲基矽烷基苯，呈無色油形式。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 5.75 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 0.2 (s, 9H).

10.2 3-三甲基矽烷基苯甲醛

於5克(21.89毫莫耳)根據前一步驟中所述擬案製成之1-溴基-3-三甲基矽烷基苯在40毫升無水 Et_2O 中，已冷卻至 0°C 且保持在氮大氣下之溶液內，伴隨著攪拌，並在30分鐘內逐滴添加16.36毫升(26.18毫莫耳)BuLi(1.6M/己烷)。於 0°C 下再持續攪拌30分鐘，然後，使混合物在室溫下保持90分鐘。接著，將經17毫升無水 Et_2O 稀釋之2.69毫升(34.91毫莫耳)DMF引進反應混合物中。於室溫下攪拌3小時後，在 0°C 下藉由連續添加10毫升濃HCl溶液與100毫升水使反應混合物水解。以3 x 50毫升 CH_2Cl_2 萃取產物。將合併之有機相以100毫升水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發。使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，以10至20% CH_2Cl_2 在庚烷中之梯度液溶離，而得1.82克所期望之3-三甲基矽烷基苯甲醛，呈黃色油形式。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 10.01 (s, 1H); 8.0 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.5 (dd, 1H); 0.3 (s, 9H)

10.3 2-疊氮基-3-(3-三甲基矽烷基苯基)丙烯酸乙酯

於2克(87.5毫莫耳)鈉在30毫升無水EtOH中，已保持在氮大氣下且冷卻至 -10°C 之溶液內，逐滴添加31.4毫升(87.5毫莫

耳) 疊氮醋酸乙酯 (在 34% 下, 在 CH_2Cl_2 中) 與 3.9 克 (21.87 毫莫耳) 根據前一步驟中所述程序製成之 3-三甲基矽烷基苯甲醛之經 3 毫升 EtOH 稀釋之混合物。將反應混合物在 0°C 下攪拌 4 小時。然後, 藉由添加 100 毫升 NH_4Cl 水溶液 (30%), 並激烈攪拌, 使其水解。以 3 x 50 毫升 EtOAc 萃取水相。將合併之有機相以水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及在減壓下濃縮。使粗製反應產物於矽膠管柱上藉層析純化, 以庚烷與 CH_2Cl_2 (80/20) 之恒定組成混合物溶離。因此, 以黃色油形式單離 1.7 克所期望之 2-疊氮基-3-(3-三甲基矽烷基苯基)丙烯酸乙酯。

^1H NMR ($\text{DMSO } \text{D}_6$), δ (ppm): 7.9 (d, 1H); 7.8 (s, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.3 (dd, 1H); 6.9 (s, 1H); 4.2 (q, 2H); 1.2 (t, 3H); 0.15 (s, 9H)

MS: $[\text{MH}]^+ = 289$

10.4 5-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

於 1.7 克 (5.90 毫莫耳) 根據前一步驟中所述程序製成之 2-疊氮基-3-(3-三甲基矽烷基苯基)丙烯酸乙酯在 25 毫升無水甲苯中之已保持在惰性大氣下溶液內, 添加 0.62 克 (0.59 毫莫耳) 七氟基丁酸二銻(II)二聚體複合物。將反應混合物於 40°C 下攪拌 7 小時。將第二份 0.62 克 (0.59 毫莫耳) 七氟基丁酸二銻(II)二聚體複合物添加至反應混合物中, 同時保持攪拌, 並在 40°C 下再加熱 1 小時。於冷卻至室溫後, 使反應混合物經過矽膠過濾, 以甲苯溶離。然後, 於減壓下濃縮濾液。將所獲得之綠色固體在最少量之庚烷中研製數次, 直到獲得白色粉末為止。使此粉末於減壓下乾燥, 而得 0.87 克所期

望之 5-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯，呈白色粉末形式。

熔點 = 114-115°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 7.7 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 4.2 (q, 2H); 1.2 (t, 3H); 0.15 (s, 9H)

LC-MS: $[\text{MH}]^- = 260$

10.5 5-三甲基矽烷基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (化合物 IIa)

此化合物係根據類似步驟 5.1 中所述之方法，經由使 0.49 克 (1.87 毫莫耳) 5-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與 0.51 毫升 (3.749 毫莫耳) 3-(三氟甲基)苯基甲醇，於 0.9 克 (3.749 毫莫耳) (氰基亞甲基)三丁基磷烷 (CMBP) 存在下反應而製成。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析，在庚烷與醋酸乙酯之混合物中純化，獲得 730 毫克所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 7.90 (s, 1H); 7.62-7.57 (m, 2H); 7.51-7.43 (m, 3H); 7.40 (s, 1H); 7.17 (d, 1H); 5.92 (s, 2H); 4.28 (q, 2H); 1.26 (t, 3H); 0.27 (s, 9H).

LC-MS: 420 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

10.6 N-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 7)

化合物 7 係根據類似步驟 5.2 中所述之方法，經由使 200 毫克 (0.477 毫莫耳) 根據步驟 10.5 中所述擬案製成之 5-三甲基矽烷基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與 76 毫克 (0.572 毫莫耳) 吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基胺，於 0.36 毫升 (0.716

毫莫耳)三甲基鋁溶液(2M/甲苯)存在下反應而製成。藉過濾收集產物，獲得107毫克所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.51 (s, 1H); 10.38 (s, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.21 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.51-7.41 (m, 3H); 7.38-7.30 (m, 4H); 7.26-7.23 (m, 1H); 6.36-6.34 (m, 1H); 5.87 (s, 2H); 0.19 (s, 9H).

LC-MS: 507 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

熔點 = 199-200°C

實例 11 (化合物 42)

N-(2-酮基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

11.1 5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-氯化醯

此產物係以下述方式製成，使10克(34.81毫莫耳)步驟1.1中已製成之5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸與25.4毫升(0.348莫耳)氯化磺醯在174毫升甲苯中之溶液回流3小時。在此段時間後，使反應混合物在減壓下濃縮。使所形成之混合物連續溶於100毫升甲苯中兩次，然後在減壓下濃縮。將產物使用於其餘合成，無需進一步純化步驟。

11.2 N-(2-酮基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺(化合物42)

將1.3克(4.25毫莫耳)前一步驟中製成之5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-氯化醯、2.1毫升(14.9毫莫耳)三乙胺及1.45克(4.68毫莫耳)5-胺基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶二氫溴酸鹽(US 2005/256125)在42.5毫升二氯甲烷中之溶液，於室溫下攪拌24小時。在此段時間後，將混合物倒入200毫

升水中。添加100毫升二氯甲烷，接著分離出有機相，以兩次50毫升水洗滌，及在減壓下濃縮。使所得之產物於矽膠管柱上藉層析純化，以醋酸乙酯與二氯甲烷之混合物溶離。使因此純化之產物溶於100毫升熱甲醇中，並過濾所形成之懸浮液。在減壓下濃縮濾液，因此使0.4克所期望之產物被單離。

熔點 = 272-275°C

^1H NMR (DMSO- d_6), δ ppm: 10.94 (s, 1H); 10.49 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.17 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 6.9 (m, 2H); 5.9 (s, 2H); 3.58 (s, 2H).

實例 12 (化合物 19)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例5中所述之提案製成。

熔點：311-312°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm): 11.6 (s, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.5 (m, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.0 (m, 2H); 6.9 (d, 1H); 6.5 (d, 1H); 5.9 (s, 2H); 2.2 (s, 3H).

實例 13 (化合物 20)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例5中所述之提案製成。

熔點：278-279°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm): 11.7 (s, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.5 (s, 1H);

8.4 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 5.95 (s, 2H); 2.2 (s, 3H).

實例 14 (化合物 21)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

14.1 5-三甲基矽烷基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(化合物 IIc)

此化合物係根據類似步驟 5.1 中所述之方法，經由使根據步驟 10.4 中所述方法製成之 5-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與 (3-甲基苯基) 甲醇，於 (氰基亞甲基) 三丁基磷烷 (CMBP) 存在下反應而製成。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，獲得所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 7.87 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.13 (t, 1H); 7.01 (d, 1H); 6.91 (s, 1H); 6.73 (d, 1H); 5.80 (s, 2H); 4.29 (q, 2H); 2.21 (s, 3H); 1.29 (t, 3H); 0.26 (s, 9H).

14.2 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(3-甲基苯基)-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺(化合物 21)

此化合物係根據類似實例 5 中所述之擬案製成。

熔點：327-328°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.6 (s, 1H); 10.4 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.4 (m, 2H); 7.15 (t, 1H); 7.0 (m, 2H); 6.9 (d, 1H); 6.45 (d, 1H); 5.85 (s, 2H); 2.2 (s, 3H); 0.3 (s, 9H).

實例 15 (化合物 22)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：305-306°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.6 (s, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.1 (t, 1H); 7.0 (m, 2H); 6.9 (d, 1H); 6.5 (d, 1H); 6.0 (s, 2H); 2.2 (s, 3H).

實例 16 (化合物 23)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

16.1 6-三甲基矽烷基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (化合物 IIId)

此化合物係根據類似步驟 5.1 中所述之方法，經由使根據步驟 9.2 中所述方法製成之 6-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與 (3-甲基苯基) 甲醇，於 (氰基亞甲基) 三丁基磷烷 (CMBP) 存在下反應而製成。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，獲得所期望之產物。

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 7.71-7.68 (m, 2H); 7.33 (s, 1H); 7.24-7.21 (m, 1H); 7.14-7.11 (m, 2H); 7.09-7.0 (m, 1H); 6.81-6.79 (m, 1H); 5.85 (s, 2H); 4.30 (q, 2H); 2.21 (s, 3H); 1.17 (t, 3H), 0.25 (s, 9H).

16.2 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 23)

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：202-203°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.6 (s, 1H); 10.45 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 7.7 (m, 2H); 7.5 (d, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.0 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.9 (s, 2H); 2.2 (s, 3H); 0.25 (s, 9H).

實例 17 (化合物 24)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：247-248°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.65 (s, 1H); 10.7 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 7.7-7.5 (m, 6H); 7.4 (m, 1H); 6.5 (m, 1H); 6.1 (s, 2H).

實例 18 (化合物 25)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：334-335°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 11.6 (s, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.6-7.4 (m, 6H); 7.35 (m, 1H); 6.45 (m, 1H); 6.1 (s, 2H).

實例 19 (化合物 26)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-三氟甲基)苯基]-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例5中所述之提案製成。

熔點：273-274°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm) : 11.65 (s, 1H) ; 10.7 (s, 1H) ; 8.85 (s, 1H) ; 8.75 (s, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 7.65-7.35 (m, 6H) ; 6.5 (m, 1H) ; 6.1 (s, 2H).

實例 20 (化合物 27)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(3-三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例5中所述之提案製成。

熔點：288-289°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm) : 11.6 (s, 1H) ; 10.45 (s, 1H) ; 8.45 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 7.8 (m, 1H) ; 7.65-7.45 (m, 6H) ; 7.35 (m, 1H) ; 7.05 (m, 1H) ; 6.45 (m, 1H) ; 5.95 (s, 2H).

實例 21 (化合物 31)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

21.1 6-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (化合物 II f)

此化合物係根據類似步驟5.1中所述之方法，經由使根據步驟9.2中所述方法製成之6-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與(噻吩基-2-基)甲醇，於(氰基亞甲基)三丁基磷烷(CMBP)存在下反應而製成。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，獲得所期望之產物。

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm) : 7.76 (s, 1H) ; 7.65-7.61 (m, 2H) ; 7.52

(d, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.22 (s, 1H); 6.09 (s, 2H); 4.23 (q, 2H); 1.22 (t, 3H); 0.2 (s, 9H).

21.2 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺(化合物 31)

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：269-270°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.6 (s, 1H); 10.45 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.75 (m, 2H); 7.6 (d, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.3 (d, 1H); 6.45 (m, 1H); 6.2 (s, 2H); 0.3 (s, 9H).

實例 22 (化合物 41)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：296-298°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 8.8 (d, 2H); 8.6 (d, 2H); 8.4 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.35 (d, 2H); 6.45 (m, 1H); 6.1 (s, 2H).

實例 23 (化合物 8)

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

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：203-204°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.5 (s, 1H); 10.59 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.52 (m, 4H); 7.31 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.03 (m,

1H) ; 6.92 (m, 2H) ; 6.5 (m, 1H) ; 5.92 (s, 2H).

實例 24 (化合物 9)

N-(1H-吡咯并 [2,3-b]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-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 1.3 之方法製成。

熔點 : 319-320°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm) : 11.65 (s, 1H) ; 10.7 (s, 1H) ; 8.82 (s, 1H) ; 8.73 (s, 1H) ; 8.42 (s, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 7.5 (s, 1H) ; 7.31 (m, 1H) ; 7.09 (m, 1H) ; 6.98 (m, 2H) ; 6.49 (m, 1H) ; 6.01 (s, 2H).

實例 25 (化合物 10)

N-(7-氧基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係以下述方式製成，將 0.5 克 (1.24 莫耳) 化合物 2 (實例 2) 之混合物，於 0.66 克 (2.74 毫莫耳) 間-氯過苯甲酸存在下，在 130 毫升二氯甲烷中，於 20°C 下攪拌 30 小時。在此段時間後，將混合物倒入 200 毫升水與 200 毫升二氯甲烷中。分離出有機相，以 100 毫升飽和碳酸氫鈉溶液洗滌一次，以 100 毫升水兩次，以硫酸鎂脫水乾燥，然後在減壓下濃縮。使所形成之產物於矽膠管柱上藉層析純化，獲得 0.13 克所期望之產物。

熔點 : 260-263°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm) : 12.41 (s, 1H) ; 10.6 (s, 1H) ; 8.59 (s, 1H) ; 8.03 (s, 1H) ; 7.6 (m, 2H) ; 7.42 (m, 2H) ; 7.31 (m, 1H) ; 7.19 (m, 1H) ; 7.05 (m, 1H) ; 6.93 (m, 2H) ; 6.59 (s, 1H) ; 5.89 (s, 2H).

實例 26 (化合物 12)

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

26.1 5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

於 2 克 (6.96 毫莫耳) 步驟 1.1 中已製成之 5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸在 80 毫升無水甲苯中，已於 20°C 下攪拌之懸浮液內，添加 5.08 毫升 (69.62 毫莫耳) 二氯化亞硫醯。將反應混合物於回流下攪拌 2 小時，然後在減壓下濃縮。使所形成之產物溶於 10 毫升二氯甲烷中，並將此溶液逐滴傾倒至 9.12 毫升 (69.62 毫莫耳) 30% 氨水在水中之溶液內。將反應混合物於 20°C 下攪拌 14 小時。在此段時間後，藉過濾收集固體，且在 50 毫升二異丙基醚中研製。於減壓下過濾及乾燥後，收集 0.58 克所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6), δ ppm: 8.11 (寬廣吸收峰, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.32 (m, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.09 (m, 2H); 6.89 (m, 2H); 5.91 (s, 2H).

26.2 N-[1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 26)

將 0.4 克 (1.4 毫莫耳) 前一步驟中製成之醯胺、0.32 克 (1.54 毫莫耳) 5-溴基-1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶 (*Heterocycles* **2003**, 60(4) 865)、0.08 克 (0.42 毫莫耳) 碘化銅、0.39 克 (2.79 毫莫耳) 碳酸鉀及 10 毫升無水二氧陸圓置於裝有磁攪拌器之耐壓管中。使此懸浮液脫氣，接著添加 53 毫克 (0.46 毫莫耳) 反式-環己烷-1,2-二胺，並將管件密封，且於 120°C 下加熱，及攪拌 16 小時。在此段時間後，將 50 毫升醋酸乙酯與 50 毫升水添加至

媒質中。分離出水相，然後以 2 x 30 毫升醋酸乙酯萃取。將有機相合併，以 50 毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，接著在減壓下濃縮。使所形成之產物於矽膠管柱上藉層析，以二氯甲烷與丙酮之混合物溶離，然後藉由自異丙醇再結晶而純化。

熔點：203-204°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm): 10.51 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.55 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.19 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 6.93 (m, 2H); 6.49 (s, 1H); 5.9 (s, 2H); 3.82 (s, 3H).

實例 27 (化合物 11)

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苯基)-甲基]-1H-吲哚-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 26 之方法製成。

熔點：249-250°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm): 8.5 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.81 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.54 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.07 (m, 1H); 6.97 (m, 2H); 6.49 (s, 1H); 5.99 (s, 2H); 3.82 (s, 3H).

實例 28 (化合物 13)

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]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-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 26 之方法製成。

熔點：237-238°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm): 10.69 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.32 (m,

1H); 7.07 (m, 1H); 6.99 (m, 2H); 6.5 (d, 1H); 6.00 (s, 2H); 3.82 (s, 3H).

實例 29 (化合物 14)

N-[1-甲基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-5-氟基-1-[(3-氟苯基)-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

29.1 5-溴基-2,3-二氫-1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶

於 0.48 克 (12.06 毫莫耳) 60% 氫化鈉在 5 毫升二甲基甲醯胺中，已在 0°C 及惰性大氣下攪拌之懸浮液內，逐滴添加 5-溴基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶在 10 毫升二甲基甲醯胺中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，接著於 20°C 下 45 分鐘。然後，將 0.77 毫升 (12.06 毫莫耳) 碘化甲烷在 5 毫升二甲基甲醯胺中之溶液添加至此在 0°C 下經攪拌之懸浮液中。接著，將混合物攪拌 48 小時。在此段時間後，將 50 毫升水與 50 毫升醋酸乙酯添加至混合物中。分離出水相，然後以 3 x 30 毫升醋酸乙酯萃取。將有機相合併，以 2 x 50 毫升水洗滌，接著在減壓下濃縮。使所形成之產物於矽膠管柱上藉層析純化，以二氯甲烷與甲醇之混合物溶離。因此單離 0.97 克所期望之產物。

LC-MS: 213 [M+H]⁺

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 7.81 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 3.46 (t, 2H); 2.94 (t, 2H); 2.82 (s, 3H).

29.2 N-[1-甲基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 14)

此化合物係根據類似實例 26 之方法製成。

熔點：189-191°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm) : 10.21 (s, 1H) ; 8.06 (s, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 7.57 (m, 2H) ; 7.35 (m, 2H) ; 7.18 (m, 1H) ; 7.05 (m, 1H) ; 6.91 (m, 2H) ; 5.9 (s, 2H) ; 3.42 (t, 2H) ; 2.95 (t, 2H) ; 2.85 (s, 3H).

實例 30 (化合物 15)

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-[(3-三氟甲基)苯基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 26 之方法製成。

熔點：211-212°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm) : 10.49 (s, 1H) ; 8.51 (s, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 7.79 (d, 1H) ; 7.54 (m, 6H) ; 7.39 (m, 1H) ; 7.31 (m, 1H) ; 7.19 (m, 1H) ; 6.47 (s, 1H) ; 6.0 (s, 2H) ; 3.84 (s, 3H).

實例 31 (化合物 28)

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 26 之方法製成。

熔點：176-177°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm) : 10.51 (s, 1H) ; 8.7-8.4 (寬廣吸收峰 + s, 3H) ; 8.35 (s, 1H) ; 7.59 (m, 2H) ; 7.5 (m, 2H) ; 7.2 (m, 2H) ; 7.09 (寬廣吸收峰, 1H) ; 6.48 (s, 1H) ; 5.91 (s, 2H) ; 3.85 (s, 3H).

實例 32 (化合物 29)

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(吡啶-3-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 26 之方法製成。

熔點：214-215°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm) : 10.52 (s, 1H) ; 8.51 (s, 1H) ; 8.46 (s, 2H) ; 8.37 (s, 1H) ; 7.69 (m, 1H) ; 7.55 (m, 4H) ; 7.34 (m, 1H) ; 7.19 (m, 1H) ; 6.49 (s, 1H) ; 5.95 (s, 2H) ; 3.82 (s, 3H).

實例 33 (化合物 16)

N-[1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

33.1 6-溴基-1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶

此化合物係根據類似實例 29.1 之方法，以市購之 6-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶開始而製成。

LC-MS : 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm) : 7.92 (d, 1H) ; 7.53 (s, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 6.5 (s, 1H) ; 3.82 (s, 3H).

33.2 N-[1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基]-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 16)

此化合物係根據類似實例 26 之方法，以前一步驟中所製成之 6-溴基-1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶開始而製成。

熔點：189-191°C

^1H NMR (DMSO D_6), δ (ppm) : 10.8 (s, 1H) ; 7.99 (d, 1H) ; 7.81 (d, 1H) ; 7.59 (m, 2H) ; 7.53 (m, 1H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.32 (m, 1H) ; 7.18 (m, 1H) ; 7.05 (m, 1H) ; 6.91 (m, 2H) ; 6.49 (s, 1H) ; 5.93 (s, 2H) ; 3.84 (s, 3H).

實例 34 (化合物 17)

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-三氟甲基)

苯基]-甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 26 之方法製成。

熔點：181-182°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 10.56 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 7.45-7.7 (m, 7H); 7.38 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 6.48 (s, 1H); 6.0 (s, 2H); 3.79 (s, 3H).

實例 35 (化合物 18)**N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺**

此化合物係根據類似實例 26 之方法製成。

熔點：185-186°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 10.51 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.56 (m, 3H); 7.4 (s, 1H); 7.16 (m, 2H); 7.0 (m, 2H); 6.87 (m, 1H); 6.48 (s, 1H); 5.87 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 2.2 (s, 3H).

實例 36 (化合物 32)**N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺**

此化合物係根據類似實例 5 中所述之擬案製成。

熔點：218-219°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.9 (s, 1H); 10.75 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.65 (m, 3H); 7.5 (m, 1H); 6.55 (m, 1H); 6.2 (s, 2H).

實例 37 (化合物 33)**N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲**

基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例5中所述之擬案製成。

熔點：165-166°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.8 (s, 1H); 10.7 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.5 (m, 2H); 6.55 (m, 1H); 6.3 (s, 2H).

實例 38 (化合物 34)**N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺****38.1 (5-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (化合物 IIe)**

此化合物係根據類似步驟5.1中所述之方法，經由使根據步驟10.4中所述方法製成之5-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與(噻吩基-2-基)甲醇，於(氰基亞甲基)三丁基磷烷(CMBP)存在下反應而製成。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，獲得所期望之產物。

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 7.80 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 6.04 (s, 2H) 4.24 (q, 2H); 1.23 (t, 3H); 0.19 (s, 9H).

38.2 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺 (化合物 34)

此化合物係根據類似實例5中所述之擬案製成。

熔點：213-214°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.7 (s, 1H); 10.45 (s, 1H); 8.5 (d,

1H); 8.35 (d, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.75-7.65 (m, 2H); 7.6 (d, 1H); 7.5-7.4 (m, 3H); 6.5 (m, 1H); 6.2 (s, 2H); 0.3 (s, 9H).

實例 39 (化合物 35)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(噻唑-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 5 中所述之擬案製成。

熔點：255-256°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.6 (s, 1H); 10.45 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 7.75 (m, 2H); 7.65-7.45 (m, 4H); 7.05 (m, 1H); 6.45 (m, 1H); 6.2 (s, 2H).

實例 40 (化合物 38)

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

40.1 (6-三甲基矽烷基-1-[(吡啶-2-基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (化合物 IIIh)

此化合物係根據類似步驟 5.1 中所述之方法，經由使根據步驟 9.2 中所述方法製成之 6-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與(吡啶-2-基)甲醇，於(氰基亞甲基)三丁基磷烷(CMBP)存在下反應而製成。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，獲得所期望之產物。

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 8.2 (d, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.70 (d, 2H); 5.68 (s, 2H); 4.01 (q, 2H); 1.01 (t, 3H); 0.0 (s, 9H).

40.2 N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(吡啶

-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺(化合物 38)

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：235-236°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 8.45 (m, 3H); 8.30 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.3 (d, 1H); 7.0 (d, 2H); 6.45 (d, 1H); 6.0 (s, 2H); 0.25 (s, 9H).

實例 41 (化合物 39)

N-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

41.1 (5-三甲基矽烷基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(化合物 IIg)

此化合物係根據類似步驟 5.1 中所述之方法，經由使根據步驟 10.4 中所述方法製成之 5-三甲基矽烷基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯與(吡啶-2-基)甲醇，於(氰基亞甲基)三丁基磷烷(CMBP)存在下反應而製成。接著，使粗製反應產物於矽膠管柱上藉急驟式層析純化，獲得所期望之產物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 8.37 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.19 (s, 9H).

41.2 N-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺(化合物 39)

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：279-281°C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO D_6), δ (ppm): 8.45 (m, 3H); 8.30 (d, 1H); 7.9 (s, 1H);

7.6-7.35 (m, 4H); 7.0 (d, 2H); 6.45 (m, 1H); 5.9 (s, 2H); 0.3 (s, 9H).

實例 42 (化合物 40)

N-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-6-氟基 -1-[(吡啶 -4-基)甲基]-1H-吡啶 -2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 5 中所述之提案製成。

熔點：284-286°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.6 (s, 1H); 10.4 (s, 1H); 8.45 (d, 2H); 8.4 (d, 1H); 8.3 (s, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.0 (m, 3H); 6.45 (m, 1H); 5.9 (s, 2H).

實例 43 (化合物 43)

N-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-5-三氟甲基 -1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶 -2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 1.3 中所述之提案製成。

熔點：286-287°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.61 (s, 1H); 10.62 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.5 (s, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 6.98 (m, 2H); 6.48 (s, 1H); 5.98 (s, 2H).

實例 44 (化合物 44)

N-(1-甲基 -1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-1-[(3-氟苄基)甲基]-1H-吡啶并 [2,3-c]吡啶 -2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 26 中所述之提案製成。

熔點：225-227°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 10.8 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.47 (s,

1H); 7.32 (m, 1H); 7.02 (m, 3H); 6.45 (m, 1H); 5.95 (s, 2H); 3.82 (s, 3H).

實例 45 (化合物 45)

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

此化合物係根據類似實例 26 中所述之擬案製成。

熔點：270-271°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.62 (s, 1H); 10.68 (s, 1H); 9.04 (s, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.4 (m, 3H); 7.05 (m, 3H); 6.49 (s, 1H); 6.01 (s, 2H).

實例 46 (化合物 46)

N-(1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-5-氟基 -1-[(吡啶 -4-基)甲基]-1H-吡啶 -2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 5 中所述之擬案製成。

熔點：259-260°C

¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 11.6 (s, 1H); 10.5 (s, 1H); 8.48 (m, 3H); 8.3 (s, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.48 (m, 2H); 7.18 (m, 1H); 7.02 (m, 2H); 6.45 (s, 1H); 5.95 (s, 2H).

實例 47 (化合物 47)

N-(1-甲基 -1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-基)-5-三氟甲基 -1-[(吡啶 -4-基)甲基]-1H-吡啶 -2-甲醯胺

此化合物係根據類似實例 5 中所述之擬案製成。

熔點：213-214°C

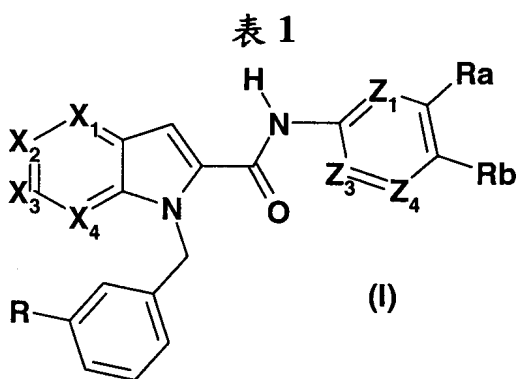
¹H NMR (DMSO D₆), δ (ppm): 10.63 (s, 1H); 8.49 (m, 3H); 8.35 (s,

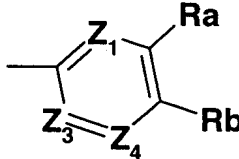
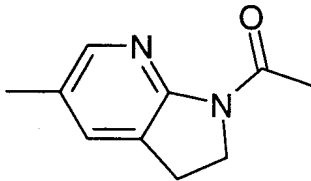
1H); 8.27 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.04 (m, 2H); 6.49 (s, 1H); 6.02 (s, 2H); 3.82 (s, 3H).

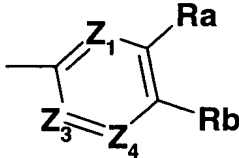
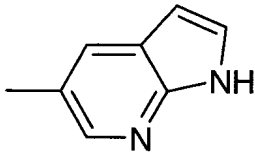
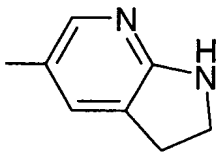
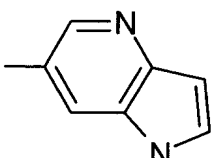
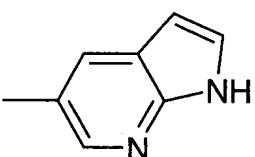
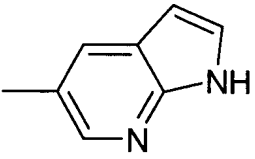
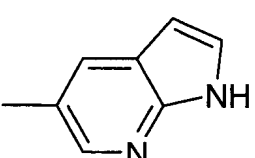
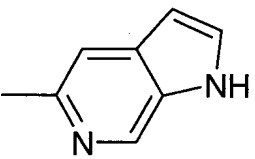
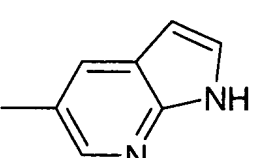
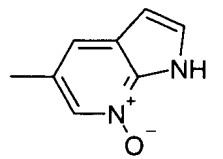
下表 I 係說明根據本發明化合物之許多實例之化學結構與物理性質。

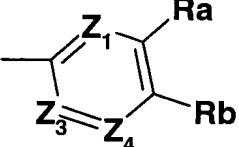
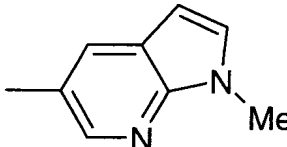
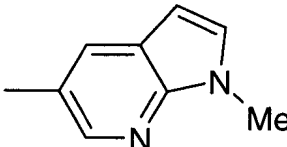
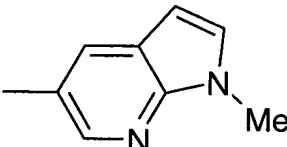
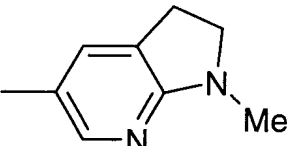
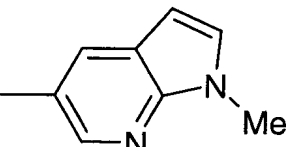
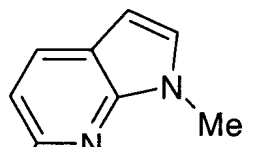
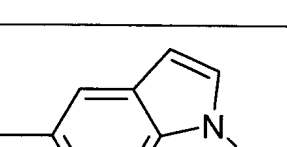
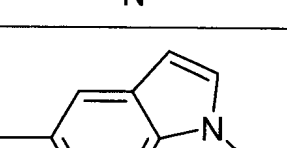
在此表中：

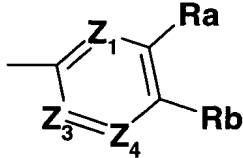
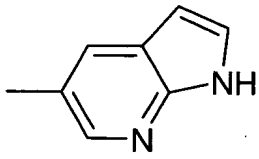
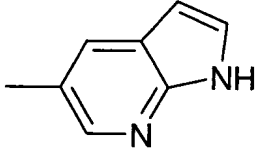
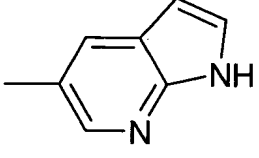
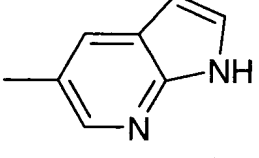
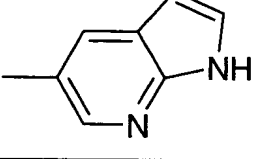
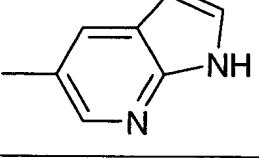
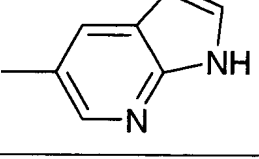
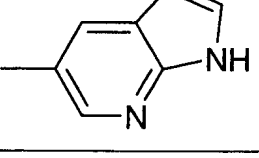
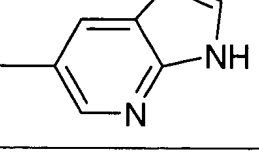
- 欄位 "熔點 (°C)" 表示產物之熔點，以攝氏度數 (°C) 表示；
- 所有化合物均呈自由態鹼形式，
- W 表示氧原子；
- Z₂ 表示經結合至式 (I) 醯胺之氮原子之碳原子；
- n 係等於 1；
- R 表示在苯基上之取代基；
- "Me" 係相應於甲基。

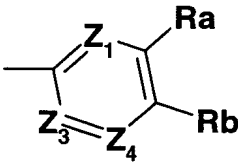
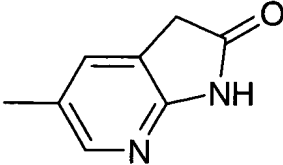
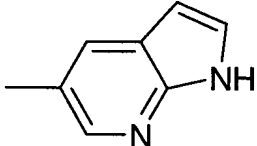
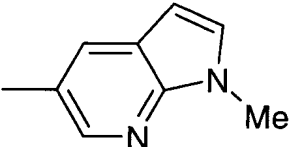
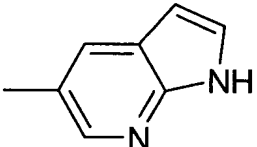


編號	X1, X2, X3, X4	R		熔點(°C)
1	CH, C-F, CH, CH	F		186 - 188

編號	X1, X2, X3, X4	R		熔點(°C)
2	CH, C-F, CH, CH	F		266 - 267
3	CH, C-F, CH, CH	F		230 - 232
4	CH, C-F, CH, CH	F		277 - 278
5	CH, CH, C-F, CH	Me		310 - 311
6	CH, CH, C-Si(Me) ₃ , CH	CF ₃		251 - 252
7	CH, C-Si(Me) ₃ , CH, CH	CF ₃		199 - 200
8	CH, C-F, CH, CH	F		203 - 204
9	CH, C-CF ₃ , CH, N	F		319 - 320
10	CH, C-F, CH, CH	F		260 - 263

編號	X1, X2, X3, X4	R		熔點(°C)
11	CH, C-CF ₃ , CH, CH	F		249 - 250
12	CH, C-F, CH, CH	F		203 - 204°C
13	CH, C-CF ₃ , CH, N	F		237 - 238
14	CH, C-F, CH, CH	F		189 - 191
15	CH, CH, CH, CH	CF ₃		211 - 212
16	CH, C-F, CH, CH	F		189 - 191
17	CH, C-F, CH, CH	CF ₃		181 - 182
18	CH, C-F, CH, CH	Me		185 - 186

編號	X1, X2, X3, X4	R		熔點(°C)
19	CH, C-CF ₃ , CH, CH	Me		311 - 312
20	CH, CH, C-CF ₃ , CH	Me		278 - 279
21	CH, C-Si(Me) ₃ , CH, CH	Me		327 - 328
22	CH, C-CF ₃ , CH, N	Me		305 - 306
23	CH, CH, C-Si(Me) ₃ , CH	Me		202 - 203
24	CH, C-CF ₃ , CH, CH	CF ₃		247 - 248
25	CH, CH, C-CF ₃ , CH	CF ₃		334 - 335
26	CH, C-CF ₃ , CH, N	CF ₃		273 - 274
27	CH, CH, C-F, CH	CF ₃		288 - 289

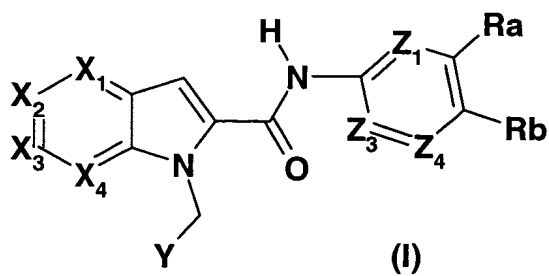
編號	X1, X2, X3, X4	R		熔點(°C)
42	CH, C-F, CH, CH	F		272 - 275
43	CH, C-CF ₃ , CH, CH	F		286 - 287
44	CH, CH, N, CH	F		225 - 227
45	CH, CH, N, CH	F		270 - 271

下表 2 係說明根據本發明許多化合物之化學結構與物理性質。

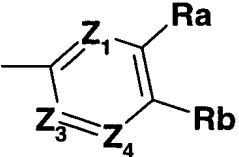
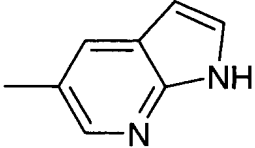
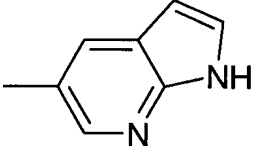
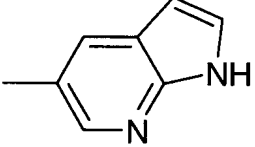
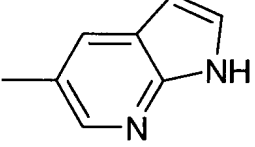
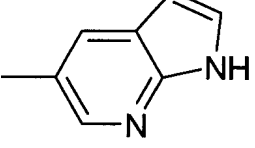
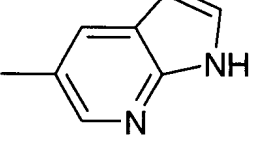
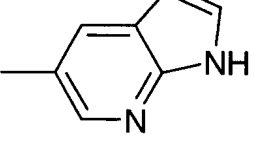
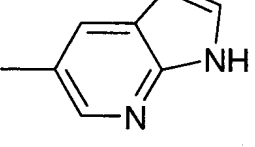
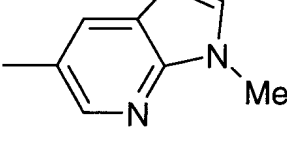
在此表中：

- 欄位 "熔點 (°C)" 表示產物之熔點，以攝氏度數 (°C) 表示；
- 所有化合物均呈自由態鹼形式，
- W 表示氧原子；
- Z₂ 表示經結合至式 (I) 醯胺之氮原子之碳原子；
- n 係等於 1。

表 2



編號	X1, X2, X3, X4	Y		熔點(°C)
28	CH, C-F, CH, CH	吡啶-4-基		176 - 177
29	CH, C-F, CH, CH	吡啶-3-基		214 - 215
30	CH, C-CF ₃ , CH, N	噻唑-2-基		274 - 275
31	CH, CH, C-Si(Me) ₃ , CH	噻唑-2-基		269 - 270
32	CH, C-CF ₃ , CH, CH	噻唑-2-基		218 - 219
33	CH, CH, C-CF ₃ , CH	噻唑-2-基		165 - 166
34	CH, C-Si(Me) ₃ , CH, CH	噻唑-2-基		213 - 214

編號	X1, X2, X3, X4	Y		熔點(°C)
35	CH, CH, C-F, CH	噻唑-2-基		255 - 256
36	CH, C-CF ₃ , CH, CH	吡啶-4-基		216 - 217
37	CH, CH, C-CF ₃ , CH	吡啶-4-基		311 - 313
38	CH, CH, C-Si(Me) ₃ , CH	吡啶-4-基		235 - 236
39	CH, C-Si(Me) ₃ , CH, CH	吡啶-4-基		279 - 281
40	CH, CH, C-F, CH	吡啶-4-基		284 - 286
41	CH, C-CF ₃ , CH, N	吡啶-4-基		296 - 298
46	CH, C-F, CH, CH	吡啶-4-基		259 - 260
47	CH, C-CF ₃ , CH, CH	吡啶-4-基		213 - 214

根據本發明之化合物係進行活體外與活體內藥理學試驗，其係証實化合物作為治療活性物質之價值。此等化合物具有針對 TRPV1 (或 VR1) 受體之拮抗劑或催動劑活性。

在大白鼠 DRG 上抑制以辣椒素所引致電流之試驗

- 大白鼠背側根部神經節 (DRG) 細胞之初生培養物：

DRG 神經元係自然地表現 TRPV1 受體。

新生大白鼠 DRG 之初生培養物係使用 1 天大之大白鼠製成。簡言之，於解剖後，使神經節胰蛋白酶化，並使細胞藉由機械研製而解離。使細胞再懸浮於含有 10% 牛胎兒血清、25 mM KCl、2 mM 麩醯胺、100 微克 / 毫升健大黴素 (gentamicin) 及 50 毫微克 / 毫升 NGF 之 Eagle 基礎培養物培養基中，然後沉積在以昆布胺酸塗覆之載玻片上 (每載玻片 0.25×10^6 個細胞)，接著將其放置在 Corning 12-井培養皿上。將細胞在 37°C 下，於含有 5% CO_2 與 95% 空氣之潮濕氣層中培養。在培養後 48 小時，添加胞嘧啶 β -D-阿拉伯糖苷 ($1 \mu\text{M}$)，以防止非神經元細胞之生長。在培養 7-10 天後，將載玻片轉移至實驗小室，供貼片夾持研究用。

- 電生理學：

將含有細胞製劑之度量室 (體積 800 微升) 放置在裝有 Hoffman 光學裝置 (Modulation Contrast, New York) 之倒置顯微鏡 (Olympus IMT2) 之平台上，並於 400X 之放大倍率下觀察。將小室使用接受 8 個入口管之溶液分配器連續地重力流入 (2.5 毫升 / 分鐘)，且其包含聚乙烯管 (孔口 500 微米) 之單獨出口係被放置距離研究中之細胞小於 3 毫米處。使用貼片夾持技

術之"全細胞"型態。硼矽酸鹽玻璃吸量管(電阻5-10 MOhms)係利用3D壓電微操縱器(Burleigh, PC1000)帶到該細胞。整體電流(膜電位經設定在-60 mV下)係以經連接至操作Pclamp8軟體之PC(Axon儀器)之Axopatch 1D放大器(Axon儀器, Foster City, California)作記錄。電流圖係被記錄在紙上,並同時數字化(取樣頻率15至25 Hz),且於PC之硬碟機上獲取。

300 nM辣椒素溶液之施用係在DRG細胞上引致(電壓係設定在-70 mV下)進入陽離子性電流。為使受體之脫敏作用降至最低,係觀察兩次施用辣椒素間之1分鐘最小間隔。於對照期間(單獨辣椒素回應之安定化作用)之後,待測化合物係在特定濃度(濃度為10 nM或1 nM)下單獨施用,歷經4至5分鐘之時間,於此段期間內,進行數種辣椒素+化合物試驗(以獲得最高抑制)。其結果係以對照辣椒素回應之抑制百分比表示。

在VR1拮抗劑化合物之情況中,對於在0.1至100 nM濃度下所測試最具活性之本發明化合物,辣椒素回應(1 μ M)之抑制百分比係在20%與100%之間。因此,其係為TRPV1類型受體之有效拮抗劑。表3係給予以本發明化合物所獲得抑制百分比之實例。

表3

化合物編號	在DRG貼片中之%抑制
2	82% (1 nM)
8	67.5% (100 nM)

藉由辣椒素對老鼠之足底內投藥所引致之疼痛

辣椒素對老鼠之足底內注射係快速地產生短暫留存之感受傷害行為，其係藉由經投予腳部之舔舐、咬住及撓曲而反映出。此等感受傷害回應可能與局部 TRPV1 受體藉由辣椒素之活化作用有關聯。

操作法：

首先將 (E)-辣椒素在 DMSO 中稀釋至 3 毫克/毫升，然後在生理食鹽水中再一次稀釋至 1.5 微克/20 微升，以供其最後使用。溶劑之投藥對老鼠之行為無作用。將辣椒素注入動物之後腳中，於上方表面上。

在辣椒素注射前 120 分鐘，以經口方式投予待測化合物。於化合物投藥後兩小時，將老鼠放置在玻璃燒杯中。動物之感受傷害行為係接著立即由實驗者評估，將辣椒素所引致行為表象之延續時間計時，歷經 2 分鐘期間（舔舐與咬住、經注射腳之全部或部份撓曲）。

對於各化合物，測得相應於辣椒素所引致感受傷害回應之平均之抑制，以回應對特定數目 (n) 老鼠之試樣以經口方式所投予試驗產物之劑量（以毫克/公斤表示）。

表 4 係給予以本發明化合物所獲得抑制百分比之實例。

表 4

化合物 編號	劑量	n	辣椒素所引致感 受傷害回應之% 抑制
2	10 毫克/公斤	10	61% (±6%)

因此，本發明化合物可用於製備藥劑，尤其是製備用於預防或治療其中涉及 TRPV1 類型受體之病理學疾病之藥

劑。

本發明化合物可用於預防或治療其中涉及 TRPV1 類型受體之病理學疾病。

因此，本發明之主題為藥劑，其包含至少一種式 (I) 化合物，或該化合物之藥學上可接受鹽，或者水合物或溶劑合物。

發現此等藥劑之治療用途，尤其是在預防及/或治療疼痛與發炎、慢性疼痛、神經病理性疼痛(外傷相關、糖尿病、代謝、感染相關或毒性疼痛或因抗癌或醫源性治療所引致之疼痛)、(骨)關節炎疼痛、風濕性疼痛、纖維肌痛、背痛、癌症相關疼痛、面部神經痛、頭痛、偏頭痛、牙痛、灼傷、晒傷、動物咬傷或昆蟲咬傷、疱疹後神經痛、肌肉疼痛、陷落之神經(中樞及/或末梢)、脊柱及/或腦部創傷、絕血(脊柱及/或腦部)、神經變性、出血性中風(脊柱及/或腦部)及中風後之疼痛上。

本發明化合物亦可用於預防及/或治療代謝病症，譬如糖尿病。

本發明化合物可用於預防及/或治療泌尿科病症，譬如膀胱之活動過度、泡囊反射過強、泡囊不安定性、失禁、急促排尿、尿失禁、膀胱炎、腎炎絞痛、骨盆過敏性及骨盆疼痛。

本發明化合物可用於預防及/或治療婦科病症，例如女陰痛及與輸卵管炎或痛經有關聯之疼痛。

此等產物亦可用於預防及/或治療胃腸病症，譬如胃食管

回流病症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、功能性消化不良、結腸炎、IBS、克隆氏病、胰腺炎、食道炎及膽絞痛。

同樣地，本發明產物可用於預防及/或治療呼吸道病症，譬如氣喘、咳嗽、慢性阻塞肺病(COPD)、枝氣管縮小及呼吸道系統之炎性病。

此等產物亦可用於預防及/或治療牛皮癬、搔癢病、皮膚病、眼睛或黏膜刺激、疱疹及帶狀疱疹。

本發明化合物亦可用於治療抑鬱。

本發明化合物亦可用於治療中樞神經系統疾病，譬如多發性硬化。

本發明化合物亦可用於治療癌症。

根據本發明之另一方面，其係關於醫藥組合物，其包含至少一種根據本發明之化合物作為活性成份。此等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種根據本發明之化合物，或該化合物之藥學上可接受鹽、水合物或溶劑合物，以及至少一種藥學上可接受之賦形劑。

該賦形劑係根據醫藥形式與所要之投藥模式，選自熟諳此藝者所已知之常用賦形劑。

本發明之醫藥組合物可經由口腔、舌下、皮下、肌內、靜脈內、局部、區域、氣管內、鼻內、經皮或直腸途徑投予。此等組合物可以單位投藥形式投予，作成與標準醫藥賦形劑之混合物。其係意欲投予動物與人類，用於預防或治療上文所提及之病症或疾病。

投藥之適當單位形式包括口服形式，譬如片劑、軟或硬

凝膠膠囊、粉末、顆粒及口服溶液或懸浮液，舌下、面頰、氣管內、眼球內及鼻內投藥形式，供藉吸入投藥用之形式，局部、經皮、皮下、肌內或靜脈內投藥形式，直腸投藥形式，及植入物。對於局部應用而言，根據本發明之化合物可用於乳膏、凝膠、香膏劑或洗劑中。

舉例言之，呈片劑形式之根據本發明化合物之投藥單位形式可包含下列成份：

根據本發明之化合物	50.0 毫克
甘露醇	223.75 毫克
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 毫克
玉米澱粉	15.0 毫克
羥丙甲基纖維素	2.25 毫克
硬脂酸鎂	3.0 毫克

根據蓋倫形式，服用該單位形式，以允許每日投藥為每公斤體重 0.001 至 30 毫克活性成份。

可以有其中較高或較低劑量為適當之特定情況：此種劑量並未偏離本發明之範圍。根據一般實務，適於每位病患之劑量係由醫生根據投藥模式、該病患之重量及回應而決定。

本發明化合物亦可用於製備藥劑，尤其是製備用於預防或治療其中涉及 TRPV1 類型受體之病理學疾病之藥劑，如前文所提及者。

根據本發明之另一方面，其亦關於一種治療上文所指出病理學疾病之方法，其包括對病患投予有效劑量之根據本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 98102268

※ 申請日： 98.1.21

※IPC 分類：C07D^{471/04} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

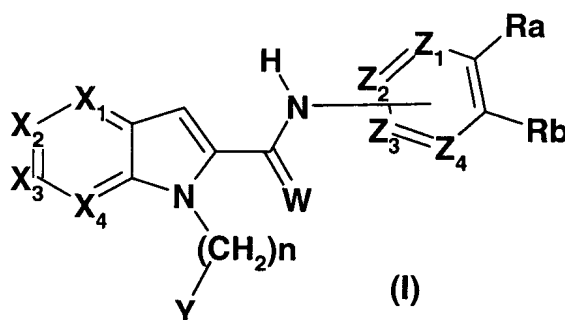
A61K^{31/437} (2006.01)

氮雜雙環甲醯胺衍生物，其製備及其治療用途

AZABICYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION
AND THERAPEUTIC USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明係關於通式(I)化合物

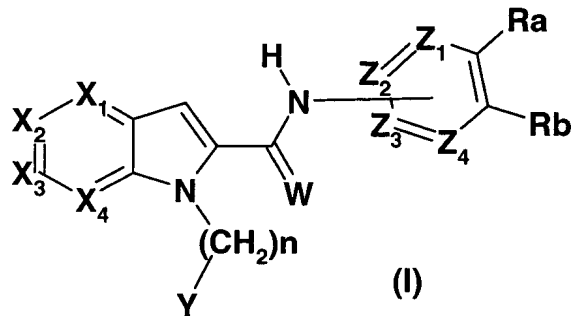


其中 X_1 , X_2 , X_3 及 X_4 係互相獨立表示氮原子或基團 C-R₁； Z_1 , Z_2 , Z_3 及 Z_4 係互相獨立表示氮原子或基團 C-R₂；Ra 與 Rb 和帶有彼等之碳原子一起形成 5-員環，此環包含氮原子與碳原子，此環為部份飽和或不飽和，且係視情況被一或多個取代基 R₃ 取代；W 表示氧或硫原子；n 係等於 0, 1, 2 或 3；Y 表示視情況經取代之芳基或雜芳基；呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈水合物或溶劑合物之形式。

製備方法與治療用途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to the compounds of general formula (I)

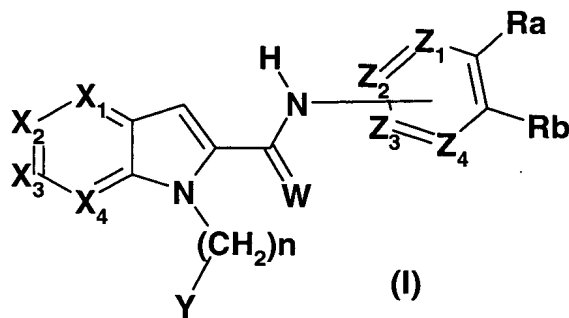


in which X_1 , X_2 , X_3 and X_4 represent, independently of each other, a nitrogen atom or a group C-R₁; Z_1 , Z_2 , Z_3 and Z_4 represent, independently of each other, a nitrogen atom or a group C-R₂; Ra and Rb form, together with the carbon atoms that bear them, a 5-membered ring, this ring comprising a nitrogen atom and carbon atoms, this ring being partially saturated or unsaturated and being optionally substituted with one or more substituents R₃; W represents an oxygen or sulfur atom; n is equal to 0, 1, 2 or 3; Y represents an optionally substituted aryl or heteroaryl; in the form of the base or of an acid-addition salt, and also in the form of hydrate or solvate.

Preparation process and therapeutic use.

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係相應於式 (I)



其中：

X_1 , X_2 , X_3 及 X_4 係互相獨立表示氮原子或基團 C-R₁；

應明瞭的是，當得自 X_1 , X_2 , X_3 及 X_4 中之一表示氮原子時，其他係相應於基團 C-R₁；

Z_1 , Z_2 , Z_3 及 Z_4 係互相獨立表示氮原子、碳原子或基團 C-R₂，得自 Z_1 , Z_2 , Z_3 及 Z_4 中之至少一個係相應於氮原子，與得自 Z_1 , Z_2 , Z_3 及 Z_4 中之一係相應於碳原子，係結合至式 (I) 醯胺或硫醯胺之氮原子；

Ra 與 Rb 和帶有彼等之碳原子一起形成 5-員環，此環包含氮原子與碳原子，此環為部份飽和或不飽和，且係視情況被一或多個取代基 R₃ 取代；

W 表示氧或硫原子；

n 係等於 0, 1, 2 或 3；

Y 表示芳基或雜芳基，視情況被一或多個基團取代，取代基選自鹵原子、基團 C₁-C₆-烷基、C₃-C₇-環烷基、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基、C₁-C₆-氟烷基、羥基、C₁-C₆-烷氧基、C₃-C₇-環烷基氧基、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₆-伸烷基-O-、C₁-C₆-氟基烷氧基、氟基、C(O)NR₄R₅、硝基、NR₄R₅、C₁-C₆-硫烷

基、硫醇、 $-S(O)-C_1-C_6-$ 烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6-$ 烷基、 $SO_2NR_4R_5$ 、 $NR_6C(O)R_7$ 、 $NR_6SO_2R_8$ 、 $C(O)NR_4R_5$ 、 $OC(O)NR_4R_5$ 、 $-Si-(C_1-C_6-$ 烷基) $_3$ 、 $-SF_5$ 、芳基- C_1-C_5- 伸烷基或芳基、雜芳基- C_1-C_5- 伸烷基或雜芳基；基團 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- 環烷基氧基、 C_3-C_7- 環烷基- C_1-C_6- 伸烷基-O-係視情況被羥基、 C_1-C_6- 烷氧基或 NR_4R_5 取代，芳基與雜芳基係視情況被一或多個可為彼此相同或不同之取代基 R_9 取代；

R_1 係選自氫原子、鹵原子、 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、芳氧基- C_1-C_6- 烷基、雜芳基氧基- C_1-C_6- 烷基、芳基- C_1-C_3- 伸烷基- C_1-C_6- 烷基、雜芳基- C_1-C_3- 伸烷基- C_1-C_6- 烷基、芳基硫基- C_1-C_6- 烷基、雜芳基硫基- C_1-C_6- 烷基、芳基- C_1-C_3- 伸烷基-硫基- C_1-C_6- 烷基、雜芳基- C_1-C_3- 伸烷基-硫基- C_1-C_6- 烷基、 C_1-C_6- 烷氧基、 C_3-C_7- 環烷基氧基、 C_3-C_7- 環烷基- C_1-C_3- 伸烷基- C_1-C_6- 氟基烷氧基、氟基、 $C(O)NR_4R_5$ 、硝基、 NR_4R_5 、 C_1-C_6- 硫烷基、 C_3-C_7- 環烷基硫基、 C_3-C_7- 環烷基- C_1-C_3- 伸烷基-硫基、 $-S(O)-C_1-C_6-$ 烷基、 $-S(O)-C_3-C_7-$ 環烷基、 $-S(O)-C_1-C_3-$ 伸烷基- C_3-C_7- 環烷基、 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- $S(O)_2-$ 、 $SO_2NR_4R_5$ 、 $-Si-(C_1-C_6-$ 烷基) $_3$ 、 $-SF_5$ 、 $NR_6C(O)R_7$ 、 $NR_6SO_2R_8$ 、 $C(O)NR_4R_5$ 、 $OC(O)NR_4R_5$ 、芳基、雜芳基、芳基- C_1-C_5- 伸烷基、雜芳基- C_1-C_5- 伸烷基、芳氧基、芳基硫基、雜芳基氧基或雜芳基硫基；雜芳基或芳基係視情況被一或多個可為

彼此相同或不同之取代基 R_9 取代；

R_2 表示氫原子、鹵原子或基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基-O-、羥基、硫醇或 C_1-C_6 -氟基烷氧基；

R_3 ，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子、羥基、硫醇、 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_3 -伸烷基、 C_3-C_7 -環烷基氧基- C_1-C_3 -伸烷基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基氧基- C_1-C_3 -伸烷基、 $C(O)NR_4R_5$ 、 $C(O)O-C_1-C_6$ -烷基、 CO_2H 或酮基或硫基；基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_3 -伸烷基、 C_3-C_7 -環烷基氧基- C_1-C_3 -伸烷基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基氧基- C_1-C_3 -伸烷基可被羥基、 C_1-C_6 -烷氧基或 NR_4R_5 取代；

或

R_3 ，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子或基團 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- $C(O)$ -、 C_1-C_6 -烷基- $C(O)$ -、 C_3-C_7 -環烷基- $C(O)$ -、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷基- $C(O)$ -、 C_1-C_6 -氟烷基- $C(O)$ -、芳基- $S(O)$ -、 C_1-C_6 -烷基- $S(O)$ -、 C_1-C_6 -氟烷基- $S(O)$ -、芳基- $S(O)_2$ -、 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-、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基-S(O)₂-、C₁-C₆-烷基-O-C(O)-、芳基-C₁-C₃-烷基-O-C(O)-、C₃-C₇-環烷基-O-C(O)-、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基-O-C(O)-、C₁-C₆-氟烷基-O-C(O)-、芳基-O-C(O)-、雜芳基-O-C(O)-、雜芳基或芳基；雜芳基與芳基係視情況被一或多個取代基R₉取代；基團C₁-C₆-烷基、C₃-C₇-環烷基、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基、C₁-C₆-氟烷基可被羥基、C₁-C₆-烷氧基或NR₄R₅取代；

R₄與R₅係互相獨立表示氫原子或基團C₁-C₆-烷基、C₃-C₇-環烷基、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基、芳基-C₁-C₅-伸烷基或芳基，或R₄與R₅和帶有彼等之氮原子一起形成一氮四園、四氮吡咯、六氮吡啶、一氮七園烯、嗎福啉、硫代嗎福啉、六氮吡啶或高六氮吡啶基團；基團NR₄R₅係視情況被基團C₁-C₆-烷基、C₃-C₇-環烷基、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基、芳基-C₁-C₆-伸烷基、芳基、雜芳基、芳基-S(O)₂-、C₁-C₆-烷基-S(O)₂-、C₁-C₆-氟烷基-S(O)₂-、C₃-C₇-環烷基-S(O)₂-、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基-S(O)₂-、芳基-C(O)-、C₁-C₆-烷基-C(O)-、C₃-C₇-環烷基-C(O)-、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基-C(O)-、C₁-C₆-氟烷基-C(O)-、羥基、C₁-C₆-烷氧基、C₃-C₇-環烷基氧基、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基氧基、C₁-C₆-氟烷基、芳氧基-C₁-C₆-伸烷基、芳氧基、雜芳基氧基-C₁-C₆-伸烷基或雜芳基氧基取代；

R₆與R₇係互相獨立表示氫原子或基團C₁-C₆-烷基、C₃-C₇-環烷基、C₃-C₇-環烷基-C₁-C₃-伸烷基、芳基-C₁-C₆-伸烷基或芳基；芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自

鹵原子與基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷氧基、 C_1-C_6 -氟基烷氧基、硝基或氰基；

或 R_6 與 R_7 一起形成 4-至 7-員內醯胺，包含帶有彼等之氮原子與 $C(O)$ 基團；

R_8 表示基團 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；芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵原子、基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷氧基、 C_1-C_6 -氟基烷氧基、硝基或氰基；

或 R_6 與 R_8 一起形成 4-至 7-員沙坦 (sultam)，包含帶有彼等之氮原子與 $S(O)_2$ 基團；

R_9 表示鹵原子、基團 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 -環烷基氧基、 C_3-C_7 -環烷基- C_1-C_3 -伸烷氧基、 C_1-C_6 -氟基烷氧基；此等基團係視情況被基團 OH 、 C_1-C_6 -烷氧基或 NR_4R_5 取代；或者， R_9 表示硝基、氰基或 NR_4R_5 ；

通式 (I) 化合物之硫原子可呈氧化形式；

通式 (I) 化合物之氮原子可呈氧化形式；

呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈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 係互相獨立表示基團 $C-R_1$ ； R_1 係如根據請求項 1 之通式 (I) 中所定義；

呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈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

在 X_1, X_2, X_3 及 X_4 中，得自 X_3 與 X_4 中之一表示氮原子，而其他係互相獨立表示基團 $C-R_1$ ； R_1 係如根據請求項 1 之通式 (I) 中所定義；

呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈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

R_1 係選自氫原子、鹵原子、基團 C_1-C_6 -氟烷基或 $-Si(C_1-C_6-烷基)_3$ ；

呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈水合物或溶劑合物之形式。

5. 如請求項 1 至 3 中任一項之式 (I) 化合物，其特徵在於

n 係等於 1；

呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈水合物或溶劑合物之形式。

6. 如請求項 1 至 3 中任一項之式 (I) 化合物，其特徵在於

Y 表示苯基，視情況被一或多個選自鹵原子與基團 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -氟烷基之基團取代；或者， Y 表示吡啶基或噻唑基；

呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈水合物或溶劑合物之形

式。

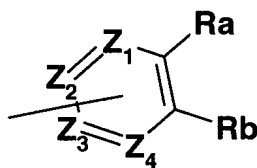
7. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其特徵在於

W表示氧原子；

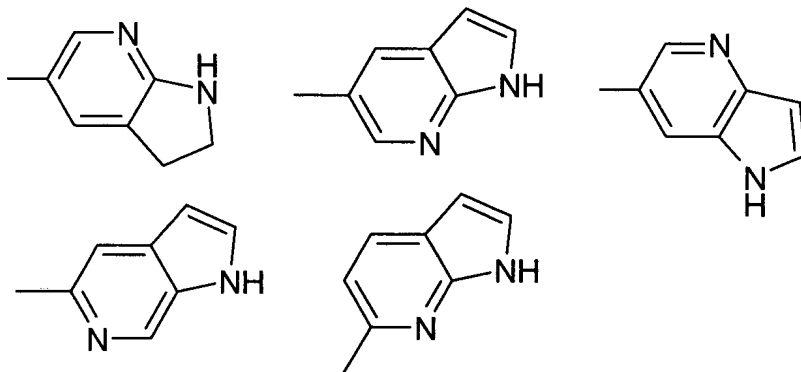
呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈水合物或溶劑合物之形式。

8. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其特徵在於

以下基團



係選自以下基團



得自 Z_1 , Z_2 , Z_3 及 Z_4 中之一係相應於氮原子，且可呈氧化形式；

此等基團係視情況被如根據請求項1之通式(I)中所定義之 R_2 與 R_3 取代；

R_2 表示氫原子；

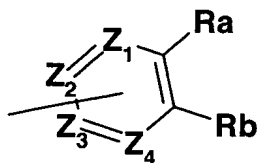
R_3 ，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子或酮基；

R_3 ，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子或基團 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷基 $-C(O)-$ ；

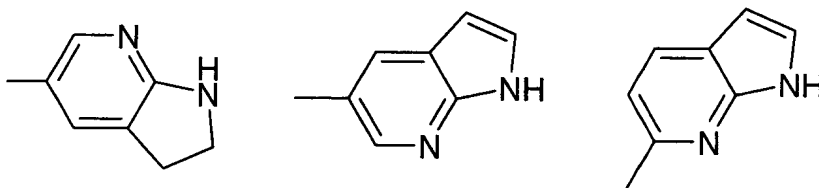
呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈水合物或溶劑合物之形

式。

9. 如請求項 1 至 3 中任一項之式 (I) 化合物，其特徵在於以下基團



係選自以下基團



得自 Z₁, Z₂, Z₃ 及 Z₄ 中之一係相應於氮原子，且可呈氧化形式；

此等基團係視情況被如通式 (I) 中所定義之 R₂ 與 R₃ 取代；

R₂ 表示氫原子；

R₃，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子或酮基；

R₃，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子或基團 C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-烷基 -C(O)-；

呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈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

X₁, X₂, X₃ 及 X₄ 係互相獨立表示基團 C-R₁；或，

在 X₁, X₂, X₃ 及 X₄ 中，得自 X₃ 與 X₄ 中之一表示氮原子，而其他係互相獨立表示基團 C-R₁；

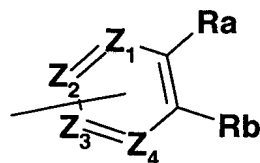
R₁ 係選自氫原子、鹵原子及基團 C₁-C₆-氟烷基或 -Si(C₁-C₆-烷基)₃；

n 係等於 1；

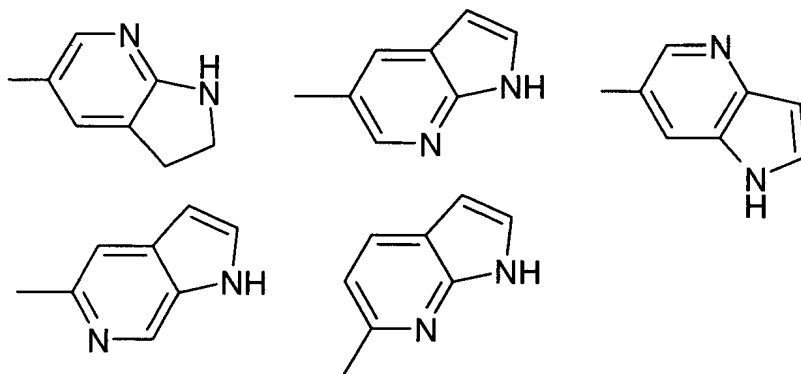
Y 表示苯基，視情況被一或多個選自鹵原子、基團 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -氟烷基之基團取代；或者，Y 表示吡啶基或噻唑基；

W 表示氧原子；

以下基團



係選自以下基團



得自 Z_1, Z_2, Z_3 及 Z_4 中之一係相應於氮原子，且可呈氧化形式；

此等基團係視情況被如根據請求項 1 之通式 (I) 中所定義之 R_2 與 R_3 取代；

R_2 表示氫原子；

R_3 ，當其被碳原子帶有時，係表示氫原子或酮基；

R_3 ，當其被氮原子帶有時，係表示氫原子或基團 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷基-C(O)-；

呈鹼或酸加成鹽之形式，以及呈水合物或溶劑合物之形式。

11. 一種式 (I) 化合物，其係選自：

N-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(3-甲基苄基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(3-三氟甲基)苄基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(3-三氟甲基)苄基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苄基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苄基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺；

N-(7-氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苄基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(3-氟苄基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苄基)

甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺；

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]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-甲酰胺；

N-(1-甲基-2,3-二氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺；

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

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺；

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

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺；

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

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺；

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

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(3-甲基苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酰胺；

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

苯基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(3-三氟甲基)

苯基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

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

苯基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(3-三氟甲基)苯

基]甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(吡啶-4-基)

甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(吡啶-3-基)

甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲

基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-

基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲

基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(噻唑-2-基)甲

基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(噻唑-2-

基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(噻唑-2-基)甲

基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲

基)]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基)]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-三甲基矽烷基-1-[(吡啶-4-基)甲基)]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三甲基矽烷基-1-[(吡啶-4-基)甲基)]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基)]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基)]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺；

N-(2-酮基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

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

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

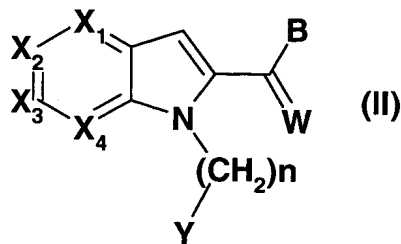
N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺；

N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基)]-1H-吡啶-2-甲醯胺；

N-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-1-[(吡啶-4-基)甲基)]-1H-吡啶-2-甲醯胺。

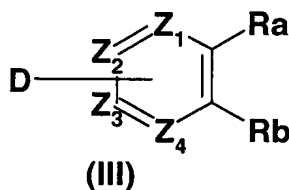
12. 一種製備如請求項1至11中任一項之式(I)化合物之方法，

其特徵在於，使通式 (II) 化合物



其中 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y 及 W 均如根據請求項 1 之通式 (I) 中所定義，

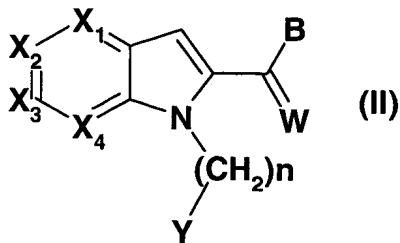
與通式 (III) 化合物反應，



其中 Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Ra 及 Rb 均如根據請求項 1 之通式 (I) 中所定義，

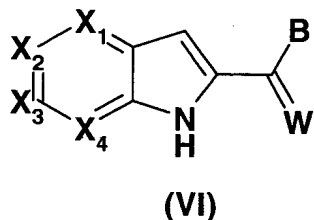
- 當 B 表示羥基，且 D 表示胺基時，於偶合劑存在下，在溶劑中；
- 當 B 表示氯原子，且 D 表示胺基時，藉由在溶液中，於溶劑中反應；
- 當 B 表示基團 C_1 - C_6 -烷氧基，且 D 表示胺基時，藉由式 (III) 化合物之轉變成醯胺，然後，經由使所獲得之醯胺與式 (II) 化合物，於有機金屬試劑存在下反應；
- 當 B 表示 NH_2 基團， W 表示氧原子，且 D 係相應於脫離基時，於呈催化量之銅鹽、催化量之銅配位體及鹼存在下，在溶劑中。

13. 一種製備通式 (II) 化合物之方法



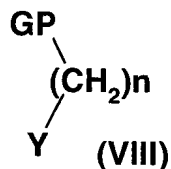
其中 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y 及 W 均如根據請求項 1 之通式 (I) 中所定義，得自 X_1 , X_2 , X_3 及 X_4 中之一係相應於基團 $C-R_1$ ，其中 R_1 表示如根據請求項 1 之通式 (I) 中所定義之基團 $-Si-(C_1-C_6-烷基)_3$ ，且 B 表示基團 $C_1-C_6-烷氧基$ ，

其特徵在於，使通式 (VI) 化合物



其中 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 及 W 均如根據請求項 1 之通式 (I) 中所定義，且 B 表示基團 $C_1-C_6-烷氧基$

與通式 (VIII) 化合物反應



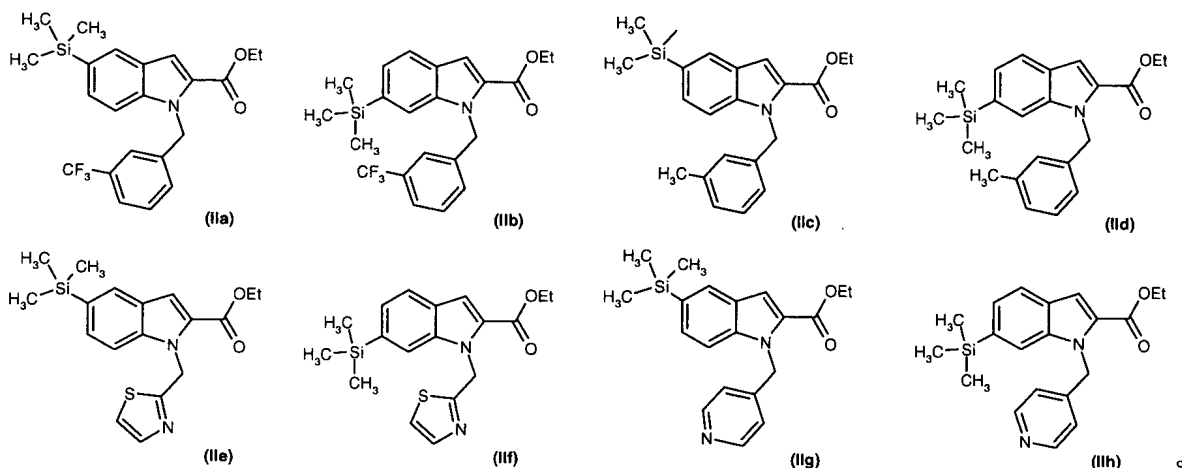
其中 Y 與 n 係如根據請求項 1 之通式 (I) 中所定義，

- 當 n 等於 1, 2 或 3 時，與通式 (VIII) 試劑，其中 LG 表示脫離基，於鹼存在下，在極性溶劑中；
- 當 n 等於 1, 2 或 3 時，與通式 (VIII) 試劑，其中 LG 表示羥基，於磷與偶氮二羧酸二乙酯存在下，在溶劑中；或者，於樹脂上所承載之磷與偶氮二羧酸二異丙酯存在下，在溶液中，於溶劑中；
- 當 n 等於 0 時，與通式 (VIII) 試劑，其中 LG 表示脫離基，於

惰性大氣下，在鹼性媒質中，於銅鹽存在下，在有機溶劑中。

14. 一種通式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg) 或 (IIh)

化合物：



15. 一種藥劑，其特徵在於其包含如請求項 1 至 11 中任一項之式 (I) 化合物，或此化合物與藥學上可接受酸之加成鹽，或者式 (I) 化合物之水合物或溶劑合物。

16. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含如請求項 1 至 11 中任一項之式 (I) 化合物，或此化合物之藥學上可接受鹽、水合物或溶劑合物，以及至少一種藥學上可接受之賦形劑。

17. 一種如請求項 1 至 11 中任一項之式 (I) 化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防或治療其中涉及 TRPV1 類型受體之病理學疾病。

18. 一種如請求項 1 至 11 中任一項之式 (I) 化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防或治療疼痛、發炎、代謝病症、泌尿科病症、婦科病症、胃腸病症、呼吸道病症、牛皮癬、搔癢病、皮膚病、眼睛或黏膜刺激、疱疹、帶狀疱疹、多發性硬化、抑鬱及癌症。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

