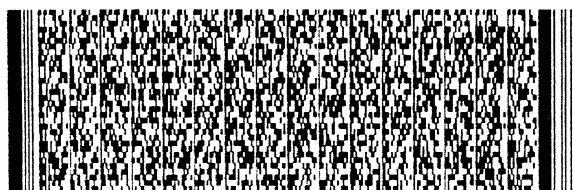


|                                                               |              |
|---------------------------------------------------------------|--------------|
| 申請日期: 89. 10. 19                                              | 案號: 8911754X |
| 類別: C07D 471/64, 487/04, 491/048, 495/04, A61K 31/425, 31/425 |              |

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書 I224596

|        |                    |                                                                                                          |
|--------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明名稱 | 中文                 | 雙環吡啶                                                                                                     |
|        | 英文                 | BICYCLIC PYRIDINES                                                                                       |
| 二、發明人  | 姓名<br>(中文)         | 1. 強 程<br>2. 大衛 麥克 金史頓<br>3. 泰瑞莎 艾萊珍莎 特瑞喬 馬汀<br>4. 艾瑞克 柏萊恩 喬格瑞                                           |
|        | 姓名<br>(英文)         | 1. SOAN CHENG<br>2. DAVID MICHAEL GOLDSTEIN<br>3. TERESA ALEJANDRA TREJO MARTIN<br>4. ERIC BRIAN SJOGREN |
|        | 國 籍                | 1. 美國 2. 美國 3. 墨西哥 4. 美國                                                                                 |
|        | 住、居所               | 1. 美國加州聖地牙哥市艾德霧路10936號<br>2. 美國加州聖荷西市塔貝茲大道1239號<br>3. 美國加州貝羅 艾托市馬塔德羅大道229號<br>4. 美國加州山景市戴爾大道442號         |
| 三、申請人  | 姓名<br>(名稱)<br>(中文) | 1. 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司                                                                                          |
|        | 姓名<br>(名稱)<br>(英文) | 1. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG                                                                               |
|        | 國 籍                | 1. 瑞士                                                                                                    |
|        | 住、居所<br>(事務所)      | 1. 瑞士貝士勞市格蘭山查街124號                                                                                       |
|        | 代表人<br>姓 名<br>(中文) | 1. 菲杜林. 克勞士納 2. 羅蘭. 包爾                                                                                   |
|        | 代表人<br>姓 名<br>(英文) | 1. FRIDOLIN KLAUSNER 2. ROLAND BORER                                                                     |



本案已向

| 國(地區)申請專利 | 申請日期       | 案號          | 主張優先權 |
|-----------|------------|-------------|-------|
| 美國 US     | 1997/10/20 | 60/062, 548 | 有     |
| 美國 US     | 1998/02/20 | 60/075, 515 | 有     |
| 美國 US     | 1998/08/18 | 60/096, 616 | 有     |

|           |      |      |
|-----------|------|------|
| 有關微生物已寄存於 | 寄存日期 | 寄存號碼 |
|-----------|------|------|



## 五、發明說明 (1)

本發明係有關抑制p38 MAP激酶之化合物，含彼之醫藥組合物，彼之用途，製備彼等化合物之方法及用於此方法中之中間體。

TNF與IL-1業經證明為在許多慢性炎性病與自體免疫病底下的致病程序中之中心作用者。IL-1涉及媒介或加重下列疾病，例如：風濕性關節炎(參看，Arend, W.P. Arthritis & Rheumatism 38(2): 151-160, (1995))，骨關節炎，骨質吸收，毒性休克徵候群，肺結核，動脈硬化，糖尿病，何杰金氏病(參看，Benharroch, D.; et. al. Euro. Cytokine Network 7(1):51-57)與阿茲海默氏病。過量或無節制的TNF產生涉及媒介或加重下列疾病，例如：風濕性關節炎(參看，Maini, R.N.; et. al. APMIS. 105(4): 257-263, (1997); Feldmann, M., J. of the Royal College of Physicians of London 30 (6): 560-570, (1996); Lorenz, H.M.; et. al. J. of Immunology 156(4): 1646-1653, (1996))骨關節炎，脊椎炎，敗血症，敗血性休克(參看，Abraham, E.; et. al. JAMA. 277 (19): 1531-1538, (1997)，成人呼吸窘迫徵候群，氣喘(參看，Shah, A.; et. al. Clin. & Exp. Allergy 1038-1044, (1995) and Lassalle, P., et. al. Clin. & Exp. Immunol. 94 (1): 105-110, (1993))，骨質吸收病，發熱(參看，Cooper, A. L., et. al. Am. J. of Physiology 267(6 Pt. 2):1431 - 1436))，腦脊髓炎，髓鞘脫失(參看，Klindert, W. E.;



## 五、發明說明 (2)

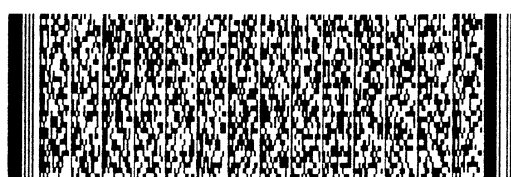
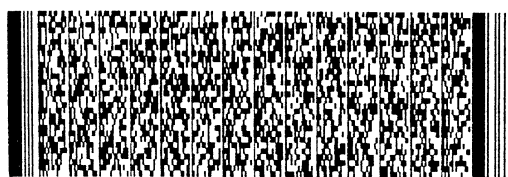
et al. J. of Neuroimmunol. 72(2): 163-168, (1997))  
與牙周病。

用IL-1與TNF受體拮抗劑進行的臨床試驗證明將彼等細胞激動素(cytokines)所具透過彼等的受體傳達信號之能力阻斷後可導致人類炎性病之明顯改善。所以，彼等炎性細胞激動素的調制經認為是阻斷慢性發炎的最有效策略之一且具有正面的治療效果。

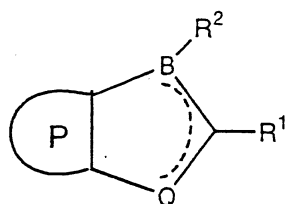
此外也經證明p38 MAP激酶在TNF與IL-1的轉譯控制中扮演有重要角色且亦參與這些分子的生化學傳信(biochemical signaling)(參看, Lee, J.C., et al. Nature 372 (6508): 739-46, (1994))。可結合p38 MAP的化合物皆可以有效地抑制骨質吸收, 發炎, 和其它免疫性與炎性基底病理學。p38 MAP激酶及其在TNF與IL-1生合成中的中心角色之鑑定使此激酶成為用來治療由這些細胞激動素媒介成的疾病之引人注目目標。

所以, 有需要提出p38 MAP激酶抑制劑且藉此提出一種克服由發炎前細胞激動素例如TNF與IL-1所媒介成的疾病之手段。本發明可滿足此種及相關的需求。

於一第一部份中, 本發明提出選自由式(I)所表化合物組合之中的化合物:



## 五、發明說明 (3)



(I)

式中：

$R^1$  為雜芳基；

----- 表在B與 $CR^1$ 之間或在Q與 $CR^1$ 之間的鍵使得：

(i) 當---,--- 係介於Q與 $-CR^1-$ 之間時，則：

B 為氮；

$R^2$  為芳基；且

Q 為 $-CR-$  其中：

R 為氫，烷基，鹵烷基，環烷基，環烷基烷基，鹽基，雜環基，雜環基烷基，雜環基羰基，硝基，氰基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基，鹽胺基，磺鹽胺基， $-OR^5$  (此處 $R^5$  為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)， $-COOR^7$  (此處 $R^7$  為氫或烷基) 或 $-CONR'R''$  (此處 $R'$  和 $R''$  獨立地表氫，烷基或雜烷基)；及

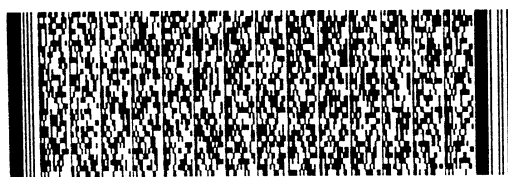
(ii) 當----- 係介於B與 $-CR^1-$ 之間時，則：

B 為碳；

$R^2$  為芳基或雜芳基；且

Q 為 $-NR^4-$ ， $-O-$ ，或 $-S-$ ，其中：

$R^4$  為氫，烷基，烯基，炔基，鹵烷基，環烷基，環烷基



## 五、發明說明 (4)

烷基，雜烷基，醯基，芳烷基，雜芳烷基，雜環基，雜環基烷基，雜環基羰基， $-OR^5$ （此處 $R^5$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基）， $-SO_2R''$ （此處 $R''$ 為烷基，胺基，經一取代胺基或經二取代胺基）， $-CONR'R''$ （此處 $R'$ 與 $R''$ 獨立地表氫，烷基或雜烷基）， $-(伸烷基)-Z$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z$ ，其中

$Z$ 為羧基；

$-COOR^7$  此處 $R^7$ 為氫或烷基；

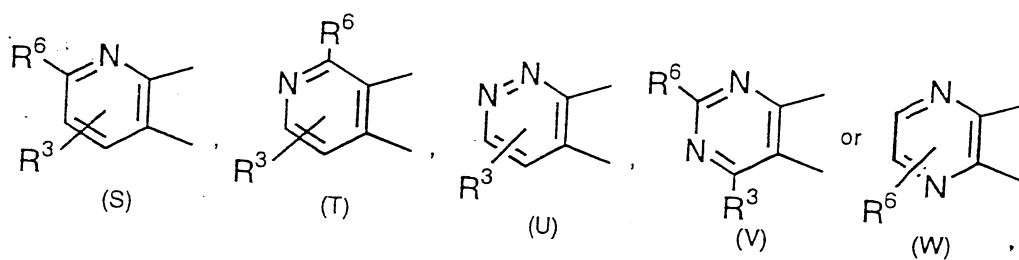
$-CONR^8R^9$  此處 $R^8$ 為氫或烷基， $R^9$ 為烷氧基或 $-(伸烷基)-COOR^7$ ；或 $R^8$ 與 $R^9$ 與彼等所連接的氮一起形成一雜環；

$-C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$  此處 $R^{10}$ ， $R^{11}$ 與 $R^{12}$ 獨立地表氫或烷基；或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處 $n$ 為2或3且 $R^{12}$ 為氫或烷基；或

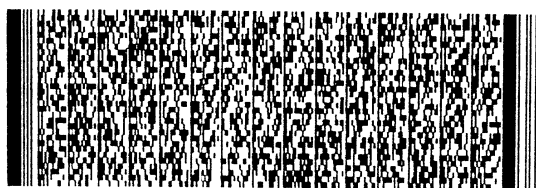
$-COR^{13}$  此處 $R^{13}$ 為烷基，雜烷基，雜環烷基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；且



為式(S)，(T)，(U)，(V)或(W)所表之基：



其中：

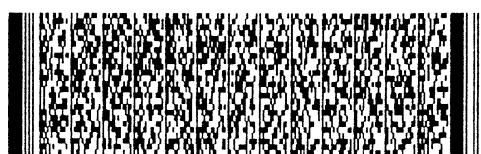
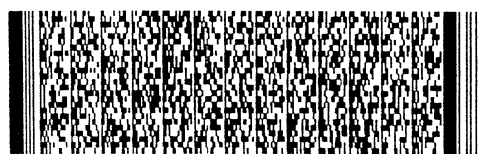


## 五、發明說明 (5)

$R^6$  為氫，烷基，雜烷基，雜環基烷基，鹵素，氰基，硝基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基， $-COOR^{14}$ ， $-(伸烷基)-COOR^{14}$  (此處  $R^{14}$  為氫或烷基)， $-CONR^{15}R^{16}$  (此處  $R^{15}$  和  $R^{16}$  獨立地表氫或烷基，或  $R^{15}$  與  $R^{16}$  與彼等所連接的氮原子一起形成一雜環)， $-S(O)_nR^{17}$  (此處  $n$  為 0 至 2 之整數且  $R^{17}$  為烷基，胺基，經一取代胺基或經二取代胺基)， $-OR^{18}$  (此處  $R^{18}$  為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)， $-NRC(O)R''$  [此處  $R$  為氫，烷基或羥烷基且  $R''$  為氫，烷基，環烷基或  $-(伸烷基)-X$  此處  $X$  為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，雜環基；或  $-S(O)_nR'$  (此處  $n$  為 0 至 2 且  $R'$  為烷基)]， $-NRSO_2R''$  [此處  $R$  為氫或烷基且  $R''$  為烷基或  $-(伸烷基)-X$  此處  $X$  為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或  $-S(O)_nR'$  (此處  $n$  為 0 至 2 且  $R'$  為烷基)]；且

$R^3$  為氫，烷基，烯基，炔基，鹵烷基，雜烷基，環基烷基，環烷基烷基，環烷硫基，芳烷基，雜芳烷基，雜環基，雜環基烷基，鹵素，氰基，硝基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基，鹽胺基，磺鹽胺基， $-OR^{19}$  (此處  $R^{19}$  為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)， $-COOR^{20}$  (此處  $R^{20}$  為氫或烷基)， $-CONR^{21}R^{22}$  (此處  $R^{21}$  與  $R^{22}$  獨立地表氫，烷基或雜烷基，或  $R^{21}$  與  $R^{22}$  及彼等所連接的氮一起形成一雜環)， $-S(O)_nR^{23}$  (此處  $n$  為 0 至 2 的整數且  $R^{23}$  為烷基，雜烷基，胺基，經一取代胺基或經二取代胺基)， $-(伸烷基)-Z''$  或  $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z''$ ，其中：

$Z''$  為氰基；



## 五、發明說明 (6)

$-\text{COOR}^{24}$  此處  $\text{R}^{24}$  為氫或烷基；

$-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$  此處  $\text{R}^{25}$  與  $\text{R}^{26}$  獨立地表氫或烷基，或  $\text{R}^{25}$  與  $\text{R}^{26}$  及彼等所連接的氮原子一起形成一雜環；

$-\text{C}(=\text{NR}^{27}(\text{NR}^{28}\text{R}^{29}))$  此處  $\text{R}^{27}$ ， $\text{R}^{28}$  與  $\text{R}^{29}$  獨立地表氫或烷基，或  $\text{R}^{27}$  與  $\text{R}^{28}$  一起為  $-(\text{CH}_2)_n-$  此處  $n$  為 2 或 3 且  $\text{R}^{29}$  為氫或烷基；或

$-\text{COR}^{30}$  此處  $\text{R}^{30}$  為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；及  
彼等的醫藥可接受鹽，前體藥物，個別異構物，與異構物的混合物，但其限制條件為  $\text{R}^3$  與  $\text{R}^6$  兩者不為胺基，經一取代胺基或經二取代胺基中的任一者。

於一第二部份中，本發明提出醫藥組合物，其含有治療有效量的式(I)化合物或其醫藥可接受鹽與醫藥可接受賦形劑。

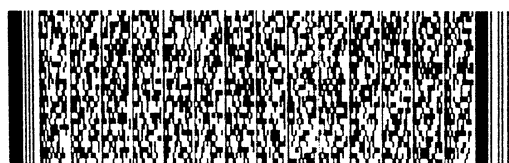
於一第三部份中，本發明提出一種製備式I化合物和其醫藥可接受鹽的方法以及用於此方法中的中間體。

除非另外述明，否則於本專利說明書與申請專利範圍中所用的下列名詞具有下面所給意義：

"烷基" 意指具有一至六個碳原子的線型飽和一價烴基或具有 3 至 6 個碳原子的分枝飽和一價烴基，例如，甲基，乙基，丙基，2-丙基，戊基，等。

"環烷基" 意指具有三至六個環碳的飽和一價環狀烴基，例如環丙基，環己基，等。

"伸烷基" 意指具有一至六個碳原子的線型飽和二價烴基



## 五、發明說明 (7)

或有三至六個碳原子的分枝飽和二價烴基，例如，亞甲基，伸乙基，伸丙基，2-甲基伸丙基，伸戊基，等。

"烯基"意指有二至六個碳原子的線型一價烴基或有三至六個碳原子的分枝一價烴基且皆含有至少一個雙鍵者，如乙烯基，丙烯基，等。

"伸烯基"意指包含至少一個雙鍵的有二至六個碳原子之線型二價烴基或有三至六個碳原子的分枝二價烴基，如伸乙烯基，伸丙烯基，等。

"炔基"意指含有至少一個參鍵的有二至六個碳原子之線型一價烴基或有三至六個碳原子的分枝一價烴基，如乙炔基，丙炔基，等。

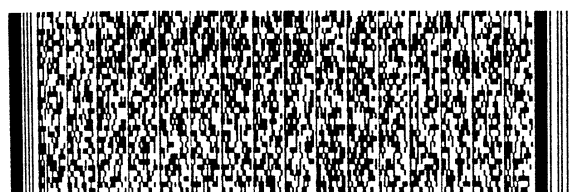
"烷氧基"意指-OR基此處R為上文定義的烷基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，2-丙氧基，等。

"鹽基"意指-C(O)R基此處R為氫，烷基，烯基，環烷基，雜烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基，如，乙鹽基，苯甲鹽基，噻吩甲鹽基，等。

"鹽氧基"意指-OC(O)R基，此處R為氫，烷基，烯基，環烷基，鹵烷基，雜環基或-NRR'（此處R和R'彼此獨立地為氫或烷基），如乙鹽氧基，等。

"鹽胺基"意指-NRC(O)R'基，此處R為氫或烷基且R'為氫，烷基，烯基，環烷基，雜烷基，鹵烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基，如乙鹽胺基，三氟乙鹽胺基，苯甲鹽胺基，甲基乙鹽胺基，等。

"磺鹽胺基"意指-NRSO<sub>2</sub>R'基此處R為氫或烷基且R'為



## 五、發明說明 (8)

氫，烷基，烯基，環烷基，雜烷基，鹵烷基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基，如甲磺醯胺基， $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$ 基，苯磺醯胺基，等。

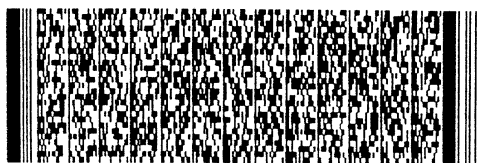
"鹵素"意指氟，氯，溴，或碘，較佳者為氟與氯。

"鹵烷基"意指經一或多個相同或相異的鹵素原子所取代的烷基，如 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ，等。

"經一取代胺基"意指 $-\text{NHR}$ 基此處R為烷基，烯基，雜烷基，鹵烷基，雜環烷基，環烷基，環烷基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基，雜芳烷基或胺基保護基，如甲胺基，(1-甲基乙基)胺基，苯胺基，等。

"經二取代胺基"意指 $-\text{NRR}'$ 基此處R與R'獨立地為烷基，烯基，雜烷基，鹵烷基，雜環烷基，環烷基，環烷基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基。代表性例子包括，但不限於二甲胺基，甲乙胺基，二(1-甲基乙基)胺基，甲基 $\text{CH}_3$ 基胺基，等。

"芳基"意指有6至10個環原子的一價單環或二環芳族烴，且其視情況經一，二或三個選自下列的取代基所取代：烷基，鹵烷基，雜烷基，雜環基烷基，環烷基，環烷基烷基，鹵素，硝基，氰基，醯氧基，視情況經取代苯基，雜芳基，雜芳烷基， $-\text{COR}$ (此處R為烷基，鹵烷基，環烷基或環烷基烷基)， $-\text{NRR}'$ (此處R與R'，彼此獨立地為氫，烷基或雜烷基)， $-\text{OR}$ (此處R為氫，烷基，鹵烷基，環烷基，環烷基烷基，雜烷基或視情況經取代的苯基)， $-\text{NRC(O)R}'$ (此處R為氫或烷基且R'為烷基，鹵烷基，環烷

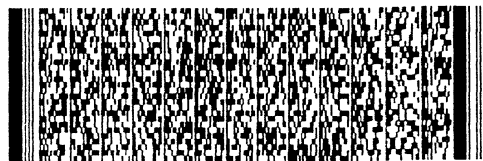
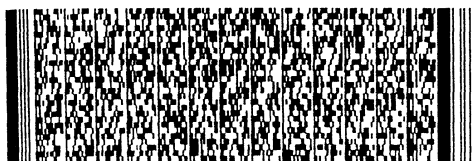


## 五、發明說明 (9)

基或環烷基烷基)， $-COOR$ ， $-(伸烷基)-COOR$ ， $-(伸烷基)-COOR$ （此處 $R$ 為氫或烷基）， $-CONR'R''$ 與 $-(伸烷基)-CONR'R''$ （此處 $R$ 與 $R''$ 獨立地選自氫，烷基，環烷基或環烷基烷基）。更特定言之此芳基一詞包括，但不限於，苯基，1-萘基，2-萘基，及彼等的衍生物。

"視情況經取代苯基"意指一苯基，其視情況經一，二或三個選自下列的取代基獨立地取代：烷基，鹵烷基，鹵素，硝基，氰基， $-OR$ （此處 $R$ 為氫或烷基）， $-NRR'$ （此處 $R$ 和 $R'$ 彼此獨立地為氫或烷基）， $-COOR$ （此處 $R$ 為氫或烷基）或 $-CONR'R''$ （此處 $R'$ 和 $R''$ 為獨立地選自氫或烷基者）。

"雜芳基"意指有5至10個環原子內含一，二或三個選自 $N$ ， $O$ 或 $S$ 之中的環雜原子，其餘環原子為 $C$ 之一價單環或雙環芳族基。該芳族基視情況經一，二或三個選自下列之中的取代基獨立地取代：烷基，鹵烷基，環烷基，環烷基烷基，氰基烷基，羥胺基，雜芳基，鹵素，硝基，氰基，雜環基烷基，經視情況取代的苯基， $-COR$ （此處 $R$ 為烷基，鹵烷基，環烷基或環烷基烷基）， $-NRR'$ （此處 $R$ 與 $R'$ 彼此獨立地為氫，烷基，環烷基，氰基烷基，羧烷基，烷氧羰基烷基，雜烷基，雜環基烷基或視情況經取代苯基）， $-OR$ （此處 $R$ 為氫，烷基，鹵烷基，烯基，環烷基，環烷基烷基，氰烷基，羧烷基，烷氧羰基烷基，雜烷基，雜環基烷基或經視情況取代的苯基）， $-NRSO_2R''$  [此處 $R$ 為氫或烷基且 $R''$ 為烷基或 $-(伸烷基)-X$ 此處 $X$ 為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$ （此處 $n$ 為0至2且 $R'$ 為烷基）]，

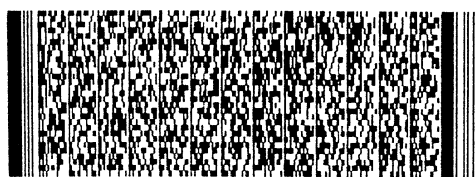


## 五、發明說明 (10)

$-NR^aC(O)R^b$  [此處  $R^a$  為氫或烷基且  $R^b$  為氫，烷基，-(伸烷基)  
 $-X$  此處  $X$  為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環  
 烷基，雜環基，視情況經取代的苯基，視情況經取代的雜  
 芳基環或  $-S(O)_nR'$  (此處  $n$  為 0 至 2 且  $R'$  為烷基)]， $-S(O)_nR$   
 (此處  $n$  為 0 至 2 的整數且  $R$  為氫，烷基，鹵烷基，烯基，環  
 烷基或環烷基烷基)， $-SO_2NRR'$  (此處  $R$  和  $R'$  彼此獨立地為  
 氫，烷基，鹵烷基，羧烷基，烷氧羰基烷基，羥烷基，胺  
 烷基，烷胺烷基，二烷胺基烷基或烷氧烷基)， $-COOR$ ，  
 $-(伸烯基)-COOR$ ， $-(伸烷基)-COOR$  (此處  $R$  為氫或烷基)，  
 $-CONR'R''$  與  $-(伸烷基)-CONR'R''$  (此處  $R'$  與  $R''$  係獨立地選自  
 氫，烷基，環烷基或環烷基烷基)。更特定言之，雜芳基  
 一詞包括，但不限於，吡啶基，嘧啶基，噻吩-2-基，喹  
 啉基，苯并呋喃基，噻唑基，咪唑基和彼等的衍生物。

"視情況經取代雜芳基"意指視情況經一，二或三個選自  
 下列之中的取代基獨立地取代之吡啶基，嘧啶基，噻吩  
 $-2$ -基，喹啉基，苯并呋喃基，噻唑基或咪唑基環：烷基  
 基，鹵烷基，鹵素，硝基，氰基， $-OR$  (此處  $R$  為氫或烷  
 基)， $-NRR'$  (此處  $R$  與  $R'$  彼此獨立地為氫或烷基)， $-COOR$   
 (此處  $R$  為氫或烷基)或  $-CONR'R''$  (此處  $R'$  與  $R''$  係獨立地選自  
 氫或烷基)。

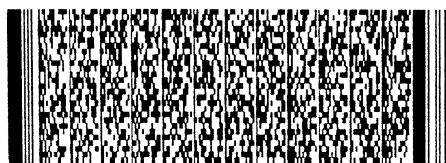
"雜烷基"意指上文所定義的烷基，烯基，炔基或環烷  
 基，其更載著一或兩個選自  $-NR^aR^b$ ， $-OR^c$ ， $-S(O)_nR^d$  或  
 $-SO_3^-X^+$  之中的取代基，其中  $n$  為 0 至 2 的整數， $X^+$  為鹼金屬，  
 $R^a$  為氫，烷基，鹵烷基，環烷基，環烷基烷基，羥基，胺



## 五、發明說明 (11)

基，氟烷基，羥烷基，烷氧烷基，胺烷基，烷胺基烷基，二烷胺基烷基，視情況經取代的苯基，視情況經取代的雜芳基，視情況經取代的雜環基烷基，視情況經取代的雜芳烷基， $-\text{SO}_2\text{R}$ （此處R為烷基）， $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ （此處R和R'彼此獨立地為氫，烷基，羥烷基，烷氧烷基，胺烷基，烷胺基烷基或二烷胺基烷基）或 $-(\text{伸烷基})-\text{COOR}$ （此處R為氫或烷基， $\text{R}^b$ 為氫，烷基，羥烷基，烷氧烷基，胺烷基，烷胺基烷基，二烷胺基烷基或視情況經取代的雜芳烷基， $\text{R}^c$ 為氫，烷基，鹵烷基，環烷基，環烷基烷基，羥烷基，烷氧烷基，胺烷基，烷胺基烷基，二烷胺基烷基， $-\text{COR}$ （此處R為烷基，鹵烷基，環烷基或環烷基烷基）或 $-(\text{伸烷基})-\text{COOR}$ （此處R為氫或烷基且 $\text{R}^d$ 為氫，烷基，環烷基，環烷基烷基，羥烷基，烷氧烷基，胺烷基，烷胺基烷基，二烷胺基烷基或 $-\text{NRR}'$ （此處R與R'彼此獨立地為氫，烷基，羥烷基，烷氧烷基，胺烷基，烷胺基烷基或二烷胺基烷基）。其代表性例子包括，但不限於，2-甲氧基乙基，苯氧基甲基，2-胺基乙基，2-二甲胺基乙基，2-羥基乙氧基，2-二甲胺基乙氧基，等。

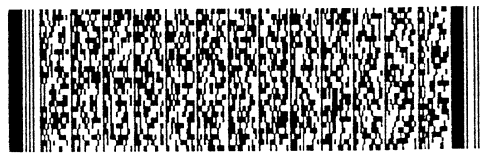
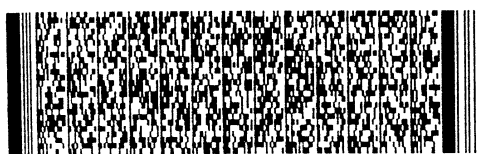
“雜環”或“雜環基”意指有3至8個環原子的環狀基，其中有一或兩個環原子係選自N，O或 $\text{S}(\text{O})_n$ （此處n為0至2之整數）之中的雜原子，其餘環原子為C其中一或兩個C原子可視情況被羰基所取代。雜環環可視情況經一或兩個選自下列之中的取代基所獨立地取代：烷基，鹵烷基，環烷基，環烷基烷基，羥烷基，胺烷基，烷胺基烷基，二烷胺基烷



## 五、發明說明 (12)

基，烷氧烷基，視情況經取代的苯基，視情況經取代的苯烷基，咪唑，鹵素，氰基，醯基，醯胺基， $-OR$ （此處 $R$ 為氫，烷基，鹵烷基，烯基，環烷基，環烷基烷基，視情況經取代的苯基，咪唑或視情況經取代的苯烷基）， $-NRR'$ （此處 $R$ 和 $R'$ 獨立地為選自氫，烷基，環烷基，環烷基烷基，視情況經取代的苯基或視情況經取代的苯烷基）， $-S(O)_nR$ （此處 $n$ 為0至2的整數且 $R$ 為氫，烷基，鹵烷基，烯基，環烷基或環烷基烷基）， $-SO_2NRR'$ （此處 $R$ 與 $R'$ 獨立地為氫，烷基，烯基，雜烷基，鹵烷基，環烷基，環烷基烷基，視情況經取代的苯基或視情況經取代的苯烷基），胺基保護基， $-COOR$ ， $-(\text{伸烷基})-COOR$ （此處 $R$ 為氫或烷基）， $-CONR'R''$ 或 $-(\text{伸烷基})-CONR'R''$ （此處 $R'$ 和 $R''$ 獨立地為選自氫，烷基，環烷基，環烷基烷基，視情況經取代的苯基或視情況經取代的苯烷基）。更特定言之該名詞"雜環"包括，但不限於，四氫嘧喃基，吡咯啉，六氫吡啶，六氫吡嗪，同六氫吡嗪，嗎啉，硫嗎啉，氮雜萘，和彼等的衍生物。

"視情況經取代雜環基"意指六氫嘧喃基，吡咯啉基，六氫吡啶基，六氫吡嗪基，同六氫吡嗪基或嗎啉基環中視情況經一，二或三個選自下列之中的取代基所獨立地取代：烷基，鹵烷基，鹵素，硝基，氰基， $-OR$ （此處 $R$ 為氫或烷基）， $-NRR'$ （此處 $R$ 與 $R'$ 彼此獨立地為氫或烷基）， $-COOR$ （此處 $R$ 為氫或烷基）或 $-CONR'R''$ （此處 $R$ 與 $R''$ 獨立地為選自氫或烷基者）。



## 五、發明說明 (13)

" 羥烷基" 意指上述烷基更載著一或更多個，較佳者一，二或三個羥基，但其限制條件為若含有兩個羥基時，彼等不在相同碳原子上。其代表性例子包括，但不限於，2-羥基乙基，2-羥基丙基，3-羥基丙基，1-(羥甲基)-2-甲基丙基，2-羥基丁基，3-羥基丁基，4-羥基丁基，2,3-二羥基丙基，1-(羥甲基)-2-羥基乙基，2,3-二羥基丁基，3,4-二羥基丁基與2-(羥甲基)-3-羥基丙基，較佳者為2-羥基乙基，2,3-二羥基丙基，與1-(羥甲基)-2-羥基乙基。

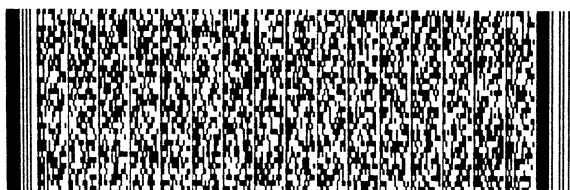
" 胺烷基" 意指上文定義的烷基更載著一或兩個胺基，如2-胺基乙基，2-胺基丙基，3-胺基丙基，1-(胺甲基)-2-甲基丙基，等。

" 烷胺基烷基" 意指上文定義的烷基或載著一或兩個-NHR基此處R為上文定義的烷基。其代表性例子包括，但不限於，2-甲胺基乙基，3-乙胺基丙基，1-(甲胺基甲基)-2-甲基丙基，等。

" 二烷胺基烷基" 意指上文所定義的烷基更載著一或兩個-NRR基此處R為上文所定義的烷基。其代表性例子包括，但不限於，2-二甲胺基乙基，2-二甲胺基丙基，1-(二甲胺基甲基)-2-甲基丙基，等。

" 烷氧烷基" 意指上文所定義的烷基更載有一或兩個上文所定義的烷氧基，如2-甲氧基乙基，2-甲氧基丙基，等。

" 環烷基烷基" 意指- $R^aR^b$ 基此處 $R^a$ 為伸烷基且 $R^b$ 為上文定義的環烷基，如環丙基甲基，環己基丙基，3-環己基-2-



## 五、發明說明 (14)

甲基丙基，等。

"芳烷基"意指 $-R^aR^b$ 基此處 $R^a$ 為伸烷基且 $R^b$ 為上文定義的芳基，如苄基，苯乙基，3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基，等。

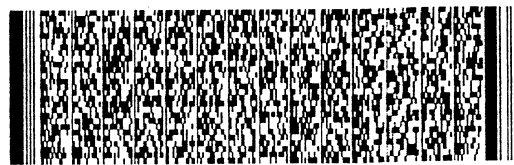
"雜芳烷基"意指 $-R^aR^b$ 基此處 $R^a$ 為伸烷基且 $R^b$ 為上文定義的雜芳基，如吡啶-3-基甲基，3-(苯并呋喃-2-基)丙基，等。

"雜環基烷基"意指 $-R^aR^b$ 基此處 $R^a$ 為伸烷基且 $R^b$ 為上文定義的雜環基，如2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)-2-甲基丙基，等。

"視情況"或"視情況地"意指隨後所述的事件或情勢可能但不需要發生，且該敘述包括事件或情勢發生的情況及不發生的情況。例如，"視情況經一或二個烷基取代之芳基"意指該烷基可能存在但不需要存在，且該敘述包括該芳基經一或二個烷基取代之情況及該雜芳基不含烷基取代基之情況。

"胺基保護基"指的是意欲保護氮原子對抗合成程序中的不適宜反應之彼等有機基，如苄基，羧氧羰基(CBZ)，第三丁氧羰基(Boc)，三氟乙醯基，等。

本發明化合物可擁有一或多個不對稱中心；所以彼等化合物可經製備成個別的(R)-或(S)-立體異構物或彼等的混合物。除非另外指明，否則在本專利說明書和申請專利範圍中所述特別化合物的說明或命名意欲同時包括個別鏡像異構物及其混合物，外消旋性者或其它者。測定立體異構



## 五、發明說明 (15)

物的立體化學與分離所用方法皆為技藝中熟知者(參看 "Advanced Organic Chemistry", 4th edition, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992, 第4章中的討論)。

"醫藥可接受的賦形劑"意指可用來製備醫藥組合物的賦形劑，其通常為安全，無毒性且既非生物學不良亦非其它不宜者，且包括為獸醫用途以及人類醫藥用途可接受的賦形劑。於本專利說明書和申請專利範圍中所用的"醫藥可接受的賦形劑"包括一種或一種以上的彼等賦形劑。

化合物的"醫藥可接受鹽"意指為醫藥可接受且具有母化合物所具合意藥物學活性之鹽。彼等鹽包括：

(1)酸加成鹽，與無機酸形成者例如與鹽酸，氫溴酸，硫酸，硝酸，磷酸，等形成者；或與有機酸形成者例如與乙酸，丙酸，己酸，環戊烷丙酸，乙醇酸，丙酮酸，乳酸，丙二酸，丁二酸，蘋果酸，順丁烯二酸，反丁烯二酸，酒石酸，檸檬酸，苯甲酸，3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸，肉桂酸，杏仁酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，1,2-乙烷二磺酸，2-羥基乙烷磺酸，苯磺酸，4-氯苯磺酸，2-萘磺酸，4-甲苯磺酸，樟腦磺酸，4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸，葡庚糖酸，4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)，3-苯基丙酸，三甲基乙酸，第三丁基乙酸，月桂基硫酸，葡萄糖酸，穀胺酸，羥基苯甲酸，柳酸，硬脂酸，己二烯二酸，等；或

(2)當母化合物中所含酸性離子被金屬離子，如鹼金屬



## 五、發明說明 (16)

離子，鹼土離子，或鋁離子所取代而形成的鹽；或與有機鹼例如乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，三甲醇胺基甲烷，N-甲基還原葡萄糖胺，等配位所形成的鹽。

"前體藥物"意指當彼等前體藥物的給哺乳動物患者服用時可在活體內(in vivo)釋出式(I)活性母藥物之任何化合物。式(I)化合物的前體藥物係經由改變式(I)化合物中所含官能基使得該改變體可在活體內切斷釋出母化合物而製備成的。前體藥物包括式(I)化合物中化合物(I)中所含羥基，胺基或氫硫基經鍵結到可在活體內切斷分別再生出該自由羥基，胺基，或氫硫基的任何基之化合物。前體藥物的例子包括，但不限於式(I)化合物所含羥官能基的酯類(如，乙酸酯，甲酸酯，和苯甲酸酯衍生物)，胺基甲酸酯類(如N,N-二甲胺羰基)，等。

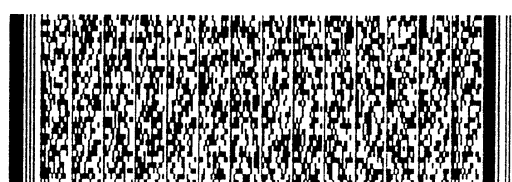
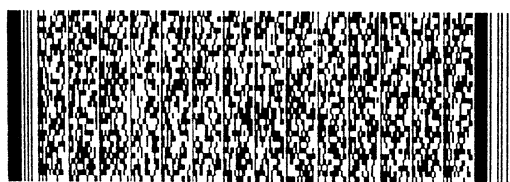
疾病的"治療"("treating"或"treatment")包括：

(1)預防疾病，亦即使疾病的臨床徵候不在哺乳動物體內發展出，該哺乳動物可能暴露於該疾病或預先暴露於該疾病但尚未經歷過或顯示出疾病徵候，

(2)抑制疾病，亦即停止或減低疾病或其臨床徵候之發展，或

(3)舒緩疾病，亦即，促成疾病或其臨床徵候之消退。

"治療有效量"意指一化合物的量，其在給哺乳動物服用以治療疾病時，足以促成對該疾病的彼等治療。該"治療有效量"係依化合物，疾病和其嚴重性以及要治療的哺乳動物所具年齡，重量等而變異。



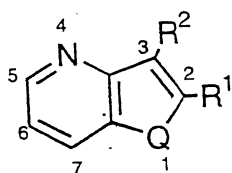
## 五、發明說明 (17)

本申請案所用命名概括地係以IUPAC的命名法為基礎，  
例如：

(i) 式(I)化合物中B為碳，Q為 $-NR^4-$ ， $-O-$ 或 $-S-$ ，且



為式(S)基者，其編號與命名如下：

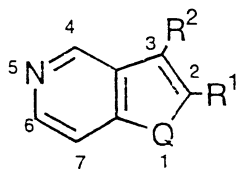


此處Q為 $-NH-$ ， $R^1$ 為4-吡啶基， $R^2$ 為苯基且 $R^3$ 和 $R^6$ 皆為  
氫，經命名為3-苯基-2-(吡啶-4-基)-1-吡咯并[3,2-b]吡  
啶。

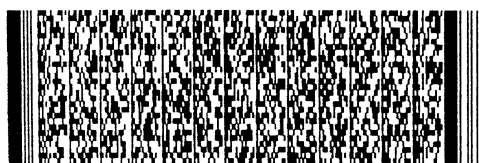
(ii) 式(I)化合物中B為碳，Q為 $-NR^4-$ ， $-O-$ 或 $-S-$ ，且



為式(T)基時係經編號與命名為：



於Q為 $-NH-$ ， $R^1$ 為4-吡啶基， $R^2$ 為苯基且 $R^3$ 與 $R^6$ 皆為氫之  
情況中係名為3-苯基-2-(吡啶-4-基)-1-吡咯并[3,2-c]吡  
啶。

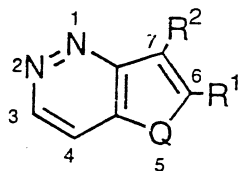


## 五、發明說明 (18)

(iii) 式(I) 化合物中B為碳，Q為 $-NR^4-$ ， $-O-$ 或 $-S-$ ，且



為式(U)基時係經命名與編號如下：

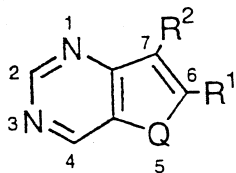


於Q為 $-NH-$ ， $R^1$ 為4-吡啶基， $R^2$ 為苯基且 $R^3$ 為氫之情況中係命名為7-苯基-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-c]嗒咭。

(iv) 式(I) 化合物中B為碳，Q為 $-NR^4-$ ， $-O-$ 或 $-S-$ ，且



為式(V)基係經命名與編號如下：



於Q為 $-NH-$ ， $R^1$ 為4-吡啶基， $R^2$ 為苯基且 $R^3$ 與 $R^6$ 皆為氫之情況中係經名為7-苯基-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶。

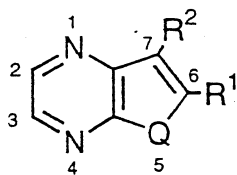
(v) 式(I) 化合物中B為碳，Q為 $-NR^4-$ ， $-O-$ 或 $-S-$ ，且



為式(W)基時係經命名與編號如下：



## 五、發明說明 (19)

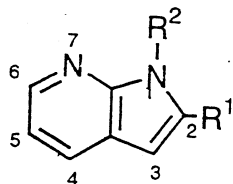


於Q為-NH-， $R^1$ 為4-吡啶基， $R^2$ 為苯基且 $R^6$ 為氫之情況中係經命名為7-苯基-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

(vi) 式(I)化合物中B為氫，Q為-CH-，且



為式(S)基時係經命名與編號如下：

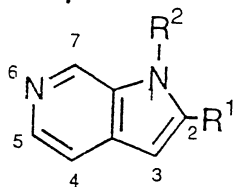


於 $R^1$ 為4-吡啶基， $R^2$ 為苯基且 $R^3$ 與 $R^6$ 皆為氫之情況下，係經名為1-苯基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

(vi) 式(I)化合物中B為氫，Q為-CH-，且



為式(T)基時係經命名與編號如下：

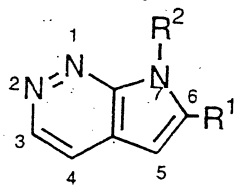


## 五、發明說明 (20)

於 $R^1$ 為4-吡啶基， $R^2$ 為苯基且 $R^3$ 與 $R^6$ 皆為氫的情況中係經名為1-苯基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。

(vii) 式(I)化合物中B為氮，Q為-CH-，且 

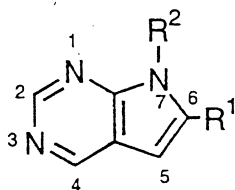
為式(U)基時係經命名與編號如下：



於 $R^1$ 為4-吡啶基， $R^2$ 為苯基且 $R^6$ 為氫之情況中係經名為7-苯基-6-(吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]嗒吡。

(viii) 式(I)化合物中B為氮，Q為-CH-，且 

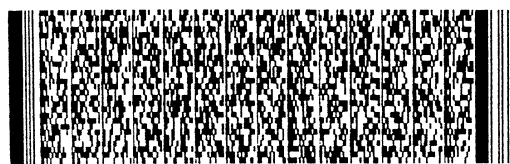
為式(V)基時係經命名與編號如下：

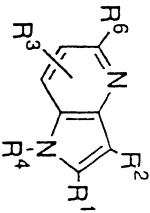


於Q為-NH-， $R^1$ 為4-吡啶基， $R^2$ 為苯基且 $R^3$ 與 $R^6$ 皆為氫之情況中係經名為7-苯基-6-(吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘍啶。

本發明代表性化合物如下：

I. 式(I)化合物中，B為碳，Q為-NR<sup>4</sup>-， $R^3$ 為氫，為式(S)基，且其它基皆為下面所定義者：





五、發明說明 (21)

| CPD# | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup> | M.Pt. °C    | 質譜分析<br>m/e |
|------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------|-------------|
| 1    | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 羥基              | 氫              | 225-228     |             |
| 2    | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 甲氧基             | 氫              | 168-171.5   |             |
| 3    | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-(噁唞-4-基)乙氧基   | 氫              | 139-141     |             |
| 4    | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基 | 氫              | 95.9-98.7   |             |
| 5    | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-(吡咯啶-1-基)乙氧基  | 氫              | 123-129     |             |
| 6    | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 氫               | 氫              | >285        |             |
| 7    | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 乙基              | 氫              | 204-206     |             |
| 8    | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-(噁唞-4-基)乙基    | 氫              | 171.2-173   |             |
| 9    | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-(六氫吡啶-1-基)乙基  | 氫              | 148.1-153.3 |             |



五、發明說明 (22)

| CPD# | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>     | R <sup>6</sup> | M.Pt.°C | 質譜分析<br>m/e |
|------|----------------|----------------|--------------------|----------------|---------|-------------|
| 10   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-二甲胺基丙基           | 氫              |         | 375         |
| 11   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基  | 氫              |         | 401         |
| 12   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-羥基丙基             | 氫              |         | 348         |
| 13   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)丙基 | 氫              |         | 430         |
| 14   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(三甲胺基)丙基HCl鹽     | 氫              |         | 390         |
| 15   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-(RS)-(二甲胺基甲基)丙基  | 氫              |         | 389         |
| 16   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-氟基丙基             | 氫              |         | 357         |
| 17   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-胺基羰基乙基           | 氫              |         | 361         |
| 18   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 乙基二鹽酸鹽             | 氫              | >285    |             |
| 19   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 二甲胺基羰基甲基 TFA鹽      | 氫              |         | 375         |
| 20   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 甲基甲氧基胺基羰基甲基-TFA鹽   | 氫              |         | 391         |



五、發明說明 (23)

| CPD# | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>                                                                                | R <sup>6</sup> | M.Pt. °C | 質譜分析<br>m/e |
|------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|-------------|
| 21   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | -CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> .TFA<br>鹽                  | 氫              |          | 404         |
| 22   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | -CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub> .TFA鹽                                                      | 氫              |          | 346         |
| 23   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .3<br>TFA鹽 | 氫              |          | 390         |
| 24   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(3-吡啶基六氫吡啶-1-基)丙基                                                                           | 氫              |          | 458         |
| 25   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(六氫吡啶-1-基)丙基                                                                                | 氫              |          | 415         |
| 26   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(六氫吡啶-1-基)丙基.3TFA鹽                                                                          | 氫              |          | 416         |
| 27   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(高六氫吡啶-1-基)丙基.3TFA鹽                                                                         | 氫              |          | 430         |
| 28   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-羥基吡啶丙基.2TFA鹽                                                                                | 氫              |          | 363         |
| 29   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(吡啶-4-基)丙基.2TFA鹽                                                                            | 氫              |          | 417         |
| 30   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(4-羥基六氫吡啶-1-基)丙基.2TFA鹽                                                                      | 氫              |          | 431         |
| 31   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-咪唑-1-基丙基.3TFA鹽                                                                              | 氫              |          | 398         |



五、發明說明 (24)

| CPD# | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>                    | R <sup>6</sup> | M.Pt. °C | 質譜分析<br>m/e |
|------|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------|----------|-------------|
| 32   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-脰基丙基.2TFA鹽                      | 氫              |          | 347         |
| 33   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(2-脰糠基吡咯啉-1-基)丙基).2TFA鹽         | 氫              |          |             |
| 34   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-[3-(2-羥基乙基)-六氫吡啶-1-基]-丙基.2 TFA鹽 | 氫              |          | 459         |
| 35   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-[2-(羥甲基)-六氫吡啶-1-基]-丙基.2 TFA鹽    | 氫              |          | 445         |
| 36   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(吡咯啉-1-基)丙基.2 TFA鹽              | 氫              |          | 401         |
| 37   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(3-羥基吡咯啉-1-基)丙基.2 TFA鹽          | 氫              |          | 431         |
| 38   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-{[三(羥甲基)-甲基]脰基}-丙基.2 TFA鹽       | 氫              |          | 451         |
| 39   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-[3-(羥甲基)-六氫吡啶-1-基]丙基.2 TFA鹽     | 氫              |          | 445         |



五、發明說明 (25)

| CPD# | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>                | R <sup>6</sup> | M.Pt. °C | 質譜分析<br>m/e |
|------|----------------|----------------|-------------------------------|----------------|----------|-------------|
| 40   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-[(5-脫羧基咪唑-4-基)-脫基]丙基. 2TFA鹽 | 氫              |          | 456         |
| 41   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-[3-羥丙基-脫基]丙基. 2TFA鹽         | 氫              |          | 405         |
| 42   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-[(六氫吡啶-1-基乙基)-脫基]丙基. 2TFA鹽  | 氫              |          | 459         |
| 43   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-甲氧基乙基. 2 HCl鹽               | 氫              | 54-59    |             |
| 44   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 甲基. HCl鹽                      | 氫              | 219-220  |             |
| 45   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(3-脫基六氫吡啶-1-基)丙基. 3TFA鹽     | 氫              |          | 430         |
| 46   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(3-羥基吡啶-1-基)丙基. 2TFA鹽       | 氫              |          | 417         |
| 47   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-[(四氫呋喃-2-基甲基)脫基]丙基. 2TFA鹽   | 氫              |          | 431         |
| 48   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(2,6-二甲基嗎啉-4-基)丙基. 2TFA鹽    | 氫              |          | 445         |



五、發明說明 (26)

| CPD# | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>                                                                                                           | R <sup>6</sup> | M.Pt. °C    | 質譜分析<br>m/e |
|------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|-------------|
| 49   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 脫羧甲基.TFA鹽                                                                                                                | 氫              |             | 347         |
| 50   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na <sup>+</sup> 鹽                                                       | 氫              |             | 398         |
| 51   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(SO <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> .2Na <sup>+</sup> 鹽 | 氫              |             | 534         |
| 52   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 羧甲基.TFA鹽                                                                                                                 | 氫              |             | 348         |
| 53   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 4-(嗎啡-4-基)丁基.2TFA鹽                                                                                                       | 氫              |             | 431         |
| 54   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 4-甲脫基丁基.2TFA鹽                                                                                                            | 氫              |             |             |
| 55   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 4-(吡咯啶-1-基)丁基.2TFA鹽                                                                                                      | 氫              |             | 415         |
| 56   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 4-(六氫吡啶-1-基)丁基.2TFA鹽                                                                                                     | 氫              |             | 429         |
| 57   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-羥基乙基.2HCl鹽                                                                                                             | 氫              | 232.8-237.9 |             |
| 58   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na <sup>+</sup> 鹽.TFA鹽                                                  | 氫              |             | 412         |
| 59   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 羧甲基脫羧甲基.HCl                                                                                                              | 氫              |             | 405         |



五、發明說明 (27)

| CPD# | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>              | R <sup>6</sup> | M.Pt. °C    | 質譜分析<br>m/e |
|------|----------------|----------------|-----------------------------|----------------|-------------|-------------|
| 60   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 氟甲基                         | 氫              | 233.1-233.7 |             |
| 61   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-(吡咯啶-1-基)乙基               | 氫              | 148.1-153.3 |             |
| 62   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-[(雙(2-羥基乙基)-胺基)丙基, 2TFA鹽] | 氫              |             | 435         |
| 63   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(氟甲胺基)丙基, 2TFA鹽           | 氫              |             | 386         |
| 64   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-胺基乙基, 2TFA鹽               | 氫              |             | 333         |
| 65   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 4-胺基丁基, 2TFA鹽               | 氫              |             | 361         |
| 66   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基, 3TFA鹽   | 氫              |             | 416         |
| 67   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-咪唑-1-基乙基, 2TFA鹽           | 氫              |             | 384         |
| 68   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-氨基乙基                      | 氫              | 171.3-172.5 |             |
| 69   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 甲磺酸基                        | 氫              | 206.6-207.1 |             |



五、發明說明 (28)

| CPD# | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>                                                                                                     | R <sup>6</sup> | M.Pt. °C    | 質譜分析<br>m/e |
|------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|-------------|
| 70   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 1-(羥甲基)丙基                                                                                                          | 氫              | 176.6-178.2 |             |
| 71   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 4-氟基丁基.TFA                                                                                                         | 氫              |             | 371         |
| 72   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-胍基丙基.2TFA                                                                                                        | 氫              |             | 389         |
| 73   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 2-胍基乙基.2TFA                                                                                                        | 氫              |             | 375         |
| 74   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基.2TFA                                                                                              | 氫              |             |             |
| 75   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(2-硝基咪唑-1-基)丙基.2HCl                                                                                              | 氫              |             |             |
| 76   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-(2-甲基咪唑-1-基)丙基.2TFA                                                                                              | 氫              |             |             |
| 77   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 氫                                                                                                                  | 氫              | 244         |             |
| 78   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 3-[N,N-雙(吡啶-3-基甲基)胺基]丙基                                                                                            | 氫              |             |             |
| 79   | 4-吡啶基          | 4-氟苄基          | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> | 氫              |             |             |



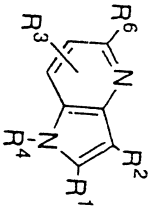
## 五、發明說明 (29)

II. 式(I)化合物中，B為碳，Q為 $-NR^4-$ ，



為式(S)基，且其它基皆為下面所定義者：





| CPD# | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | M.Pt. °C    | 質譜分析<br>m/e |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|-------------|
| 80   | 4-吡啶基          | 氫              | 3-氯-4-氟苄基      | 氫              | 氫              | 293.5-296.5 |             |
| 81   | 4-吡啶基          | 氫              | 3-氯苄基          | 氫              | 氫              | >280        |             |
| 82   | 4-吡啶基          | 氫              | 3-三氟甲基-苄基      | 氫              | 氫              | 226.2-226.9 |             |
| 83   | 4-吡啶基          | 氫              | 3-甲氧基苄基        | 氫              | 氫              | 240.4-240.6 |             |
| 84   | 4-吡啶基          | 氫              | 2-甲基苄基         | 氫              | 氫              | >300        |             |
| 85   | 4-吡啶基          | 氫              | 2-甲氧基苄基        | 氫              | 氫              | >300        |             |
| 86   | 4-吡啶基          | 氫              | 3-三氟甲基苄基       | 甲基             | 氫.HCl          | 220-252     |             |
| 87   | 4-吡啶基          | 氫              | 3-氯-4-氟-苄基     | 甲基             | 氫.HCl          | 220-230     |             |
| 88   | 4-吡啶基          | 氫              | 4-氟苄基          | 甲基             | 氯.HCl          | 250-252     |             |
| 89   | 4-吡啶基          | 氫              | 4-氟苄基          | 氫              | 乙基.2HCl        | 195-199     |             |



五、發明說明 (31)

| CPD# | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>  | R <sup>6</sup>      | M.Pt. °C | 質譜分析<br>m/e |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------|----------|-------------|
| 90   | 4-吡啶基                                                                               | 氫              | 4-氟苄基          | 氫               | 甲氧基.2<br>HCl<br>244 |          |             |
| 91   | 4-吡啶基                                                                               | 6-氯            | 4-氟苄基          | 氫               | 氫<br>229.5-231.2    |          |             |
| 92   | 4-吡啶基                                                                               | 6-三氯<br>甲基     | 4-氟苄基          | 2-嗎啉-4-<br>基乙氧基 | 氫<br>126.4-128.2    |          |             |
| 93   | 2-(2-羥基乙基脫基)-4-<br>吡啶基                                                              | 氫              | 4-氟苄基          | 氫               | 氫.HCl<br>349        |          |             |
| 94   | 2-[HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH]-4-吡啶基 | 氫              | 4-氟苄基          | 氫               | 氫.HCl<br>393        |          |             |
| 95   | 2-(2-甲脫基乙脫基)-4-<br>吡啶基                                                              | 氫              | 4-氟苄基          | 氫               | 氫.HCl<br>379        |          |             |
| 96   | 2-(3-甲氧基-丙脫基)-<br>4-吡啶基                                                             | 氫              | 4-氟苄基          | 氫               | 氫.HCl<br>393        |          |             |
| 97   | 2-正丙脫基-4-吡啶基                                                                        | 氫              | 4-氟苄基          | 氫               | 氫.HCl<br>361        |          |             |



五、發明說明 (32)

| CPD# | R <sup>1</sup>    | R <sup>3</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | M.Pt. °C | 質譜分析<br>m/e |
|------|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------|-------------|
| 98   | 2-(3-羥基丙脞基)-4-吡啶基 | 氫              | 4-氟苄基          | 氫              | 氫.HCl          |          | 363         |
| 99   | 2-甲脞基-4-吡啶基       | 氫              | 4-氟苄基          | 氫              | 氫.HCl          |          | 320         |
| 100  | 2-乙脞基-4-吡啶基       | 氫              | 4-氟苄基          | 氫.HCl          | 氫              |          | 347         |

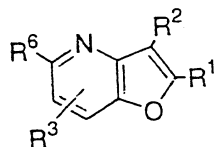


## 五、發明說明 (33)

III. 式(I)化合物中B為碳，Q為-O-， $R^3$ 和 $R^6$ 皆為氫，



為式(S)基，且其它基皆為下面所定義者：

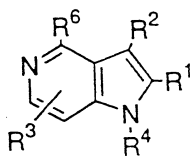


| CPD# | $R^1$       | $R^2$ | M.Pt. °C    |
|------|-------------|-------|-------------|
| 101  | 4-吡啶基       | 4-氟苄基 | 141-143     |
| 102  | 2-氯嘧啶-4-基   | 4-氟苄基 | 224.8-225.2 |
| 103  | 2-脛基嘧啶-4-基  | 4-氟苄基 | 252.9-253.7 |
| 104  | 2-甲硫基嘧啶-4-基 | 4-氟苄基 | 182.5-183.9 |

IV. 式(I)化合物中B為碳，Q為-NR<sup>4</sup>-， $R^3$ 和 $R^6$ 皆為氫，



為式(T)基，且其它基皆為下面所定義者：



| CPD# | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | M.Pt. °C |
|------|-------|-------|-------|----------|
| 105  | 4-吡啶基 | 4-氟苄基 | 氫     | 256-257  |



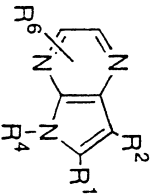
## 五、發明說明 (34)

V. 式(I)化合物中B為碳，Q為 $-NR^4-$ ， $R^6$ 為氫，



為式(W)基，且其它基皆為下面所定義者：





五、發明說明 (35)

| CPD # | R <sup>1</sup>       | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup> | 質譜分析<br>m/e |
|-------|----------------------|----------------|----------------|-------------|
| 106   | 4-吡啶基                | 4-氟苄基          | 氫              |             |
| 107   | 4-吡啶基                | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽         |             |
| 108   | 4-吡啶基                | 4-氟苄基          | 3-氟基丙基         | 358         |
| 109   | 4-吡啶基                | 4-氟苄基          | 3-(咪唑-1-基)丙基   | 399         |
| 110   | 4-吡啶基                | 4-氟苄基          | 甲基.HCl鹽        | 305         |
| 111   | 4-吡啶基                | 4-氟苄基          | 乙基.HCl鹽        | 318         |
| 112   | 2-[(2-羥基乙基)胺基]-4-吡啶基 | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽         | 350         |
| 113   | 2-[(2-胺基乙基)胺基]-4-吡啶基 | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽         | 349         |
| 114   | 2-[(3-羥基丙基)胺基]-4-吡啶基 | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽         | 364         |
| 115   | 2-甲胺基-4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽         | 320         |
| 116   | 2-溴-4-吡啶基            | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽         | 369         |



五、發明說明 (36)

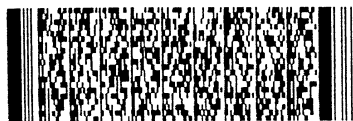
| CPD # | R <sup>1</sup>        | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup>          | 質譜分析<br>m/e |
|-------|-----------------------|----------------|-------------------------|-------------|
| 117   | 2-甲氧基-4-吡啶基           | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽                  | 321         |
| 118   | 2-[(3-脫基丙基)-脫基]-4-吡啶基 | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽                  | 363         |
| 119   | 2-羥脫基-4-吡啶基           | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽                  | 322         |
| 120   | 2-羥甲脫基-4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 氫.HCl鹽                  | 364         |
| 121   | 4-吡啶基                 | 4-氟苄基          | 3-(2-硝基咪唑-1-基)丙基.HCl鹽   | 444         |
| 122   | 4-吡啶基                 | 4-氟苄基          | 3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基.HCl鹽   | 413         |
| 123   | 4-吡啶基                 | 4-氟苄基          | 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙基.HCl鹽 | 431         |
| 124   | 4-吡啶基                 | 4-氟苄基          | 3-(噁咪-4-基)丙基.HCl鹽       | 418         |
| 125   | 4-吡啶基                 | 4-氟苄基          | 3-甲脫基丙基.HCl鹽            | 362         |
| 126   | 4-吡啶基                 | 4-氟苄基          | 3-(4-硝基咪唑-1-基)丙基.HCl鹽   | 444         |
| 127   | 2-乙醯脫基-4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 氫.HCl                   | 348         |

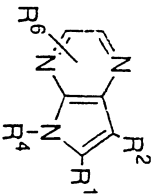


## 五、發明說明 (37)

VI. 式(I)化合物中B為碳，Q為 $-NR^4-$ ， $R^6$ 為氫，

為式(W)基，且其它基皆為下面所定義者：





| CPD # | R <sup>1</sup>              | R <sup>2</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>4</sup> | 質譜分析<br>m/e |
|-------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| 128   | 2-甲脛基-4-吡啶基                 | 4-氟苄基          | 6-甲脛基          | 氫.2HCl         | 349         |
| 129   | 2-咪唑-1-基甲磺脛基-4-吡啶基          | 4-氟苄基          | 氫              | 氫.2HCl         | 414         |
| 130   | 2-二甲脛基甲磺脛基-4-吡啶基            | 4-氟苄基          | 氫              | 氫.2HCl         | 391         |
| 131   | 2-甲脛基甲磺脛基-4-吡啶基             | 4-氟苄基          | 氫              | 氫.2HCl         | 377         |
| 132   | 2-六氫吡啶-1-基甲磺脛基-4-吡啶基        | 4-氟苄基          | 氫              | 氫.2HCl         | 431         |
| 133   | 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基-甲磺脛基-4-吡啶基) | 4-氟苄基          | 氫              | 氫.2HCl         | 446         |
| 134   | 4-吡啶基                       | 4-氟苄基          | 6-二甲脛基         | 氫.2HCl         | 334         |
| 135   | 4-吡啶基                       | 4-氟苄基          | 6-甲氧基          | 氫.HCl          | 321         |
| 136   | 4-吡啶基                       | 4-氟苄基          | 6-甲硫基          | 氫.2HCl         | 337         |

五、發明說明 (38)



五、發明說明 (39)

| CPD # | R <sup>1</sup>       | R <sup>2</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>4</sup> | 質譜分析<br>m/e |
|-------|----------------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| 137   | 2-(2-甲硫基乙脫基)-4-吡啶基   | 3-氟苯基          | 氫              | 氫.2HCl         | 396         |
| 138   | 4-吡啶基                | 4-氟苯基          | 6-乙醯脫基         | 氫.HCl          | 348         |
| 139   | 2-(2-羥基乙脫基)-4-吡啶基    | 4-氟苯基          | 6-甲脫基          | 氫.2HCl         | 379         |
| 140   | 2-乙醯脫基-4-吡啶基         | 4-氟苯基          | 6-乙醯脫基         | 氫.HCl          | 405         |
| 141   | 2-甲氧基甲羰脫基-4-吡啶基      | 4-氟苯基          | 氫              | 氫.HCl          | 378         |
| 142   | 2-(2-二甲脫基乙羰脫基)-4-吡啶基 | 4-氟苯基          | 氫              | 氫.2HCl         | 405         |
| 143   | 2-氟-4-吡啶基            | 3-氟苯基          | 氫              | 氫.HCl          | 341         |
| 144   | 2-氟-4-吡啶基            | 4-氟苯基          | 6-氟            | 氫.HCl          | 359         |
| 145   | 2-(2-羥基乙脫基)-4-吡啶基    | 4-氟苯基          | 6-(2-羥基乙基-脫基)  | 氫.2HCl         | 409         |
| 146   | 2-(3-羥基丙脫基)-4-吡啶基    | 4-氟苯基          | 6-(3-羥基丙脫基)    | 氫.2HCl         | 437         |
| 147   | 2-(4-羥基丁脫基)-4-吡啶基    | 4-氟苯基          | 6-(4-羥基丙脫基)    | 氫.2HCl         | 466         |



五、發明說明 (40)

| CPD # | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>4</sup> | 質譜分析<br>m/e |
|-------|--------------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| 148   | 2-(2-甲氧基丙脞基)-4-吡啶基 | 4-氟苄基          | 6-(2-甲氧基乙脞基)   | 氫.2HCl         | 437         |
| 149   | 2-(3-甲氧基丙脞基)-4-吡啶基 | 4-氟苄基          | 6-(3-甲氧基丙脞基)   | 氫.2HCl         | 465         |
| 150   | 2-(3-脞基丙脞基)-4-吡啶基  | 4-氟苄基          | 6-(3-脞基丙脞基)    | 氫.4HCl         | 435         |

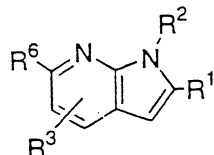


## 五、發明說明 (41)

VII. 式(I) 化合物中B為氮，Q為-CH-， $R^3$ 和 $R^6$ 皆為氫，



為式(S)基，且其它基皆為下面所定義者：

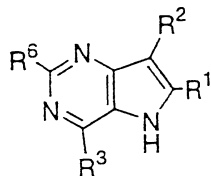


| CPD# | $R^1$ | $R^2$ | M.Pt. °C  |
|------|-------|-------|-----------|
| 151  | 4-氟苄基 | 4-吡啶基 | 202.1-206 |

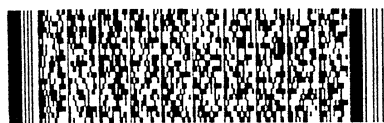
VIII. 式(I) 化合物中B為碳，Q為-NH-， $R^3$ 和 $R^6$ 皆為氫，



為式(V)基，且其它基皆為下面所定義者：



| CPD# | $R^1$ | $R^2$ | 質譜分析.m/e |
|------|-------|-------|----------|
| 152  | 4-吡啶基 | 4-氟苄基 | 290      |



## 五、發明說明 (42)

雖然本發明化合物的最寬廣的定義為上文所列者，不過某些式(I)化合物係較佳者。例如，

一種較佳的化合物組合為其中-----係介於B與 $CR^1-$ 之間者。

於此組合中，更佳組合為如下所述者：

(1) 第一更佳的化合物組合為其中：

Q 為  $-NR^4-$ ；且



為式(S)所表基。

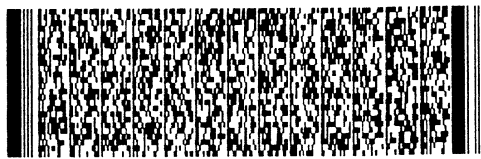
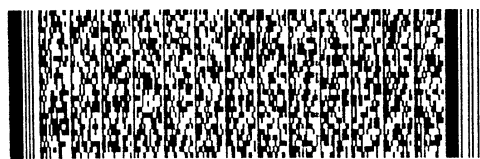
於彼等較佳及更佳組合中，一甚至更佳的化合物組合為其中：

$R^3$  係位於7-位；且

$R^6$  為氫，烷基，烷氧基或鹵素基，較佳者為氫，甲基，甲氧基，氟或氯，最佳者為氫。

於彼等較佳，更佳與甚至更佳組合中，一特別較佳的化合物組合為其中：

$R^1$  為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$ （此處R與R'彼此獨立地為氫，烷基，雜環基烷基或雜環基）， $-NR^aC(O)R^b$  [此處 $R^a$ 為氫或烷基且 $R^b$ 為氫，烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環烷基，雜環基，視情況經取代的苯基，咪唑或 $-S(O)_nR'$ （此處n為0至2且R'為烷基）]， $-NRSO_2R''$  [此處R為氫或烷基且 $R''$ 為烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或



## 五、發明說明 (43)

$-S(O)_n R'$  (此處  $n$  為 0 至 2 且  $R'$  為烷基)] 或  $-OR$  (此處  $R$  為烷基或雜烷基), 更佳者  $R^1$  為 4-吡啶基環其視情況在 2-位置經選自下列之中的取代基所取代: 胺基, 乙醯胺基, 甲胺基, 二甲胺基, 甲磺醯胺基, 2-羥基乙基, 2-羥基乙胺基, 3-羥基丙胺基, 2-胺基乙胺基, 2-胺基乙基, 3-胺基丙基, 2-二甲胺基乙基, 甲氧基, 2-羥基乙氧基或 2-二甲胺基乙氧基。

$R^2$  為一芳環, 較佳者為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基, 鹵素或  $-OR$  (此處  $R$  為烷基) 之中的取代基所取代, 更佳者為一苯基環其經一或二個選自甲基, 氟, 氯或甲氧基之中的取代基所取代, 最佳者為 4-氟苯基; 且

$R^3$  為氫, 烷基, 鹵素或雜烷基, 更佳者為氫, 甲基, 氯, 氟, 2-羥基乙基, 2-胺基乙基或 2-二甲胺基乙基, 最佳者為氫。

於這些較佳, 更佳與特別較佳組合之中, 一甚至更佳的化合物組合為其中:

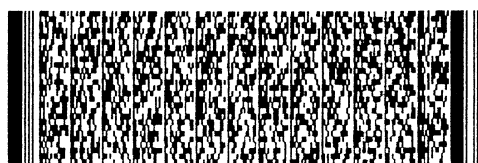
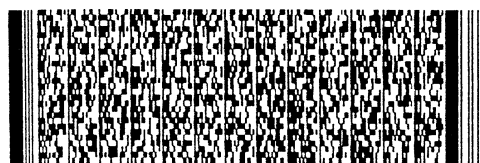
$R^4$  為氫, 烷基, 環烷基, 雜烷基, 醯基, 雜環基烷基,  $-OR^5$  (此處  $R^5$  為氫, 烷基, 雜烷基或雜環基烷基),  $-(伸烷基)-Z$  或  $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z$  其中:

$Z$  為氰基;

$-COOR^7$  此處  $R^7$  為氫或烷基;

$-CONR^8 R^9$  此處  $R^8$  為氫或烷基,  $R^9$  為烷氧基或  $-(伸烷基)-COOR^7$ , 或  $R^8$  與  $R^9$  及彼等所接氮原子一起形成一雜環;

$-C(=NR^{10})(NR^{11} R^{12})$  此處  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  與  $R^{12}$  獨立地表氫或烷基,



## 五、發明說明 (44)

或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處 $n$ 為2或3；或

$-COR^{13}$ 此處 $R^{13}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基，較佳者為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，更佳者為氫，甲基，羥基，甲氧基，2-(嗎啉-4-基)乙基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基或2-(六氫吡啶-1-基)乙基。

(2) 另一更佳的化合物組合為其中：

$Q$ 為 $-NR^4-$ ；且

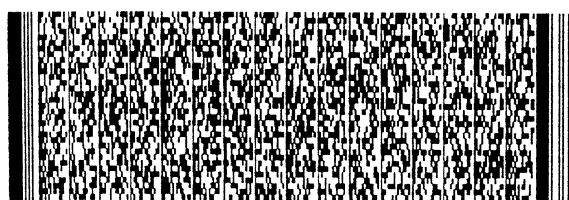


為式(W)所表基。

於彼等較佳及更佳組合中，一甚至更佳的化合物組合為其中：

$R^6$ 係在環(W)的6-位置且係選自下列之中者：氫，烷基，烷氧基，鹵素，

$-NRC(O)R''$  [此處 $R$ 為氫，烷基或羥烷基且 $R''$ 為氫，烷基，



## 五、發明說明 (45)

環烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，雜環基或 $-S(O)_nR'$ (此處n為0至2且R'為烷基)]或 $-NRSO_2R''$ [此處R為氫或烷基且R''為烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$ (此處n為0至2且R'為烷基)]；較佳者為氫，甲基，甲氧基，氟，氯，胺基或乙醯胺基；最佳者為氫。

於彼等較佳，更佳與甚至更佳組合中，一特別較佳的化合物組合為其中：

$R^1$ 為4-吡啶基或4-嘓啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$ (此處R與R'彼此獨立地為氫，烷基，雜環基烷基或雜環基)， $-NR^aC(O)R^b$ [此處 $R^a$ 為氫或烷基且 $R^b$ 為氫，烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環烷基，雜環基，視情況經取代的苯基，咪唑或 $-S(O)_nR'$ (此處n為0至2且R'為烷基)]， $-NRSO_2R''$ [此處R為氫或烷基且R''為烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$ (此處n為0至2且R'為烷基)]或 $-OR$ (此處R為烷基或雜烷基)，更佳者 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況在2-位置經選自下列之中的取代基所取代：胺基，乙醯胺基，甲胺基，二甲胺基，甲磺醯胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基乙胺基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基。

$R^2$ 為一芳環，較佳者為一苯基環其視情況經一或二個選



## 五、發明說明 (46)

自烷基，鹵素或-OR(此處R為烷基)之中的取代基所取代，更佳者為一苯基環其經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代，最佳者為4-氟苯基；且

於這些較佳，更佳與特別較佳組合之中，一甚至更佳的化合物組合為其中：

$R^4$  為氫，烷基，環烷基，雜烷基，鹽基，雜環基烷基， $-OR^5$ (此處 $R^5$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)， $-(伸烷基)-Z$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z$ 其中：

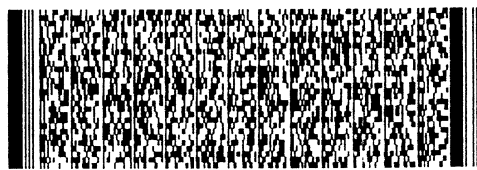
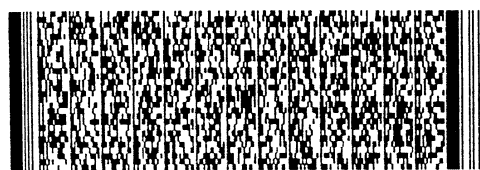
Z為氧基；

$-COOR^7$  此處 $R^7$ 為氫或烷基；

$-CONR^8R^9$  此處 $R^8$ 為氫或烷基， $R^9$ 為烷氧基或 $-(伸烷基)-COOR^7$ ，或 $R^8$ 與 $R^9$ 及彼等所接氮原子一起形成一雜環；

$-C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$  此處 $R^{10}$ ， $R^{11}$ 與 $R^{12}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處n為2或3；或

$-COR^{13}$  此處 $R^{13}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基，較佳者為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，



## 五、發明說明 (47)

2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，  
2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，  
更佳者為氫，羥基，甲氧基，2-(嗎啉-4-基)乙基，2-(嗎  
啉-4-基)乙氧基或2-(六氫吡啶-1-基)乙基。

(3) 另一更佳的化合物組合為其中：

Q 為 -O-；且



為式(S)所表基。

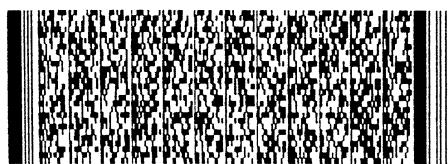
於彼等較佳及更佳組合中，一甚至更佳的化合物組合為  
其中：

$R^3$  係位於 7-位；且

$R^6$  為氫，烷基，烷氧基或鹵素基，較佳者為氫，甲基，  
甲氧基，氟或氯，最佳者為氫。

於彼等較佳且更佳組合中，一特別較佳的化合物組合為  
其中：

$R^1$  為 4-吡啶基或 4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的  
取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$  (此處 R 與  $R'$  彼此獨立地為  
氫，烷基，雜環基烷基或雜環基)， $-NR^aC(O)R^b$  [此處  $R^a$  為  
氫或烷基且  $R^b$  為氫，烷基或-(伸烷基)-X 此處 X 為羥基，烷  
氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環烷基，雜環基，視情  
況經取代的苯基，咪唑或  $-S(O)_nR'$  (此處 n 為 0 至 2 且  $R'$  為烷  
基)]， $-NRSO_2R''$  [此處 R 為氫或烷基且  $R''$  為烷基或-(伸烷  
基)-X 此處 X 為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或  
 $-S(O)_nR'$  (此處 n 為 0 至 2 且  $R'$  為烷基)] 或 -OR (此處 R 為烷基



## 五、發明說明 (48)

或雜烷基)，更佳者 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況在2-位置經選自下列之中的取代基所取代：胺基，乙醯胺基，甲胺基，二甲胺基，甲磺醯胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基乙胺基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基。

$R^2$ 為一芳環，較佳者為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或-OR(此處R為烷基)之中的取代基所取代，更佳者為一苯基環其經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代，最佳者為4-氟苯基。

於這些較佳，更佳與特別較佳組合之中，一甚至更佳的化合物組合為其中：

$R^3$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，鹵素，雜環基烷基，-OR<sup>19</sup>(此處 $R^{19}$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)，-(伸烷基)-Z"或-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z"其中：

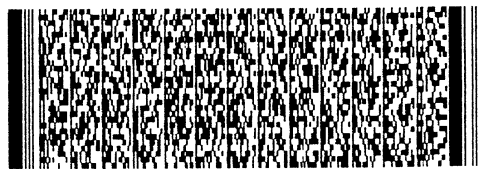
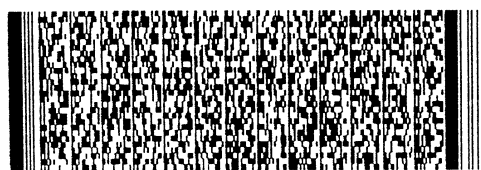
Z"為氰基；

-COOR<sup>24</sup>此處 $R^{24}$ 為氫或烷基；

-CONR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>此處 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 獨立地表氫或烷基或 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 及彼等所連接的氮原子一起形成一雜環；

-C(=NR<sup>27</sup>)(NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)此處 $R^{27}$ ， $R^{28}$ 與 $R^{29}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{27}$ 與 $R^{28}$ 一起為-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-此處n為2或3且 $R^{29}$ 為氫或烷基；或

-COR<sup>30</sup>此處 $R^{30}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基，較佳者為氫，甲基，乙基，2-



## 五、發明說明 (49)

羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，更佳者為氫，羥基，甲氧基，2-(嗎啉-4-基)乙基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基或2-(六氫吡啶-1-基)乙基。

(4) 另一更佳的化合物組合為其中：

Q 為-O-；且



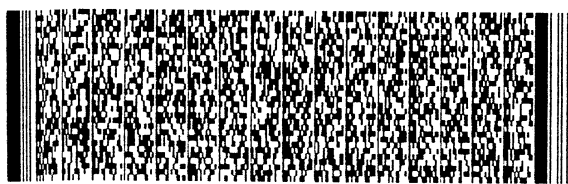
為式(W)所表基。

於彼等較佳及更佳組合中，一甚至更佳的化合物組合為其中：

$R^6$  為氫，烷基，烷氧基或鹵素基，較佳者為氫，甲基，甲氧基，氟或氯，最佳者為氫。

於彼等較佳且更佳組合中，一特別較佳的化合物組合為其中：

$R^1$  為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基，-NRR' (此處R與R'彼此獨立地為



## 五、發明說明 (50)

氫，烷基，雜環基烷基或雜環基)， $-NR^aC(O)R^b$  [此處 $R^a$ 為氫或烷基且 $R^b$ 為氫，烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環烷基，雜環基，視情況經取代的苯基，咪唑或 $-S(O)_nR'$  (此處n為0至2且 $R'$ 為烷基)]， $-NRSO_2R''$  [此處R為氫或烷基且 $R''$ 為烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$  (此處n為0至2且 $R'$ 為烷基)]或-OR (此處R為烷基或雜烷基)，更佳者 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況在2-位置經選自下列之中的取代基所取代：胺基，乙醯胺基，甲胺基，二甲胺基，甲磺醯胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基乙胺基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基。

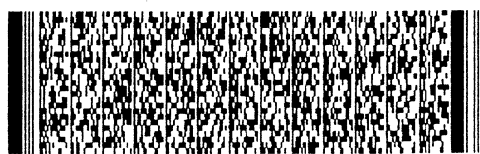
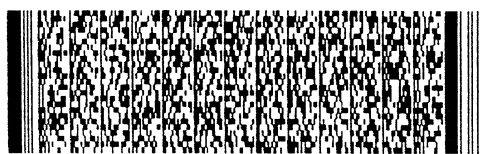
$R^2$ 為一芳環，較佳者為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或-OR (此處R為烷基)之中的取代基所取代，更佳者為一苯基環其經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代，最佳者為4-氟苯基。

特別較佳化合物的例子為：

3-(4-氟苯基)-1-羥基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。



## 五、發明說明 (51)

3-(4-氟苯基)-2-[2-(2-羥基乙胺基)吡啶-4-基]-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

3-(4-氟苯基)-1-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

3-(4-氟苯基)-1-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

3-(4-氟苯基)-1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

3-(4-氟苯基)-1-[2-(六氫吡啶-1-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

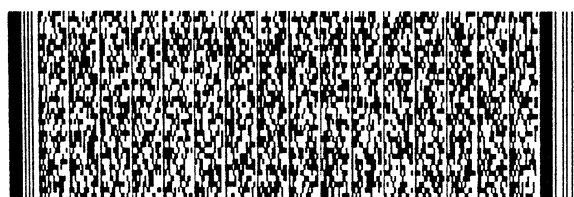
7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶。

6-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶。

一更佳化合物為：

3-(4-氟苯基)-1-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

特別要提及者，特別較佳的式(I)化合物為下面所定義者：其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$ （此處R與R'彼此獨立地為氫，烷基，雜環基烷基或雜環基）， $-NR^aC(O)R^b$  [此處 $R^a$ 為氫或烷基且 $R^b$ 為氫，烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環烷基，雜環基，視情況經取代的苯基，咪唑或 $-S(O)_nR'$ （此處n為0至2



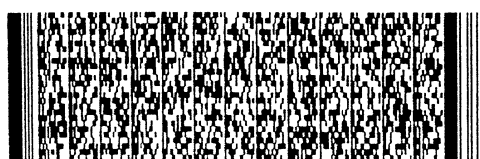
## 五、發明說明 (52)

且 $R'$ 為烷基)]， $-NRSO_2R''$  [此處 $R$ 為氫或烷基且 $R''$ 為烷基或-(伸烷基)- $X$ 此處 $X$ 為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$  (此處 $n$ 為0至2且 $R'$ 為烷基)]或 $-OR$  (此處 $R$ 為烷基或雜烷基)；特別者當----係介於 $B$ 與 $-CR^1-$ 之間且



為式(S)，(V)或(W)所表基，特別者其中 $R^2$ 為一芳

環；特別者其中  為式(S)所表基； $R^3$ 係位於7-位置；且 $R^6$ 為氫，烷基，烷氧基或鹵素；特別者其中 $Q$ 為 $-NR^4-$ ；特別者其中 $R^3$ 為氫，烷基，鹵素或雜烷基；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$  (此處 $R$ 與 $R'$ 彼此獨立地為氫，烷基，雜環基烷基或雜環基)， $-NR^aC(O)R^b$  [此處 $R^a$ 為氫或烷基且 $R^b$ 為氫，烷基或-(伸烷基)- $X$ 此處 $X$ 為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環烷基，雜環基，視情況經取代的苯基，咪唑或 $-S(O)_nR'$  (此處 $n$ 為0至2且 $R'$ 為烷基)]， $-NRSO_2R''$  [此處 $R$ 為氫或烷基且 $R''$ 為烷基或-(伸烷基)- $X$ 此處 $X$ 為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$  (此處 $n$ 為0至2且 $R'$ 為烷基)]或 $-OR$  (此處 $R$ 為烷基或雜烷基)；特別者其中 $R^2$ 為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或 $-OR$ 此處 $R$ 為烷基之中的取代基所取代；特別者其中 $R^4$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，醯基，雜環基烷基， $-OR^5$  (此處 $R^5$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)， $-(伸烷基)-Z$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z$ 其中：



## 五、發明說明 (53)

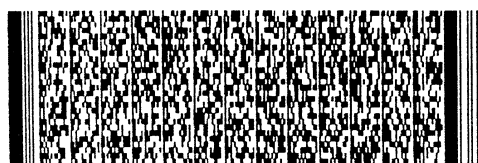
Z 為氰基；

$-COOR^7$  此處  $R^7$  為氫或烷基；

$-CONR^8R^9$  此處  $R^8$  為氫或烷基， $R^9$  為烷氧基或-(伸烷基)- $COOR^7$ ，或  $R^8$  與  $R^9$  及彼等所接氮原子一起形成一雜環；

$-C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$  此處  $R^{10}$ ， $R^{11}$  與  $R^{12}$  獨立地表氫或烷基，或  $R^{10}$  與  $R^{11}$  一起為  $-(CH_2)_n-$  此處  $n$  為 2 或 3 且  $R^{12}$  為氫或烷基；或

$-COR^{13}$  此處  $R^{13}$  為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者其中  $R^6$  為氫，甲基，甲氧基，氟或氯；且  $R^1$  為 4-吡啶基環其視情況在 2-位置經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，乙醯胺基，甲磺醯胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基乙胺基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或 2-二甲胺基乙氧基；特別者其中  $R^6$  為氫； $R^2$  為一苯基環其視情況經一或兩個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代；且  $R^3$  為氫，甲基，氟，氯，2-羥基乙基，2-胺基乙基或 2-二甲胺基乙基；特別者其中  $R^4$  為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙



## 五、發明說明 (54)

氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基；特別者其中 $R^1$ 為2-(2-羥基乙胺基)-4-吡啶基； $R^2$ 為4-氟苯基； $R^3$ 為氫；且 $R^4$ 為氫；亦即，3-(4-氟苯基)-2-[2-(2-羥基乙胺基)吡啶-4-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。

於這些較佳式I化合物中----係介於B與 $-CR^1-$ 之間；且

 為式(S)，(V)或(W)所表基者也是較佳者其中Q為-O-

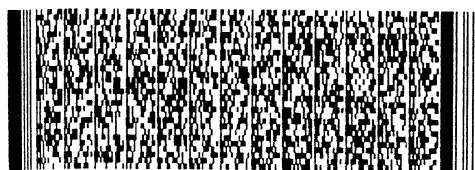
；特別是其中 $R^3$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，雜環基烷基，鹵素， $-OR^{19}$ （其中 $R^{19}$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基）， $-(伸烷基)-Z''$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z''$ 其中：  
 $Z''$ 為氰基；

$-COOR^{24}$  此處 $R^{24}$ 為氫或烷基；

$-CONR^{25}R^{26}$  此處 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 及彼等所接氮原子一起形成一雜環；

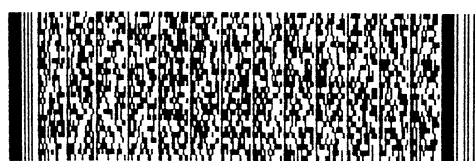
$-C(=NR^{27})(NR^{28}R^{29})$  此處 $R^{27}$ ， $R^{28}$ 與 $R^{29}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{27}$ 與 $R^{28}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處n為2或3且 $R^{29}$ 為氫或烷基；或

$-COR^{30}$  此處 $R^{30}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷



## 五、發明說明 (55)

基， $-NRR'$ （此處R與R'彼此獨立地為氫，烷基，雜環基烷基或雜環基）， $-NR^aC(O)R^b$  [此處 $R^a$ 為氫或烷基且 $R^b$ 為氫，烷基或 $-(伸烷基)-X$ 此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環烷基，雜環基，視情況經取代的苯基，咪唑或 $-S(O)_nR'$ （此處n為0至2且R'為烷基）]， $-NRSO_2R''$  [此處R為氫或烷基且 $R''$ 為烷基或 $-(伸烷基)-X$ 此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$ （此處n為0至2且R'為烷基）] 或 $-OR$ （此處R為烷基或雜烷基）；特別者其中 $R^2$ 為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或 $-OR$ 此處R為烷基，之中的取代基所取代；特別者其中 $R^6$ 為氫，甲基，甲氧基，氟或氯；且 $R^1$ 為4-吡啶基其視情況經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，乙醯胺基，甲磺醯胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，2-胺基乙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中 $R^6$ 為氫；且 $R^2$ 為一苯基環其經一或兩個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代；特別者其中 $R^3$ 為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)



## 五、發明說明 (56)

乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基。

於彼等較佳式I化合物中----係介於B與 $-CR^1-$ 之間且



為式(S)，(V)或(W)所表基且 $R^2$ 為一芳基環時，其

中也為較佳者係其中  為式(W)所表基；且 $R^6$ 為氫，烷基，鹵素， $-NRC(O)R''$  [此處R為氫，烷基或羥烷基且 $R''$ 為氫，烷基，環烷基或 $-(伸烷基)-X$ 此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，雜烷基或 $-S(O)_nR'$  (此處n為0至2且 $R^1$ 為烷基)] 或 $-NRSO_2R''$  [此處R為氫或烷基且 $R''$ 為烷基或 $-(伸烷基)-X$ 此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$  (此處n為0至2且 $R'$ 為烷基)]；特別者其中Q為 $-NR^4-$ ；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-嘓啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$  (此處R與 $R'$ 彼此獨立地為氫，烷基，雜環基烷基或雜環基)， $-NR^aC(O)R^b$  [此處 $R^a$ 為氫或烷基且 $R^b$ 為氫，烷基或 $-(伸烷基)-X$ 此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環烷基，雜環基，視情況經取代的苯基，咪唑或 $-S(O)_nR'$  (此處n為0至2且 $R'$ 為烷基)]， $-NRSO_2R''$  [此處R為氫或烷基且 $R''$ 為烷基或 $-(伸烷基)-X$ 此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$  (此處n為0至2且 $R'$ 為烷基)] 或 $-OR$  (此處R為烷基或雜烷基)；特別者 $R^2$ 為一苯基環其視



## 五、發明說明 (57)

情況經一或兩個選自烷基，鹵素或-OR此處R為烷基，之中的取代基所取代；特別者其中 $R^4$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，醯基，雜環基烷基，-OR<sup>5</sup>(此處 $R^5$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)，-(伸烷基)-Z或-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z其中：

Z為氰基；

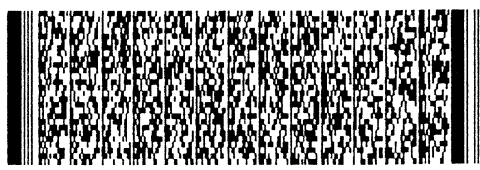
-COOR<sup>7</sup>此處 $R^7$ 為氫或烷基；

-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>此處 $R^8$ 為氫或烷基且 $R^9$ 為烷氧基或-(伸烷基)

-COOR<sup>7</sup>，或 $R^8$ 與 $R^9$ 及彼等所接氮原子一起形成一雜環；

-C(=NR<sup>10</sup>)(NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)此處 $R^{10}$ ， $R^{11}$ 與 $R^{12}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 一起為-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-此處n為2或3；且 $R^{12}$ 為氫或烷基；或

-COR<sup>13</sup>此處 $R^{13}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者其中 $R^6$ 係在6-位置且係選自氫，甲基，甲氧基，氟，氯，胺基或乙醯胺基；且 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況在2-位置經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，乙醯胺基，甲磺醯胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基乙胺基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中 $R^6$ 為氫；且 $R^2$ 為經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代之苯基環；特別者其中 $R^4$ 為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-

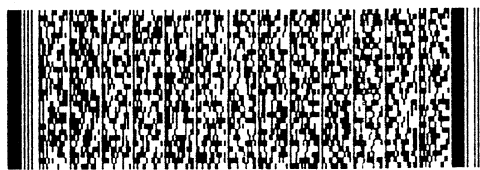


## 五、發明說明 (58)

二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基；特別者其中 $R^1$ 為2-乙醯胺基吡啶者， $R^2$ 為4-氟苯基；且 $R^4$ 為氫；亦即6-[2-乙醯胺基吡啶-4-基]-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

於彼等較佳式I化合物，其中----係介於B與 $-CR^1-$ 之間

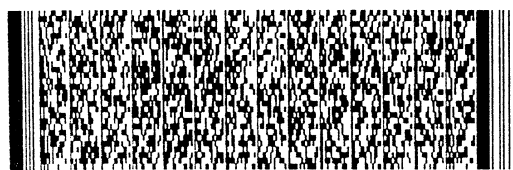
， $R^2$ 為一芳基環，為式(W)所表基，且 $R^6$ 為氫，烷基，鹵素， $-NRC(O)R''$  [此處R為氫，烷基或羥烷基且 $R''$ 為氫，烷基，環烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，雜環基或 $-S(O)_nR'$  (此處n為0至2且 $R^1$ 為烷基)]或 $-NRSO_2R''$  [此處R為氫或烷基且 $R''$ 為烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或 $-S(O)_nR'$  (此處n為0至2且 $R'$ 為烷基)]者之中，另有較佳者為其中Q為-0-；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-噻啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$  (此處R與 $R'$ 彼此獨立地為氫，烷基，雜環基烷基或雜烷基)， $-NR^aC(O)R^b$  [此處 $R^a$ 為氫或烷基且 $R^b$ 為氫，烷



## 五、發明說明 (59)

基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基，環烷基，雜環基，視情況經取代的苯基，咪唑或-S(O)<sub>n</sub>R' (此處n為0至2且R'為烷基)]，-NRSO<sub>2</sub>R" [此處R為氫或烷基且R"為烷基或-(伸烷基)-X此處X為羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，二烷胺基或-S(O)<sub>n</sub>R' (此處n為0至2且R'為烷基)]或-OR (此處R為烷基或雜烷基)；特別者其中R<sup>2</sup>為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或-OR (此處R為烷基)之中的取代基所取代；特別者其中R<sup>6</sup>為氫，甲基，甲氧基，氟或氯；且R<sup>1</sup>為4-吡啶基環其視情況在2-位置經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，乙醯胺基，甲磺醯胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基乙胺基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中R<sup>6</sup>為氫；R<sup>2</sup>為經一或兩個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代之苯基環。

一式I化合物亞組為其中R<sup>6</sup>為氫，烷基，雜烷基，雜烷基烷基，鹵素，氟基，硝基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基，-COOR<sup>14</sup>，-(伸烷基)-COOR<sup>14</sup> (此處R<sup>14</sup>為氫或烷基)，-CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> (此處R<sup>15</sup>與R<sup>16</sup>獨立地表氫或烷基，或R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>與彼等所連接的氮原子一起形成一雜環)，-S(O)<sub>n</sub>R<sup>17</sup> (此處n為0至2的整數且R<sup>17</sup>為烷基，胺基，經一取代胺基或經二取代胺基)或-OR<sup>18</sup> (此處R<sup>18</sup>為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)。於彼等化合物中，較佳者為其中----係介於B與-CR<sup>1</sup>-之間，且  為式(S)，(V)或(W)所表基；特別者



## 五、發明說明 (60)

其中 $R^2$ 為一芳基環；特別者其中  為式(S)所表基；

$R^3$ 係在7-位置；且 $R^6$ 為氫，烷基，烷氧基或鹵素基；特別者Q為 $-NR^4-$ ；特別者其中 $R^3$ 為氫，烷基，鹵素或雜烷基；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-噻啶基其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜環基， $-NRR'$ （此處R和R'彼此獨立地為氫，烷基或雜烷基），或 $-OR$ （此處R為烷基或雜烷基）；特別者其中 $R^2$ 為一芳環，較佳者為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或 $-OR$ （此處R為烷基）之中的取代基所取代；特別者其中 $R^4$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，醯基，雜環基烷基， $-OR^5$ （此處 $R^5$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基）， $-(伸烷基)-Z$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z$ 其中：

Z為氰基；

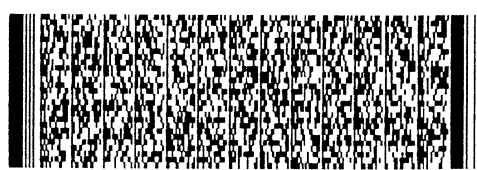
$-COOR^7$  此處 $R^7$ 為氫或烷基；

$-CONR^8R^9$  此處 $R^8$ 為氫或烷基且 $R^9$ 為烷氧基或 $-(伸烷基)$

$-COOR^7$ ，或 $R^8$ 與 $R^9$ 及彼等所接氮原子一起形成一雜環；

$-C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$  此處 $R^{10}$ ， $R^{11}$ 與 $R^{12}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處n為2或3；且 $R^{12}$ 為氫或烷基；或

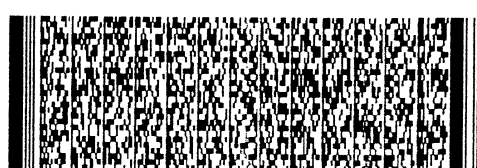
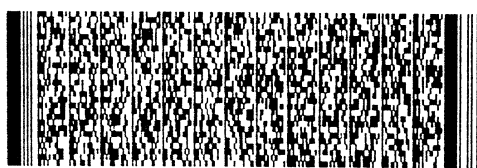
$-COR^{13}$  此處 $R^{13}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者 $R^6$ 為氫，甲基，甲氧基，氟或氯；且 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況在2-位置經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，2-



## 五、發明說明 (61)

羥基乙基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基乙胺基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中 $R^6$ 為氫； $R^2$ 為經一或兩個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代之苯基環；且 $R^3$ 為氫，甲基，氯，氟，2-羥基乙基，2-胺基乙基或2-二甲胺基乙基；特別者其中 $R^4$ 為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基； $R^2$ 為4-氟苯基； $R^3$ 為氫； $R^4$ 為甲基；亦即，3-(4-氟苯基)-1-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。

於彼等式I中 $R^6$ 為氫，烷基，雜烷基，雜環基烷基，鹵素，氰基，硝基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基， $-COOR^{14}$ ， $-(伸烷基)-COOR^{14}$ (此處 $R^{14}$ 為氫或烷基)， $-CONR^{15}R^{16}$ (此處 $R^{15}$ 與 $R^{16}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{15}$ 與 $R^{16}$ 及彼等所連接的氮原子一起形成一雜環)， $-S(O)_nR^{17}$ (此處n為0



## 五、發明說明 (62)

至2且 $R^{17}$ 為烷基，胺基，經一取代胺基或經二取代胺基)或 $-OR^{18}$ (此處 $R^{18}$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)，----係

介於B與 $-CR^1-$ 之間， $R^2$ 為一芳基環且  為式(S) 所表

基； $R^3$ 係在7-位置；且 $R^6$ 為氫，烷基，烷氧基或鹵素基之化合物中，也為較佳者為其中Q為 $-O-$ ；特別者其中 $R^3$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，雜環基烷基，鹵素， $-OR^{19}$ (此處 $R^{19}$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)， $-(伸烷基)-Z''$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z''$ 其中：

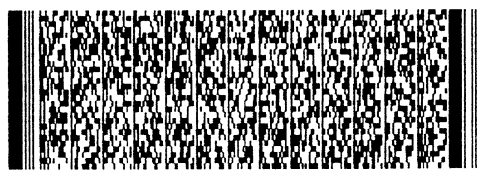
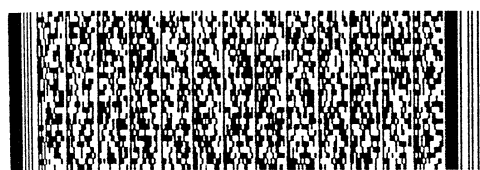
$Z''$  為氰基；

$-COOR^{24}$  此處 $R^{24}$ 為氫或烷基；

$-CONR^{25}R^{26}$  此處 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 及彼等所接氮原子一起形成一雜環；

$-C(=NR^{27})(NR^{28}R^{29})$  此處 $R^{27}$ ， $R^{28}$ 與 $R^{29}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{27}$ 與 $R^{28}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處n為2或3且 $R^{29}$ 為氫或烷基；或

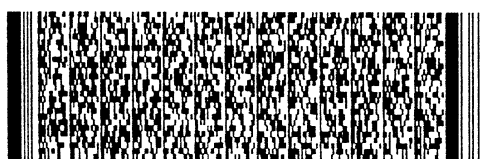
$-COR^{30}$  此處 $R^{30}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$ (此處R與R'彼此獨立地表氫，烷基或雜烷基)或 $-OR$ (此處R為烷基或雜烷基)；特別者其中 $R^2$ 為一苯基環其視情況經一或兩個選自烷基，鹵素或 $-OR$ 此處R為烷基，之中的取代基所取代；特別者其中 $R^6$ 為氫，甲基，甲氧基，



## 五、發明說明 (63)

氟或氯；且 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，2-胺基乙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中 $R^6$ 為氫；且 $R^2$ 為經一或兩個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代之苯基環；特別者其中 $R^3$ 為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基。

於彼等式I中 $R^6$ 為氫，烷基，雜烷基，雜環基烷基，鹵素，氟基，硝基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基， $-COOR^{14}$ ， $-(伸烷基)-COOR^{14}$ (此處 $R^{14}$ 為氫或烷基)， $-CONR^{15}R^{16}$ (此處 $R^{15}$ 與 $R^{16}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{15}$ 與 $R^{16}$ 及彼等所連接的氮原子一起形成一雜環)， $-S(O)_nR^{17}$ (此處 $n$ 為0至2的整數且 $R^{17}$ 為烷基，胺基，經一取代胺基或經二取代胺基)或 $-OR^{18}$ (此處 $R^{18}$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基



## 五、發明說明 (64)

)，-----係介於B與 $-CR^1-$ 之間，且  為式(S)，(V)或

(W)所表基且 $R^2$ 為芳環之化合物中，也為較佳者為其中  係式(W)所表基；且 $R^6$ 為氫，烷基或鹵素；特別者其中Q為 $-NR^4-$ ；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$ （此處R與 $R'$ 彼此獨立地為氫，烷基或雜烷基），或 $-OR$ （此處R為烷基或雜烷基）；特別者其中 $R^2$ 為一苯基環其視情況經一或兩個選自烷基，鹵素或 $-OR$ 此處R為烷基，之中的取代基所取代；特別者其中 $R^4$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，鹽基，雜環基烷基， $-OR^5$ （此處 $R^5$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基）， $-(伸烷基)-Z$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z$ 其中：

Z為氰基；

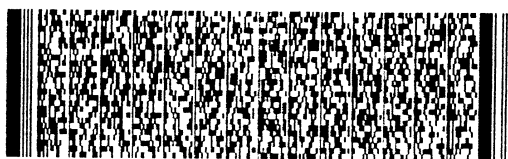
$-COOR^7$  此處 $R^7$ 為氫或烷基；

$-CONR^8R^9$  此處 $R^8$ 為氫或烷基且 $R^9$ 為烷氧基或 $-(伸烷基)$

$-COOR^7$ ，或 $R^8$ 與 $R^9$ 及彼等所接氮原子一起形成一雜環；

$-C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$  此處 $R^{10}$ ， $R^{11}$ 與 $R^{12}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處n為2或3且 $R^{12}$ 為氫或烷基；或

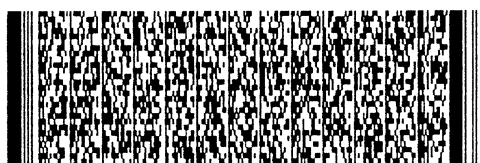
$-COR^{13}$  此處 $R^{13}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者其中 $R^6$ 為氫，甲基，甲氧基，氟或氯；且 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況經在2-位置用選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基



## 五、發明說明 (65)

乙胺基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中 $R^6$ 為氫；且 $R^2$ 為一苯基環其經一或兩個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代；特別者其中 $R^4$ 為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基； $R^2$ 為4-氟苯基；且 $R^4$ 為氫；亦即7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

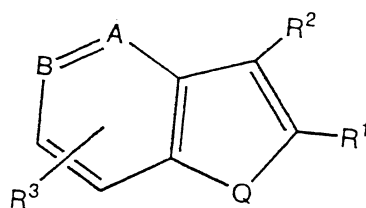
於彼等較佳式I中 $R^6$ 為氫，烷基，雜烷基，雜環基烷基，鹵素，氰基，硝基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基， $-COOR^{14}$ ， $-(伸烷基)-COOR^{14}$ （此處 $R^{14}$ 為氫或烷基）， $-CONR^{15}R^{16}$ （此處 $R^{15}$ 與 $R^{16}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{15}$ 與 $R^{16}$ 及彼等所連接氮原子一起形成一雜環）， $-S(O)_nR^{17}$ （此處n為0至2的整數且 $R^{17}$ 為烷基，胺基，經一取代胺基或經二取代胺基）或 $-OR^{18}$ （此處 $R^{18}$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基），



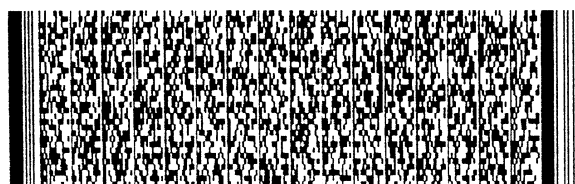
## 五、發明說明 (66)

---- 係介於B與 $-CR^1$ 之間， $R^2$ 為一芳基環且  為式(W)所表基；且 $R^6$ 為氫，烷基或鹵素之化合物中，也為較佳者為其中Q為 $-O-$ ；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-嘧啶基其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$ （此處R與R'彼此獨立地為氫，烷基或雜烷基），或 $-OR$ （此處R為烷基或雜烷基）；特別者其中 $R^2$ 為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或 $-OR$ 此處R為烷基，之中的取代基所取代；特別者其中 $R^6$ 為氫，甲基，甲氧基，氟或氯；且 $R^1$ 為一4-吡啶基環其視情況在2-位置經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基乙胺基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中 $R^6$ 為氫；且 $R^2$ 為一苯基環其經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代。

另一較佳式I化合物亞組為式(Ia)所表化合物的組合：



(Ia)



## 五、發明說明 (67)

其中：

Q 為  $-NR^4-$ ， $-O-$  或  $-S-$  其中：

$R^4$  為 氫，烷基，烯基，炔基，鹵烷基，環烷基，環烷基烷基，雜烷基，醯基，芳烷基，雜芳烷基，雜環基，雜環基烷基，雜環基羰基， $-OR^5$  (此處  $R^5$  為 氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)，

$-(伸烷基)-Z$  或

$-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z$  其中：

Z 為 氰基；

$-COOR^7$  此處  $R^7$  為 氫或烷基；

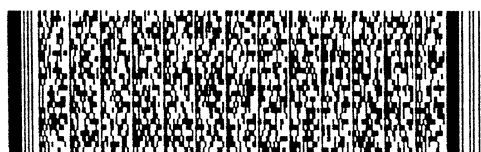
$-CONR^8R^9$  此處  $R^8$  與  $R^9$  獨立地表 氫，烷基或烷氧基，或  $R^8$  與  $R^9$  及彼等所接的氮原子一起形成一雜環；

$-C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$  此處  $R^{10}$ ， $R^{11}$  與  $R^{12}$  獨立地表 氫或烷基，或  $R^{10}$  與  $R^{11}$  一起為  $-(CH_2)_n-$  此處 n 為 2 或 3 且  $R^{12}$  為 氫或烷基；或

$-COR^{13}$  此處  $R^{13}$  為 烷基，雜烷基，雜環烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；

A 與 B 中有一者為 氫且另一者為  $-CR^6-$  其中：

$R^6$  為 氫，烷基，雜烷基，雜環基烷基，鹵素，氰基，硝基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基， $-COOR^{14}$ ， $-(伸烷基)-COOR^{14}$  (此處  $R^{14}$  為 氫或烷基)， $-CONR^{15}R^{16}$  (此處  $R^{15}$  和  $R^{16}$  獨立地表 氫或烷基，或  $R^{15}$  與  $R^{16}$  與彼等所連接的氮原子一起形成一雜環)， $-S(O)_nR^{17}$  (此處 n 為 0 至 2 之整數且  $R^{17}$  為 烷基，胺基，經一取代胺基或經二取代胺基)，或  $-OR^{18}$  (此



## 五、發明說明 (68)

處 $R^{18}$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)；

$R^1$ 為雜芳基，

$R^2$ 為芳基或雜芳基；且

$R^3$ 為氫，烷基，烯基，炔基，鹵烷基，雜烷基，環烷基，環烷基烷基，環烷硫基，芳烷基，雜芳烷基，雜環基，雜環基烷基，鹵素，氰基，硝基，胺基，經一取代胺基，經二取代胺基，醯胺基，磺醯胺基， $-OR^{19}$ (此處 $R^{19}$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)， $-COOR^{20}$ (此處 $R^{20}$ 為氫或烷基)， $-CONR^{21}R^{22}$ (此處 $R^{21}$ 與 $R^{22}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{21}$ 與 $R^{22}$ 及彼等所連接的氮一起形成一雜環)， $-S(O)_nR^{23}$ (此處 $n$ 為0至2的整數且 $R^{23}$ 為烷基，雜烷基，胺基，經一取代胺基或經二取代胺基)， $-(伸烷基)-Z''$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z''$ ，其中：

$Z''$ 為氰基；

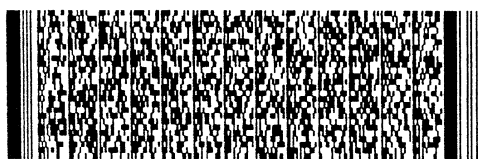
$-COOR^{24}$ 此處 $R^{24}$ 為氫或烷基；

$-CONR^{25}R^{26}$ 此處 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 及彼等所連接的氮原子一起形成一雜環；

$-C(=NR^{27})(NR^{28}R^{29})$ 此處 $R^{27}$ ， $R^{28}$ 與 $R^{29}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{27}$ 與 $R^{28}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處 $n$ 為2或3且 $R^{29}$ 為氫或烷基；或

$-COR^{30}$ 此處 $R^{30}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；及

彼等的醫藥可接受鹽，前體藥物，個別異構物，與異構物的混合物。於彼等混合物中較佳者為其中A為氫；特別者



## 五、發明說明 (69)

其中Q為 $-NR^4-$ ；特別者其中Q為 $-NR^4-$ ，特別者其中 $R^2$ 為一芳基環；特別者其中 $R^3$ 係在7-位置；且 $R^6$ 為氫，烷基或鹵素；特別者其中 $R^3$ 為氫，烷基，鹵素或雜烷基；特別者其中 $R^1$ 為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜環基， $-NRR'$ （此處R和R'彼此獨立地表氫，烷基或雜烷基），或 $-OR$ （此處R為烷基或雜烷基）；特別者其中 $R^2$ 為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或 $-OR$ （此處R為烷基）之中的取代基所取代；特別者其中 $R^4$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，醯基，雜環基烷基， $-OR^5$ （此處 $R^5$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基）， $-(伸烷基)-Z$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z$ 其中：

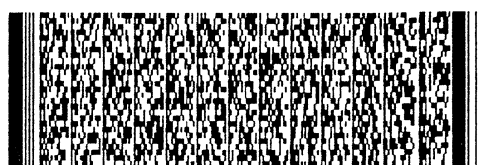
Z為氟基；

$-COOR^7$  此處 $R^7$ 為氫或烷基；

$-CONR^8R^9$  此處 $R^8$ 與 $R^9$ 獨立地表氫或烷基或 $R^8$ 與 $R^9$ 及彼等所接氮原子一起形成一雜環；

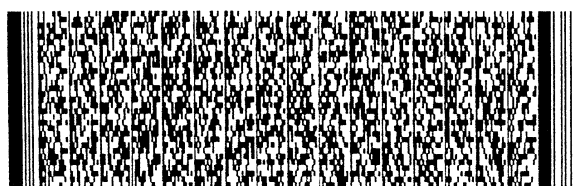
$-C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$  此處 $R^{10}$ ， $R^{11}$ 與 $R^{12}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$  此處n為2或3；且 $R^{12}$ 為氫或烷基；或

$-COR^{13}$  此處 $R^{13}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者其中 $R^6$ 為氫，甲基，氟或氯；且 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，2-胺基乙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中 $R^6$ 為氫； $R^2$ 為



## 五、發明說明 (70)

一苯基環其經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代；且 $R^3$ 為氫，甲基，氯，氟，2-羥基乙基，2-胺基乙基或2-二甲胺基乙基；特別者其中 $R^4$ 為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基；特別者其中 $R^3$ 與 $R^4$ 皆為氫； $R^1$ 為4-吡啶基；且 $R^2$ 為4-氟苯基；亦即，3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶；特別者其中 $R^3$ 為氫； $R^4$ 為甲氧基； $R^1$ 為4-吡啶基；且 $R^2$ 為4-氟苯基；亦即，3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶；特別者其中 $R^3$ 為氫； $R^4$ 為2-(嗎啉-4-基)乙氧基； $R^1$ 為4-吡啶基；且 $R^2$ 為4-氟苯基；亦即3-(4-氟苯基)-1-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶；特別者其中 $R^3$ 為氫， $R^4$ 為羥基， $R^1$ 為4-吡啶基，且 $R^2$ 為4-氟苯基；亦即3-(4-氟苯基)-1-羥基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶；特別者其中 $R^3$ 為氫， $R^4$ 為2-(六氫吡啶-1-基)乙氧



## 五、發明說明 (71)

基， $R^1$  為 4-吡啶基，且  $R^3$  為 4-氟苯基，亦即 3-(4-氟苯基)-1-(2-六氫吡啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶；特別者其中  $R^3$  為氫； $R^4$  為 2-(嗎啉-4-基)乙基； $R^1$  為 4-吡啶基；且  $R^2$  為 4-氟苯基；亦即，3-(4-氟苯基)-1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶；特別者其中  $R^3$  為氫， $R^4$  為 2-(六氫吡啶-1-基)乙基； $R^1$  為 4-吡啶基，且  $R^3$  為 4-氟苯基，亦即 3-(4-氟苯基)-1-(2-六氫吡啶-1-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。

於彼等式 Ia 中 A 為氫者之較佳化合物中，也為較佳者為其中 Q 為 -O- 或 -S-；特別者其中  $R^2$  為芳基環，且  $R^3$  係在 7-位置；特別者其中  $R^3$  為氫，烷基，環烷基，雜烷基，雜環基烷基，鹵素， $-OR^{19}$  (此處  $R^{19}$  為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)， $-(伸烷基)-Z''$  或  $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z''$  其中：

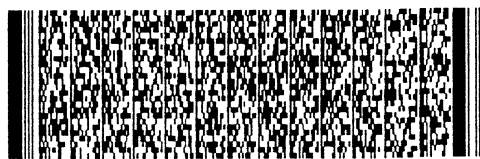
$Z''$  為氰基；

$-COOR^{24}$  此處  $R^{24}$  為氫或烷基；

$-CONR^{25}R^{26}$  此處  $R^{25}$  與  $R^{26}$  獨立地表氫或烷基或  $R^{25}$  與  $R^{26}$  及彼等所連接的氮原子一起形成一雜環；

$-C(=NR^{27})(NR^{28}R^{29})$  此處  $R^{27}$ ， $R^{28}$  與  $R^{29}$  獨立地表氫或烷基，或  $R^{27}$  與  $R^{28}$  一起為  $-(CH_2)_n-$  此處 n 為 2 或 3 且  $R^{29}$  為氫或烷基；或

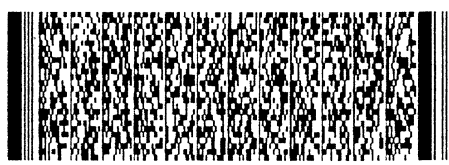
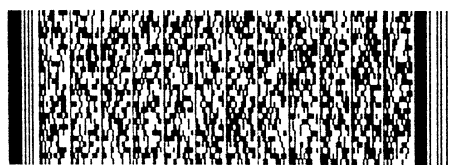
$-COR^{30}$  此處  $R^{30}$  為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者其中  $R^1$  為 4-吡啶基或 4-



## 五、發明說明 (72)

嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$ （此處R與R'彼此獨立地表氫，烷基或雜烷基），或 $-OR$ （此處R為烷基或雜烷基）；特別者其中 $R^2$ 為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或 $-OR$ （此處R為烷基）之中的取代基所取代；特別者其中 $R^6$ 為氫，甲基，氟或氯；且 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，2-胺基乙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中 $R^6$ 為氫；且 $R^2$ 為一苯基環其經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代；特別者其中 $R^3$ 為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基。

於式Ia化合物中也為較佳者為其中B為氮；特別者其中Q為 $-NR^4-$ ；特別者其中 $R^2$ 為芳基環；特別者其中 $R^3$ 係在7-位置；且 $R^6$ 為氫，烷基或鹵素；特別者其中 $R^3$ 為氫，烷基，



## 五、發明說明 (73)

鹵素或雜烷基；特別者其中， $R^1$  為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基， $-NRR'$ （此處R與R'彼此獨立地為氫，烷基或雜烷基），或 $-OR$ （此處R為烷基或雜烷基）；特別者其中 $R^2$ 為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或 $-OR$ （此處R為烷基）之中的取代基所取代；特別者其中 $R^4$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，醯基，雜環基烷基， $-OR^5$ （此處 $R^5$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基）， $-(伸烷基)-Z$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z$ 其中：

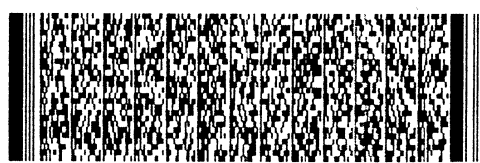
Z為氰基；

$-COOR^7$  此處 $R^7$ 為氫或烷基；

$-CONR^8R^9$  此處 $R^8$ 與 $R^9$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^8$ 與 $R^9$ 及彼等所接氮原子一起形成一雜環；

$-C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$  此處 $R^{10}$ ， $R^{11}$ 與 $R^{12}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處n為2或3；且 $R^{12}$ 為氫或烷基；或

$-COR^{13}$  此處 $R^{13}$ 為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者其中 $R^6$ 為氫，甲基，氟或氯；且 $R^1$ 為4-吡啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，2-胺基乙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中 $R^6$ 為氫； $R^2$ 為一苯基環其經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代；且 $R^3$ 為氫，甲基，氟，氯，2-羥基乙基，



## 五、發明說明 (74)

2-氨基乙基或2-二甲氨基乙基；特別者 $R^4$ 為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-氨基乙基，3-氨基丙基，2-甲氨基乙基，3-甲氨基丙基，2-二甲氨基乙基，3-二甲氨基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲氨基乙氧基，3-甲氨基丙氧基，2-二甲氨基乙氧基，3-二甲氨基-丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基。

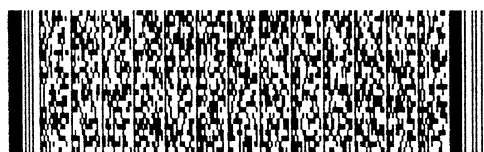
於彼等較佳式Ia中B為氮的化合物中，也為較佳者為其中Q為-O-或-S-；特別者其中 $R^2$ 為芳基環，且 $R^3$ 係在7-位置；特別者其中 $R^3$ 為氫，烷基，環烷基，雜烷基，雜環基烷基，鹵素， $-OR^{19}$ (此處 $R^{19}$ 為氫，烷基，雜烷基或雜環基烷基)， $-(伸烷基)-Z''$ 或 $-(伸烷基)-CO-(伸烷基)-Z''$ 其中：

$Z''$ 為羧基；

$-COOR^{24}$ 此處 $R^{24}$ 為氫或烷基；

$-CONR^{25}R^{26}$ 此處 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{25}$ 與 $R^{26}$ 及彼等所連接的氮原子一起形成一雜環；

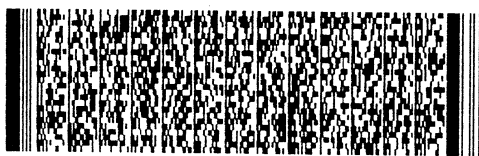
$-C(=NR^{27})(NR^{28}R^{29})$ 此處 $R^{27}$ ， $R^{28}$ 與 $R^{29}$ 獨立地表氫或烷基，或 $R^{27}$ 與 $R^{28}$ 一起為 $-(CH_2)_n-$ 此處n為2或3且 $R^{29}$ 為氫或烷基；或



## 五、發明說明 (75)

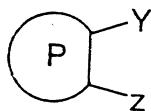
-COR<sup>30</sup> 此處R<sup>30</sup>為烷基，雜烷基，雜環基烷基，芳基，芳烷基，雜芳基或雜芳烷基；特別者其中R<sup>1</sup>為4-吡啶基或4-嘧啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：雜烷基，-NRR'（此處R與R'彼此獨立地為氫，烷基或雜烷基），或-OR（此處R為烷基或雜烷基）；特別者其中R<sup>2</sup>為一苯基環其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或-OR（此處R為烷基）之中的取代基所取代；特別者R<sup>6</sup>為氫，甲基，氟或氯；且R<sup>1</sup>為4-吡啶基環其視情況經選自下列之中的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，2-羥基乙基，2-羥基乙胺基，2-胺基乙基，2-二甲胺基乙基，甲氧基，2-羥基乙氧基或2-二甲胺基乙氧基；特別者其中R<sup>6</sup>為氫；且R<sup>2</sup>為一苯基環其經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基之中的取代基所取代；特別者其中R<sup>3</sup>為氫，甲基，乙基，2-羥基乙基，3-羥基丙基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，2-甲胺基乙基，3-甲胺基丙基，2-二甲胺基乙基，3-二甲胺基丙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)，羥基，甲氧基，2-羥基乙氧基，3-羥基丙氧基，2-甲胺基乙氧基，3-甲胺基丙氧基，2-二甲胺基乙氧基，3-二甲胺基丙氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基。

本發明化合物係用下述方法製造的，其包括



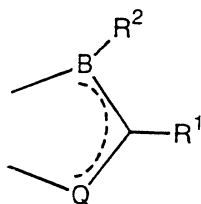
## 五、發明說明 (76)

a) 將通式II化合物環化

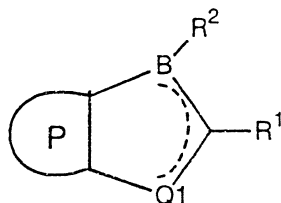


II

其中  為上文所定義的基且Y與Z皆為可轉化成下示基的基



且 $R^1$ ， $R^2$ ，-----，B和Q皆為上文所述者，或

b) 將取代基R及/或 $R^4$ 導到式Ib化合物內

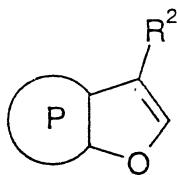
Ib

其中  ，-----， $R^1$ ， $R^2$ 和B皆為上文所述者，且 $R^1$

為-CH或-NH或

c) 將取代基 $R^1$ 導到式IIa化合物內

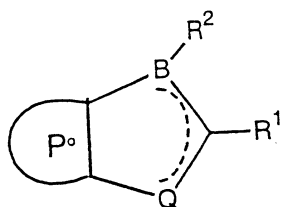
## 五、發明說明 (77)



IIa

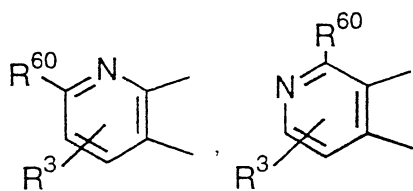
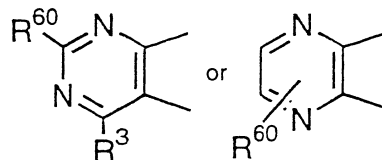
其中  與  $R^2$  皆為上文所述者，或

d) 將式Id化合物



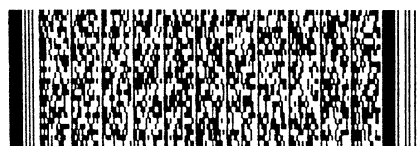
Id

其中  $P^\circ$  表式  $(S^\circ)$ ， $(T^\circ)$ ， $(V^\circ)$  或  $(W^\circ)$  所表基；

 $(S^\circ)$  $(T^\circ)$  $(V^\circ)$  $(W^\circ)$ 

其中  $R^{60}$  為氯或溴且  $R^3$  為上文所述者；

轉化成式I化合物中  $R^6$  為烷氧基，經一取代或經二取代  
胺基，氰基或烷基，或



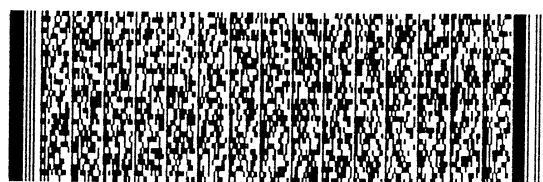
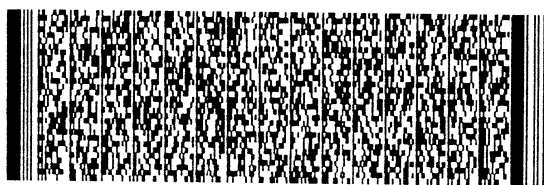
## 五、發明說明 (78)

(e) 為了製造載有一酸性及/或鹼性取代基的式I化合物之治療上可接受鹽，將彼等式I化合物轉化成彼等鹽。

本發明化合物可用下面所示反應程序所述方法製得。

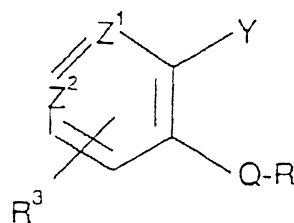
製備這些化合物所用的起始物和藥劑皆為可得自商業供給商例如Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemie, 或Lancaster (Windham, NH, USA) 或為可用諸於此技者所知方法依參考文獻例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition), 和Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) 中所列程序製得者。這些流程僅用以示範說明可合成本發明化合物的某些方法，對於這些流程可給予各種改變且可提供參考本發明揭示的諸於此技者作為參考。

反應的起始物和中間體於需要時可用習用技術，包括但不限於過濾，蒸餾，結晶，層析術，等予以分離純化。彼等物質可用習用手段予以鑑定，包括物理常數與光譜數據。



## 五、發明說明 (79)

具下列式(I Ib)和(I Ic)的起始物皆為新穎者：式(I Ib)化合物：



(I Ib)

其中，

$Z^1$  與  $Z^2$  中有一者為氮且另一者為  $-CR^6-$  其中  $R^6$  為氫，烷基，或烷氧基；或  $Z^1$  與  $Z^2$  兩者皆為氮使得：

(a) 當  $Z^1$  或  $Z^2$  為氮且另一者為  $-CR^6-$  時，則：

(i) 當 Y 為鹵素時，則  $-Q-R$  為  $-NR-C(R^1)=CH(R^2)$  或  $-N=C(CH_3)(R^1)$ ；

(ii) 當 Y 為  $-C(R^2)=C(R^1)OX$  (此處 X 為  $p-CH_3C_6H_4SO_2$ ， $CH_3SO_2-$ ，或  $CF_3SO_2-$ )，則  $-Q-R$  為氨基或胺基；

且

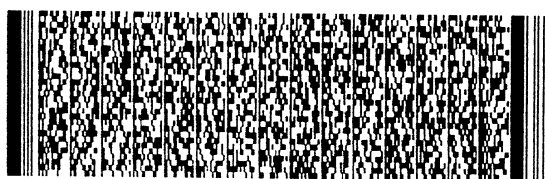
(iii) 當 Y 為  $-C(O)R^2$  時，則  $-Q-R$  為  $-NHC(O)R^1$ ， $-OCH_2CO_2R$ ，或  $-SCH_2R^1$ ，此處

R 為烷基；

$R^1$  為雜芳基；且

$R^2$  為芳基或雜芳基；及

(b) 當  $Z^1$  與  $Z^2$  兩者皆為氮時，則：



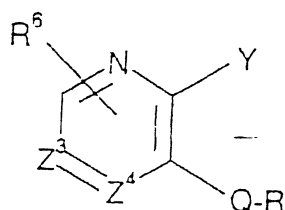
## 五、發明說明 (80)

Y 為鹵素且  $-Q-R$  為  $-NH-C(R^1)=CH(R^2)$  此處  $R^1$  與  $R^2$  皆為上文所定義者，且

$R^3$  為氫，烷基，鹵素或烷氧基。

於式(I Ib)化合物中較佳者為其中  $Z^1$  為氮且  $Z^2$  為  $-CH-$ ；且  $-Q-R$  為  $-NH-C(R^1)=CH(R^2)$ ， $-N=C(CH_3)(R^1)$ ；硝基，胺基，或  $NHC(O)R^1$  者，特別者為其中  $R^1$  係經視需要取代之4-吡啶基，且  $R^2$  為視需要經取代的苯基者。

式(I Ic)化合物



(I Ic)

其中：

$Z^3$  與  $Z^4$  中有一者為氮且另一者為  $-CR^3-$ ，其中  $R^3$  為氫，烷基，或烷氧基使得：

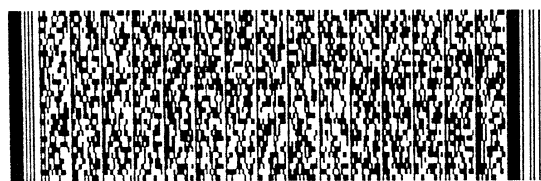
(a) 當 Y 為氮時， $-Q-R$  為  $-NH-N=C(R^1)CH_2(R^2)$ ；且

(b) 當 Y 為  $-C(O)R^2$  時，則  $-Q-R$  為  $-OCH_2CO_2R$  或  $-SCH_2R^1$  此處 R 為烷基；

$R^1$  為雜芳基；且

$R^2$  為芳基或雜芳基；且

$R^6$  為氫，烷基，鹵素或烷氧基。



## 五、發明說明 (81)

於式(IIc)化合物中較佳者為 $Z^4$ 係氮；且Y為氫者；特別者其中 $R^1$ 為視需要經取代的4-吡啶基，且 $R^2$ 為視需要經取代的苯基者。

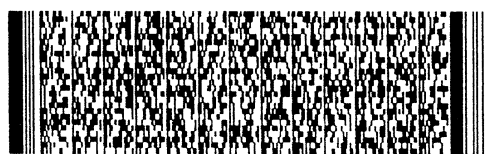
流程A-M說明合成式(I)化合物之方法。

## 流程A

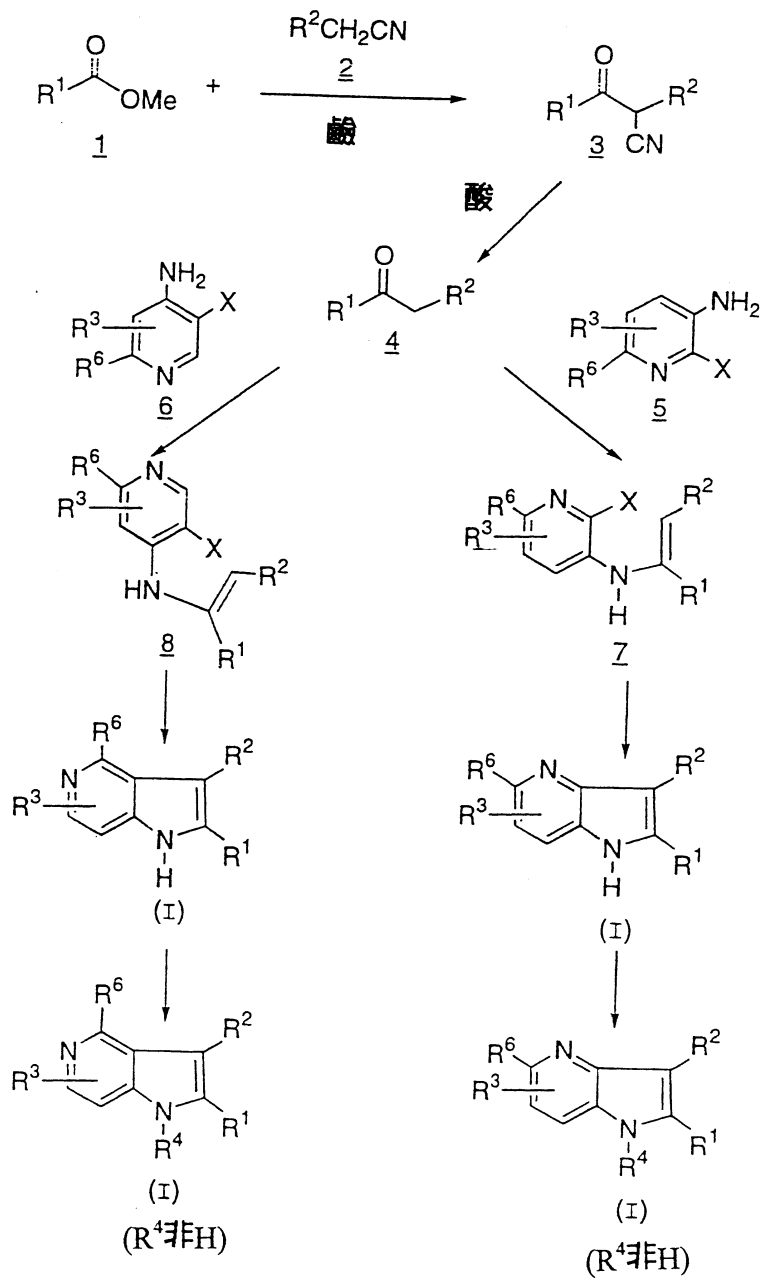
式(I)化合物中-----係介於B與 $-CR^1-$ 之間，Q為 $-NR^4-$ ，



為式(S)或(T)基且其它基皆為"發明概述"中所定義者，可依下文所述而製得。



五、發明說明 (82)



## 五、發明說明 (83)

式1酯與式2乙腈衍生物在適當鹼例如乙氧化鈉或第三丁氧化鉀存在中，於其個別醇作為溶劑之內的反應可得式3  $\beta$ -酮基-乙腈中間體(參看，Ivan Lantos, I. et al. J. Org. Chem. 53, 4223-4227 (1988))。另外，該反應可在二異丙胺化鋰或六甲基二矽烷胺化鋰存在中於四氫呋喃內進行。

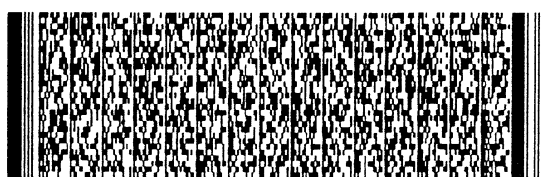
通常，式1化合物係市面上可得者或可用技藝中已知的方法製得者。例如，異菸鹼酸甲酯係市面上可得者。其它係可用適當起始物例如2-氯吡啶-4-羧酸，3-或4-喹啉甲酸，2-吡啶甲酸，4-甲基-5-嘧啶甲酸，4-嘧啶甲酸，2-吡啶甲酸在標準酯化反應條件下製得。

式2化合物例如2-苯乙腈，4-氟苯乙腈，吡啶乙腈等皆為市面上可得者。

3中氯基在適當的含水酸例如氫溴酸內之水解和脫羧基化可得式4酮。另外，式4化合物可經由用式 $R^1COO^-Na^+$ 酸鈉鹽與式 $R^2CH_2MgX$ (此處X為鹵素基)格任亞藥劑反應而直接製得。

4與式5 3-胺基吡啶或式6 4-胺基吡啶其中X為鹵素基(如氯，溴或碘)的縮合反應分別得到式7或8烯胺。該縮合反應係在催化量的酸例如對-甲苯磺酸存在中於芳烴例如甲苯或二甲苯溶劑內進行。

式5化合物為市售者或可依技藝中熟知的方法製得者。例如，3-胺基-2-氯吡啶係市面上可得者。3-胺基-2-氯-6-溴吡啶與3-胺基-2-溴-6-甲氧基吡啶可依Proudfoot,



## 五、發明說明 (84)

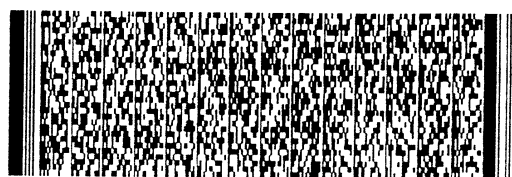
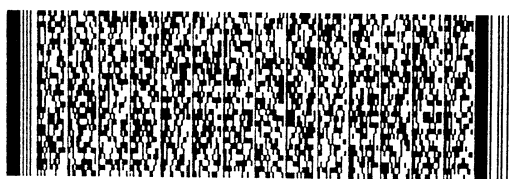
J. R., et al., J. Med. Chem., 38 (24), 4830 (1995) 中所述程序製得。3-胺基-2,6-二氯-4-甲基吡啶可依照 Grozinger, K. G., et al., J. Heterocycl. Chem., 32(1), 259, (1995) 中所述程序製得。3-胺基-2,5-二氯吡啶可經由先將5-氯-3-硝基-2-吡啶酮依J. Heterocycl. Chem., 31(1), 73, (1994) 中所述轉化成2,5-二氯-3-硝基吡啶，接著依Berrie et al., J. Chem. Soc., 2042 (1952) 中所述將硝基還原而製成。

式6化合物例如4-胺基-3-氯吡啶與4-胺基-3-氯-6-甲基吡啶可分別依Sugasawa, T., et al. J. Am. Chem. Soc., 4842-4851 (1978) 和Turner J. A., J. Org. Chem., 48, 3401-3408 (1983) 中所述程序製得。4-胺基-3-氯-6-甲氧基吡啶可依Nesnow, H., J. Heterocycl. Chem., 12, 941, (1975) 中所述程序製得。

烯胺7或8的環化分別製得式(I) 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶或1H-吡咯并[3,2-c]吡啶。該環化反應係在鈀(II)觸媒例如二氯雙(三苯膦)鈀(II)存在中於第三胺例如DABCO<sup>TM</sup>存在中及於惰性有機溶劑例如二甲基甲醯胺內進行的(參看 Chen, C. et al. J. Org. Chem., 62, 2676-2677 (1997) 和Sakamoto, T. et al. Synthesis, 215 (1990))。

於需要時，可將式(I)化合物轉化成其它式(I)化合物。例如，

(i) 式(I)中R<sup>4</sup>為氫的1H-吡咯并[3,2-b]吡啶或1H-吡咯



## 五、發明說明 (85)

并[3, 2-c]吡啶可經由與烷化劑 $R^4Y$ 此處 $Y$ 為脫離基(例如鹵素, 甲烷磺醯基, 甲苯磺酸基, 等)在烷基化條件下反應或與醯化劑 $R^4COL$ 此處 $L$ 為脫離基例如鹵素基(較佳者為氯)在醯基化反應條件下反應而轉化成其對應的式(I)中 $R^4$ 不為氫的化合物。該反應係在強鹼例如氫化鈉存在中且在非質子性有機溶劑例如四氫呋喃, 二甲基甲醯胺, 等之內進行的。

(ii) 式(I) 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶可用鄰鋰化程序在7-位置( $R^3=7$ -位置)上取代。例如, 用鄰位導向性保護基如三甲矽烷基乙氧甲基(SEM), 第三-丁氧羰基或N-第三丁基胺甲醯基保護N1氮, 接著用強鹼例如二異丙胺化鋰, 2, 2, 6, 6-四甲基六氫吡啶鋰, 正丁鋰或第三丁鋰, 於四氫呋喃或乙醚內予以鋰化可在吡咯并[3, 2-b]吡啶/吡咯并[3, 2-c]吡啶環的7-位置上鋰化。用親電子劑例如二硫化烷基, 碘, 二甲基甲醯胺, 二氧化碳處理該7-鋰基物種可得在7-位置分別有碘基, 甲醯基或羧基取代基之對應式(I) 吡咯并[3, 2-b]吡啶/吡咯并[3, 2-c]吡啶(參看Gharpure, M. et al., Synthesis, 12, 1079-82 (1991))。

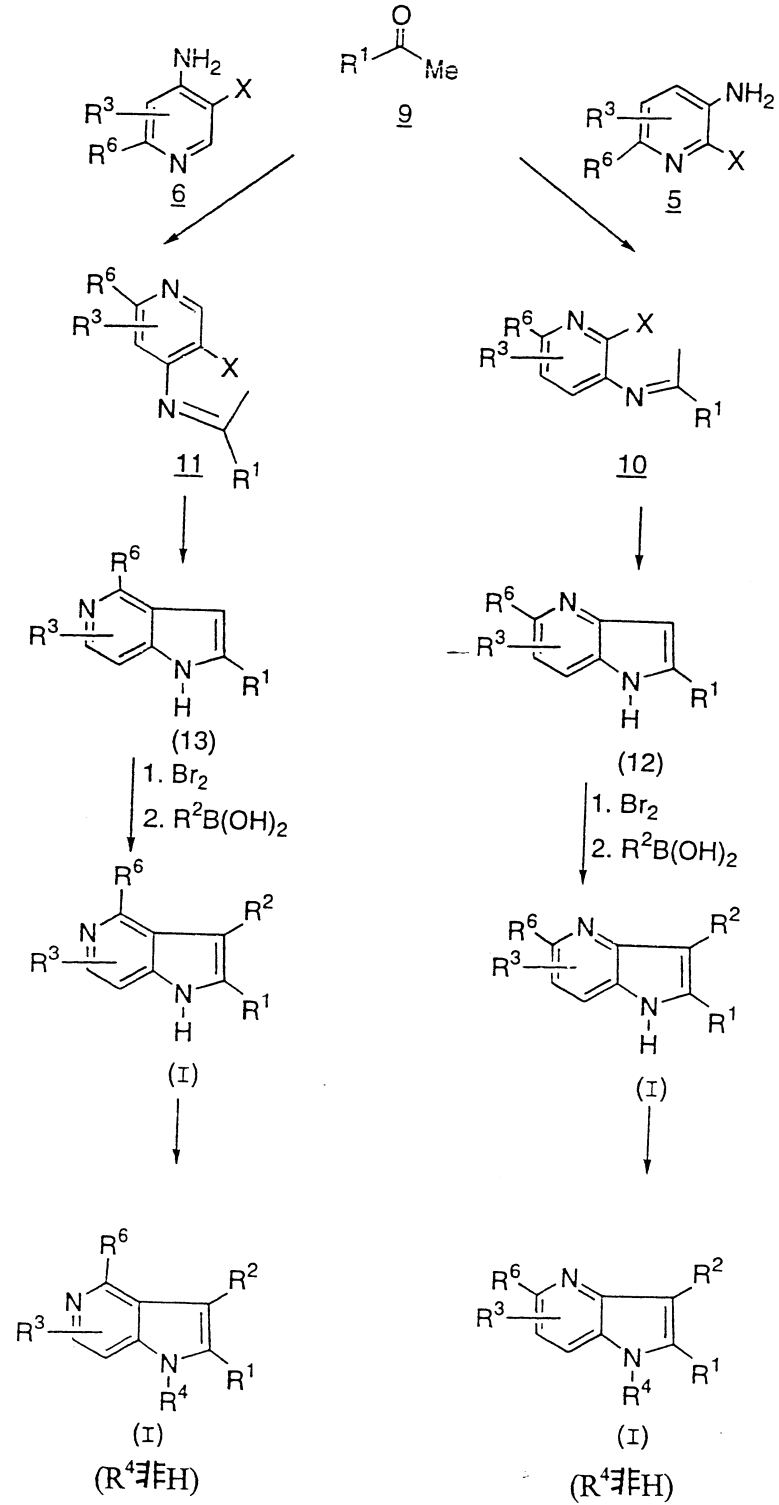
## 流程B

流程B說明合成式(I)中-----係介於B與 $-CR^1$ 之間,  $Q$ 為

$-NR^4-$ ,  為式(S)或(T)基且其它基皆為"發明概述"中所定義的化合物之另一方法。



五、發明說明 (86)



## 五、發明說明 (87)

式9化合物與式5 3-胺基吡啶或式6 4-胺基吡啶其中X為鹵素基(如氯, 溴或碘)者進行縮合得到式10或11烯胺, 其再經環化而分別得到1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶12或1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶13, 其係依上文流程A中所述而進行的。該縮合反應係在適當鹼例如氫化鈉存在中及在無質子性溶劑如四氫呋喃或二甲基甲醯胺內進行的。

12與13用溴在二甲基甲醯胺內溴化得到對應的3-溴基衍生物, 其在用式 $R^2B(OH)_2$ 硼酸(此處 $R^2$ 係在"發明概述"中定義者)於Suzuki偶合條件下處理(參看, Miyamura, N., Chem. Commun., 866, (1979))而分別得到式(I) 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶。

式(I)中 $R^3$ ,  $R^4$ 和 $R^6$ 皆為氫的1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶於需要時, 可依上文流程A中與所述程序轉化成式(I)中 $R^3$ ,  $R^4$ 和 $R^6$ 非為氫 $\Sigma$ 對應1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶。

## 流程C

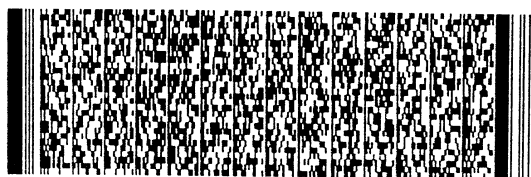
流程B說明合成式(I)中-----係介於B與 $-CR^1$ 之間, Q為

$-NR^4-$ ,

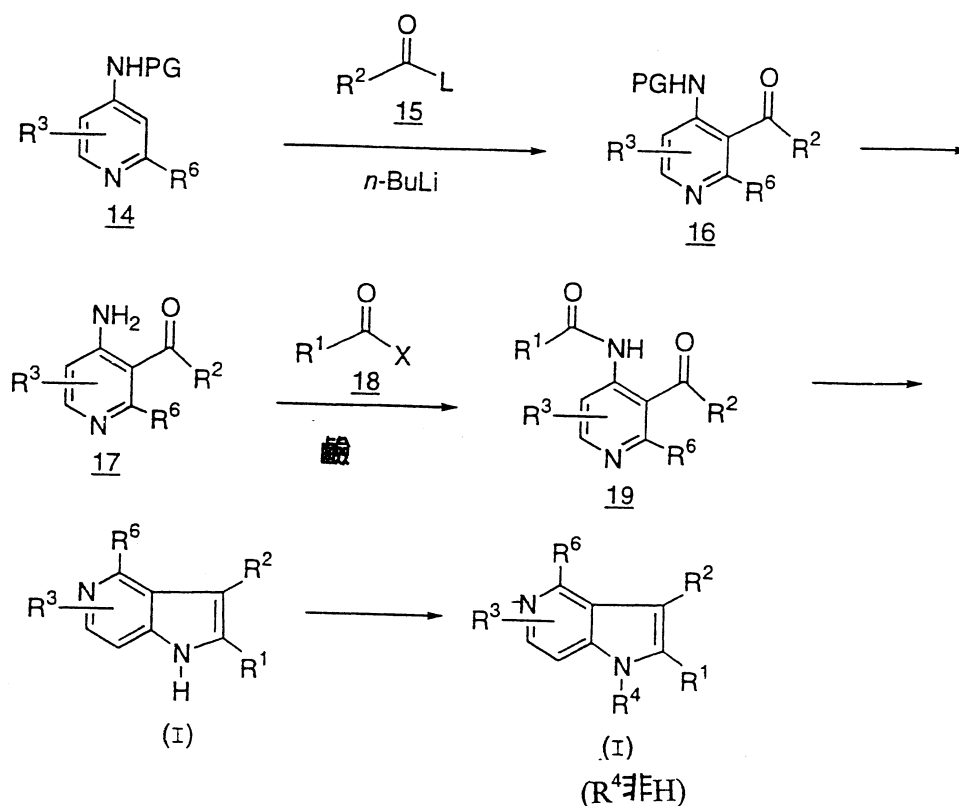


為式(T)基且其它基皆為"發明概述"中

所定義的化合物之另一方法。



## 五、發明說明 (88)



式14中PG為鄰位-導向胺基保護基例如第三丁氧羰基，三甲基乙醯基或苯甲醯基，較佳者三甲基乙醯基，之4-胺基吡啶，與式15中L為脫離基[如，烷氧基(較佳者甲氧基或乙氧基)，二烷胺基，鹵素(較佳者為氯)，或較佳者N,0-二甲基羥胺基]的化合物在醯化條件下反應而得式16 3-醯基-4-胺基吡啶衍生物。該反應係在強鹼如正丁鋰，於非質子性極性有機溶劑例如乙醚，四氫呋喃，等之內進行的(參看，Sugasawa, T. et al. J. Am. Chem. Soc. 4842-4851 (1978))。4-胺基吡啶係市面上可得者。



## 五、發明說明 (89)

將胺基脫保護，接著用式18鹽基鹵化物在非親核性鹼（如三乙胺，吡啶和類似者）存在中處理所得4-胺基吡啶17而得式19 4-鹽胺基-3-鹽基吡啶。該脫保護基反應係在酸性水解反應條件下進行的。適當的酸為無機酸例如鹽酸。

式18中X為氯的化合物可用適當的起始物例如2-氯吡啶-4-甲酸，3-或4-喹啉甲酸，2-吡啶甲酸，4-甲基-5-嘧啶甲酸，4-嘧啶甲酸，2-吡啶甲酸，經由用氯化劑例如亞磺酰氯，草酰氯，等予以處理而製得。

4-鹽胺基-3-鹽基吡啶19係依Furstner, A. et al., J. Org. Chem., 59, 5215-5229, (1994)中所述程序轉化到式(I) 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶( $R^4$ 為氫)。

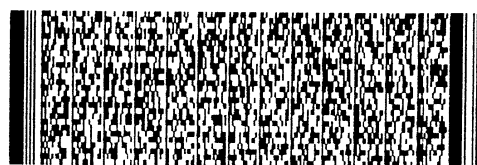
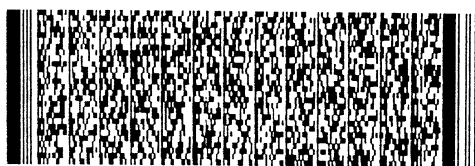
式(I)中 $R^4$ 為氫的化合物可依上文的流程A中所述轉化成式(I)中 $R^4$ 非為氫的其它化合物。

## 流程D

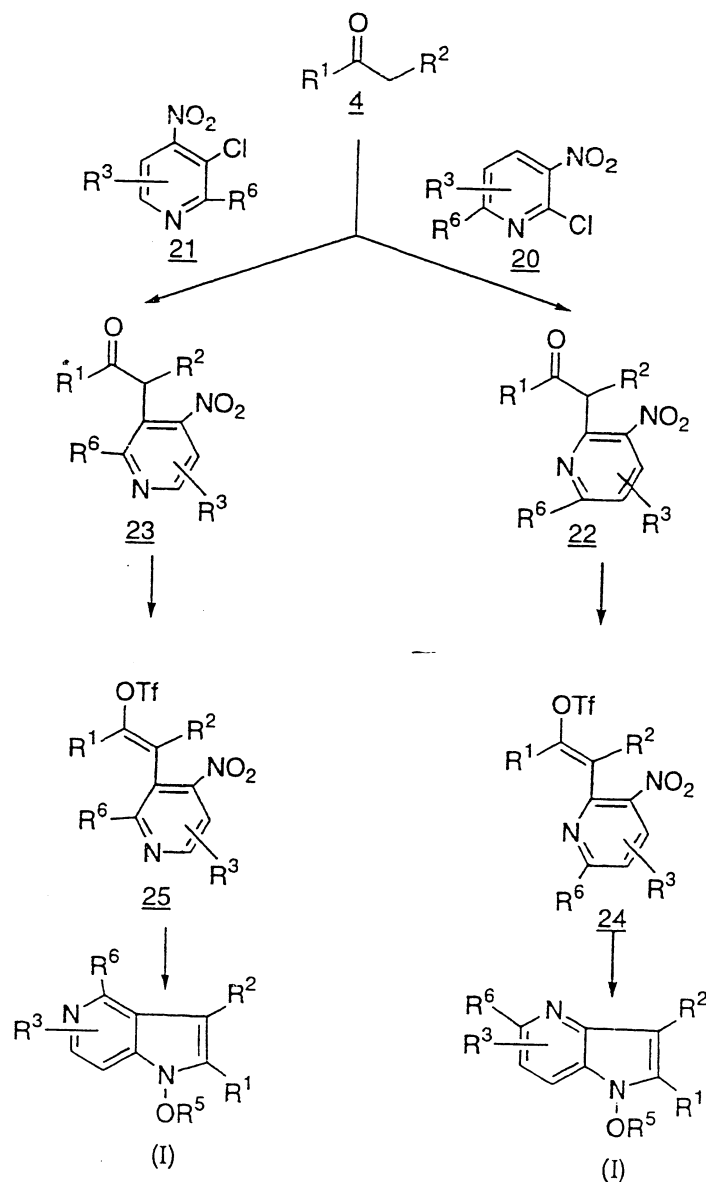
式(I)中-----係介於B與 $-CR^1$ 之間，Q為 $-NOR^5-$ ，



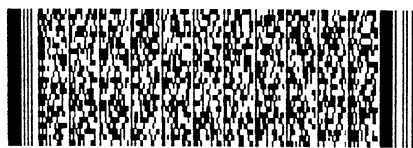
為式(S)或(T)基且其它基為"發明概述"中所定義者之化合物係依下文所述製備者。



## 五、發明說明 (90)



式4酮與2-氯-3-硝基吡啶20或3-氯-4-硝基吡啶21在親核取代反應條件下的反應分別得到式22  $\alpha$ -(3-硝基-2-吡啶基)酮或式23  $\alpha$ -(4-硝基-3-吡啶基)酮。該反應係在強非親核性鹼例如氫化鈉在非質子性有機溶劑例如二甲基甲



## 五、發明說明 (91)

鹽胺，等之內進行的。

式20與21化合物係市面上可得者或彼等為可用技藝中已知的方法製得者。例如，2-氯-3-硝基吡啶，3-氯-4-硝基吡啶，2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶，2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶皆為市面上可得者。又如2,5-二氯-3-硝基吡啶，2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶與3-氯-4-硝基-2,6-二甲基吡啶可分別依Berrie et al., J. Chem. Soc., 2042, (1952), Wai, J. S., et al., J. Med. Chem., 36(2), 249, (1993), 和Markley, E. J. Med. Chem., 16, 297, (1973)中所述程序製備而得。

將22或23轉化成對應的三氟甲烷磺酸酯衍生物24或25，接著進行硝基還原與同時環化可分別得到1-羥基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶或1-羥基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(I) ( $R^5=H$ )。該三氟甲烷磺酸酯反應係經由用22或23與三氟甲烷磺酸酐在非親核性鹼例如三乙胺，吡啶，較佳者吡啶之存在中反應而進行的。適當的溶劑為鹵化烴例如二氯甲烷，氯仿，等。該還原性環化反應係用氯化錫(II)二水合物或氯化錫(III)在溶劑例如乙醇或乙酸乙酯內進行的或其亦可在標準氫解反應條件下進行。

另外，1-羥基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶與1-羥基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(I)可分別用22或23在相同的環化反應條件下，不必經過三氟甲烷磺酸酯中間體而直接製成。

式(I)中 $R^5$ 為氫的化合物可經由與烷基化劑 $R^5Y$ 依上文流程A中所述反應而轉化成式(I)中 $R^5$ 不為氫的對應化合物。

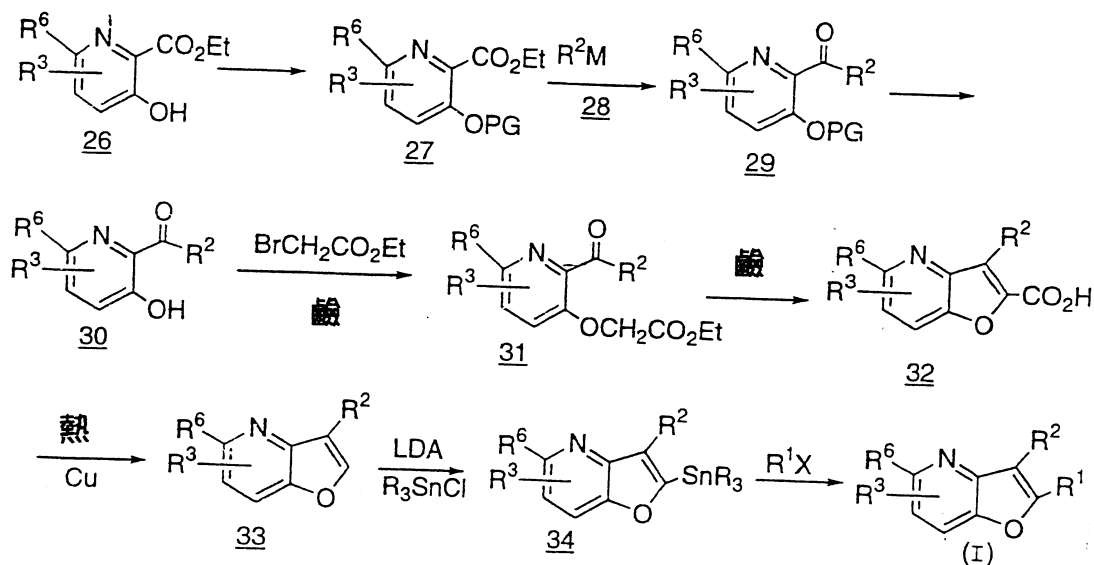


## 五、發明說明 (92)

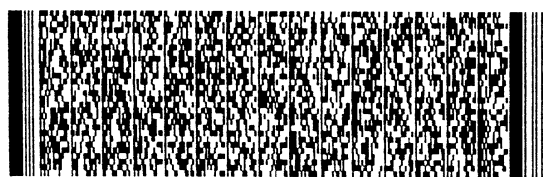
## 流程E

式(I)中-----係介於B與 $-CR^1-$ 之間，Q為 $-O-$ ，

為式(S)基且其它基皆為"發明概述"中所定義之化合物可依下面所述製得。



將式26 3-羥基2-吡啶甲酸乙酯所含羥基用適當的保護基(例如第三丁基二甲基矽烷基，等)予以保護接著用有機金屬劑例如有機鋰或式28格任亞劑在親核取代反應條件下處理可得式29 2-酮基吡啶。該與有機金屬劑的反應係在惰性有機溶劑例如乙醚或四氫吡喃，較佳者乙醚中進行的。3-羥基吡啶-2-甲酸係由市售3-羥基吡啶甲酸以技藝中熟知方法製得。



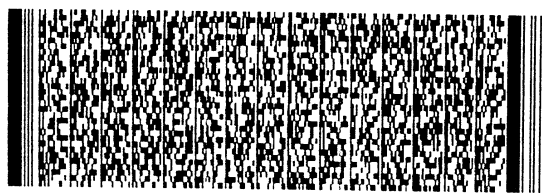
## 五、發明說明 (93)

將式29中的O-保護基脫除即得式30 2-酮基-3-羥基吡啶。脫保護基所用反應條件決定於保護基的本質。例如，若用到第三丁基二甲基矽烷基時，則其係用氟化四丁銨在含醚溶劑例如四氫呋喃內脫除掉。對於其它適當O-保護基可參看T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," Wiley, New York (1991)和J. F. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry," Plenum Press, London (1973)。

30與溴乙酸乙酯在非親核性鹼例如氫化鈉存在中於適當有機溶劑例如四氫呋喃內反應即得式31化合物。用鹼例如乙氧化鈉在乙醇中處理31，接著將所得式32 2-羧基呋喃并[3,2-b]吡啶熱解即得式33呋喃并[3,2-b]吡啶(參看，Shiotani, S., and Moriata, H. J. Heterocyclic Chem., 23, 665 (1986))。

用鹼例如二異丙基胺化鋰或正丁鋰將33鄰位鋰位，接著用一有機錫劑例如氯化三丁錫予以處理得到34。將34與式 $R^1X$ (此處X為氯，溴或碘)有機鹵化物偶合即得式(I)呋喃并[3,2-b]吡啶。該反應係在Pd(II)觸媒例如二氯雙(三苯基膦)鉀(II)存在中於惰性有機溶劑例如二甲基甲醯胺或二甲苯內進行的。

用4-羥基菸鹼酸乙酯(參看，Bojarska-Dahlig, Nantka-Namirski, Roczn. Chem., 29, (1955))取代3-羥基-2-吡啶甲酸乙酯26且依上示流程E中所述進行而得式(I)呋喃并[3,2-b]吡啶。



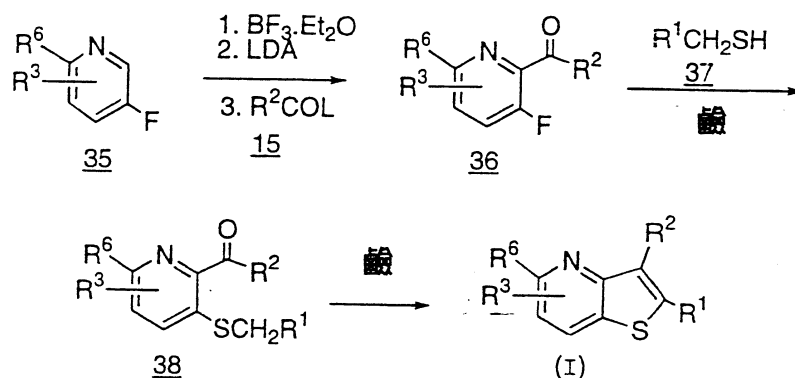
## 五、發明說明 (94)

## 流程F

式(I)中-----係介於B與 $-CR^1$ 之間，Q為 $-S-$ ，

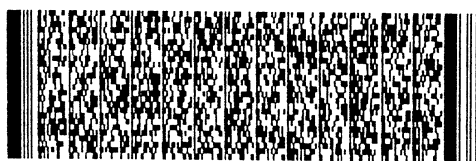


為式(S)基且其它基皆為"發明概述"中所定義之化合物係依下面所述製備的。



用式35 3-氟吡啶與式15中L為脫離基[如，烷氧基(較佳者甲氧基或乙氧基)，二烷胺基，鹵素(較佳者氯)，或較佳者N, O-二甲基羥胺基]的化合物在醯基化條件下反應得到式36的2-醯基-3-氟吡啶。該反應係在路以士酸例如三氟化硼與強鹼例如二異丙基胺化鋰存在中且於非質子性極性有機溶劑如乙醚，四氫呋喃，等之內進行的(參看，Kessar, S.V. et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 570 (1991)和Vedejs, E. and Chen, X. J. Am. Chem. Soc. 118, 1809-1810 (1996))。

將36中的氟基以式37的硫醇劑予以親核性取代得到式38化合物。該反應係在鹼例如氫化鈉存在中於適當溶劑例如



## 五、發明說明 (95)

四氫呋喃內進行的。硫醇劑例如(4-吡啶基)甲硫醇可經由 Barnes, J. H., J. Med. Chem., 23(3), 211, (1988) 中所述程序製得。

將38環化成式(I) 噻吩并[3,2-b]吡啶的反應係在醇系溶劑如乙醇內於鹼如乙氧化鈉存在中將38加熱而達成的。

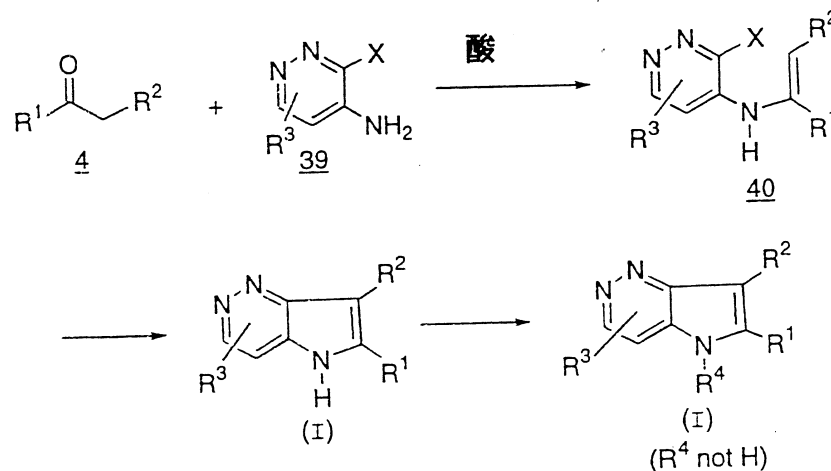
用4-氟吡啶取代3-氟吡啶35且依Marsais, F., et al., J. Heterocycl. Chem., 25(1), 81 (1988) 中的程序進行可得3-醯基-4-氟吡啶，其可再依上文程序F中所述進行而轉化成式(I) 噻吩并[3,2-c]吡啶。

程序G

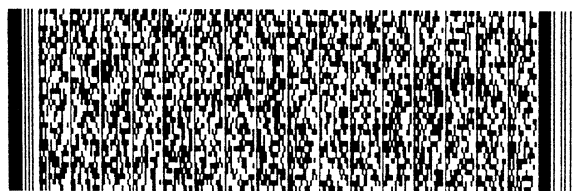
式(I) 中-----係介於B與- $CR^1$ 之間，Q為- $NR^4$ -，



為式(U)基且其它基皆為"發明概述"中所定義者可依下面所述製得。



式4 酮與式39 中X為鹵素基(如，氯，溴或碘)的4-胺基吡



## 五、發明說明 (96)

吡縮合得到式40 烯胺。該縮合反應係在催化量的酸例如對- 甲苯磺酸或路以士酸例如氯化鋁之存在中於芳烴溶劑如 甲苯或二甲苯之內進行的。然後依上文流程A 中所述進行 而將化合物40 轉化成式(I)5H-吡咯并[3,2-c] 嗒吡。

式39 化合物可用技藝中熟知的方法製得。例如，可用市 售4,5-二氯嗒吡-3-酮經由先用胼在Yakugaku Zasshi, 85, 344 (1965) 中所述反應條件下處理而轉化成4-氯-5- 胼基嗒吡-3-酮。用硫酸銅或氧化銀在水性介質中脫除胼 基而得4-氯嗒吡-3-酮，其再依Klinge, D.E., Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas, 93(8), 236-239, (1974) 中所述程序轉化成4-胺基-3-氯嗒吡。

## 流程H

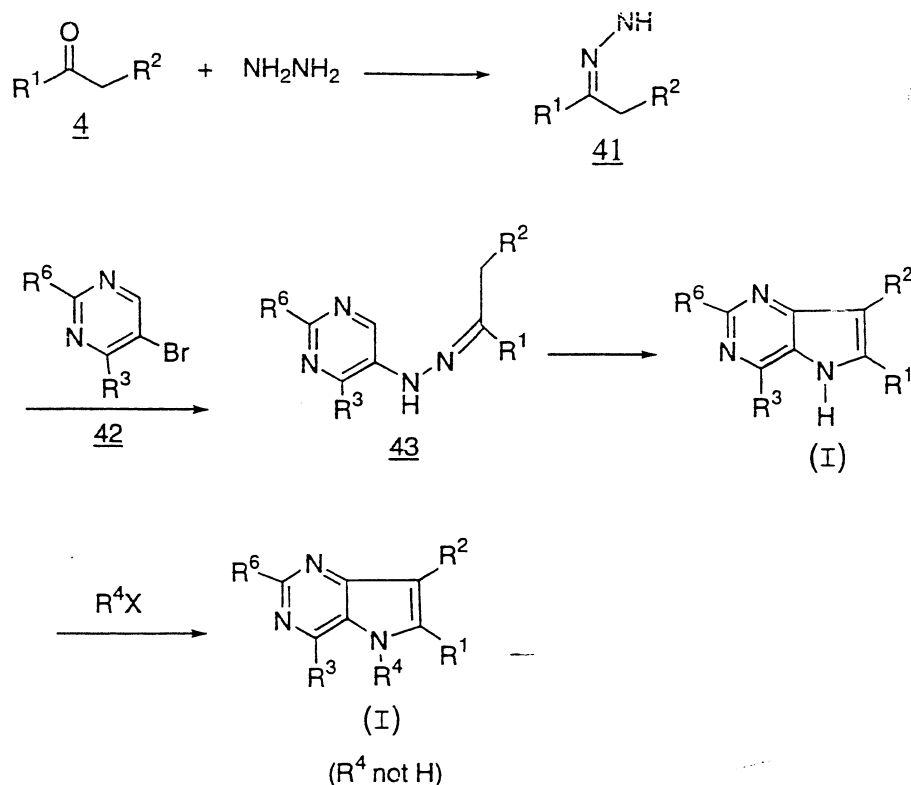
式(I) 中----- 係介於B 與 $-CR^1-$  之間，Q 為 $-NR^4-$ ，



為式(V) 基且其它基皆為"發明概述" 中所定義者之化合物 可用下面所述製得。



## 五、發明說明 (97)

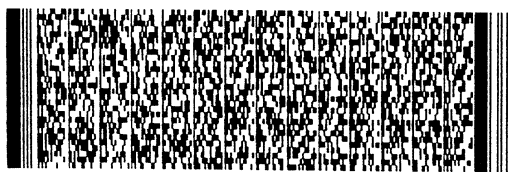


式4化合物與肼縮合得到式41腙。該反應係在催化量的酸如對-甲苯磺酸存在中於醇系溶劑例如乙醇之內進行的。41與式42嘓啶反應得到式43化合物，其經由將43在高沸溶劑如二乙二醇中加熱而轉化成式(I) 5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶。

式(I)中R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>與R<sup>6</sup>皆為氫的5H-吡咯并-[3,2-d]嘓啶可於需要時，依上文流程A中所述程序轉化成式(I)中R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>非為氫的對應5H-吡咯并-[3,2-d]嘓啶。

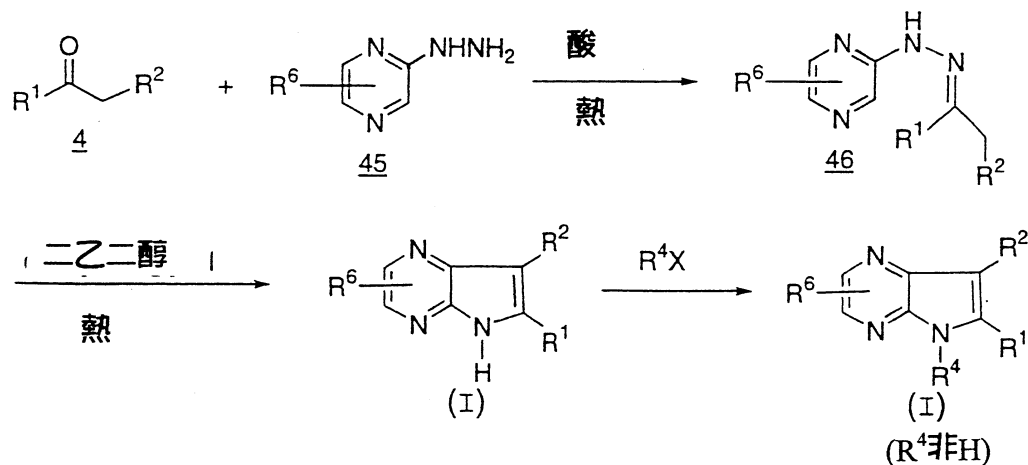
流程I

式(I)中-----係介於B與-CR<sup>1</sup>-之間，Q為-NR<sup>4</sup>-，



## 五、發明說明 (98)

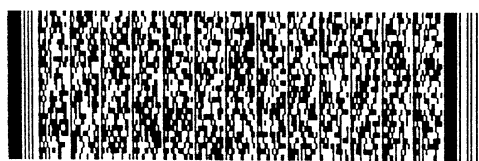
為式(W)基且其它基皆為"發明概述"中所定義者之化合物係依下文所述製得。



式4酮與式45 2-胍基吡啶在催化量的酸例如對-甲苯磺酸存在中縮合得到式46脒(參看J. C.S. Perkin I, 1361-1363, (1976))。此反應的適當溶劑的芳烴例如甲苯。式4化合物係依流程A中所述製備的。式45中R<sup>6</sup>為氫的化合物係經由氯吡啶與胍在技藝中熟知的條件下反應而製得(參看Euro. J. Med. Chem., 24 (3), 249-57 (1989) 和J. Heterocyclic Chem., 11, 697-701, (1974))。

46轉化成式(I)中R<sup>4</sup>為氫的5H-吡咯并-[2,3-b]吡啶之反應係經由在高沸溶劑如二乙二醇之內加熱46而達到者。有關其它適當的環化反應條件可參看R. J. Sundberg, "Indoles," Academic Press, San Diego, CA, 1996, p 55。

式I中R<sup>4</sup>為氫的化合物可依上文流程A中所述轉化成式



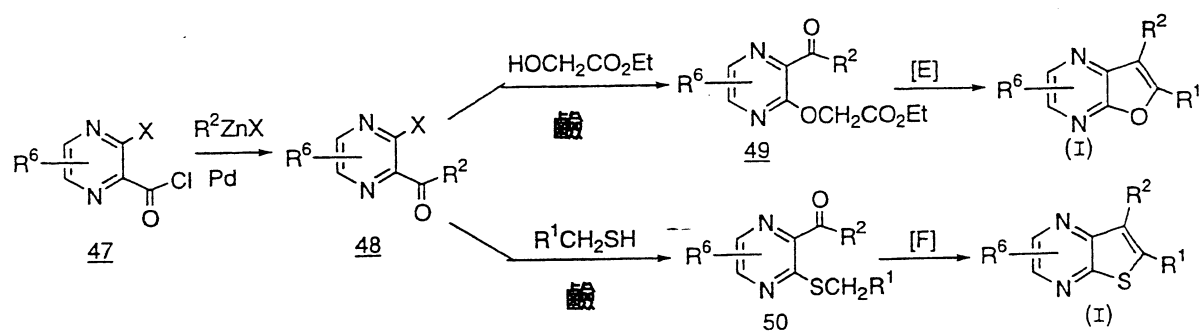
## 五、發明說明 (99)

(I) 中  $R^4$  非為氫的其它化合物。

## 流程 J

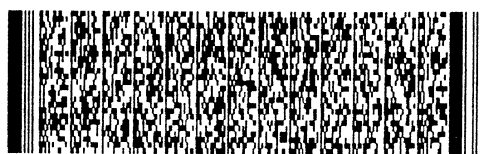
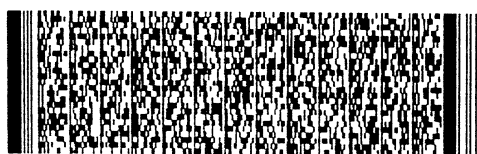
式(I) 中----- 係介於B 與  $-CR^1$  之間, Q 為O 或S, 

為式(W) 基且其它基皆為"發明概述" 中所定義之化合物可依下文所述製得。



式47 3-吡啶羧基氯(其中X為鹵素基如氯基或溴基)與式  $R_2ZnX$  有機鋅劑在例如Negishi, E. et al., Tet. Lett., 24(47), 5181, (1983) 中所述反應條件下反應得到式48 2-酮基吡啶。2-氯-3-吡啶羧基氯可依Friary, R.J. Tetrahedron, 49(33), 7179 (1993) 中所述程序製得。

48 中的鹵素基經乙醇酸乙酯或式  $R^1CH_2SH$  硫醇劑予以親核取代分別得到式49 或50 化合物。該反應係在鹼例如氫化鈉存在中於適當溶劑如四氫呋喃內進行的。式49 或50 化合物可於其後分別依上文流程E 或F 中所述進行而轉化成式(I) 呋喃并[2,3-b]吡啶或噻吩并[2,3-b]吡啶。



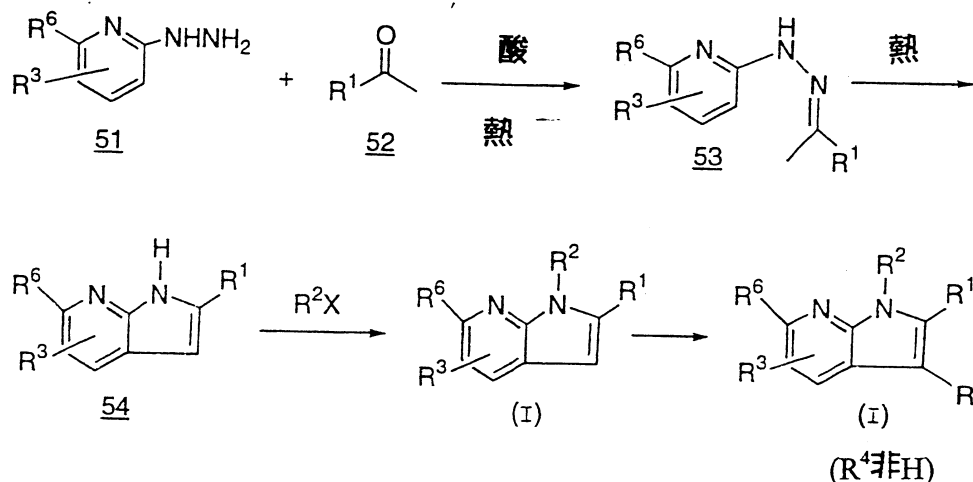
## 五、發明說明 (100)

用5-氯-4-嘧啶-羰基氯(參看,美國專利4,110,450)取代2-氯-3-吡啶羰基氯47且依上述程序可分別得式(I)呋喃[3,2-d]嘧啶或噻吩并[3,2-d]嘧啶。

## 流程K

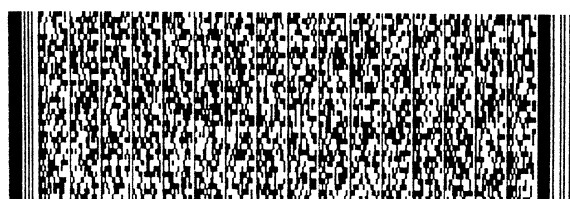
式(I)中-----係介於Q與 $-CR^1-$ 之間, B為氮,  為

式(S)基且其它基皆為"發明概述"中所定義者之化合物係依下文所述製得。



式51 2-肼基吡啶與式52 酮在催化量的酸例如對-甲苯磺酸之存在中進行縮合而得式53 腙。該反應的適當溶劑為芳烴例如甲苯。

式51 化合物為市面上可得者或彼等可用技藝中已知方法製得。例如, 2-肼基吡啶係市面上可得者。3-氯-2-肼基吡啶可經由用2,3-二氯吡啶與肼在技藝中熟知條件下加熱而製得(參看, Euro. J. Med. Chem., 24(3), 249-57



## 五、發明說明 (101)

(1989))。式52化合物例如2-，3-，4-乙醯基吡啶，2-乙醯基吡啶皆為市面上可得者。

將53轉化成式54 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶係經由將53置於高沸溶劑例如二乙二醇中加熱而達到。有關其它適當的環化反應條件可參看，R. J. Sundberg, "Indoles," Academic Press, San Diego, CA, 1996, p 55。

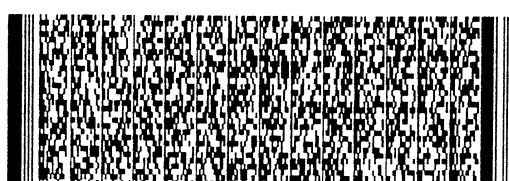
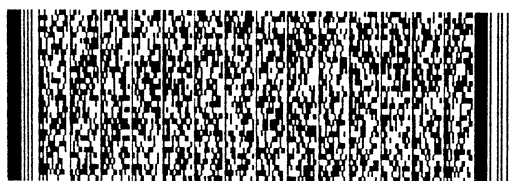
將54轉化成式(I)中R為氫的化合物係經由用54與式 $R^2X$  (此處 $R^2$ 為"發明概述"中所定義者且X為鹵素基)芳基鹵化物在Smith III, W.J. and Sawyer, J.S., Tet. Lett., Vol. 37(3), 299-302 (1996)或Zhang, Lin-hua et al., Tet. Lett., Vol. 36(46), 8387-8390, (1995)中所述反應條件下反應而達到。

式(I)中R為氫的化合物可經由依照R. J. Sundberg, "Indoles," Academic Press, San Diego, CA, 1996, p 105-118中所述程序轉化成式(I)中R非為氫之對應化合物。

用4-胍基嘧啶，3-胍基嗒吡或2-胍基吡啶取代2-胍基吡啶51且依上述程序進行可分別得到7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶，7H-吡咯并-[2,3-c]嗒吡或5H-吡咯并-[2,3-b]吡啶。

4-胍基嘧啶與3-胍基嗒吡可分別依Barlin, G.B., et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1972)和Pinza, M. et al., Farmaco, 49(11), 683-92 (1994)中所述製得。

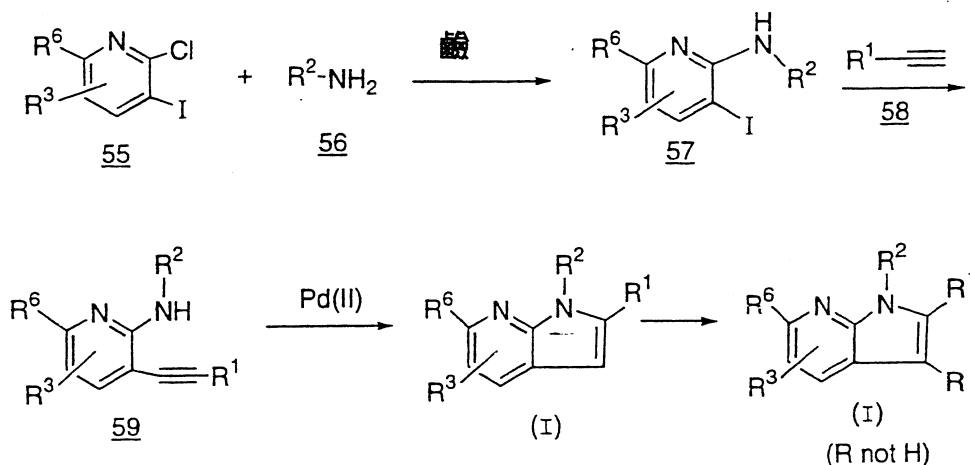
程序L



## 五、發明說明 (102)

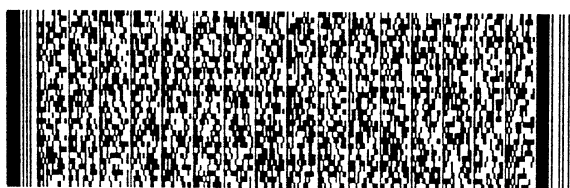
製備式(I)中-----係介於Q與 $-CR^1-$ 之間，B為氮，

為式(S)基且其它基皆為"發明概述"中所定義者的化合物之另一途徑為下面所述者



式55 2-氯-3-碘吡啶與式56胺的反應得到式57 2-胺基-3-碘吡啶。該反應係在非親核性鹼例如吡啶存在中進行的。2-氯-3-碘吡啶可用Guillier, F., et al, Tet. Lett., 35(35), 6489, (1994)和Rocca, P. et al., Tetrahedron, 49(1), 49, (1993)中所述程序製得。式56化合物例如苯胺，4-氯苯胺，4-甲基苯胺皆為市面上可得者。

57與式58炔偶合得到式59 3-炔基-2-胺基吡啶，其隨後即經環化而得式(I) 1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶。炔偶合反



## 五、發明說明 (103)

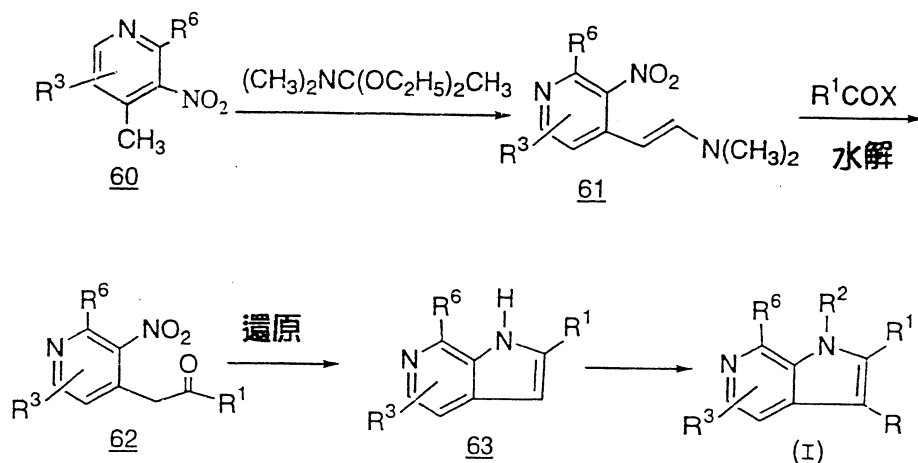
應係在de Souza, P.T., Quim. Nova, 19(4), 377 (1996)中所述反應條件下進行的。該環化反應係在鈹(II)觸媒存在中及惰性有機溶劑例如乙腈或四氫呋喃內進行的(參看, Iritani, K. et al. Tet. Lett., 29(15), 1799 (1988))。

式58化合物例如2-乙炔基吡啶, 4-乙炔基吡啶可依Yashima, E. et al., Japan Chirality, 9(5/6), 593-600 (1997)中所述程序製得。

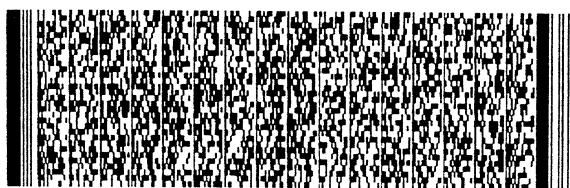
## 流程M

式(I)中-----係介於Q與 $-CR^1-$ 之間, B為氮, 為式

(T)基且其它基皆為"發明概述"中所定義者的化合物係依下面所述製得。



式60 4-甲基-3-硝基吡啶與N,N-二甲基甲醯胺二乙基縮



## 五、發明說明 (104)

醛在N,N-二甲基甲醯胺內反應得到式61 4-(2-二甲胺基伸乙基)-3-硝基吡啶。用式 $R^1COX$ (此處 $R^1$ 為"發明概述"中所定義者且X為鹵素基)醯基鹵化物處理61得到式62酮其經催化地或用亞硫酸氫鈉予以還原而得式63 2-經取代吡咯并[2,3-c]吡啶。60到63的轉化係在Garcia, E. E and Fryer, R. I., J. Heterocyclic Chem., 11, 219, (1974)中所述反應條件下進行的。

然後依上文流程K中所述將式63化合物轉化成式(I)化合物。

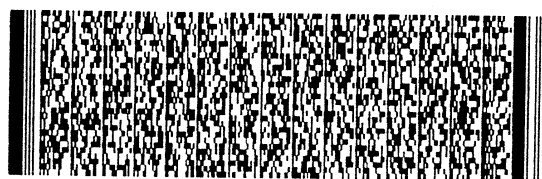
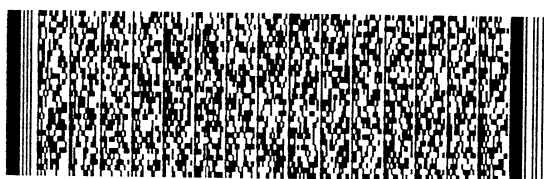
## 其它程序

式(I)化合物也可以依已知程序經由將對應的式(I)化合物所含基改質而製得。彼等程序的某些例子說明於下：

(i) 式(I)中 $R^6$ 為烷氧基的化合物可從式(I)中 $R^6$ 為氯或溴的對應化合物經由用烷氧化物在已知的反應條件下處理而製得。將烷氧基取代基予以脫烷基化製得式(I)中 $R^6$ 為羥基的對應化合物，其隨後可用恰當的烷基化劑處理而轉化成式(I)中 $R^6$ 為雜烷氧基或雜環基烷氧基的對應化合物。

另外，可依J. Org. Chem., 61, 7240, (1996)和Tetrahedron, 44, 91, (1988)中所述文獻程序加上雜烷氧基。

(ii) 式(I)中 $R^6$ 為經一取代胺基或經二取代胺基的化合物可經由用對應的式(I)中 $R^6$ 為氯或溴之化合物與第一或第二胺在有或無鈀觸媒存在中依Wagaw, S; et al. J. Org. Chem. 61(21), 7240 (1996)和Wolfe, J. P.; et



## 五、發明說明 (105)

al. Tet. Lett. 38(36), 6367 (1997) 中所述反應而製得。

(iii) 式(I) 中 $R^6$  為氰基的化合物可經由用對應的式(I) 中 $R^6$  為氯或溴的化合物與氰化銅在N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞砷內依Heterocycles, 41 (12), 2799, (1995) 中所述反應而製得。另外, 其亦可與氰化鉀在鎳或鋅觸媒存在中依Bull. Chem. Soc. Jpn., 66(9), 2776, (1993) 中所述而完成。

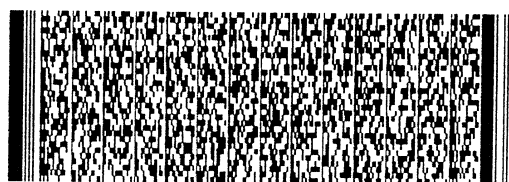
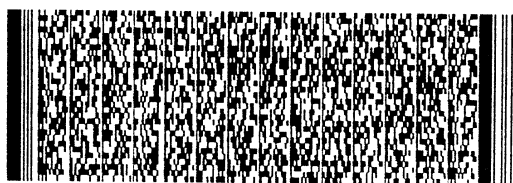
(iv) 式(I) 中 $R^6$  為烷基的化合物可經由用對應的式(I) 中 $R^6$  為氯或溴的化合物與烷基錫藥劑在鉍觸媒存在中反應而製得。

諳於此技者皆可確認這些轉變不限於 $R^6$  位置而可在式(I) 化合物的其它位置上進行。

用7-(4-氟苯基)-6-[2-溴吡啶-4-基]-5H-吡啶并[2,3-b]吡嗪製備7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羥基丙胺基)-吡啶-4-基]-5H-吡啶并[2,3-b]吡嗪係在實施例12中說明。

式(I) 化合物為p38 MAP激酶與JNK的抑制劑且所以式(I) 化合物與含彼等的組合物可用來治療疾病例如風濕性關節炎, 骨關節炎, 脊椎炎, 骨質吸收性疾病, 敗血症, 敗血性休克, 毒性休克徵候群, 內毒性休克, 肺結核, 動脈硬化, 糖尿病, 成人呼吸窘迫徵候群, 慢性肺炎性疾病, 熱病, 牙周病, 潰瘍性結腸症, 熱症, 阿茲海默氏症及帕金森氏症。

式(I) 化合物抑制p38 MAP激酶的能力係經由實施例20中



## 五、發明說明 (106)

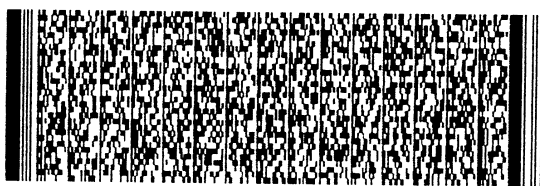
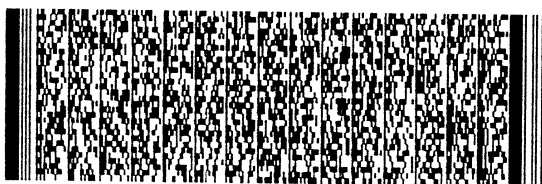
所述活體外檢定予以證實。式(I)化合物抑制TNF- $\alpha$ 釋出的能力係經由實施例21和22中所述活體外與活體內檢定予以證實。

一般而言，本發明化合物係以治療有效量經由具有類似用途的藥劑可接受的任何給藥方式服用的。實際的本發明化合物，亦即活性成分，之用量係決定於許多因素例如要治療的疾病之嚴重性，患者的年齡及相對健康，所用化合物的效力，給藥途徑及形式，及其它因素。

式(I)化合物的治療有效量可從約0.1至50毫克每公斤服藥者體重每天；較佳者約0.5-20毫克/公斤/天。依此，對於70公斤的人，其劑量範圍最佳者為約35毫克至1.4克每天。

一般而言，本發明化合物可用醫藥組合物形式以下列途徑中任一者服用：口服，系統性(如透皮，鼻內或栓藥)，或非經腸(如，肌肉內，靜脈內或皮下)，諸給藥途徑。較佳的給藥方式為使用可根據罹患度調整的每日給藥法經口服用。該等組合物可採取下列劑形：錠，丸，膠囊，半固體，散，持續釋放性調配物，溶液，懸浮液，酏劑，氣霧劑，或任何其它恰當組合物。

調配物的選擇決定於各種因素例如給藥方式(如，供口服給藥時，調配物較佳者可呈錠，丸或膠囊)及藥物的生物利用率。最近，對於顯示出不良生物利用率的藥物已根據可經由增加表面積，亦即減低粒度，而增加生物利用率之原理特別開發醫藥調配物。例如，美國專利第



## 五、發明說明 (107)

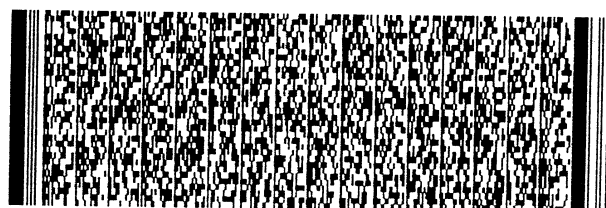
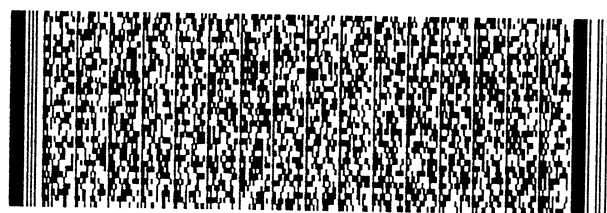
4,107,288 號述及粒度在 10 至 1,000 毫微米範圍內之醫藥調配物，於其中活性物質係經披載在經交聯的巨分子基質之上。美國專利第 5,145,684 號述及一種醫藥調配物的製造，其中係在表面改質劑存在中將藥物粉化到毫微米粒子（平均粒度為 400 毫微米）後分散在一液體介質內而得一顯現出顯著地高生物利用率之醫藥調配物。

該等組合物通常包括式(I)化合物與至少一種醫藥可接受性賦形劑之組合。可接受性賦形劑為無毒性，幫助給藥，且不會不利地影響式(I)化合物所具治療效益者。彼等賦形劑可為任何固體，液體，半固體或，於氣霧劑組合物的情況中為氣態賦形劑，皆為諳於此技者一般可得者。

固體醫藥賦形劑包括澱粉，纖維素，滑石，葡萄糖，乳糖，蔗糖，明膠，麥芽，麵粉，白堊，氧化矽凝膠，硬脂酸鎂，硬脂酸鈉，甘油—硬脂酸酯，氯化鈉，脫脂奶粉，等。液體與半固體賦形劑可選自甘油，丙二醇，水，乙醇與各種油，包括石油，動物，植物或合成來源者，如花生油，大豆油，礦油，芝麻油，等。較佳的液體載劑，特別是供注射液用者，包括水，食鹽水，含水右旋糖，和二醇類。

壓縮氣體也可以用來將本發明化合物分散成氣霧劑形式。適用於此目的之惰性氣體為氮氣，二氧化碳，等。

其它適當的醫藥賦形劑及彼等的調配物載於 Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E.W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed.,



## 五、發明說明 (108)

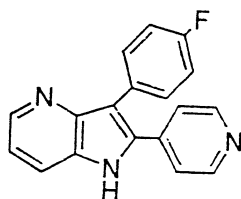
1990)。

調配物中的化合物含量可在諳於此技者所用的整個範圍內變異。典型地，該調配物含有，以重量百分比(重量%)為基準，總調配物的0.01至99.99重量%式(I)化合物，其餘為一或多種適當的醫藥賦形劑。較佳者，該化合物的含量為約1-80重量%。實施例19中述及含有式(I)化合物的代表性醫藥調配物。

下面的製備例與實施例係用來使諳於此技者更清楚地了解與實施本發明。彼等不可視為係用來限制本發明範圍者，而僅為示範說明及作為其代表例者。

## 實施例1

3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶之合成(依流程A)



## 步驟1

將鈉金屬(5.06克，210毫莫耳)溶於絕對乙醇(150毫升)中，一次加入異菸鹼酸甲酯(20.55克，150毫莫耳)和4-氟苯基乙腈(20.25克，150毫莫耳)在絕對乙醇(50毫升)內的溶液。將反應混合物回流加熱3小時後冷卻到室溫。將反



## 五、發明說明 (109)

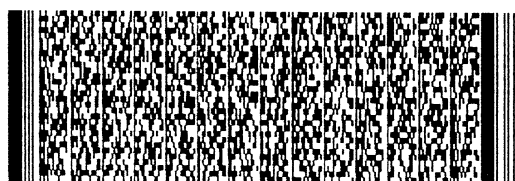
應混合物倒在冰水(300毫升)中並用10%鹽酸調pH至pH=3。濾出黃色沉澱物並真空乾燥而得24克氰基酮。將此物質懸浮在48%氫溴酸(90毫升)內並回流加熱。8小時後，將反應混合物冷卻到室溫且小心地倒在冰水(300毫升)內。用氫氧化銨調其pH至pH=7-8。將產物萃取到乙酸乙酯內並用食鹽水萃洗合併有機層後，以 $\text{MgSO}_4$ 脫水並真空濃縮而得褐色固體2-(氯苯基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(11.8克)。

## 步驟2

於2-(4-氯苯基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(5.20克，24毫莫耳)和3-胺基-2-氯吡啶(4.04克，31.4毫莫耳)在甲苯(150毫升)內的溶液中加入對-甲苯磺酸一水合物(457毫克，2.4毫莫耳)並將反應混合物加熱到回流且用Dean-Stark脫除掉甲苯/水共沸物。24小時後，真空脫除掉甲苯並將剩餘物再懸浮於乙酸乙酯內。真空過濾收集沉澱物而得褐色固體(2-氯吡啶-3-基)-[2-(4-氯苯基)-1-(吡啶-4-基)-乙烯基]胺(5.0克)。將濾液真空濃縮並以快速管柱層析術(50%-80%乙酸乙酯：己烷梯度)純化而得額外的1.50克產物。

## 步驟3

於(2-氯吡啶-3-基)-[2-(4-氯苯基)-1-(吡啶-4-基)-乙烯基]胺(6.0克，18.5毫莫耳)與DABCO<sup>®</sup>(6.2克，55毫莫耳)在二甲基甲醯胺(75毫升)內的溶液中加入氯化雙(三苯膦)鈀(II)(650毫克，0.926毫莫耳)並在120℃氬氣圍下加熱反應混合物。4小時後，真空脫除二甲基甲醯胺並將剩

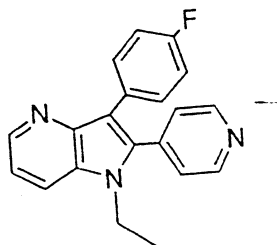


## 五、發明說明 (110)

餘物置於乙酸乙酯/甲醇混合物中加熱。濾出產物而得一綠色固體，將其再溶於沸騰甲醇/氯仿混合物中並用炭處理。將溶液濾過一矽藻土墊並將濾液濃縮而得淡黃色固體(5.27克)3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

## 實施例2

1-乙基-3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(依流程A)



於3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(100毫克，0.346毫莫耳)[依實施例1製備者]在二甲基甲醯胺(3毫升)中的溶液內加入氫化鈉(41毫克，1.025毫莫耳，60%油中)。在室溫下攪拌10分鐘後，以注射筒加入乙基碘(31微升，0.385毫莫耳)。2小時後，真空脫除二甲基甲醯胺並將剩餘物再溶於乙酸乙酯(5毫升)與甲醇(5毫升)中。用飽和碳酸氫鈉溶液萃取該溶液。分出有機層，以MgSO<sub>4</sub>脫水，並真空濃縮而得棕色油。以快速管柱層析術(50%-80%乙酸乙酯：己烷梯度)純化而得黃色油(60毫克)其用乙酸乙酯：己烷再結晶而得白色固體1-乙基-3-(4-氟

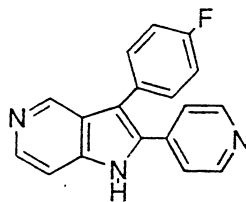


## 五、發明說明 (111)

苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

## 實施例3

3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]-吡啶之合成(依流程C)

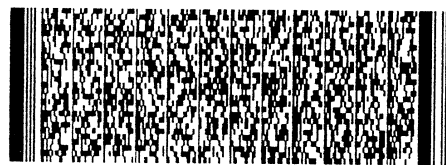
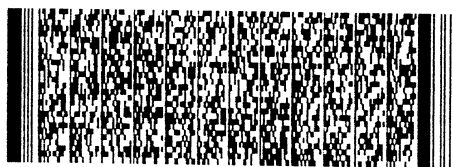


## 步驟1

於4-三甲基乙醯胺基吡啶(7.0克, 39毫莫耳)/四氫呋喃(100毫升)溶液中在 $-78^{\circ}\text{C}$   $\text{N}_2$ 氣圍下加入正丁鋰(39.3毫升, 98毫莫耳, 2.5M溶液, 於四氫呋喃內)。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物5小時, 再冷卻到 $-78^{\circ}\text{C}$ 並用N-甲氧基-N-甲基-4-氟苯甲醯胺(7.9克, 43毫莫耳)/100毫升四氫呋喃溶液予以驟止。將反應混合物溫到室溫後, 倒在水中。將產物萃取到乙酸乙酯內。有機層經食鹽水萃洗, 以硫酸鈉脫水並蒸乾。剩餘物以快速層析術(10%乙酸乙酯/己烷梯度)純化而得N-[3-(4-氟苯甲醯基)-吡啶-4-基]-2,2-二甲基丙醯胺(10克)。

## 步驟2

將N-[3-(4-氟苯甲醯基)-吡啶-4-基]-2,2-二甲基丙醯胺(2.85克, 9.5毫莫耳)/3N HCl水溶液(15毫升)的溶液回



## 五、發明說明 (112)

流加熱整個晚上。於冷卻到室溫後，用乙醚萃取反應混合物，分開水層並用碳酸鉀中和。將產物萃取到乙酸乙酯內，以碳酸鉀/碳酸鈉脫水並濃縮。剩餘物經快速層析術(5% 甲醇/二氯甲烷梯度)純化而得4-氨基-3-(4-氟苯基)吡啶(1.58 克)。

## 步驟3

將4-氨基-3-(4-氟苯基)吡啶(1.5 克，7.0 毫莫耳)懸浮在二氯甲烷(90 毫升)與吡啶(2.24 毫升，28 毫莫耳)之中。將反應混合物冷卻到0 °C 並加入異菸鹼醯氯(1.4 克，7.6 毫莫耳)。使反應混合物熱至室溫，並繼續攪拌4 小時。加入二氯甲烷，濾出白色沉澱物並真空乾燥而得3-(4-氟苯甲醯基)-4-(異菸鹼醯胺基)吡啶(1.7 克)。

## 步驟4

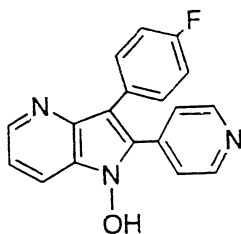
將3-(4-氟苯甲醯基)-4-(異菸鹼醯胺基)吡啶(3.00 毫克，0.75 毫莫耳)，三氯化鈦(6.3 毫升，6.3 毫莫耳，1.0M 二氯甲烷/四氫呋喃2:1 中溶液)，鎂(309 毫克，12.7 毫莫耳)和吡啶(0.62 毫升，8.0 毫莫耳)在乙二醇二甲醚(50 毫升)內的懸浮液回流一小時。將反應混合物冷卻到室溫，用乙酸乙酯稀釋並加入5%碳酸氫鈉溶液。將反應混合物激烈攪拌整個晚上後，濾經矽藻土。分開有機層並真空濃縮。以快速層析術(5% 甲醇/二氯甲烷梯度)純化而得固體3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]-吡啶(30 毫克)。

## 實施例4



## 五、發明說明 (113)

3-(4-氟苯基)-1-羥基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并  
[3,2-b]-吡啶之合成(依流程D)



## 步驟1

於2-(4-氟苯基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(4.0克, 18.6毫莫耳)[依上文實施例1中所述製備]和2-氯-3-硝基吡啶(6.50克, 41.13毫莫耳)在二甲基甲醯胺(50毫升)中的溶液內, 在0℃氬氣圍下加入氯化鈉(1.65克, 41毫莫耳, 60%, 油中)。將反應混合物熱到室溫並攪拌一小時。用水驟止反應混合物並將產物萃取到乙酸乙酯內。合併有機萃取液經食鹽水萃洗後, 以MgSO<sub>4</sub>脫水並真空濃縮而得深棕色油。以快速層析術(10%至50%乙酸乙酯/己烷梯度)純化而得棕色油狀2-(4-氟苯基)-2-(3-硝基吡啶-2-基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(4.08克)。

## 步驟2

將2-(4-氟苯基)-2-(3-硝基吡啶-2-基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(2.0克, 5.93毫莫耳)和吡啶(0.52克, 6.53毫莫耳)在二氯甲烷(30毫升)中的溶液於0℃下加到三氯甲烷磺酸酐(1.1毫升, 6.53毫莫耳)/二氯甲烷(7毫升)冷溶液內。



## 五、發明說明 (114)

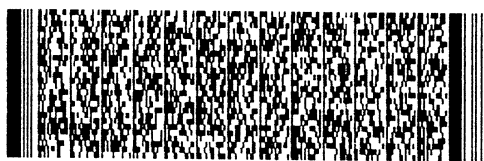
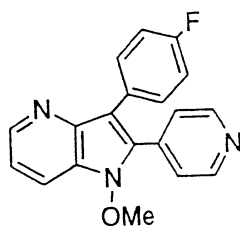
一小時後，將反應混合物倒在水(50毫升)中並將產物萃取到二氯甲烷內。合併有機萃取液經飽和碳酸氫鈉溶液與食鹽水萃洗後，以 $\text{MgSO}_4$ 脫水。真空濃縮得到一棕色油，其經快速管柱層析術(50%-60% 乙酸乙酯/己烷梯度)純化得到淡褐色油狀三氯甲烷磺酸 2-(4-氟苯基)-2-(3-硝基吡啶-2-基)-1-(吡啶-4-基)乙烯基酯(1.56克)。

## 步驟3

於三氯甲烷磺酸 2-(4-氟苯基)-2-(3-硝基吡啶-2-基)-1-(吡啶-4-基)乙烯基酯(1.5克，3.20毫莫耳)/乙酸乙酯(50毫升)溶液中加氯化亞錫二水合物(2.89克，12.8毫莫耳)後，將反應混合物熱到 $50^\circ\text{C}$ 。一小時後，用飽和碳酸氫鈉溶液(10毫升)處理熱溶液並濾經矽藻土。濾液經食鹽水萃洗，以無水硫酸鈉脫水並真空濃縮。以快速管柱層析術( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -95%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度)純化而得褐色固體3-(4-氟苯基)-1-羥基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(700毫克)。

## 實施例5

3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶之合成(依流程D)

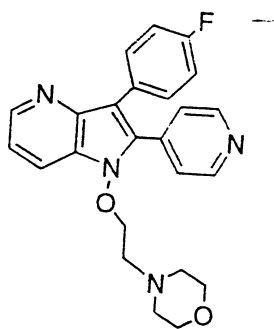


## 五、發明說明 (115)

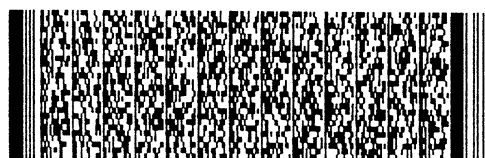
將3-(4-氟苯基)-1-羥基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(0.38克, 1.25毫莫耳)在氯仿(8毫升)與甲醇(2毫升)中的溶液在0℃下加到重氮甲烷溶液中。將反應熱到室溫並攪拌整個晚上。真空脫除掉溶劑後, 剩餘物以快速管柱層析術(50%-100%乙酸乙酯/己烷梯度)純化而得蒼白色固體3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(210毫克)。

## 實施例6

3-(4-氟苯基)-1-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶之合成(依流程D)



於3-(4-氟苯基)-1-羥基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(0.20克, 0.65毫莫耳)和2-氯乙基嗎啉鹽酸鹽(0.24克, 6.56毫莫耳)在二甲基甲醯胺(5毫升)中的溶液內加入氫化鈉(100毫克, 60%, 油中)。將反應混合物攪拌整個晚上並用10% HCl(2毫升)驟止。經由添加飽和碳酸氫鈉溶液將pH調整到pH=8-9並將產物萃取到乙酸乙酯內。合併萃取液經無水MgSO<sub>4</sub>脫水後予以真空濃縮而得一油狀

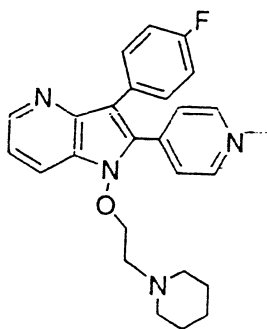


## 五、發明說明 (116)

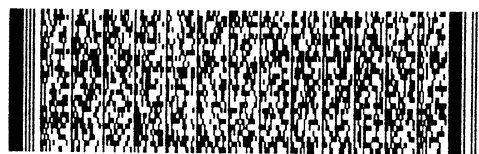
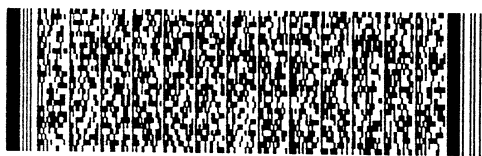
物。經快速管柱層析術(50%-80% 乙酸乙酯/ 己烷，接著 95/5% 二氯甲烷/ 甲醇梯度)純化而得3-(4- 氟苯基)-1-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(180 毫克)，其用己烷/ 乙酸乙酯再結晶而得一白色固體。

## 實施例7

3-(4- 氟苯基)-1-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶之合成(依流程D)



於3-(4- 氟苯基)-1- 羥基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(0.20 克，0.65 毫莫耳)和2- 氯乙基六氫吡啶鹽酸鹽(0.24 克，1.31 毫莫耳)在二甲基甲醯胺(5 毫升)中的溶液內加入氫化鈉(100 毫克，6.56 毫莫耳，60%，油中)。將反應混合物攪拌整個晚上並用水(2 毫升)驟止。經由添加飽和碳酸鈉溶液將pH調整到pH=11-12並將產物萃取到乙酸乙酯內。將合併萃取液以無水MgSO<sub>4</sub>脫水並真空濃縮而得一油狀物。以快速管柱層析術(50%-80% 乙酸乙酯/ 己烷，接著95/5% 二氯甲烷/ 甲醇梯度)純化得到一黃色固



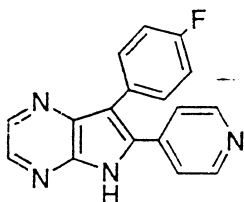
## 五、發明說明 (117)

體的3-(4-氟苯基)-1-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(182毫克)。

依前述進行，但用2-氯乙基吡咯啶鹽酸鹽取代2-氯乙基六氫吡啶鹽酸鹽而得3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1-[2-(吡咯啶-1-基)乙氧基]-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

## 實施例8

7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶之合成(依流程I)

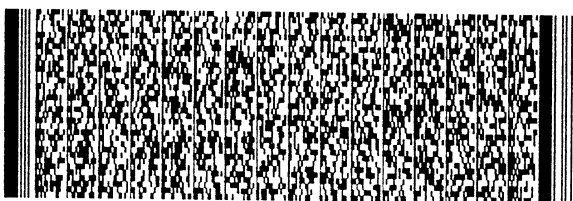


## 步驟1

於氯吡啶(11.5克，0.1毫莫耳)/絕對乙醇(50毫升)溶液中加入無水胼(16毫升，0.5毫莫耳)並將反應混合物回流3小時。真空脫除有機溶劑並用苯萃取剩餘物而得胼基吡啶(4.2克)。

## 步驟2

於胼基吡啶(2.9克，26毫莫耳)/苯(120毫升)懸浮液中加入2-(4-氟苯基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(5.6克，26毫莫耳)和對一甲苯磺酸(0.30克)。回流反應混合物並共沸脫除掉水。2.5小時後，將反應混合物真空濃縮而得吡啶基



## 五、發明說明 (118)

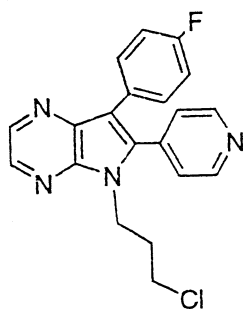
脛(8.8克)，其不再純化即用於下一步驟中。

## 步驟3

將吡啶基脛(8.8克)懸浮在二乙二醇(75毫升)內並將反應混合物回流加熱。1.5小時後，將反應混合物冷卻，並倒在水中。將產物萃取到乙醚內並用食鹽水萃取乙醚層後，真空濃縮。粗產物用甲醇再結晶而得固體7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(1.1克)。

## 實施例9

1-(3-氯丙基)-7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶之合成



於氫化鈉(1.03克，25.8毫莫耳，60%礦油中)/無水四氫呋喃(20毫升)懸浮液中慢慢加入7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(0.75克，2.58毫莫耳)接著加入1-溴-3-氯丙烷(4.05克，25.8毫莫耳)。將反應混合物置於65℃加熱72小時。慢慢地加入水以驟止過剩的氫化鈉並真空脫除有機溶劑。於剩餘物中加入水並用乙酸乙酯萃取水層。有機相經食鹽水萃取後，以硫酸鎂脫水，過

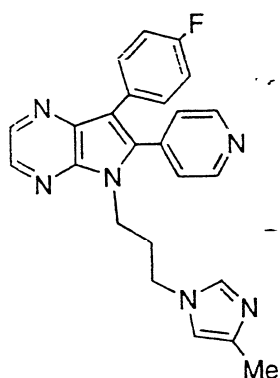


## 五、發明說明 (119)

濾並真空濃縮。粗產物在氧化矽凝膠上，用乙酸乙酯洗提，以快速層析術純化而得固體1-(3-氯丙基)-7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(0.375克)。

## 實施例10

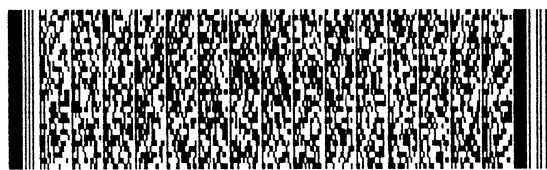
7-(4-氟苯基)-1-[3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基]-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶之合成



於1-(3-氯丙基)-3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(0.05克，0.14毫莫耳)/二甲基甲醯胺溶液中加入4-甲基咪唑(0.046克，0.4毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.12毫升，0.7毫莫耳)。將溶液置於65℃加熱16小時。該化合物經逆相層析術純化3-(4-氟苯基)-1-[3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基]-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(0.039克)。

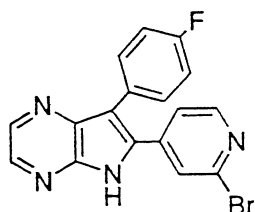
## 實施例11

6-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡



## 五、發明說明 (120)

## 吡之合成

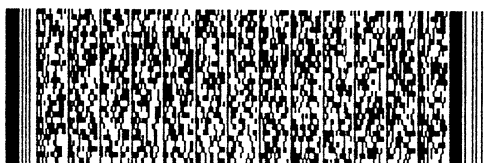


## 步驟1

將2-氯吡啶-4-甲酸(15.5克, 98毫莫耳)懸浮在甲醇(175毫升)內並將無水氯化氫氣體慢慢通過反應混合物同時在甲醇/水(20/80)乾冰浴內冷卻。繼續通氣40分鐘, 於該期間內懸浮液澄清為部位溶液。拿開冰浴並將反應混合物置於無水條件下回流加熱30分鐘而得透明黃色溶液。將該溶液置於冰浴內冷卻且於攪拌下慢慢加入飽和碳酸氫鈉直到pH為中性為止。真空脫除有機溶劑並將產物萃取到乙酸乙酯內。乙酸乙酯層經硫酸鈉脫水, 過濾並真空濃縮而得棕色液體2-氯吡啶-4-甲酸甲酯。

## 步驟2

將4-氯苯基乙腈(11.13克, 82毫莫耳)溶於絕對乙醇(100毫升)內並將乙氧化鈉(21重量%, EtOH中)(46毫升, 123毫莫耳)一整份加入。將所得棕色溶液置於室溫下攪拌10分鐘。然後在3-5分鐘期間於反應中加入2-氯吡啶-4-甲酸甲酯(14.1克, 82毫莫耳)/絕對乙醇(100毫升)。將反應混合物回流2小時, 於其間顏色轉變成深棕色。將反應混



## 五、發明說明 (121)

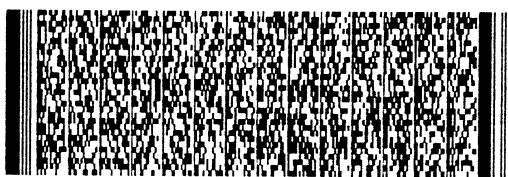
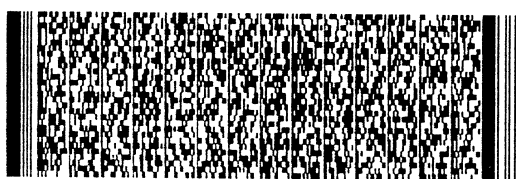
合物真空濃縮並於所得剩餘物中加入水(100毫升)。用10%鹽酸將反應混合物的pH調整到3。將產物萃取到乙酸乙酯內並將合併乙酸乙酯萃取液以硫酸鈉脫水，過濾並真空濃縮而得深棕色固體1-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟基-2-(4-氟苯基)乙酮(22.0克)其不再純化即使用。

## 步驟3

於1-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟基-2-(4-氟苯基)乙酮(22.0克，80毫莫耳)中加入48%氫溴酸(75毫升)並將反應混合物置於135°C油浴中回流加熱。於4小時後，使反應混合物冷卻到室溫後再置於冰浴中冷卻。小心地加入飽和碳酸氫鈉(100毫升)，接著加入固體部份的碳酸氫鈉直到反應混合物所具pH呈中性為止。之後用乙酸乙酯萃取反應混合物並將乙酸乙酯層以硫酸鈉脫水，過濾並濃縮成棕色半固體(2.8克)。粗產物經在氧化矽凝膠上，用乙酸乙酯/己烷1:1混合物洗提進行快速層析術純化而得1-(2-溴吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(1.9克)。

## 步驟4

將肼基吡啶(0.71克，6.4毫莫耳)和1-(2-溴吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(1.9克，6.4毫莫耳)懸浮在苯(30毫升)中並加入對-甲苯磺酸一水合物(0.02克)。然後將反應混合物回流同時經由Dean-Stark阱共沸脫除水。接著真空脫除苯而得粗製N-[1-(3-溴吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-亞乙基]-N'-吡啶-2-基肼，為黃色半固體，其不純化即使用(2.4克)。



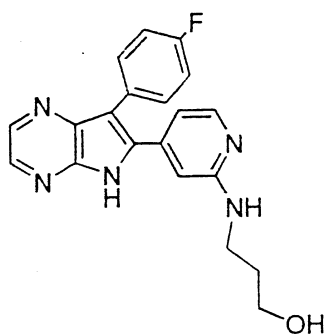
## 五、發明說明 (122)

## 步驟5

將N-[1-(3-溴吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-亞乙基]-N'-吡啶-2-基吡啶(2.4克, 6.2毫莫耳)懸浮在二(乙二醇)(30毫升)內並置於250℃油浴中加熱。一小時後, 使反應混合物冷卻且再倒在裝有水(50毫升)的分液漏斗中。之後, 用乙醚萃取反應混合物。合併乙醚萃取液, 以硫酸鈉脫水, 過濾並真空濃縮而得粗產物棕色固體(2.0克)。該固體經用乙酸乙酯/甲醇1:1(25毫升)混合物再結晶而得褐色固體6-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(0.650克)。

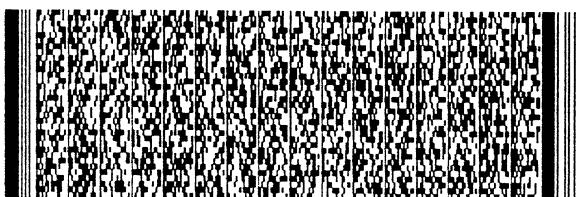
## 實施例12

7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羥基丙氨基)吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶鹽酸鹽之合成



## 步驟1

將6-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(0.05克, 0.135毫莫耳)溶在3-氨基-1-丙醇(0.5毫升, 6.5毫莫耳)內並將反應混合物置於經封合的管



## 五、發明說明 (123)

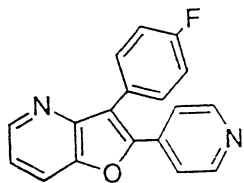
瓶內在110℃下加熱。20小時後，以逆相層析術純化反應混合物而得黃色油狀(0.018克)的7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羥基丙胺基)吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶三氟乙酸鹽。

## 步驟2

用HCl/乙醚(1.0毫升1.0M溶液)處理7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羥基丙胺基)吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶三氟乙酸鹽(0.018克，0.05毫莫耳)而得一固體。傾出乙醚層並用乙醚洗所得固體兩次。用氮氣小心地吹掉過剩的乙醚並真空乾燥所得黃色固體的7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羥基丙胺基)吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶鹽酸鹽(0.019克)。

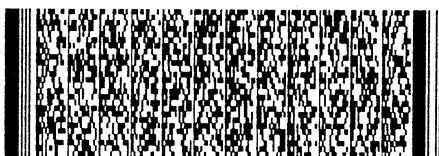
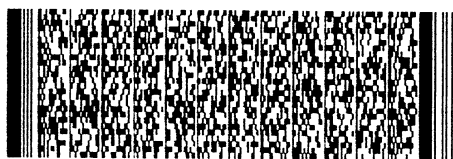
## 實施例13

3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-呋喃并[3,2-b]-吡啶之合成(依程序E)



## 步驟1

將3-羥基吡啶甲酸(12.5克，900毫莫耳)懸浮在乙醇(300毫升)/苯(100毫升)混合物中。加入硫酸(5毫升)並將反應混合物回流加熱同時經由Dean Stark阱共沸脫除水



## 五、發明說明 (124)

分。於反應完全後，真空脫除有機物。將剩餘物溶在水中，用碳酸鈉將其鹼化並用乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯層以硫酸鎂脫水，真空濃縮而得3-羥基吡啶甲酸乙酯(15克)。

## 步驟2

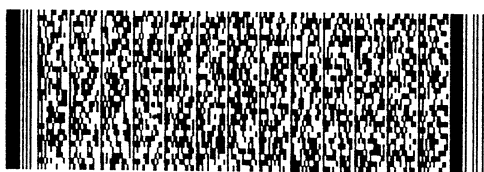
將3-羥基吡啶甲酸乙酯(15克，900毫莫耳)，氯化三丁基矽烷基(16.23克，110毫莫耳)，咪唑(8.0克，120毫莫耳)在二氯甲烷中的混合物置於氮氣圍下攪拌整個晚上。加入水後，分開二氯甲烷層並真空濃縮。在氧化矽凝膠管柱上用乙酸乙酯-己烷(1:4)作為洗提劑純化而得固體(20克)3-(三丁基矽烷氧基)-吡啶甲酸乙酯。

## 步驟3

將3-(三丁基矽烷氧基)-吡啶甲酸乙酯(19克，35毫莫耳)/四氫呋喃(100毫升)溶液冷卻到0℃並滴加氯化4-氟苯基鎂(52毫升，1.0M，四氫呋喃中)。30分鐘後，用水驟止反應混合物並用乙酸乙酯萃取產物。將有機層以硫酸鈉脫水並真空乾燥。在氧化矽凝膠管柱上用乙酸乙酯-己烷(2:98)作為洗提劑純化而得2-(4-氟苯基)-3-(三丁基矽烷氧基)吡啶(3.75克)。

## 步驟4

將2-(4-氟苯基)-3-(三丁基矽烷氧基)吡啶(3.75克，11.3毫莫耳)/四氫呋喃(17毫升)溶液冷卻到0℃並加入氯化四丁銨(17毫升，1.0M，四氫呋喃中)。2小時後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物。分出有機層，以碳酸氫鈉和食鹽



## 五、發明說明 (125)

水萃洗後，用硫酸鈉脫水。真空脫除有機物並將剩餘物置於氧化矽凝膠管柱上用乙酸乙酯-己烷(2:8)作為洗提劑純化而得2-(4-氟苯甲醯基)-3-羥基吡啶(2.2克)。

## 步驟5

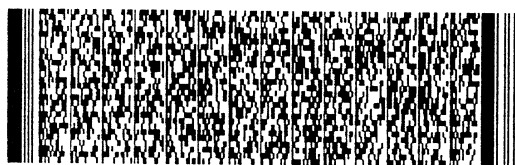
將所得2-(4-氟苯甲醯基)-3-羥基吡啶(2.2克，11.3毫莫耳)，溴乙酸乙酯(1.6毫升，14.15毫莫耳)和碳酸鉀(4.34克，31.4毫莫耳)在丙酮(40毫升)中的混合物回流加熱。3小時後，將反應冷卻到室溫，過濾並真空濃縮而得2-[2-(4-氟苯甲醯基)吡啶-3-基氧基]乙酸乙酯(3.5克)，其不再純化而用於下一步驟中。

## 步驟6

將乙氧化鈉(1.51克，22.6毫莫耳)懸浮在甲苯(25毫升)中並加入2-[2-(4-氟苯甲醯基)吡啶-3-基氧基]乙酸乙酯(3.5克，11.5毫莫耳)。在氬氣圍下回流加熱反應。12小時後，將反應混合物冷卻到室溫並將產物萃取到水中。用鹽酸將水層酸化而得固體2-羧基-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3,2-b]-吡啶(1.8克)。

## 步驟7

將2-羧基-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3,2-b]-吡啶(1.8克，7毫莫耳)，銅金屬(0.56克，8.81毫莫耳)在喹啉(10毫升)中的混合物回流加熱。45分鐘後，將反應冷卻到室溫並將產物萃取到水中。用鹽酸和乙酸將水層酸化。濾出產物並溶於乙醚中。將乙醚層以硫酸鈉脫水並真空濃縮。用乙酸乙酯-己烷(1:9)作為洗提劑以快速層析術純化而得固體



## 五、發明說明 (126)

3-(4- 氟 苯 基)- 呋 喃 并 [3, 2-b]- 吡 啶 (0.85 克)。

## 步驟 8

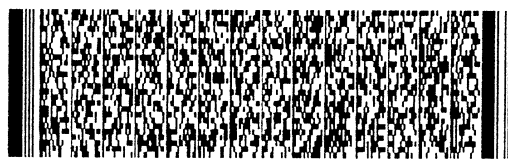
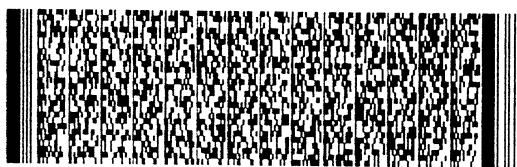
將 3-(4- 氟 苯 基)- 呋 喃 并 [3, 2-b]- 吡 啶 (0.40 克, 1.84 毫莫耳) 和 N, N, N', N' - 四 甲 基 伸 乙 基 二 胺 (0.33 克, 7.2 毫莫耳) 在 四 氫 呋 喃 (15 毫 升) 中 的 溶 液 冷 卻 到  $-78^{\circ}\text{C}$ 。加入正丁鋰 (1.1 毫 升, 2.5M, 己 烷 中, 2.7 毫莫耳) 並使反應混合物熱至室溫。1.5 小時後, 再將反應混合物冷卻到  $-78^{\circ}\text{C}$  並加入氯化三正丁錫 (0.5 毫 升, 1.84 毫莫耳)。使反應熱到室溫並用氯化銨水溶液驟止。將產物萃取到乙醚內並將乙醚層以硫酸鈉脫水及真空濃縮。用己烷, 接著用乙酸乙酯-己烷 (5:95) 作為洗提劑以快速層析術純化而得 3-(4- 氟 苯 基)-2-(三正丁基錫)-呋喃并 [3, 2-b]- 吡 啶 (0.72 克)。

## 步驟 9

將 3-(4- 氟 苯 基)-2-(三正丁基錫)-呋喃并 [3, 2-b]- 吡 啶 (0.72 克, 1.4 毫莫耳), 四(三苯膦)鈀(II) (0.165 克, 0.14 毫莫耳) 和 4- 溴 吡 啶 [用 4- 溴 吡 啶 鹽 酸 鹽 (1.4 克, 7.15 毫莫耳) 製得者] 在 二 甲 苯 (20 毫 升) 中 的 混 合 物 置 於 氬 氣 圍 下 回 流 加 熱。12 小時後, 將反應混合物冷卻到室溫並用己烷, 接著用乙酸乙酯-己烷 (5:95) 作為洗提劑以快速層析術純化而得 3-(4- 氟 苯 基)-2-(吡 啶-4-基)-1H-呋喃并 [3, 2-b]- 吡 啶。用乙酸乙酯-己烷混合物再結晶得到純產物 (0.15 克)。

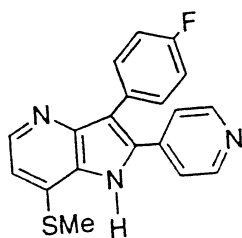
## 實施例 14

3-(4- 氟 苯 基)-7- 甲 硫 基-2-(吡 啶-4-基)-吡 咯 并 [3, 2-b]-



## 五、發明說明 (127)

## 吡啶之合成

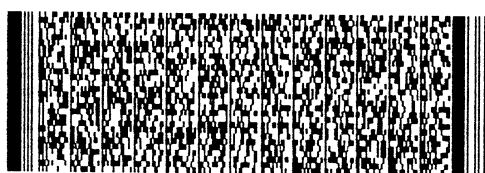


## 步驟1

將2, 2, 6, 6-四甲基六氫吡啶(1.76毫升, 10.40毫莫耳)溶於四氫呋喃(39毫升)中並置於氮氣圍下。將該溶液冷卻到-78℃並以使內溫不超過-70℃的速率加入正丁鋰(3.96毫升, 9.91毫莫耳, 2.5M己烷中溶液)。於30分鐘期間將反應混合物熱到-10℃, 然後再冷卻到-78℃。將1-第三丁氧羰基-3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]-吡啶(0.965克, 2.47毫莫耳)/四氫呋喃(32毫升)溶液冷卻到-78℃並經由導管以使內溫不超過-70℃的速率添加。一小時後, 加入二硫化二甲基(0.29毫升, 3.22毫莫耳)並在-78℃下將所得溶液再攪拌一小時。用飽和氯化銨溶液驟止反應混合物並將產物萃取到乙酸乙酯內。有機層經食鹽水萃洗後, 以無水硫酸鈉脫水, 並真空濃縮。粗剩餘物經用20%丙酮/己烷作為洗提劑以快速層析術純化而得1-第三丁氧羰基-3-(4-氟苯基)-7-甲硫基-2-(吡啶-4-基)-吡咯并[3, 2-b]-吡啶。MS: 435(M)。

## 步驟2

將1-第三丁氧羰基-3-(4-氟苯基)-7-甲硫基-2-(吡啶

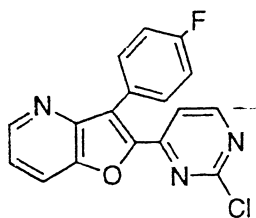


## 五、發明說明 (128)

-4-基)-吡咯并[3,2-b]-吡啶(29毫克, 0.064毫莫耳)溶在二甲亞砜(1毫升)內並將該溶液加熱到73℃。20小時後, 將溶液冷卻並於乙酸乙酯與水之間配分。分出有機層並以食鹽水萃洗, 用無水硫酸鎂脫水, 並真空濃縮而得3-(4-氟苯基)-7-甲硫基-2-(吡啶-4-基)-吡咯并[3,2-b]-吡啶。

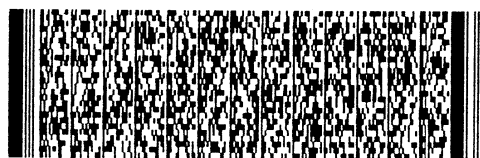
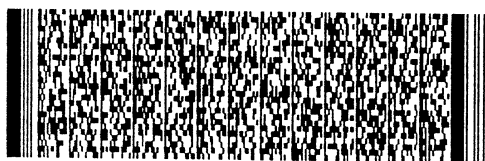
## 實施例15

2-(2-氯嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3,2-b]-吡啶之合成(依流程E)



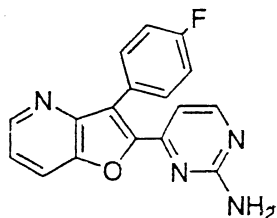
將3-(4-氟苯基)-2-(三正丁基錫)-呋喃并[3,2-b]-吡啶(2.38克, 4.73毫莫耳)[依上文實施例13中所述製得], 雙-二氯三苯基膦-鈹(0.33克, 0.47毫莫耳)和2,4-二氯嘧啶(3.52克, 23.65毫莫耳)在二甲基甲醯胺(20毫升)中的混合物置於100℃氬氣圍下加熱。12小時後, 將反應混合物冷卻到室溫, 用水驟止並將產物萃取到乙酸乙酯中。有機層以硫酸鈉脫水, 真空濃縮並將剩餘物用80%乙酸乙酯-己烷作為洗提劑以快速層析術純化而得2-(2-氯嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3,2-b]-吡啶。

## 實施例16



## 五、發明說明 (129)

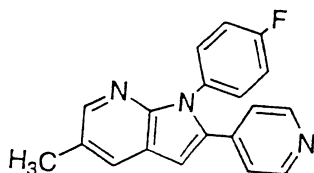
2-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3,2-b]-吡啶之合成(依流程E)



將2-(2-氯嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3,2-b]-吡啶(0.15克)溶在乙醇(10毫升)中並將氨通過該溶液直到飽和為止。將反應混合物置於100℃密封管內加熱。12小時後，真空脫除溶劑並將剩餘物用50%乙酸乙酯-己烷作為洗提劑以快速層析術純化而得固體2-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3,2-b]-吡啶(0.70克)。

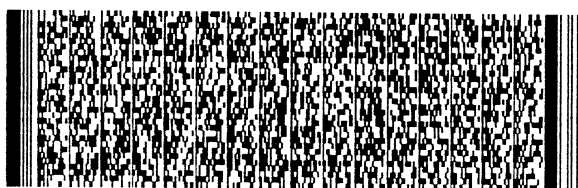
## 實施例17

1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶之合成



## 步驟1

於2-氨基-3-溴-5-甲基吡啶(5.48克，29毫莫耳)和4-乙醯基吡啶(2.67毫升，24毫莫耳)在甲苯(200毫升)中的溶液內加入對-甲苯磺酸(0.1克)並在氬氣圍下回流反應混合



## 五、發明說明 (130)

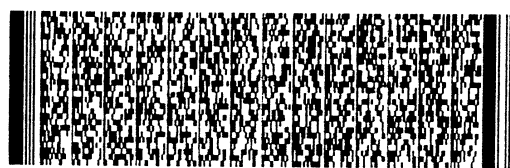
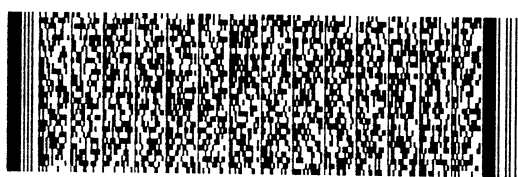
物。4天之後，將反應混合物冷卻到室溫並真空脫除有機物。將剩餘物用50%乙酸乙酯-己烷，接著用乙酸乙酯作為洗提劑以快速層析術純化而得油狀(3-溴-5-甲基吡啶-2-基)-(1-吡啶-4-基亞乙基)胺(4.29克)。

## 步驟2

於(3-溴-5-甲基吡啶-2-基)-(1-吡啶-4-基亞乙基)胺(4.25克，14.65毫莫耳)/二甲基甲醯胺(75毫升)溶液中加入DABCO<sup>®</sup>(4.93克，43.96毫莫耳)和雙-二氯三苯基膦鉍(0.52克，0.73毫莫耳)。將反應混合物置於120℃氬氣圍下加熱。1.5天之後，將反應混合物冷卻到室溫並傾倒在10%鹽酸(100毫升)內。將該溶液濾經矽藻土(Celite<sup>®</sup>)並用10%氫氧化鈉中和至pH 7且濾出固體而得棕色固體4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(1.57克)。

## 步驟3

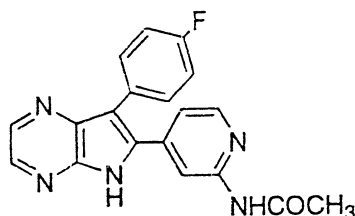
於4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(0.3克，1.43毫莫耳)/N-甲基吡咯酮(5毫升)溶液中加入4-溴氟苯(0.57毫升，5.2毫莫耳)，溴化銅(0.205克，1.43毫莫耳)和碳酸鈉(0.15克，1.43毫莫耳)並將反應混合物置於氬氣下加熱到180℃。24小時後，將反應混合物冷卻並倒在10%鹽酸(50毫升)中。將溶液濾經Celite<sup>®</sup>並用10%氫氧化鈉將濾液中和到pH 7。濾出固體，溶解在80%甲醇：二氯甲烷內並以製備型薄層層析術純化而得褐色固體1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶(0.03克)。



## 五、發明說明 (131)

## 實施例18

6-[2-(乙醯胺基)吡啶-4-基]-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并  
[2,3-b]-吡啶鹽酸鹽之合成

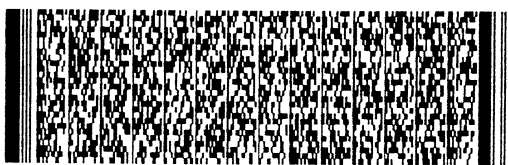


## 步驟1

於鎂屑(7.3克, 300毫莫耳)/無水乙醚(115毫升)溶液中加入一些碘晶體。滴加數滴4-氟苄基氯並加熱溶液以起始反應。在反應經起始後, 以保持溫和回流之速率添加其餘的4-氟苄基氯(43克, 300毫莫耳)。於添加完畢後, 將反應攪拌一小時後用於下一步驟中。

## 步驟2

用己烷(50毫升)洗氫化鈉(8.6克, 220毫莫耳, 60%礦油中分散液)兩次後, 懸浮在四氫呋喃(400毫升)內。慢慢加入2-氯異菸鹼酸(28克, 180毫莫耳)並將所得漿液回流加熱。2小時後, 將反應置於冰浴中冷卻並加入4-氟苄基鎂氯(100毫升, 200毫莫耳)。於攪拌整個晚上之後, 用4M氯化銨溶液(100毫升)驟止反應。加入水(100毫升)並將產物萃取到二氯甲烷內。有機層以飽和碳酸氫鈉溶液萃洗, 用硫酸鎂脫水, 過濾並真空濃縮。粗產油狀物經用25%乙酸乙酯-己烷作為洗提劑以快速層析術純化而得1-(2-氯吡啶



## 五、發明說明 (132)

-4-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(14克)。

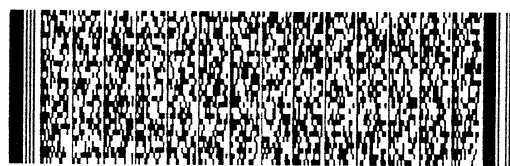
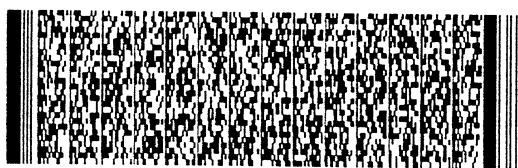
## 步驟3

將肼基吡啶(6.2克, 57毫莫耳)和1-(2-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(14克, 57毫莫耳)懸浮在苯(250毫升)中並加入對-甲苯磺酸一水合物(0.68克)。然後將反應混合物回流同時用Dean Stark阱共沸脫除水。2小時後, 真空脫除掉苯並加入二乙二醇。將反應混合物回流加熱。2小時後, 將反應混合物於激烈攪拌下倒在乙醚中。加入水並將產物萃取到乙醚中。將有機層以硫酸鎂脫水, 過濾並真空濃縮。加入甲醇並濾出固體而得一固體6-(2-氯吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(4.9克)。

## 步驟4

將6-(2-氯吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶(0.5克, 1.5毫莫耳)溶在玻璃壓力管所裝的熱二甲亞砜(3毫升)之內並使其冷卻到室溫。加入氫氧化銨(3毫升)和硫酸銅五水合物(0.77克, 3.0毫莫耳)並用O-環螺旋蓋密封住反應容器。將反應混合物置於150℃砂浴中加熱72小時。將反應混合物倒在乙酸乙酯(200毫升)與水(100毫升)內且將產物萃取到乙酸乙酯內。有機層以硫酸鈉脫水, 過濾並真空濃縮。粗產物經逆相HPLC純化而得黃色固體6-(2-胺基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶三氟乙酸鹽(0.1克)。

## 步驟5



五、發明說明 (133)

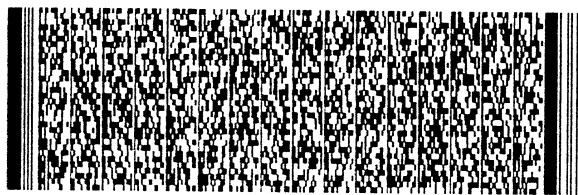
將6-(2-胺基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啉三氟乙酸鹽(0.085克, 0.28毫莫耳)溶在四氫呋喃內並加入吡啶(0.22克, 2.8毫莫耳)。加入乙醯氯(0.033克, 0.42毫莫耳)/四氫呋喃(1毫升)並在室溫下攪拌所得混合物。一小時後, 用甲醇(2毫升)稀釋反應混合物並以逆相HPLC分離出產物而得黃色固體6-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啉三氟乙酸鹽(0.1克)。經由將該產物懸浮在乙醚內並加入1.0M HCl/乙醚溶液(2毫升)使該產物轉化成鹽酸鹽而得一固體, 將其濾出得到黃色固體6-(2-乙醯胺基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啉鹽酸鹽(0.044克)。

實施例19

下面為含有式(I)化合物的代表性醫藥調配物。  
錠劑調配物

將下列成分密切地混合並壓製成單劑量錠。

| 每成份含量            | 錠·毫克 |
|------------------|------|
| 本發明化合物           | 400  |
| 玉米澱粉             | 50   |
| croscarmellose鈉鹽 | 25   |
| 乳糖               | 120  |
| 硬脂酸鎂             | 5    |



## 五、發明說明 (134)

## 膠囊劑調配物

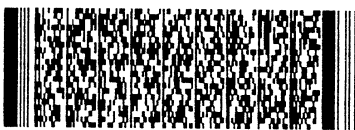
將下列諸成分密切混合並裝載到硬殼明膠膠囊內。

| 每成份含量    | 膠囊・毫克 |
|----------|-------|
| 本發明化合物   | 200   |
| 乳糖・經噴霧乾燥 | 148   |
| 硬脂酸鎂     | 2     |

## 懸浮液調配物

將下列成分混合形成供經口給藥的懸浮液。

| 成份                       | 量        |
|--------------------------|----------|
| 本發明化合物                   | 1.0克     |
| 反丁烯二酸                    | 0.5克     |
| 氯化鈉                      | 2.0克     |
| 對-羥基苯甲酸甲酯                | 0.15克    |
| 對-羥基苯甲酸丙酯                | 0.05克    |
| 糖粒                       | 25.5克    |
| 山梨糖醇(70%溶液)              | 12.85克   |
| Veegum K(Vanderbilt Co.) | 1.0克     |
| 香料                       | 0.035毫升  |
| 色料                       | 0.5毫克    |
| 蒸餾水                      | 適量至100毫升 |



## 五、發明說明 (135)

## 可注射調配物

將下列成分混合形成一可注射調配物。

| 成份               | 量       |
|------------------|---------|
| 本發明化合物           | 0.2克    |
| 乙酸鈉緩衝液，0.4M      | 2.0毫升   |
| HCl(1N)或NaOH(1N) | 適量到適當pH |
| 水(蒸餾水，無菌)        | 適量到20毫升 |

將水以外的所有上述諸成分組合並攪拌加熱到60-70℃。然後，以激烈攪拌，於60℃下加入足量的水使諸成分乳化，再加適量的水到100克。

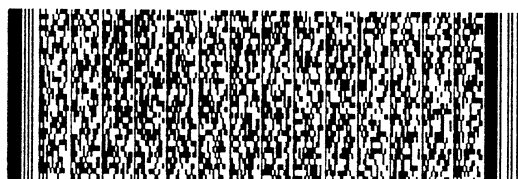
## 栓藥調配物

將本發明化合物與Witepsol® H-15(飽和植物脂肪酸的甘油三酸酯；Riches-Nelson, Inc., New York)混合製備總重為2.5克且具有下列組成之栓藥：

|                |       |
|----------------|-------|
| 本發明化合物         | 500毫克 |
| Witepsol® H-15 | 餘量    |

## 實施例20

p-38(MAP)激酶之抑制---活體外(in vitro)檢定



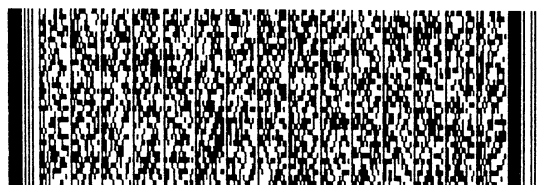
## 五、發明說明 (136)

本發明化合物在活體外的p38 MAP激酶抑制活性係經由使用Ahn, N.G., et al. J. of Biol. Chem. Vol. 266 (7), 4220-4227 (1991)所述方法的小幅修改法測量 $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP所含 $\gamma$ -磷酸根被p-38激酶轉移到髓素鹼性蛋白質(MBP)之量而測定的。

重組p38 MAP激酶的磷酸化形式係在大腸桿菌(E. Coli)中用SEK-1與MEKK予以表現出(參看, Khokhlatchev, A. et al. J. of Biol. Chem. Vol. 272(17), 11057-11062, (1997))且隨後用Nickel管柱以親和性層析術予以純化。

將經磷酸化p38 MAP激酶稀釋於激酶緩衝液中(20 mM 3-(N-嗎啉基)丙烷磺酸, pH 7.2, 25mM  $\beta$ -甘油磷酸酯, 5 mM 乙二醇-二( $\beta$ -胺基乙基醚)-N, N', N'-四乙酸, 1 mM 鈣酸鈉, 1 mM 二硫蘇糖醇, 40 mM 氯化鎂)。將加入溶於DMSO中的試驗化合物或只加入DMSO並將樣品溫浸於30℃ 10分鐘。添加含有MBP與 $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP的受質調液(cocktail)以起始激酶反應。在30℃下再溫浸20分鐘後, 添加0.75% 磷酸以終止反應。之後, 使用磷酸纖維素膜(Millipore, Bedford, MA)從剩餘 $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP分離出經磷酸化的MBP且用閃爍計數器(Packard, Meriden, CT)予以定量分析。

某些本發明化合物所具p-38抑制活性(表為IC<sub>50</sub>, 促成被檢定的p-38酵素有50%抑制之濃度)為:



## 五、發明說明 (137)

| CPD<br># | IC <sub>50</sub> , nM | CPD<br># | IC <sub>50</sub> , nM |
|----------|-----------------------|----------|-----------------------|
| 2        | 68                    | 106      | 120                   |
| 3        | 221                   | 108      | 747                   |
| 5        | 246                   | 112      | 34.4                  |
| 101      | 85.5                  |          |                       |

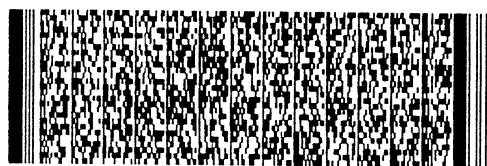
## 實施例21

LPS-誘發在THP1細胞內的TNF- $\alpha$ 產生之抑制---活體外檢  
定

本發明化合物抑制TNF- $\alpha$ 釋出的能力係使用經稍微修改的Blifeld, C. et al. Transplantation, Vol. 51(2), 498-503, (1991)中所述方法予以測定的。

(a)TNF生合成之誘導：

將THP-1細胞懸浮於培養基內[RPMI (Gibco-BRL, Gaithersburg, MD)，含有15%胎牛血清，0.02 mM 2-氫  
硫基乙醇]，濃度為 $2.5 \times 10^6$ 細胞/毫升，然後在96洞板  
中培養(每洞各0.2毫升液份)。將試驗化合物溶於DMSO內  
並用培養基稀釋使最後的DMSO濃度為5%。於每一洞中加入  
20微升液份的試驗溶液或只有DMSO的培養基(對照樣)。在  
37℃下溫浸細胞30分鐘。於各洞中加入最後濃度為0.5微  
克/毫升的LPS(Sigma, St. Louis, MO)，並再溫浸細胞2  
小時。於溫浸期結束時，收集培養基上澄液並依下述以



## 五、發明說明 (138)

ELISA 檢定測定TNF- $\alpha$ 的百分含量。

## (b) ELISA 檢定：

人類TNF- $\alpha$ 的含量係依Reimund, J. M., et al., GUT. Vol., 39(5), 684-689 (1996)中所述使用抗-TNF- $\alpha$ 抗體(2TNF-H22與2TNF-H34)的特定性捕捉ELISA檢定予以測定。

在聚苯乙烯96-洞板上塗被50微升/洞的抗體2TNF-H22/PBS(10微克/毫升)並在濕化室內於4℃下溫浸整個晚上。該板經PBS洗後，用5%脫脂奶粉/PBS在室溫下封阻一小時並以0.1% BSA(牛血清白蛋白)/PBS洗清。

TNF標準品係用人類重組TNF- $\alpha$ (R&D Systems, Minneapolis, MN)的儲液製備的。在檢定中所用標準品濃度於開始時為10毫微克/毫升接著為6次半對數的系列稀釋。

將各25微升液份的上述培養上澄液或TNF標準品或只為培養基(對照組)與25微升液份的經生物素化單株抗體2TNF-H34(2微克/毫升於含0.1% BSA的PBS中)混合後，加到每一洞內。將諸樣品置於室溫下溫和搖動溫浸2小時後，用0.1 BSA/PBS洗三次。於每一洞中加入50微升含有0.416微克/毫升過氧化酶-鏈抗生物素蛋白和0.1% BSA/PBS的過氧化酶-鏈抗生物素蛋白(Zymed, S. San Francisco, CA)溶液。將諸樣品置於室溫下再溫浸一小時後，用0.1% BSA/PBS洗四次。於各洞中加入50微升鄰-苯二胺溶液(1微克/毫升鄰苯二胺和0.03%過氧化氫，於0.2M



## 五、發明說明 (139)

檸檬酸緩衝液pH 4.5內)並將諸樣品置於室溫黑暗中溫浸30分鐘。在450 nm與650 nm分別讀取樣品與對照樣的光密度。從將450 nm光密度與所用濃度相關聯的圖測定出TNF- $\alpha$ 水平。

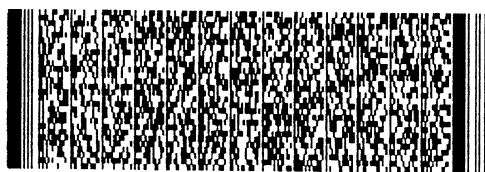
IC<sub>50</sub>值係經定義為對應於450 nm吸光度的半-最大減低處之試驗化合物濃度。

| CPD # | IC <sub>50</sub> , nM | CPD # | IC <sub>50</sub> , nM |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------|
| 2     | 0.46                  | 106   | 1100                  |
| 5     | 0.12                  | 108   | 8830                  |
| 9     | 0.13                  | 112   | 241                   |

## 實施例22

LPS-誘發小鼠體內TNF- $\alpha$ 產生的抑制----活體內檢定

本發明化合物在活體內抑制TNF- $\alpha$ 釋出的能力係使用經稍微修改的Zanetti, G.; Heumann, D., et al., "Cytokine production after intravenous or peritoneal Gram-negative bacterial challenge in mice" J. Immunol., 148, 1890, (1992)和Sekut, L., Menius, J.A., et al., "Evaluation of the significance of elevated levels of systemic and localized tumor necrosis factor in different animal models of inflammation," J. Lab. Clin.



## 五、發明說明 (140)

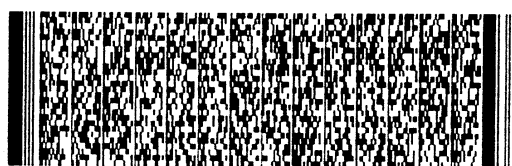
Med., 124, 813, (1994) 中所述方法予以測定的。

使重18-21克的雌BALB/C小鼠(Charles River, Hollister, CA)適應一星期。對各含8隻小鼠的諸組經口服用溶在含0.9%氯化鈉, 0.5%羧甲基纖維素鈉鹽, 0.4% polysorbate 80, 0.9% 羧醇的水性溶媒(CMC溶媒)內之試驗化合物或只服用該溶媒(對照組)。30分鐘後, 對諸小鼠經腹膜內注射20微克LPS(Sigma, St. Louis, MO)。1.5小時後, 經由吸入CO<sub>2</sub>殺死小鼠並經由心臟穿刺術收取血液。血液係以15,600 x g離心5分鐘予以澄清, 並將血清轉移到乾淨的管子且予以冷凍在-20℃下到供以ELISA檢定依製造商方案分析TNF- $\alpha$ 為止(Biosource International, Camarillo, CA)。

試驗物質所具TNF- $\alpha$ 抑制活性, 亦即, 在試驗組中, 於30毫克下, 相對於經溶媒處理組(對照組)的TNF- $\alpha$ 含量之量度為:

| CPD<br># | %<br>抑制 |
|----------|---------|
| 2        | 75%     |
| 3        | 56%     |
| 6        | 68%     |
| 101      | 86      |

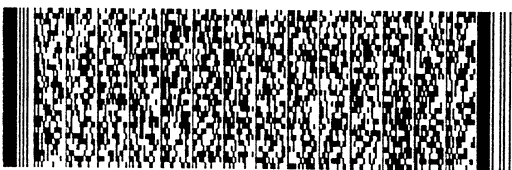
前述本發明為清晰與了解目的已經由示範說明與實施例



## 五、發明說明 (141)

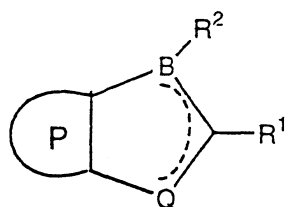
予以某種詳細度地說明過。對了諳於此技者顯然可知者，可以在後附申請專利範圍所具範圍內實施其改變與修飾。所以，要了解者，上文的說明只打算作為示範說明而非限制性者。因此，本發明範圍不應參照上述說明而定，而是應參照後附申請專利範圍加上彼申請專利範圍所舉稱的同等物之完整範圍而定。

本申請案中所引述的所有專利，專利申請案與文獻皆為所有目的以其全文併於本文作為參考到如同每一個別專利，專利申請案或文獻個別地表達出之相同程度。



## 四、中文發明摘要 (發明之名稱：雙環吡啶)

本發明係有關式(I)化合物

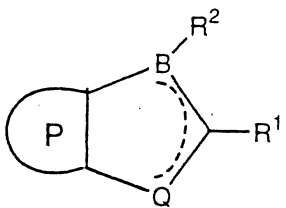


(I)

其為p-38 MAP激酶抑制劑：含彼之醫藥組合物；彼之用途；製備彼等化合物之方法及用於此方法中之中間體。

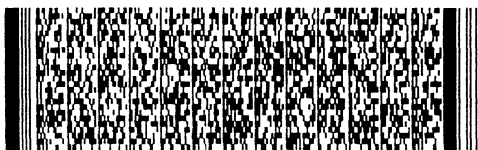
## 英文發明摘要 (發明之名稱：BICYCLIC PYRIDINES)

The present invention relates to compounds of Formula (I)



(I)

that are p-38 MAP kinase inhibitors,  
pharmaceutical compositions containing them, their



四、中文發明摘要 (發明之名稱：雙環吡啶)

英文發明摘要 (發明之名稱：BICYCLIC PYRIDINES)

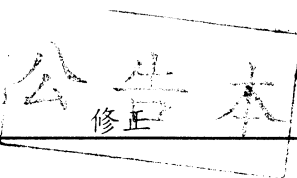
use, a process for preparing these compounds and intermediates useful in this process.



93.5.27

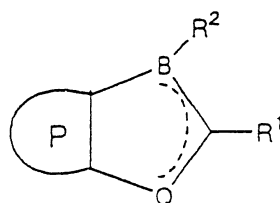
案號 87117244

93年5月 日



## 六、申請專利範圍

1. 一種化合物，其係選自式(I)所代表化合物之群者：



(I)

式中：

$R^1$  為嘧啶基或吡啶基，每一個選擇性獨立地經一、二或三個選自烷基、烷氧基、烷硫基、鹵素、硝基、羥胺基、 $-NRR'$  (其中  $R$  及  $R'$  係獨立選自氫、烷基、羧烷基或雜烷基) 或  $-NHC(O)R^b$  [其中  $R^b$  為烷基、 $-(伸烷基)-X$ ，其中  $X$  為烷氧基，烷胺基，二烷胺基，雜環基或雜芳基] 所取代；

----- 表在  $B$  與  $CR^1$  之間或在  $Q$  與  $CR^1$  之間的鍵使得：

(i) 當----- 係介於  $Q$  與  $-CR^1-$  之間時，則：

$B$  為氮；

$R^2$  為鹵苯基或吡啶基；且

$Q$  為  $-CH-$ ；及

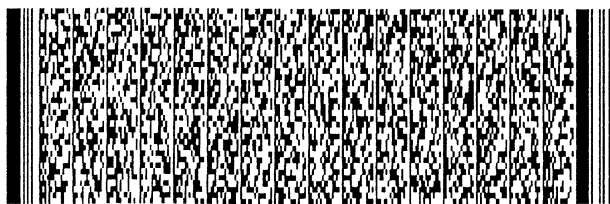
(ii) 當----- 係介於  $B$  與  $-CR^1-$  之間時，則：

$B$  為碳；

$R^2$  為苯基，選擇性經鹵素、烷基、烷氧基或鹵烷基取代；且

$Q$  為  $-NR^4-$  或  $-O-$ ，其中：

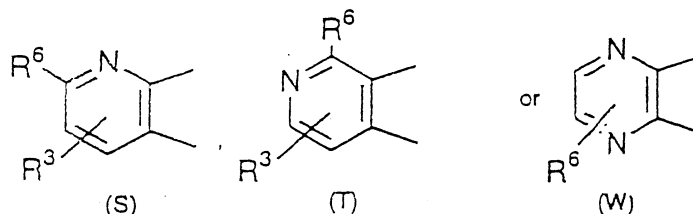
$R^4$  為氫，烷基，雜烷基，雜環基烷基，雜環基烷氧



## 六、申請專利範圍

基)， $-SO_2R''$ （此處 $R''$ 為烷基）或 $-(伸烷基)-CN$ ；  
或烷基；

 為式(S)，(T)或(W)所表之基：



其中：

$R^6$  為氫，烷基，鹵素或烷氧基；

$R^3$  為氫，烷基，鹵素或鹵烷基；

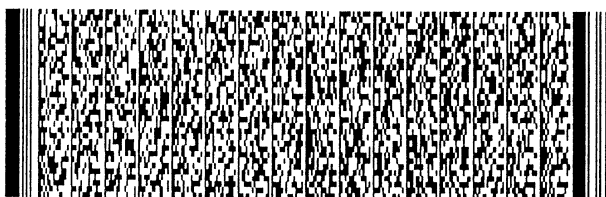
所有"烷基"及"伸烷基"及"烷氧基"個自含最多6個碳原子；

"雜烷基"為含多達6個碳原子之烷基，其含有一或二個選自羥基，羥烷氧基，烷氧基，烷硫基， $-NR^aR^b$ 及 $-SO_3X^+$ 之取代基，其中 $R^a$ 為氫，烷基，羥基，氰烷基，羥烷基，胺烷基或二烷胺烷基， $R^b$ 為氫，烷基，羥烷基，胺烷基或二烷胺烷基及 $X^+$ 為鹼金屬；

"雜芳基"為可經烷基或硝基取代之咪唑基；

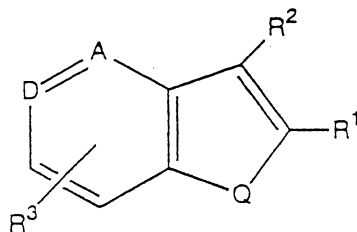
"雜環基"為5或6個環原子之環式飽和基，其中一或二個環原子為選自N及O之雜原子；

彼等的醫藥可接受鹽，個別異構物，與異構物的混合物。



## 六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自式(I)所代表化合物之群者：



(Ia)

其中：

$R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如申請專利範圍第1項所定義；

$Q$  為  $-NR^4-$  或  $O-$ ，其中：

$R^4$  為如申請專利範圍第1項所定義，但不為  $-SO_2R''$ ；

$A$  與  $D$  中有一者為氮且另一者為  $-CR^6-$  其中：

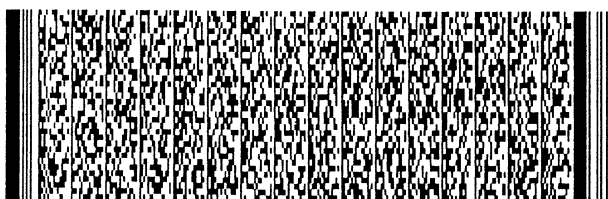
$R^6$  為氫，烷基，鹵素或烷氧基；及

彼等的醫藥可接受鹽，個別異構物，與異構物的混合物。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中-----係

介於  $B$  與  $-CR^1-$  之間， 係式(S)，(V)或(W)所表基，且  $Q$  為  $-NR^4-$ 。

4. 根據申請專利範圍第1或3項之化合物，其中  $R^1$  為4-吡啶基或4-嘧啶基環，其視情況經選自下列之中的取代基所取代： $-NRR'$ （此處  $R$  與  $R'$  彼此獨立地為氫，烷基或雜烷



## 六、申請專利範圍

基)， $-NHC(O)R^b$  [此處 $R^a$ 為烷基或-(伸烷基)-X，此處X為烷氧基，烷胺基，二烷胺基，雜環基或雜芳基。

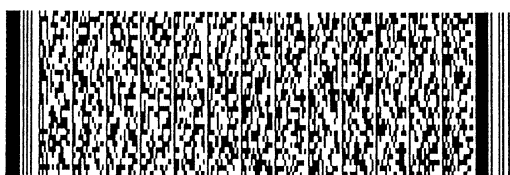
5. 根據申請專利範圍第1或3項之化合物，其中 $R^2$ 為一苯基環，其視情況經一或二個選自烷基，鹵素或烷氧基的取代基所取代。

6. 根據申請專利範圍第1或3項之化合物，其中 $R^6$ 為氫，甲基，甲氧基，氟或氯；且 $R^1$ 為4-吡啶基環，其視情況在2-位置上經選自下列的取代基所取代：胺基，甲胺基，二甲胺基，乙醯胺基，2-羥基乙胺基，3-羥基丙胺基，2-胺基乙胺基及甲氧基。

7. 根據申請專利範圍第1或3項之化合物，其中 $R^6$ 為氫； $R^2$ 為苯基環，其經一或二個選自甲基，氟，氯或甲氧基的取代基所取代；且 $R^3$ 為氫，甲基，氯或氟。

8. 根據申請專利範圍第1或3項之化合物，其中 $R^4$ 為氫，甲基，乙基，2-(嗎啉-4-基)乙基，3-(嗎啉-4-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，3-(六氫吡啶-1-基)丙基，甲氧基，2-(嗎啉-4-基)乙氧基，3-(嗎啉-4-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基，3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基，2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基或3-(六氫吡啶-1-基)丙氧基。

9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自3-(4-氟苯基)-2-[2-(2-羥基乙胺基)-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶與6-[2-乙醯胺基吡啶-4-基]-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]-吡啶之中者。

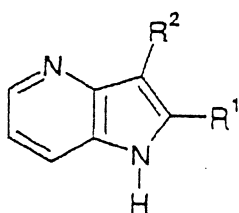


## 六、申請專利範圍

10. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自3-(4-氟苯基)-1-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶與7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶之中者。

11. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其係選自3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶，3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶，3-(4-氟苯基)-1-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶，3-(4-氟苯基)-1-羥基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶，3-(4-氟苯基)-1-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶，3-(4-氟苯基)-1-[2-(六氫吡啶-1-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶；和3-(4-氟苯基)-1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶之中者。

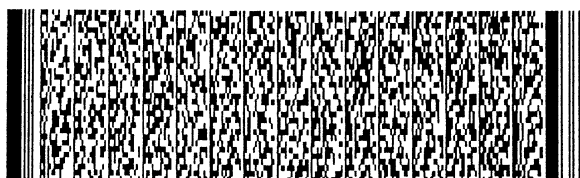
12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具備下式



A

其中， $R^1$  為經-NHR 取代之吡啶基，R 為羥烷基， $R^2$  為4-氟苯基。

13. 根據申請專利範圍第1或3項之化合物，其係作為醫



## 六、申請專利範圍

藥活性物質，特別用於治療炎性疾病。

14. 一種用於治療及/或預防炎性疾病之醫藥組合物，其包括根據申請專利範圍第1或3項所述化合物與一治療上呈惰性的載劑。

15. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其無論何時皆為顯然的化學同等法所製得者。

