

發明專利說明書

公告本

(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：96103550

C07D 487/04 (2006.01)

※申請日期：96.1.31

※IPC 分類：~~C07B, A61K~~

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/4184 (2006.01)

包含苯并咪唑單元之三環N-雜芳基甲醯胺衍生物，其製備及其治療用途

TRICYCLIC N-HETEROARYLCARBOXAMIDE DERIVATIVES

CONTAINING A BENZIMIDAZOLE UNIT, PREPARATION THEREOF

AND THERAPEUTIC USE THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

## 三、發明人：(共 7 人)

姓名：(中文/英文)

1. 勞倫特 都鮑伊斯  
DUBOIS, LAURENT
2. 雅尼克 伊凡諾  
EVANNO, YANNICK
3. 路克 伊凡  
EVEN, LUC
4. 卡瑟琳 吉爾  
GILLE, CATHERINE
5. 安德烈 瑪蘭達  
MALANDA, ANDRE
6. 大衛 瑪奇尼克  
MACHNIK, DAVID
7. 娜塔莉 拉可圖艾瑞索亞  
RAKOTOARISOA, NATHALIE

國籍：(中文/英文)

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

#### 四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2006年02月03日；06/01007

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

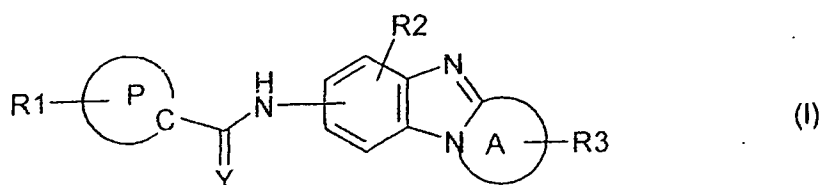
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)之包含苯并咪唑單元之三環N-雜芳基甲醯胺衍生物：



其中A連同所稠合之苯并咪唑單元之C-N鍵而為4員至7員單環雜環或單環雜芳基，其含有1至3個選自O、S及N之雜原子，包括該苯并咪唑單元之氮原子；P為8員、9員、10員或11員雙環雜環或雙環雜芳基，其含有1至6個選自N、O及S之雜原子；R<sub>1</sub>係1至4個可為相同或不同之原子或基團；Y為氧原子或硫原子；R<sub>2</sub>為氫原子、鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基；R<sub>3</sub>係1至3個可為相同或不同之原子或基團；其呈鹼或與酸形成之加成鹽的形式，且亦呈水合物或溶劑合物之形式。

本發明亦係關於一種用於製備該等化合物之方法且關於其治療應用。

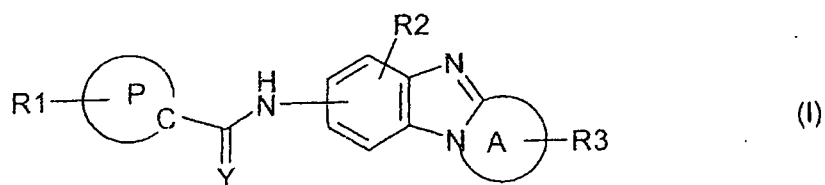
## 六、英文發明摘要：

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 九、發明說明：

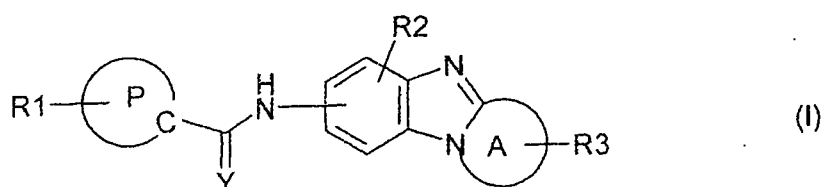
### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含苯并咪唑單元之三環N-雜芳基甲醯胺衍生物，係關於其製備且係關於其治療用途。

### 【發明內容】

本發明之一標的為衍生自包含苯并咪唑單元之三環N-雜芳基甲醯胺的化合物，其對於TRPV1(或VR1)型受體具有活體外或活體內拮抗劑或促效劑活性。

本發明之一標的為相當於式(I)之化合物：



其中：

A連同所稠合之苯并咪唑單元之C-N鍵而為4員至7員單環雜環或單環雜芳基，其含有1至3個選自O、S及N之雜原子，包括該苯并咪唑單元之氮原子；

P為8員、9員、10員或11員雙環雜環或雙環雜芳基，其包含1至6個選自N、O及S之雜原子；P係藉由碳原子連接至-C(Y)-基團；

其限制條件為，當A為7員飽和雜環時，P不為2,3-二氫-1,4-苯并二噁烷基團、1-苯并哌喃-2-酮基團及異吲哚基團；

R<sub>1</sub>係1至4個可為相同或不同之原子或基團，其係選自氫

原子、鹵素原子及側氧基、硫基、 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、芳氧基- $C_1-C_6$ -烷基、雜芳氧基- $C_1-C_6$ -烷基、芳基- $C_1-C_3$ -伸烷基- $C_1-C_6$ -烷基、雜芳基- $C_1-C_3$ -伸烷基- $C_1-C_6$ -烷基、芳基硫基- $C_1-C_6$ -烷基、雜芳基硫基- $C_1-C_6$ -烷基、芳基- $C_1-C_3$ -伸烷基硫基- $C_1-C_6$ -烷基、雜芳基- $C_1-C_3$ -伸烷基硫基- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_3-C_7$ -環烷氧基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷氧基、氰基、 $C(O)NR_4R_5$ 、硝基、 $NR_4R_5$ 、 $C_1-C_6$ -硫基烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基硫基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基硫基、 $-S(O)-C_1-C_6$ -烷基、 $-S(O)-C_3-C_7$ -環烷基、 $-S(O)-C_1-C_3$ -伸烷基- $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_1-C_6$ -烷基- $-S(O)_2-$ 、 $C_1-C_6$ -氟烷基- $-S(O)_2-$ 、 $C_3-C_7$ -環烷基- $-S(O)_2-$ 、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基- $-S(O)_2-$ 、 $SO_2NR_4R_5$ 、 $SF_5$ 、 $NR_6C(O)R_7$ 、 $NR_6SO_2R_8$ 、 $R_4R_5NC(O)-C_1-C_3$ -伸烷基、芳基、雜芳基、芳基- $C_1-C_5$ -伸烷基、雜芳基- $C_1-C_5$ -伸烷基、芳基氧基、芳基硫基、雜芳基氧基或雜芳基硫基；

$R^1$ 之該等雜芳基或芳基視情況經一或多個彼此可為相同或不同之取代基 $R_9$ 取代；

其限制條件為，當 $R_1$ 係附著於P之氮原子上時，則 $R_1$ 不為鹵素原子、側氧基、硫基、氰基、硝基、 $SF_5$ 、 $NR_4R_5$ 、 $C_1-C_6$ -硫基烷基、硫基芳基、硫基雜芳基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、 $-NR_6COR_7$ 及 $NR_6SO_2R_8$ 基團；

Y為氧原子或硫原子；

$R_2$ 為氫原子、鹵素原子或 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基或 $C_1-C_6$ -烷氧基；

當 $R_3$ 係藉由碳原子攜帶時， $R_3$ 係1至3個可為相同或不同之原子或基團，其係選自氫原子、鹵素原子及 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、羥基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_3-C_7$ -環烷氧基或 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷氧基；

或

當 $R_3$ 係藉由氮原子攜帶時， $R_3$ 係1至2個可為相同或不同之原子或基團，其係選自氫原子、鹵素原子及 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、芳基-C(O)-、 $C_1-C_6$ -烷基-C(O)-、 $C_3-C_7$ -環烷基-C(O)-、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基-C(O)-、 $C_1-C_6$ -氟烷基-C(O)-、芳基-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_1-C_6$ -烷基-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_1-C_6$ -氟-烷基-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_3-C_7$ -環烷基-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_1-C_6$ -烷基-O-C(O)-、芳基- $C_1-C_3$ -烷基-O-C(O)-、 $C_3-C_7$ -環烷基-O-C(O)-、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基-O-C(O)-、 $C_1-C_6$ -氟烷基-O-C(O)-、芳基-O-C(O)-或雜芳基-O-C(O)-；

$R_4$ 及 $R_5$ 彼此獨立地為氫原子或 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、芳基- $C_1-C_5$ -伸烷基或芳基；

或  $R_4$  及  $R_5$  與攜帶其之氮原子一同形成吡環丁烷、吡咯啉、哌啉、氮雜卓、嗎啉、硫嗎啉、哌嗪或高哌嗪基團，該  $NR_4R_5$  基團視情況經  $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基、芳基、雜芳基、芳基- $S(O)_2$ -、 $C_1-C_6$ -烷基- $S(O)_2$ -、 $C_1-C_6$ -氟烷基- $S(O)_2$ -、 $C_3-C_7$ -環烷基- $S(O)_2$ -、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基- $S(O)_2$ -、芳基- $C(O)$ -、 $C_1-C_6$ -烷基- $C(O)$ -、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C(O)$ -、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基- $C(O)$ -、 $C_1-C_6$ -氟烷基- $C(O)$ -、羥基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、芳基氧基- $C_1-C_6$ -伸烷基、芳基氧基、雜芳基氧基- $C_1-C_6$ -伸烷基或雜芳基氧基取代；

$R_6$  及  $R_7$  彼此獨立地為氮原子或  $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基；

或  $R_6$  及  $R_7$  一同形成 4 員至 7 員包含攜帶其之氮原子及  $C(O)$  基團的內鹽胺；

$R_8$  為  $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基；

或  $R_6$  及  $R_8$  一同形成 4 員至 7 員包含攜帶其之氮原子及  $S(O)_2$  基團的磺內鹽胺；

$R_9$  為鹵素原子或  $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -氟烷氧基、硝基、氰基、 $NR_4R_5$ 、 $R_4R_5N-C_1-C_3$ -伸烷基、芳基、雜芳基、芳基氧基、芳基硫基、雜芳基氧基或雜芳基

硫基，該等雜芳基或芳基視情況經一或多個選自下列者之取代基取代：鹵素原子及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、硝基、氰基、NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>或R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基。

在式(I)之化合物中：

- 該雜環A之硫原子可為氧化形式(S(O)或S(O)<sub>2</sub>)；
- 該或該等氮原子可為氧化形式(N-氧化物)。

式(I)之化合物可含有一或多個不對稱碳原子。其因此可以對映異構體或非對映異構體之形式存在。該等對映異構體及非對映異構體以及其混合物(包括外消旋混合物)為本發明之一部分。

式(I)之化合物可以鹼或與酸形成之加成鹽之形式存在。該等加成鹽為本發明之一部分。

該等鹽可使用醫藥學上可接受之酸來製備，但例如可用於純化或分離式(I)之化合物之其他酸的鹽亦為本發明之一部分。

式(I)之化合物亦可以水合物或溶劑合物之形式(亦即與一或多個水分子或與溶劑締合或結合之形式)存在。該等水合物及溶劑合物亦為本發明之一部分。

### 【實施方式】

在本發明內容中，術語：

"鹵素原子"意欲意謂：氟、氯、溴或碘；

"C<sub>t</sub>-C<sub>z</sub>"意欲意謂：可具有t至z個碳原子之碳鏈，其中t及z可為1至7之值；舉例而言，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>為可具有1至3個碳原子之碳鏈；

"烷基"意欲意謂：直鏈或支鏈飽和脂族基團。舉例而言，可提及甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基等基團；

"伸烷基"意欲意謂：直鏈或支鏈飽和二價烷基，舉例而言，C<sub>1-3</sub>-伸烷基為具有1至3個碳原子之直鏈或支鏈二價碳鏈，更特定言之為亞甲基、伸乙基、1-甲基-伸乙基或伸丙基；

"環烷基"意欲意謂：環狀烷基。舉例而言，可提及環丙基、環丁基、環戊基、環己基等基團；

"氟烷基"意欲意謂：其中一或多個氫原子經氟原子取代之烷基；

"烷氧基"意欲意謂：-O-烷基，其中烷基係如上文中所定義；

"氟烷氧基"意欲意謂：其中一或多個氫原子經氟原子取代之烷氧基；

"硫基烷基或烷基硫基"意欲意謂：-S-烷基，其中烷基係如上文中所定義；

"芳基"意欲意謂：含有6個與10個之間的碳原子數之單環或雙環芳基。作為芳基之實例，可提及苯基或萘基；

"雜環"意欲意謂：含有1至8個選自O、S及N之雜原子的5員至17員、飽和或部分不飽和、單環、雙環或三環基

團。

作為單環雜環之實例，可提及吡環丁基、吡咯啉基、哌啉基、氮雜草基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌嗪基、高哌嗪基、二氫噁唑基、二氫噻唑基、二氫咪唑基、二氫吡咯基或四氫吡啶基；

作為雙環雜環之實例，可提及吡啶基、異吡啶基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并噁唑基、二氫異苯并呋喃基、二氫苯并咪唑基、二氫異苯并噻唑基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、二氫苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、二氫苯并噻嗪基、二氫喹唑基、四氫喹唑基、二氫喹啶基、四氫喹啶基、二氫酞嗪基、四氫酞嗪基、四氫苯并氮雜草基、四氫苯并[1,4]二氮雜草基、四氫苯并[1,4]噁氮雜草基或四氫苯并[1,4]噻氮雜草基；

作為三環雜環之實例，可提及二氫咪唑并[1,2-a]苯并咪唑基、二氫吡咯并[1,2-a]苯并咪唑基、四氫-吡啶并-[1,2-a]苯并咪唑基、二氫噻唑并[1,2-a]-苯并咪唑基、四氫嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑基、四氫二氮雜卓并[1,3][1,2-a]-苯并咪唑基、二氫噁嗪并[1,4][4,3-a]-苯并咪唑基或四氫吡嗪并[1,2-a]-苯并咪唑基；

"雜芳基"意欲意謂：含有1至8個選自O、S及N之雜原子的5員至14員芳族單環、雙環或三環基團。

作為單環雜芳基之實例，可提及咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、異噁唑基、呋喃基、噻吩基、噁

二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基及三嗪基；

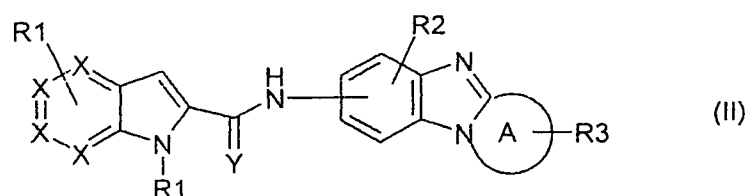
作為雙環雜芳基之實例，可提及吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、異苯并呋喃基、異苯并噻唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[2,3-b]-吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]-吡啶基、喹啉基、異喹啉基、啉啉基、喹啉基或喹啉基；

作為三環雜芳基之實例，可提及吡啶并[1,2-a]苯并咪唑基、噻唑并-[1,2-a]-苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]苯并咪唑基、嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑基或吡嗪并[1,2-a]-苯并咪唑基；

"側氧基"表示" $=O$ ";

"硫基"表示" $=S$ "。

在本發明之化合物中，第1組化合物包含式(II)之化合物：



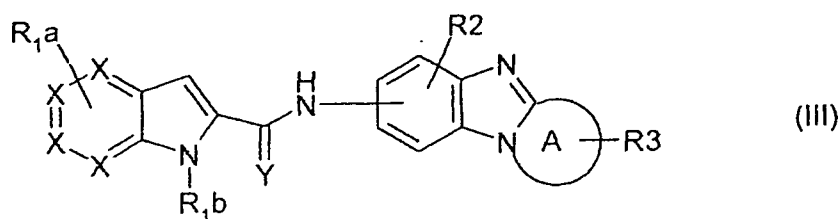
其中：

X為碳原子或氮原子；該等X彼此相同或不同，且X=N之數目不大於2；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Y及A係如式(I)中所定義，對於R<sub>1</sub>而言其

有可能連接至雙環之6元或5元單元。

在本發明之化合物中，第2組化合物包含式(III)之化合物：



其中：

$R_{1a}$ 為一或多個相同或不同之原子或基團，其係選自氫原子、鹵素原子或 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -硫基烷基、 $C_1-C_6$ -烷基- $S(O)_2$ -、 $NR_4R_5$ 或硝基；

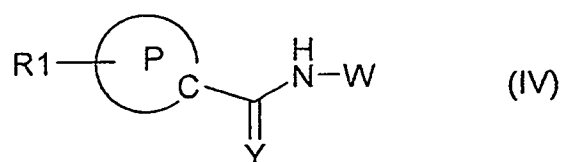
$R_{1b}$ 為氫原子或 $C_1-C_6$ -烷基、雜芳基-氧基- $C_1-C_6$ -烷基、芳基- $C_1-C_3$ -伸烷氧基- $C_1-C_6$ -烷基、 $R_4R_5NC(O)-C_1-C_3$ -伸烷基、芳基、雜芳基、芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基或雜芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基；

$R_{1b}$ 之該等雜芳基或芳基視情況經一或多個彼此可為相同或不同之取代基 $R_9$ 取代；

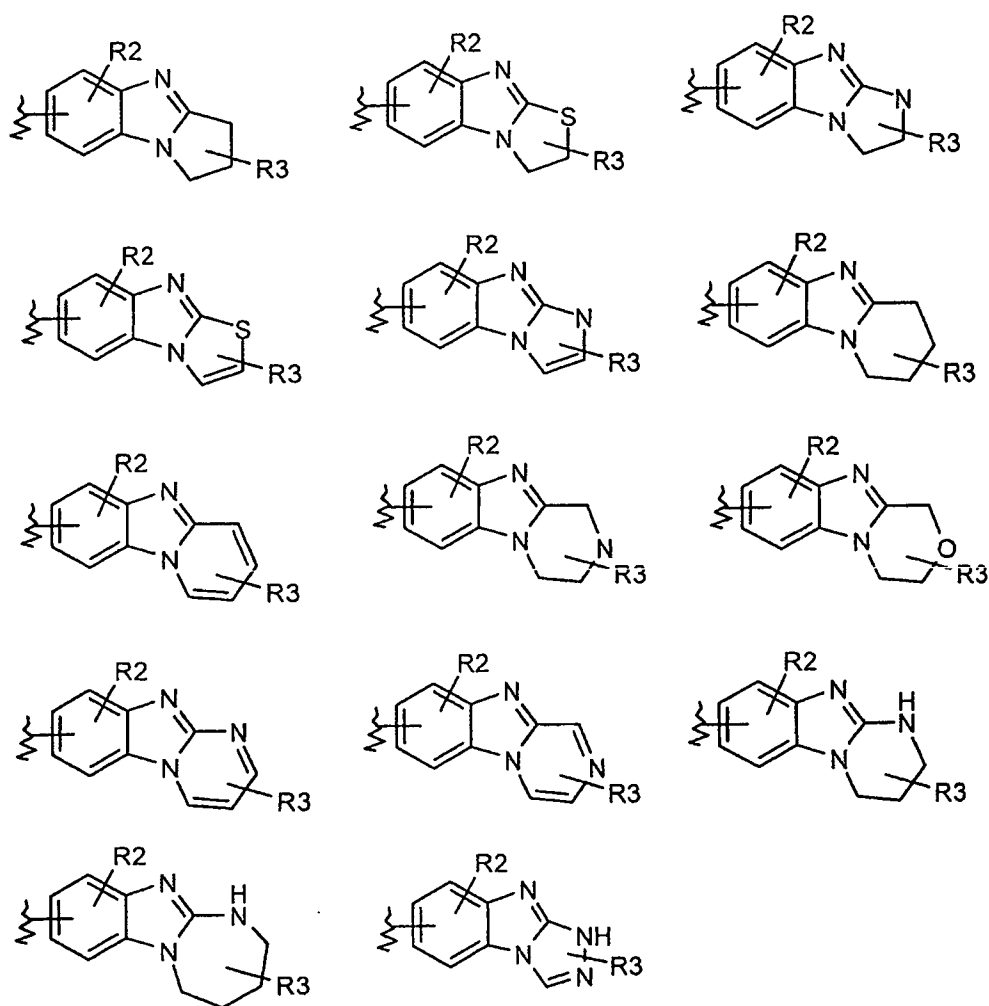
$R_9$ 為鹵素原子或 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、芳基、雜芳基、 $NR_4R_5$ 或芳基硫基，該等雜芳基或芳基視情況經一或多個選自下列者之取代基取代：鹵素原子及 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -氟烷氧基、硝基、氰基或 $R_4R_5N-C_1-C_3$ -伸烷基；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、A、X及Y係如式(II)中所定義。

在本發明之化合物中，第3組化合物包含式(IV)之化合物：

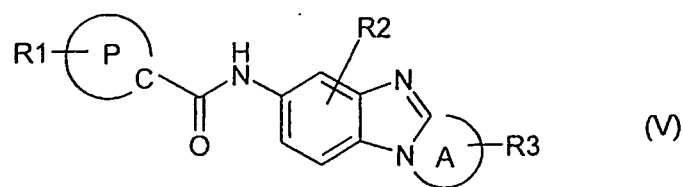


其中W為三環雜環或三環雜芳基，其係選自：



R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、P及Y係如式(I)中所定義。

在本發明之化合物中，第4組化合物包含式(V)之化合物：



其中：

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $A$ 及 $P$ 係如式(I)中所定義。

在本發明之化合物中，第5組化合物包含式(V)之化合物，其中：

$R_2$ 為氫原子或 $C_1$ - $C_6$ -烷基或 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基；

當 $R_3$ 係藉由碳原子攜帶時， $R_3$ 係1至3個可為相同或不同之原子或基團，該等原子或基團係選自氫原子及 $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基或羥基；

或

當 $R_3$ 係藉由氮原子攜帶時， $R_3$ 係1至2個可為相同或不同之原子或基團，該等原子或基團係選自氫原子及 $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基-O-C(O)-或芳基- $C_1$ - $C_3$ -烷基-O-C(O)-基團；

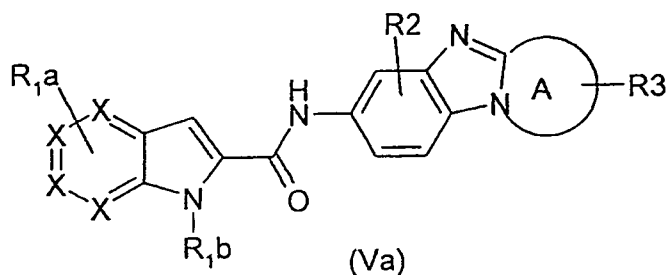
$R_1$ 、 $A$ 及 $P$ 係如式(I)中所定義。

在本發明之化合物中，第6組化合物包含式(V)之化合物，其中：

$A$ 連同所稠合之苯并咪唑單元之C-N鍵而為5員至7員單環雜環或單環雜芳基，其含有1至3個選自O、S及N之雜原子，包括該苯并咪唑單元之氮原子；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $P$ 係如式(I)中所定義。

在本發明之化合物中，第7組化合物包含式(Va)之化合物：



其中：

A 連同所稠合之苯并咪唑單元之 C-N 鍵而為 5 員至 7 員單環雜環或單環雜芳基，其含有一或兩個選自 O、S 及 N 之雜原子，包括該苯并咪唑單元之氮原子；

X 為碳原子或氮原子；該等 X 彼此相同或不同，且 X=N 之數目不大于 1；

R<sub>1a</sub> 為一或多個可為相同或不同之原子或基團，其係選自氫原子；鹵素原子，更特定言之為氟、溴或氯；或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，更特定言之為甲基、乙基、異丙基或第三丁基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基，更特定言之為三氟甲基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基，更特定言之為甲氧基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫基烷基，更特定言之為 SCH<sub>3</sub>；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-，更特定言之為 -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>基團或硝基；

R<sub>1b</sub> 為氫原子；或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，更特定言之為甲基；雜芳基氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，更特定言之為吡啶基氧基乙基；芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，更特定言之為苄氧基乙基；R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>NC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基，更特定言之為 R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>NC(O)CH<sub>2</sub>-

；芳基，更特定言之為苯基；雜芳基，更特定言之為吡啶基；芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基，更特定言之為苯甲基或萘基甲基、苯基乙基、苯基丙基；或雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基，更特定言之為吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡啶基丙基、噻唑基甲基、嘧啶基甲基、喹啉基甲基、喹喏啉基甲基、呋喃基甲基、吡嗪基甲基或苯并噻唑基甲基；

R<sub>1b</sub>之該等雜芳基或芳基視情況經一或多個彼此可為相同或不同之取代基R<sub>9</sub>取代；

R<sub>2</sub>為氫原子；

當R<sub>3</sub>係藉由碳原子攜帶時，R<sub>3</sub>係選自下列者之原子或基團：氫原子；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，更特定言之為甲基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基，更特定言之為甲氧基；或羥基；

或

當R<sub>3</sub>係藉由氮原子所攜帶時，R<sub>3</sub>係選自下列者之原子或基團：氫原子；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，更特定言之為甲基；及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-O-C(O)-，更特定言之為(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-C(O)-；

R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>彼此獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，更特定言之為甲基或乙基；

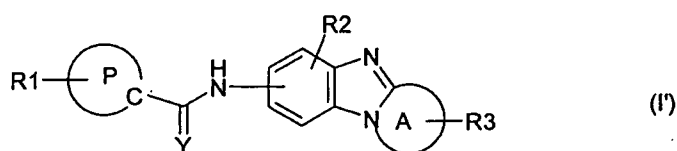
或R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>與攜帶其之氮原子一同形成吡咯啶或嗎啉基團；

R<sub>9</sub>為鹵素原子，更特定言之為氟或氯；或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，更特定言之為甲基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基，更特定言之為甲氧基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基，更特定言之為三氟甲基；芳基，更特定言之為苯基；雜芳基，更特定言之為咪唑基、NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>；

或芳基硫基，更特定言之為苯硫基，該等芳基視情況經一或多個C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，更特定言之甲基而取代。

在本發明之化合物中，第8組化合物包含式(I)之化合物，其中R<sub>1</sub>及/或R<sub>2</sub>及/或R<sub>3</sub>及/或A及/或P及/或Y同時係如以上諸組中所定義。

在本發明之化合物中，第9組化合物包含式(I')之化合物：



其中：

A連同所稠合之苯并咪唑單元之C-N鍵而為4員至7員單環雜環或單環雜芳基，其含有1至3個選自O、S及N之雜原子，包括該苯并咪唑單元之氮原子；

P為8員、9員、10員或11員雙環雜環或雙環雜芳基，其含有1至6個選自N、O及S之雜原子；

其限制條件為，當A為7員飽和雜環時，P不為2,3-二氫-1,4-苯并二噁烷基團及1-苯并哌喃-2-酮基團；

R<sub>1</sub>係1至4個可為相同或不同之原子或基團，該等原子或基團係選自氫原子、鹵素原子及側氧基、硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、氰基、C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、硝

基、 $\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -硫基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基硫基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -伸烷基硫基、 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_3\text{-C}_7$ -環烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3$ -伸烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基- $\text{S}(\text{O})_2$ -、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -氟烷基- $\text{S}(\text{O})_2$ -、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基- $\text{S}(\text{O})_2$ -、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -伸烷基- $\text{S}(\text{O})_2$ -、 $\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}_8$ 、 $\text{R}_4\text{R}_5\text{NC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3$ -伸烷基、芳基、雜芳基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ -伸烷基、雜芳基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ -伸烷基、芳基氧基、芳基硫基、雜芳基氧基或雜芳基硫基，該等雜芳基或芳基視情況經一或多個選自下列者之取代基取代：鹵素原子及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -伸烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -氟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -氟烷氧基、硝基、氟基、 $\text{NR}_4\text{R}_5$ 或 $\text{R}_4\text{R}_5\text{N-C}_1\text{-C}_3$ -伸烷基；

其限制條件為，當 $\text{R}_1$ 係附著於 $\text{P}$ 之氮原子上時，則 $\text{R}_1$ 不為鹵素原子及側氧基、硫基、氟基、硝基、 $\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -硫基烷基、硫基芳基、硫基雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、 $-\text{NR}_6\text{COR}_7$ 及 $-\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}_8$ 基團；

$\text{Y}$ 為氧原子或硫原子；

$\text{R}_2$ 為氫原子、鹵素原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -伸烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -氟烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基；

當 $\text{R}_3$ 係藉由碳原子攜帶時， $\text{R}_3$ 係1至3個可為相同或不同之原子或基團，該等原子或基團係選自氫原子、鹵素原子、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -伸烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -氟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷氧基或 $\text{C}_3$ -

C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基；

或

當R<sub>3</sub>係藉由氮原子攜帶時，R<sub>3</sub>係1至2個可為相同或不同之原子或基團，該等原子或基團係選自氫原子、鹵素原子及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-C(O)-、芳基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-O-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-O-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-O-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-O-C(O)-、芳基-O-C(O)-或雜芳基-O-C(O)-；

R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>彼此獨立地為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-伸烷基或芳基；

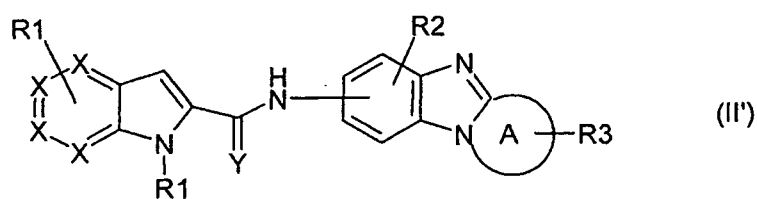
或R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>與攜帶其之氮原子一同形成吡環丁烷、吡咯啉、哌啉、氮雜草、嗎啉、硫嗎啉、哌嗪或高哌嗪基團，該基團視情況經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基、芳基、雜芳基、芳基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-、芳基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-C(O)-或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-C(O)-；

R<sub>6</sub>及R<sub>7</sub>彼此獨立地為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷

基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基或芳基；

R<sub>8</sub>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基或芳基。

在本發明之化合物中，第10組化合物包含式(II')之化合物：

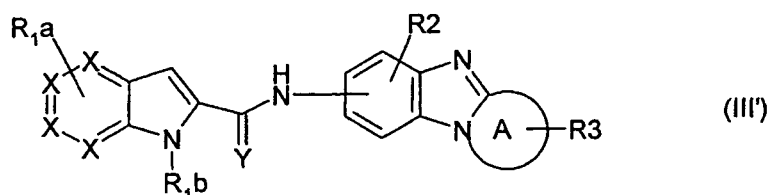


其中：

X為碳原子或氮原子；該等X彼此相同或不同，且X=N之數目不大大於2；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Y及A係如式(I)中所定義；對於R<sub>1</sub>而言其有可能連接至雙環之5元或6元單元。

在本發明之化合物中，第11組化合物包含式(III')之化合物：



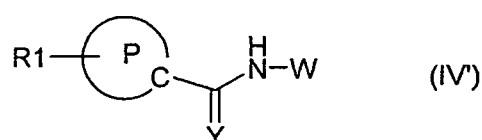
其中：

R<sub>1,a</sub>為一或多個可為相同或不同之原子或基團，該等原子或基團係選自氫原子、鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基；

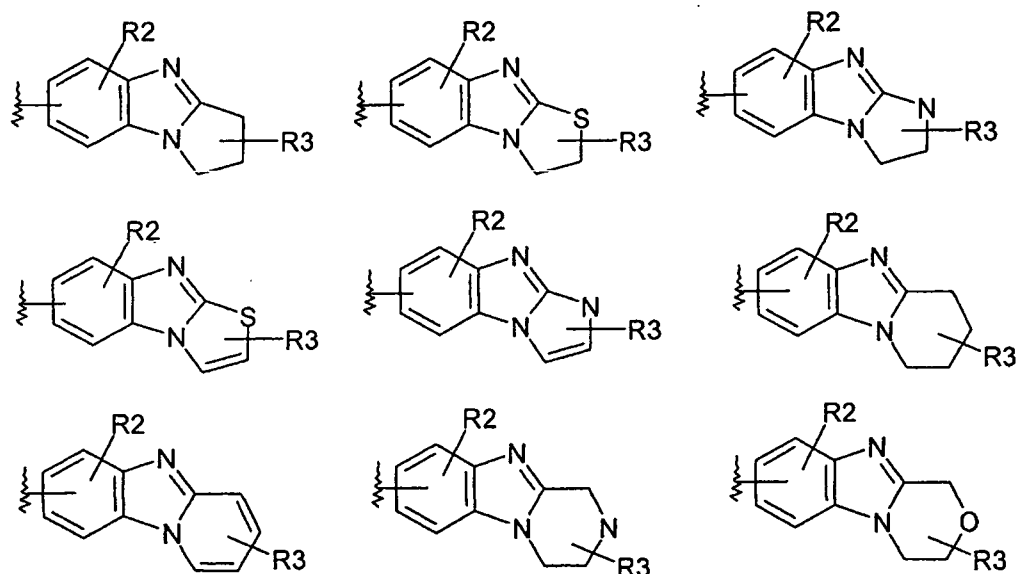
$R_{1b}$  為氫原子或  $C_1-C_6$ -烷基、芳基、雜芳基、芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基-或雜芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基，該等基團視情況經一或多個可為相同或不同之基團或原子取代，該等基團或原子係選自鹵素原子或  $C_1-C_6$ -烷基；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $A$ 、 $X$ 及 $Y$ 係如式(II)中所定義。

在本發明之化合物中，第12組化合物包含式(IV')之化合物：

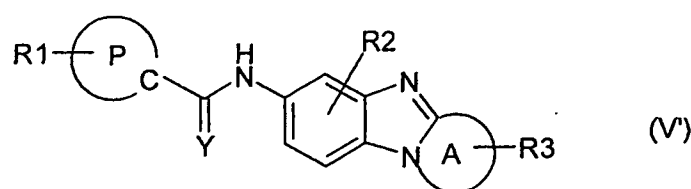


其中  $W$  為三環雜環或三環雜芳基，其係選自：



$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $P$ 及 $Y$ 係如式(I)中所定義。

在本發明之化合物中，第13組化合物包含式(V')之化合物：



其中：

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、A、P及Y係如式(I)中所定義。

在本發明之化合物中，第14組化合物包含式(V')之化合物，其中：

$R_2$ 及 $R_3$ 彼此獨立地為氫原子或 $C_1$ - $C_6$ -烷基；

$R_1$ 、A、P及Y係如式(I)中所定義。

在本發明之化合物中，第15組化合物包含式(I)之化合物，其中 $R_1$ 及/或 $R_2$ 及/或 $R_3$ 及/或A及/或P及/或Y同時係如以上第9組至第14組中所定義。

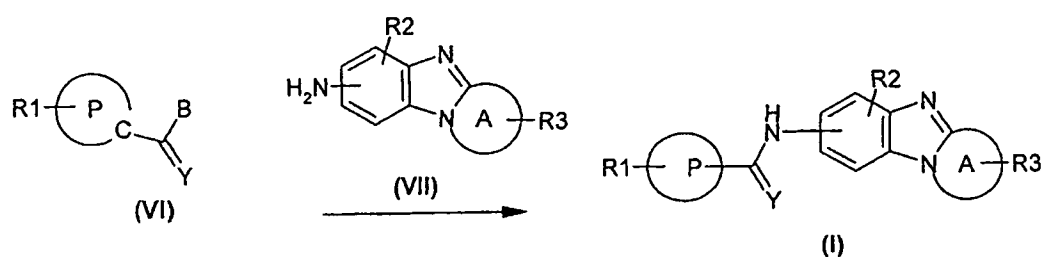
在下文中，術語"脫離基"意欲意謂一種可易於經由異質鍵之斷裂帶著電子對離開而自分子分解的基團。因此該基團可易於在例如取代反應中為另一基團所置換。該等脫離基為(例如)鹵素或活化羥基，諸如甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙酸鹽等基團。脫離基之實例以及關於其製備之參考內容係在"Advances in Organic Chemistry", J. March, 第5版, Wiley Interscience, 2001中提供。

在下文中，術語"保護基"意欲意謂一種可暫時地併入一化學結構中或在反應期間暫時鈍化該分子之一部分且可易於在合成之後續步驟中加以移除的基團。保護基之實例及

關於其性質之參考內容係在 T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 第 3 版, Wiley Interscience 1999 中提供。

根據本發明, 式 (I) 之化合物可根據下列一般流程 1 所說明之方法來製備:

### 流程 1



化合物 (I) 可藉由使式 (VI) 之化合物 (其中 B 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基或芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基, 且 P、Y 及 R<sub>1</sub> 係如式 (I) 中所定義) 與式 (VII) 化合物之醯胺 (其中 A、R<sub>2</sub> 及 R<sub>3</sub> 係如上文式 (I) 中所定義) 在諸如甲苯之溶劑回流下反應而獲得。式 (VII) 化合物之醯胺鋁係藉由三甲基鋁對式 (VII) 之胺的先前作用而製備。

自式 (VI) 之化合物 (其中 B 為羥基, 且 P、Y 及 R<sub>1</sub> 係如式 (I) 中所定義) 開始, 可在諸如二氯甲烷或二氯乙烷之溶劑的回流下藉由例如亞硫醯氯之作用而使羧酸官能團預先轉化為酸鹵化物, 諸如酸氯化物。接著藉由使式 (VI) 之化合物 (其中 B 為氯原子, 且 P、Y 及 R<sub>1</sub> 係如式 (I) 中所定義) 與式 (VII) 之化合物 (其中 A、R<sub>2</sub> 及 R<sub>3</sub> 係如上文式 (I) 中所定義) 在諸如三乙胺或碳酸鈉之鹼存在情況下反應而獲得式 (I) 之化合物。

或者，可在諸如二烷基碳化二醯亞胺、[(苯并三唑-1-基)氧基][三(N-吡咯啉基)]六氟磷酸鎘、磷酸二乙基氰基酯之偶合劑或熟習此項技術者已知之任何其他偶合劑存在情況下，在諸如三乙胺之鹼的存在下於諸如二甲基甲醯胺之溶劑中，使式(VI)之化合物(其中B為羥基，且P、Y及R<sub>1</sub>係如式(I)中所定義)與式(VII)之化合物發生偶合。

在流程1中，當製備其之方法中並未描述時，式(VI)及式(VII)之化合物及其他試劑為市售者，此描述於文獻中，或藉由與例如文獻(R.S. Begunov等人，*Russian J. Org. Chem.*, 2004, 40(11), 1740-1742；V.M. Reddy等人，*J. Indian Chem. Soc.*, 1984, (111), 89-91；K.V.B. Rao等人，*Eur. J. Med. Chem.*, 1981, 16(1), 35-38；R.J. North等人，*J. Het. Chem.*, 1969, 6, 655；A.R. Freedman等人，*J. Het. Chem.*, 1966, 3(3), 257；Mullock, E.B. *J. Chem. Soc. Section C*, 1970, (6), 829-833)中所述方法類似之方法而製備。

根據在例如文獻(A. Furstner等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124(46), 13856；G. Quéguiner等人，*J. Org. Chem.*, 1998, 63(9), 2892)中所述或熟習此項技術者已知之方法，藉由於例如烷基鹵化鎂或烷基鹵化鋅存在情況下進行經諸如氯之鹵素原子取代的相應式(VI)或式(I)之化合物的以諸如鈹或鐵之金屬催化之偶合反應，可獲得在芳基或雜芳基上經烷基C-取代之式(VI)或式(I)之化合物。

藉由於氰化三甲基矽烷、芳基醯酸或雜芳基醯酸存在情況下進行(例如)經溴原子取代之相應式(VI)或式(I)之化合

物的以諸如鈇之金屬催化之偶合反應，或藉由在文獻中所述或熟習此項技術者已知之任何其他方法，可獲得在芳基或雜芳基上經氫基、芳基或雜芳基C-取代之式(VI)或式(I)之化合物。

根據布赫瓦爾德(Buchwald)方法(S.L. Buchwald等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 11684)，藉由於芳基鹵化物或雜芳基鹵化物存在情況下進行相應式(VI)或式(I)之胺的以諸如銅之金屬催化之偶合反應，或藉由文獻中所述或熟習此項技術者已知之任何其他方法，可獲得式(VI)或式(I)之化合物，其中P經對應於芳基或雜芳基之取代基R<sub>1</sub> N-取代。

根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，藉由於鹼、磷化氫及鈇基催化劑存在情況下分別與胺、醯胺或磺醯胺發生偶合反應，可自(例如)經溴原子取代之相應式(I)或式(VI)之化合物獲得在芳基或雜芳基上經NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub>或NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>基團C-取代之式(I)或式(VI)之化合物。

根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可自經氫基取代之相應式(I)或式(VI)之化合物獲得經C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>基團取代之式(I)或式(VI)之化合物。

根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可藉由經硫基烷基取代之相應式(VI)或式(I)之化合物的氧化獲得經-S(O)-烷基或-S(O)<sub>2</sub>-烷基取代之式(I)或式(VI)之化合物。

根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可例如藉由還原、接著醯化或磺醯化，自經硝基取代之相應式(VI)或式(I)之化合物獲得經NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、NR<sub>6</sub>COR<sub>7</sub>或NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>

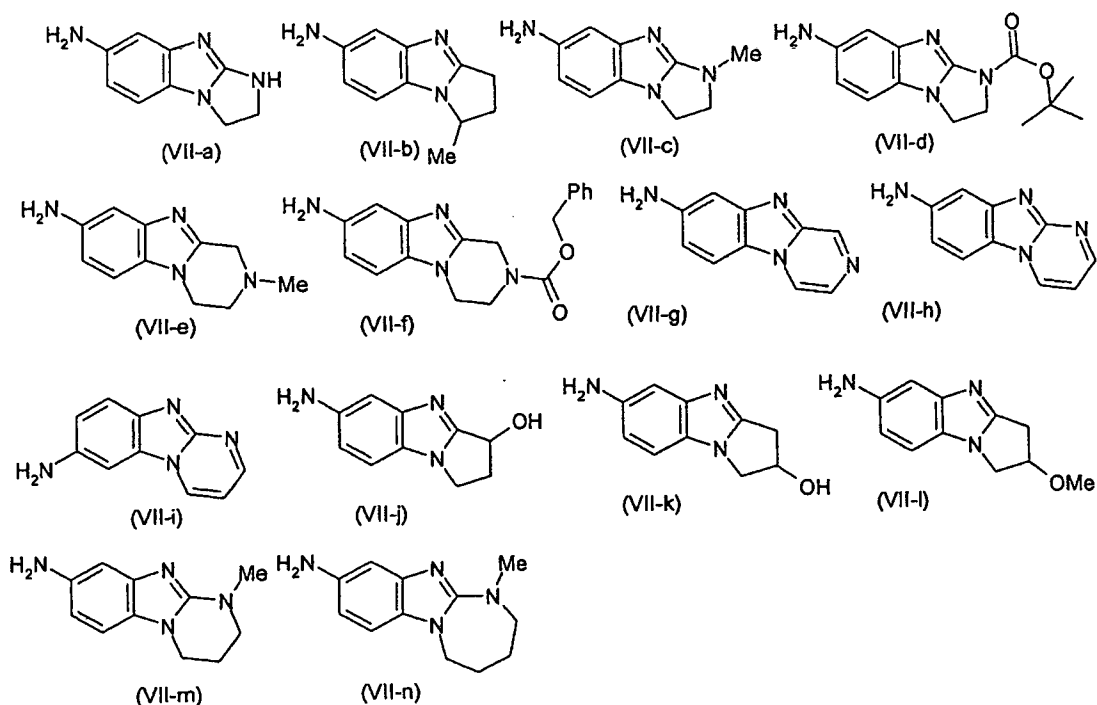
基團取代之式(VI)或式(I)之化合物。

藉由與 Pharmazie, 1990, 45, 346 中所述方法類似之方法，或根據文獻中所述或熟習此項技術者已知之方法，可獲得經  $\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$  基團取代之式(VI)或式(I)之化合物。

例如藉由其中 Y 為氧原子之相應式(I)或式(VI)之化合物與諸如勞森(Lawesson)試劑之試劑反應，可獲得其中 Y 為硫原子之式(I)或式(VI)之化合物。

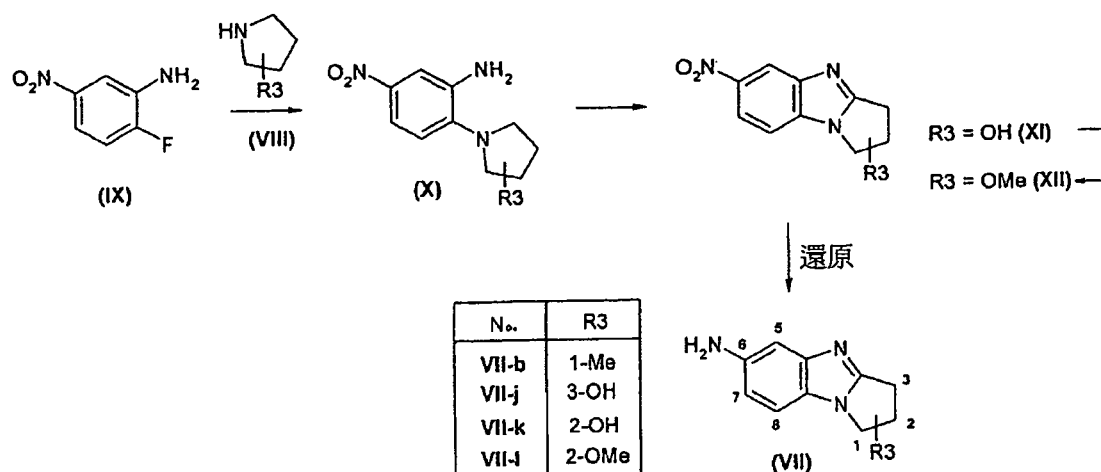
根據熟習此項技術者已知之化學方法，可將其中  $\text{R}_3$  對應於由氮原子所攜帶之保護基(諸如乙氧羰基、第三丁氧羰基或苄氧羰基)的式(I)化合物脫去保護基，以便得到其中  $\text{R}_3$  為氫原子之式(I)化合物。

根據本發明之另一態樣，本發明之一標的亦為式(VII-x)之化合物，其中 x 在 a 至 n 之範圍內變化。該等化合物可用作式(I)之化合物的合成中間體。



胺 (VII-b)、(VII-j)、(VII-k)及 (VII-l)可根據下文中之流程 2 來製備：

### 流程 2



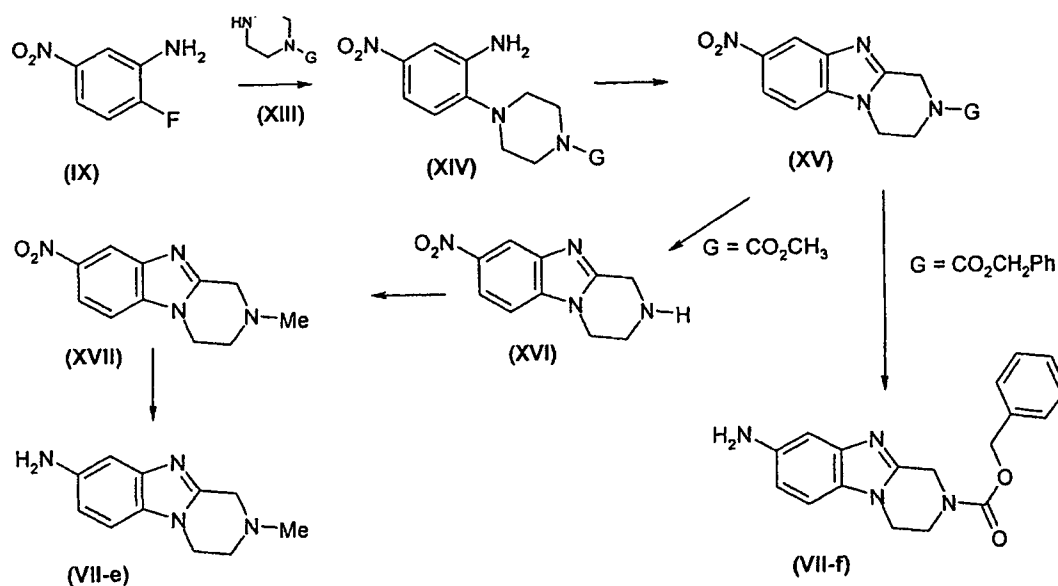
在流程 2 中概述一種用於製備呈外消旋形式之胺 (VII-b)、(VII-j)、(VII-k)及 (VII-l)的方法。其第一步驟在於以外消旋胺 (VIII) 取代 2-氟基-5-硝基苯胺 (IX)。該反應係例如藉由在無溶劑的情況下加熱該兩種試劑而進行。隨後在諸如三氟乙酸之試劑及諸如過氧化氫之試劑存在情況下，使由此獲得之加成產物 (X) 環化為雜環 (XI)，該反應係在諸如二氯甲烷之溶劑中的溶液中進行 (藉由對 A.R. Freedman 等人，J. Het. Chem., 1966, 3(3), 257 中所述方法進行優化)。在 R<sub>3</sub> 不為氫原子之情況下，該環化可得到區位異構體 (regio-isomer) 混合物。

例如在諸如氫化鈉之鹼及諸如碘代甲烷或硫酸二甲酯之烷基化劑存在情況下藉由烷基化作用，可使該化合物 (XI) (R<sub>3</sub>=羥基) 轉化為化合物 (XII) (R<sub>3</sub>=甲氧基)。隨後藉由

在諸如炭上鈀 (palladium-on-charcoal) 之催化劑存在情況下之催化氫化，或藉由熟習此項技術者已知之任何其他硝基至胺的還原方法，使化合物 (XI) 或 (XII) 之硝基還原以得到胺 (VII-b)、(VII-j)、(VII-k) 或 (VII-l)。

胺 (VII-e) 及 (VII-f) 可根據下文之流程 3 來製備：

### 流程 3

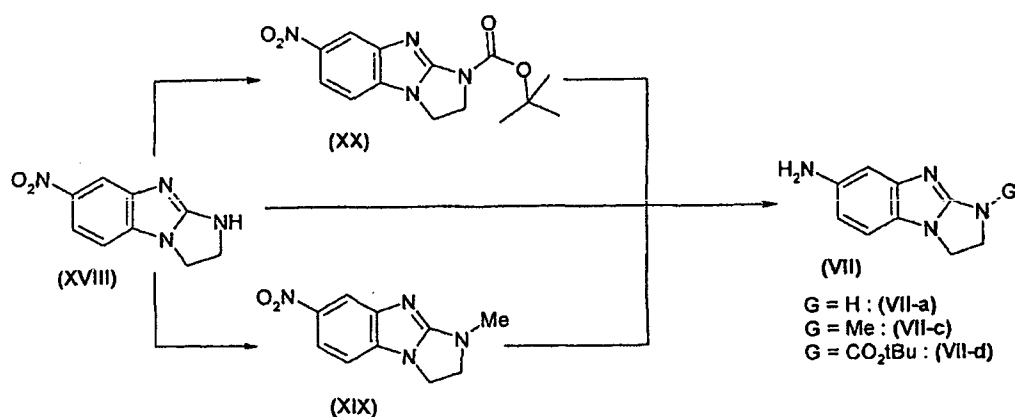


一種用於製備胺 (VII-e) 及 (VII-f) 之方法的第一步驟在於以在某一氮上經保護基 G 取代之哌嗪 (XIII) 取代 2-氟基-5-硝基苯胺 (IX)。該反應係例如藉由在無溶劑的情況下加熱該兩種試劑而進行。隨後在諸如三氟乙酸或甲酸之試劑及諸如過氧化氫之試劑存在情況下使由此所得之加成產物 (XIV) 環化為雜環化合物 (XV)，該反應係在諸如二氯甲烷之溶劑中的溶液中進行。接著可將該雜環化合物 (XV) 脫去保護基；例如，若  $\text{G} = \text{CO}_2\text{CH}_3$ ，則在諸如鹽酸之酸存在情況下使 (XV) 水解得到胺 (XVI)，可使該胺例如在諸如氫化

鈉之鹼及諸如碘代甲烷之烷基化劑存在情況下於諸如四氫呋喃或二甲基甲醯胺之溶劑中烷基化以得到雜環(XVII)。隨後藉由在諸如炭上鈀之催化劑存在情況下的催化氫化，或藉由熟習此項技術者已知之任何其他硝基至胺的還原方法，使化合物(XVII)之硝基還原以得到胺(VII-e)。胺(VII-f)係藉由使化合物(XV)之硝基還原而製備，例如若 $G=CO_2CH_2Ph$ ，則藉由與諸如氯化錫之試劑在諸如二甲基甲醯胺之溶劑中反應。

胺(VII-a)、(VII-c)及(VII-d)可根據下文之流程4來製備：

#### 流程 4



例如藉由在諸如炭上鈀之催化劑存在情況下的催化氫化，或根據熟習此項技術者已知之任何其他硝基至胺的還原方法，可藉由文獻(R.J. North等人，J. Het. Chem., 1969, 6, 655)中所述之相應硝基前驅體(XVIII)的還原來製備胺(VII-a)。

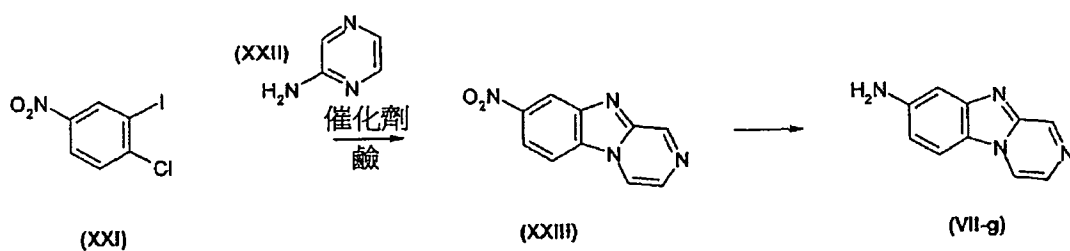
胺(VII-c)可以兩個步驟自上述硝基前驅體(XVIII)來製

備。使用諸如氫化鈉之鹼及諸如碘代甲烷之烷基化劑，在諸如四氫呋喃或二甲基甲醯胺之溶劑中自該前驅體(XVIII)製備中間體(XIX)。隨後可藉由在諸如炭上鈀之催化劑存在情況下的催化氫化，或藉由熟習此項技術者已知之任何其他硝基至胺的還原方法，使由此獲得之化合物(XIX)轉化為胺(VII-c)。

胺(VII-d)可以兩個步驟自上述硝基前驅體(XVIII)來製備。使用諸如氫化鈉之鹼及二碳酸二-第三丁酯，自該前驅體(XVIII)製備中間體(XX)。隨後可藉由在諸如炭上鈀之催化劑存在情況下的催化氫化，或藉由熟習此項技術者已知之任何其他硝基至胺的還原方法，使由此獲得之化合物(XX)轉化為胺(VII-d)。

胺(VII-g)可根據下文之流程5來製備：

#### 流程 5

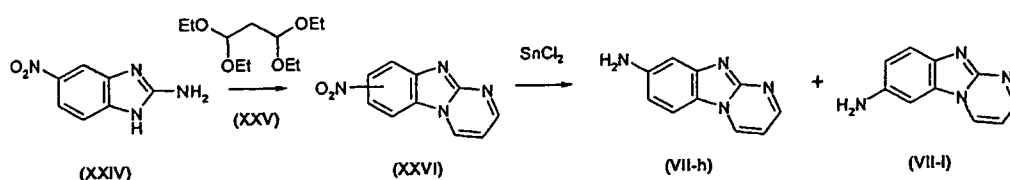


胺(VII-g)可以兩個步驟自2-碘基-4-硝基氯苯(XXI)製備(G.A. Olah, J. Org. Chem., 1993 (58), 3194-3195)。首先，在諸如二乙酸鈀之催化劑、磷化氫及諸如碳酸鈉之鹼存在情況下，在諸如甲苯之溶劑中使化合物(XXI)與胺基吡嗪(XXII)反應。在該等條件下將環化產物(XXIII)分離，且最

終可藉由在諸如炭上鈀之催化劑存在情況下的催化氫化，或根據熟習此項技術者已知之任何其他硝基至胺的還原方法而得到胺(VII-g)。

胺(VII-h)及(VII-i)可根據下文之流程6來製備：

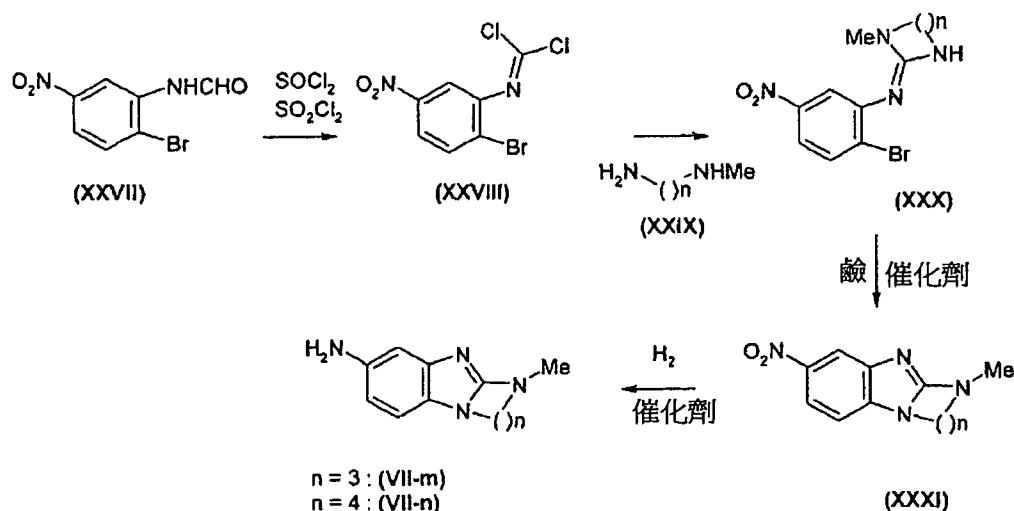
### 流程 6



2-胺基-5-硝基苯并咪唑(XXIV)與諸如二縮醛(XXV)之試劑的縮合使作為兩種異構體之混合物的環化產物(XXVI)分離成為可能。藉由與氯化錫之反應，或根據熟習此項技術者已知之任何其他硝基至胺的還原方法，可使該雜環(XXVI)之硝基還原為胺基。由此獲得胺(VII-h)及(VII-i)。

胺(VII-m)及(VII-n)可根據下文之流程7來製備：

### 流程 7



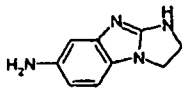
胺 (VII-m) 及 (VII-n) 可以 4 個步驟自甲醯胺 (XXVII) 製備 (S.L. Chupak, US2006135447)。甲醯胺 (XXVII) 可藉由與  $\text{SOCl}_2$  及  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  之混合物的反應而活化為二氯亞胺 (XXVIII) 形式。該化合物 (XXVIII) 隨後可經結構 (XXIX) 之二胺取代 (其中  $n=3$  或  $4$ ) 以得到結構 (XXX) 之化合物。隨後可在諸如二乙酸鈾之催化劑、磷化氫及諸如碳酸鈾之鹼存在情況下，使該結構 (XXX) 之化合物轉化為三環苯并咪唑 (XXXI)。藉由在諸如炭上鈾之催化劑存在情況下的催化氫化或根據熟習此項技術者已知之任何其他硝基至胺的還原方法使化合物 (XXXI) 之硝基還原，此使獲得胺 (VII-m) 或 (VII-n) 成為可能。

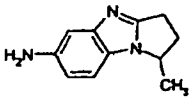
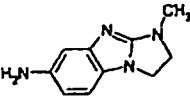
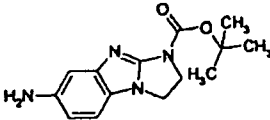
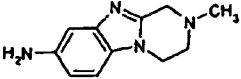
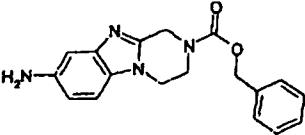
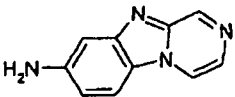
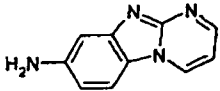
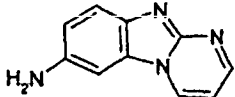
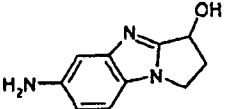
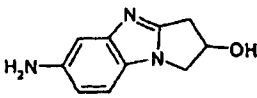
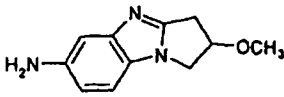
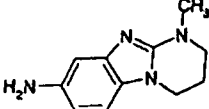
在下列表中說明根據本發明之式 (VII) 之中間體化合物之某些實例的化學結構及物理性質。

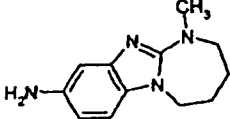
在該表中：

- "Mp(°C)" 行提供以攝氏度 (°C) 為單位之該等產物的熔點，若無此項則 "NMR" 表示 NMR 光譜係在實例中描述；
- 在 "鹽/鹼" 行中， "-" 表示呈游離鹼形式之化合物，而 "HCl" 表示呈鹽酸鹽形式之化合物，且括號之間的比率為 (酸：鹼) 比。

表 1

編號	結構	鹽/鹼	Mp (°C)
VII-a		-	235-236

VII-b		-	168-172
VII-c		-	195-190
VII-d		-	198-200
VII-e		-	NMR (實例V)
VII-f		-	115-118
VII-g		-	249-253
VII-h		-	NMR (實例VIII-2)
VII-i		-	NMR (實例VIII-3)
VII-j		-	NMR (實例X-3)
VII-k		HCl (1:1)	NMR (實例X-4)
VII-l		-	140-142
VII-m		HCl (1:1)	335-340

VII-n		HCl (2:1)	330-336
-------	---	--------------	---------

下列實例描述某些根據本發明之式(VII)之中間體化合物的製備。所例示之化合物的編號係指彼等表1中之編號。元素微量分析、LC-MS(液相層析-質譜)分析或IR或NMR光譜確認所得化合物之結構。

#### 實例 I (VII-a號化合物)

##### 6-胺基-2,3-二氫-1H-咪唑并[1,2-a]苯并咪唑

在氫氣下將 1 g 之 10% 炭上鈀添加至 2.7 g (13.22 mmol) 2,3-二氫-6-硝基-1H-咪唑并[1,2-a]-苯并咪唑 (R.J. North 等人, J. Het. Chem., 1969, 6, 655) 於 100 ml 甲醇中之劇烈攪拌溶液中。將 15 g (0.23 mol) 甲酸銨添加至該反應混合物中, 且隨後將該懸浮液攪拌 12 小時。藉由過濾回收固體, 且藉由二氧化矽管柱層析(溶離劑: 二氯甲烷-甲醇)將其純化。在減壓下乾燥後獲得 0.82 g 呈灰色固體形式之預期產物。

熔點(鹼): 235 至 236°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 3.89 (m, 4H); 4.38 (m, 2H); 6.18 (dxd, 1H); 6.46 (d, 1H); 6.58 (s, 1H); 6.73 (d, 1H)。

#### 實例 II (VII-b號化合物)

##### 6-胺基-2,3-二氫-1-甲基-1H-吡咯并[1,2-a]-苯并咪唑

##### II-1. 2-(2-甲基吡咯啉-1-基)-5-硝基苯胺

將 5 g (32.03 mmol) 之 2-氟基-5-硝基苯胺及 4.9 ml (48.04

mmol)之2-甲基吡咯啉(外消旋)置於螺桿反應器中。關閉該反應器且將該混合物在100°C下加熱5小時。冷卻後，用100 ml水及100 ml二氯甲烷溶解該混合物。將有機相分離，使用50 ml飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且接著在減壓下濃縮。將所得產物用於後續反應中。

#### II-2. 2,3-二氫-1-甲基-6-硝基-1H-吡咯并[1,2-a]-苯并咪唑

將2 ml(22.6 mmol)35%之過氧化氫水溶液逐滴添加至1 g(4.52 mmol)前述步驟中獲得之2-(2-甲基吡咯啉-1-基)-5-硝基苯胺及4 ml(51.92 mmol)三氟乙酸於20 ml二氯甲烷中之溶液中。使該化合物回流30分鐘，接著冷卻且將其溶解於100 ml二氯甲烷及100 ml飽和碳酸氫鈉水溶液中。將有機相分離，使用50 ml飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且接著在減壓下濃縮。將所得橙色油(0.89 g)用於後續反應中。

#### II-3. 6-胺基-2,3-二氫-1-甲基-1H-吡咯并[1,2-a]-苯并咪唑(VIIb)

將0.25 g(1.15 mmol)前述步驟中獲得之2,3-二氫-1-甲基-6-硝基-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑與10 mg之10%炭上鈀在15 ml乙醇及1 ml之1 N鹽酸水溶液中之懸浮液的混合物於環境溫度及4巴之氫氣下攪拌4小時。在該時段後，將該混合物過濾，在減壓下濃縮，且使用100 ml二氯甲烷及100 ml 30%氫氧化鈉水溶液溶解。將有機相分離，使用50 ml飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且接著在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析(溶離劑：二氯甲烷-甲醇)純化

所得固體。在減壓下乾燥後獲得0.133 g呈米色固體形式之預期產物。

熔點(鹼)：168至172°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 1.49 (d, 3H); 2.16 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.9 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 4.41 (sext., 1H); 6.51 (dxd, 1H), 6.92 (d, 1H); 7.08 (d, 1H)。

實例 III： 6-胺基-2,3-二氫-3-甲基-1H-咪唑并[1,2-a]苯并咪唑(VII-c號化合物)

III-1. 2,3-二氫-3-甲基-6-硝基-1H-咪唑并[1,2-a]-苯并咪唑(化合物XIX)

在氫氣下將於10 ml四氫呋喃中之0.1 g(0.49 mmol)2,3-二氫-6-硝基-1H-咪唑并[1,2-a]-苯并咪唑(R.J. North等人, J. Het. Chem., 1969, 6, 655)添加至於20°C下攪拌之0.023 g(0.59 mmol)氫化鈉於5 ml四氫呋喃中之60%懸浮液中。在20°C下攪拌45分鐘後, 添加30  $\mu\text{l}$ (0.54 mmol)碘化甲烷, 且接著將該混合物在20°C下攪拌12小時。在該時段後, 將該反應混合物倒入100 ml水中, 且接著使用30 ml二氯甲烷萃取3次。將有機相組合, 經硫酸鈉乾燥, 且接著在減壓下濃縮。由此獲得0.1 g呈黃色固體形式之預期產物(XIX), 其將用於後續合成中。

熔點(鹼)：208至209°C。

III-2. 6-胺基-2,3-二氫-3-甲基-1H-咪唑并[1,2-a]-苯并咪唑(VII-c號化合物)

在氫氣下將0.5 g之10%炭上鈀添加至經劇烈攪拌之0.81

g(3.71 mmol)前述步驟中製備之化合物(XIX)於70 ml甲醇中之溶液中。將10 g(0.153 mol)甲酸銨添加至該反應混合物中，且隨後將該懸浮液攪拌12 h。藉由過濾收集固體，且藉由二氧化矽管柱層析(溶離劑：二氯甲烷-甲醇)將其純化。在減壓下乾燥後獲得0.26 g呈灰色固體形式之預期產物。

熔點(鹼)：185至190°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.84 (s, 3H); 3.76 (m, 2H); 3.91 (m, 2H); 4.41 (s,  $\text{NH}_2$ ); 6.19 (dxd, 1H); 6.48 (d, 1H); 7.71 (d, 1H)。

實例IV： 6-胺基-2,3-二氫-3-第三丁氧基羰基-1H-咪唑并[1,2-a]苯并咪唑(VII-d號化合物)

IV-1. 6-硝基-2,3-二氫-3-第三丁氧基羰基-1H-咪唑并[1,2-a]苯并咪唑(XX號化合物)：

以若干步驟將13.9 g (57.86 mmol) 2,3-二氫-6-硝基-1H-咪唑并[1,2-a]苯并咪唑(R.J. North等人, J. Het. Chem., 1969, 6, 655)添加至於20°C下在氫氣氛下攪拌之3.47 g(86.8 mmol)氫化鈉於482 ml四氫呋喃中之60%懸浮液中。在20°C下攪拌2小時後，添加15.1 ml(65.73 mmol)二碳酸二第三丁酯，且接著將該混合物在20°C下攪拌1小時30分鐘。在該時段後，將該反應混合物倒入50 ml水中。藉由過濾收集沉澱，且在減壓下進行乾燥。由此獲得14.31 g呈黃色固體形式之預期產物(XX)，其將用於後續合成中。

熔點(鹼)：222至224°C

IV-2. 6-胺基-2,3-二氫-3-第三丁氧基羰基-1H-咪唑并[1,2-a]苯并咪唑(VII-d號化合物)：

將0.1 g(0.33 mmol)化合物(XX)及0.5 g之10%炭上鈀於150 ml乙醇中之懸浮液在20°C、5巴氫氣下攪拌4小時。藉由過濾移除不溶物質後，將所得乙醇溶液在減壓下濃縮。由此獲得70 mg呈白色固體形式之預期產物。

熔點(鹼)：198至200°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)：1.51 (s, 9H); 2.25-3.55 (寬峰, NH<sub>2</sub>); 4.01 (m, 2H); 4.32 (m, 2H); 6.48 (dxd, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.91 (d, 1H)。

實例V： 7-胺基-3-甲基-1,2,3,4-四氫吡嗪并-[1,2-a]苯并咪唑(VII-e號化合物)

V-1. 2-[4-(乙氧羰基)吡嗪-1-基]-5-硝基苯胺(XIV號化合物, G=CO<sub>2</sub>Et)：

將10 g(64.06 mmol)2-氟基-5-硝基苯胺與20.08 ml(137.72 mmol)N-(乙氧羰基)吡嗪之混合物在140°C下加熱12 h。在該時段後，於減壓下濃縮該混合物，且接著添加5 ml乙酸。藉由過濾收集沉澱且用水洗滌，接著在減壓下乾燥。由此分離出18.5 g呈黃色固體形式之預期產物。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm)：1.15 (t, 3H); 2.82 (m, 4H); 3.51 (m, 4H); 4.02 (q, 2H); 5.35 (s, NH<sub>2</sub>); 6.95 (d, 1H); 7.38 (dxd, 1H); 7.5 (d, 1H)。

V-2. 3-乙氧羰基-7-硝基-1,2,3,4-四氫吡嗪并[1,2-a]苯并

咪唑 (XV 號化合物,  $G=CO_2Et$ ):

將 15 ml (169.5 mmol) 之 35% 過氧化氫水溶液逐滴添加至 17 g (57.76 mmol) 前述步驟中所得之化合物 (XIV) 及 60 ml (51.92 mmol) 甲酸之溶液中。將該混合物在 50°C 下加熱 1 小時，且接著冷卻，在減壓下濃縮，且將其溶解於 200 ml 二氯甲烷及 300 ml 飽和碳酸氫鉀水溶液中。將有機相分離，使用 100 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且接著在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離將所得泡沫純化。由此分離出 3.9 g 呈固體形式之預期化合物，其將用於後續合成中。

V-3. 7-硝基-1,2,3,4-四氫吡嗪并 [1,2-a]-苯并咪唑 (XVI 號化合物)

使 3.9 g (13.44 mmol) 前述步驟中所得之化合物 (XV) 於 100 ml 6N 鹽酸中之溶液回流 12 小時。在該時段後，藉由連續添加濃氫氧化鈉將經冷卻溶液調整為  $pH > 9$ ，且接著用 100 ml 二氯甲烷萃取三次。將有機相組合，用 150 ml 水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離將所得產物純化。由此分離出 0.3 g 呈固體形式之預期化合物，其將用於後續合成中。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.91 (1 寬峰, NH); 5.56 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.48 (s, 2H); 7.5 (d, 1H); 8.31 (dxd, 1H); 8.72 (d, 1H)。

V-4. 3-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫吡嗪并-[1,2-a]苯并咪唑

(XVII號化合物)

在氫氣下將於20  $\mu$ l(1.65 mmol)碘化甲烷中之0.3 g(1.37 mmol)前述步驟所得之化合物(XVI)添加至於20°C下攪拌之0.07 g(1.65 mmol)氫化鈉於15 ml四氫呋喃中之60%懸浮液中，且接著將該混合物在20°C下攪拌12小時。在該時段後，將該反應混合物倒入100 ml水中，且接著使用30 ml二氯甲烷萃取3次。將有機相組合，經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。由此獲得0.13 g預期產物(XVII)，且其將用於後續合成中。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.49 (s, 3H); 2.93 (m, 2H); 3.82 (s, 2H); 4.11 (m, 2H); 7.29 (d, 1H); 8.09 (dxd, 1H); 8.49 (d, 1H)。

V-5. 7-胺基-3-甲基-1,2,3,4-四氫吡嗪并-[1,2-a]苯并咪唑(VII-e化合物)

將0.13 g(0.56 mmol)前述步驟中所得之化合物(XVII)、0.2 g 10%之炭上鈀及5 g(79.36 mmol)甲酸銨之懸浮液在20°C下攪拌12小時。藉由過濾移除不溶物質後，將濾液在減壓下濃縮。由此獲得80 mg呈油形式之預期產物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.48 (s, 3H); 2.89 (m, 2H); 3.75 (s, 2H); 3.85 (寬峰,  $\text{NH}_2$ ); 3.97 (m, 2H); 6.57 (dxd, 1H); 6.91 (d, 1H); 7 (d, 1H)。

實例VI: 7-胺基-3-苄氧羰基-1,2,3,4-四氫吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑(VII-f號化合物)

VI-1. 2-[4-(苄氧羰基)吡嗪-1-基]-5-硝基苯胺(XIV號化合物)

物，G=CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph)：

將 9.44 g(60.5 mmol)2- 氟基 -5- 硝基 苯胺 與 24.98 ml(130.08 mmol)N-(苄氧羰基)哌嗪之混合物在 140°C 下加熱 12 h。在該時段後，將該混合物溶解於 200 ml 二氯甲烷中。將有機相用飽和碳酸鉀水溶液連續洗滌，且用 50 ml 水洗滌三次，且接著經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物進行溶離將所得殘餘物純化。由此分離出 8.6 g 預期產物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) : 2.91 (m, 4H); 3.68 (m, 4H); 4.16 (s, NH<sub>2</sub>); 5.18 (s, 2H); 6.92 (d, 1H); 7.35 (m, 5H); 7.6 (m, 2H)。

VI-2. 3-苄氧羰基-7-硝基-1,2,3,4-四氫吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑(化合物編號 XV, G=CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph)：

將 17.7 ml(0.2 mol)35%之過氧化氫水溶液以 2 小時逐滴添加至於 0°C 下攪拌之 8.6 g(24.13 mmol)前述步驟中所得之 2-[4-(苄氧羰基)吡嗪-1-基]-5-硝基苯胺與 34.4 ml(29.4 mmol)甲酸之溶液中。將該混合物在 0°C 下攪拌 3 小時，且在 20°C 下攪拌 12 小時，且接著將其傾倒於 300 g 冰上。藉由添加氫水溶液將該介質之 pH 值調整為 8，且接著用 200 ml 二氯甲烷萃取。將有機相以 100 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且接著在減壓下濃縮。獲得殘餘物，將其藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物進行溶離來純化。由此分離出 1.2 g 預期產物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) : 4.11 (m, 2H); 4.21 (m, 2H);

5.05 (s, 2H); 5.18 (s, 2H); 7.38 (m, 6H); 8.21 (dxd, 1H); 8.61 (d, 1H)。

VI-3. 7-氨基-3-苄氧羰基-1,2,3,4-四氫吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑(VII-f號化合物)

將 7.68 g(34.06 mmol)二水合氯化錫以若干步驟添加至 2 g(5.68 mmol)前述步驟中所得之化合物(XV)及 2.6 g(8.85 mmol)溴化四丁銨於 56 ml二甲基甲醯胺中之溶液中。將該混合物在 20°C下攪拌 24小時，接著將其濃縮且用 100 ml水溶解。藉由添加氨水溶液將由此所得溶液之 pH值調整為 9。隨後用 100 ml乙酸乙酯將該混合物萃取兩次。將有機相組合，使用 50 ml水洗滌兩次且使用 50 ml飽和氯化鈉溶液洗滌一次，經硫酸鎂乾燥且接著在減壓下濃縮。獲得殘餘物，將其藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離而純化。由此分離出 1.45 g預期產物。

Mp=115至 118°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.89 (m, 2H); 4 (m, 2H); 4.7 (m, 4H); 5.12 (s, 2H); 6.51 (dxd, 1H); 6.71 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.38 (m, 5H)。

實例 VII: 7-氨基吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑(VII-g號化合物)

VII-1. 7-硝基吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑(XXIII號化合物):

將 0.6 g(2.12 mmol)2-碘基-4-硝基氣苯(XXI)(G.A. Olah, J. Org. Chem., 1993 (58), 3194-3195)、0.2 g(2.1 mmol)2-氨基吡嗪(XXII)、2.8 g(8.5 mmol)碳酸鈹、0.15 g(0.25

mmol) Xantphos®(9,9-二甲基-4,5-雙-(二苯膦基)二苯并喹啉)及30 mg(0.13 mmol)二乙酸鈮於20 ml無水甲苯中之混合物在120°C下加熱12小時。在該時段後，將該混合物在減壓下濃縮且接著將其溶解於350 ml二氯甲烷及200 ml水中。將有機相分離，用100 ml飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且接著在減壓下濃縮。將所得產物溶解於10 ml二氯甲烷中，且分離出0.23 g呈沉澱形式之預期產物，藉由過濾將其回收。藉由二氧化矽管柱層析，使用乙酸乙酯與庚烷之混合物進行溶離將濾液純化。由此進一步分離出25 mg產物。

#### VII-2. 7-氨基吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑(VII-g號化合物)

將0.22 g(1.03 mmol)前述步驟所得之7-硝基吡嗪并-[1,2-a]苯并咪唑、0.5 g阮尼(Raney)鎳及0.1 ml單水合肼(2.05 mmol)於100 ml乙醇中之懸浮液在20°C下攪拌2小時。藉由過濾移除不溶物質，且將濾液在減壓下濃縮。由此獲得0.16 g呈米色固體形式之預期產物。

Mp=249至253°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 5.27 (寬峰, NH<sub>2</sub>); 6.72 (m, 2H); 7.71 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.73 (d, 1H); 8.89 (s, 1H)。

實例 VIII: 7-氨基嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑(VII-h號化合物)及8-氨基嘧啶并[1,2-a]-苯并咪唑(VII-i號化合物)

VIII-1. 7-硝基嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑鹽酸鹽及8-硝基嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑鹽酸鹽(XXVI號化合物)

使 2 g(11.2 mmol)2-胺基-5-硝基-苯并咪唑(J. Med. Chem., 1995, 38(20), 4098-4105)及 3.6 ml(15 mmol)1,1,3,3-四乙氧丙烷於 50 ml乙醇及 2 ml濃鹽酸中之混合物回流 12 小時。藉由過濾回收 1.97 g米色沉澱，且在減壓下將其乾燥。獲得異構體混合物，其用於後續步驟中。

#### VIII-2. 7-胺基嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑(VII-h號化合物)

將於 4 ml水中之 4.5 g(19.95 mmol)二水合氯化錫添加至經加熱至 100°C之 1 g(3.99 mmol)前述步驟中製備之化合物混合物(XXVI)於 8 ml濃鹽酸中之懸浮液中。將該反應混合物加熱 3 小時，接著冷卻且藉由連續添加 30%之氨水溶液將該介質之 pH 值調整為 8。使用 100 ml二氯甲烷將該混合物萃取三次。將有機相組合，經硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮且接著藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離將其純化。由此分離出呈橙色固體形式之 7-胺基嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 5.21 (m,  $\text{NH}_2$ ); 6.7 (d, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.9 (d, 1H); 7.58 (m, 1H); 9.25 (dxd, 1H)。

#### VIII-3. 8-胺基嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑(VII-i號化合物)

在實例 VIII-2 中所述之萃取期間，不溶物質在水相中沉澱。該不溶物質係藉由過濾經燒結玻璃回收，此使得分離出 0.13 g與 VII-i 號化合物對應之橙色固體成為可能。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 5.21 (m,  $\text{NH}_2$ ); 6.91 (m, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 8.57 (m, 1H); 9.12 (dxd,

1H)。

實例 IX： 6-胺基-2,3-二氫-3-羥基-1H-吡咯并-[1,2-a]苯并咪唑(VII-j號化合物)及6-胺基-2,3-二氫-2-羥基-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑鹽酸鹽(VII-k號化合物)

IX-1. 2-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-硝基苯胺

根據與實例 II-1 中所述類似之方法，自 3 g(19.22 mmol)2-氟基-5-硝基苯胺及 1.76 ml(21.14 mmol)3-羥基吡咯啉開始，獲得 2 g 呈黃色固體形式之預期化合物。

IX-2. 2,3-二氫-3-羥基-6-硝基-1H-吡咯并-[1,2-a]苯并咪唑及2,3-二氫-2-羥基-6-硝基-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑

根據與實例 II-2 中所述類似之方法，自 2 g(7.7 mmol)前述步驟所得之2-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-硝基苯胺開始，在藉由二氧化矽管柱層析純化後獲得 48 mg 與 2,3-二氫-3-羥基-6-硝基-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑對應之黃色固體及 280 mg 與 2,3-二氫-2-羥基-6-硝基-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑對應之黃色固體。

IX-3. 6-胺基-2,3-二氫-3-羥基-1H-吡咯并-[1,2-a]苯并咪唑(VII-j號化合物)

根據與實例 VII-2 中所述類似之方法，自 0.13 g(0.56 mmol)步驟 IX-2 中製備之 2,3-二氫-3-羥基-6-硝基-1H-吡咯并[1,2-a]-苯并咪唑開始，分離出 0.1 g 呈棕色固體形式之預期胺(在此情況下將反應混合物在 20°C 下攪拌 2 天)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.61 (m, 1H); 2.92 (m, 1H);

102年1月14日修正替換頁

3.94 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 5.29 (m, 1H); 6.61 (d, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.05 (d, 1H)。

IX-4. 6-胺基-2,3-二氫-2-羥基-1H-吡咯并-[1,2-a]-苯并咪唑鹽酸鹽(VII-k號化合物)

將0.3 g(1.36 mmol)步驟IX-2中所得之2,3-二氫-2-羥基-6-硝基-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑與100 mg之10%炭上鈀於15 ml乙醇及2 ml之1 N鹽酸中之混合物在20°C及4巴之氫氣下攪拌數小時。在該時段後，經由矽藻土緩衝劑(celite buffer)將該反應混合物過濾，將濾液在減壓下濃縮，且獲得0.35 g呈固體形式之預期產物。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 3.05 (m, 1H); 3.55 (dxd, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.45 (dxd, 1H); 5.1 (m, 1H); 7.0 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.66 (m, 1H)。

實例 X: 6-胺基-2,3-二氫-2-甲氧基-1H-吡咯并-[1,2-a]苯并咪唑(VII-l號化合物)

X-1. 2,3-二氫-2-甲氧基-6-硝基-1H-吡咯并-[1,2-a]苯并咪唑

將0.28 g(1.28 mmol)2,3-二氫-2-羥基-6-硝基-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑(實例IX之步驟IX-2)於5 ml四氫呋喃中之溶液添加至於20°C、氫氣下攪拌之0.2 g(5 mmol)氫化鈉於10 ml四氫呋喃中之60%懸浮液中。在攪拌50分鐘後，添加0.24 ml(2.5 mmol)硫酸二甲酯。將該反應混合物在20°C下攪拌12小時，且接著倒入100 ml水中且用50 ml乙酸乙酯萃取三次。將有機相組合，使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經

硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離將所得殘餘物純化。由此分離出 70 mg 呈泡沫形式之預期產物。

X-2. 6-氨基-2,3-二氫-2-甲氧基-1H-吡咯并-[1,2-a]苯并咪唑(VII-1號化合物)

根據與實例 VII-2 中所述類似之方法，自 0.185 g (0.79 mmol) 2,3-二氫-2-甲氧基-6-硝基-1H-吡咯并[1,2-a]-苯并咪唑開始，在藉由二氧化矽管柱層析純化後獲得 60 mg 與預期產物對應之米色固體。

Mp=140 至 142°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.01 (dxd, 1H); 3.25 (dxd, 1H); 3.38 (s, 3H); 3.94 (dxd, 1H); 4.19 (dxd, 1H); 4.62 (m, 1H); 6.57 (dxd, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.02 (d, 1H)。

實例 XI: 7-氨基-4-甲基-1,2,3,4-四氫嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑鹽酸鹽(1:1)(VII-m號化合物)

XI-1. N-(2-溴基-5-硝基苯基)亞胺甲醯二氫(XXVIII)

將 5 g (20.4 mmol) N-(2-溴基-5-硝基苯基)甲醯胺(XXVII) 於 12 ml (164 mmol) 亞硫醯氯及 4.5 ml (56 mmol) 硫醯氯中之溶液在 60°C 下加熱 24 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，且獲得 5.3 g 灰色固體，其將用於後續合成中。

XI-2. N-(2-溴基-5-硝基苯基)-N-(1-甲基-1H-3,4,5,6-四氫亞嘧啶-2-基)胺(XXX)

將 5.3 g (17.8 mmol) 中間體(XXVIII) 於 30 ml 四氫呋喃中之懸浮液以若干步驟添加至於 0°C 下攪拌之 10.5 ml (0.1

mol)N-甲基-1,3-丙二胺(XXIX, n=3)於50 ml四氫呋喃中之溶液中。隨後將該反應混合物在20°C下攪拌48小時，且接著倒入200 ml水中。用50 ml乙酸乙酯將該混合物萃取三次。將有機相組合，使用100 ml飽和氯化鈉水溶液洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離將所得產物純化。由此分離出0.72 g呈黃色固體形式之預期產物(XXIX)。

XI-3. 4-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫嘧啶并-[1,2-a]苯并咪唑(XXXI)

將0.72 g(2.3 mmol)中間體(XXX)、0.16 g(0.28 mmol)Xantphos®(9,9-二甲基-4,5-雙-(二苯膦基)二苯并呋喃)、1.5 g(4.6 mmol)碳酸鈉及30 mg(0.14 mmol)二乙酸鈣於20 ml甲苯中之混合物在120°C下加熱24小時。在該時段後，將該混合物在減壓下濃縮且接著藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離將其純化。由此分離出0.44 g預期產物(XXXI)。

Mp=172至178°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.42 (quint., 2H); 3.39 (s, 3H); 3.58 (t, 2H); 4.15 (t, 2H); 7.09 (d, 1H); 8.09 (dxd, 1H); 8.38 (d, 1H)。

XI-4. 7-胺基-4-甲基-1,2,3,4-四氫嘧啶并-[1,2-a]苯并咪唑鹽酸鹽(1:1)(VII-m號化合物)

將0.2 ml(3.8 mmol)單水合胍添加至0.44 g(1.89 mmol)化

合物(XXX)及0.3 g阮尼(Raney)鎳之懸浮液中。將該混合物在20°C下攪拌3小時，且接著經由矽藻土緩衝劑過濾，在減壓下濃縮且藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離將其純化。由此分離出0.36 g預期產物(VII-m)。藉由將所得產物溶解於50 ml於異丙醇中之0.1 N鹽酸溶液中且將所得溶液在減壓下濃縮，可視情況分離出呈鹽酸鹽之形式的化合物。由此分離出胺之鹽酸鹽(VII-m)。

Mp(HCl 1:1)：335至340°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)：2.17 (quint., 2H); 3.1 (s, 3H); 3.25 (t, 2H); 3.82 (t, 2H); 6.31 (dxd, 1H); 6.7 (d, 1H); 6.76 (d, 1H)。

**實例 XII：8-胺基-5-甲基-1,2,3,4-四氫-5-H-[1,3]二氮雜革并[1,2-a]苯并咪唑(VII-n號化合物)**

化合物(VII-n)係根據與實例(XIII)中所述類似之方法，使用中間體(XXVIII)及(XXIX， $n=4$ )來製備。

Mp (2 HCl)：330至336°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)：1.84 (m, 4H); 3.06 (s, 3H); 3.08 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 6.42 (dxd, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.85 (s, 1H)。

下列實例描述根據本發明之特定化合物的製備。該等實例並不限制本發明，而僅為對其進行說明。所例示之化合物的編號係指彼等表2、表3及表4中之編號。元素微量分析、LC-MS(液體層析-質譜)分析及IR或NMR光譜確認所得

化合物之結構。

### 實例 1 (表 2 之 1 號化合物)

N-(1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

#### 1.1. 5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

將 5.5 g (21.72 mmol) 1,1'-偶氮二羰基-二吡啶於 15 ml 無水甲苯中之溶液於 20°C、氬氣下逐滴添加至 3 g (14.48 mmol) 5-氟基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯、2.37 g (21.72 mmol) 4-吡啶甲醇及 5.45 ml (21.72 mmol) 正-第三丁基膦於 200 ml 甲苯中之溶液中。將該混合物在 20°C 下攪拌 48 小時。隨後將該反應混合物在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析(溶離劑：庚烷/乙酸乙酯)將殘餘物純化。由此分離出 3.2 g 預期產物，該產物將用於後續合成中。

#### 1.2. N-(1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺(1 號化合物)

將 1.26 ml 三甲基鋁(2 M 於甲苯中)於氬氣下添加至 0.376 g (2.01 mmol) 7-胺基-1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]-苯并咪唑(Saunders 等人, J. Chem. Soc., 1955, 3275-3287)於 70 ml 無水甲苯中之溶液中。在 0°C 下攪拌 15 分鐘後，將該混合物升溫至 50°C 且持續攪拌 30 分鐘。隨後將該混合物冷卻至 0°C。添加 0.5 g (1.68 mmol) 於步驟 1.1 中獲得之 5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混合物回流 12 小時，接著冷卻且添加至 20 ml 冰冷 1 N 鹽酸溶液中。將水相之 pH 值調整為 9。藉由二氧化矽管柱層析(溶離

劑：二氯甲烷-甲醇)純化由過濾所回收之不溶物質。使如此純化之產物自二氯甲烷與庚烷之混合物中重結晶。在減壓下乾燥後獲得0.41 g白色固體。

熔點(鹼)：292至293°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm)：1.91 (m, 4H); 2.89 (t, 2H); 4.02 (t, 2H); 5.9 (s, 2H); 6.93 (d, 2H); 7.09 (txd, 1H); 7.5 (m, 5H); 7.89 (d, 1H); 8.4 (d, 2H); 10.35 (s, 1H)。

## 實例 2 (表 2 之 2 號化合物)

N-(1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

### 2.1. 5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

將 1.035 g (5 mmol) 5-氟基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯、0.865 g (6 mmol) 3-氟基-苄基氯及 1.38 g (10 mmol) 碳酸鉀於 50 ml 二甲基甲醯胺中之懸浮液在 60°C 下攪拌 24 小時。隨後將該反應混合物冷卻且倒入冰冷的水與乙酸乙酯之混合物中。在藉由沉澱析出分離後，將有機相分離且接著使用 200 ml 水洗滌兩次，接著使用 200 ml 氯化鈉飽和溶液洗滌。將該溶液經由硫酸鎂乾燥且過濾，接著將濾液在減壓下濃縮。獲得 0.97 g 油，該油用於後續步驟中。

### 2.2. N-(1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺 (2 號化合物)

將 1.43 ml 三甲基鋁 (2 M 於甲苯中) 於氫氣下添加至 0.426 g (2.28 mmol) 7-胺基-1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]-苯并咪唑 (Saunders 等人, J. Chem. Soc., 1955, 3275-3287) 於 70 ml 無

水甲苯中之溶液中。在0°C下攪拌15分鐘後，將該混合物升溫至50°C且持續攪拌30分鐘。隨後將該混合物冷卻至0°C，且添加0.6 g(1.9 mmol)於步驟2.1中獲得之5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混合物回流12小時，接著冷卻且添加至20 ml冰冷1 N鹽酸溶液中。將水相之pH值調整為9。藉由過濾回收不溶物質且藉由二氧化矽管柱層析(溶離劑：二氯甲烷-甲醇)將其純化。使如此純化之產物自甲醇中重結晶。在減壓下乾燥後獲得0.46 g白色固體。

熔點(鹼)：286至287°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 2 (m, 4H); 2.9 (t, 2H); 4.05 (t, 2H); 5.88 (s, 2H); 7.11 (m, 10H); 7.91 (s, 1H); 10.38 (s, 1H)。

### 實例3 (表2之3號化合物)

N-(1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

#### 3.1. 1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯

將2 g(10 mmol)吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(WO 2004101563)逐份添加至在20°C下攪拌之0.44 g(11 mmol)氫化鈉於50 ml DMF中之懸浮液中。在環境溫度下攪拌1小時後，逐滴添加2.1 g(12 mmol)苄基溴，且將該反應混合物在環境溫度下攪拌20小時。隨後在攪拌下添加150 ml水及150 ml乙醚。將水相分離且用50 ml乙醚萃取兩次。將有機相組合，用100 ml水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓

下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用庚烷與二氯甲烷之混合物進行溶離將所得產物純化。由此分離出2.3 g預期產物。

熔點=71至72°C。

### 3.2. N-(1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺(3號化合物)

將1.1 ml三甲基鋁(2 M於甲苯中)於氫氣下添加至0.32 g(1.71 mmol)7-胺基-1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]-苯并咪唑(Saunders等人, J. Chem. Soc., 1955, 3275-3287)於20 ml無水甲苯中之溶液中。在0°C下攪拌15分鐘後，將該混合物升溫至50°C且持續攪拌30分鐘。隨後將該混合物冷卻至0°C，且添加0.4 g(1.43 mmol)於步驟3.1中獲得之1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混合物回流6小時，且接著冷卻，且在攪拌下添加150 ml水、2滴35%氫氧化鈉水溶液及150 ml二氯甲烷。將水相分離且用50 ml二氯甲烷萃取兩次。將有機相組合，用100 ml水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷之混合物進行溶離將所得產物純化。由此分離出0.55 g產物，使該產物自乙醇中重結晶以便在真空下乾燥後獲得0.45 g呈粉末形式之預期產物。

熔點=233至235°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.91 (m, 4H); 2.91 (t, 2H); 4.02 (t, 2H); 5.9 (s, 2H); 7.12 (m, 6H); 7.38 (m, 2H); 7.48 (m, 1H); 7.9 (s, 1H); 8.18 (dxd, 1H); 8.4 (dxd, 1H)。

## 實例 4 (表 2 之 4 號化合物)

N-(1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

## 4.1. 1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯

在攪拌下將 0.58 g (5.23 mmol) 苄醇、1.4 g (5.23 mmol) 三苯膦及 0.94 g (5.23 mmol) 偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 添加至 0.9 g (3.5 mmol) 5-三氟基-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯 (Nazare, M. 等人, *Angewandte Chemie, International Ed.*, 2004, 43(34), 4526-4528) 於 45 ml 無水四氫呋喃中之懸浮液中。在環境溫度下攪拌 20 小時後，將該反應混合物在減壓下濃縮，且藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與庚烷之混合物進行溶離將所得產物純化。由此獲得 1 g 預期產物。

熔點 = 72 至 73 °C。

## 4.2. N-(1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-2-甲醯胺 (4 號化合物)

將 0.65 ml 三甲基鋁 (2 M 於甲苯中) 於氫氣下添加至 0.19 g (1.03 mmol) 7-胺基-1,2,3,4-四氫吡啶并[1,2-a]-苯并咪唑 (Saunders 等人, *J. Chem. Soc.*, 1955, 3275-3287) 於 20 ml 無水甲苯中之溶液中。在 0 °C 下攪拌 15 分鐘後，將該混合物升溫至 50 °C 且持續攪拌 30 分鐘。隨後將該混合物冷卻至 0 °C，且添加 0.3 g (0.86 mmol) 於步驟 4.1 中獲得之 1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混

合物回流6小時，且接著冷卻，且在攪拌下添加150 ml水、2滴35%氫氧化鈉水溶液及150 ml二氯甲烷。將水相分離且用50 ml二氯甲烷萃取兩次。將有機相組合，用100 ml水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷之混合物進行溶離將所得產物純化。由此分離出0.4 g產物，使該產物自乙腈中重結晶以便在真空下乾燥後獲得0.35 g呈粉末形式之預期產物。

熔點=241至243°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.91 (m, 4H); 2.93 (t, 2H); 4.05 (t, 2H); 5.98 (s, 2H); 7.15 (m, 5H); 7.42 (m, 3H); 7.9 (d, 1H), 8.7 (dxd, 2H), 10.5 (s, 1H)。

#### 實例5 (表2之5號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

將1.26 ml三甲基鋁(2 M於甲苯中)於氫氣下添加至0.35 g(2.01 mmol)6-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑(Freedman等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259)於70 ml無水甲苯中之溶液中。在0°C下攪拌15分鐘後，將該混合物升溫至50°C且持續攪拌30分鐘。將該混合物冷卻至0°C，且添加0.5 g(1.68 mmol)於步驟1.1中獲得之5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混合物回流12小時，接著冷卻且倒入20 ml冰冷1N鹽酸溶液中。將水相之pH值調整為9。藉由過濾回收不溶物質且藉由二

氧化矽管柱層析(溶離劑：二氯甲烷-甲醇)將其純化。使如此純化之產物自二氯甲烷-庚烷之混合物中重結晶。在減壓下乾燥後獲得0.23 g白色固體。

熔點(鹼)：266至267°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.6 (m, 2H); 2.9 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 5.9 (s, 2H); 6.95 (d, 2H); 7.1 (txd, 1H); 7.45 (m, 5H); 7.92 (d, 1H); 8.42 (d, 2H); 10.31 (s, 1H)。

#### 實例6 (表2之6號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

將1.43 ml三甲基鋁(2 M於甲苯中)於氫氣下添加至0.39 g(2.28 mmol)6-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑(Freedman等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259)於70 ml無水甲苯中之溶液中。在0°C下攪拌15分鐘後, 將該混合物升溫至50°C且持續攪拌30分鐘。隨後將該混合物冷卻至0°C, 且添加0.6 g(1.9 mmol)於步驟2.1中獲得之5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混合物回流12小時, 接著冷卻且倒入20 ml冰冷1 N鹽酸溶液中。將水相之pH值調整為9。藉由過濾回收不溶物質且藉由二氧化矽管柱層析(溶離劑：二氯甲烷-甲醇)將其純化。使如此純化之產物自二氯甲烷與庚烷之混合物中重結晶。在減壓下乾燥後獲得0.45 g白色固體。

熔點(鹼)：256至257°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.56 (m, 2H); 2.91 (t, 2H);

4.04 (t, 2H); 5.9 (s, 2H); 7.2 (m, 10H); 7.92 (d, 1H); 10.32 (s, 1H)。

#### 實例 7 (表 2 之 7 號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

將 0.67 ml 三甲基鋁 (2 M 於甲苯中) 於氫氣下添加至 0.185 g (1.07 mmol) 6-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑 (Freedman 等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259) 於 20 ml 無水甲苯中之溶液中。在 0°C 下攪拌 15 分鐘後, 將該混合物升溫至 50°C 且持續攪拌 30 分鐘。隨後將該混合物冷卻至 0°C, 且添加 0.25 g (0.89 mmol) 於步驟 3.1 中獲得之 1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混合物回流 6 小時, 且接著冷卻, 且在攪拌下添加 150 ml 水、2 滴 35% 氫氧化鈉水溶液及 150 ml 二氯甲烷。將水相分離且用 50 ml 二氯甲烷萃取兩次。將有機相組合, 用 100 ml 水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 且接著在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析, 使用甲醇與二氯甲烷之混合物進行溶離將所得產物純化。由此分離出 0.34 g 產物, 使該產物自乙醇中重結晶以便在真空下乾燥後獲得 0.31 g 呈粉末形式之預期產物。

熔點 = 251 至 252°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.6 (m, 2H); 2.9 (t, 2H); 4.04 (t, 2H); 5.9 (s, 2H); 7.15 (m, 9H); 7.9 (d, 1H); 8.18 (dxd, 1H); 8.4 (dxd, 1H)。

## 實例 8 (表 2 之 8 號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

將 0.65 ml 三甲基鋁 (2 M 於甲苯中) 於氫氣下添加至 0.18 g (1.03 mmol) 6-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑 (Freedman 等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259) 於 20 ml 無水甲苯中之溶液中。在 0°C 下攪拌 15 分鐘後, 將該混合物升溫至 50°C 且持續攪拌 30 分鐘。隨後將該混合物冷卻至 0°C, 且添加 0.3 g (0.86 mmol) 於步驟 4.1 中獲得之 1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混合物回流 6 小時, 且接著冷卻, 且在攪拌下添加 150 ml 水、2 滴 35% 氫氧化鈉水溶液及 150 ml 二氯甲烷。將水相分離且用 50 ml 二氯甲烷萃取兩次。將有機相組合, 用 100 ml 水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 且接著在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析, 使用甲醇-二氯甲烷之混合物進行溶離將所得產物純化。由此分離出 0.37 g 產物, 使該產物自乙腈中重結晶以便在真空下乾燥後獲得 0.3 g 呈粉末形式之預期產物。

熔點 = 268 至 270°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.6 (m, 2H); 2.9 (t, 2H); 4.04 (t, 2H); 6 (s, 2H); 7.12 (m, 5H); 7.42 (m, 3H); 7.92 (s, 1H); 8.7 (d, 2H)。

## 實例 9 (表 3 之 148 號化合物)

N-(吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄

基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

將 1.19 ml 三甲基鋁 (2 M 於甲苯中) 於氫氣下添加至 0.348 g (1.9 mmol) 7-胺基吡啶并 [1,2-a] 苯并咪唑 (Begunov 等人, Russian J. Org. Chem., 2004, (40), 11, 1694-1696) 於 70 ml 無水甲苯中之溶液中。在 0°C 下攪拌 15 分鐘後, 將該混合物升溫至 50°C 且持續攪拌 30 分鐘。隨後將該混合物冷卻至 0°C, 且添加 0.5 g (1.9 mmol) 於步驟 2.1 中獲得之 5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混合物回流 12 小時, 接著冷卻且添加至 20 ml 冰冷 1 N 鹽酸溶液中。將水相之 pH 值調整為 9。藉由過濾回收不溶物質且藉由製備層析 (溶離劑: 二氯甲烷-甲醇) 將其純化。使如此純化之產物自甲醇中重結晶。在減壓下乾燥後獲得 0.53 g 呈白色固體形式之預期產物。

熔點 (鹼): 261 至 262°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 5.9 (s, 2H); 7.01 (m, 6H); 7.55 (m, 6H); 8.2 (d, 2H); 9.0 (s, 1H)。

實例 10 (表 3 之 149 號化合物)

N-(吡啶并 [1,2-a] 苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

將 1.51 ml 三甲基鋁 (2 M 於甲苯中) 於氫氣下添加至 0.442 g (2.41 mmol) 7-胺基吡啶并 [1,2-a] 苯并咪唑 (Begunov 等人, Russian J. Org. Chem., 2004, (40), 11, 1694-1696) 於 70 ml 無水甲苯中之溶液中。在 0°C 下攪拌 15 分鐘後, 將該混合物升溫至 50°C 且持續攪拌 30 分鐘。隨後將該混合物冷卻

至 0°C，且添加 0.6 g (2.01 mmol) 於步驟 1.1 中獲得之 5-氟基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯。使該反應混合物回流 12 小時，接著冷卻且添加至 20 ml 冰冷 1 N 鹽酸溶液中。將水相之 pH 值調整為 9。將不溶物質濾出且藉由製備層析(溶離劑：二氯甲烷-甲醇)將其純化。使如此純化之產物自甲醇中重結晶。在減壓下乾燥後獲得 0.35 g 呈白色固體形式之預期產物。

熔點(鹼)：277 至 278°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 5.9 (s, 2H); 6.99 (m, 3H); 7.11 (dxt, 1H); 7.58 (m, 6H); 8.21 (m, 2H); 8.44 (d, 2H); 9.05 (d, 1H)。

#### 實例 11 (表 3 之 150 號化合物)

N-(嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

##### 11.1. 5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸

將由 50 ml 水中之 1.15 g (28.92 mmol) 氫氧化鈉丸製備的氫氧化鈉水溶液添加至 7.6 g (24.10 mmol) 5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯(在步驟 2.1 中獲得)於 240 ml 乙醇中之溶液中。將該混合物加熱 2 小時，且接著在減壓下濃縮。將所得固體溶解於 200 ml 水中。用 100 ml 乙醚將該溶液洗滌兩次，藉由連續添加少量濃鹽酸酸化，且接著用 200 ml 乙酸乙酯萃取。最終將有機相用 100 ml 水洗滌兩次且用 50 ml 飽和氯化鈉溶液洗滌一次，接著經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。在 50°C 下減壓乾燥後，獲得 6.4 g 呈固體

形式之預期產物，其將用於後續步驟中。

### 11.2. N-(嘓啶并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺(150號化合物)

將 140 mg(0.532 mmol)70%純 7-胺基嘓啶并[1,2-a]-苯并咪唑(VII-h)添加至於 20°C 下攪拌之 0.22 g(0.76 mmol)於步驟 11.1 中製備之化合物、146 mg(0.76 mmol)N-(3-二甲胺基-丙基)-N'-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(EDAC)及 103 mg(0.76 mmol)1-羥基苯并三唑(HOBT)於 5 ml DMF 中之溶液中。將該反應混合物在 20°C 下攪拌 48 小時，且接著倒入 50 ml 水中。隨後用 30 ml 乙酸乙酯將該混合物萃取三次。將所組合之有機相用 20 ml 水洗滌兩次，經硫酸鎂乾燥，且接著在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離將所得產物純化。由此分離出 90 mg 預期產物。

Mp=295 至 298°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 10.7 (s, 1H); 9.49 (d, 1H); 8.82 (d, 1H); 8.3 (m, 2H); 7.79 (d, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.17 (m, 2H); 7.05 (m, 1H); 6.82 (m, 2H); 5.93 (s, 2H)。

### 實例 12 (表 4 之 154 號化合物)

N-(2-甲氧基吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(1:1)

化合物 154 係根據與實例 11.2 中所述方法類似之方法自步驟 11.1 中製備之酸及 6-胺基-2-甲氧基-吡咯并[1,2-a]苯并

咪唑(VII-1)來製備。隨後將所得固體在熱條件下溶解於2.1 ml於異丙醇中之0.1 N鹽酸與1 ml甲醇之混合物中。在將介質冷卻後，藉由過濾回收沉澱，且在減壓下乾燥。由此分離出呈鹽酸鹽形式之預期產物。

Mp (HCl 1:1)=220至225°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 3.21 (d, 1H); 3.35 (s, 3H); 3.52 (dxd, 1H); 4.38 (m, 2H); 4.8 (m, 1H); 5.89 (s, 2H); 6.89 (m, 2H); 6.91-7.33 (m, 3H); 7.4-7.8 (m, 4H); 8.27 (s, 1H); 10.68 (s, 1H)。

#### 實例13 (表3之151號化合物)

N-(吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吲哚-2-甲醯胺鹽酸鹽(1:1)

化合物151係根據與實例12中所述方法類似之方法自步驟11.1中製備之酸及7-胺基吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑(VII-g)來製備。

Mp (HCl 1:1)=225至230°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 5.91 (s, 2H); 6.81-7.38 (m, 5H); 7.58 (m, 3H); 7.91 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.49 (m, 2H); 9.2 (d, 1H); 9.33 (s, 1H); 10.8 (s, 1H)。

#### 實例14 (表2之26號化合物)

N-(2,3-二氫-3-甲基咪唑并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吲哚-2-甲醯胺

化合物26係根據與實例1.2中所述方法類似之方法自步驟2.1中獲得之5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

及 6-胺基-2,3-二氫-1-甲基-咪唑并[1,2-a]苯并咪唑(VII-c) 來製備。

Mp=281至282°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 3.1 (s, 3H); 4.1-4.35 (m, 4H); 5.89 (s, 2H); 6.82 (m, 2H); 6.92-7.2 (m, 2H); 7.21-7.35 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.53 (m, 3H); 7.91 (s, 1H)。

#### 實例 15 (表 2 之 50 號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-[(喹啉-2-基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

15.1. 1-[(喹啉-2-基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯

在攪拌下將 0.14 g(0.871 mmol)(喹啉-2-基)甲醇、0.228 g(0.871 mmol)三苯膦及 0.151 g(0.871 mmol)偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)添加至 0.15 g(0.581 mmol)5-三氟甲基-1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(Nazare, M.等人, *Angewandte Chemie, International Ed.*, 2004, 43(34), 4526-4528)於 2 ml 無水四氫呋喃中之懸浮液中。在環境溫度下攪拌 20 小時後, 將該反應混合物在減壓下濃縮, 且藉由二氧化矽管柱層析, 使用二氯甲烷與庚烷之混合物進行溶離將所得產物純化。由此獲得 0.18 g 呈黃色油形式之預期產物。

15.2. N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-[(喹啉-2-基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺 (50 號化合物)

化合物 50 係根據與實例 5 中所述方法類似之方法自 0.18

g(0.45 mmol)於步驟15.1中獲得之化合物及0.094 g(0.541 mmol)6-氨基-2,3-二氫-1H-吡咯并-[1,2-a]苯并咪唑 (Freedman等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259)來製備。由此獲得0.22 g預期產物。

Mp=300至301°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.61 (q, 2H); 2.94 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 6.26 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.55-7.46 (m, 2H); 7.6 (s, 1H); 7.67 (dxt, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.95-7.81 (m, 2H); 8.27 (d, 1H); 8.73 (s, 2H); 10.65 (s, 1H)。

#### 實例16 (表2之25號化合物)

N-(1,2,3,4-四氫吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

16.1. N-(2-苄氧羰基-1,2,3,4-四氫-吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

該化合物係根據與實例11.2中所述類似之方法自實例11.1中所述之5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲酸及胺VII-f來製備。

16.2. N-(1,2,3,4-四氫吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺(25號化合物)

將1 g(1.69 mmol)前述步驟中製備之化合物及0.1 g 10%之炭上鈀於100 ml乙醇中之懸浮液在20°C、5.5巴氫氣下攪拌6小時。隨後將該懸浮液經由矽藻土緩衝劑過濾且在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用二氯甲烷與甲醇之混合物進行溶離將所得產物純化。將經純化產物溶解於

10 ml於異丙醇中之0.1 N鹽酸溶液中，將該溶液在減壓下濃縮且將所得固體自乙醚中濕磨以便有可能分離出0.48 g 預期產物。

Mp (1 HCl)=276至284°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 3.73 (t, 2H); 4.38 (t, 2H); 4.59 (s, 3H); 5.59 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.02 (txd, 1H); 7.15 (txd, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.58 (m, 3H); 8.1 (s, 1H); 9.97 (s, 1H); 10.45 (s, 1H)。

#### 實例 17 (表 2 之 81 號化合物)

N-(3-甲基-1,2,3,4-四氫吡嗪并[1,2-a]-苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吲哚-2-甲醯胺

化合物 81 係根據與實例 6 中所述類似之方法自步驟 2.1 中獲得之 5-氟基-1-(3-氟基苄基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯及 7-胺基-3-甲基-1,2,3,4-四氫吡嗪并[1,2-a]-苯并咪唑(VII-e)來製備。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 2.45 (s, 3H); 2.89 (t, 2H); 3.74 (s, 2H); 4.1 (t, 2H); 5.9 (s, 2H); 6.81-7.6 (m, 10H); 7.97 (d, 1H); 10.46 (s, 1H)。

#### 實例 18 (表 2 之 84 號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-(2-苄氧基乙基)-1H-吲哚-2-甲醯胺

18.1. 5-氟基-1-(2-苄氧基乙基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

將 94 μl(0.657 mmol)2-苄氧基乙醇及 50.4 mg(0.438 mmol)(氟基亞甲基)三甲基磷烷(Tet. Lett., 1996, 37, 2459-

2462)添加至於20°C下攪拌之68 mg(0.329 mmol)5-氟基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯於2 ml甲苯中之溶液中。將該反應混合物在110°C下加熱12小時，且接著在減壓下濃縮，溶解於20 ml乙醚中，經由矽藻土緩衝劑過濾且在減壓下濃縮。藉由製備HPLC，使用水、乙腈及三氟乙酸之混合物進行溶離將所得殘餘物純化。由此分離出99 mg黃色油。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 1.3 (t, 3H); 3.72 (t, 2H); 4.28 (q, 2H); 4.38 (s, 2H); 4.81 (t, 2H); 7.28-7.07 (m, 7H); 7.45 (dxd, 1H); 7.68 (dxd, 1H)。

18.2. N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-(2-苄氧基乙基)-1H-吲哚-2-甲醯胺(84號化合物)

化合物84係根據與實例6中所述類似之方法自前述步驟中獲得之5-氟基-1-(2-苄氧基乙基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯及6-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑(Freedman等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259)來製備。

Mp=186至187°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.63 (m, 2H); 2.93 (m, 2H); 3.75 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.39 (s, 2H); 4.81 (m, 2H); 7.01-7.19 (m, 6H); 7.25 (s, 1H); 7.31-7.62 (m, 3H); 7.62 (dxd, 1H); 7.97 (m, 1H); 10.23 (s, 1H)。

實例19 (表2之82號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-{2-[(5-甲基吡啶-2-基)氧基]乙基}-1H-吲哚-2-甲醯胺

19.1. 2-[(5-甲基吡啶-2-基)氧基]乙醇

將 0.291 ml (4.12 mmol) 2-溴乙醇、0.3 g (2.75 mmol) 2-羥基-5-甲基吡啶及 0.85 g (6.18 mmol) 碳酸鉀於 3 ml 二甲基甲醯胺中之懸浮液在回流下劇烈攪拌 12 小時。隨後將該混合物用 100 ml 水稀釋且用 100 ml 二氯甲烷萃取。用 50 ml 水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮且接著在二氧化矽柱上層析，使用己烷與乙酸乙酯之混合物進行溶離。由此分離出預期產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.2 (s, 3H); 3.66-3.71 (m, 2H); 4.22 (t, 2H); 4.77 (t, 1H); 6.71 (d, 1H); 7.51 (dxd, 1H); 7.95 (dxd, 1H)。

#### 19.2. 5-氟基-1-{2-[(5-甲基吡啶-2-基)氧基]乙基}-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

以與實例 18.1 中描述之方法類似之方式，自 5-氟基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯及前述步驟中製備之 2-(5-甲基吡啶-2-基氧基)乙醇來製備 5-氟基-1-{2-[(5-甲基吡啶-2-基)氧基]乙基}-1H-吡啶-2-甲酸乙酯中間體。

#### 19.3. N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-{2-[(5-甲基吡啶-2-基)氧基]乙基}-1H-吡啶-2-甲醯胺 (82 號化合物)

化合物 82 係根據與實例 6 中所描述之方法類似的方法，自前述步驟中獲得之化合物與 6-氨基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑 (Freedman 等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259) 來製備。

Mp=209 至 210°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 2.11 (s, 3H); 2.61 (m, 2H); 2.91 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 4.49 (m, 2H); 4.91 (m, 2H); 6.41 (d, 1H); 7.11 (dxt, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.32-7.56 (m, 4H); 7.62 (dxd, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 10.29 (s, 1H)。

### 實例 20 (表 2 之 83 號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-[2-{\[(5-三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-乙基]-1H-吡啶-2-甲醯胺

#### 20.1. 2-[(5-三氟甲基)吡啶-2-基氧基]乙醇

該化合物係根據與實例 19.1 中所述類似之方法，自 2-溴乙醇及 2-羥基-5-(三氟甲基)吡啶來製備。

#### 20.2. 5-氟基-1-[2-{\[(5-三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

該中間體係以與實例 18.1 中所述方法類似之方式，自 5-氟基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯及前述步驟中製備之 2-[(5-三氟甲基)吡啶-2-基氧基]乙醇來製備。

#### 20.3. N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-5-氟基-1-[2-{\[(5-三氟甲基)吡啶-2-基]-氧基}-乙基]-1H-吡啶-2-甲醯胺(83 號化合物)

化合物 83 係根據與實例 6 中所述類似之方法，自前述步驟中獲得之 5-氟基-1-[2-{\[(5-三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯及 6-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑(Freedman 等人, J. Het. Chem., 1966, 3,

(3), 257-259)來製備。

$[MH]^+ = 524$

$^1H$  NMR (DMSO  $D_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.61 (m, 2H); 2.89 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.59 (m, 2H); 4.98 (m, 2H); 6.69 (d, 1H); 7.11 (dxt, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.3-7.52 (m, 3H); 7.63 (dxd, 1H); 7.84 (dxd, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 10.28 (s, 1H)。

### 實例 21 (表 2 之 127 號化合物)

N-(3,4-二氫-1H-噁嗪并[1,4][4,3-a]苯并咪唑-7-基)-1-苄基-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

#### 21.1. 2-胺基-3-碘基-5-氟吡啶

將 5 g(44.6 mmol)2-胺基-5-氟吡啶、13.9 g(44.6 mmol)硫酸銀及 400 ml 乙醇引入裝配有電磁攪拌器之 500 ml 雙頸燒瓶中。隨後以小份添加 11.31 g(44.6 mmol)粉末狀碘。在環境溫度下持續攪拌 24 小時。藉由過濾移除不溶物質，且用乙醇洗滌，且將濾液在減壓下濃縮。接著將由此所得之殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 ml)與碳酸鈉溶液(200 ml)之混合物中。在分離後，使用 25% 硫代硫酸鈉水溶液且接著用飽和氯化鈉水溶液連續洗滌有機相，且接著經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由二氧化矽管柱層析，使用正庚烷與乙酸乙酯之混合物進行溶離將所得固體純化。獲得 2.67 g(11.22 mmol)預期產物。

$^1H$  NMR (DMSO  $D_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 7.95 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 5.9 (s,  $NH_2$ )。

## 21.2. 5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸

將0.5 g(2.10 mmol)步驟5.1中獲得之2-胺基-3-碘基-5-氟吡啶、0.55 g(6.3 mmol)丙酮酸、0.71 g(6.3 mmol)1,4-二氮二環[2.2.2]-辛烷(DABCO)及15 ml無水二甲基甲醯胺引入裝配有電磁攪拌器之25 ml密封管中，且使其經受氫氣之噴射。在若干分鐘後，添加0.05 g(0.22 mmol)乙酸鈣。將該反應混合物持續攪拌且經受氫氣之噴射20分鐘，接著快速密封且升溫至100°C，歷時2小時30分鐘。將經冷卻溶液在減壓下濃縮。使用乙酸乙酯(100 ml)及水(75 ml)將殘餘物大體上溶解。用水洗滌有機相，且接著用50 ml 2 N氫氧化鈉水溶液萃取兩次。將鹼性水相組合，冷卻至0°C，且接著藉由添加鹽酸(pH值為3)而酸化。使用乙酸乙酯(4×50 ml)萃取介質，且將所組合之有機相經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。獲得0.158 g(0.88 mmol)呈黃色粉末形式之預期產物。

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

## 21.3. 5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯

將0.2 g(1.11 mmol)步驟21.2中獲得之酸及10 ml乙醇引入裝配有電磁攪拌器之100 ml圓底燒瓶中。將1 ml濃硫酸添加至該反應混合物中，隨後使該反應混合物回流18小時。將經冷卻溶液在減壓下濃縮至乾燥。使用乙酸乙酯(50 ml)溶解殘餘物，且使用常規氫氧化鈉水溶液(2×10 ml)、水(10 ml)且接著使用飽和氯化鈉水溶液連續洗

滌產物。將有機相經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。分離出0.21 g預期產物。

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

#### 21.4. 1-苄基-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-2-甲酸乙酯

該1-苄基-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-2-甲酸乙酯係根據與實例4.1中所述類似之方法，自苄醇及前述步驟中製備之5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-2-甲酸乙酯來製備。

Mp=74至75°C。

#### 21.5. N-(3,4-二氫-1H-噁嗪并[1,4][4,3-a]-苯并咪唑-7-基)-1-苄基-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-2-甲醯胺(127號化合物)

127號化合物係根據與實例4.2中所述類似之方法，自前述步驟中所述之1-苄基-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯及7-胺基嗎啉並[4,3-a]苯并咪唑(Mullock, E.B., J. Chem. Soc. Section C, 1970, (6), 829-833)來製備。

Mp=231至232°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 4.15 (m, 4H); 4.91 (s, 2H); 5.9 (s, 2H); 7.02-7.26 (m, 5H); 7.35 (s, 1H); 7.5 (m, 2H); 8.01 (s, 1H); 8.12 (dxd, 1H); 8.46 (m, 1H); 10.44 (s, 1H)。

#### 實例22 (表2之128號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-苄基-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

128號化合物係根據與實例4.2中所述類似之方法，自實例21.4中所述之1-苄基-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯及6-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑(Freedman等人，J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259)來製備。

Mp=259至260°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.59 (m, 2H); 2.89 (t, 2H); 4.05 (t, 2H); 5.89 (s, 2H); 7.01-7.24 (m, 5H); 7.35 (m, 2H); 7.45 (dxd, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.1 (dxd, 1H); 8.41 (m, 1H); 10.41 (s, 1H)。

### 實例23 (表2之129號化合物)

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺

#### 23.1. 3-胺基-2-碘基-6-(三氟甲基)吡啶

將1.56 g(6.17 mmol)碘逐份添加至於20°C、氬氣下攪拌之1 g(6.17 mmol)3-胺基-6-(三氟甲基)吡啶及1.25 g(6.17 mmol)硫酸銀於40 ml乙醇中之混合物中。持續攪拌18小時。藉由過濾將不溶物質移除，且使用乙醇洗滌，將濾液在減壓下濃縮，且將殘餘物溶解於100 ml二氯甲烷中。使用20 ml 5%氫氧化鈉水溶液、40 ml水及20 ml飽和氯化鈉水溶液連續洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，且接著藉由二氧化矽管柱層析(溶離劑：庚烷/乙酸乙酯)將其純化。由此分離出1.17 g預期產物，該產物將用於後續合成中。

## 23.2. 5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸

將 0.5 g (1.74 mmol) 步驟 23.1 中獲得之 3-胺基-2-碘基-6-(三氟甲基)吡啶、0.45 g (5.21 mmol) 丙酮酸、0.51 ml (5.21 mmol) 1,4-二氮二環[2.2.2]辛烷及 10 ml 無水二甲基甲醯胺於氫氣下引入密封管中。將溶液脫氣若干分鐘，且接著添加 0.19 g (0.87 mmol) 乙酸鈣，將該管密封且使整個混合物在 130°C 下回流 4 小時。隨後將經冷卻溶液在減壓下濃縮，且使用 100 ml 乙酸乙酯溶解殘餘物。用 50 ml 2 N 氫氧化鈉水溶液將有機相連續萃取兩次。將鹼性水相組合，冷卻至 0°C，藉由添加鹽酸而酸化，且接著用 50 ml 乙酸乙酯萃取 4 次。將該等有機相組合，使用 20 ml 飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且接著在減壓下濃縮。獲得 0.22 g 產物，該產物用於後續步驟中。

## 23.3. 5-(三氟甲基)吡咯并[3,2-b]-吡啶-2-甲酸乙酯

將 1 ml (18.71 mmol) 濃硫酸添加至 0.2 g (0.87 mmol) 步驟 23.2 中獲得之 5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸於 10 ml 乙醇中之溶液中。將該溶液在回流下攪拌 20 小時，接著冷卻且在減壓下濃縮。隨後用 50 ml 二氯甲烷溶解所得殘餘物，且接著將其使用 20 ml 飽和碳酸氫鈉水溶液、40 ml 水及 20 ml 飽和氯化鈉水溶液連續洗滌，經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮。獲得 0.19 g 產物，該產物用於後續步驟中。

## 23.4. 1-苄基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]-吡啶-2-甲酸乙酯

1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶-2-甲酸乙酯

係根據與實例 4.1 中所述類似之方法，自苜醇及前述步驟中製備之化合物來製備。

23.5. N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-苜基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]-吡啶-2-甲醯胺(129號化合物)

129號化合物係根據與實例 4.2 中所述類似之方法，自前述步驟中所述之 1-苜基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯及 6-氨基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑(Freedman 等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259)來製備。

Mp=251 至 252°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.61 (m, 2H); 2.91 (t, 2H); 4.09 (t, 2H); 5.92 (s, 2H); 7.05-7.29 (m, 5H); 7.31-7.5 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.29 (d, 1H); 10.51 (s, 1H)。

**實例 24 (表 2 之 130 號化合物)**

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-2-甲醯胺

24.1. 1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯

將 9.18 g(36.02 mmol)1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶以 15 分鐘添加至於 20°C 下攪拌之 5 g(24.02 mmol)5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(實例 21.3)、3.97 g(36.02 mmol)(吡啶-4-基)甲醇及 7.5 g(36.02 mmol)第三丁基磷於 150 ml 甲苯

中之溶液中。將該反應混合物在20°C下攪拌16小時，經由矽藻土緩衝劑過濾，在減壓下濃縮，且接著溶解於100 ml 二氯甲烷中。將有機溶液使用50 ml 5%碳酸鉀水溶液洗滌兩次且接著使用50 ml水洗滌一次，接著經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將所得產物於二氧化矽管柱上層析，使用庚烷與乙酸乙酯之混合物進行溶離。由此分離出4.5 g預期酯。

Mp=120至121°C。

24.2. N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-氟基-1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺 (130號化合物)

130號化合物係根據與實例1.2中所述類似之方法，自前述步驟中所述之1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-2-甲酸乙酯及6-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑(Freedman等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259)來製備。

Mp=283至285°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.62 (m, 2H); 2.92 (t, 2H); 4.09 (t, 2H); 5.93 (s, 2H); 7.01 (d, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.49 (m, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.45 (m, 3H); 10.42 (s, 1H)。

**實例25 (表2之131號化合物)**

N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡咯并-[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺

25.1. 1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯

根據與實例 24.1 中所述類似之方法，使用 5 g (18.4 mmol) 5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯 (實例 23.3) 及 3.04 g (27.6 mmol) (吡啶-4-基) 甲醇，分離出 4.2 g 預期化合物。

Mp=130 至 131°C

25.2. N-(2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-[(吡啶-4-基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺 (131 號化合物)

根據與實例 24.2 中所述類似之方法，使用 0.3 g (0.86 mmol) 前述步驟中所獲之化合物及 0.178 g (1.03 mmol) 6-胺基-2,3-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑 (Freedman 等人, J. Het. Chem., 1966, 3, (3), 257-259)，分離出 0.25 g 呈白色固體形式之預期化合物。

Mp=270 至 271°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 2.61 (m, 2H); 2.92 (t, 2H); 4.09 (t, 2H); 5.99 (s, 2H); 7.01 (d, 2H); 7.43 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.43 (d, 2H); 10.51 (s, 1H)。

**實例 26 (表 2 之 132 號化合物)**

N-(4-甲基-1,2,3,4-四氫嘧啶并[1,2-a]-苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺鹽酸鹽 (1:1)

化合物 132 係根據與實例 11.2 中所述類似之方法，自

0.312 g(1.09 mmol)5-氟基-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-甲酸及 0.22 g(1.09 mmol)7-胺基-4-甲基-1,2,3,4-四氫嘧啶并[1,2-a]苯并咪唑(VII-m)來製備。分離出0.41 g呈淺黃色固體形式之預期產物。將該化合物溶解於50 ml於異丙醇中之0.1 N 鹽酸溶液中。將所得溶液在減壓下濃縮，且由此分離出呈鹽酸鹽形式之化合物139。

Mp (HCl 1:1)=343至349°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) :

#### 實例 27 (表 2 之 24 號化合物)

N-(3,4-二氫-1H-噁嗪并[1,4][4,3-a]苯并咪唑-7-基)-1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醯胺

化合物 24 係根據與實例 4.2 中所述類似之方法，藉由實例 4.1 中所述之 1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯與 7-胺基噁嗪并[1,4][4,3-a]苯并咪唑(Mullock, E.B., J. Chem. Soc. Section C, 1970, (6), 829-833)之間的反應來製備。

Mp=236至237°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 4.12 (m, 4H); 4.91 (s, 2H); 5.95 (s, 2H); 7.02-7.28 (m, 5H); 7.5 (m, 3H); 8.01 (d, 1H); 8.68 (d, 1H); 8.78 (d, 1H); 10.55 (s, 1H)。

#### 實例 28 (表 2 之 15 號化合物)

N-(3,4-二氫-1H-噁嗪并[1,4][4,3-a]苯并咪唑-7-基)-5-氟基-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-甲醯胺

化合物 15 係根據與實例 6 中所述類似之方法，藉由步驟

2.1中獲得之5-氟基-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯與7-胺基-噁嗪并[1,4][4,3-a]苯并咪唑(Mullock, E.B., J. Chem. Soc. Section C, 1970, (6), 829-833)之間的反應來製備。

Mp=216至217°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 4.15 (m, 4H); 4.91 (s, 2H); 5.85 (s, 2H); 6.82-7.61 (m, 10H); 8 (s, 1H); 10.39 (s, 1H)。

#### 實例 29 (表 2 之 133 號化合物)

N-[2,3-二氫-3-(第三丁氧基羰基)咪唑并[1,2-a]-苯并咪唑-6-基]-1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺

化合物 133 係根據實例 11 中所述之方法，自 6-胺基-2,3-二氫-1-第三丁氧基羰基咪唑并[1,2-a]苯并咪唑(VII-d)及 1-苄基-5-三氟甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(23.4)來製備。

Mp=169至174°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 1.51 (s, 9H); 4.27 (m, 4H); 5.94 (s, 2H); 7.09-7.31 (m, 6H); 7.42 (dxd, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.29 (d, 1H); 10.52 (s, 1H)。

#### 實例 30 (表 2 之 137 號化合物)

N-(2,3-二氫咪唑并[1,2-a]苯并咪唑-6-基)-1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲醯胺

將 0.18 g(0.31 mmol)之化合物 133(實例 29)於 10 ml 於乙醚中之 2 M 鹽酸中之溶液在 20°C 下攪拌 16 小時。在該時段

後，藉由濾出黃色沉澱來分離出預期產物 137，將其在減壓下乾燥。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 4.3 (m, 4H); 5.98 (s, 2H); 7.11 (m, 1H); 7.25 (m, 3H); 7.41 (d, 1H); 7.59 (dxd, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.89 (s, 1H); 8.35 (d, 1H); 9.39 (s, 1H); 10.82 (s, 1H); 13.35 (s, 1H)。

下列表 2、表 3 及表 4 說明根據本發明之化合物之某些實例的化學結構及物理性質。

在該等表中：

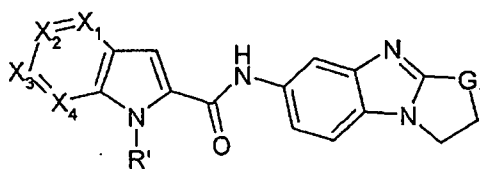
"G1" 行表示自左至右讀之一原子或一組原子；

"Mp( $^{\circ}\text{C}$ ) 或 [MH] $^{+}$ " 行提供以攝氏度 ( $^{\circ}\text{C}$ ) 為單位之熔點或在化學離子化後藉由質譜獲得之峰值；

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

"CH $_3$ " 對應於甲基，"CF $_3$ " 對應於三氟甲基，"Et" 對應於乙基，"t-Bu" 對應於第三丁基，"i-Pr" 對應於異丙基，且 "苄基" 對應於苯甲基。

表 2



編號	X <sub>1</sub> ,X <sub>2</sub> ,X <sub>3</sub> ,X <sub>4</sub>	R'	G <sub>1</sub>	鹽/鹼	Mp(°C)或 [MH] <sup>+</sup>
1.	CH, C-F, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-	292-293
2.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-	286-287
3.	CH, CH, CH, N	苄基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-	233-235
4.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	苄基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-	241-243
5.	CH, C-F, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	266-267
6.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	CH <sub>2</sub>	-	256-257
7.	CH, CH, CH, N	苄基	CH <sub>2</sub>	-	251-252
8.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	苄基	CH <sub>2</sub>	-	268-270
9.	CH, C-F, CH, CH	2-(吡啶-3-基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	251-252
10.	CH, C-F, CH, CH	H	CH <sub>2</sub>	-	350-352
11.	CH, C-F, CH, CH	4,6-二甲基吡啶-2-基	CH <sub>2</sub>	-	254-255
12.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	NH	-	[MH] <sup>+</sup> = 444
13.	CH, C-F, CH, CH	甲基	CH <sub>2</sub>	-	269-270
14.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	H	CH <sub>2</sub>	-	380-385
15.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	CH <sub>2</sub> O	-	216-217
16.	CH, C-F, CH, CH	(噻唑-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	248-249
17.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	CHOH	-	260-263
18.	CH, C-F, CH, CH	(3-甲基吡啶-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	247-248
19.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	S	-	246-247
20.	CH, C-F, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub> O	-	283-284
21.	CH, C-F, CH, CH	(5-甲基吡啶-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	257-260
22.	CH, C-F, CH, CH	(6-甲基吡啶-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	277-279
23.	CH, C-F, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	236-241
24.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	苄基	CH <sub>2</sub> O	-	236-237
25.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	CH <sub>2</sub> NH	HCl 1:1	276-284
26.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	NCH <sub>3</sub>	-	281-282
27.	CH, C-tBu, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	273-274
28.	C-OCH <sub>3</sub> -CH, CH, C-CH <sub>3</sub>	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	304-305
29.	CH, CH, C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	282-283
30.	CH, CH, C-CF <sub>3</sub> , CHN	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	284-285

編號	X <sub>1</sub> ,X <sub>2</sub> ,X <sub>3</sub> ,X <sub>4</sub>	R'	G <sub>1</sub>	鹽/鹼	Mp(°C)或 [MH] <sup>+</sup>
31.	C-Br, CH, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	304-305
32.	CH, CH, C-tBu-CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	241-242
33.	CH, CCl, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 442
34.	C-CH <sub>3</sub> , CH, C-CH <sub>3</sub> , CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	291-292
35.	CH, CH, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	290-291
36.	C-CH <sub>3</sub> , CH, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	310-311
37.	CH, CH, C-SCH <sub>3</sub> ,CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	263-264
38.	CH, CH, C-iPr, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	262-263
39.	CH, CH, C-Et, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	255-256
40.	CH, CH, CBr, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	298-299
41.	CH, C-NO <sub>2</sub> , CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 453
42.	C-CH <sub>3</sub> , CH, CH, C-CH <sub>3</sub>	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	308-309
43.	CH, C-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 486
44.	C-F, CH, CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	275-276
45.	CH, CH, C-OiPr, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	257-258
46.	CH, CH, C-CH <sub>3</sub> ,CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	302-303
47.	C-CH <sub>3</sub> , CH, C-O CH <sub>3</sub> , C-CH <sub>3</sub> ,	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	311-312
48.	CH, CH, C-iPr	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	210-211
49.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(3-氟基苄基)	CH <sub>2</sub>	-	253-254
50.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(喹啉-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	300-301
51.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(喹啉-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 528
52.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(5-三氟甲基咪喃-2-基) 甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 534
53.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	3-(二甲基胺基)苄基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 519
54.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(吡啶-3-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 4477
55.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(吡啶-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 477
56.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(6-甲基吡啶-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 491

編號	X <sub>1</sub> ,X <sub>2</sub> ,X <sub>3</sub> ,X <sub>4</sub>	R'	G <sub>1</sub>	鹽/鹼	Mp(°C)或 [MH] <sup>+</sup>
57.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(2-甲基吡啶-3-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 491
58.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(2-甲基吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	275-276
59.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(6-三氟甲基吡啶-3-基) 甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 545
60.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(吡嗪-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 478
61.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(5-甲基吡嗪-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	316-317
62.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(噻唑-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 483
63.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(苯并噻唑-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	307-308
64.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	[2-(嗎啶-1-基)- 吡啶-3-基]甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 562
65.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	2-(二乙基胺基羰基) 甲基	CH <sub>2</sub>	-	276-277
66.	CH, C-F, CH, CH	3-(二甲基胺基)苄基	CH <sub>2</sub>	-	292-293
67.	CH, C-F, CH, CH	2-氟基苄基	CH <sub>2</sub>	-	250-251
68.	CH, C-F, CH, CH	4-氟基苄基	CH <sub>2</sub>	-	218-219
69.	CH, C-F, CH, CH	4-(咪唑-1-基)苄基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 491
70.	CH, C-F, CH, CH	苄基	CH <sub>2</sub>	-	232-233
71.	CH, C-F, CH, CH	(6-三氟甲基吡啶-3-基) 甲基	CH <sub>2</sub>	-	251-252
72.	CH, C-F, CH, CH	(2-甲基吡啶-3-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	291-292
73.	CH, C-F, CH, CH	(吡啶-2-基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	180-181
74.	CH, C-F, CH, CH	(吡啶-4-基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 440
75.	CH, C-F, CH, CH	(吡啶-3-基)丙基	CH <sub>2</sub>	-	208-209
76.	CH, C-F, CH, CH	(吡啶-4-基)丙基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 454
77.	CH, C-F, CH, CH	(吡啶-2-基)丙基	CH <sub>2</sub>	-	170-171
78.	CH, C-F, CH, CH	(6-甲基吡啶-2-基)丙基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 468
79.	CH, C-F, CH, CH	[2-(4-甲基苯硫基)- 吡啶-3-基]甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 548
80.	CH, C-F, CH, CH	(喹啉-3-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 476

編號	X <sub>1</sub> ,X <sub>2</sub> ,X <sub>3</sub> ,X <sub>4</sub>	R'	G <sub>1</sub>	鹽/鹼	Mp(°C)或 [MH] <sup>+</sup>
81.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 472
82.	CH, C-F, CH, CH	2-[5-甲基吡啶-2-基氧基]乙基	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )	-	209-210
83.	CH, C-F, CH, CH	2-[(5-三氟甲基)-吡啶-2-基氧基]乙基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 524
84.	CH, C-F, CH, CH	2-(苄氧基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	186-187
85.	CH, CH, CH, N	3-甲氧基苄基	CH <sub>2</sub>	-	407-408
86.	CH, CH, CH, N	2-氟基苄基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 426
87.	CH, CH, CH, N	4-氟基苄基	CH <sub>2</sub>	-	350-351
88.	CH, CH, CH, N	3-氟基苄基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 442
89.	CH, CH, CH, N	3-甲基苄基	CH <sub>2</sub>	-	211-212
90.	CH, CH, CH, N	(萘-1-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 458
91.	CH, CH, CH, N	2-(3-三氟甲基-苄基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	281-282
92.	CH, CH, CH, N	2-(2-三氟甲基-苄基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	230-231
93.	CH, CH, CH, N	2-(3-氟基苄基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 440
94.	CH, CH, CH, N	2-(4-氟基苄基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	233-234
95.	CH, CH, CH, N	3-苄基丙基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 436
96.	CH, CH, CH, N	(吡啶-3-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 409
97.	CH, CH, CH, N	(4-甲基-2-苄基嘧啶-5-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 500
98.	CH, CH, CH, N	(吡啶-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	265-266
99.	CH, CH, CH, N	(6-甲基吡啶-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	262-263
100.	CH, CH, CH, N	(2-甲基吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	263-264
101.	CH, CH, CH, N	(2-甲基吡啶-3-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 423
102.	CH, CH, CH, N	(6-三氟甲基吡啶-3-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 477

編號	X <sub>1</sub> ,X <sub>2</sub> ,X <sub>3</sub> ,X <sub>4</sub>	R'	G <sub>1</sub>	鹽/鹼	Mp(°C)或 [MH] <sup>+</sup>
103.	CH, CH, CH, N	[6-(吡咯啉-1-基) 吡啶-3-基]甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 478
104.	CH, CH, CH, N	[6-(N-二乙基胺基) 吡啶-3-基]甲基	CH <sub>2</sub>	-	227-228
105.	CH, CH, CH, N	[2-(吡咯啉-1-基) 吡啶-3-基]甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 478
106.	CH, CH, CH, N	[6-(嗎啉-1-基) 吡啶-3-基]甲基	CH <sub>2</sub>	-	252-253
107.	CH, CH, CH, N	2-(吡啶-2-基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 423
108.	CH, CH, CH, N	2-(吡啶-3-基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	408-409
109.	CH, CH, CH, N	2-(吡啶-4-基)乙基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 423
110.	CH, CH, CH, N	3-(吡啶-4-基)丙基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 437
111.	CH, CH, CH, N	3-(吡啶-3-基)丙基	CH <sub>2</sub>	-	217-218
112.	CH, CH, CH, N	3-(6-甲基吡啶-2-基) 丙基	CH <sub>2</sub>	-	182-183
113.	CH, CH, CH, N	(喹啉-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	254-255
114.	CH, CH, CH, N	(喹啉-3-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	275-276
115.	CH, CH, CH, N	(喹啉-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 459
116.	CH, CH, CH, N	(3,5-二甲基-4-甲氧基 吡啶-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	275-276
117.	CH, CH, CH, N	(喹啉-6-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	286-287
118.	CH, CH, CH, N	3-(N-二甲基胺基)苄基	CH <sub>2</sub>	-	155-156
119.	CH, CH, CH, N	(喹啉-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	287-288
120.	CH, CH, CH, N	[2-(4-甲基苯磺基) 吡啶-3-基]甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 531
121.	CH, CH, CH, N	(吡嗪-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 410
122.	CH, CH, CH, N	(5-甲基吡嗪-2-基) 甲 基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 424
123.	CH, CH, CH, N	(苯并噻唑-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 465
124.	CH, CH, CH, N	(噻唑-2-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 415

編號	X <sub>1</sub> ,X <sub>2</sub> ,X <sub>3</sub> ,X <sub>4</sub>	R'	G <sub>1</sub>	鹽/鹼	Mp(°C)或 [MH] <sup>+</sup>
125.	CH, CH, CH, N	2-(二乙基胺基羰基) 甲基	CH <sub>2</sub>	-	271-272
126.	CH, CH, CH, N	(5-三氟甲基咪喃-2-基) 甲基	CH <sub>2</sub>	-	[MH] <sup>+</sup> 466
127.	CH, C-F, CH, N	苄基	CH <sub>2</sub> O	-	231-232
128.	CH, C-F, CH, N	苄基	CH <sub>2</sub>	-	259-260
129.	N, C-CF <sub>3</sub> , CH, CH	苄基	CH <sub>2</sub>	-	251-252
130.	CH, C-F, CH, N	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	283-285
131.	N, C-CF <sub>3</sub> , CH, CH	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	270-271
132.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	N(CH <sub>3</sub> ) CH <sub>2</sub>	CHI (1:1)	343-349
133.	N, C-CF <sub>3</sub> , CH, CH	苄基	NC(O)OtBu	-	169-174
134.	CH, C-F, CH, N	苄基	NC(O)OtBu	-	160-164
135.	CH, C-F, CH, N	(吡啶-4-基)甲基	NC(O)OtBu	-	303-308
136.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	NC(O)OtBu	-	[MH] <sup>+</sup> 544
137.	N, C-CF <sub>3</sub> , CH, CH	苄基	NH	CHI (2:1)	[MH] <sup>+</sup> 477
138.	CH, C-F, CH, N	苄基	NH	CHI (1:1)	[MH] <sup>+</sup> 427
139.	CH, C-F, CH, N	(吡啶-4-基)甲基	NH	-	[MH] <sup>+</sup> 428
140.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	苄基	N(Me)	CHI (1:1)	337-339
141.	CH, C-F, CH, N	苄基	N(Me)	CHI (1:1)	330-333
142.	CH, C-F, CH, N	(吡啶-4-基)甲基	N(Me)	CHI (3:2)	318-320
143.	CH, C-F, CH, CH	3-氟基苄基	N(Me) (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CHI (1:1)	325-331
144.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	苄基	NH	CHI (1:1)	[MH] <sup>+</sup> 477
145.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	-	278-279
146.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub> O	-	299-300
147.	CH, C-CF <sub>3</sub> , CH, N	苄基	NC(O)OtBu	-	[MH] <sup>+</sup> 577

來自該表之某些實例之NMR資料在下文中以實例說明。

9號化合物之NMR： $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.68 (m, 2H); 2.98 (t, 2H); 3.04 (t, 2H); 4.11 (t, 2H); 4.82 (t, 2H); 7.1 (dxt, 1H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.49 (m, 5H); 8 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.32 (d, 1H); 10.11 (s, 1H)。

10號化合物之NMR： $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.61 (m, 2H); 2.92 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 7.05 (dxt, 1H); 7.41 (m, 5H); 8.03 (s, 1H); 10.19 (s, 1H); 11.8 (s, 1H)。

11號化合物之NMR： $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.32 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.61 (m, 2H); 2.8 (t, 2H); 4.06 (t, 2H); 7.11 (m, 3H); 7.41 (m, 5H); 7.89 (s, 1H); 10.4 (s, 1H);

12號化合物之NMR： $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 4.27 (m, 4H); 5.88 (s, 2H); 6.89 (m, 2H); 7.02 (txd, 1H); 7.14 (txd, 1H); 7.31 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.59 (m, 3H); 7.99 (s, 1H); 9.39 (s, 1H); 10.61 (s, 1H);

13號化合物之NMR： $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.61 (m, 2H); 2.91 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.1 (t, 2H); 7.11 (dxt, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.48 (m, 4H); 8.1 (s, 1H); 10.25 (s, 1H);

14號化合物之NMR： $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.61 (m, 2H); 2.90 (t, 2H); 4.08 (t, 2H); 7.4 (m, 3H); 8.01 (s, 1H); 8.6 (d, 2H); 10.3 (s, 1H); 12.78 (s, 1H);

17號化合物之NMR： $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2.39 (m, 1H); 2.89 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 5.07 (m, 1H); 5.85 (s, 2H); 6.8 (m, 2H); 6.97-7.32 (m, 3H); 7.34-7.6

(m, 5H); 8.02 (s, 1H)。

18號化合物之NMR：<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 2.4 (s, 3H); 2.59 (m, 2H); 2.9 (t, 2H); 4.05 (t, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.92-7.11 (m, 2H); 7.27-7.58 (m, 6H); 7.89 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 10.09 (s, 1H)。

49號化合物之NMR：<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 2.66 (m, 2H); 2.95 (dxd, 2H); 4.11 (dxd, 2H); 6 (s, 2H); 6.93 (m, 2H); 7.05 (dxt, 1H); 7.3-7.5 (m, 3H); 7.59 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.71 (d, 1H); 8.81 (d, 1H); 10.55 (s, 1H)。

136號化合物之NMR：<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 1.51 (s, 9H); 4.27 (m, 4H); 5.92 (s, 2H); 7.09-7.3 (m, 6H); 7.41 (dxd, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.79 (s, 1H); 10.45 (s, 1H)。

138號化合物之NMR：<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 4.3 (m, 4H); 5.92 (s, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.21 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.17 (dxd, 1H); 8.49 (s, 1H); 9.3 (s, 1H); 10.62 (s, 1H)。

139號化合物之NMR：<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 4.03 (m, 4H); 5.92 (s, 2H); 6.92 (s, 1H); 7.05 (m, 3H); 7.23 (d, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 8.19 (dxd, 1H); 8.41 (d, 3H); 10.32 (s, 1H)。

143號化合物之NMR：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) : 2.25 (m, 4H); 3.41 (s, 3H); 3.49 (m, 2H); 4.24 (m, 2H); 6.15 (s, 2H); 7.01-7.37 (m, 6H); 7.41-7.65 (m, 3H); 7.79 (m, 2H);

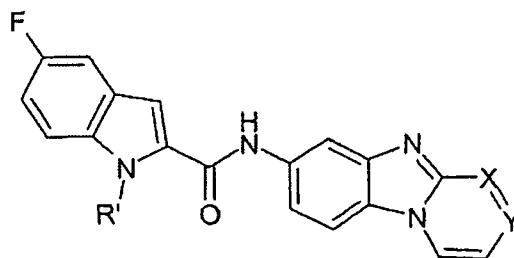
8.25 (s, 1H)。

144號化合物之NMR：<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) :  
4.29 (m, 4H); 5.98 (s, 2H); 7.11 (m, 2H); 7.25 (m, 3H); 7.4  
(d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.71 (s,  
1H); 8.8 (s, 1H); 9.26 (s, 1H); 10.74 (s, 1H)。

145號化合物之NMR：<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) :  
2.61 (m, 2H); 2.92 (t, 2H); 4.09 (t, 2H); 5.98 (s, 2H); 7.01  
(d, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.62 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 8.39 (d,  
2H); 8.71 (d, 2H); 10.55 (s, 1H)。

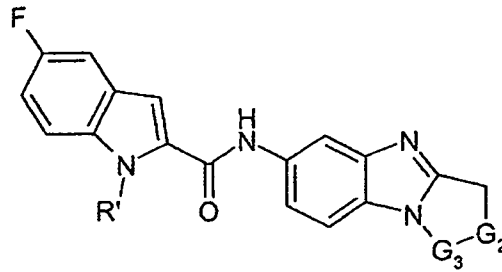
146號化合物之NMR：<sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) :  
4.19 (m, 4H); 4.95 (s, 2H); 6 (s, 2H); 7.05 (m, 2H); 7.51  
(m, 2H); 7.66 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.44 (d, 2H); 8.78 (d,  
2H)。

表 3



編號	X	Y	R'	鹽/鹼	Mp(°C)
148.	CH	CH	3-氟基苄基	-	261-262
149.	CH	CH	(吡啶-4-基)甲基	-	277-278
150.	N	CH	3-氟基苄基	-	295-298
151.	CH	N	3-氟基苄基	HCl 1:1	225-230

表 4



編號	R'	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	鹽/鹼	Mp(°C)或 [MH] <sup>+</sup>
152.	(吡啶-4-基)甲基	CH <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )	HCl 1:1	285-290
153.	(吡啶-4-基)甲基	CHOH	CH <sub>2</sub>	HCl 1:1	295-300
154.	3-氟基苄基	CHOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	HCl 1:1	220-225

來自該表之某些實例之NMR資料在下文中以實例說明：

**152號化合物之NMR：** <sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 1.59 (d, 3H); 2.38 (m, 1H); 2.94 (m, 1H); 3.33 (m, 2H); 4.87 (m, 1H); 6.5 (s, 2H); 7.2 (dxt, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.5-7.7 (m, 3H); 7.84 (m, 2H); 8.35 (s, 1H); 8.65 (d, 2H)。

**153號化合物之NMR：** <sup>1</sup>H NMR (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 3.11 (d, 1H); 3.62 (dxd, 1H); 4.2 (dxd, 1H); 4.49 (dxd, 1H); 5.1 (m, 1H); 6.09 (s, 2H); 7.19 (dxt, 1H); 7.43 (d, 2H); 7.5-7.7 (m, 3H); 7.81 (d, 2H); 8.32 (s, 1H); 8.7 (d, 2H); 10.7 (s, 1H)。

根據本發明之化合物為活體外及活體內藥理學檢定之標的，該等檢定展示其作為具有治療活性之物質的優勢。該等化合物對於TRPV1(或VR1)受體具有拮抗劑或促效劑活性。

## 對於由辣椒鹼在大鼠DRG上誘發之電流之抑制的測試

大鼠背根神經節(DRG)細胞之原始培養：

DRG之神經元天然表現TRPV1受體。

自1天大之大鼠幼崽製備新生大鼠DRG原始培養物。簡而言之，在解剖後將神經節胰蛋白酶化(trypsinize)，且藉由受控研磨將細胞機械地解離。使該等細胞重新懸浮於含有10%胎牛血清、25 mM KCl、2 mM麩醯胺酸、100  $\mu\text{g/ml}$ 建它黴素(gentamicin)及50 ng/ml之NGF的Eagle之基礎培養介質中，且接著使其沈積於經昆布胺酸塗佈之玻璃蓋片上( $0.25 \times 10^6$ 個細胞/蓋片)，接著將其置於12孔Corning皿中。將該等細胞在37°C下於含有5%  $\text{CO}_2$ 及95%空氣之濕潤氣氛中進行培養。在放置於培養物中之後48小時添加胞嘧啶 $\beta$ -D-阿拉伯糖苷(arabinoside)(1  $\mu\text{M}$ )，以防止非神經元細胞之生長。在7至10天之培養後，將蓋片轉移至實驗腔室中以進行膜片箝制研究。

電生理學：

將含有細胞製備物之量測腔室(體積800  $\mu\text{l}$ )置於裝配有Hoffman光學器件(Modulation Contrast, New York)之倒置顯微鏡(Olympus IMT2)的平臺上，且在X400之放大倍率下進行觀測。利用具有8個入口之溶液分配裝置藉由重力連續地向該等腔室進行灌注(2.5 ml/min)，且將由聚乙烯管(500  $\mu\text{m}$ 孔徑)組成之該裝置之唯一出口置於距離所研究之細胞小於3 mm之處。使用膜片箝制技術之"全細胞"構型。藉由3D壓電微操縱器(Burleigh, PC1000)將硼矽玻璃吸管

(電阻 5-10 MΩ)移至靠近細胞。使用連接至一由Pclamp8軟體(Axon Instrument)控制之PC的Axopatch 1D放大器(Axon Instruments, Foster City, California)來記錄總電流(膜電位固定於-60 mV)。將電流跡線記錄在紙上且同時將其數位化(取樣頻率為15至25 Hz)，且在PC之硬驅動機上獲取。

施加 300 nM 辣椒鹼溶液可在 DRG 細胞(電壓固定於-70 mV)上導致向內之陽離子電流。為了最小化受體之脫敏作用，在兩次施加辣椒鹼之間觀測到一分鐘之最低時段。在受控時段(辣椒鹼單獨反應之穩定化)之後，以指定濃度(10 nM或1 nM之濃度)單獨施加待測試之本發明化合物，歷時4至5分鐘之時段，在此期間進行若干辣椒鹼+化合物測試(獲得最大抑制)。將結果表示為控制辣椒鹼反應之%抑制。

在 VR1 拮抗劑化合物之情況下，對於在 0.1 至 10 nM 濃度下測試之本發明最具活性的化合物而言，對辣椒鹼反應(1 μM)之抑制百分比為 20% 與 100% 之間。因此該等為 TRPV1 型受體之有效拮抗劑。表 5 提供藉由本發明之化合物獲得之%抑制的某些實例。

表 5

化合物編號	DRG膜片中之%抑制
1	37% (10 nM)
5	53% (10 nM)

可藉由在有或無辣椒平(capsazepine)之情況下，量測在

大鼠DRG上於各種化合物濃度下誘發之電流來評估該等化合物之實際促效劑作用。

### 小鼠角膜刺激測試

可容易地在角膜之水平處分析辣椒鹼之刺激性，因為該器官為最為C纖維所支配的器官之一。就此而言，根據初步實驗，將極少量之辣椒鹼(在160  $\mu\text{M}$ 濃度下2  $\mu\text{l}$ )施加於動物角膜表面導致與刺激相關之某些刻板行為(stereotyped behaviour)，且其可容易地列出。其為：眨眼、用身體同側之前肢擦拭經滴注之眼睛、用兩前肢擦拭臉部、用下肢抓撓身體同側之臉部。該等行為之持續時間在觀測過程中不超過2分鐘，且接著該動物返回其正常活動。此外，其外表亦為正常。該小鼠並不皮毛豎立地躲藏在角落裏，亦不顯現出任何可觀察到之痛苦(sufferance)跡象。由此可推斷在此等劑量下之辣椒鹼作用持續時間少於2分鐘。

方法之概述：

該等系列實驗之原理為確定本發明之化合物是否可影響由指定量之辣椒鹼所誘發之行為反應。最初將辣椒鹼在DMSO中稀釋為25 mM，且為了其最終使用，將其在生理鹽水中用10% Tween 80進行稀釋。基於控制研究，顯現在該等條件下溶劑無影響。

實際上，在DMSO中以25 mM濃度製備且為了其最終使用在生理鹽水中用10% Tween 80稀釋為500  $\mu\text{M}$ 之最高濃度的待測試產物係藉由在施加辣椒鹼之前10分鐘以2  $\mu\text{l}$ 之體積局部施加至角膜表面來投與。該動物接受如上所示製備

之 2  $\mu$ l 160  $\mu$ M 辣椒鹼溶液之眼部滴注。在滴注之後 2 分鐘之觀測時段的過程期間，對每隻動物用身體同側之前肢擦拭經滴注之眼睛的次數進行計數。

對於指定組，按如下計算保護百分比：

$P=100-((\text{使用化合物處理之組的平均抓撓次數}/\text{使用溶劑處理之組的平均抓搔次數})\times 100)$ 。

求各組動物的該保護百分比之平均值 (n=使用本發明化合物測試之動物數目)

對於以 500  $\mu$ M 之濃度使用的本發明最具活性之化合物而言，在該模型中所算出之保護百分比為 20% 與 100% 之間 (參看表 6 中之實例)：

表 6

化合物編號	% P 500 $\mu$ M
8	71%
15	56%
26	46%

該等檢定之結果展示本發明之最具活性的化合物在活體內可阻斷由 TRPV1 受體之刺激所誘發之作用。

因此，本發明之化合物可用於製備藥物，尤其用於製備用於預防或治療與 TRPV1 型受體相關之病變的藥物。

本發明之化合物可用於預防或治療與 TRPV1 型受體相關之病變。

因此，本發明之一標的為包含至少一種式 (I) 化合物、或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、或者水合物或溶劑合物

的藥物。

該等藥物可用於治療，尤其用於預防及/或治療疼痛及炎症、慢性疼痛、神經性疼痛(創傷相關性、糖尿病性、新陳代謝、傳染相關性或中毒性疼痛，或由抗癌治療或醫原性治療誘發之疼痛)、(骨)關節炎疼痛、風濕性疼痛、肌肉纖維疼痛、背部疼痛、癌症相關性疼痛、面部神經痛、頭痛、偏頭痛、牙痛、灼傷、曬傷、動物咬傷或昆蟲咬傷、疱疹後神經痛、肌肉疼痛、壓迫性神經痛(中樞或末梢)、脊柱及/或腦創傷、缺血(脊柱及/或腦)、神經退化、出血性中風(脊柱及/或腦)及中風後疼痛。

本發明之化合物亦可用於預防及/或治療諸如糖尿病之代謝失調症。

本發明之化合物亦可用於預防及/或治療泌尿失調症，諸如膀胱活動亢進、膀胱反射亢進、膀胱不穩定症、失禁、尿急、尿失禁、膀胱炎、腎絞痛、骨盆部過敏及骨盆疼痛。

本發明之化合物可用於預防及/或治療婦科失調症，諸如外陰疼痛及與輸卵管炎或痛經相關之疼痛。

該等產物亦可用於預防及/或治療腸胃失調症，諸如胃食管反流病、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、機能性消化不良、結腸炎、IBS、克隆恩氏症(Crohn's disease)、胰腺炎、食管炎及膽絞痛。

類似地，本發明之產物可用於預防及/或治療呼吸失調症，諸如哮喘、咳嗽、慢性阻塞性肺病(COPD)、支氣管

收縮及炎症。

該等產物亦可用於預防及/或治療牛皮癬、搔癢症、真皮、眼部或黏膜刺激、疱疹及帶狀疱疹。

本發明之化合物亦可用於治療抑鬱症。

本發明之化合物亦可用於治療中樞神經系統疾病，諸如多發性硬化症。

根據本發明之另一態樣，本發明係關於包含至少一種根據本發明之化合物作為活性成份的醫藥組合物。該等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種根據本發明之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，且亦含有至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

該等賦形劑係根據醫藥形式及所要投藥方法，自熟習此項技術者已知之常用賦形劑中進行選擇。

本發明之醫藥組合物可經口、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、局部、氣管內、鼻內、經皮或經直腸投藥。該等組合物可以單位形式，作為與習知醫藥賦形劑之混合物而投與。意欲將其投與動物及人類，以預防或治療上述失調症或疾病。

合適之單位投藥形式包括口服形式，諸如錠劑、軟或硬明膠膠囊、散劑、顆粒及口服溶液或懸浮液；舌下、口腔、氣管內、眼內及鼻內投藥形式；藉由吸入投藥之形式；局部、經皮、皮下、肌肉內或靜脈內之投藥形式、經直腸投藥形式及植入物。對於局部應用，根據本發明之化合物可以乳膏、凝膠、軟膏或洗劑之形式使用。

舉例而言，呈錠劑形式之根據本發明之化合物的單位投藥形式可包含下列組份：

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

投予該等單位形式以便允許根據草本形式每日投與0.001至30 mg活性成份/kg體重。

可能會存在其中較高或較低劑量為合適之特定情況；該等劑量並不偏離本發明之範疇。根據通常慣例，對於各患者為合適之劑量係由醫師根據投藥方法及該患者之體重及反應來確定。

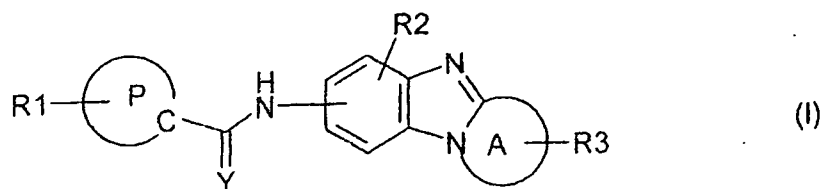
本發明之化合物亦可用於藥物製備，尤其用於製備用於預防或治療如上述與TRPV1型受體相關之病變的藥物。

根據本發明之另一態樣，本發明亦係關於一種用於治療如上所指之病變的方法，其包含向患者投與有效劑量之至少一種根據本發明之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

## 十、申請專利範圍：

1. 一種相當於式(I)之化合物：

102年1月14日修正本



其中：

A 連同所稠合之苯并咪唑單元之C-N鍵而為4員至7員單環雜環或單環雜芳基，其含有1至3個選自O、S及N之雜原子，包括該苯并咪唑單元之氮原子；

P 為8員、9員、10員或11員雙環雜環或雙環雜芳基，其包含1至6個選自N、O及S之雜原子；P係藉由碳原子連接至該-C(Y)-基團；

其限制條件為，當A為7員飽和雜環時，P不為2,3-二氫-1,4-苯并二噁烷基團、1-苯并呋喃-2-酮基團及異吲哚基團；

R<sub>1</sub> 係於P上取代1至4次，且各R<sub>1</sub>可為相同或不同，各R<sub>1</sub>係選自氫原子、鹵素原子及側氧基、硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、雜芳氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、芳基硫基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、雜芳基硫基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基硫基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基硫基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧

基、氟基、 $C(O)NR_4R_5$ 、硝基、 $NR_4R_5$ 、 $C_1-C_6$ -硫基烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基硫基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基硫基、 $-S(O)-C_1-C_6$ -烷基、 $-S(O)-C_3-C_7$ -環烷基、 $-S(O)-C_1-C_3$ -伸烷基- $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_1-C_6$ -烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_1-C_6$ -氟烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_3-C_7$ -環烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基- $S(O)_2-$ 、 $SO_2NR_4R_5$ 、 $SF_5$ 、 $NR_6C(O)R_7$ 、 $NR_6SO_2R_8$ 、 $R_4R_5NC(O)-C_1-C_3$ -伸烷基、芳基、雜芳基、芳基- $C_1-C_5$ -伸烷基、雜芳基- $C_1-C_5$ -伸烷基、芳基氧基、芳基硫基、雜芳基氧基或雜芳基硫基； $R_1$ 之該等雜芳基或芳基視情況經一或多個彼此可為相同或不同之取代基 $R_9$ 取代；

其限制條件為，當 $R_1$ 係附著於P之氮原子上時，則 $R_1$ 不為鹵素原子及側氧基、硫基、氟基、硝基、 $SF_5$ 、 $NR_4R_5$ 、 $C_1-C_6$ -硫基烷基、硫基芳基、硫基雜芳基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、 $-NR_6COR_7$ 及 $NR_6SO_2R_8$ 基團；

Y 為氧原子或硫原子；

$R_2$  為氫原子、鹵素原子或 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基或 $C_1-C_6$ -烷氧基；

$R_3$ 係在A之碳原子上取代，各 $R_3$ 可在A之碳原子上取代1至3次，且可為相同或不同，在A之碳原子上取代之各 $R_3$ 係選自氫原子、鹵素原子及 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、羥基、 $C_1-$

C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基  
 氧基；

或

R<sub>3</sub>係在A之氮原子上取代，各R<sub>3</sub>可在A之氮原子上取代1  
 或2次，且可為相同或不同，在A之氮原子上取代之各R<sub>3</sub>  
 係選自氫原子、鹵素原子及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、  
 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基-C(O)-  
 、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷  
 基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-C(O)-、芳基-  
 S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-  
 C<sub>7</sub>-環烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-O-C(O)-、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-O-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-  
 環烷基-O-C(O)-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-O-C(O)-、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-O-C(O)-、芳基-O-C(O)-或雜芳基-O-C(O)-；

R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>彼此獨立地為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷  
 基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-伸烷基或  
 芳基；

或R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>與攜帶其之氮原子一同形成吡環丁烷  
 (azetidine)、吡咯啉、哌啉、氮雜莖(azepine)、嗎啉、硫  
 嗎啉、哌嗪或高哌嗪基團，該NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>基團視情況經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、芳  
 基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基、芳基、雜芳基、芳基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-  
 S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基-S(O)<sub>2</sub>-、芳基-C(O)-

、 $C_1-C_6$ -烷基-C(O)-、 $C_3-C_7$ -環烷基-C(O)-、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基-C(O)-、 $C_1-C_6$ -氟烷基-C(O)-、羥基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、芳基氧基- $C_1-C_6$ -伸烷基、芳基氧基、雜芳基氧基- $C_1-C_6$ -伸烷基或雜芳基氧基取代；

$R_6$ 及 $R_7$ 彼此獨立地為氫原子或 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基；

或 $R_6$ 及 $R_7$ 一同形成4員至7員包含攜帶其之氮原子及C(O)基團的內醯胺；

$R_8$  為 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、芳基- $C_1-C_6$ -伸烷基或芳基；

或 $R_6$ 及 $R_8$ 一同形成4員至7員包含攜帶其之氮原子及S(O)<sub>2</sub>基團的磺內醯胺；

$R_9$  為鹵素原子或 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -氟烷氧基、硝基、氰基、 $NR_4R_5$ 、 $R_4R_5N-C_1-C_3$ -伸烷基、芳基、雜芳基、芳基氧基、芳基硫基、雜芳基氧基或雜芳基硫基，該等雜芳基或芳基視情況經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素原子及 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基、 $C_3-C_7$ -環烷基- $C_1-C_3$ -伸烷基、 $C_1-C_6$ -氟烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -氟烷氧基、硝基、氰基、 $NR_4R_5$ 或 $R_4R_5N-C_1-C_3$ -伸烷基；

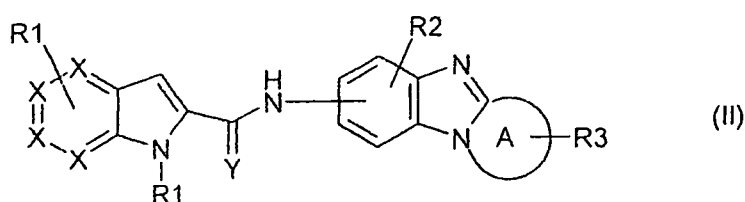
該雜環A之該或該等硫原子可為氧化形式(S(O)或

S(O)<sub>2</sub>);

該或該等氮原子可為氧化形式(N-氧化物);

其呈鹼或與酸形成之加成鹽的形式。

2. 如請求項1之化合物，其特徵在於其相當於式(II):



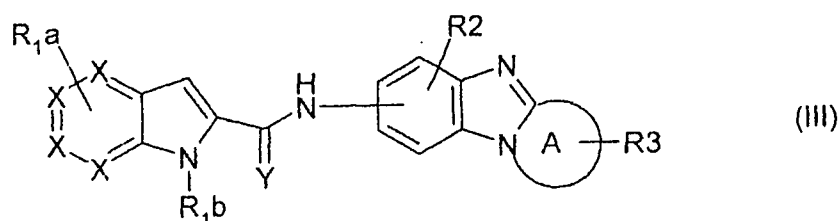
其中：

X 為碳原子或氮原子；該等X彼此相同或不同，且X=N之數目不大於2；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Y及A係如請求項1之式(I)中所定義，且各R<sub>1</sub>可為相同或不同，且係如請求項1之式(I)中所定義；

其呈鹼或與酸形成之加成鹽的形式。

3. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於其相當於式(III):



其中：

R<sub>1a</sub> 係鍵結至含有X原子之環一或多次，各R<sub>1a</sub>可為相同或不同，各R<sub>1a</sub>係選自氫原子、鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-、NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>或硝基；

R<sub>1b</sub> 為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、雜芳基-氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、

芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>NC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、芳基、雜芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基或雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基；

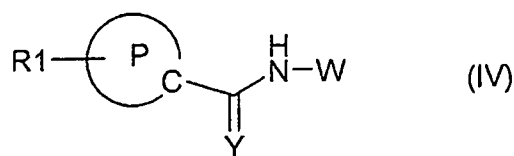
R<sub>1b</sub> 之該等雜芳基或芳基視情況經一或多個彼此可為相同或不同之取代基R<sub>9</sub>取代；

R<sub>9</sub> 為鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基、雜芳基、NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>或芳基硫基，該等雜芳基或芳基視情況經一或多個選自下列者之取代基取代：鹵素原子及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧基、硝基、氰基或R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基；

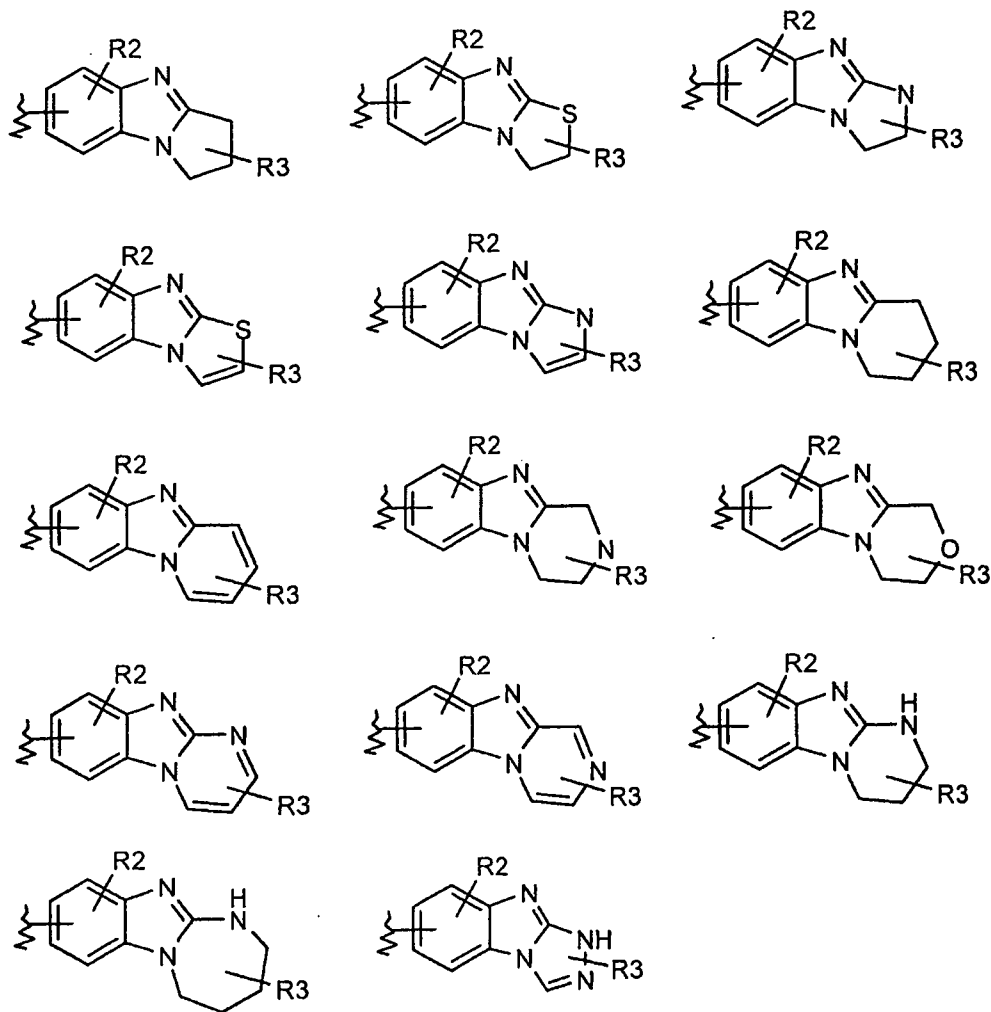
R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、A、X及Y係如請求項2之式(II)中所定義；

其呈鹼或與酸形成之加成鹽的形式。

4. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於其相當於式(IV)：



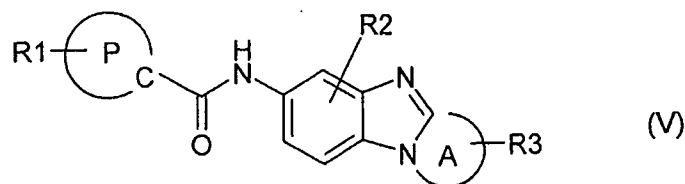
其中W為三環雜環或三環雜芳基，其係選自：



$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $P$ 及 $Y$ 係如請求項1之式(I)所定義；

其呈鹼或與酸形成之加成鹽的形式。

5. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於其相當於式(V)：

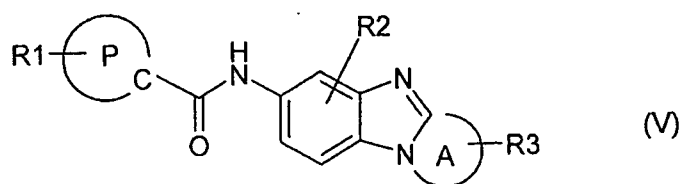


其中：

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $A$ 及 $P$ 係如請求項1之式(I)中所定義；

其呈鹼或與酸形成之加成鹽的形式。

6. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於其相當於式(V)：



其中：

$R_2$  為氫原子或  $C_1$ - $C_6$ -烷基或  $C_1$ - $C_6$ -烷氧基；

$R_3$  係在 A 之碳原子上取代，各  $R_3$  可在 A 之碳原子上取代 1 至 3 次，且可為相同或不同，在 A 之碳原子上取代之各  $R_3$  係選自氫原子及  $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基或羥基；

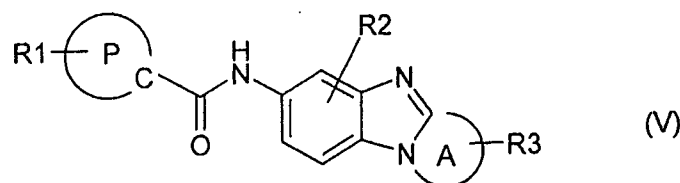
或

$R_3$  係在 A 之氮原子上取代，各  $R_3$  可在 A 之氮原子上取代 1 或 2 次且可為相同或不同，在 A 之氮原子上取代之各  $R_3$  係選自氫原子及  $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基 -O-C(O)- 或芳基 - $C_1$ - $C_3$ -烷基 -O-C(O)-；

$R_1$ 、A 及 P 係如請求項 1 之式 (I) 中所定義；

其呈鹼或與酸形成之加成鹽的形式。

7. 如請求項 1 或 2 之化合物，其特徵在於其相當於式 (V)：



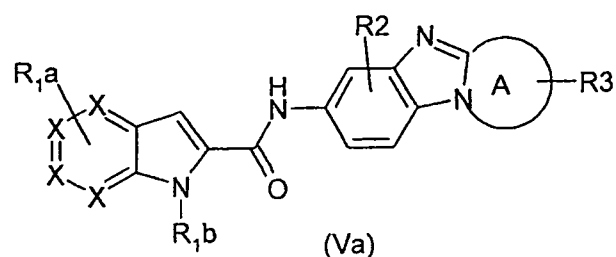
其中：

A 連同所稠合之苯并咪唑單元之 C-N 鍵而為 5 員至 7 員單環雜環或單環雜芳基，其含有 1 至 3 個選自 O、S 及 N 之雜原子，包括該苯并咪唑單元之氮原子；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及 P 係如請求項 1 之式 (I) 中所定義；

其呈鹼或與酸形成之加成鹽的形式。

8. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於其相當於式(Va)：



其中：

A 連同所稠合之苯并咪唑單元之C-N鍵而為5員至7員單環雜環或單環雜芳基，其含有一個或兩個選自O、S及N之雜原子，包括該苯并咪唑單元之氮原子；

X 為碳原子或氮原子；該等X彼此相同或不同，且X=N之數目不大於1；

R<sub>1a</sub> 係鍵結至含有X原子之環一或多次，各R<sub>1a</sub>可為相同或不同，各R<sub>1a</sub>係選自氫原子、鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-硫基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-、NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>或硝基；

R<sub>1b</sub> 為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、雜芳基-氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>NC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷基、芳基、雜芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基或雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-伸烷基；

R<sub>1b</sub>之該等雜芳基或芳基視情況經一或多個彼此可為相同或不同之取代基R<sub>9</sub>取代；

R<sub>2</sub>為氫原子；

R<sub>3</sub>係在A之碳原子上取代，且係選自氫原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷

基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基或羥基；

或

R<sub>3</sub>係在A之氮原子上取代，且係選自氫原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-O-C(O)-基團；

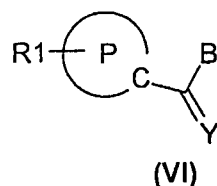
R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>彼此獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基；

或R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>與攜帶其之氮原子一同形成吡咯啉或嗎啉基團；

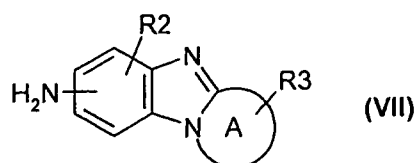
R<sub>9</sub>為鹵素原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基、芳基、雜芳基、NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>或芳基硫基，該等芳基視情況經一或多個C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基取代；

其呈鹼或與酸形成之加成鹽的形式。

9. 一種用於製備如請求項1至8中任一項之式(I)化合物的方法，其特徵在於使式(VI)之化合物：



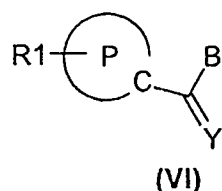
(其中P、R<sub>1</sub>及Y係如請求項1之式(I)中所定義，且B為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基或芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-伸烷氧基)與式(VII)化合物之醯胺：



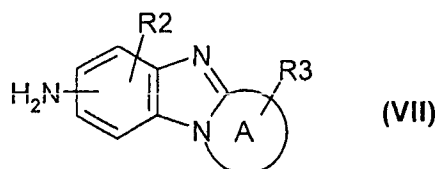
(其中A、R<sub>2</sub>及R<sub>3</sub>係如請求項1之式(I)中所定義)在溶劑回

流下反應，該式(VII)化合物之醯胺鋁係藉由三甲基鋁對式(VII)之胺的先前作用而製備。

10. 一種用於製備如請求項1至8中任一項之式(I)化合物的方法，其特徵在於使式(VI)之化合物：



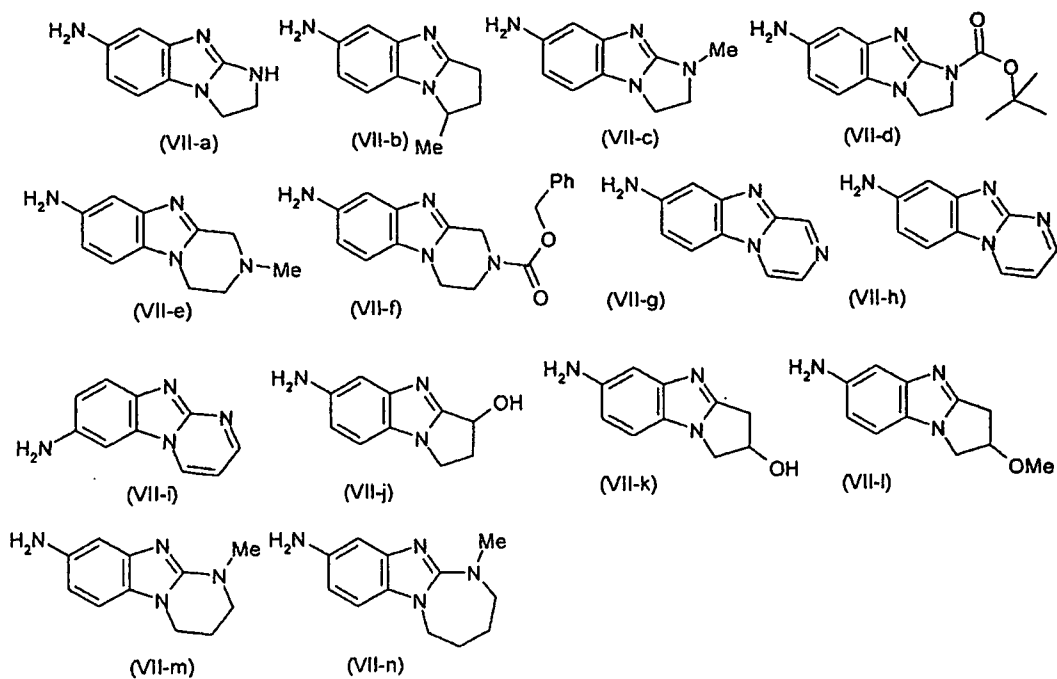
(其中P、R<sub>1</sub>及Y係如請求項1之式(I)中所定義，且B為羥基)在溶劑回流下藉由亞硫醯氯之作用而轉化為酸氯化物，且接著在於使所獲得的式(VI)之化合物(其中P、R<sub>1</sub>及Y係如請求項1之式(I)中所定義，且B為氯原子)在鹼存在的情況下與以下式(VII)之化合物反應：



(其中A、R<sub>2</sub>及R<sub>3</sub>係如請求項1之式(I)中所定義)；

或在於在溶劑中於偶合劑及鹼存在的情況下，在式(VI)之化合物(其中P、R<sub>1</sub>及Y係如請求項1之式(I)中所定義，且B為羥基)與式(VII)之化合物(其中A、R<sub>2</sub>及R<sub>3</sub>係如請求項1之式(I)中所定義)之間進行偶合反應。

11. 一種下式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIIId)、(VIIe)、(VIIIf)、(VIIg)、(VIIh)、(VIIi)、(VIIj)、(VIIk)、(VIIl)、(VIIIm)或(VIIIn)之化合物：



12. 一種藥物，其特徵在於其包含至少一種如請求項1至8中任一項之式(I)化合物，或該化合物與醫藥學上可接受之酸形成之加成鹽。
13. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含至少一種如請求項1至8中任一項之式(I)化合物，或該化合物之醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
14. 一種如請求項1至8中任一項之式(I)化合物的用途，其用於製備用於預防或治療與TRPV1型受體相關之病變的藥物。
15. 一種如請求項1至8中任一項之式(I)化合物的用途，其用於製備用於預防或治療疼痛、炎症、代謝失調症、泌尿失調症、婦科失調症、腸胃失調症、呼吸失調症、牛皮癬、搔癢症、真皮、眼部或黏膜刺激、疱疹、帶狀疱疹、多發性硬化症及抑鬱症的藥物。