

三、發明人：(共 7 人)

姓名：(中文/英文)

1. 卡麥許 巴拉
BALA, KAMLESH
2. 凱薩琳 萊柏那克
LEBLANC, CATHERINE
3. 大衛 安德魯 珊德漢
SANDHAM, DAVID ANDREW
4. 卡瑟琳 露易絲 吐那
TURNER, KATHARINE LOUISE
5. 西門 詹姆士 華森
WATSON, SIMON JAMES
6. 林頓 尼吉爾 布朗
BROWN, LYNDON NIGEL
7. 布萊恩 考斯
COX, BRIAN

國籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 法國 FRANCE
3. 英國 U.K.
4. 英國 U.K.
5. 英國 U.K.
6. 英國 U.K.
7. 英國 U.K.

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2004年06月17日；0413619.8

2. 英國；2005年04月15日；0507693.0

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

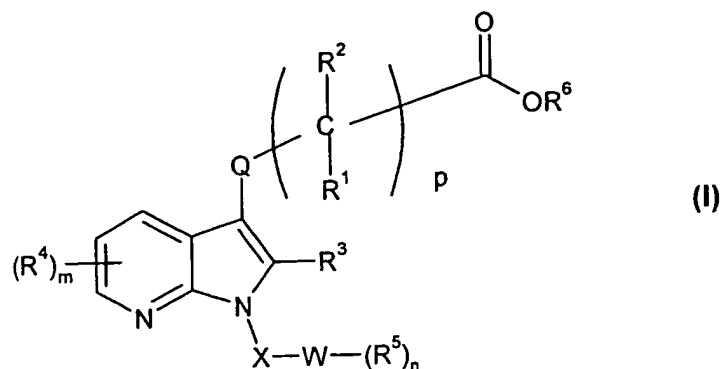
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於有機化合物，其製備及其作為醫藥之用途。

【發明內容】

第一方面，本發明係提供式(I)化合物



呈自由態或鹽形式，其中

Q為一個鍵結，或視情況被鹵素取代之 C_1-C_{10} -次烷基；

R^1 與 R^2 係獨立為H、鹵素或 C_1-C_8 -烷基，或

R^1 與 R^2 和彼等所連接之碳原子一起形成二價 C_3-C_8 -環脂族；

R^3 為H、 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_{15} -碳環族基團、 C_1-C_8 -鹵烷基、烷

氧基 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 -羥烷基；

R^4 與 R^5 係獨立為鹵素、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -鹵烷基、 C_3-C_{15} -

碳環族基團、硝基、氰基、 C_1-C_8 -烷基磺醯基、 C_1-C_8 -烷

基亞磺醯基、 C_1-C_8 -烷羰基、 C_1-C_8 -烷氧羰基、 C_1-C_8 -烷氧

基、 C_1-C_8 -鹵烷氧基、羧基、羧基- C_1-C_5 -烷基、胺基、 C_1-C_8 -

烷胺基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基、 SO_2NH_2 、(C_1-C_5 -烷胺基)磺

醯基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基磺醯基、胺基羰基、 C_1-C_8 -烷

胺基羰基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基羰基或4-至10-員雜環族基

團，具有一或多個選自包括氧、氮及硫之雜原子；

R^6 為 H 或 C_1 - C_8 -烷基；

W 為 C_6 - C_{15} -芳族碳環基團，或 4-至 10-員雜環族基團，含有至少一個選自包括氮、氧及硫之環雜原子；

X 為 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CON(C_1-C_5\text{-烷基})-$ 、 $-CH(C_1-C_8\text{-烷基})-$ 或一個鍵結；

m 與 n 係各獨立地為整數 0-3；且

p 為 1。

於本專利說明書中使用之術語具有下述意義：

於本文中使用的"視情況經取代"係意謂所指稱之基團可在一或多個位置被隨後列示基團之任一個或任何組合取代。

"鹵素"或"鹵基"可為氟、氯、溴或碘；較佳為溴或氯或氟。

" C_1 - C_8 -烷基"表示直鏈或分枝狀 C_1 - C_8 -烷基，其可為例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、直鏈或分枝狀戊基、直鏈或分枝狀己基、直鏈或分枝狀庚基或直鏈或分枝狀辛基。 C_1 - C_8 -烷基較佳為 C_1 - C_4 -烷基。

於本文中使用的" C_3 - C_{15} -碳環族基團"表示具有 3-至 15-個環碳原子之碳環族基團，例如單環狀基團，無論是環脂族，譬如 C_3 - C_8 -環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；或芳族，譬如苯基；或雙環狀基團，譬如雙環辛基、雙環壬基，包括氫茛基與茛基，及雙環癸基，包括萘基。 C_3 - C_{15} -碳環族基團較佳為 C_3 - C_{10} -碳環族基團，

例如苯基或萘基。C₃-C₁₅-碳環族基團可被1-3個取代基取代，或未經取代。較佳取代基包括鹵基、氰基、胺基、硝基、羧基、C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-鹵基烷基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷羰基、C₁-C₈-烷基磺醯基、-SO₂NH₂、(C₁-C₈-烷胺基)-磺醯基、二(C₁-C₈-烷基)胺基磺醯基、胺基羰基、C₁-C₈-烷胺基羰基與二(C₁-C₈-烷基)胺基羰基、C₃-C₁₀-碳環族基團，及5-至12-員雜環族基團，具有至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

於本文中使用之"C₆-C₁₅-芳族碳環基團"表示具有6-至15-個環碳原子之芳族基團，例如次苯基、次萘基或次蒽基。C₆-C₁₅-芳族基團可被1-3個取代基取代，或可為未經取代。較佳取代基包括鹵基、氰基、胺基、硝基、羧基、C₁-C₈-烷基、鹵基-C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷羰基、C₁-C₈-烷基磺醯基、-SO₂NH₂、(C₁-C₅-烷胺基)-磺醯基、二(C₁-C₈-烷基)胺基磺醯基、胺基羰基、C₁-C₈-烷胺基羰基與二(C₁-C₈-烷基)胺基羰基、C₃-C₁₅-碳環族基團，及5-至12-員雜環族基團，具有至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

"二價C₃-C₈-環脂族"表示具有3-至8-個環碳原子之次環烷基，例如單環狀基團，譬如次環丙基、次環丁基、次環戊基、次環己基、次環庚基或次環辛基，其中任一個可被一或多個，通常為一或兩個C₁-C₄-烷基取代；或雙環狀基團，譬如次雙環庚基或次雙環辛基。"C₃-C₈-次環烷基"較佳為C₃-C₅-次環烷基，例如次環丙基、次環丁基或次環戊基。

"C₁-C₈-烷氧基"表示直鏈或分枝狀C₁-C₈-烷氧基，其可為

例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、直鏈或分枝狀戊氧基、直鏈或分枝狀己氧基、直鏈或分枝狀庚氧基或直鏈或分枝狀辛氧基。C₁-C₈-烷氧基較佳為C₁-C₄-烷氧基。

"C₁-C₈-鹵烷基"與"C₁-C₈-鹵烷氧基"表示如前文定義之C₁-C₈-烷基與C₁-C₈-烷氧基，被一或多個鹵原子取代，較佳為一、二或三個鹵原子，較佳為氟、溴或氯原子。C₁-C₈-鹵烷基較佳為C₁-C₄-烷基，被一、二或三個氟、溴或氯原子取代。C₁-C₈-鹵烷氧基較佳為C₁-C₄-烷氧基，被一、二或三個氟、溴或氯原子取代。

於本文中使用的"C₁-C₈-烷基磺醯基"表示如前文定義之C₁-C₈-烷基，經連結至-SO₂-。C₁-C₈-烷基磺醯基較佳為C₁-C₄-烷基磺醯基，尤其是甲磺醯基。

於本文中使用的"C₁-C₈-烷基亞磺醯基"表示如前文定義之C₁-C₈-烷基，經連結至-SO-。C₁-C₈-烷基亞磺醯基較佳為C₁-C₄-烷基亞磺醯基，尤其是甲基亞磺醯基。

"胺基-C₁-C₈-烷基"與"胺基-C₁-C₈-烷氧基"表示胺基藉由氮原子連接至C₁-C₈-烷基，例如NH₂-(C₁-C₈)-，或至C₁-C₈-烷氧基，例如NH₂-(C₁-C₈)-O-，個別如前文定義。胺基-C₁-C₈-烷基與胺基-C₁-C₈-烷氧基較佳係個別為胺基-C₁-C₄-烷基與胺基-C₁-C₄-烷氧基。

"胺基-(羥基)-C₁-C₈-烷基"表示胺基藉由氮原子連接至C₁-C₈-烷基，且羥基藉由氧原子連接至相同C₁-C₈-烷基。胺基-(羥基)-C₁-C₈-烷基較佳為胺基-(羥基)-C₂-C₄-烷基。

"羧基-C₁-C₈-烷基"與"羧基-C₁-C₈-烷氧基"表示羧基藉由碳原子連接至C₁-C₈-烷基或C₁-C₈-烷氧基，個別如前文定義。羧基-C₁-C₈-烷基與羧基-C₁-C₈-烷氧基較佳係個別為羧基-C₁-C₄-烷基與羧基-C₁-C₄-烷氧基。

"C₁-C₈-烷羰基"、"C₁-C₈-烷氧羰基"及"C₁-C₈-鹵烷基羰基"表示C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷氧基或C₁-C₈-鹵烷基，個別如前文定義，藉由碳原子連接至羰基。"C₁-C₈-烷氧羰基"表示C₁-C₈-烷氧基，如前文定義，其中烷氧基之氧係連接至羰基碳。C₁-C₈-烷羰基、C₁-C₈-烷氧羰基及C₁-C₈-鹵烷基羰基較佳係個別為C₁-C₄-烷羰基、C₁-C₄-烷氧羰基及C₁-C₄-鹵烷基羰基。

"C₁-C₈-烷胺基"與"二(C₁-C₈-烷基)胺基"表示如前文定義之C₁-C₈-烷基，藉由碳原子連接至胺基。在二(C₁-C₈-烷基)胺基中之C₁-C₈-烷基可為相同或不同。C₁-C₈-烷胺基與二(C₁-C₈-烷基)胺基較佳係個別為C₁-C₄-烷胺基與二(C₁-C₄-烷基)胺基。

"C₁-C₈-烷胺基羰基"與"二(C₁-C₈-烷基)胺基羰基"表示C₁-C₈-烷胺基與二(C₁-C₈-烷基)胺基，個別如前文定義，藉由氮原子連接至羰基之碳原子。C₁-C₈-烷胺基-羰基與二(C₁-C₈-烷基)-胺基羰基較佳係個別為C₁-C₄-烷胺基羰基與二(C₁-C₄-烷基)-胺基羰基。

"二(C₁-C₈-烷基)胺基-C₁-C₈-烷基"與"二(C₁-C₈-烷基)胺基-C₁-C₈-烷氧基"表示如前文定義之二(C₁-C₈-烷基)胺基，個別藉由氮原子連接至C₁-C₈-烷基或C₁-C₈-烷氧基之碳原子。二(C₁-C₈-烷基)-胺基-C₁-C₈-烷基與二(C₁-C₈-烷基)胺基-C₁-C₈-烷

氧基較佳係個別為二(C₁-C₄-烷基)-胺基-C₁-C₄-烷基與二(C₁-C₄-烷基)胺基-C₁-C₄-烷氧基。

於本文中使用的"含有至少一個選自包括氮、氧及硫之環雜原子之4-至10-員雜環族基團"，可為單環狀或雙環狀，例如呋喃、四氫呋喃、吡咯、四氫吡咯、吡啶、咪啶、三啶、異三啶、四啶、噻二啶、異噻啶、嘍二啶、吡啶、嘍啶、異嘍啶、吡啶、嗒啶、噻啶、六氫吡啶、六氫吡啶、嗎福啶、三啶、嘍啶、噻啶、喹啶、異喹啶、苯并噻吩、苯并嘍啶、苯并異嘍啶、苯并噻啶、苯并異噻啶、苯并呋喃、吡啶、吡啶或苯并咪啶。較佳雜環族基團包括六氫吡啶、嗎福啶、咪啶、異三啶、吡啶、吡啶、呋喃、嘍啶、異嘍啶、噻啶、四啶、苯并噻吩、苯并嘍啶、苯并噻啶及苯并呋喃。4-至10-員雜環族基團可為未經取代或經取代。較佳取代基包括鹵基、氰基、酮基、羥基、羧基、硝基、C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷羰基、羥基-C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-鹵烷基、胺基-C₁-C₈-烷基、胺基(羥基)C₁-C₈-烷基及視情況被胺基羰基取代之C₁-C₈-烷氧基。尤佳取代基包括鹵基、酮基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷羰基、羥基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-鹵烷基、胺基-C₁-C₄-烷基及胺基(羥基)C₁-C₄-烷基。

於整個本專利說明書及在下文請求項中，除非內文另有需要，否則字詞"包含(comprise)"，或變型，譬如"包含(comprises)"或"包含(comprising)"，應明瞭係意謂加入所陳述之一個整數或步驟，或整數或步驟之組群，但不排除任何其他整數或步驟或整數或步驟之組群。

於式(I)中，在m或n為2之情況下，兩個取代基可為相同或不同。在m或n為3之情況下，兩個或所有取代基可為相同，或全部三個可為不同。

於另一方面，本發明係提供式(I)化合物，呈自由態或鹽形式，其中

Q為一個鍵結，或視情況被鹵素取代之 C_1-C_{10} -次烷基；

R^1 與 R^2 係獨立為H、鹵素或 C_1-C_8 -烷基，或

R^1 與 R^2 和彼等所連接之碳原子一起形成二價 C_3-C_8 -環脂族；

R^3 為H、 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_{15} -碳環族基團、 C_1-C_8 -鹵烷基、烷氧基 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -羥烷基；

R^4 與 R^5 係獨立為鹵素、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -鹵烷基、 C_3-C_{15} -碳環族基團、硝基、氰基、 C_1-C_8 -烷基磺醯基、 C_1-C_8 -烷基亞磺醯基、 C_1-C_8 -烷羰基、 C_1-C_8 -烷氧羰基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -鹵烷氧基羰基、羰基- C_1-C_8 -烷基、胺基、 C_1-C_8 -烷胺基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基、 SO_2NH_2 、(C_1-C_8 -烷胺基)磺醯基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基磺醯基、胺基羰基、 C_1-C_8 -烷胺基羰基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基羰基或4-至10-員雜環族基團，具有一或多個選自包括氧、氮及硫之雜原子；

R^6 為H或 C_1-C_8 -烷基；

W為 C_6-C_{15} -芳族碳環基團，或4-至10-員雜環族基團，含有至少一個選自包括氮、氧及硫之環雜原子；

X為 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CON(C_1-C_5-烷基)-$ 、 $-CH(C_1-C_8-烷基)-$ 或一個鍵結；

m與n各獨立為整數0-3；且

p 為 1。

於另一方面，本發明係提供式(I)化合物，呈自由態或鹽形式，其中

Q 為一個鍵結；

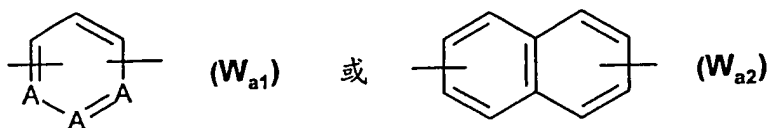
R¹ 與 R² 係獨立為 H 或 C₁-C₈-烷基；

R³ 為 C₁-C₈-烷基；

R⁴ 與 R⁵ 係獨立為鹵素、C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-鹵烷基、C₃-C₁₅-碳環族基團、硝基、氰基、C₁-C₈-烷基磺醯基、C₁-C₈-烷氧羰基、C₁-C₈-烷氧基或 C₁-C₈-鹵烷氧基；

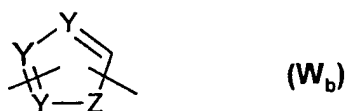
R⁶ 為 H 或 C₁-C₈-烷基；

W 為式 (W_{a1}) 或 (W_{a2}) 之基團



其中 A 係獨立為 C 或 N，或

W 為式 (W_b) 之基團；

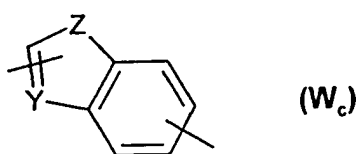


其中

Y 係獨立為 C 或 N；且

Z 為 N、O 或 S，或

W 為式 (W_c) 之基團



其中

Y 係獨立為 C 或 N；且

Z 為 O 或 S；

X 為 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-烷基})-$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-烷基})-$ 或一個鍵結；

m 與 n 各獨立為整數 0-3；且

p 為 1。

於又另一方面，本發明係提供式 (I) 化合物，呈自由態或鹽形式，其中

Q 為一個鍵結；

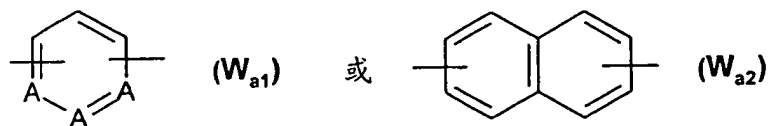
R^1 與 R^2 係獨立為 H 或 C_1-C_4 -烷基；

R^3 為 C_1-C_4 -烷基；

R^4 與 R^5 係獨立為鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基、氰基、 C_3-C_{10} -碳環族基團、 C_1-C_4 -烷氧羰基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_1-C_4 -鹵烷氧基；

R^6 為 H 或 C_1-C_4 -烷基；

W 為式 (W_{a1}) 或 (W_{a2}) 之基團

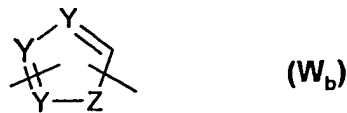


其中

一個 A 為 C 或 N；而

另兩種各為 C，或

W 為式 (W_b) 之基團



其中

Y 係獨立為 C 或 N；且

Z 為 N、O 或 S；

X 為 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})-$ ；

m 與 n 各獨立為整數 0-3；且

p 為 1。

於又進一步方面，本發明係提供式 (I) 化合物，在任何前述具體實施例中，呈自由態或鹽形式，於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療炎性或過敏性症狀，特別是炎性或阻塞氣道疾病。

鹽與異構物

許多以式 (I) 表示之化合物能夠形成酸加成鹽，特別是藥學上可接受之酸加成鹽。式 (I) 化合物之藥學上可接受之酸加成鹽類，包括無機酸類者，例如氫鹵酸，譬如鹽酸或氫溴酸；硝酸；硫酸；磷酸；及有機酸類者，例如脂族單羧酸，譬如甲酸、醋酸、二苯乙酸、三苯乙酸、辛酸、二氯醋酸、三氯醋酸、馬尿酸、丙酸及丁酸；脂族羧基酸，譬如乳酸、檸檬酸、葡萄糖酸、苯乙醇酸、酒石酸或蘋果酸；二羧酸類，譬如己二酸、天門冬胺酸、反丁烯二酸、麩胺酸、順丁烯二酸、丙二酸、癸二酸或琥珀酸；芳族羧酸類，譬如苯甲酸、對-氯苯甲酸或菸鹼酸；芳族羧基酸，譬如鄰-羧基苯甲酸、對-羧基苯甲酸、1-羧基-萘-2-羧酸或 3-羧基萘-2-羧

酸；及磺酸，譬如乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羥基乙烷-磺酸、甲烷磺酸、(+)-樟腦-10-磺酸、苯磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸或對-甲苯磺酸。此等鹽可藉已知可形成鹽之程序，製自式(I)化合物。

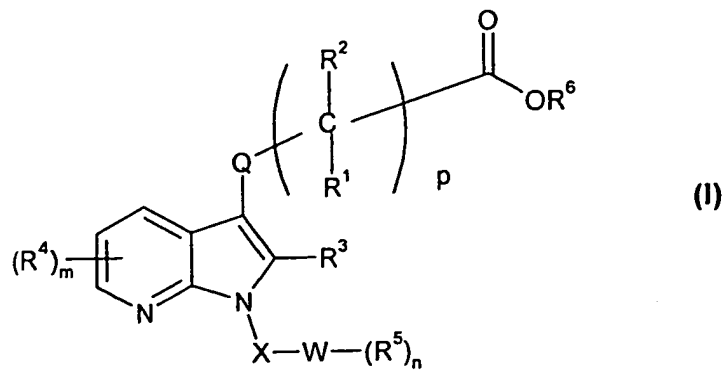
含有酸性基團例如羧基之式(I)化合物，亦能夠與鹼形成鹽，特別是藥學上可接受之鹼，譬如此項技藝中所習知者；適當此種鹽包括金屬鹽，特別是鹼金屬或鹼土金屬鹽，譬如鈉、鉀、鎂、鈣或鋅鹽；或與鹵或藥學上可接受之有機胺類或雜環族鹼之鹽，譬如苄苯乙胺、苄星(benzathine)、二乙醇胺、乙醇胺、4-(2-羥基-乙基)嗎福啉、1-(2-羥乙基)四氫吡咯、N-甲基葡萄糖胺、六氫吡啶、三乙醇胺或丁三醇胺。此等鹽可藉已知可形成鹽之程序製自式(I)化合物。

在其中有不對稱碳原子或對掌性軸心之化合物中，此等化合物係以個別光學活性異構形式，或以其混合物，例如以外消旋或非對映異構混合物存在。本發明係包含個別光學活性R與S異構物兩者，以及其混合物，例如外消旋或非對映異構混合物。

式(I)之特定較佳化合物係描述於後文實例中。

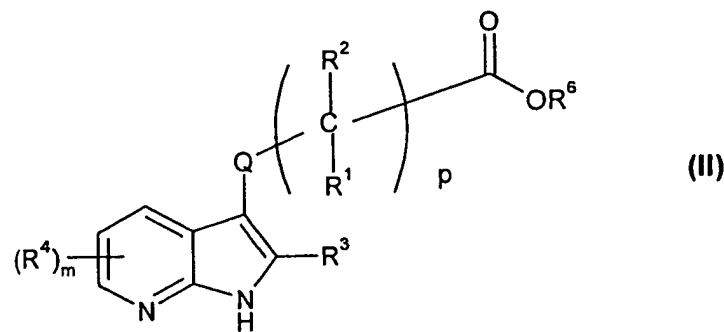
本發明亦提供一種製備呈自由態或鹽形式之式(I)化合物之方法，其包括以下步驟：

- (i) (A)為製備式(I)化合物，其中R⁶為H，係使式(I)化合物中之酯基-COOR⁶分裂，



其中 R^6 為 C_1-C_8 -烷基，而 $Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W, X, m, n$ 及 p 均如前文定義；或

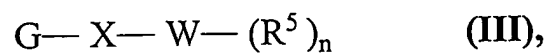
(B) 為製備式 (I) 化合物，其中 R^6 為 C_1-C_8 -烷基，係使式 (II) 化合物



其中

R^6 為 C_1-C_8 -烷基；且

$Q, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n$ 及 p 均如前文定義，與式 (III) 化合物反應



其中

G 為脫離部份基團，例如鹵原子或芳基磺酸根基團；且

R^5, W, X 及 n 均如前文定義；或

(C) 為製備式 (I) 化合物，

其中

R^6 為 C_1 - C_8 -烷基；

R^1 為 H 或 C_1 - C_8 -烷基；

R^2 為 C_1 - C_8 -烷基；且

p 為 1，係使式 (I) 化合物，

其中

R^1 為 H 或 C_1 - C_8 -烷基；且

R^2 為 H，與式 $R^A G$ 化合物反應

其中

R^A 為 C_1 - C_8 -烷基；且

G 係如前文定義；及

(ii) 回收所形成之式 (I) 化合物，呈自由態或鹽形式。

變型方法 (A) 可使用已知關於使羧酸酯基團分裂之方法 (或類似地按後文實例中所述) 進行，並可於式 (I) 化合物製備後當場進行，其中 R^6 為 C_1 - C_8 -烷基。例如，式 (I) 化合物，其中 R^6 為 C_1 - C_8 -烷基，其可合宜地溶解於極性有機溶劑或其與水之混合物中，可使其與無機鹼譬如 NaOH 或 LiOH 之水溶液反應，以使酯基水解；在鹼為 NaOH 之情況下，反應可在 10-40°C 之溫度下進行，可合宜地為環境溫度，然而當鹼為 LiOH 時，反應可在 -5°C 至 5°C 下開始，然後在 10-40°C 下持續，可合宜地為環境溫度。或者，式 (I) 化合物，其中 R^6 為 C_1 - C_8 -烷基，其可合宜地溶解於有機溶劑中，譬如 CH_2Cl_2 ，可使其與路易士酸譬如三溴化硼反應，以達成酯分裂；反應可合宜地在 50-60°C 下進行，例如藉助於微波照射。

變型方法(B)可使用已知程序或類似地按後文實例中所述進行。例如，式(II)化合物可與式(III)磺醯基鹵化物反應，其中

G 為鹵素；

X 為 $-\text{SO}_2-$ ；且

R^5 、W 及 n 均如前文定義，

於有機鹼存在下，譬如 2-第三-丁基亞胺基-1,3-二甲基-2λ*5*-[1,3,2]二氮磷烷-2-基)-二乙基-胺 (BEMP)；反應可在有機溶劑中進行，例如極性非質子性溶劑，譬如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)，並可在 10-40°C 下進行，可合宜地於環境溫度下。在另一項實例中，式(II)化合物可與式(III)化合物反應，其中

G 為鹵素；

X 為 $-\text{CH}_2-$ ；且

R^5 、W 及 n 均如前文定義，

於有機鹼存在下，譬如 BEMP，例如在極性非質子性溶劑中，譬如 N,N-DMF；反應可於 10-40°C 下進行，可合宜地於環境溫度下。於另一項實例中，式(II)化合物可與式(III)化合物反應，

其中

G 為鹵素；

X 為 $-\text{CH}_2-$ ；

W 具有式 (W_a)，

其中

一個 A 為 N；而

另兩個為 C；及

R^5 與 n 均如前文定義，

呈鹽形式，譬如氫鹵化物，於無機鹼譬如 NaH 或有機鹼譬如 BEMP 存在下，例如在極性非質子性溶劑中，譬如 N,N-DMF；反應可於 10-40°C 下進行，可合宜地於環境溫度下。於又另一項實例中，式 (II) 化合物可與式 (III) 化合物反應，其中

G 為芳基磺酸根；

X 為 $-\text{CH}_2-$ ；且

R^5 、W 及 n 均如前文定義，

於有機鹼存在下，譬如 BEMP，例如在極性非質子性溶劑譬如 N,N-DMF 與醚性溶劑之混合物中；反應可於 10-40°C 下進行，可合宜地於環境溫度下。於又進一步實例中，式 (II) 化合物可與式 (III) 化合物反應，其中

G 為鹵素；X 為一個鍵結；

W 為次苯基或次萘基；且

R^5 與 n 均如前文定義，

於金屬化合物觸媒，例如過渡金屬複合物，當場由金屬鹽譬如 CuI 與二胺形成，及無機鹼譬如磷酸鈉存在下；此反應較佳係在有機溶劑中進行，例如極性非質子性溶劑，譬如二氧陸園；反應溫度可為 140-180°C，較佳為 150-170°C。

變型方法 (C) 可使用關於羧酯類 α -烷基化作用之已知程

序或類似地例如按後文實例中所述進行。反應可合宜地於無機鹼存在下，例如鋰二異丙基胺，接著添加烷基碘化物例如碘化甲烷進行。反應溫度可為約 -90°C 至約 -60°C ，但可合宜地在 -78°C 下。

式(II)化合物係為已知，或可藉已知方法，例如按美國專利3,320,268中所述，或類似地按後文實例中所述獲得。式(III)化合物係為已知，或可藉已知方法，或類似地按後文實例中所述獲得。

呈自由態形式之式(I)化合物可以習用方式被轉化成鹽形式，而反之亦然。呈自由態或鹽形式之化合物可以水合物或溶劑合物形式獲得，含有用於結晶化作用之溶劑。式(I)與(II)之化合物可自反應混合物回收，並以習用方式純化。異構物，譬如對掌異構物，可以習用方式獲得，例如藉由分級結晶，對掌性HPLC解析，或自相應地經不對稱取代之例如光學活性起始物質之不對稱合成。

醫藥用途與檢測

式(I)與(II)之化合物及其藥學上可接受之鹽，後文替代地稱為"本發明之藥劑"，可作為醫藥使用。特定言之，此等化合物具有良好CRTh2受體拮抗劑活性，且可在下述檢測中測試。

過濾結合檢測擬案

CRTh2拮抗劑之結合係使用製自表現人類CRTh2之中國大頰鼠卵巢細胞(CHO.K1-CRTh2)之細胞膜測定。為產生細胞膜，將在滾筒瓶中培養之CHO.K1-CRTh2細胞，使用細胞解

離緩衝劑 (Invitrogen) 採集。細胞係藉離心 (167 克, 5 分鐘) 粒化。將細胞丸粒在低滲性緩衝劑 (15 mM Tris-OH, 2 mM MgCl₂, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 x CompleteTM 片劑) 中, 於 4°C 下培養 30 分鐘。於 4°C 下, 將細胞使用 Polytron[®] (IKA Ultra Turrax T25) 均化, 歷經 1 秒鐘 5 次爆裂。將勻漿離心 (Beckman Optima TM TL 超離心機, 48000 克, 於 4°C 下 30 分鐘)。拋棄上層清液, 並使細胞膜丸粒再懸浮於均化緩衝劑 (75 mM Tris-OH, 12.5 mM MgCl₂, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 250 mM 蔗糖, 1 x CompleteTM 片劑) 中。將細胞膜製劑分成數液份並儲存於 80°C 下。蛋白質含量係使用 Bradford 蛋白質檢測染料 (Bio Rad) 估計。

[³H]-PGD₂ (157 Ci/毫莫耳) 對 CHO.K1-CRTh2 細胞膜之結合, 係於未標識 PGD₂ (1 μM) 不存在 (總結合) 與存在 (非專一性結合) 下測定。自過量未標識 PGD₂ 不存在下所發現者, 扣除 [³H]-PGD₂ 結合於過量未標識 PGD₂ 存在下之 cpm (每分鐘之計數), 係被定義為專一性結合。活性 CRTh2 拮抗劑能夠與 [³H]-PGD₂ 競爭對 CRTh2 受體之結合, 且係於經結合 cpm 數目上之降低被確認。

檢測係於 Greiner U-型底 96 井板中, 在每井最後體積 100 微升中進行。將 CHO.K1-CRTh2 細胞膜在檢測緩衝液 (10 mM HEPES-KOH (pH 7.4), 1 mM EDTA 及 10 mM MnCl₂) 中稀釋, 並將 10 微克添加至各井中。將 [³H]-PGD₂ 在檢測緩衝液中稀釋, 並於最後濃度 2.5 nM 下添加至各井中。為測定非專一性結合, [³H]-PGD₂ 結合至 CRTh2 受體, 係與使用最後井濃度為 1 μM 之未標識 PGD₂ 競爭。實驗係以一式三份進行, 其中被添加至

井之試劑如下：

- 25 微升 檢測緩衝液，供總結合用，或
- 25 微升 PGD₂，以測定非專一性結合
- 25 微升 [³H]PGD₂
- 50 微升 細胞膜
- 25 微升 待測化合物，在 DMSO/ 檢測緩衝液中

將板在室溫下，於振盪器上培養 1 小時，然後採集 (Tomtec 採集器 9600) 在 GF/C 濾板上，使用洗滌緩衝劑 (10 mM HEPES-KOH, pH 7.4)。在添加 Micro-Scint 20TM (50 微升) 並以 TopSeal-STM 密封之前，使板乾燥 2 小時。然後，使用 Packard Topcount 上儀器，將板計數，接著將板使用 3H 閃爍程式 (每井 1 分鐘) 在 Packard TopCount 上讀取。

報告對於 CRTh2 拮抗劑之 Ki (抑制之解離常數) 值。Ki 值係使用 Sigma PlotTM 軟體，利用 Cheng-Prussoff 方程式測定。

$$Ki = IC_{50} / (1 + [S] / Kd)$$

其中 S 為放射配位體之濃度，而 Kd 為解離常數。

CRTH2 cAMP 功能性檢測擬案

此項檢測係在 CHO.K1-CRTh2 細胞中進行。cAMP 係在細胞中產生，其方式是以 5 μM 弗斯科林 (forskolin) 刺激細胞，其為一種腺苷酸環化酶活化劑。添加 PGD₂，以活化 CRTh2 受體，其會造成弗斯科林所引致之 cAMP 蓄積變小。將潛在 CRTh2 拮抗劑測試其抑制 CHO.K1-CRTh2 細胞中弗斯科林所引致 cAMP 蓄積之 PGD₂ 所媒介變小之能力。

關於劑量回應曲線上之各濃度值，待測化合物係在含有

DMSO (3% 體積 / 體積) 之檢測刺激緩衝劑 (HBSS, 5 mM HEPES, 10 μ M IBMX \pm 0.1% 人類血清白蛋白) 中製備，並將 5 微升 / 井添加至檢測板 (384 井光板)。

將在組織培養燒瓶中培養之 CHO.K1-CRTh2 以 PBS 洗滌，並以解離緩衝劑採集。將細胞以 PBS 洗滌，並再懸浮於刺激緩衝劑中，至 0.4×10^6 / 毫升之濃度，並添加至檢測板 (10 微升 / 井) 中。

將檢測板在室溫下，於振盪器上培養 15 分鐘。

催動劑 (10 nM 前列腺素 D₂) 與 5 μ M 弗斯科林之混合物，係在檢測刺激緩衝劑中製備，並添加至檢測板 (5 微升 / 井)。

此外，將 cAMP 標準物連續性地稀釋於檢測刺激緩衝劑中，並添加至檢測板上之個別空井 (20 微升 / 井) 中。cAMP 標準物允許定量在 CHO.K1-CRTH2 細胞中產生之 cAMP。

檢測板係在室溫下，於振盪器上培養 60 分鐘。

將細胞溶胞緩衝劑 (溶胞緩衝劑：Milli-Q H₂O, 5 mM HEPES, 0.3% Tween-20, 0.1 人類血清白蛋白) 添加至珠粒混合物 (含有 AlphascreenTM 抗 -cAMP 受體珠粒 0.06 單位 / 微升、AlphascreenTM 鏈黴胺基酸塗覆之供體珠粒 0.06 單位 / 微升、生物素化 cAMP 0.06 單位 / 微升、10 μ M IBMX)，其係在變暗條件下，於添加至檢測板之前 60 分鐘製成。將所形成之溶解混合物添加至檢測板之所有井 (40 微升 / 井)。

將檢測板以 TopSeal-STM 密封，並在黑暗中，於室溫下，在振盪器上培養 45 分鐘。然後，將板使用 Packard FusionTM 儀器計數。

所形成之每分鐘計數係利用已製成之 cAMP 標準曲線，被轉化成 nM cAMP。然後，使用 PrismTM 軟體測定 IC₅₀ 值（在 CHO.K1-CRTh2 細胞中，抑制弗斯科林所引致 cAMP 蓄積之 PGD₂ 所媒介變小之 50% 所需要之 CRTh2 拮抗劑濃度）。

下文實例之化合物在 SPA 結合檢測中一般性地具有 Ki 值低於 1 μ M。例如，實例 3, 18, 31, 54, 59, 84, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 102, 103, 105, 112, 115, 117, 119, 122, 125, 127, 129, 130 及 148 之化合物，個別具有 Ki 值為 0.048, 0.090, 0.122, 0.037, 0.0330.10, 0.003, 0.022, 0.008, 0.007, 0.004, 0.029, 0.011, 0.012, 0.005, 0.056, 0.035, 0.098, 0.031, 0.045, 0.025, 0.029, 0.147, 0.027, 0.043, 0.043, 0.050, 及 0.064 μ M。

下文實例之化合物在功能性檢測中一般性地具有 IC₅₀ 值低於 1 μ M。例如，實例 3, 18, 31, 54, 59 及 84 之化合物，個別具有 IC₅₀ 值為 0.276, 0.171, 0.178, 0.168, 0.150, 0.084, 0.014, 0.040, 0.022, 0.016, 0.019, 0.021, 0.013, 0.019, 0.009, 0.091, 0.041, 0.046, 0.026, 0.080, 0.021, 0.064, 0.144, 0.095, 0.031, 0.143, 0.060 及 0.131 μ M。

式 (I) 與 (II) 之化合物，呈自由態或鹽形式，係為經表現在 Th2 細胞、嗜伊紅細胞及嗜鹼細胞上之 G-蛋白質偶合化學吸引劑受體 CRTh2 之拮抗劑。PGD₂ 為 CRTh2 之天然配位體。因此，會抑制 CRTh2 與 PGD₂ 結合之拮抗劑，可用於治療過敏性與抗發炎症狀。根據本發明之治療可為對徵或預防。

因此，本發明之藥劑可用於治療炎性或阻塞氣道疾病，其會造成例如減少組織傷害、氣道發炎、枝氣管反應過敏性、改造或疾病進展。本發明可適用之炎性或阻塞氣道疾

病，包括無論何種類型或起源之氣喘，包括內因性(非過敏性)氣喘與外因性(過敏性)氣喘、溫和氣喘、中等氣喘、嚴重氣喘、枝氣管炎氣喘、運動所引致之氣喘、職業性氣喘及細菌感染後所引致之氣喘。亦應明瞭的是，氣喘之治療係包括病患之治療，例如小於4或5歲，顯示哮鳴徵候，且經診斷或可診斷為"哮鳴嬰兒"，一種主要醫療關切之經確立病患種類，而目前經常被確認為初始或早期氣喘患者(為方便起見，此特定氣喘症狀係被稱為"哮鳴嬰兒徵候簇")。

於氣喘治療上之預防功效，係由減少徵候發作，例如急性氣喘或枝氣管收縮劑發作之頻率或嚴重性、改良肺功能或經改良之氣道反應過敏性証實。其可進一步藉由降低對於其他徵候療法之需要而証實，意即當徵候發作發生時，關於或意欲限制該徵候發作或使其頓挫之療法，例如消炎(例如皮質類固醇)或枝氣管擴張藥。於氣喘上之預防利益可在易於"早晨浸沒"之病患中特別顯見。"早晨浸沒"為一種被認定之氣喘徵候簇，常見於實質百分比之氣喘患者，且特徵為氣喘發作，例如在大約上午4-6點之間，在通常實質上遠離任何先前所投予之徵候氣喘療法之時間下。

本發明可適用之其他炎性或阻塞氣道疾病與症狀，包括急性肺臟損傷(ALI)、成人呼吸困難徵候簇(ARDS)、慢性阻塞肺、氣道或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性枝氣管炎或與其有關聯之呼吸困難，氣腫以及因其他藥物治療所造成之氣道反應過敏性之惡化，特別是其他吸入藥物治療。本發明亦可應用於無論何種類型或起源之枝氣管炎之

治療，包括例如急性、花生酸性、卡他性、格魯布性、慢性或結核性枝氣管炎。本發明可適用之其他炎性或阻塞氣道疾病，包括肺塵埃沉著病(炎性、一般職業性肺臟疾病，經常伴隨著氣道阻塞，無論是慢性或急性，且導因於重複吸入粉塵)，無論何種類型或起源，包括例如鋁塵埃入肺病、炭末沉著病、石綿沉著病、石末沉著病、睫毛脫落、鐵質沉著病、砂土沉著病、菸末入肺病及棉屑沉著病。

關於其消炎活性，特別是關於抑制嗜伊紅細胞活化作用，本發明之藥劑亦可用於治療嗜伊紅細胞相關病症，例如嗜伊紅血球過多，特別是氣道之嗜伊紅細胞相關病症，例如涉及肺組織之發病嗜伊紅浸潤，包括嗜伊紅血球過多，因其會影響氣道及/或肺臟，以及例如因而或伴隨 Loffler 氏徵候簇所發生之與嗜伊紅血球有關聯之氣道病症；嗜伊紅肺炎；寄生性，特別是多細胞動物感染，包括熱帶嗜伊紅血球過多；枝氣管與肺麴菌病；節結性多動脈炎，包括 Churg-Strauss 徵候簇；嗜伊紅肉芽瘤；及會影響氣道而導因於藥物反應之與嗜伊紅血球有關聯之病症。

本發明之藥劑亦可用於治療皮膚之炎性或過敏性症狀，例如牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮炎、簇狀禿髮、多形紅斑、疱疹性皮炎、硬皮病、白斑病、過敏性血管炎、蕁麻疹、大泡型類天疱瘡、紅斑性狼瘡、天疱瘡、後天大泡性表皮鬆懈及皮膚之其他炎性或過敏性症狀。

本發明之藥劑亦可用於治療其他疾病或症狀，特別是具有炎性成份之疾病或症狀，例如治療眼睛之疾病與症狀，

譬如結合膜炎、乾性角膜結膜炎及春季結合膜炎；影響鼻子之疾病，包括過敏性鼻炎；及炎性疾病，其中係牽連自身免疫反應，或具有自身免疫成份或病原學，包括自身免疫血液學病症，例如溶血性貧血、成形不全性貧血、純紅血球貧血及自發性血小板減少症；系統紅斑狼瘡；多軟骨炎；硬皮病；Wegener肉芽腫病；皮膚炎；慢性活性肝炎；重症肌無力；Steven-Johnson徵候簇；原發性熱帶口瘡；自身免疫炎性腸疾病，例如潰瘍性結腸炎與克隆氏病；內分泌眼病；格雷武司氏疾病；肉狀瘤病；肺胞炎；慢性過敏性肺炎；多發性硬化；原發性膽硬化；葡萄膜炎(前面與後面)；乾性角膜結膜炎與春季角膜結膜炎；組織間隙肺纖維變性；牛皮癬關節炎；及絲球體性腎炎，具有與未具有腎病徵候簇，例如包括原發性腎病徵候簇或小改變腎病。

可以本發明藥劑治療之其他疾病或症狀包括敗血性休克；風濕性關節炎；骨關節炎；增生疾病，譬如癌症；動脈粥瘤硬化；移植後之同種移植排斥；中風；肥胖；再狹窄；糖尿病，例如糖尿病類型I(幼年糖尿病)與糖尿病類型II；腹瀉疾病；絕血/再灌注傷害；視網膜病，譬如糖尿病患者之視網膜病，或高比重氧所引致之視網膜病；及特徵為高眼內壓或分泌眼睛水狀液之症狀，譬如青光眼。

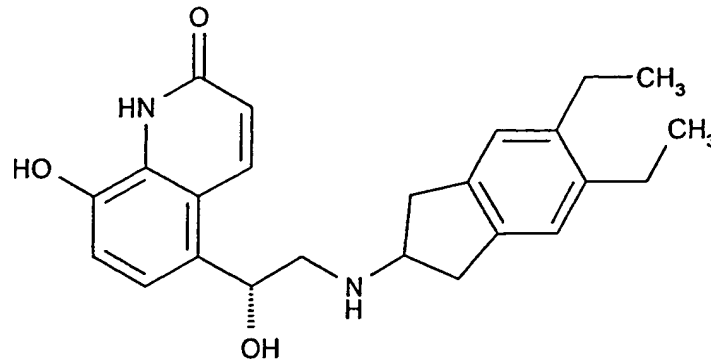
本發明藥劑在抑制炎性症狀上之有效性，例如在炎性氣道疾病上，可在動物模式中証實，例如氣道發炎或其他炎性症狀之老鼠或大白鼠模式，例如按照由Szarka等人，*J Immunol Methods*, 第202卷, 第49-57頁(1997)；Renzi等人，*Am Rev*

Respir Dis, 第 148 卷, 第 932-939 頁 (1993); Tsuyuki 等人, *J Clin Invest*, 第 96 卷, 第 2924-2931 頁 (1995); Cernadas 等人, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 第 20 卷, 第 1-8 頁 (1999); 及 Williams 與 Galli, *J Exp Med*, 第 192 卷, 第 455-462 頁 (2000) 所述。

本發明之藥劑亦可作為共治療劑，與其他藥物合併使用，譬如消炎、枝氣管擴張或抗組織胺藥物，特別是治療阻塞或炎性氣道疾病，譬如前文所提及者，例如作為此種藥物治療活性之強化劑，或作為減少此種藥物所需要之服藥量或可能副作用之方式。本發明之藥劑可與另一種藥物混合在固定醫藥組合物中，或其可在另一種藥物之前、同時或之後個別地投藥。因此，本發明包括如前述之本發明藥劑與消炎、枝氣管擴張、抗組織胺或抗咳嗽藥物之組合，該本發明藥劑與該藥物係在相同或不同醫藥組合物中。

此種消炎藥物包括類固醇，特別是皮質糖類固醇，譬如布蝶松化物、貝可美塞松 (beclamethasone) 二丙酸鹽、丙酸福路替卡松 (fluticasone propionate)、西列松奈得 (ciclesonide) 或糠酸莫美塔松；或類固醇，經描述於 WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679 (尤其是實例 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 及 101)、WO 03/035668、WO 03/048181、WO 03/062259、WO 03/064445 及 WO 03/072592；非類固醇類皮質糖受體催動劑，譬如在 WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195 及 WO 04/005229 中所述者；LTB₄拮抗劑，譬如在美國專利 5,451,700 中所述者；LTD₄拮抗劑，譬如蒙帖路卡斯特 (montelukast) 與雜呋路卡斯

特 (zafirlukast) ; PDE4 抑制劑 , 譬如西若米拉斯特 (cilomilast) (Ariflo[®], GlaxoSmithKline) 、洛弗拉斯特 (Roflumilast) (Byk Gulden) 、 V-11294A (Napp) 、 BAY19-8004 (Bayer) 、 SCH-351591 (Schering-Plough) 、阿洛非林 (Arofylline) (Almirall Prodesfarma) 、 PD189659 (Parke-Davis) 、 AWD-12-281 (Asta Medica) 、 CDC-801 (Celgene) 、 SelCID(TM) CC-10004 (Celgene) 、 KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) 、 WO 03/104204 、 WO 03/104205 、 WO 04/000814 、 WO 04/000839 及 WO 04/005258 (Merck) , 以及在 WO 98/18796 與 WO 03/39544 中所述者 ; A2a 催動劑 , 譬如在 EP 1052264 、 EP 1241176 、 EP 409595A2 、 WO 94/17090 、 WO 96/02543 、 WO 96/02553 、 WO 98/28319 、 WO 99/24449 、 WO 99/24450 、 WO 99/24451 、 WO 99/38877 、 WO 99/41267 、 WO 99/67263 、 WO 99/67264 、 WO 99/67265 、 WO 99/67266 、 WO 00/23457 、 WO 00/77018 、 WO 00/78774 、 WO 01/23399 、 WO 01/27130 、 WO 01/27131 、 WO 01/60835 、 WO 01/94368 、 WO 02/00676 、 WO 02/22630 、 WO 02/96462 及 WO 03/086408 中所述者 ; A2b 拮抗劑 , 譬如在 WO 02/42298 中所述者 ; 及 β -2-腎上腺素受體催動劑 , 譬如舒喘寧 (albuterol) (羥甲第三丁腎上腺素 (salbutamol)) 、 間丙特瑞醇 (metaproterenol) 、 間羥第三丁腎上腺素 (terbutaline) 、 沙美特醇 (salmeterol) 、 芬忒醇 、 普魯卡特羅 (procaterol) , 及特別是弗莫特醇 (formoterol) 及其藥學上可接受之鹽 , 及 WO 00/75114 之式 (I) 化合物 (呈自由態或鹽或溶劑合物形式) , 此文件係併於本文供參考 , 較佳為其實例之化合物 , 尤其是下式化合物



及其藥學上可接受之鹽，以及 WO 04/16601 之式 (I) 化合物 (呈自由態或鹽或溶劑合物形式)。其他 β -2-腎上腺素受體催動劑包括一些化合物，譬如在 WO 99/64035、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、WO 2004/011416 及 US 2002/0055651 中所述者。

此種枝氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗蠅蕈鹼劑，特別是溴化依普拉嗒品 (ipratropium bromide)、溴化奧克西嗒品 (oxitropium bromide)、提歐多平 (tiotropium) 鹽及 CHF 4226 (Chiesi)，以及在 WO 01/04118、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/87094、WO 04/05285、WO 02/00652、WO 03/33495、WO 03/53966、EP0424021、US 5171744 及 US 3714357 中所述者。

此種共治療抗組織胺藥物包括西替利啉 (cetirizine) 鹽酸鹽、乙醯胺吩 (acetaminophen)、克列馬斯汀 (clemastine) 反丁烯二酸鹽、異丙啉 (promethazine)、若拉提定 (loratidine)、地斯若拉提定 (desloratidine)、苯海拉明 (diphenhydramine) 及非克索吩拿定 (fexofenadine) 鹽酸鹽。

本發明藥劑與類固醇、 β -2 催動劑、PDE4 抑制劑或 LTD4 拮抗劑之組合，可用於例如治療 COPD 或特別是氣喘。本發明藥劑與抗膽鹼能或抗蠅蕈鹼劑、PDE4 抑制劑、多巴胺受

體催動劑或LTB4拮抗劑之組合，可用於例如治療氣喘或特別是COPD。

本發明藥劑與消炎藥物之其他有用組合，係為具有化學細胞活素受體之拮抗劑者，例如CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9, CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4及CXCR5；特別有用者為CCR-3拮抗劑，譬如在WO 2002/026723中所述者，尤其是4-{3-[(S)-4-(3,4-二氯苄基)-嗎福啉-2-基甲基]-脲基甲基}-苯甲醯胺，及在WO 2003/077907、WO 2003/007939及WO 2002/102775中所述者。

亦尤其有用者為CCR-5拮抗劑，譬如Schering-Plough拮抗劑、SC-351125、SCH-55700及SCH-D；Takeda拮抗劑，譬如氯化N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苄基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苄基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-咪喃-4-鎂(TAK-770)；及CCR-5拮抗劑，經描述於US 6166037、WO 00/66558及WO 00/66559中。

本發明之藥劑可藉任何適當途徑投予，例如口服，例如呈片劑或膠囊形式；以非經腸方式，例如靜脈內方式；藉吸入，例如在治療炎性或阻塞氣道疾病上；以鼻內方式，例如在治療過敏性鼻炎上；對皮膚之局部方式，例如在治療異位性皮炎上；或直腸方式，例如在治療炎性腸疾病上。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物，呈由態形式或呈藥學上可接受鹽形式，視情況伴隨著供其使用之藥學上可接受之稀釋劑或載劑。此組合物可含有共治療劑，譬如，如前述之消炎、枝氣管擴張或抗組織胺藥物。

此種組合物可使用習用稀釋劑或賦形劑及蓋倫技藝上已知之技術製成。因此，口服劑型可包括片劑與膠囊。供局部投藥之配方可採取乳膏、軟膏、凝膠或經皮傳輸系統例如貼藥之形式。供吸入之組合物可包括氣溶膠或其他可霧化配方或乾粉配方。

當此組合物包含氣溶膠配方時，其較佳係含有例如氫-氟-烷(HFA)推進劑，譬如HFA134a或HFA227或此等之混合物，並可含有一或多種此項技藝中已知之共溶劑，譬如乙醇(至高20重量%)；及/或一或多種界面活性劑，譬如油酸或三油酸花楸聚糖酯；及/或一或多種膨鬆化劑，譬如乳糖。當此組合物包含乾粉配方時，其較佳係含有例如具有粒子直徑至高10微米之式(I)化合物，視情況伴隨著稀釋劑或載劑，譬如具有所要粒子大小分佈之乳糖，及幫助保護使免於由於水份所致產物性能退化之化合物。當此組合物包含霧化配方時，其較佳係含有例如式(I)化合物，無論是溶解或懸浮於媒劑中，其含有水，共溶劑，譬如乙醇或丙二醇，及安定劑，其可為界面活性劑。

本發明包括：

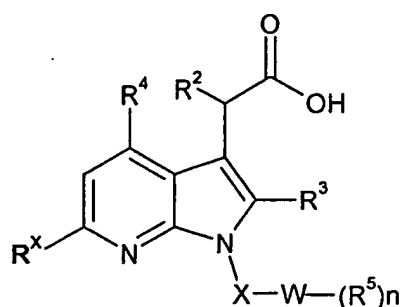
- (a) 本發明之藥劑，呈可吸入形式，例如在氣溶膠或其他可霧化組合物中，或在可吸入微粒子中，例如微粉化形式；
- (b) 可吸入藥劑，包含本發明之藥劑，呈可吸入形式；
- (c) 醫藥產物，其包含本發明之此種藥劑，呈可吸入形式，伴隨著吸入裝置；及

(d)吸入裝置，其含有本發明之藥劑，呈可吸入形式。

被採用於實施本發明之本發明藥劑之劑量，當然將依例如欲被治療之特定症狀、所要之作用及投藥模式而改變。一般而言，供口服投藥之適當每日劑量係為0.01-100毫克/公斤之譜。

【實施方式】

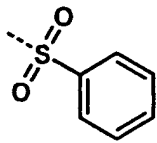
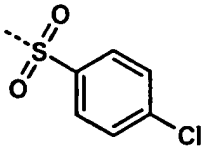
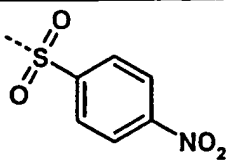
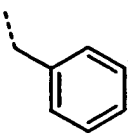
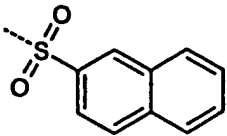
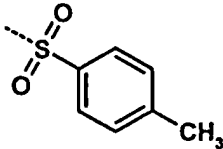
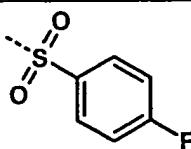
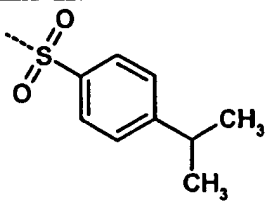
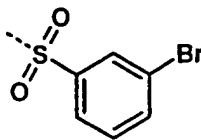
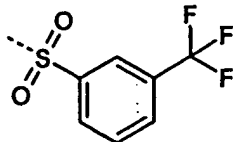
實例

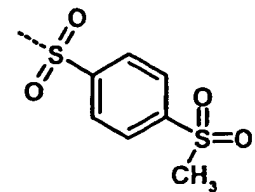
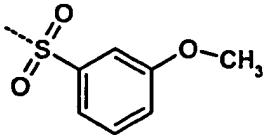
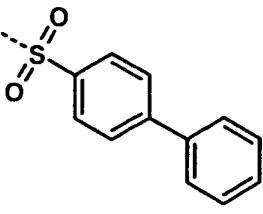
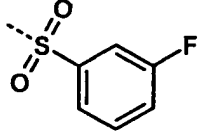
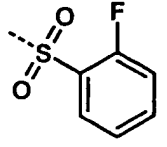
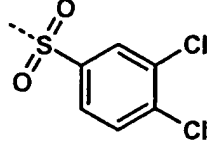
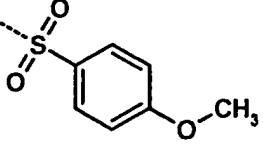
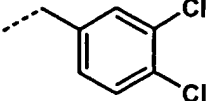
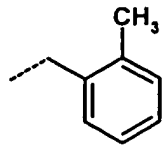
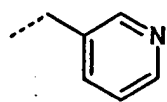


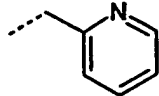
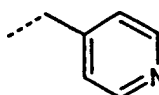
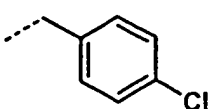
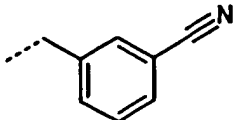
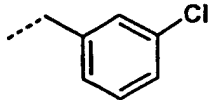
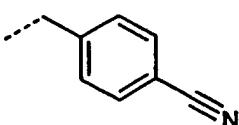
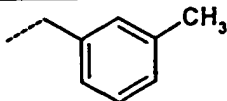
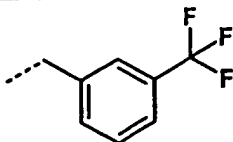
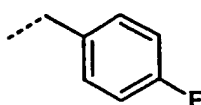
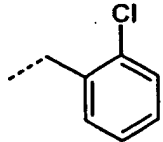
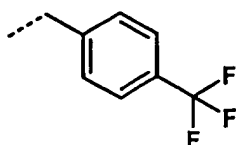
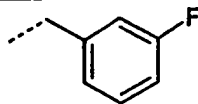
$R^2 = H$ ，惟實例 40 除外，其中 $R^2 = CH_3$ 。

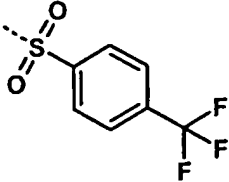
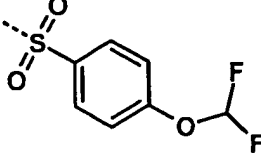
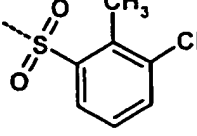
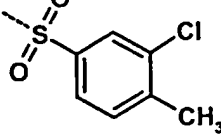
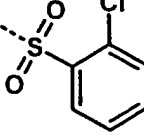
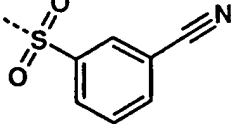
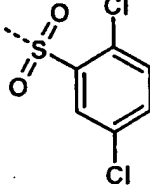
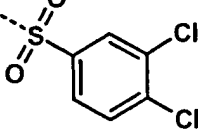
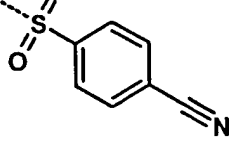
$R^3 = CH_3$ ，惟實例 81 除外，其中 $R^3 = H$ ，而實例 87 與 153 除外，其中 $R^3 = CH_2CH_3$ 。 $R^4 = H$ ，惟實例 62 與實例 89 除外，其中 $R^4 = Cl$ 。

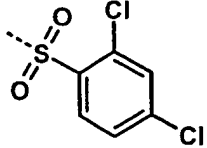
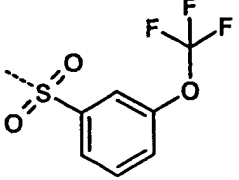
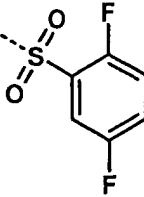
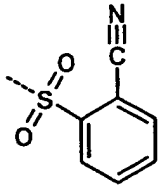
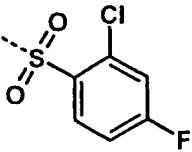
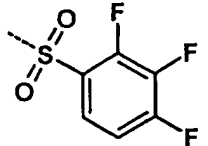
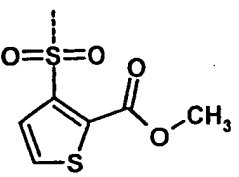
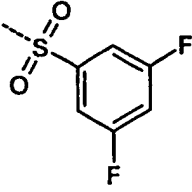
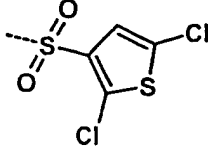
$R^x = H$ ，惟實例 99 與 100 除外，其中 $R^6 = Cl$ 。

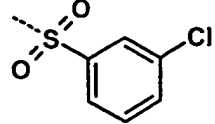
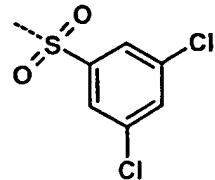
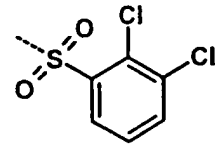
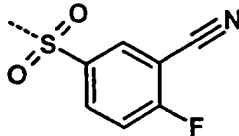
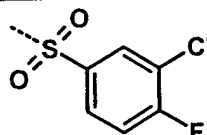
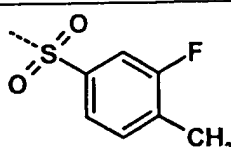
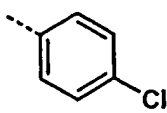
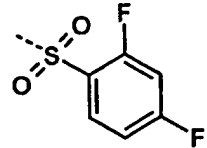
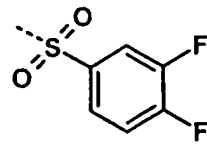
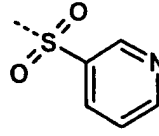
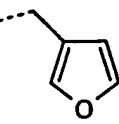
實例	$X-W-(R^5)_n$	MH ⁺
1		331
2		365
3		376
4		281
5		381
6		345
7		349
8		373
9		409
10		399

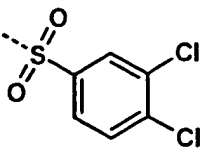
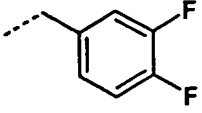
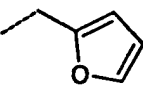
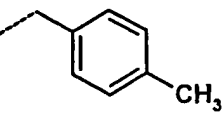
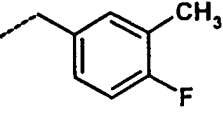
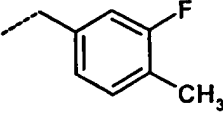
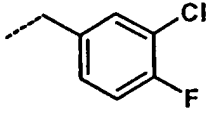
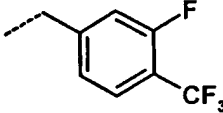
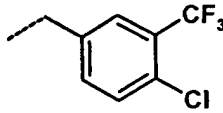
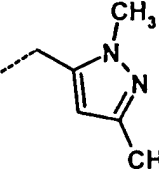
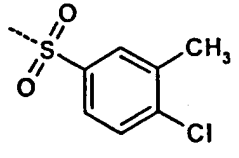
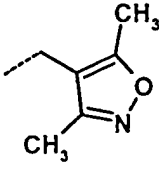
實例	$X-W-(R^5)_n$	MH^+
11		409
12		361
13		407
14		349
15		349
16		399
17		361
18		349
19		295
20		282

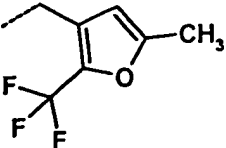
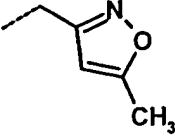
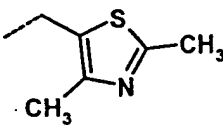
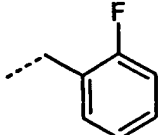
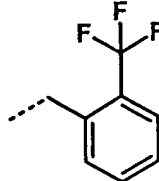
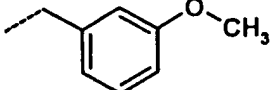
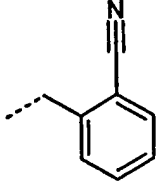
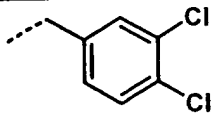
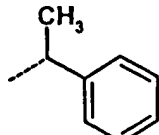
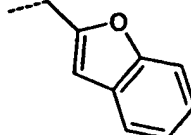
實例	$X-W-(R^5)_n$	MH^+
21		282
22		282
23		315
24		306
25		315
26		306
27		295
28		349
29		299
30		315
31		349
32		299

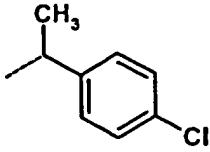
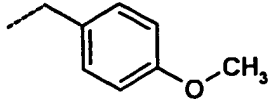
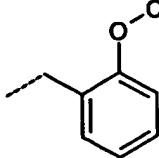
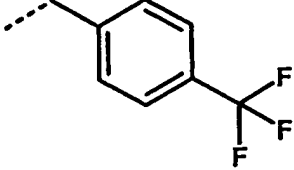
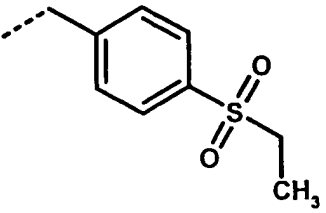
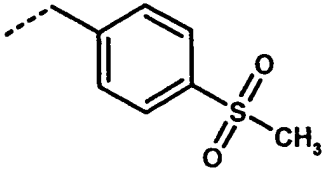
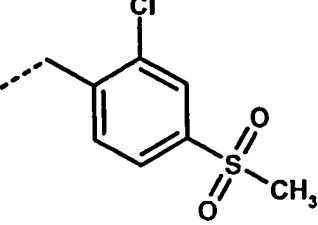
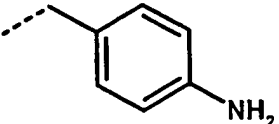
實例	$X-W-(R^5)_n$	MH^+
33		399
34		397
35		379
36		379
37		365
38		356
39		399
40		413
41		[M-H] ⁻ 354

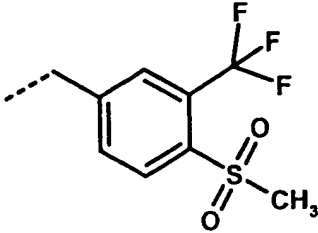
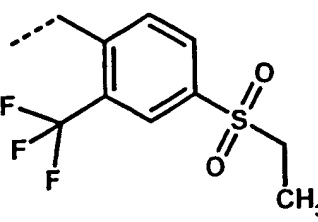
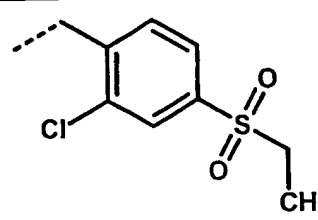
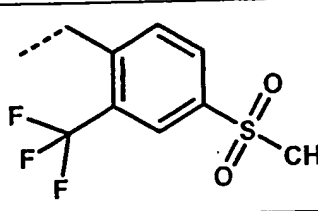
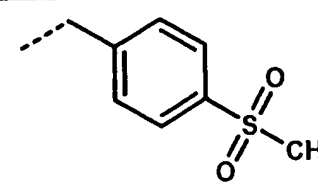
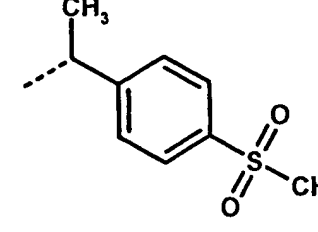
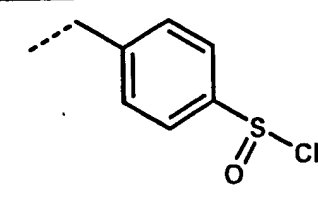
實例	$X-W-(R^5)_n$	MH^+
42	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(S(=O)(=O)N)c1</chem>	399
43	 <chem>COc1ccccc1S(=O)(=O)N</chem>	[M-H] ⁻ 413
44	 <chem>Fc1cc(F)cc(S(=O)(=O)N)c1</chem>	[M-H] ⁻ 365
45	 <chem>N#Cc1ccccc1S(=O)(=O)N</chem>	[M-H] ⁻ 354
46	 <chem>Fc1cc(Cl)ccc(S(=O)(=O)N)c1</chem>	383
47	 <chem>Fc1cc(F)c(F)cc(S(=O)(=O)N)c1</chem>	[M-H] ⁻ 383
48	 <chem>COC(=O)c1ccsc1S(=O)(=O)N</chem>	395
49	 <chem>Fc1cc(F)cc(S(=O)(=O)N)c1</chem>	367
50	 <chem>Clc1cc(Cl)sc1S(=O)(=O)N</chem>	405

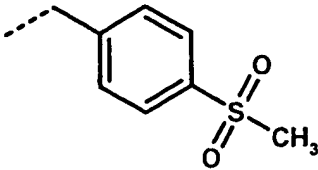
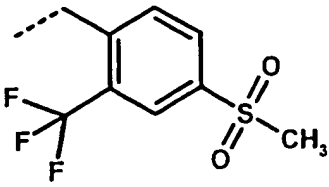
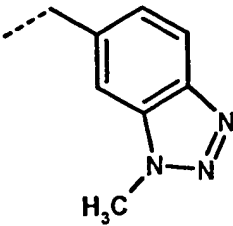
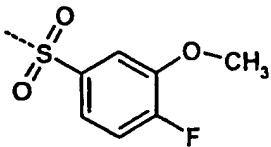
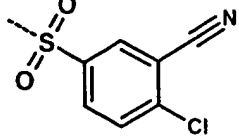
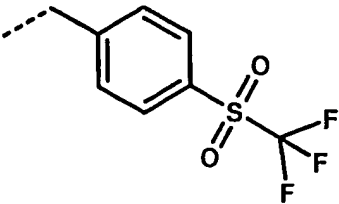
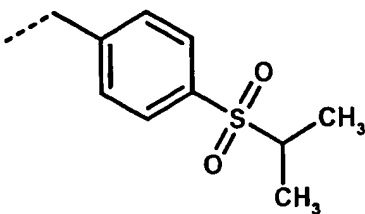
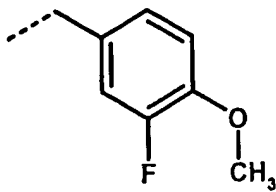
實例	X-W-(R ⁵) _n	MH ⁺
51		365
52		399
53		399
54		374
55		383
56		363
57		301
58		367
59		367
60		332
61		271

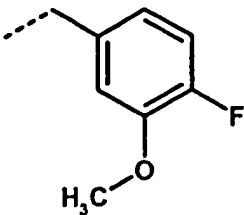
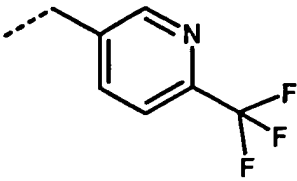
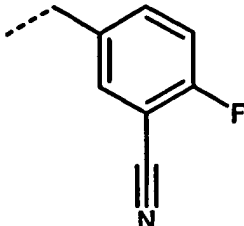
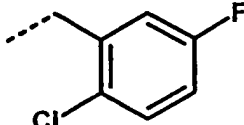
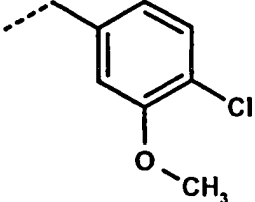
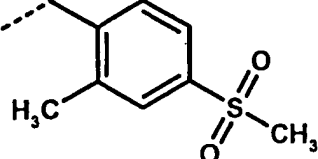
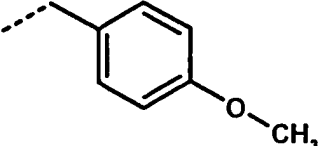
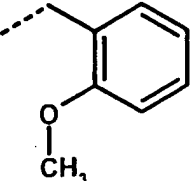
實例	X-W-(R ⁵) _n	MH ⁺
62		433
63		317
64		271
65		295
66		313
67		312
68		333
69		367
70		383
71		299
72		379/381
73		300

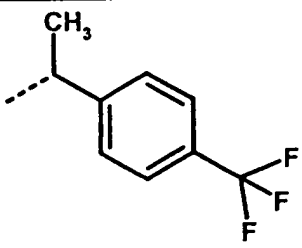
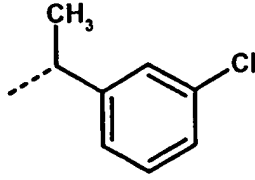
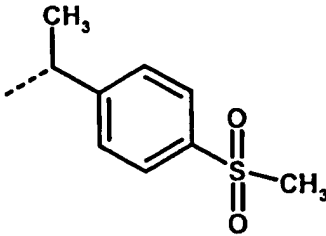
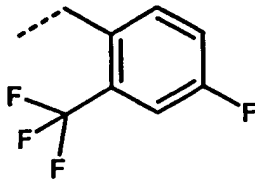
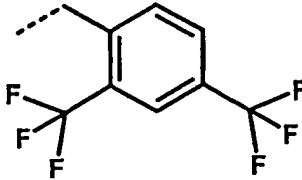
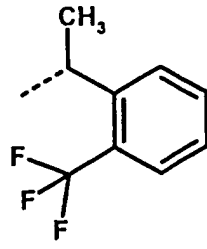
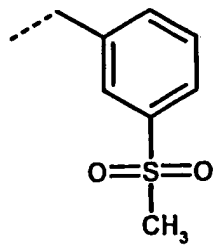
實例	$X-W-(R^5)_n$	MH^+
74		353
75		286
76		316
77		299
78		349
79		311
80		306
81		335
82		295
83		321

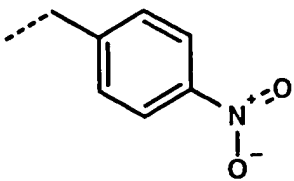
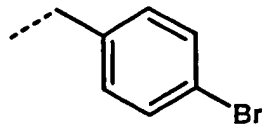
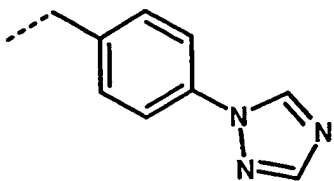
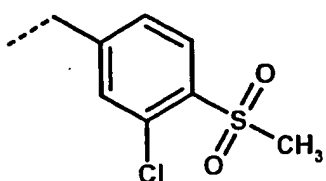
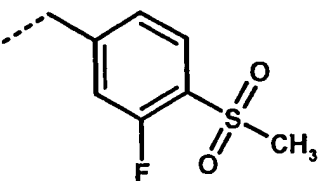
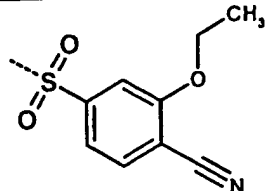
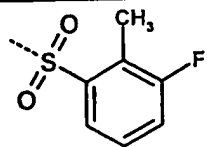
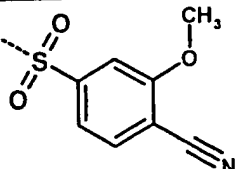
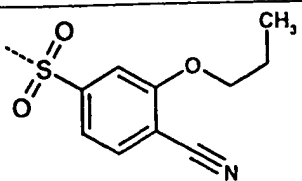
實例	X-W-(R ⁵) _n	MH ⁺
84		329
85		311
86		311
87		363
88		373
89		393
90		393
91		296

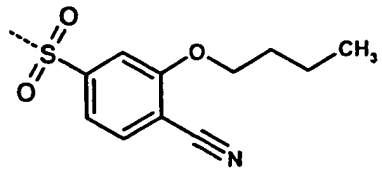
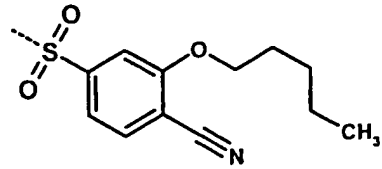
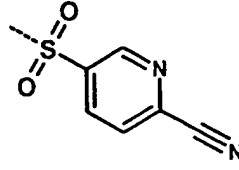
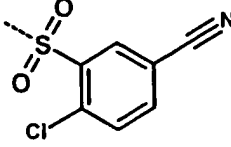
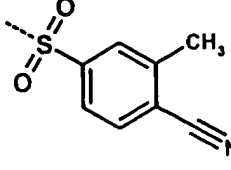
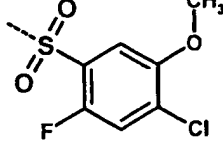
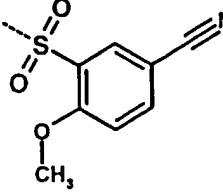
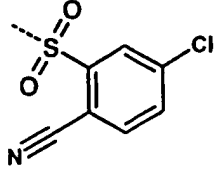
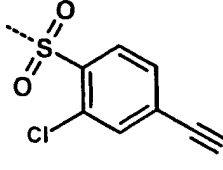
實例	X-W-(R ⁵) _n	MH ⁺
92		427
93		441
94		407
95		427
96		359
97	 <p data-bbox="742 1648 922 1684">對掌異構物1</p>	373/373
98		343

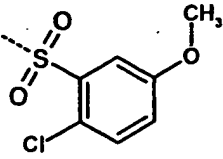
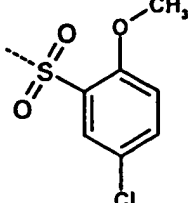
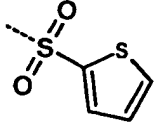
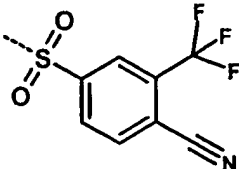
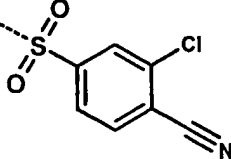
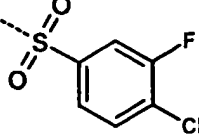
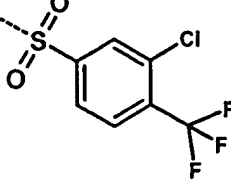
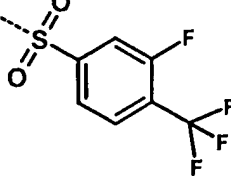
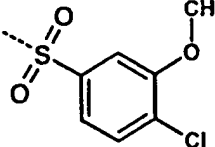
實例	X-W-(R ⁵) _n	MH ⁺
99		393
100		461
101		336
102		379
103		390
104		413
105		387
106		329

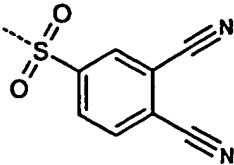
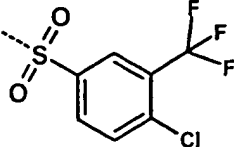
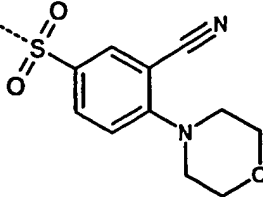
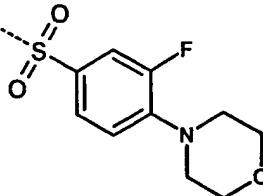
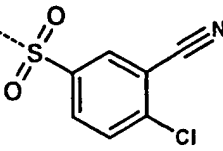
實例	$X-W-(R^5)_n$	MH^+
107		329
108		350
109		324
110		333
111		345
112		373
113		311
114		311

實例	X-W-(R ⁵) _n	MH ⁺
115	 <p>Chemical structure showing a benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position and a 1-methyl-2-oxoethyl group (-C(=O)CH₂CH₃) at the other para position. A dashed line indicates the attachment point of the X-W group.</p>	363
116	 <p>Chemical structure showing a benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position and a chlorine atom (-Cl) at the meta position. A dashed line indicates the attachment point of the X-W group.</p>	329
117	 <p>Chemical structure showing a benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position and a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) at the other para position. A dashed line indicates the attachment point of the X-W group.</p>	373
118	 <p>Chemical structure showing a benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position and a fluorine atom (-F) at the ortho position. A dashed line indicates the attachment point of the X-W group.</p>	367
119	 <p>Chemical structure showing a benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position and fluorine atoms (-F) at the ortho and meta positions. A dashed line indicates the attachment point of the X-W group.</p>	417
120	 <p>Chemical structure showing a benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position and a fluorine atom (-F) at the ortho position. A dashed line indicates the attachment point of the X-W group.</p>	363
121	 <p>Chemical structure showing a benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position and a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) at the other para position. A dashed line indicates the attachment point of the X-W group.</p>	359

實例	$X-W-(R^5)_n$	MH^+
122		326
123		359
124		348
125		393
126		377
127		400
128		363
129		386
130		414

實例	X-W-(R ⁵) _n	MH ⁺
131	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a propoxy group (-OCH₂CH₂CH₃) at the 4-position, and a sulfonamide group (-SO₂-) at the 3-position.</p>	428
132	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a butoxy group (-OCH₂CH₂CH₂CH₃) at the 4-position, and a sulfonamide group (-SO₂-) at the 3-position.</p>	442
133	 <p>Chemical structure: A pyridine ring with a cyano group (-C≡N) at the 4-position and a sulfonamide group (-SO₂-) at the 2-position.</p>	357
134	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a chlorine atom (-Cl) at the 4-position, and a sulfonamide group (-SO₂-) at the 3-position.</p>	390
135	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a methyl group (-CH₃) at the 4-position, and a sulfonamide group (-SO₂-) at the 3-position.</p>	370
136	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a chlorine atom (-Cl) at the 4-position, a fluorine atom (-F) at the 2-position, and a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position.</p>	413
137	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position, and a sulfonamide group (-SO₂-) at the 3-position.</p>	386
138	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a chlorine atom (-Cl) at the 4-position, and a sulfonamide group (-SO₂-) at the 3-position.</p>	390
139	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a chlorine atom (-Cl) at the 4-position, and a sulfonamide group (-SO₂-) at the 3-position.</p>	390

實例	$X-W-(R^5)_n$	MH ⁺
140		395
141		395
142		337
143		424
144		390
145		383
146		433
147		417
148		395

實例	X-W-(R ⁵) _n	MH ⁺
149		381
150		433
151		441
152		434
153		404

特殊實例之製備 - 一般實驗條件

NMR 係於 400 MHz 下，在 CDCl₃ 中記錄，除非另有指明。
 LCMS 係記錄於具有 Waters Xterra MS C18 4.6 x 100 5 μM 管柱之 Agilent 1100 LC 系統上，以乙腈中之 5-95% 10 mM 碳酸氫銨水溶液溶離，歷經 10 分鐘，使用陰離子電噴霧離子化作用，或 5-95% 水 + 0.1% TFA 在乙腈中，使用正離子電噴霧離子化作用。MH⁺ 與 [M-H]⁻ 係指單種同位素分子量。

EmrysTM Optimiser 微波儀器 (PersonalChemistry AB) 係以剛送達之標準型態使用。

實例 4**(1-苄基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸**

4a) 將 BEMP (182 微升, 0.63 毫莫耳) 添加至按美國專利 3,320,268 中所述製成之 (2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (80 毫克, 0.39 毫莫耳) 在 DMF (2.4 毫升) 中之正在攪拌溶液內。30 分鐘後, 添加溴化苄 (75 微升, 0.63 毫莫耳), 並將反應物攪拌 3 天, 然後於水與 1:1 EtOAc/醚之間作分配。將有機層以鹽水洗滌, 然後在真空中減體積。使殘留物藉急驟式管柱層析 (3:1 異己烷/EtOAc 溶離) 純化, 獲得 (1-苄基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯; $MH^+ = 295$ 。

4b) 將 1M NaOH 水溶液 (364 微升, 0.364 毫莫耳) 添加至 (1-苄基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (65 毫克, 0.22 毫莫耳) 在 5:1 THF/MeOH (2.4 毫升) 中之正在攪拌溶液內。5.5 小時後, 蒸發反應物, 並於水與 EtOAc 之間作分液處理。使水層酸化至 pH 3, 並藉過濾收集所形成之沉澱物, 獲得 1-苄基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸; $MH^+ = 281$ 。

實例 18、19、23-32、63、65-70、77-80、82 及 85-86

此等實例, 意即 [1-(3,4-二氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; [2-甲基-1-(2-甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; [1-(4-氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; [1-(3-氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; [1-(3-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; [1-(4-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; [2-甲基-1-(3-甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; [2-甲基

-1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(4-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(2-氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[2-甲基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3,4-二氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[2-甲基-1-(4-甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(4-氟基-3-甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-氟基-4-甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-氯基-4-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-氟基-4-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(4-氯基-3-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(2-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[2-甲基-1-(2-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(2-氟基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[2-甲基-1-(1-苄基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；及[1-(2-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸，係藉由如實例4所述之相同方法，使用適當苄基鹵化物製成。

實例 6

[2-甲基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

將 BEMP (90 微升，0.31 毫莫耳) 在 DMF (400 微升) 中之溶液，添加至 (2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (40 毫克，

0.20 毫莫耳) 在 DMF (400 微升) 中之溶液內。40-50 分鐘後，添加氯化 4-甲基-苯磺醯 (60 毫克，0.31 毫莫耳) 在 DMF (400 微升) 中之溶液。再 30 分鐘後，添加 1M NaOH 水溶液 (800 微升)，並將反應物以機械方式振盪 105 分鐘，然後添加 1M HCl 水溶液 (800 微升)。將反應物於水與 CH₂Cl₂ 之間作分液處理。將有機相直接裝填至預填充之 Isolute™ 矽膠管柱上，並以 EtOAc 溶離，而得粗產物，將其以水研製，而得 [2-甲基-1-(4-磺醯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸；MH⁺ = 345。

實例 3、5、7-15、17、34、35 及 37-39

此等實例，意即 2-甲基-1-(4-硝基-苯磺醯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[2-甲基-1-(萘-2-磺醯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(4-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(4-異丙基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(3-溴-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(4-甲氧基-磺醯基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(3-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(聯苯基-4-磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(3-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(2-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(4-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 醋酸；[1-(4-二氟甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-氟基-2-甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋

酸；[1-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；及1-(2,5-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸，係利用如實例6所述之相同方法，使用適當苯磺醯基鹵化物製成。

實例 16

[1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

16a) 於 NaH (在礦油中之 60% 分散液；63 毫克，1.6 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之冰冷正在攪拌懸浮液內，添加 (2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (200 毫克，1 毫莫耳) 在 3:1 THF/DMF (4 毫升) 中之溶液。45 分鐘後，添加氯化 3,4-二氯-苯磺醯 (214 微升，1.4 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液。10 分鐘後，將反應混合物添加至冰/水中，並以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，並蒸發。使粗產物藉急驟式層析 (3:1 異己烷/EtOAc 溶離) 純化，而得 [1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯； $MH^+ = 413$ 。

16b) 將 1M NaOH 水溶液 (1.5 毫升) 添加至 [1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (218 毫克，0.53 毫莫耳) 在 1:1 THF/MeOH (6 毫升) 中溶液之內。18 小時後，蒸發反應物，並使殘留物溶於水中。使水溶液酸化至 pH 1，並藉過濾收集所形成之沉澱物，而得 [1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸； $MH^+ = 399$ 。

實例 1 與 2

此等實例，意即 (1-苯磺醯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基)醋酸；與[1-(4-氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸，係藉由如實例16所述之相同方法，使用適當苯磺醯基鹵化物製成。

實例 20

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

20a) 將 NaH (在礦油中之 60% 分散液；17 毫克，0.43 毫莫耳) 添加至 3-(溴基-甲基)吡啶氫溴酸鹽 (109 毫克，0.43 毫莫耳) 在 DMF (1.2 毫升) 中之正在攪拌冰冷溶液內。20 分鐘後，逐滴添加 (2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (80 毫克，0.39 毫莫耳) 與 BEMP (125 微升，0.43 毫莫耳) 在 1.2 毫升 DMF 中之溶液。1 小時又 40 分鐘後，將反應物添加至 25 毫升水中，並以 EtOAc 萃取。將 EtOAc 層先以水，然後以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，並蒸發。

將粗產物使用急驟式層析 (EtOAc 溶離) 純化，而得 (2-甲基-1-吡啶-3-基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯； $\text{MH}^+ = 296$ 。

20b) 將 1M NaOH 水溶液 (0.5 毫升) 添加至 (2-甲基-1-吡啶-3-基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (35 毫克，0.12 毫莫耳) 在 1:1 THF/MeOH (2 毫升) 中之正在攪拌溶液內。2 小時後，蒸發反應物，並使殘留物溶於水中。使水溶液酸化至 pH 3-4，並藉過濾收集所形成之沉澱物，以獲得 (2-甲基-1-吡啶-3-基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸； $\text{MH}^+ = 282$ 。

實例 21 與 22

此等實例，意即 (2-甲基-1-吡啶-2-基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-3-基)-醋酸；與(2-甲基-1-吡啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸，係藉由如實例20所述之相同方法，使用適當(溴基甲基)吡啶氫溴酸鹽製成。

實例 36

1-(3-氯基-4-甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

36a) 於(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(0.06克，0.294毫莫耳)在DMF(0.5毫升)中之溶液內，添加BEMP(0.136毫升，0.47毫莫耳)在DMF(0.5毫升)中之溶液。1小時後，添加氯化3-氯基-4-甲基-苯磺醯(0.105克，0.47毫莫耳)在DMF(0.5毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後於減壓下濃縮至最小體積。將殘留物裝填於預填充之Isolute™矽膠管柱上，並使用100%異己烷至30%醋酸乙酯在異己烷中之梯度溶離劑溶離，而得[1-(3-氯基-4-甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯； $MH^+ = 393$ 。

36b) 將1M NaOH水溶液(0.25毫升)添加至[1-(3-氯基-4-甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(80毫克，0.20毫莫耳)在1:1二氧陸園/水(2毫升)中之正在攪拌溶液內。2.5小時後，以1M HCl使反應混合物酸化至pH 1，其會導致沉澱物形成。藉過濾分離固體，以水洗滌，並乾燥，而得[1-(3-氯基-4-甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸； $MH^+ = 379$ 。

實例 33 與 46

此等實例，意即[2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯

并 [2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；與 1-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸，係藉由如實例 36 所述之相同方法，使用適當苯磺醯基鹵化物製成。

實例 40

2-[1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-丙酸

40a) 於二異丙基胺 (34 微升，0.24 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之正在攪拌溶液內，於 -78°C 下，添加己烷中之 2.5M n-BuLi 溶液 (105 微升，0.26 毫莫耳)。20 分鐘後，添加 [1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (方法 B; 100 毫克，0.24 毫莫耳) 與 MeI (15.2 微升，0.24 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之溶液。使反應持續 30 分鐘，然後使其溫熱至室溫。使反應混合物蒸發至乾涸，並藉急驟式層析 (4: 1 異己烷/EtOAc 溶離) 純化，而得 2-[1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-丙酸甲酯； $\text{MH}^+ = 427$ 。

40b) 將 1M NaOH 水溶液 (0.25 毫升) 添加至 2-[1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-丙酸甲酯 (17 毫克，0.04 毫莫耳) 在 1: 1 THF/MeOH (1 毫升) 中之正在攪拌溶液內。4 小時後，蒸發反應物，並使殘留物溶於水中。使水溶液酸化至 pH 1，並藉過濾收集所形成之固體。使粗產物藉急驟式層析 (10: 1 EtOAc/MeOH) 純化，接著以異己烷研製，而得 2-[1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-丙酸； $\text{MH}^+ = 413$ 。

實例 54

[1-(3-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-
醋酸

54a) 於(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(0.5克, 2.45毫莫耳)在DMF(3毫升)中之溶液內, 添加BEMP(1.13毫升, 3.92毫莫耳)。1小時後, 添加氯化3-氟基-4-氟-苯磺醯(0.86克, 3.92毫莫耳)在DMF(3毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌過夜, 然後於減壓下濃縮至最小體積。將殘留物裝填至預填充之Isolute™矽膠管柱上, 並使用100%異己烷至50% EtOAc在異己烷中之梯度溶離劑溶離, 而得[1-(3-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯; $MH^+ = 388$.

54b) 將 CH_2Cl_2 中之1M BBr_3 (7.66毫升, 7.66毫莫耳)添加至[1-(3-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(0.495克, 1.27毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (2毫升)中之溶液內。使反應混合物在60°C下曝露至微波照射, 歷經45分鐘。將水添加至反應混合物中, 將其再攪拌20分鐘。使用Isolute™相分離器藥筒分離有機層, 並蒸發。將殘留物裝填於預填充之Isolute™矽膠管柱上, 並使用100% CH_2Cl_2 至5% 甲醇在 CH_2Cl_2 中之梯度溶離劑溶離, 而得標題化合物; $MH^+ = 374$.

實例 41-45、47-53、55、56、58與60

此等實例, 意即[1-(4-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; [1-(2,4-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; [2-甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯磺醯

基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(2,5-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(2-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[2-甲基-1-(2,3,4-三氟-苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；3-(3-羧甲基-2-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-磺醯基)-噁吩-2-羧酸甲酯；[1-(3,5-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(2,5-二氟-噁吩-3-磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3,5-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(2,3-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(3-氟基-4-甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；[1-(2,4-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；及[2-甲基-1-(吡啶-3-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸，係藉由如實例54所述之相同方法，使用適當苯磺醯基鹵化物製成。

實例 57

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

57a) 將(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(100毫克，0.49毫莫耳)、1-氟基-4-碘-苯(117毫克，0.49毫莫耳)、CuI(5毫克，0.03毫莫耳)、環己烷-1,2-二胺(6微升，0.05毫莫耳)、磷酸鉀(218毫克，1.0毫莫耳)及1,4-二氧陸園(0.5毫升)之混合物在160°C下加熱140分鐘。使反應物冷卻，以EtOAc稀釋，經過矽膠過濾，並蒸發至乾涸。使殘留物藉急驟式

管柱層析(5:1 異己烷/EtOAc 溶離)純化,以獲得[1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯; $MH^+ = 315$.

57b) 將 1M NaOH 水溶液(0.5 毫升)添加至[1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(4 毫克, 0.013 毫莫耳)在 1:1 THF/MeOH(2 毫升)中之正在攪拌溶液內。18 小時後,蒸發反應物,並使殘留物溶於水中。使水溶液酸化至 pH 1,並以醋酸乙酯萃取。將有機層以水,然後以鹽水洗滌,脫水乾燥($MgSO_4$),接著蒸發,而得[1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸; $MH^+ = 301$.

實例 59

[1-(3,4-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

59a) 於(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(0.8 克, 3.92 毫莫耳)在 DMF(3 毫升)中之溶液內,添加 BEMP(1.81 毫升, 6.27 毫莫耳)。1 小時後,使反應混合物冷卻至 $0^\circ C$,並添加氯化 3,4-二氟-苯磺醯(0.83 毫升, 6.27 毫莫耳)在 DMF(3 毫升)中之溶液。使反應混合物溫熱至室溫,在室溫下攪拌過夜,然後於減壓下濃縮至最小體積。將殘留物裝填於預填充之 IsoluteTM 矽膠管柱上,並使用 100% 異己烷至 30% EtOAc 在異己烷中之梯度溶離劑溶離,而得[1-(3,4-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯; $MH^+ = 381$.

59b) 將 1M LiOH 水溶液(0.52 毫升)在 $0^\circ C$ 下添加至[1-(3,4-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(200 毫克, 0.526 毫莫耳)在 1:1 二氧陸圓/水(4 毫升)中之正在攪拌溶液內。將反應混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌 15 分鐘,然後使

其溫熱至室溫。2.5小時後，以1M HCl使反應混合物中和至pH 7，及在減壓下移除溶劑。將殘留物裝填於預填充之Isolute™矽膠管柱上，並使用100% CH₂Cl₂至5% 甲醇在CH₂Cl₂中之梯度溶離劑溶離，而得[1-(3,4-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；MH⁺=367。

實例 72

[1-(4-氯基-3-甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

此實例係藉由如實例 59 之相同方法，使用適當苯磺醯基鹵化物製成。

實例 61

(1-呋喃-3-基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸

61a) 將 BEMP (182 微升，0.63 毫莫耳) 添加至 (2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (80 毫克，0.39 毫莫耳) 在 DMF (1.2 毫升) 中之正在攪拌溶液內。30 分鐘後，添加甲苯-4-磺酸呋喃-3-基甲酯在 THF 中之溶液 (1.4 毫升，0.45 毫莫耳)。18 小時後，將反應物於水與醚之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，然後在真空中減體積。使殘留物藉急驟式管柱層析 (3:1 異己烷/EtOAc 溶離) 純化，獲得 (1-呋喃-3-基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯；MH⁺=285。

61b) 將 1M NaOH 水溶液 (0.25 毫升) 添加至 (1-呋喃-3-基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (7.5 毫克，0.026 毫莫耳) 在 1:1 THF/MeOH (1 毫升) 中之正在攪拌溶液內。18 小時後，蒸發反應物，並使殘留物溶於水中。使水溶液酸

化至 pH 3-4，並以 EtOAc 萃取。將有機層以水，然後以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，接著蒸發，獲得 (1-呋喃-3-基甲基-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸； $\text{MH}^+ = 271$ 。

實例 64

此實例，意即 (1-呋喃-2-基甲基-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸，係藉由如實例 61 所述之相同方法，使用適當呋喃甲酯製成。

實例 62

[4-氯基-1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸

62a) 將間-氯基過氧苯甲酸 (1.35 克，7.8 毫莫耳) 添加至 (2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (1 克，4.9 毫莫耳) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (15 毫升) 中之溶液內，並於環境溫度下攪拌 1.5 小時。將反應混合物倒入水中，並以飽和碳酸鉀水溶液鹼化至 pH 9-10。濾出沉澱物，且以 CH_2Cl_2 萃取濾液，然後脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並在真空中蒸發至乾涸。使所得之殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作為溶離劑，獲得 (2-甲基-7-氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸甲酯； $\text{MH}^+ = 221$ 。

62b) 於 (2-甲基-7-氧基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (250 毫克，1.14 毫莫耳) 中添加過量 POCl_3 (20 毫升)，並在冰浴中冷卻。將反應混合物於回流下加熱 5 小時。於真空中移除 POCl_3 。使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，以水、鹽水洗滌，接著脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮至乾涸。使粗產物於矽

膠上藉管柱層析純化，使用 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作為溶離劑，供給 (4-氯基-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸甲酯；
 $\text{MH}^+ = 239$.

62c) 於 (4-氯基-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (58 毫克，0.24 毫莫耳) 在 DMF (1.2 毫升) 中之溶液內，添加 BEMP (113 微升，0.39 毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 40 分鐘。添加氯化 3,4-二氯-苯磺醯 (60 微升，0.39 毫莫耳)，並將反應混合物於環境溫度下攪拌 10 分鐘。將反應混合物倒入冰冷水中，以 EtOAc 萃取，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並蒸發。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用 1:8 EtOAc/異己烷作為溶離劑，供給 [4-氯基-1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸甲酯；
 $\text{MH}^+ = 449$.

62d) 於 [4-氯基-1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (40 毫克，0.09 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中之溶液內，添加 CH_2Cl_2 中之 1M BBr_3 (536 微升，0.54 毫莫耳)。使溶液於密封反應容器中接受微波照射，並於 60 $^\circ\text{C}$ 下攪拌，歷經 45 分鐘。使反應混合物在真空中蒸發至乾涸。添加水，並使此懸浮液音振，然後過濾，以水洗滌，及在真空中乾燥，供給 [4-氯基-1-(3,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸；
 $\text{MH}^+ = 433$.

實例 71

[1-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸

71a) 於 (2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基)-甲醇 (100 毫克, 0.79 毫莫耳) 在乙醚 (3 毫升) 中之正在攪拌溶液內, 添加 PBr_3 (25 微升, 0.26 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌 18 小時, 然後添加水。分離乙醚層, 並儲存於固體 NaOH 上, 且使用於步驟 71b 中, 而未進一步特徵鑒定。

71b) 將 BEMP (137 微升, 0.47 毫莫耳) 添加至 (2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (60 毫克, 0.29 毫莫耳) 在 DMF (0.8 毫升) 中之溶液內。35 分鐘後, 添加得自步驟 71a 之乙醚層 (1.8 毫升)。3 天後, 使反應物於水與 1:1 EtOAc/醚之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌, 然後蒸發。使殘留物藉急驟式管柱層析 (49:1 EtOAc/MeOH 溶離) 純化, 以獲得 [1-(2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸甲酯; $\text{MH}^+ = 313$ 。

71c) 將 1M NaOH 水溶液 (0.5 毫升) 添加至 [1-(2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (29 毫克, 0.09 毫莫耳) 在 1:1 THF/MeOH (2 毫升) 中之正在攪拌溶液內。18 小時後, 蒸發反應物, 並使殘留物溶於水中。使水溶液酸化至 pH 1, 並藉過濾收集所形成之沉澱物, 獲得 [1-(2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸; $\text{MH}^+ = 299$ 。

實例 73-76 與 83-84

此等實例, 意即 [1-(3,5-二甲基-異喹啉-4-基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸; [2-甲基-1-(5-甲基-2-三氟甲基-咪喃-3-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸; [2-甲基-1-(5-

甲基-異噁唑-3-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；
 [1-(2,4-二甲基-噁唑-5-基甲基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；(1-苯并呋喃-2-基甲基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；及{1-[1-(4-氯苯基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸，係藉由如實例71所述之相同方法，使用適當雜環族甲醇製成。

實例 81

[1-(3,4-二氯-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

81a) 將 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.500 克，4.2 毫莫耳) 於 25°C 下添加至氯化鋁 (2.8 克，21 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (100 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將此懸浮液於 25°C 下攪拌 1 小時。將氯化甲基草醯 (1.93 毫升，21 毫莫耳) 逐滴添加至反應混合物中，並將所形成之懸浮液於 25°C 下攪拌 72 小時。使反應混合物於冰浴中冷卻至 0°C。逐滴添加 MeOH (20 毫升)，然後使反應混合物在真空中蒸發至乾涸。將粗製物質以 10:1 EtOAc/MeOH 研製，及過濾。將經收集之固體以水進一步研製，並在真空中乾燥，而得酮基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯；
 MH⁺ = 335.

81b) 使酮基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (0.300 克，1.47 毫莫耳) 之混合物於胼單水合物 (10 毫升) 中回流 1 小時，而得溶液。添加 KOH 顆粒 (0.300 克，5.35 毫莫耳)，並使回流持續 1 小時。使反應混合物在真空中蒸發至乾涸。於殘留物中，添加無水 MeOH (10 毫升)，並使溶液在冰浴中冷卻。小心地添加濃 H₂SO₄ (0.5 毫升)，並使反應混合物於 80°C 回流

1 小時。使反應混合物在真空中蒸發至乾涸，然後於飽和 NaHCO_3 水溶液與 EtOAc 之間作分液處理。分離 EtOAc 層，並以另外部份之 EtOAc 萃取水相。合併有機物質，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中蒸發。使粗產物藉急驟式層析純化，使用預填充之 IsoluteTM 矽膠管柱，以 1: 8 EtOAc / 純異己烷 EtOAc 梯度液溶離，而得 (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3-基)-醋酸甲酯； $\text{MH}^+ = 191$ 。

81c) 於 (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3-基)-醋酸甲酯 (50 毫克，0.26 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之冰冷溶液內，添加 BEMP (0.122 毫升，0.42 毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 40 分鐘，然後添加 3,4-二氯溴化苄 (0.101 克，0.42 毫莫耳)，並將反應混合物於環境溫度下攪拌 16 小時。將反應混合物倒入冰冷水 (40 毫升) 中，並以 EtOAc 萃取，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中蒸發。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用預填充之 IsoluteTM 矽膠管柱 (2 克)，以 1: 20 EtOAc / 異己烷溶離，供給 [1-(3,4-二氯-苄基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3-基]-醋酸甲酯； $\text{MH}^+ = 349$ 。

81d) 於 [1-(3,4-二氯-苄基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3-基]-醋酸甲酯 (23 毫克，0.066 毫莫耳) 在 MeOH (0.5 毫升) 中之溶液內，添加 4N NaOH (0.25 毫升)。將反應混合物於 25°C 下攪拌 5 分鐘。使反應混合物在真空中蒸發以移除 MeOH ，然後在冰浴中冷卻，並使用濃 HCl 酸化。藉過濾收集所形成之固體，並在 CHCl_3 中研製，而得 [1-(3,4-二氯-苄基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3-基]-醋酸； $\text{MH}^+ = 335$ 。

實例 87

[2-乙基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸
87a) 2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶：

於 2-甲基-7-氮吲哚 (1.32 克，10 毫莫耳) 在無水乙醚 (60 毫升) 中之溶液內，在室溫及惰性大氣下，添加 n-BuLi (18.8 毫升，己烷中之 1.6M 溶液，30 毫莫耳)，接著為 t-BuOK (2.24 克，20 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 40 分鐘，然後冷卻至 -70°C ，此時逐滴添加碘化甲烷 (1.25 毫升，20 毫莫耳)。持續再攪拌 2 小時，於此段時間後，以水 (2 毫升) 使反應混合物淬滅，並使其慢慢地溫熱至室溫。將已冷卻之溶液傾倒在水 (200 毫升) 上，以 1N HCl 中和，接著以乙醚 (80 毫升) 萃取。將有機部份以水 (2 x 60 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，而產生標題化合物，為橘色結晶。

$[\text{MH} + \text{CH}_3\text{CN}]^+ = 188$

87b) (2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-酮基-醋酸甲酯：

將氯化鋁 (1.87 克，14 毫莫耳) 在 DCM (100 毫升) 中之懸浮液，於惰性大氣及室溫下，以 2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.415 克，14 毫莫耳) 處理。在室溫下攪拌 1 小時後，將氯化甲基草醯 (1.29 毫升，14 毫莫耳) 逐滴添加至反應混合物中，並持續攪拌過夜。使反應混合物在冰浴中冷卻，並逐滴添加甲醇。接著，將混合物傾倒在冰水 (200 毫升) 上，並攪拌。分離有機部份，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。將所形成之粗製物以冰冷水 (20 毫升) 研製，並音振。過濾固體，及在真空及 50°C 下乾燥，而產生標題化合物。(MH+ 233)

87c) (2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯：

於三乙基矽烷(818微升，5.12毫莫耳)在TFA(1.6毫升)中之溶液內，在-10°C下分次添加(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-酮基-醋酸甲酯(0.34克，1.46毫莫耳)。在室溫下攪拌過夜後，於真空中移除溶劑，並使所形成之殘留物以飽和碳酸氫鈉溶液中中和。將溶液以DCM(3 x 20毫升)萃取，並合併有機部份，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。將殘留物裝填於預填充之IsoluteTM矽膠管柱上，並以DCM/MeOH(100:0增加至98:2)溶離，而產生標題化合物，為黃色粉末。(MH+ 219)

87d) [2-乙基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(80毫克，0.37毫莫耳)在DMF(1毫升)中之冰冷攪拌溶液內，添加BEMP(171微升，0.59毫莫耳)。將溶液於室溫下攪拌40分鐘，然後再冷卻。添加4-(三氟甲基)溴化苄((91微升，0.59毫莫耳)，並連續攪拌，同時使反應混合物慢慢溫熱至室溫過夜。將所形成之混合物倒入水(30毫升)中，並以1:1 EtOAc/ether萃取。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。將殘留物裝填於預填充之IsoluteTM矽膠管柱上，並以DCM溶離，而產生標題化合物，為淡黃色油。(MH+ 377)

87e) [2-乙基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸：

將0.5M NaOH水溶液(1.0毫升)添加至[2-乙基-1-(4-三氟甲基

-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(48毫克, 0.13毫莫耳)在1:1 THF/MeOH(1毫升)中之溶液內。3小時後, 使反應物在真空中濃縮, 並使殘留物溶於水中。使水溶液在冰浴中冷卻, 並使用濃HCl酸化至pH2。過濾所形成之沉澱物, 並在高真空及50°C下乾燥, 而產生標題化合物, 為白色粉末。(MH+ 363)

實例 88

[1-(4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

88a) 將 BEMP (182 微升, 0.64 毫莫耳) 添加至 (2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (按美國專利 3320268 中所述製成, 82 毫克, 0.40 毫莫耳) 在 DMF (2.6 毫升) 中之正在攪拌溶液內。80 分鐘後, 添加 1-溴基甲基-4-乙烷磺醯基-苯 (75 微升, 0.63 毫莫耳), 並將反應物攪拌 2 小時, 然後於水與 1:1 EtOAc/乙醚之間作分配。將有機層以鹽水洗滌, 然後在真空中減體積。使殘留物藉急驟式管柱層析 (1:1 異己烷/EtOAc 溶離) 純化, 以獲得 [1-(4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯, 為固體。

88b) 將 1M NaOH 水溶液 (1 毫升) 添加至 [1-(4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (89 毫克, 0.23 毫莫耳) 在 1:1 THF/MeOH (4 毫升) 中之正在攪拌溶液內。1 小時後, 蒸發反應物, 並使所形成之油溶於水 (8 毫升) 中, 及酸化至 pH 3。藉過濾收集所形成之沉澱物, 並在真空中乾燥, 而得 [1-(4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸 (MH+ 373)

實例 89

[4-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

89a) (2-甲基-7-氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯：

將(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(5克, 24.5毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(100毫升)中之經攪拌懸浮液, 在室溫及惰性氬大氣下, 以間-氯基過氧苯甲酸(9.7克, 77% w/w 固體, 39.2毫莫耳)分次處理。由於酸加成之放熱本性, 故使用冰浴, 將反應溫度保持在室溫下。將反應混合物於室溫下攪拌3小時, 然後傾倒在水(400毫升)上, 並使用飽和碳酸鉀溶液鹼化至pH 9-10。將水溶液以DCM(2 x 100毫升)萃取, 並合併有機部份, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 及在真空中濃縮, 而產生(2-甲基-7-氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯。(MH+ 221)

89b) (4-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯：

將(2-甲基-7-氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(360毫克, 1.63毫莫耳)在氯化磷醯(5毫升)中之懸浮液攪拌, 並於Personal Chemistry EmrysTM Optimizer微波反應器中, 使用微波輻射, 在160°C下加熱5分鐘。於室溫下靜置過夜後, 將反應混合物小心地傾倒至冰水上, 並以DCM(3 x 40毫升)萃取。合併有機部份, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 及在真空中濃縮。將所形成之深褐色殘留物裝填於預填充之IsoluteTM矽膠管柱上, 並以DCM: 甲醇(10: 1)溶離, 而產生標題化合物, 為乳黃色固體。(MH+ 239)

89c) [4-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於(4-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(0.1克，0.42毫莫耳)在無水DMF(2.5毫升)中之經冷卻(0°C)攪拌溶液內，添加氫化鈉(0.019克，在礦油中之60%分散液，0.47毫莫耳)。在室溫下攪拌5小時後，使反應混合物再冷卻至0°C，並以4-甲磺醯基溴化苄(0.105克，0.42毫莫耳)處理。將所形成之混合物攪拌，並使其溫熱至室溫過夜。將反應混合物以水(3毫升)稀釋，並以醚(3 x 15毫升)萃取。合併有機部份，以水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。將所形成之粗製殘留物裝填於預填充之IsoluteTM矽膠管柱上，並以異己烷：醋酸乙酯(1：8)溶離，而產生標題化合物，為白色粉末。(MH+ 407).

89d) 將1M NaOH水溶液(0.5毫升)添加至[4-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(38毫克，0.093毫莫耳)在1：1 THF/MeOH(1毫升)中之正在攪拌溶液內。在室溫下攪拌4小時後，將反應混合物過濾以移除任何未溶解物質，並蒸發至乾涸。使所形成之油溶於水(1毫升)中，並酸化至pH 2。藉過濾收集所形成之沉澱物，並在真空中乾燥，而得[4-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸。(MH+ 393)

實例 90

[1-(2-氯基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

90a) 2-氯基-4-甲烷磺醯基-苯甲醛：

將 2-氯基-4-氯基苯甲醛 (24.9 克, 0.16 莫耳) 與無水甲烷亞磺酸鈉 (17.9 克, 0.175 毫莫耳) 在無水 DMSO (60 毫升) 中之懸浮液於 90°C 下攪拌過夜。使反應混合物冷卻至室溫，然後傾倒在冰水 (400 毫升) 上。藉過濾收集所形成之沉澱物，並在高真空下乾燥，而產生標題化合物，為黃色粉末。

90b) (2-氯基-4-甲烷磺醯基-苯基)-甲醇

於 2-氯基-4-甲烷磺醯基-苯甲醛 (25 克, 0.11 莫耳) 在無水乙醇 (120 毫升) 中之經攪拌分散液內，添加硼氫化鈉 (4.6 克, 0.12 莫耳)，同時使用冰浴冷卻以保持室溫。在室溫下攪拌 3 小時後，將反應混合物小心地傾倒至冰水 (600 毫升) 上，並以 1N HCl 酸化至 pH 1-2。將所形成之懸浮液以醋酸乙酯 (400 毫升) 萃取，並合併有機部份，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物在真空烘箱中，於 40°C 下乾燥過夜，而產生標題為產物，將其以粗製物使用於下一步驟中。

90c) 1-溴基甲基-2-氯基-4-甲烷磺醯基-苯

將 (2-氯基-4-甲烷磺醯基-苯基)-甲醇 (19.1 克, 0.087 莫耳) 在乙醚 (250 毫升) 中之經冷卻 (0°C)、攪拌懸浮液，在惰性大氣下，以三溴化磷 (5.2 毫升, 0.029 莫耳) 處理，並將其攪拌，及溫熱至室溫過夜。將所形成之混合物以水 (100 毫升) 稀釋，並分離有機部份，及於 NaOH 顆粒上脫水乾燥，歷經 5 分鐘。於真空中移除溶劑，並將所形成之粗製殘留物裝填於預填充之 IsoluteTM 矽膠管柱上，並以異己烷/醋酸乙酯

(4: 1) 溶離，而產生標題化合物，為白色粉末。

90d) [1-(2-氯基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(2.25克，1.1毫莫耳)在無水DMF(15毫升)中之經冰冷(0°C)攪拌溶液內，添加氫化鈉(0.484克，在礦油中之60%分散液，12.1毫莫耳)。在室溫下攪拌3小時後，使反應混合物再冷卻至0°C，並以1-溴基甲基-2-氯基-4-甲烷磺醯基-苯(5.0克，17.6毫莫耳)與碘化鈉(2.64克，17.6毫莫耳)處理。將所形成之混合物攪拌，並使其溫熱至室溫過夜。將反應混合物傾倒在水(300毫升)上，並以1:1醋酸乙酯/乙醚萃取。將有機部份以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，並使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/異己烷(1:4增加至1:2)溶離，而產生標題產物。(MH+407)

90e) [1-(2-氯基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

將1M NaOH水溶液(15毫升)添加至[1-(2-氯基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(2.6克，6.39毫莫耳)在1:1 THF/MeOH(40毫升)中之正在攪拌懸浮液內。於45°C下攪拌1小時後，將反應混合物過濾以移除任何未溶解物質，並蒸發至乾涸。使所形成之固體溶於水(30毫升)中，並使用濃HCl酸化至pH 2-3。藉過濾收集所形成之懸浮液，並在真空中於50°C下乾燥，而產生固體，使其自IPA/水(1:3)藉由再結晶純化，而得標題為產物。(MH+393)

實例 91

[1-(4-胺基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

91a) [2-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

甲酯：

於(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(0.78克，3.8毫莫耳)在無水DMF(10毫升)中之經攪拌溶液內，逐滴添加BEMP(1.21毫升，4.2毫莫耳)，歷經兩分鐘。在室溫下攪拌1小時後，將所形成之溶液以一份溴化4-硝基苄(1.0克，4.6毫莫耳)處理，並連續攪拌過夜。使反應物在真空中，與甲苯一起濃縮，並使所形成之油於矽膠上藉層析純化，以異己烷/醋酸乙酯(3:1)溶離，而產生[2-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯。(MH+340)

91b) (2-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸：

將1M NaOH水溶液(1.18毫升)添加至[2-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(0.2克，0.54毫莫耳)在4:1 THF/MeOH(5毫升)中之正在攪拌懸浮液內。使反應混合物在室溫下攪拌4小時，接著於真空中移除溶劑。使粗製殘留物溶於1:1 THF/水中，並使用6M HCl酸化至pH 3-4。攪拌30分鐘後，過濾所形成之懸浮液，並在真空中，於110°C下乾燥，而產生標題為產物，為黃色固體。(MH+326)

91c) [1-(4-胺基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸：

使(2-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸在惰性氫大氣下溶於25:3 甲醇/醋酸中，接著以鈾/碳(10% w/w)處理。將所形成之懸浮液於氫大氣下攪拌4小時，

然後過濾。於真空中移除溶劑，而產生標題為產物，為黃色固體。(MH+ 296)

實例 92

[1-(4-甲烷磺醯基-3-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

92a) 1-溴基甲基-4-甲烷磺醯基-3-三氟甲基-苄基：

標題化合物係類似 1-溴基甲基-2-氯基-4-甲烷磺醯基-苄基，經由以 4-氟基-3-三氟甲基苄基苯甲醛置換 2-氯基-4-氟基苄基苯甲醛 (步驟 90a) 而製成。

92b) 1-(4-甲烷磺醯基-3-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於 (2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (12.8 克，62.8 毫莫耳) 在無水 DMF (200 毫升) 中之經攪拌溶液內，在惰性氬大氣下逐滴添加 BEMP (19.9 毫升，69.1 毫莫耳)，歷經五分鐘。在室溫下攪拌 1 小時後，將所形成之溶液逐滴添加至 1-溴基甲基-4-甲烷磺醯基-3-三氟甲基-苄基 (23.9 克，75.4 毫莫耳) 之經攪拌溶液內，並攪拌 18 小時。使反應物在真空中，與甲苯一起濃縮，並使所形成之油於矽膠上藉層析純化，以異己烷/丙酮 (15:1) 溶離。藉由溶解於熱醋酸乙酯中，使粗製物進一步純化，並於炭存在下回流 5 分鐘。過濾溶液，並於真空中移除溶劑。使所形成之固體自醋酸乙酯/異己烷再結晶，而產生標題為產物，為白色固體。(MH+ 441)

92c) [1-(4-甲烷磺醯基-3-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

在室溫下，將 THF (150 毫升) 中之 1-(4-甲烷磺醯基-3-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (14.1 克，32 毫莫耳) 以 1M NaOH (64 毫升) 逐滴處理，並於加熱至 50°C 後，將此懸浮液以甲醇 (50 毫升) 處理。將反應混合物於 50°C 下攪拌 2 小時，接著於真空中移除溶劑。將粗製物以醋酸乙酯 (200 毫升) 研製，並過濾所形成之固體，及溶於水/二氧陸園 (250 毫升，2:1 混合物) 中。使用濃 HCl 使溶液酸化至 pH 3-4，並過濾所形成之懸浮液，以水洗滌，接著在真空中乾燥。使固體自 IPA/水 (1:3) 藉由再結晶進一步純化，獲得標題為產物。(MH+ 427)

實例 93

[1-(4-乙烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸

93a) 1-溴基甲基-4-乙烷磺醯基-2-三氟甲基-苄：

標題化合物係類似 1-溴基甲基-2-氯基-4-甲烷磺醯基-苄，經由以 4-氟基-3-三氟甲基苄甲醛置換 2-氯基-4-氟基苄甲醛 (步驟 90a)，及經由以乙烷亞磺酸鈉置換甲烷亞磺酸鈉製成。

93b) [1-(4-乙烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於 (2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (0.77 克，3.78 毫莫耳) 在無水 DMF (12 毫升) 中之經攪拌溶液內，在惰性氬大氣下，逐滴添加 BEMP (1.75 毫升，6.04 毫莫耳)。將混合物在室溫下 1 小時攪拌，接著以 1-溴基甲基-4-乙烷磺醯基-2-三氟甲基-苄 (2 克，6.04 毫莫耳) 處理。持續再攪拌 2 小時，於

此段時間後，使反應混合物於醋酸乙酯/乙醚(80毫升，1:1混合物)與水(100毫升)之間作分液處理。分離有機部份，並以鹽水洗滌，及在真空中濃縮。粗製物於矽膠上藉層析純化，以異己烷/醋酸乙酯(3:1增加至2:1)溶離，產生標題產物。(MH+ 455)

93c) [1-(4-乙烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

於[1-(4-乙烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(0.6克，1.32毫莫耳)在甲醇/THF(8毫升，1:1混合物)中之經攪拌溶液內，添加1M NaOH(3毫升)。在室溫下攪拌1.5小時後，於真空中移除溶劑，並使殘留物溶於水(3毫升)中。使用6M HCl使溶液酸化至pH 1，及過濾所形成之懸浮液，並乾燥，而產生標題產物。

(MH+ 441)

實例 94

[1-(2-氯基-4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

94a) 1-溴基甲基-2-氯基-4-乙烷磺醯基-苄基：

標題化合物係類似1-溴基甲基-2-氯基-4-甲烷磺醯基-苄基，經由以乙烷亞磺酸鈉置換甲烷亞磺酸鈉而製成。

94b) [1-(2-氯基-4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯((2.68克，13.1毫莫耳)在無水DMF(95毫升)中之經冰冷(0°C)攪拌溶液

內，添加氫化鈉(577毫克，在礦油中之60%分散液，14.41毫莫耳)。在室溫下攪拌1.5小時後，使反應混合物再冷卻至0°C，並以1-溴基甲基-2-氯基-4-乙烷磺醯基-苯(6.6克，22.2毫莫耳)與碘化鈉(3.3克，22.2毫莫耳)處理。將所形成之混合物攪拌，並使其溫熱至室溫過夜。將反應混合物傾倒在水(600毫升)上，並以1:1醋酸乙酯/乙醚(4 x 300毫升)萃取。將有機部份以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮，並使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/異己烷(1:8增加至1:2)溶離，而產生標題產物。(MH+ 421) 94c) [1-(2-氯基-4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

於[1-(2-氯基-4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(3.32克，7.89毫莫耳)在甲醇/THF(30毫升，1:1混合物)中之經攪拌溶液內，添加1M NaOH(15毫升)。在室溫下攪拌過夜後，於真空中移除溶劑，並使殘留物溶於水(20毫升)中。使用6M HCl使溶液酸化至pH 1，並過濾所形成之懸浮液，及自IPA/水再結晶，而產生標題產物。(MH+ 407)

實例 95

[1-(4-乙烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

95a) 1-溴基甲基-4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基：

標題化合物係類似1-溴基甲基-2-氯基-4-甲烷磺醯基-苄基，經由以4-氟基-2-三氟甲基苄基置換2-氯基-4-氟基苄基

(步驟 90a) 而製成。

95b) [1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(12.8克, 62.8毫莫耳)在無水DMF(400毫升)中之冰冷溶液內, 在惰性氬大氣下逐滴添加BEMP(18.1毫升, 62.8毫莫耳), 歷經兩分鐘。於10°C下攪拌40分鐘後, 將所形成之溶液以1-溴基甲基-4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄(23.8克, 75.4毫莫耳)逐滴處理, 並使其溫熱至室溫, 同時攪拌過夜。使反應物在真空中以甲苯共沸濃縮, 並使所形成之油於水(400毫升)與DCM(500毫升)之間作分液處理, 並以DCM(500毫升)萃取。合併有機部份, 及以水(2 x 200毫升)洗滌。過濾所形成之懸浮液, 及在真空中以甲苯共沸濃縮。使粗製物於矽膠上藉層析純化, 以異己烷/丙酮(16:4)溶離, 而產生標題產物。(MH+441)

95c) [1-(4-乙烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

於包含[1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(11.8克, 26.8毫莫耳)在水(100毫升)與THF(250毫升)中之混合物內, 在室溫下逐滴添加NaOH(53.6毫升, 1M水溶液), 並將兩相懸浮液攪拌過夜。於真空中移除溶劑, 並將粗製物以乙醚、DCM及醋酸乙酯研製。使所形成之固體溶於熱水(150毫升)中, 且使用6M HCl調整至pH 3-4。將所形成之懸浮液過濾, 並藉由溶解在熱IPA(250毫升)中進一步純化, 且於炭存在下回流5分鐘。過濾溶液,

並使標題產物自水/IPA再結晶，為白色/淡綠色結晶。

(MH+ 427)

實例 96

1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸
96a) [1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
基]-醋酸甲酯：

將(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯((6.8克，33.5毫莫耳)在無水DMF(150毫升)中之溶液，在惰性氬大氣下，以BEMP(10.5毫升，36.5毫莫耳)逐滴處理，歷經兩分鐘。將此溶液於室溫下攪拌1小時，然後逐滴添加4-甲基磺醯基溴化苄(10.0克，40.2毫莫耳)在DMF(60毫升)中之溶液，歷經5分鐘。在室溫下攪拌過夜後，於真空中移除溶劑，並以甲苯(200毫升)共沸。使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/異己烷(20-100%醋酸乙酯)溶離，而產生標題化合物，為綠色油。(MH+ 373)

96b) 1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-
醋酸

於[1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(6.54克，17.6毫莫耳)在THF(100毫升)中之溶液內，逐滴添加1M NaOH(35.2毫升)。將混濁溶液加熱至40°C，並添加甲醇(10毫升)，獲得透明溶液。在室溫下攪拌4小時後，於真空中移除溶劑，並將粗製物以醋酸乙酯研製。過濾所形成之固體，及溶於水/THF(200毫升，3:1混合物)中，然後酸化至pH 3。於真空中移除溶劑，並使所形成之固體

自乙醇/水再結晶，而產生標題產物。(MH+ 359)

實例 97

{1-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸-對掌異構物 1 與 2

97a) {1-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸甲酯：

將 (2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (2.37 克，11.12 毫莫耳) 在無水 DMF (38 毫升) 中之溶液，在室溫下，以 BEMP (4.39 毫升，15.19 毫莫耳) 逐滴處理。將反應混合物於室溫下攪拌 35 分鐘，然後添加 1-(1-溴-乙基)-4-甲烷磺醯基-苯 (4.00 克，15.18 毫莫耳) 與碘化鈉 (12.29 克，15.28 毫莫耳)。於 60°C 下攪拌 1 小時後，使反應混合物冷卻至室溫，然後以醋酸乙酯/醚 (200 毫升，1:1 混合物) 與水 (150 毫升) 稀釋。將有機部份以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及在真空中濃縮，並使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/異己烷 (2:3 增加至 1:1 醋酸乙酯) 溶離，而產生標題產物，為外消旋混合物。對掌異構物係使用 Chiralcel OD 管柱解析，以己烷中之 30% IPA 溶離，而得對掌異構物 A (滯留時間 = 14.33 分鐘) 與對掌異構物 B (滯留時間 = 17.68 分鐘)。

97b) {1-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸-對掌異構物 1

將 {1-[1-(4-甲烷磺醯基-苯基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸甲酯 (對掌異構物 A) (22 毫克，0.05 毫莫耳) 在 THF (0.5 毫升) 與甲醇 (0.5 毫升) 中之溶液，以 2M 氫氧化鋰

(0.2 毫升)處理，並於室溫下攪拌 30 分鐘。於真空中移除溶劑，並使粗製物溶於水(10 毫升)中，並使用濃 HCl 酸化至 pH 1。接著，將混合物以醋酸乙酯(2 x 10 毫升)萃取，並將有機部份以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮，而產生標題產物，為無色玻璃態固體。(MH+ 373)。標題化合物之對掌異構物(對掌異構物 2)係使用類似上述之程序，經由以對掌異構物 B 置換對掌異構物 A 而製成。(MH+ 373)

實例 98

[1-(4-甲烷亞磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸：

98a) [1-(4-甲烷亞磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

將(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯((0.512 克，2.51 毫莫耳)在無水 DMF (5.6 毫升)中之溶液，在室溫下，以 BEMP (1.17 毫升，4.01 毫莫耳)逐滴處理。將反應混合物於室溫下攪拌 80 分鐘，然後以 1-溴基甲基-4-甲烷亞磺醯基-苄(0.934 克，4.01 毫莫耳)處理。於室溫下再攪拌 2 小時後，使反應混合物於醋酸乙酯/醚(300 毫升，1:1 混合物)與水(30 毫升)之間作分液處理。分離有機部份，並以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，及在真空中濃縮。使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以 DCM/ 甲醇(10:1)溶離，而產生標題產物。(MH+ 357)

98b) [1-(4-甲烷亞磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸：

於 [1-(4-甲烷亞磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (0.340 克, 0.95 毫莫耳) 在 THF/MeOH (8 毫升, 1:1 混合物) 中之經攪拌溶液內, 添加 1M NaOH (2 毫升), 並將反應混合物攪拌 2 小時。於真空中移除溶劑, 並使所形成之油溶於水中, 及使用濃 HCl 酸化至 pH 2。沉澱物形成, 將其過濾, 以水洗滌, 並在真空中乾燥, 而產生標題產物。(MH+ 343)

實例 99

[6-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

99a) 2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-7-氧化物 :

於 2-甲基-7-氮吡啶 (5 克, 37.8 毫莫耳) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (40 毫升) 中之經冷卻 (0°C) 溶液內, 添加間-氯基過氧苯甲酸 (10.4 克, 77% w/w 固體, 46.6 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘, 於室溫下 3 小時, 然後倒入水 (400 毫升) 中。使用飽和碳酸鉀溶液, 使溶液鹼化至 pH 9-10。將水溶液以 DCM (2 x 100 毫升) 萃取, 並合併有機部份, 脫水乾燥 (MgSO₄), 及在真空中濃縮。使所形成之粗製於矽膠上藉層析純化, 首先以純醋酸乙酯, 接著以 DCM/MeOH (10:1) 溶離, 產生標題化合物, 為黃色粉末。(MH+ 297 以二聚體顯示)

99b) 6-氯基-2-甲基-吡咯并 [2,3-b]吡啶-1-羧酸甲酯 :

於 2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-7-氧化物 : (0.89 克, 6 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內, 在惰性氬大氣及室溫下, 添加 HMDS (1.25 毫升, 6 毫莫耳)。使溶液冷卻 (0°C), 並以氯甲酸甲酯 (1.16 毫升, 15 毫莫耳) 處理。將反應混合物在室溫下攪

拌過夜，並接著於真空中移除溶劑。使殘留物溶於醋酸乙酯(30毫升)中，並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。將水溶液以醋酸乙酯(2 x 20毫升)逆萃取，並合併有機部份，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/異己烷(1:8)溶離，產生標題產物。(MH+ 225).

99c) 6-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶：

使6-氯基-2-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸甲酯(0.225克，1毫莫耳)溶於甲醇(30毫升)與1M NaOH(10毫升)中，並於室溫下攪拌過夜。於真空中移除甲醇，並將所形成之白色懸浮液以氯仿(3 x 20毫升)萃取，脫水乾燥(MgSO₄)及在真空中濃縮，而產生白色粉末，在高真空下使其乾燥，而產生標題產物。(MH+ 167).

99d) (6-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-酮基-醋酸甲酯：

將氯化鋁(0.56克，4.2毫莫耳)在DCM(10毫升)中之經攪拌懸浮液，在室溫及惰性氬大氣下，以6-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.14克，0.84毫莫耳)之溶液處理，並攪拌1小時。添加氯化甲基草醯(0.386毫升，4.2毫莫耳)，並將所形成之懸浮液在室溫下攪拌過夜。使反應混合物冷卻(0°C)，並以甲醇(10毫升)逐滴使反應淬滅。將所形成之溶液倒入冰水(100毫升)中，並分離有機層，脫水乾燥(Na₂SO₄)，及在真空中濃縮。將所形成之粗製物以冰冷水研製，音振，然後過濾，而得固體，其於高真空下乾燥後，產生標題化合物。(MH+ 253).

99e) (6-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯：

於三乙基矽烷(0.343毫升，2.15毫莫耳)在經冷卻至 -10°C 之TFA(2毫升)中之溶液內，分次添加(6-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-酮基-醋酸甲酯(0.155克，0.61毫莫耳)。將反應混合物於 -10°C 下攪拌1小時，並於真空中移除溶劑。將殘留物以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，並將此含水部份以DCM(3 x 10毫升)萃取。合併有機物質，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，並使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以甲醇/DCM(0-0.5%甲醇)溶離，而產生標題產物，為灰白色粉末。(MH+ 239).

99f) 6-氯基-1-(4-甲磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於(6-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(0.045克，0.19毫莫耳)在DMF(1.5毫升)中之經攪拌冰冷溶液內，在惰性氬大氣下添加氫化鈉(0.008克，在礦油中之60%分散液，0.21毫莫耳)。在 0°C 下攪拌30分鐘後，將反應混合物於室溫下攪拌兩小時，接著再冷卻至 0°C 。添加DMF(1.5毫升)中之4-甲磺醯基溴化苄(0.076克，0.3毫莫耳)，接著為碘化鈉(0.076克，0.30毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒在水(20毫升)上，並以1:1醋酸乙酯/乙醚萃取。將有機部份以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/異己烷(1:8增加至1:4)溶離，而產生標題產物。(MH+ 407)

99g) [6-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

將 1M NaOH 水溶液 (0.25 毫升) 添加至 (6-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (0.018 克, 0.044 毫莫耳) 在 1:1 THF/MeOH (1 毫升) 中之正在攪拌懸浮液內。在室溫下攪拌 20 分鐘後, 使反應混合物蒸發至乾涸。使所形成之固體溶於水 (1 毫升) 中, 並以醋酸乙酯萃取, 以移除任何殘留 4-甲磺醯基溴化苄。使用 2M HCl 使水相酸化至 pH 2-3, 並以醋酸乙酯萃取。使有機部份在真空中濃縮, 並使所形成之粗製物於矽膠上純化, 以 DCM/MeOH (20:1) 溶離, 而產生標題化合物。(MH+ 393)

實例 100

[6-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸:

100a) [6-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯:

於 (6-氯基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (實例 99e) (0.03 克, 0.13 毫莫耳) 在 DMF (1.0 毫升) 中之攪拌冰冷溶液內, 在惰性氬大氣下添加氫化鈉 (0.006 克, 在礦油中之 60% 分散液, 0.14 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 45 分鐘, 然後以 1-溴基甲基-4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄 (實例 95a) (0.067 克, 0.21 毫莫耳), 接著以碘化鈉 (0.031 克, 0.21 毫莫耳) 處理。在 0°C 下持續攪拌 2 小時, 接著將反應混合物傾倒在水 (15 毫升) 上, 並以 DCM (5 毫升) 萃取。分離有機部份, 及

在真空中濃縮。使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/異己烷(1:8增加至1:4)溶離，而產生產物，將其經由以醋酸乙酯/異己烷研製，進一步純化，而得標題為產物。(MH+475).

100b) [6-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸：

將 1M NaOH 水溶液 (0.25 毫升) 添加至 [6-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (0.01 克, 0.021 毫莫耳) 在 1:1 THF/MeOH (0.5 毫升) 中之正在攪拌懸浮液內。使所形成之懸浮液音振，並將其於室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，並使粗製固體溶於水 (0.5 毫升) 中，並使用 1N HCl 酸化至 pH 2-3。將所形成之懸浮液過濾，以水 (0.5 毫升) 洗滌，並在高真空下乾燥，而產生標題化合物。(MH+461)

實例 101

[2-甲基-1-(3-甲基-3H-苯并三唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

101a) 5-溴基-1-甲基-1H-苯并三唑：

將三溴化磷 (0.230 毫升, 2.45 毫莫耳) 在惰性氬大氣下添加至 (1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基) 甲醇 (0.4 克, 2.45 毫莫耳) 在乙醚 (25 毫升) 中之經攪拌溶液內。於室溫下攪拌過夜後，將反應混合物以水 (5 毫升) 稀釋，並激烈攪拌 10 分鐘。分離有機部份，以水 (2 x 5 毫升)、鹽水 (2 x 5 毫升) 洗滌，及在真空中濃縮，而產生標題產物，將其以粗製物使用於下一步

驟中。(MH+ 226).

101b) [2-甲基-1-(3-甲基-3H-苯并三唑-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(0.025克，0.122毫莫耳)在無水DMF(1毫升)中之溶液內，在惰性氬大氣下逐滴添加BEMP(56.6微升，0.196毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後以冰浴冷卻至0°C。將5-溴基甲基-1-甲基-1H-苯并三唑(0.044克，0.196毫莫耳)在DMF(1毫升)中之溶液，添加至已冷卻之溶液內，並將所形成之混合物在室溫下攪拌2天。於真空中移除溶劑，並使粗製物於矽膠上藉層析純化，以異己烷/醋酸乙酯(0%-20%醋酸乙酯)溶離，產生標題產物。(MH+ 350).

101c) [2-甲基-1-(3-甲基-3H-苯并三唑-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

將1M氫氧化鋰(116微升)添加至[2-甲基-1-(3-甲基-3H-苯并三唑-5-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(0.041克，0.116毫莫耳)在THF/水(4毫升，1:1混合物)中之經冷卻(0°C)溶液內。在室溫下攪拌4小時後，將反應混合物以DCM(3毫升)稀釋，並激烈攪拌10分鐘。使所形成之混合物通過相分離藥筒，並以1M HCl使含水部份酸化至pH 1-3。將此部份以DCM(2 x 3毫升)萃取，並將有機萃液合併，及在真空中濃縮，而產生標題化合物，為白色固體。(MH+ 336)

實例 102

[1-(4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

102a) 氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯：

將懸浮於冰醋酸 (15 毫升) 中之 4-氟基-3-甲氧基苯胺 (0.5 克, 3.55 毫莫耳) 以濃 HCl (5 毫升) 處理。接著, 使所形成之溶液冷卻至大約 0°C, 並以亞硝酸鈉 (0.245 克, 3.55 毫莫耳) 在水 (2 毫升) 中之溶液逐滴處理。10 分鐘後, 將反應混合物添加至 SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O (40 毫升) (試劑之製備係描述於下文中) 之經攪拌溶液中。使反應混合物溫熱至室溫, 並攪拌過夜。然後, 將反應混合物倒入水 (250 毫升) 中, 並以醋酸乙酯 (3 x 100 毫升) 萃取。將合併之有機層先以水 (2 x 100 毫升), 接著以鹽水 (100 毫升) 洗滌, 並以 MgSO₄ 脫水乾燥。在過濾後, 於真空中移除溶劑, 而得標題為產物, 將其以粗製物使用於下一步驟中。

試劑 SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O 之製備：

根據已報告之程序 (E.E. Gilbert, 合成 1969, 1-10, 第 6 頁), 將於室溫下激烈攪拌之冰醋酸 (100 毫升) 以起泡之 SO₂ 氣體處理。一旦達成飽和溶液 (大約每 100 毫升 10 克), 立即將溶液以水 (5 毫升) 中之氯化銅 (II) (4 克) 處理。使所形成之混合物沉降, 而得綠色溶液。

102b) [1-(4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於氫化鈉 (0.026 克, 在礦油中之 60% 分散液, 0.686 毫莫耳)

在 THF (3 毫升) 中之經攪拌冰冷 (0°C) 溶液內，在惰性氬大氣下，逐滴添加無水 THF (3 毫升) 中之 (2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基)-醋酸甲酯 (0.1 克，0.49 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後以無水 THF (3 毫升) 中之氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯 (0.154 克，0.686 毫莫耳) 處理。在 0°C 下持續攪拌 30 分鐘，接著將反應混合物傾倒在水 (100 毫升) 上，並以醋酸乙酯 (3 x 50 毫升) 萃取。分離有機部份，並以水 (2 x 50 毫升)、鹽水 (50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以異己烷/醋酸乙酯 (0%-20% 醋酸乙酯) 溶離，產生標題產物。(MH+ 392). 102c) [1-(4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸

將 1M 氫氧化鋰 (119 微升) 逐滴添加至 [1-(4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (0.044 克，0.119 毫莫耳) 在 THF/水 (4 毫升，1:1 混合物) 中之經冷卻 (0°C) 溶液內。在室溫下攪拌 4 小時後，將反應混合物以 DCM 稀釋。使所形成之混合物通過相分離藥筒，並以 1M HCl 使含水部份酸化至 pH 1-3。將此部份以 DCM 萃取，並合併有機萃液，及在真空中濃縮，而產生標題化合物，為淡黃色固體。(MH+ 379)

實例 103

[1-(4-氟基-3-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基]-醋酸

103a) 4-氟基-3-氟基-苯磺醯基氯化物：

將 2-氯基-5-胺基苯甲腈(0.405 克，2.66 毫莫耳)在冰醋酸(20 毫升)中之懸浮液，以濃 HCl(5 毫升)處理。使溶液冷卻至低於 5°C，並以水(2 毫升)中之亞硝酸鈉(0.183 克，2.66 毫莫耳)逐滴處理。20 分鐘後，將反應混合物添加至 SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O(40 毫升)(試劑之製備係描述於本文中)中之經攪拌溶液內。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。然後，將反應混合物倒入水(150 毫升)中，並以醋酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取。將合併之有機層先以水(2 x 100 毫升)洗滌，接著以鹽水(100 毫升)，並以 MgSO₄ 脫水乾燥。在過濾後，於真空中移除溶劑，而得標題為產物，將其以粗製物使用於下一步驟中。

103b) 1-(4-氯基-3-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於氫化鈉(15.8 毫克，在礦油中之 60% 分散液，0.411 毫莫耳)在無水 THF(2 毫升)中之經攪拌冰冷(0°C)懸浮液內，在惰性氫大氣下，逐滴添加 THF/DMF(4 毫升，3:1 混合物)中之(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(0.06 克，0.294 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 45 分鐘，接著以在無水 THF(3 毫升)中之氯化 4-氯基-3-氟基-苯磺醯(97.1 毫克，0.411 毫莫耳)處理。在 0°C 下持續攪拌 15 分鐘，然後將反應混合物傾倒在水(30 毫升)上，並以醋酸乙酯(100 毫升)萃取。分離有機部份，並以鹽水(50 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮。使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以異己烷/醋酸乙酯(0%-20% 醋酸乙酯)溶離，而產生標題產

物。(MH+ 404)

103c) [1-(4-氯基-3-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

將 1M 氫氧化鋰 (76 微升) 逐滴添加至 1-(4-氯基-3-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (0.026 克, 0.064 毫莫耳) 在 THF/水 (4 毫升, 1:1 混合物) 中之經冷卻 (0 °C) 溶液內。在 0 °C 下攪拌 10 分鐘後, 使反應混合物溫熱至室溫過夜, 然後以 DCM (3 毫升) 稀釋。使所形成之混合物通過相分離藥筒, 並以 1M HCl 使含水部份酸化至 pH 1-3。將此部份以 DCM (2 x 3 毫升) 萃取, 並將有機萃液合併, 通過相分離藥筒, 及在真空中濃縮, 而產生標題化合物, 為灰白色固體。(MH+ 390)

實例 104-105

此等實例, 意即

[2-甲基-1-(4-三氟甲烷磺醯基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸 (實例 104) 與

{2-甲基-1-[4-(丙烷-2-磺醯基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸 (實例 105) 係類似實例 90, 使用適當苄基鹵化物製成。此等苄基鹵化物之製備係描述於本文中。

實例 106-111

此等實例, 意即

[1-(3-氟基-4-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸 (實例 106),

[1-(4-氟基-3-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-

醋酸(實例 107) ,

[2-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 108) ,

[1-(3-氟基-4-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 109) ,

[1-(2-氟基-5-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 110) 及

[1-(4-氟基-3-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 111)

係類似實例 96 , 使用適當苄基鹵化物製成。用於製備此等實例之苄基鹵化物係為無論是市購可得 , 或藉由本文中所述之方法製成。

實例 112-126

此等實例 , 意即

[1-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 112) ,

[1-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 113) ,

[1-(2-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 114) ,

{2-甲基-1-[1-(4-三氟甲基-苄基)-乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸(實例 115) ,

{1-[1-(3-氟苄基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸(實例 116) ,

{1-[1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸(實例 117) ,

1-(4-氟基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 118) ,

[1-(2,4-雙-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 119) ,

{2-甲基-1-[1-(2-三氟甲基-苄基)-乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸(實例 120) ,

[1-(3-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 121) ,

[2-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 122) ,

[1-(4-溴-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 123) ,

[2-甲基-1-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 124) ,

[1-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 125) 及

[1-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 126)

係類似實例 91 , 使用適當苄基鹵化物製成。用於製備此等實例之苄基鹵化物係為無論是市購可得 , 或藉由本文中所述之方法製成。

4-溴基甲基-2-氟基-1-甲烷磺醯基-苄 :

a) 3-氟基-4-甲烷磺醯基-苯甲醛：

將甲烷亞磺酸鈉鹽 (20.1 克，200 毫莫耳) 於 75°C 下添加至 3,4-二氟苯甲醛 (22.5 克，158 毫莫耳) 在無水 DMSO (200 毫升) 中之經攪拌溶液內。2 小時後，將反應物倒在冰水 (200 毫升) 上。過濾沉澱物，以水洗滌，並溶於氯仿 (400 毫升) 中。將有機萃液以水 (2 x 200 毫升) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，並於真空中移除溶劑，而得標題化合物，為白色固體。

b) (3-氟基-4-甲烷磺醯基-苯基)-甲醇：

於 3-氟基-4-甲烷磺醯基-苯甲醛 (1.3 克，6.44 毫莫耳) 在乙醇 (5 毫升) 中之冰冷懸浮液內，在惰性氬大氣下，分次添加硼氫化鈉 (0.275 克，7.27 毫莫耳)，歷經 2-3 分鐘。在攪拌 4 小時後，將反應混合物小心地傾倒至冰冷水上，並以 1M HCl 使其酸化至 pH 1。將產物於醋酸乙酯 (80 毫升) 中萃取，並將有機部份以鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，並於真空中移除溶劑，而得油狀物，其係於乾燥時固化，而產生標題化合物。

c) 4-溴基甲基-2-氟基-1-甲烷磺醯基-苯：

於 (3-氟基-4-甲烷磺醯基-苯基)-甲醇 (0.269 克，1.31 毫莫耳) 在乙醚 (5 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，在惰性氬大氣下逐滴添加三溴化磷 (46 微升，0.434 毫莫耳)。在室溫下攪拌過夜後，將反應混合物以水 (2 毫升) 稀釋，並分離乙醚層。將此有機部份置於 NaOH 顆粒上，並於 20 分鐘後，以在乙醚中之溶液作為試劑使用。

1-溴基甲基-4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯：

標題化合物係類似 4-溴基甲基-2-氟基-1-甲烷磺醯基-苯，

經由以4-氟基-2-甲基-苯甲醛置換3,4-二氟苯甲醛而製成。

1-溴基甲基-4-三氟甲烷磺醯基-苯：

標題化合物係類似4-溴基甲基-2-氟基-1-甲烷磺醯基-苯，經由以4-三氟甲烷磺醯基-苯甲醛置換3-氟基-4-甲烷磺醯基-苯甲醛而製成。

4-溴基甲基-2-氟基-1-甲烷磺醯基-苯：

標題化合物係類似4-溴基甲基-2-氟基-1-甲烷磺醯基-苯，經由以3-氟基-4-氟-苯甲醛置換3,4-二氟苯甲醛而製成。

1-溴基甲基-4-(丙烷-2-磺醯基)-苯：

標題化合物係類似4-溴基甲基-2-氟基-1-甲烷磺醯基-苯，經由以4-氟基苯甲醛置換3,4-二氟苯甲醛，及經由以2-丙烷亞磺酸鈉鹽置換甲烷亞磺酸鈉鹽而製成。

實例 127

[1-(4-氟基-3-乙氧基苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

127a) 2-乙氧基-4-硝基-苯甲腈：

於2-羥基-4-硝基苯甲腈(0.5克，3.04毫莫耳)在DMF(5毫升)中之溶液內，添加碳酸鉀(0.631克，4.56毫莫耳)，接著為溴乙烷(0.238毫升，3.19毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌5天。於真空中移除溶劑，並使粗製物於醋酸乙酯(100毫升)與水(100毫升)之間作分液處理。分離有機層，以水(2 x 100毫升)、飽和碳酸氫鈉溶液(100毫升)洗滌，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為淡黃色固體，將其以粗製物使用於下一步驟中。

127b) 4-胺基-2-乙氧基苯甲腈：

於2-乙氧基-4-硝基-苯甲腈(0.49克，2.54毫莫耳)在乙醇(50毫升)中之懸浮液內，添加氯化錫(II)二水合物(2.87克，12.7毫莫耳)，並將此懸浮液於70°C下攪拌2小時，及在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒在冰水上，並藉由添加碳酸氫鈉溶液(水中之5%溶液)，將溶液之pH值調整至pH 7-8。在真空下過濾水性乳化液，並將產物以醋酸乙酯(2 x 150毫升)萃取。合併有機部份，以鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及在真空中濃縮，而產生標題產物，為淡黃色固體，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。

127c) 氯化4-氟基-3-乙氧基苯磺醯：

標題化合物係類似氯化4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物102a)經由以4-胺基-2-乙氧基苯甲腈置換4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

127d) [1-(4-氟基-3-乙氧基苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於氫化鈉(26.3毫克，在礦油中之60%分散液，0.686毫莫耳)在無水THF(10毫升)中之經攪拌冰冷(0°C)懸浮液內，在惰性氬大氣下，逐滴添加THF/DMF(4毫升，3:1混合物)中之(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(0.1克，0.49毫莫耳)。將反應混合物在0°C下攪拌1小時，然後以無水THF(1毫升)中之氯化4-氟基-3-乙氧基苯磺醯(168毫克，0.686毫莫耳)處理。在0°C下持續攪拌10分鐘，並在室溫下10分鐘，接著將反應混合物傾倒在水(50毫升)上。將混合物以醋酸

乙酯 (2 x 50 毫升) 萃取，並合併有機部份，以鹽水 (50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使所形成之粗製物於矽膠上藉層析純化，以異己烷 / 醋酸乙酯 (0%-20% 醋酸乙酯) 溶離，而產生標題產物。(MH+414).

127e) [1-(4-氟基-3-乙氧基苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

將 1M 氫氧化鋰 (57 微升) 逐滴添加至 [1-(4-氟基-3-乙氧基苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯 (0.024 克，0.057 毫莫耳) 在 THF/水 (4 毫升，1:1 混合物) 中之經冷卻 (0°C) 溶液內。在 0°C 下攪拌 10 分鐘後，將反應混合物於室溫下攪拌 2.5 小時，接著以 DCM (4 毫升) 稀釋。使所形成之混合物通過相分離藥筒，並以 1M HCl 使含水部份酸化至 pH 4。將此部份以 DCM (2 x 4 毫升) 萃取，並將有機萃液合併，通過相分離藥筒，及在真空中濃縮。使所形成之固體溶於醋酸乙酯 (2 毫升) 中，並以異己烷 (7 毫升) 研製，而產生標題化合物，為白色固體。(MH+400)

實例 128-150

此等實例，意即

[1-(3-氟基-2-甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸 (實例 128)，

[1-(4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸 (實例 129)，

[1-(4-氟基-3-丙氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸 (實例 130)，

[1-(3-丁氧基-4-氟基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 131),

[1-(4-氟基-3-戊氧基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 132),

[1-(6-氟基-吡啶-3-磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 133),

[1-(2-氟基-5-氟基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 134),

[1-(4-氟基-3-甲基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 135),

[1-(4-氟基-2-氟基-5-甲氧基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 136),

[1-(5-氟基-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 137),

[1-(5-氟基-2-氟基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 138),

[1-(2-氟基-4-氟基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 139),

[1-(2-氟基-5-甲氧基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 140),

[1-(5-氟基-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 141),

[2-甲基-1-(噁吩-2-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 142),

[1-(4-氟基-3-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例143),

[1-(3-氟基-4-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例144),

[1-(4-氟基-3-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例145),

[1-(3-氟基-4-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例146),

[1-(3-氟基-4-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例147),

[1-(4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例148),

[1-(3,4-二氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例149)及

[1-(4-氟基-3-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例150)

係類似實例127,使用適當氯化磺醯製成。用於製備此等實例之氯化磺醯係為無論是市購可得,或藉由本文中所述之方法製成。

氯化4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯:

標題化合物係類似氯化4-氟基-3-乙氧基苯磺醯(中間物127c),經由以2-甲氧基-4-硝基-苯甲腈置換2-乙氧基-4-硝基-苯甲腈而製成。

氯化4-氟基-3-丙氧基-苯磺醯:

標題化合物係類似氯化4-氟基-3-乙氧基苯磺醯(中間物127c)，經由以1-溴丙烷置換溴乙烷而製成。

氯化3-丁氧基-4-氟基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化4-氟基-3-乙氧基苯磺醯(中間物127c)，經由以1-溴基丁烷置換溴乙烷而製成。

氯化4-氟基-3-戊氧基-苯磺醯

標題化合物係類似氯化4-氟基-3-乙氧基苯磺醯(中間物127c)，經由以1-溴基戊烷置換溴乙烷而製成。

氯化6-氟基-吡啶-3-磺醯：

標題化合物係類似氯化4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物102a)，經由以5-胺基-吡啶-2-甲腈置換4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化2-氟基-5-氟基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物102a)，經由以3-胺基-4-氟-苯甲腈置換4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化4-氟基-3-甲基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化4-氟基-3-乙氧基苯磺醯(中間物127c)，經由以2-甲基-4-硝基-苯甲腈置換2-乙氧基-4-硝基-苯甲腈而製成。

氯化4-氟基-2-氟基-5-甲氧基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化4-氟基-3-乙氧基苯磺醯(中間物127c)，經由以1-氟基-5-氟基-2-甲氧基-4-硝基-苯置換2-乙氧基-4-硝基-苯甲腈而製成。

氯化 5-氟基-2-甲氧基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-乙氧基苯磺醯(中間物 127c)，經由以 4-甲氧基-3-硝基-苯甲腈置換 2-乙氧基-4-硝基-苯甲腈而製成。

氯化 5-氟基-2-氟基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 2-胺基-4-氟-苯甲腈置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化 2-氟基-5-甲氧基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 2-氟基-5-甲氧基-苯胺置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化 4-氟基-3-三氟甲基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 4-胺基-2-三氟甲基-苯甲腈置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化 3-氟基-4-氟基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 4-胺基-2-氟-苯甲腈置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化 4-氟基-3-氟-苯磺醯：

標題化合物係類似 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 4-氟基-3-氟苯基胺置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化 3-氟基-4-三氟甲基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 3-氟基-4-三氟甲基-苯胺置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化 3-氟基-4-三氟甲基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 3-氟基-4-三氟甲基-苯胺置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 4-氟基-3-甲氧基-苯胺置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化 4-氟基-3-三氟甲基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 4-氟基-3-三氟甲基-苯胺置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

氯化 3,4-二氟基-苯磺醯：

標題化合物係類似氯化 4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯(中間物 102a)，經由以 4-胺基-鄰苯二甲腈置換 4-氟基-3-甲氧基苯胺而製成。

實例 151

[1-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

151a) [1-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯：

於[1-(3-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(實例 54a)(60.7 毫克，0.157 毫莫耳)在乙腈(3 毫升)中之溶液內，添加碳酸鉀(43.3 毫克，0.314 毫莫耳)，接著為嗎福啉(27.6 微升，0.314 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後過濾，及在真空中濃縮，而產生標題化合物，為橘色油，將其以粗製物使用於下一步驟中。(MH+ 455).

151b)[1-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

標題化合物係類似[1-(4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 102)，經由以[1-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯置換[1-(4-氟基-3-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯而製成。(MH+ 441)

實例 152

[1-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

標題化合物係類似[1-(3-氟基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯(中間物 151b)，經由以[1-(3,4-二氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例 59)置換[1-(3-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸甲酯，並使用微波輻射，在 Personal Chemistry EmrysTM Optimizer 微波反應器中，於 60-80°C 下

加熱4小時而製成。(MH+434)

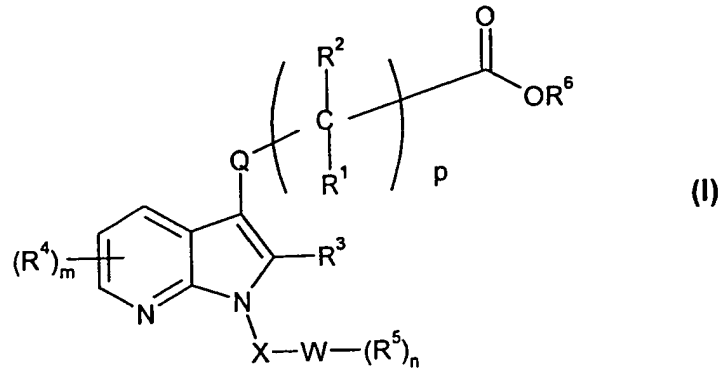
實例 153

[1-(4-氯基-3-氟基-苯磺醯基)-2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸

標題化合物係類似[1-(4-氯基-3-氟基-苯磺醯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸(實例103)經由以(2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯(中間物87c)置換(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸甲酯而製成。(MH+404)

五、中文發明摘要：

根據本發明係提供式(I)化合物



呈自由態或鹽形式，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Q, W, X, m, n$ 及 p 均如本專利說明書中所述，製備彼等之方法，及其作為醫藥之用途。

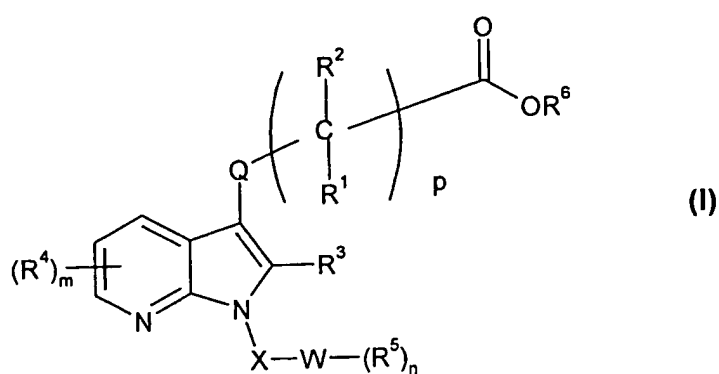
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

100年6月10日修(更)正替換頁

公告本

發明專利說明書

中文說明書替換頁(100年6月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：094119931

※ 申請日期：94.06.16

※IPC 分類：C07D 471/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

吡咯并吡啶衍生物、含彼之醫藥組合物、其用途及其製備方法

PYRROLOPYRIDINE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL

COMPOSITION COMPRISING THE SAME, USES THEREOF AND

PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 科隆尼卡

CANONICA, ARTHUR

2. 華納 帝提克

DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

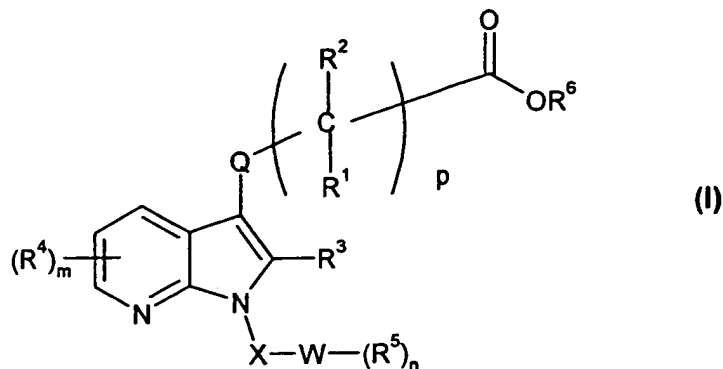
瑞士 SWITZERLAND

十、申請專利範圍：

100年6月10日修(更)正本

公告本

1. 一種式(I)化合物



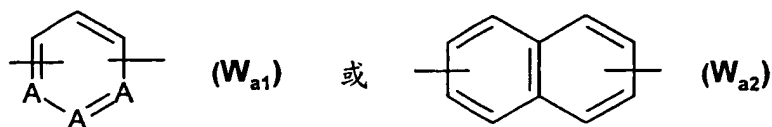
呈自由態或鹽形式，

其中

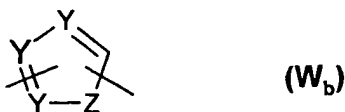
Q 為一個鍵結；

 R^1 與 R^2 係獨立為 H 或 C_1 - C_6 -烷基； R^3 為 C_1 - C_6 -烷基；

R^4 與 R^5 係獨立為鹵素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、 C_3 - C_{15} -
 碳環族基團、硝基、氰基、 C_1 - C_8 -烷基磺醯基、 C_1 - C_6 -
 烷氧羰基、 C_1 - C_6 -烷氧基或 C_1 - C_6 -鹵烷氧基；

 R^6 為 H 或 C_1 - C_6 -烷基；W 為式 (W_{a1}) 或 (W_{a2}) 基團

其中 A 係獨立為 C 或 N，或

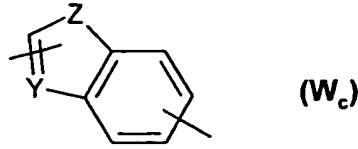
W 為式 (W_b) 基團；

其中

Y 係獨立為 C 或 N；且

Z 為 N、O 或 S，或

W 為式 (W_c) 基團



其中

Y 係獨立為 C 或 N；且

Z 為 O 或 S；

X 為 -CH₂-、-CON(C₁-C₆-烷基)-、-CH(C₁-C₆-烷基)- 或一個鍵結；

m 與 n 係各獨立地為整數 0-3；且

p 為 1。

2. 如請求項 1 之式 (I) 化合物，呈自由態或鹽形式，

其中

Q 為一個鍵結；

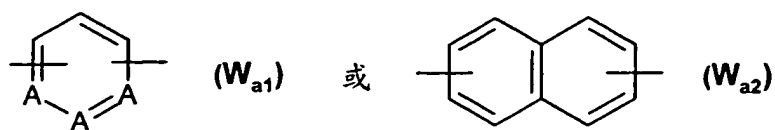
R¹ 與 R² 係獨立為 H 或 C₁-C₄-烷基；

R³ 為 C₁-C₄-烷基；

R⁴ 與 R⁵ 係獨立為鹵素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-鹵烷基、C₃-C₁₀-
 碳環族基團、氰基、C₁-C₄-烷基磺醯基、C₁-C₄-烷氧
 羰基、C₁-C₄-烷氧基或 C₁-C₄-鹵烷氧基；

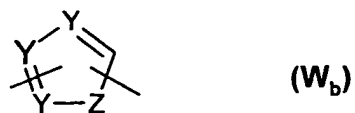
R⁶ 為 H 或 C₁-C₄-烷基；

W 為式 (W_{a1}) 或 (W_{a2}) 基團



其中 A 係獨立為 C 或 N，或

W 為式 (W_b) 基團；



其中 Y 獨立為 C 或 N；且

Z 為 N、O 或 S；X 為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})-$ ；

m 與 n 係各獨立地為整數 0-3；且

p 為 1。

3. 如請求項 1 之化合物，其係選自：

[1-(3,4-二氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[2-甲基-1-(2-甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

(2-甲基-1-吡啶-3-基)甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸；

(2-甲基-1-吡啶-2-基)甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸；

(2-甲基-1-吡啶-4-基)甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸；

[1-(4-氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(3-氯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-

醋酸；

[1-(3-氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋

酸；

[1-(4-氯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-

醋酸；

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

醋酸；

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

基]-醋酸；

[1-(4-氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋

酸；

[1-(2-氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋

酸；

[2-甲基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基]-醋酸；

[1-(3-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋

酸；

[1-(4-氯-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋

酸；

(1-呋喃-3-基甲基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-

醋酸；

[1-(3,4-二氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基]-醋酸；

(1-呋喃-2-基甲基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-

醋酸；

[2-甲基-1-(4-甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-
醋酸；

[1-(4-氟基-3-甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
-3-基]-醋酸；

[1-(3-氟基-4-甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
-3-基]-醋酸；

[1-(3-氟基-4-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
-3-基]-醋酸；

[1-(3-氟基-4-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]
吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-氟基-3-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]
吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-2-甲基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸； [1-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲
基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[2-甲基-1-(5-甲基-2-三氟甲基-咪喃-3-基甲基)-1H-吡
咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[2-甲基-1-(5-甲基-異噁唑-3-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]
吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基甲基)-2-甲基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋
酸；

[2-甲基-1-(2-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(3-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2-氟基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[2-甲基-1-(1-苄基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

(1-苯并呋喃-2-基甲基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸；

{1-[1-(4-氟苯基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸；

[1-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[2-乙基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-乙烷磺酰基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[4-氟基-1-(4-甲烷磺酰基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2-氟基-4-甲烷磺酰基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-甲烷磺醯基-3-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-乙烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2-氟基-4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

{1-[1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸；

[6-氟基-1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[6-氟基-1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

{2-甲基-1-[4-(丙烷-2-磺醯基)-苄基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸；

[1-(3-氟基-4-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-氟基-3-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[2-甲基-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(3-氟基-4-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2-氟基-5-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-氟基-3-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-甲磺酰基-2-甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

{2-甲基-1-[1-(4-三氟甲基-苄基)-乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸；

{1-[1-(3-氟苄基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸；

{1-[1-(4-甲磺酰基-苄基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-醋酸；

1-(4-氟基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2,4-雙-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

(2-甲基-1-[1-(2-三氟甲基-苄基)-乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-醋酸；

[1-(3-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[2-甲基-1-(4-硝基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-溴-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

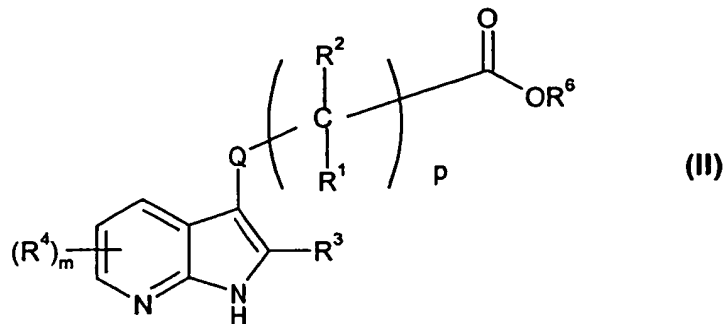
[1-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；及

[1-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，供作為醫藥使用。
5. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之化合物。
6. 一種如請求項1至3中任一項之化合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療藉由CRTh2受體所媒介之疾病。
7. 一種醫藥組合物，其包含：
 - 如請求項1之化合物及
 - 藥學上可接受之載劑。
8. 一種製備如請求項1之式(I)化合物之方法，該化合物係呈自由態或鹽形式，該方法包括以下步驟：
 - (i) (A) 關於製備式I化合物，其中R⁶為H，係使式(I)化合物中之酯基-COOR⁶分裂，
 - 其中

R⁶為C₁-C₈-烷基；且

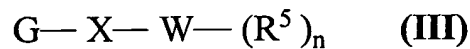
Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, W, X, m, n 及 p 均如前文定義；或
 (B) 關於製備式 (I) 化合物，其中 R⁶ 為 C₁-C₈-烷基，係使式
 (II) 化合物



其中

R⁶ 為 C₁-C₈-烷基；且

Q, R¹, R², R³, R⁴, m, n 及 p 均如前文定義，與式 (III) 化合物反應



其中

G 為脫離部份基團；且

R⁵, W, X 及 n 均如前文定義；或

(C) 關於製備式 (I) 化合物，

其中

R⁶ 為 C₁-C₈-烷基；

R¹ 為 H 或 C₁-C₈-烷基；

R² 為 C₁-C₈-烷基；且

p 為 1，係使式 (I) 化合物，

其中

R¹ 為 H 或 C₁-C₈-烷基；且

R^2 為 H，與式 $R^A G$ 化合物反應

其中

R^A 為 C_1-C_8 -烷基；且

G 係如前文定義；及

(ii) 回收所形成之式 I 化合物，呈自由態或鹽形式。

9. 一種化合物，呈自由態或鹽形式，其係選自：

[2-甲基-1-(2-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[4-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2-氯基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(2-氯基-4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

{1-[1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[6-氯基-1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[6-氟基-1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；

[1-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸；及

[1-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸。

10.如請求項9之化合物，呈自由態或鹽形式，表示為[2-甲基-1-(2-三氟甲基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸。

11.如請求項9之化合物，呈自由態或鹽形式，表示為[1-(2-氟基-4-乙烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸。

12.如請求項9之化合物，呈自由態或鹽形式，表示為[1-(4-甲烷磺醯基-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸。

13.請求項9之化合物，呈自由態或鹽形式，表示為1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸。

14.如請求項9之化合物，呈自由態或鹽形式，表示為{1-[1-(4-甲烷磺醯基-苄基)-乙基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸。

15.如請求項9之化合物，呈自由態或鹽形式，表示為[1-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-醋酸。

16.如請求項9之化合物，呈自由態或鹽形式，表示為[1-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

-3-基]-醋酸。

17. 一種醫藥組合物，其包含：

如請求項9之化合物及

藥學上可接受之載劑。