



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948810 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098102340

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 01 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/01/31 歐洲專利局 08290094.5

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：史泰翰根 漢寧 STEINHAGEN, HENNING (DE)；麥特 漢斯 MATTER, HANS (DE)；史查波 布督 SCHEIPER, BODO (DE)；麥寇特 蓋瑞 MCCORT, GARY (FR)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 193 頁

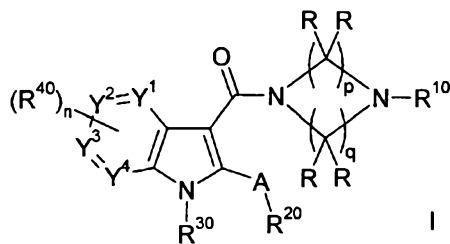
(54)名稱

環狀氮雜吲哚-3-羧醯胺類，其製備及其作為醫藥品之用途

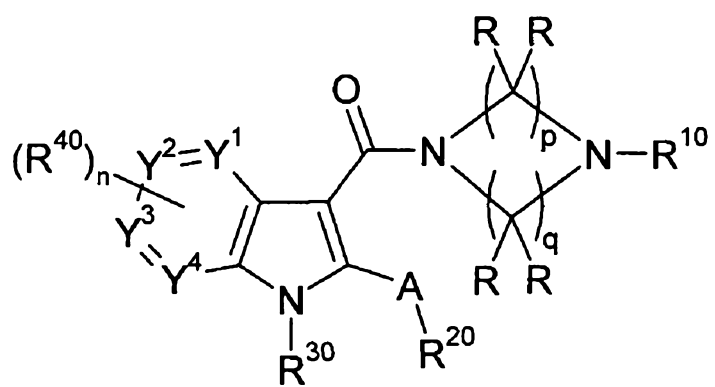
CYCLIC AZAINDOLE-3-CARBOXAMIDES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

(57)摘要

本發明關於具式 I 之環狀氮雜吲哚-3-羧醯胺類，



其中 A、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、n、p 及 q 具有如申請專利範圍中所示之定義，這類化合物為有用的藥學活性化合物。明確地說，它們抑制腎素之酵素並調節腎素-血管收縮素系統的活性，且有用於治療像是高血壓之疾病。本發明尚關於製備式 I 化合物之方法、其用途及包含彼等之醫藥組成物。



I

(21)申請案號：098102340

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 01 月 22 日

(51)Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/01/31 歐洲專利局 08290094.5

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：史泰翰根 漢寧 STEINHAGEN, HENNING (DE)；麥特 漢斯 MATTER, HANS

(DE)；史查波 布督 SCHEIPER, BODO (DE)；麥寇特 蓋瑞 MCCORT, GARY

(FR)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 193 頁

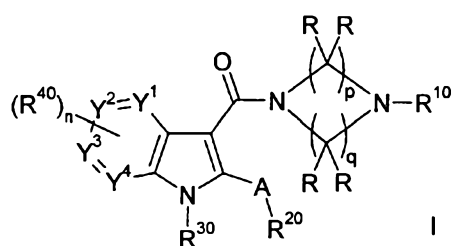
(54)名稱

環狀氮雜吡啶-3-羧醯胺類，其製備及其作為醫藥品之用途

CYCLIC AZAINDOLE-3-CARBOXAMIDES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

(57)摘要

本發明關於具式 I 之環狀氮雜吡啶-3-羧醯胺類，

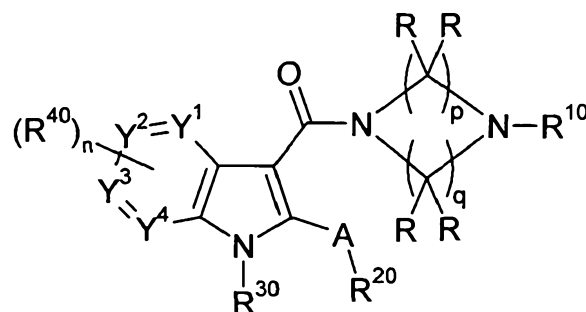


其中 A、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、n、p 及 q 具有如申請專利範圍中所示之定義，這類化合物為有用的藥學活性化合物。明確地說，它們抑制腎素之酵素並調節腎素-血管收縮素系統的活性，且有用於治療像是高血壓之疾病。本發明尚關於製備式 I 化合物之方法、其用途及包含彼等之醫藥組成物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於具式 I 之環狀氮雜吡啶-3-羧醯胺類，



其中 A、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、n、p 及 q 具有如申請專利範圍中所示之定義，這類化合物為有用的藥學活性化合物。明確地說，它們抑制腎素之酵素並調節腎素-血管收縮素系統的活性，且有用於供治療例如高血壓之疾病。本發明尚關於製備式 I 化合物之方法、其用途及包含彼等之醫藥組成物。

【先前技術】

腎素-血管收縮素系統(RAS; 也稱之為腎素-血管收縮素醛固酮系統, RAAS)係心血管功能以及供電解質的平衡及供維持體液容積的一種關鍵調節物，且為血壓的一種決定因素(參考，例如，E. Lonn.Can. J. Cardiol. 20 (Suppl. B) (2004), 83B; I. A. Reid, Am. J. Physiol.: Advances in Physiology Education 20 (1998), S236)，其係經由血管收縮素 II(一種結合至血管收縮素受體之八胜肽的激素)的影響而作用。血管收縮素 II 的形成包括兩個主要的步驟，第 1 個步驟中，腎

素(EC 3.4.23.15; 以前稱之為 EC 3.4.99.19 及 EC 3.4.4.15), 一種 340 個胺基酸的天冬胺酸蛋白酶, 斷開血管收縮素原以形成生物上不活化的十胜肽血管收縮素 I, 在第 2 步驟, 血管收縮素 I 藉由鋅-依賴的蛋白酶血管收縮素-轉化酶(ACE)被轉化成血管收縮素 II。腎素係在腎臟的近絲球細胞被產生, 起初為生物上不活化的前腎素(prorenin)型式, 從腎臟釋放並接著在血壓正常的人類中受鈉或容積減縮, 或受血壓降低被刺激發生 RAS 活化。

RAS 活性係許多病理狀態的主要決定因子, 由於血管收縮素 II, 此系統的主要效應器(effector)分子, 直接地藉由動脈的血管收縮及間接地藉由從腎上腺素釋出鈉-留置激素醛固醇兩者增加血壓, 陪同的細胞外的流體容量增加, 以及對血管的、心臟的及腎臟的組織具有生長-促進的效果, 其為導致終端器官受損的原因。

RAS 的藥學上阻斷是治療各式各樣疾病之一種被建立的方法, 例如高血壓(參考, 例如, Handbook of Hypertension, W. H. Birkenhager et al. (ed.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam (1986), vol. 8, 489)。然而, 以目前被使用的各類型之 RAS 阻斷劑、ACE 抑制劑類及血管收縮素受體阻斷劑類達成的治療反應, 雖然有效, 仍有限度, 這可能係由於受這些藥劑誘發的腎素增加並導致增加血管收縮素 I, 其可經由異於 ACE 方法之其他路徑被轉化成血管收縮素 II 之故。腎素的抑制, 其藉由催化血管收縮素原的 Leu10-Val11 胜鍵之斷裂以形成血管收縮素胜肽而管制在 RAS 中之初起的及

速率-決定的步驟，將抑制完全的 RAS 並因此更為有效。此外，鑑於 ACE 的抑制也影響藉由 ACE(例如，舒緩激肽 bradykinin)斷裂之其他胜肽的量，例如，伴隨 ACE 抑制劑類之副作用為像是咳嗽或血管性水腫(angioedema)。腎素專性於血管收縮素原係其唯一的天然的受質。腎素的抑制於是提供一種明確的及有力的降低血壓方法(參考: M. Moser et al., J. Clin. Hypertension, 9 (2007), 701)以及提供對於器官(例如，心臟、腎臟及大腦)的保護，且除了供治療高血壓，於是為有用於供治療心血管系統之疾病，例如，心衰竭、心臟功能不足、心肌梗塞、心臟肥大、血管肥大、左心室官能障礙，特別是於心肌梗塞、再狹窄及心絞痛後之左心室官能障礙；腎的疾病類，例如，腎纖維化症、腎衰竭及腎功能不全；糖尿病併發症類，例如，腎病變及視網膜病變；青光眼；及腦部疼痛，例如，腦出血；例如(就 RAS 對腎的疾病及心臟的損害的影響方面，參考，例如，U. C. Brewster, Am. J. Med. 116 (2004), 263; J. Gaedeke et al., Expert Opin. Pharmacother. 7 (2006), 377; B. Pilz et al., Hypertension 46 (2005), 569)。

自約 1980 年起，帶有可剪切的胜肽鍵的各種穩定的過渡態同系物之人類腎素之胜肽及擬胜肽抑制劑類已有大量被開發了並確認腎素作為一種治療劑標靶(參考，例如，B. B. Scott et al., Curr. Protein Pept. Sci. 7 (2006), 241; J. Maibaum et al., Expert Opin. Ther. Patents 13 (2003), 589)，然而，這些化合物通常仍有不足之處，例如，缺乏生物相容性(參考，

H. D. Kleinert, *Cardiovasc. Drugs Therapy* 9 (1985), 645)或作用的持續時間，或生產成本高。最近，一種口服活性腎素抑制劑，阿利克崙(aliskiren) (參考: *Drugs Fut.* 26 (2001), 1139; J. Wood et al., *J. Hypertens.* 23 (2005), 417; M. Azizi et al., *J. Hypertens.* 24 (2006), 243)已被販售，但阿利克崙的性能概況仍尚未達到理想，例如，其口服生物可利用性方面，且阿利克崙最大的缺點為其具有四個對掌中心之複雜的分子結構以及其多重步驟的合成法，於是，對於呈現有利性質(例如，口服生物可利用性或低分子複雜性及簡單的合成法)之新的、非-胜肽小分子腎素抑制劑類，仍有很大的需求。本發明藉由提供具式 I 之腎素-抑制的環狀氮雜吡啶-3-羧醯胺類能滿足此種需求。

有各式各樣的氮雜吡啶衍生物已被披露，例如，在 WO 01/62255，揭露有用於供治療人類免疫缺損病毒 1 之抗病毒的氮離吡啶衍生物類，其包含在吡啶環的 3-位置帶有羧醯胺或乙醛酸基醯胺基，其中的醯胺氮原子為六氫吡啶環部分之一個環成員，此六氫吡啶環在第 2 個環氮原子攜帶一個苯甲醯基、吡啶-2-羧基、呋喃-2-羧基或噻吩-2-羧基，且其可在吡啶環之 2-位置選擇地經取代一個取代基，例如，飽和的或不飽和的烷基或環烷基。於 EP 1452525 中揭露之氮雜吡啶衍生物，尤其是在吡啶環之 3-位置中，可含有一個羧醯胺基，其中的醯胺氮原子為二氮雜環烷的一個環成員，此二氮雜環烷在第二個環氮原子攜帶一個吡啶、吡啶、噻吩或噻吩基，且其為轉化生長因子 β (TGF- β)之抑制劑，有用於，例如，

供治療纖維增生性疾病。WO 2005/121175 關於 CD4 模擬化合物類，其與人類免疫缺損病毒的鞘膜蛋白複合並有用於供引出一種免疫反應，在其中一般地包含的氮雜吡啶衍生物，其可含有一種羧醯胺基，其中的醯胺氮原子為環之一部分。

5 在 US 2005/0054631 中揭露某些氮雜吡啶衍生物，其包含一個胺基於吡啶環的 2-位置且其為聚(腺苷酸 5'-二磷酸核糖)聚合酶，PARP)的抑制劑，有用於供治療各種包括伴隨於中樞神經系統及心血管疾病之疾病。WO 93/20078，其關於有用於供治療各種疾病，例如，頭部傷害、蛛網膜下出血或哮喘之雙環狀雜環類，通常地包含，尤其是，經 2 個胺基取代基取代之氮雜吡啶類。本發明之氮雜吡啶-3-羧醯胺類，其中醯胺氮原子為 1,4-或 1,5-二氮環烷環系統之一個環成員，位於氮雜吡啶環系統的位置 1 中之氮原子攜帶一個環狀基，且氮雜吡啶環系統的位置 2 中的碳原子被連結至一種(雜)

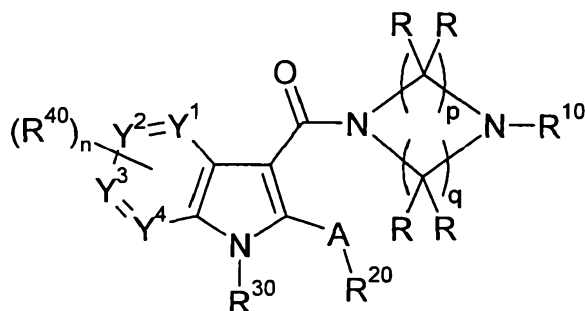
10 芳族基者尚未被揭露過。

15

【發明內容】

因此，本發明的主題為式 I 的化合物，呈其任何的立體異構物型式或以任一比例的立體異構物型式組成的混合物、以及其生理上可接受的鹽類、及其任何生理上可接受的溶劑化物，

20



其中

A 為挑選自 O、S、N((C₁-C₄)-烷基)及 C(R^a)₂;

R^a 為挑選自氫、氟及(C₁-C₄)-烷基，其中兩個 R^a 為各自獨立的且可為相同或相異，或是兩個 R^a 基一起為一種雙價的(C₂-C₈)-烷基;

R 為挑選自氫、氟、(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、雜芳基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-C_uH_{2u}-、R¹-NH-CO-C_uH_{2u}-及(C₁-C₄)-烷基-O-，其中全部的 R 基為各自獨立的且可為相同或相異;

R¹ 為挑選自氫、(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-及 H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-;

R¹⁰ 為挑選自氫、(C₁-C₆)-烷基-O-CO-及(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-CO-;

R²⁰ 為挑選自苯基及雜芳基，其為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)_m-、羥基及氰基之取代基取代;

R³⁰ 為挑選自(C₃-C₇)-環烷基、(C₅-C₇)環烯基、四氫吡喃基、苯基及雜芳基，其中環烷基及環烯基為選擇地經 1 或

多個相同或相異的挑選自氟、(C₁-C₄)-烷基及羥基之取代基
 取代，而苯基及雜芳基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑
 選自鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-、羥基
 5 (C₁-C₆)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷
 基-C_vH_{2v}-O-(C₁-C₆)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷
 基-、羥基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-、羥
 基-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-O-、
 (C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基
 -CO-NH-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_m-及氰基之取代
 10 基取代；

R⁴⁰ 為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基
 -C_vH_{2v}-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、雜芳基-(C₁-C₄)-烷基-、羥基
 -(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷
 基-C_vH_{2v}-O-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-O-(C₁-C₄)-烷基-、雜芳基
 15 -O-(C₁-C₄)-烷基-、二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-、
 HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基-、
 H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-、羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環
 烷基-C_vH_{2v}-O-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-O-、雜芳基-(C₁-C₄)-烷基
 -O-、羥基-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基
 20 -O-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、苯基
 -O-(C₁-C₄)-烷基-O-、雜芳基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、二((C₁-C₄)-
 烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-O-、HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-
 烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、
 (C₁-C₄)-烷基-CO-O-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-CO-O-、(C₁-C₄)-

烷基-NH-CO-O-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-NH-CO-O-、(C₁-C₄)-
 烷基-S(O)_m-、硝基、胺基、(C₁-C₄)-烷基胺基、二((C₁-C₄)-
 烷基)胺基、(C₁-C₄)-烷基-CO-NH-、(C₃-C₇)-環烷基
 -C_vH_{2v}-CO-NH-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-NH-、HO-CO-、(C₁-C₄)-
 5 烷基-O-CO-、H₂N-CO-、((C₁-C₄)-烷基)-NH-CO-、二((C₁-C₄)-
 烷基)N-CO-、氰基、HO-S(O)₂-、H₂N-S(O)₂-、((C₁-C₄)-烷
 基)-NH-S(O)₂-及二((C₁-C₄)-烷基)N-S(O)₂-，其中所有的取代
 基 R⁴⁰ 為各自獨立的且可為相同或相異；

Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 基之一為 N 且其他基為相同或相異之
 10 CH 或 CR⁴⁰ 基；

雜芳基係一種芳族的單環狀、包含 1、2 或 3 個相同或
 相異的挑選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-成員的或 6-成員的雜
 環狀基，其中環氮原子之一可攜帶一個氫原子或一個
 (C₁-C₄)-烷基，且其中雜芳基係經由環碳原子被連接；

15 m 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 m 為各自獨立
 的且可為相同或相異；

n 為挑選自 0、1、2 及 3；

p 及 q，其為各自獨立的且可為相同或相異，係挑選自
 2 及 3；

20 u 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 u 為各自獨立
 的且可為相同或相異；

v 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 v 為各自獨立
 的且可為相同或相異；

其中所有的烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個氟

原子取代；

其中所有的環烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個相同或相異的挑選自氟及(C₁-C₄)-烷基之取代基取代，除非另有說明；

5 其中出現於 R 及 R⁴⁰ 中之所有的苯基及雜芳基，各自獨立的，為選擇地經一或多個相同或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-及氰基之取代基取代。

10 如果在式 I 的化合物中之結構的元素，例如，基、取代基或數目，出現多次時，它們全部為各自獨立的且各可具有任何所出示之意義，且各可為相同或相異於任一這類元素。

15 烷基，即，飽和的烴基殘基，可為直鏈(線型)或分枝的，此也適用於這些基為經取代的或為其他基之一部分時，例如，烷基-O-基(烷基氧基、烷氧基)或一種烷基-S(O)_m-基。視個別的定義，烷基中的碳之數目可以為 1、2、3、4、5、6、7 或 8，烷基之實例為甲基、乙基、丙基(包括正丙基及異丙基)、丁基(包括正丁基、第二-丁基、異丁基及第三-丁基)、戊基(包括正戊基、1-甲基丁基、異戊基、新戊基及第三-戊基、己基(包括正己基、3,3-二甲基丁基及異己基)、庚基(包括正-庚基)、及辛基(包括正辛基)。烷基-O-之實例為甲
20 氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三-丁氧基及正戊氧基。烷基-S(O)_m-之實例為：甲烷硫烷基-(CH₃-S-)、甲烷亞磺基-(CH₃-S(O)-)、甲烷磺基-(CH₃-S(O)₂-)、乙烷硫烷基-(CH₃-CH₂-S-)、乙烷亞磺基-

(CH₃-CH₂-S(O)-)、乙烷磺基-(CH₃-CH₂-S(O)₂-)、1-甲基乙
 烷硫基-((CH₃)₂CH-S-)、1-甲基乙烷亞磺基-
 ((CH₃)₂CH-S(O)-) 及 1-甲基乙烷磺基-
 ((CH₃)₂CH-S(O)₂-)。本發明的一具體實施例中，m 為挑選自
 0 及 2，其中所有的數目 m 為各自獨立的且可為相同或相異。

經取代的烷基可經取代於任一位置，只要其所導致的化
 合物為充分地安定且適於作為一種藥學的活性化合物。必要
 的是，明確的基及式 I 的化合物為足夠安定且適於作為醫藥
 的活性化合物，此也適用於式 I 化合物中之全部的基團。如
 果一種烷基可經氟進行單取代或多取代時，它可以是無取代
 的，即，不帶氟原子的，或經取代的，例如，經 1、2、3、
 4、5、6、7、8、9、10 或 11 個的氟原子取代，較佳地為經
 1、2、3、4 或 5 個氟原子取代，氟原子可出現於任一位置，
 例如，在經氟取代的烷基中，一或多個的甲基各可攜帶 3 個
 氟原子且成三氟甲基型式存在，及/或一或多個的亞甲基
 (CH₂)各可攜帶 2 個氟原子且成二氟亞甲基型式存在。有關
 基被氟取代之說明也適用於如果基再攜帶其他的取代基及/
 或為另一基之一部分之情況，例如，一種烷基-O-之基。經
 氟取代的烷基之實例為：三氟甲基、2-氟乙基、1,1-二氟乙
 基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基、2,2,3,3,3-
 五氟丙基、4,4,4-三氟丁基及七氟異丙基。經氟取代的烷基
 -O-基之實例為：三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧
 基及 3,3,3-三氟丙氧基。經氟取代之烷基-S(O)_m-基之實例為：
 三氟甲烷硫基-(CF₃-S-)、三氟甲烷亞磺基-(CF₃-S(O)-)

及三氟甲烷磺基- $(\text{CF}_3\text{-S}(\text{O})_2\text{-})$ 。

如果為可實施下，上述就烷基之說明也適用於相關的二價的烷基(烷二基)，包括二價的烷基 C_uH_{2u} 及 C_vH_{2v} ，這類基也可被視為一種經取代的烷基之烷基部分。於是，二價的烷基，包括二價的烷基 C_uH_{2u} 及 C_vH_{2v} ，也可為直鏈或支鏈的，鄰接基團的鍵可出現於任一位置且可來自相同的碳原子或來自不同的碳原子且它們可經氟取代。二價烷基團之實例為：
 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$ 、
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$ 。含有 1、2、3、4、5 或 6 個氟原子之經氟取代的雙價的烷基為：例如， $-\text{CHF}-$ 、
 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2\text{-CF}_2-$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$ 、
 $-\text{C}(\text{CF}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CF}_2-$ 及 $-\text{CF}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$ 。如果在雙價的烷基 C_uH_{2u} 中之數目 u ，或在雙價的烷基 C_vH_{2v} 中之數目 v 為零(0)時，連結至此基之兩相鄰的基係透過一單獨鍵直接地相結合，例如，如果 R^{40} 基為 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -環烷基- $\text{C}_v\text{H}_{2v}-$ ，其為經由 C_vH_{2v} 部位連接至分子的其餘部分，藉由緊鄰著 C_vH_{2v} 部位之端線(連字號)符號代表游離鍵，而其中的數目 v 為 0，此 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -環烷基被直接地經由一單鍵被連結至攜帶 R^{40} 基之碳原子。本發明的一具體實施例中，數目 v 由 0 與 1 被挑選，其中所有的數目 v 為各自獨立的且可為相同或相異。

在環烷基中之環碳原子的數目可以為 3、4、5、6 或 7 個，在一種環烯基中之環碳原子的數目可以為 5、6 或 7 個。

環烷基的實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，
環烯基的實例為環戊烯基、環己烯基及環庚烯基。環烷烯基
中之雙鍵可存在於相對於位置 1 的碳原子(經由其被接在吡
啶環)之任一位置上，且環烯基因此可為環戊-1-烯基、環戊
-2-烯基、環戊-3-烯基、環己-1-烯基、環己-2-烯基、環己-3-
烯基、環庚-1-烯基、環庚-2-烯基、環庚-3-烯基、環庚-4-烯
基，例如，本發明的一較佳具體實施例中，一種環烷基，例
如，(C₃-C₇)-環烷基，在任意基為挑選自任兩個或多個所述
的明確的環烷基之一種次群基之定義下，例如，挑選自環丙
基及環丁基，或挑選自環丙基、環丁基及環戊基，或挑選自
環丙基、環戊基及環己基，或挑選自環戊基及環己基，或挑
選自環戊基、環己基及環庚基。類似地，在一較佳的具體實
施例中，環烯基為挑選自所述明確的環烯基之任兩個或多個
次群基，例如，挑選自環戊烯基及環己烯基，或挑選自環己
烯基及環庚烯基或挑選自環戊-1-烯基、環戊-2-烯基、環己
-1-烯基、環己-2-烯基、環庚-1-烯基及環庚-2-烯基，或挑選
自環戊-2-烯基、環戊-3-烯基、環己-2-烯基、環己-3-烯基、
環庚-2-烯基、環庚-3-烯基及環庚-4-烯基，或挑選自環戊-2-
烯基及環己-2-烯基，或挑選自環戊-2-烯基、環己-2-烯基及
環庚-2-烯基。本發明的一具體實施例中，經由其被接至吡
啶環之環烯基代表之 R³⁰ 的碳原子，不為雙鍵之一部分，即，
此環烯基不是一種環環-1-烯基。環烷基及環烯基通常為選
擇地經一或多個的(C₁-C₄)-烷基取代基取代，即，它們為無
取代的，即，不攜帶烷基取代基，或為經取代，例如，1、2、

3 或 4 個相同或相異的(C₁-C₄)-烷基取代基，例如，經甲基及/或乙基及/或異丙基及/或第三-丁基取代，特別是經甲基取代，取代基可出現於任何位置。經烷基取代的環烷基之實例為：1-甲基-環丙基、2,2-二甲基-環丙基、1-甲基-環戊基、2,3-二甲基-環戊基、1-甲基-環己基、4-甲基-環己基、4-異丙基-環己基、4-第三-丁基-環己基及 3,3,5,5-四甲基-環己基。經烷基取代的環烯基之實例為：1-甲基-環戊-2-烯基、2-甲基-環戊-2-烯基、3-甲基-環戊-2-烯基、3,4-二甲基-環戊-3-烯基、1-甲基-環己-2-烯基、2-甲基-環己-2-烯基、3-甲基-環己-2-烯基、4-甲基-環己-2-烯基、2-甲基-環己-3-烯基、3-甲基-環己-3-烯基、4-甲基-環己-3-烯基、2,3-二甲基-環己-2-烯基、4,4-二甲基-環己-2-烯基、3,4-二甲基-環己-3-烯基。環烷基及環烯基通常也為選擇地經一或多個氟原子取代，即，它們為無取代的，即，不攜帶氟原子或為經取代，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11 個的氟原子，較佳地為經取代 1、2、3、4、5 或 6 個氟原子。環烷基及環烯基也可同時地經氟及烷基取代。氟原子可存在於任何位置且也可出現於烷基取代基中。經氟取代的環烷基之實例為：1-氟-環丙基、2,2-二氟-環丙基、3,3-二氟-環丁基、1-氟-環己基、4,4-二氟-環己基及 3,3,4,4,5,5-六氟-環己基。經氟取代的環烯基之實例為：1-氟-環戊-2-烯基、1-氟-環己-2-烯基、4-氟-環己-2-烯基、4,4-二氟-環己-2-烯基。本發明的一具體實施例中，環烷基非選擇地經取代挑選自氟及(C₁-C₄)-烷基之取代基。如果一種環烷基或環烯基可經取代另外的取代基，例如羥

基，如環烷基或環烯基代表的 R^{30} ，其可經一或多個這類另外的取代基取代，像僅是羥基且非挑選自氟及 (C_1-C_4) -烷基，或同時經一或多個這樣的另外的取代基及一或多個挑選自氟及 (C_1-C_4) -烷基之取代基取代。此另外的像是羥基之取代基，出現於一種環烷基或環烯基上的數目，較佳地為 1、2 或 3 個，更佳地為 1 或 2 個，例如，1 個。在環烷基或環烯基中之全部取代基的總數較佳地為 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個，更佳地為 1、2、3、4 或 5 個，例如，1、2 或 3 個。這樣的另外的取代基，像是羥基，可出現於任何位置，只要所得的化合物為充分地安定且在醫藥的活性化合物中適於作為次群化合物。較佳地，羥基取代基不出現於環烯基或環烷基代表的 R^{30} 之位置 1，且在環烯基中，羥基不出現於為雙鍵一部分之碳原子上。經羥基取代的環烷基之實例為：3-羥基-環丁基、2-羥基-環戊基、3-羥基-環戊基、3,4-二羥基-環戊基、2-羥基-環己基、3-羥基-環己基、4-羥基-環己基、2,3-二羥基-環己基、2,4-二羥基-環己基、3,4-二羥基-環己基、3,5-二羥基-環己基、3,4,5-三羥基-環己基、2-羥基-環庚基、3-羥基-環庚基、4-羥基-環庚基，經羥基取代的環烯基之實例為：5-羥基-環戊-2-烯基、4-羥基-環己-2-烯基、5-羥基-環己-2-烯基、6-羥基-環己-2-烯基、6-羥基-環己-3-烯基，可出現於 (C_3-C_7) -環烷基- C_vH_{2v} -中之環烷基烷基-之實例為：環丙基甲基-、環丁基甲基-、環戊基甲基-、環己基甲基-、環庚基甲基-、環丙基二氟甲基-、環丁基二氟甲基-、環戊基二氟甲基-、環己基二氟甲基-、環庚基二氟甲基-、1-環丙基

乙基-、2-環丙基乙基-、1-環丁基乙基-、2-環丁基乙基-、1-環戊基乙基-、2-環戊基乙基-、1-環己基乙基-、2-環己基乙基-、1-環庚基乙基-、2-環庚基乙基-。

四氫吡喃基代表的 R^{30} ，此基也可被稱之為噁烷基 (oxanyl group) 或四氫-2H-吡喃基，可經由任一碳原子被連結且可以為四氫吡喃-2-基、四氫吡喃-3-基或四氫吡喃-4-基，較佳地，四氫吡喃基為四氫吡喃-3-基或四氫吡喃-4-基。本發明的一具體實施例中，四氫吡喃基為四氫吡喃-4-基。

於經取代的苯基中，取代基可出現在任何位置，單取代的苯基中，取代基可出現在 2-位置、3-位置或 4-位置。雙取代的苯基中，取代基可出現於 2,3-位置、2,4-位置、2,5-位置、2,6-位置、3,4-位置或 3,5-位置。三取代的苯基中，取代基可出現在 2,3,4-位置、2,3,5-位置、2,3,6-位置、2,4,5-位置、2,4,6-位置或 3,4,5-位置。如果苯基攜帶四個取代基，其中 1、2、3 或 4 個取代基可為氟原子，例如，無取代的環碳原子可位在 2-位置、3-位置或 4-位置。如果經多取代的苯基或雜芳基攜帶不同的取代基，各取代基可出現在任何適當的位置，且本發明包含所有的位置異構物。在經取代的苯基中之取代基的數目可以為 1、2、3、4 或 5 個，較佳地，經取代的苯基，及類似的，一種經取代的雜芳基，係攜帶 1、2 或 3 個，特別是 1 或 2 個，相同或相異的取代基。本發明的一較佳的具體實施例中，在經取代的苯基及雜芳基中的取代基為挑選自列於代表性定義中之任一次群基，例如，經取代挑選自下述之取代基：鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷基-O-及 (C_1-C_4) -

烷基-S(O)_m-，或挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-及氰基，或挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基及(C₁-C₄)-烷基-O-，在苯基或雜芳基代表的 R-，其中全部的烷基可為無取代的或經一或多個氟原子取代，至於含經氟取代的烷基之取代基實例，除了包含無取代的烷基外，取代基包含 CF₃(三氟甲基)，例如，CF₃ 本身、CF₃-O-或 CF₃-S-可被包含於各取代基表單中。

一種雜芳基中，其為一種芳族單環狀、5-成員的或 6-成員的雜環狀環系之殘基，出示於基的定義中之環雜原子可以任一組合呈現且可出現於任一適當的位置，只要此基符合其定義且所得的式 I 化合物為安定的且適於作為一種藥學活性化合物，明確地關於被定義為可攜帶一個氫原子或取代基(例如烷基)之雜芳基的環氮原子之一，為在 5-成員的環系統(例如，吡咯、吡唑、咪唑或三唑)中之環氮原子，5-成員的環系統有環外的原子或基被連結著。可從其衍生而得雜芳基的環系統之實例為：吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、三唑類(例如，[1,2,3]三唑及[1,2,4]三唑)、噁唑([1,3]噁唑)、異噁唑([1,2]噁唑)、噻唑([1,3]噻唑)、異噻唑([1,2]噻唑)、噁二唑類(例如，[1,2,4]噁二唑、[1,3,4]噁二唑及[1,2,5]噁二唑)、噻二唑類(例如[1,3,4]噻二唑)、吡啶、噻井、嘧啶、吡嘖、三井類(例如，[1,2,3]三井、[1,2,4]三井及[1,3,5]三井)。本發明的一具體實施例中，雜芳基包含一或兩個相同或相異環雜原子。本發明的另一具體實施例中，雜芳基包含一個環雜原子，其如已被被定義之意義。另一具體實施例中，雜芳基為

挑選自噻吩基、噻唑基及吡啶基。另一具體實施例中，雜芳基為挑選自噻吩基及吡啶基。另一具體實施例中，雜芳基為噻吩基。雜芳基可經由任一環碳原子被連結，例如，硫苯基(噻吩基)可以是噻吩-2-基(2-噻吩基)或噻吩-3-基(3-噻吩基)，
5 呋喃基可以是呋喃-2-基或呋喃-3-基，吡啶基可以是吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基，吡唑基可以是 1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基或 2H-吡唑-3-基，咪唑基可以是 1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基或 3H-咪唑-4-基，噻唑基可以是噻唑-2-基、噻唑-4-基或噻唑-5-基，[1,2,4]二唑基可以是 1H-[1,2,4]
10 三唑-3-基、2H-[1,2,4]三唑-3-基或 4H-[1,2,4]三唑-3-基。

在經取代的雜芳基中，取代基可存在於任一位置，例如，在噻吩-2-基或呋喃-2-基中，可出現在 3-位置及/或在 4-位置及/或在 5-位置。在噻吩-3-基或呋喃-3-基中，可出現在 2-位置及/或在 4-位置及/或在 5-位置。在吡啶-2-基中，可出現在 3-位置及/或在 4-位置及/或在 5-位置及/或在 6-位置。
15 在吡啶-3-基中，可出現於 2-位置及/或在 4-位置及/或在 5-位置及/或在 6-位置。在吡啶-4-基中，可出現於 2-位置及/或在 3-位置及/或在 5-位置及/或在 6-位置。較佳地，一種經取代的雜芳基為經取代 1、2 或 3 個，特別是 1 或 2 個，例如，1 個的相同或相異之取代基。如果可攜帶一個氫原子或一個取代基之環氮原子存在時，位於此氮原子上之取代基可以是一個甲基、一個乙基、一個丙基或一個第三-丁基，
20 例如，此基也可為帶有一或多個的氟。通常，雜芳基的芳族環中的適當的環氮原子，例如，吡啶基中之氮原子或在一種

[1,2,5]氧雜二唑基中之氮原子，及在氮雜吡啶部分之 6-成員的環中之環氮原子也可攜帶一個氧化基取代基-O⁻，並使得式 I 的化合物呈現為 N-氧化物之型式。

鹵素係指氟、氯、溴或碘，較佳地為氟、氯或溴，特別是氯或氟。

本發明包含式 I 化合物之所有的立體異構物型式，例如，所有可能的鏡像物及非鏡像物，包括順/反異構物。本發明同樣地包含兩種或多種立體異構物型式之混合物，例如，鏡像物及/或非鏡像物的混合物，包括順/反異構物，以任意比例混合者。式 I 化合物中之不對稱中心，例如，於被敘述於式 I 中之無取代的或經取代的烷基或於二氮雜環烷環中者，全部可彼此獨立地具有 S 組態或 R 組態。本發明關於鏡像物，左旋及右旋的對偶物(antipode)，呈鏡像地純態及實質地鏡像地純態及呈外消旋態及任兩鏡像物以任一比例形成之混合物。本發明也關於非鏡像物，呈純態的非鏡像物及實質地純態之非鏡像物及任兩種或多種非鏡像物以任一比例形成之混合物。本發明也包含式 I 化合物之所有的順/反異構物，呈純態或及實質地純態及順式異構物與反式異構物以任一比例組成之混合物。順/反異構化現象可出現於經取代之環烷環及式 I 中所說明之二氮雜環烷環中，例如，有必要的話，個別的立體異構物之製備可根據習用方法，藉由解析法進行，例如，藉由習析法或結晶法，或於合成時，使用立體化學上均一的起始化合物或進行立體選擇性反應。選擇地，在分離立體異構物前可進行衍化反應，立體異

構物之混合物的分離可在式 I 的化合物階段或在合成過程之中間物階段進行。本發明也包含式 I 化合物之所有的互變異構物。

式 I 化合物之生理上可接受的鹽類為：特別是帶有無毒性鹽組分之鹽類且較佳地為藥學上可利用的鹽類。它們可含有無機的或有機的鹽組分，這樣的鹽類可被形成自，例如，含有酸性基[例如，一種羧基(HO-CO-)或一種磺酸基($\text{HO-S(O)}_2\text{-}$)]的式 I 化合物，與無毒性的無機或有機鹼類反應。適當的鹼類為，例如，鹼金屬化合物或鹼土金屬化合物，例如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉或碳酸氫鈉、或氨、有機胺基化合物類及四級氫氧化銨。式 I 的化合物與鹼類反應以製備鹽類的方法，通常係根據傳統方法，於一種溶劑或稀釋劑內進行。由於生理的及化學的安定性，有利的鹽類之酸性基團在很多的案例下為鈉、鉀、鎂或鈣鹽類或銨鹽類，其也可以攜帶一或多個有機基於氮原子上。含有鹼性基(即，可質子化之基，例如胺基)的式 I 化合物，在式 I 中被說明之二氮雜環烷部分，如果 R^{10} 為氫，或另外的鹼性雜環，例如，氮雜吡啶部分中之 6-成員的環，可與生理上可接受的鹽類形成其酸加成鹽型式存在，例如，與氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、乙酸、苯甲酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸形成之鹽，其製法通常為令式 I 的化合物與一種酸在溶劑或稀釋劑內，根據習用方法反應。習慣上，特別是含有兩個或多個鹼性基團的化合物之酸加成鹽類，所得的鹽之鹽組分比例，相較於化學計量比例可向上或向下偏離，例如，含 1 或 2 個鹼性基的

式 I 化合物與單價的酸形成的酸加成鹽之莫耳比例為 1:1 或 1:2，且可視應用的條件而改變。本發明也包括含組分為非化學計量比例之鹽類，且一事例為，一種含兩倍莫耳量的酸之式 I 化合物之酸加成鹽，也可有具較低或較高量的酸於其所得的鹽中，例如，每莫耳的式 I 化合物與約 1.8 或約 2.1 莫耳的酸結合成的鹽。如果式 I 的化合物於其分子中同時含有酸性及鹼性基時，除了上述提及之鹽外，本發明也包括內鹽(兩性離子、偶極離子)。本發明也包含由於低生理的可耐受性而不能直接被作為醫藥品使用之所有的式 I 化合物之鹽類，其適於作為化學反應之中間物或供製備生理上可接受的鹽類，例如，藉由陰離子交換或陽離子交換的方式。本發明的主題也為式 I 化合物及其鹽類之溶劑化物，例如水合物及與像是(C₁-C₄)-烷醇類之醇類形成之加合物，特別是生理上可接受的溶劑化物類，以及式 I 化合物之活性代謝物及式 I 化合物之前劑類，即，在試管中可能不必要具藥學的活性，但於體內可被轉化成式 I 之藥學上具活性之化合物(例如，藉由代謝性水解被轉化成為式 I 之化合物)者。這類前劑之實例為具可醃化的氮原子之化合物，例如，在式 I 中說明之二氮雜環烷部分中攜帶 R¹⁰ 基之氮原子者，如果 R¹⁰ 為氫，攜帶一種烷基-O-CO-或一種醃基，例如，一種烷基-CO-基，並因此被轉化成胺基甲酸基或一種醃胺基者，或是其中羧酸基已被酯化之化合物。

A 基較佳地為挑選自 O、S、NCH₃ 及 C(R^a)₂，更佳地為挑選自 O、S 及 C(R^a)₂，特別佳地為挑選自 O 及 C(R^a)₂。本

發明的一具體實施例中，A 基為挑選自 O 及 S。本發明的另一具體實施例中，A 基為 O。另一具體實施例中，A 為 $C(R^a)_2$ 。

如果兩個 R^a 基一起為一種雙價的 (C_2-C_8) -烷基，所述的烷基較佳地為經由兩個不同的碳原子被結合至攜帶 R^a 基之碳原子上，並與攜帶 R^a 基團之碳原子一起形成環烷環，式 I 中被說明之氮雜吡啶環及 R^{20} 基被結合於環烷環化相同環位置上。所述的環烷環，像是在式 I 的化合物中之環烷環，通常可攜帶一或多個 (C_1-C_4) -烷基，例如，1、2、3 或 4 個甲基，及/或 1 或多個，例如，1、2、3 或 4 個氟原子。較佳地，所述的環烷環為一種環丙烷、環丁烷、環戊烷或環己烷環，如所示的，其全可為無取的或經取代烷基及/或氟之取代基。本發明的一具體實施例中，所述的環烷環為一種環丙烷環，如所示的，其可為無取的或經取代烷基及/或氟之取代基，即，在此具體實施例中，雙價的 (C_2-C_8) -烷基為一種乙烷-1,2-二基(1,2-亞乙基)，其為無取代的或如所示的經烷基及/或氟取代。較佳地，此雙價的 (C_2-C_8) -烷基為一種 (C_2-C_5) -烷基，更佳地，為 (C_2-C_4) -烷基，例如， C_2 -烷基。本發明的一具體實施例中， R^a 為挑選自氫及氟。另一具體實施例中，為挑選自氫及 (C_1-C_4) -烷基，其中兩個 R^a 為各自獨立的且可為相同或相異。或，在所有這些具體實施例中，兩個 R^a 基一起為雙價的 (C_2-C_8) -烷基。本發明的一具體實施例中， R^a 基為挑選自氫及氟之相同或相異基。另一具體實施例中，它們為挑選自氫及 (C_1-C_4) -烷基之相同基或不同基。本發明的另一具體實施例中， R^a 為挑選自氫、氟及 (C_1-C_4) -烷基之相同基或

不同基，或兩個 R^a 基一起為一種雙價的 (C_2-C_8) -烷基。本發明的另一具體實施例中， R^a 基兩者為氫或兩個 R^a 基一起為一種雙價的 (C_2-C_8) -烷基。本發明的另外的一具體實施例中， R^a 基兩者均為氫，即， $C(R^a)_2$ 基代表的 A 基為 CH_2 。
 5 (C_1-C_4) -烷基代表的 R^a 宜為甲基。

在式 I 中說明的二氮雜環烷部分中，較佳地，1、2、3 或 4 個，更佳地，1、2 或 3 個，特別是 1 或 2 個，例如，1 個的 R 基，彼此為獨立的且可為相同或相異的，如上下文中所定義的且為挑選自所有被定義的符號，包括氫，且所有其他 R 基為氫。本發明的一具體實施例中，所有的 R 基為氫且式 I 中說明的二氮雜環烷部分為一種六氫吡啶環、1,4-二氮雜環庚烷或 1,5-二氮雜環辛烷，特別是一種六氫吡啶環，其攜帶 R^{10} 基，但不在環碳原子上經取代基取代。不同於氫之 R 基可存在於二氮雜環烷部分之任一位置，只要所得的式
 10 I 化合物為安定的且適於作為藥學的活性化合物中之一次群物。本發明的一具體實施例中， (C_1-C_4) -烷基-O-基代表的 R 基不結合至式 I 中說明之二氮雜環烷環中之碳原子，其為鄰接至環氮原子者。較佳地，僅有 1 或 2 個，例如，僅有 1 個的 R 基為 (C_1-C_4) -烷基-O-。
 15

20 本發明的一具體實施例中，R 基為挑選自氫、 (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷基-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-、苯基- (C_1-C_4) -烷基-、 (C_1-C_4) -烷基-O-CO- C_uH_{2u} -及 R^1 -NH-CO- C_uH_{2u} -。另一具體實施例中，挑選自氫、 (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷基-、苯基- (C_1-C_4) -烷基-及

R^1 -NH-CO- C_uH_{2u} -。另一具體實施例中，挑選自氫、 (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷基-及 R^1 -NH-CO- C_uH_{2u} -。另一具體實施例中，挑選自氫、 (C_1-C_4) -烷基及羥基- (C_1-C_4) -烷基-，另一具體實施例中，挑選自氫、 (C_1-C_4) -烷基及 R^1 -NH-CO- C_uH_{2u} -。另一具體實施例中，挑選自氫及 (C_1-C_4) -烷基。另一具體實施例中，挑選自氫及 R^1 -NH-CO- C_uH_{2u} -，其中所有的 R 基為各自獨立的且可為相同或相異且如所示的苯基為選擇地經取代的。本發明的一具體實施例中，R 基之一係被挑選自 (C_1-C_4) -烷基-O-CO- C_uH_{2u} -及 R^1 -NH-CO- C_uH_{2u} -且特別地為 R^1 -NH-CO- C_uH_{2u} -，且所有其他 R 基為氫。不同於氫之 R 基可被結合至式 I 中被說明之二氮雜環烷環中之任一環碳原子上。如果存在兩個或多個不同於氫之 R 基時，環碳原子可攜帶任一或兩個這樣的不同於氫之 R 基上。如果式 I 中說明之二氮雜環烷環為攜帶一個不同於氫之 R 基的一種六氫吡啶環時，此 R 基可出現在相對於被結合至式 I 中所說明之 CO 基的環氮原子之 2-位置或 3-位置上。如果式 I 中說明之二氮雜環烷環為攜帶二個不同於氫之 R 基的一種六氫吡啶環時，這些 R 基可同時出現在相對於被結合至式 I 中所說明之 CO 基的環氮原子之 2-位置，或它們可同時出現在 3-位置上，或它們可出現在位置 2 及 3 上，或於位置 2 及 5 上，或於位置 2 及 6 上，或於位置 3 及 5 上，其中如果兩不同的 R 基各可出現於各自位置。本發明的一具體實施例中，數目 u 為挑選自 0 與 1。另一具體實施例中，u 為挑選自 1 及 2。另一具體實施例中，u 為 0。另一

具體實施例中， u 為 1。另一具體實施例中， u 為 2，其中所有的數目 u 為各自獨立的且可為相同或相異。

本發明的一具體實施例中， R^1 為挑選自 (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷基及 $H_2N-CO-(C_1-C_4)$ -烷基-。另一具體實施例中，挑選自 (C_1-C_4) -烷基及羥基- (C_1-C_4) -烷基-。另一具體實施例中，挑選自 (C_1-C_4) -烷基及 $H_2N-CO-(C_1-C_4)$ -烷基-。本發明的一具體實施例中， R^1 為氫。另一具體實施例中， R^1 為 (C_1-C_4) -烷基。另一具體實施例中， R^1 為羥基- (C_1-C_4) -烷基-。另一具體實施例中， R^1 為 $H_2N-CO-(C_1-C_4)$ -烷基-。

R^{10} 較佳地為挑選自氫及 (C_1-C_6) -烷基-O-CO-，更佳地為挑選自氫及 (C_1-C_4) -烷基-O-CO-。本發明之一具體實施例中， R^{10} 為氫。

本發明的一具體實施例中， R^{20} 為挑選自苯基及雜芳基，其中雜芳基為挑選自噻吩基、噻唑基及吡啶基。在苯基及雜芳基之另一具體實施例中，其中雜芳基為噻吩基，其全部選擇地如所示的經取代。本發明的另一具體實施例中， R^{20} 為苯基，其選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-S(O)_m-、羥基及氰基之取代基取代。較佳地，在經取代的 R^{20} 基中之取代基的數目為 1、2、3 或 4 個，更佳地為 1、2 或 3 個，例如 1 或 2 個。經取代的 R^{20} 基中之取代基通常可出現在如所示之相對於經取代的苯基及雜芳基之任一位置上，於是，例如，在經單取代的苯基代表的 R^{20} 之情況下，取代基可出現於 2-位置、3-位置或 4-位置，而於經雙取代的苯基之情況

下，取代基可出現於 2 及 3、或 2 及 4、或 2 及 5、或 2 及 6、或 3 及 4、或 3 及 5 之位置，類似地，經三單取代的苯基代表的 R^{20} 可攜帶取代基於任一位置且可為一種像是 3-氯-2,6-二甲基-苯基、3-氯-2,6-二甲基-苯基、6-氯-3-氯-2-甲基-苯基或 2-氯-3-氯-6-甲基-苯基之基，例如，苯基為經三個的氯及/或氯及甲基取代。可出現於 R^{20} 基中之取代基，較佳地為挑選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-S(O)_m-及氰基，更佳地為挑選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷基-O-及 (C_1-C_4) -烷基-S(O)_m-，特別佳地為挑選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷基及 (C_1-C_4) -烷基-O-，又特別佳地為挑選自鹵素及 (C_1-C_4) -烷基，例如，挑選自氯、氯及甲基，其中在本發明的一具體實施例中，在 R^{20} 基中之取代基中之烷基可為無取代的或經 1 或多個氯原子取代且，至於含有經氯取代的烷基之取代基實例，除了包含無取代的烷基外，包含三氯甲基之取代基，例如，CF₃ 本身、CF₃-O-或 CF₃-S-，可被包含於各取代基表單中，且於本發明的另一具體實施例中，是在 R^{20} 基中之取代基中之烷基為不經氯取代且此後面的具體實施例中，所述的烷基因此代表無取代的烷基。除了上面提到之明確基之外，其可代表 R^{20} 基且由其，或由其任何次群基，式 I 的化合物中之 R^{20} 基可被挑選自包括，例如，苯基，即，無取代的苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-甲基-苯基（鄰-甲苯基）、3-甲基-苯基（間-甲苯基）、4-甲基-苯基（對-甲苯基）、2-乙基-苯基、3-乙基-苯基、4-乙基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-

苯基、4-甲氧基-苯基、2,3-二氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,5-
 二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、3,4-二氟-苯基、3,5-二氟-苯基、
 2,3-二氯-苯基、2,4-二氯-苯基、2,5-二氯-苯基、2,6-二氯-
 苯基、3,4-二氯-苯基、3,5-二氯-苯基、2-氯-3-氟-苯基、2-
 氯-4-氟-苯基、2-氯-5-氟-苯基、2-氯-6-氟-苯基、3-氯-2-氟-
 苯基、3-氯-4-氟-苯基、3-氯-5-氟-苯基、4-氯-2-氟-苯基、
 4-氯-3-氟-苯基、5-氯-2-氟-苯基、2,3-二甲基-苯基、2,4-二
 甲基-苯基、2,5-二甲基-苯基、2,6-二甲基-苯基、3,4-二甲基
 -苯基、3,5-二甲基-苯基、2-氟-3-甲基-苯基、2-氟-4-甲基-
 苯基、2-氟-5-甲基-苯基、2-氟-6-甲基-苯基、3-氟-2-甲基-
 苯基、3-氟-4-甲基-苯基、3-氟-5-甲基-苯基、4-氟-2-甲基-
 苯基、4-氟-3-甲基-苯基、5-氟-2-甲基-苯基、2-氯-3-甲基-
 苯基、2-氯-4-甲基-苯基、2-氯-5-甲基-苯基、2-氯-6-甲基-
 苯基、3-氯-2-甲基-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3-氯-5-甲基-
 苯基、4-氯-2-甲基-苯基、4-氯-3-甲基-苯基、5-氯-2-甲基-
 苯基、2-甲氧基-3-甲基-苯基、2-甲氧基-4-甲基-苯基、2-甲
 氧基-5-甲基-苯基、2-甲氧基-6-甲基-苯基、3-甲氧基-2-甲基
 -苯基、3-甲氧基-4-甲基-苯基、3-甲氧基-5-甲基-苯基、4-
 甲氧基-2-甲基-苯基、4-甲氧基-3-甲基-苯基、5-甲氧基-2-
 甲基-苯基。

本發明的一具體實施例中， R^{30} 為挑選自(C₃-C₇)-環烷
 基、(C₅-C₇)-環烯基、四氫吡喃基及苯基。另一具體實施例
 中，挑選自(C₃-C₇)-環烷基、(C₅-C₇)-環烯基及苯基。另一具
 體實施例中，挑選自(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烯基及四氫

吡喃基。另一具體實施例中，挑選自(C₃-C₇)-環烷基、(C₅-C₅)-環烯基、苯基及雜芳基。另一具體實施例中，挑選自(C₃-C₇)-環烷基、苯基及雜芳基。另一具體實施例中，挑選自(C₃-C₇)-環烷基及(C₅-C₇)-環烯基。另一具體實施例中，挑選自(C₃-C₇)-環烷基及苯基，其中環烷基、環烯基、苯基及雜芳基全為選擇地如所出示般的經取代且環烷基較佳地為(C₅-C₇)-環烷基，更佳地為(C₅-C₆)-環烷基，例如，環己基、環烯基，較佳地為(C₅-C₆)-環烯基，例如，環己烯基，且雜芳基較佳地為挑選自噻吩基及吡啶基且更佳地為噻吩基。本發明之另一具體實施例中，R³⁰ 為苯基，其為選擇地如所示的經取代。較佳地，在經取代的 R³⁰ 基中的取代基數目為 1、2、3 或 4 個，更佳地為 1、2 或 3 個，特別佳地為 1 或 2 個，例如 1 個。通常，在經取代的 R³⁰ 基中的取代基，就經取代的環烷基、環烯基、苯基及雜芳基，取代基可出現於如上述之任一位置之碳原子上，例如，在經單取代的苯基代表的 R³⁰，取代基可出現於 2-位置、3-位置或 4-位置，而於經雙取代的苯基情況下，取代基可出現於 2 及 3、或 2 及 4、或 2 及 5、或 2 及 6、或 3 及 4、或 3 及 5 之位置。可出現於一種環烷基或環烯基代表的 R³⁰ 基中的取代基，較佳地為挑選自氟、甲基及羥基，例如，挑選自氟及甲基。本發明之一具體實施例中，在一種環烷基或環烯基代表的 R³⁰ 中之取代基為羥基。本發明之另一具體實施例中，環烷基或環烯基代表的 R³⁰ 為無取代的。可被出現於苯基或雜芳基中代表的 R³⁰ 中之取代基，較佳地為挑選自鹵素、(C₁-C₆)-烷基、羥基

-(C₁-C₆)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基
 -CO-NH-(C₁-C₄)-烷基-、羥基、(C₁-C₆)-烷基-O-、羥基-(C₁-C₆)-
 烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基
 -CO-NH-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_m-及氰基，更佳
 5 地為挑選自鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-
 基-、羥基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基
 -O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_m-及氰基，特別佳地為挑選自鹵素、
 (C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-、羥基、(C₁-C₆)-
 烷基-O-及(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-O-，更佳地為挑選自
 10 鹵素、(C₁-C₆)-烷基、羥基、(C₁-C₆)-烷基-O-及(C₁-C₄)-烷基
 -O-(C₁-C₆)-烷基-O-，尤其佳地為挑選自鹵素、(C₁-C₆)-烷基、
 (C₁-C₆)-烷基-O-及(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-O-，例如挑
 選自鹵素、(C₁-C₆)-烷基-O-及(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基
 -O-或挑選自鹵素、(C₁-C₆)-烷基及(C₁-C₆)-烷基-O-或挑選自
 15 鹵素及(C₁-C₄)-烷基，其中本發明之一具體實施例中，在苯
 基及雜芳基代表的 R³⁰ 中之取代基中之烷基可為無取代的或
 經取代 1 或多個氟原子，且，作為含經氟取代的烷基之取代
 基實例，除了包含無取代的烷基外，取代基包含三氟甲基，
 例如，CF₃ 本身、CF₃-O-或 CF₃-S-可被包含於各取代基表單
 20 中。且於本發明之另一具體實施例中，在取代基 R³⁰ 中之取
 代基中之烷基為不經氟取代且在後面的具體實例中，所述的
 烷基因此代表無取代的烷基。本發明之一具體實施例中，在
 R³⁰ 中之取代基中之一種(C₁-C₆)-烷基為一種(C₁-C₄)-烷基。
 本發明之一具體實施例中，出現於苯基或雜芳基代表之 R³⁰

中之取代基為挑選自鹵素，較佳地為挑選自氟、氯及溴，更佳地為挑選自氟及氯。可出現為 R^{30} 及來自其，或來自其任一次群的明確的式 I 化合物中之 R^{30} 可被挑選自，例如，包括環戊基、環己基、環庚基、環戊-2-烯基、環己-2-烯基、環庚-2-烯基、4-氟-環己基、4-甲基-環己基、2-羥基-環戊基、3-羥基-環戊基、2-羥基-環己基、3-羥基-環己基、4-羥基-環己基、2-羥基-環庚基、3-羥基-環庚基、4-羥基-環庚基、4,4-二氟-環己基、3,3-二甲基-環己基、4,4-二甲基-環己基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基，苯基，即，無取代的苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、3-溴-苯基、4-溴-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2-羥基-苯基、3-羥基-苯基、4-羥基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-(2-甲氧基乙氧基)-苯基、3-(2-甲氧基乙氧基)-苯基、4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基、2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基、3-(3-甲氧基丙氧基)-苯基、4-(3-甲氧基丙氧基)-苯基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-羥基吡啶-3-基、4-羥基吡啶-3-基、5-羥基-吡啶-3-基、6-羥基-吡啶-3-基、2-甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-吡啶-3-基、5-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、2-羥基-吡啶-4-基、3-羥基-吡啶-4-基、2-甲氧基-吡啶-4-基、3-甲氧基-吡啶-4-基。

取代基 R^{40} 可出現於式 I 中說明之氮雜吡啶部位之 6-成員環中的任一個第 4 及/或 5 及/或 6 及/或 7 之環碳位置上，假設在個別的環原子為碳原子時。在取代基 R^{40} 中之數目 n

為少於 3 之情況下，所有位在氮雜吡啶環的 4、5、6 及 7 位置，不帶取代基 R^{40} 之碳原子為攜帶一個氫原子，即，分別的 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 為 CH 基。如果數目 n 為 0，所有位在氮雜吡啶環之 4、5、6 及 7 位置的碳原子係攜帶氫原子。較佳地，取代基 R^{40} 之數目 n 為挑選自 0、1 或 2，更佳地為挑選自 0 或 1。本發明之一具體實施例中，數目 n 為 1。另一具體實施例中，數目 n 為 0，即，無取代基 R^{40} 存在於式 I 的化合物中。 R^{40} 較佳地為挑選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、苯基- (C_1-C_4) -烷基-、羥基- (C_1-C_4) -烷基-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-、羥基- (C_1-C_4) -烷基-O-、羥基- (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-O-、苯基-O- (C_1-C_4) -烷基-O-、二- $((C_1-C_4)$ -烷基)N- (C_1-C_4) -烷基-O-、HO-CO- (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-O-CO- (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-CO-O-、 (C_1-C_4) -烷基-NH-CO-O-、 (C_1-C_4) -烷基-S(O)_m-、HO-CO-、 (C_1-C_4) -烷基-O-CO-、H₂N-CO-及氰基，更佳地為挑選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷基-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-、羥基- (C_1-C_4) -烷基-O-、羥基- (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-O-、苯基-O- (C_1-C_4) -烷基-O-、二- $((C_1-C_4)$ -烷基)N- (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-CO-O-、 (C_1-C_4) -烷基-NH-CO-O-、 (C_1-C_4) -烷基-S(O)_m-、HO-CO-、 (C_1-C_4) -烷基-O-CO-、H₂N-CO-及氰基，特別佳地為挑選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷基-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-、羥基- (C_1-C_4) -烷基-O-、羥基- (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-O-、苯基-O- (C_1-C_4) -

烷基-O-、二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基
 -CO-O-、(C₁-C₄)-烷基-NH-CO-O-、HO-CO-、(C₁-C₄)-烷基
 -O-CO-及 H₂N-CO-，又特別佳地為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基
 基、羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基
 5 -O-、(C₁-C₄)-烷基-CO-O-、(C₁-C₄)-烷基-NH-CO-O-、(C₁-C₄)-
 烷基-O-CO-及 H₂N-CO-，尤其佳地為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-
 烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基
 -O-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-及 H₂N-CO-，其中所有的取代基
 R⁴⁰ 為各自獨立的且為相同或相異的，且其中所有的苯基彼
 10 此獨立地為選擇地如所示般的經取代。本發明之一具體實施
 例中，R⁴⁰ 為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷
 基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基
 -CO-O-、(C₁-C₄)-烷基-NH-CO-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-、
 HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基
 15 -O-及 H₂N-CO-，較佳地為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、羥基、
 (C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-
 烷基-O-CO-及 H₂N-CO-，

其中所有的取代基 R⁴⁰ 為彼此獨立的且可為相同或不
 同。本發明之另一具體實施例中，R⁴⁰ 為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-
 20 烷基、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、羥基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷
 基-O-(C₁-C₄)-烷基-、羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、羥基-(C₁-C₄)-
 烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、HO-CO-(C₁-C₄)-
 烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基
 -CO-O-、(C₁-C₄)-烷基-NH-CO-O-及(C₁-C₄)-烷基-S(O)_m-，較

佳地為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-及(C₁-C₄)-烷基-S(O)_m-，又更佳地為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-及 HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-，特別佳地為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-及 HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-，又特別佳地為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、羥基及(C₁-C₄)-烷基-O-，其中所有的取代基 R⁴⁰ 為彼此獨立的且可為相同或不同，且其中所有的苯基為彼此獨立的如上述的為選擇地經取代。較佳的，不超過兩個的取代基 R⁴⁰ 為 NO₂。本發明之一具體實施例中，數目 n 為挑選自 1、2 及 3，較佳地為挑選自 1 及 2，且可為 1，例如，即，在後面的具體實施例中，式 I 的化合物中至少存在有一個取代基 R⁴⁰，較佳為 1 或 2 個取代基 R⁴⁰，例如，一個取代基 R⁴⁰。

本發明之一具體實施例中，可存在於式 I 化合物中至少一個取代基 R⁴⁰，較佳地為 1 或 2 個取代基 R⁴⁰，例如，一個取代基 R⁴⁰，係一種取代基，其中在取代基中的原子，經由其被結合至 6-成員的氮雜吡啶環部分之碳原子上者為一種氧原子，即，其為挑選自羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-O-、雜芳基-(C₁-C₄)-烷基-O-、羥基-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、苯基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、雜芳基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-O-、HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-

烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、
 (C₁-C₄)-烷基-CO-O-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-CO-O-、(C₁-C₄)-
 烷基-NH-CO-O-及(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-NH-CO-O-，其中這
 樣的取代基為各自獨立的且可為相同或相異且其中所有的
 5 苯基及雜芳基為各自獨立的且可如所示的經取代。較佳地，
 這類取代基為挑選自羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、羥基-(C₁-C₄)-
 烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、苯基-O-(C₁-C₄)-
 烷基-O-、二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基
 -CO-O-及(C₁-C₄)-烷基-NH-CO-O-，且更佳地為挑選自羥
 10 基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、苯
 基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-O-
 及(C₁-C₄)-烷基-CO-O-，特別佳地為挑選自羥基、(C₁-C₄)-
 烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、苯基-O-(C₁-C₄)-
 烷基-O-及二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-O-，更特別佳地
 15 為挑選自羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-
 烷基-O-及苯基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-，尤其佳地為挑選自羥
 基、(C₁-C₄)-烷基-O-及(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-，更
 尤其佳地為挑選自羥基及(C₁-C₄)-烷氧基。一具體實施例
 中，這樣的取代基為挑選自羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、羥基
 20 -(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、苯基
 -O-(C₁-C₄)-烷基-O-、二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-O-、
 HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基
 -O-、H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-CO-O-及
 (C₁-C₄)-烷基-NH-CO-O-，較佳地為挑選自羥基、(C₁-C₄)-烷

基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-O-、HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-及 H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-，更佳地為挑選自羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-及 H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-，特別佳地為挑選自羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-及 (C₁-C₄)-烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-，更特別佳地為挑選自羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-及 HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-，其中這樣的取代基為各自獨立的且可為相同或相異。如果除了經由一個氧原子被結合的這樣的取代基外另有取代基 R⁴⁰ 出現於式 I 的化合物時，它們可被挑選自被列於上述之所有其他含義之 R⁴⁰，且較佳地為挑選自鹵素及 (C₁-C₄)-烷基，其中所有這類的取代基為各自獨立的且可為相同或相異。一具體實施例中，這樣的藉偉原子連結的基取代基 R⁴⁰ 係出現於位置 5 或位置 6 的環碳原子上。

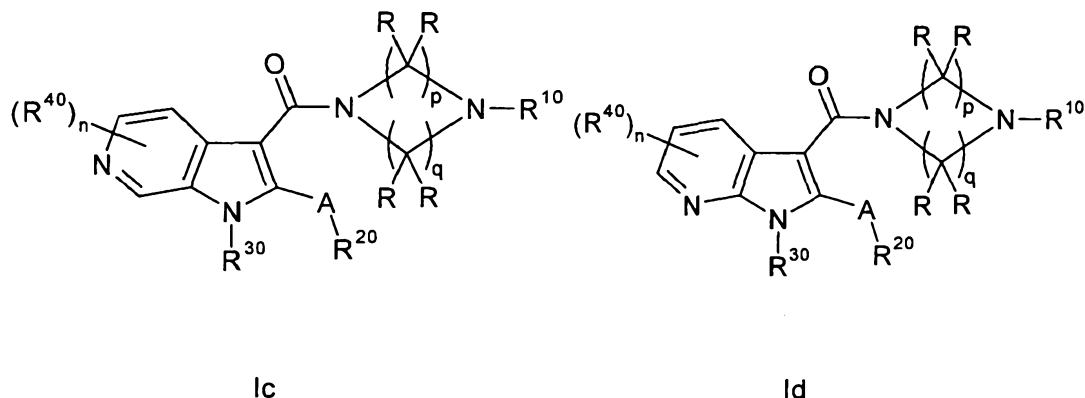
在含有一個取代基 R⁴⁰ 之式 I 化合物中，取代基可出現在氮雜吡啶環中之位置 4 或位置 5 或位置 6 或位置 7 上。在含有二個取代基 R⁴⁰ 之式 I 化合物中，取代基可出現在氮雜吡啶環中之位置 4 及 5 或位置 4 及 6 或位置 4 及 7 或位置 5 及 6 或位置 5 及 7 或位置 6 及 7 上。一具體實施例中，式 I 之化合物含有 0、1 或 2 個取代基 R⁴⁰，其中取代基 R⁴⁰ 係出現在位置 4 或位置 5 或位置 4 及 5 的環碳原子上而其他位置 4、5、6 及 7 之碳原子攜帶氫原子。本發明之另一具體實施例中，式 I 之化合物含有 0、1 或 2 個取代基 R⁴⁰，其中取代

基 R^{40} 係出現在位置 4 或位置 6 或位置 4 及 6 的環碳原子上而其他位置 4、5、6 及 7 的碳原子為攜帶氫原子。

本發明之另一具體實施例中，式 I 之化合物含有 0、1 或 2 個取代基 R^{40} ，其中取代基 R^{40} 係出現在位置 4 或位置 7 或位置 4 及 7 的環碳原子上而其他位置 4、5、6 及 7 的碳原子為攜帶氫原子。本發明之另一具體實施例中，式 I 之化合物含有 0、1 或 2 個取代基 R^{40} ，其中取代基 R^{40} 係出現在位置 5 或位置 6 或位置 5 及 6 的環碳原子上而其他位置 4、5、6 及 7 的碳原子為攜帶氫原子。本發明之另一具體實施例中，式 I 之化合物含有 0、1 或 2 個取代基 R^{40} ，其中取代基 R^{40} 係出現在位置 5 或位置 7 或位置 5 及 7 的環碳原子上而其他位置 4、5、6 及 7 的碳原子為攜帶氫原子。本發明之另一具體實施例中，式 I 之化合物含有 0、1 或 2 個取代基 R^{40} ，其中取代基 R^{40} 係出現在位置 6 或位置 7 或位置 6 及 7 的環碳原子上而其他位置 4、5、6 及 7 的碳原子為攜帶氫原子。

本發明之一具體實施例中， Y^1 基為氮且 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 基為相同或相異的基 CH 或 CR^{40} ，即，式 I 的化合物是具式 Ia 之一種 4-氮雜吲哚(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶)衍生物。本發明之另一具體實施例中， Y^2 基為氮且 Y^1 、 Y^3 及 Y^4 基為相同或相異的 CH 或 CR^{40} 基，即，式 I 的化合物是具式 Ib 之一種 5-氮雜吲哚(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶)衍生物。本發明之另一具體實施例中， Y^3 基為氮且 Y^1 、 Y^2 及 Y^4 基為相同或相異的 CH 或 CR^{40} 基，即，式 I 的化合物是具式 Ic 之一種 6-氮雜吲哚(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶)衍生物。本發明之另一具體

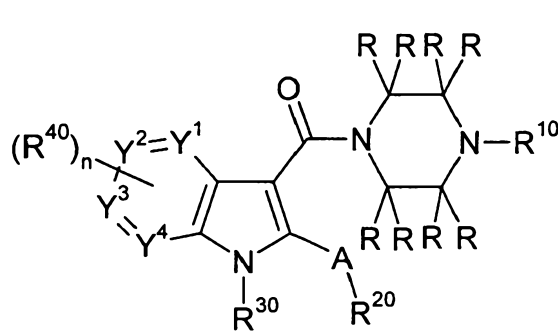
實施例中， Y^4 基為氮且 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 基為相同或相異的 CH 或 CR^{40} 基，即，式 I 的化合物是具式 Id 之一種 7-氮雜吲哚 (1H-吡咯并[3,2-b]吡啶) 衍生物。在式 Ia、Ib、Ic 及 Id 中之 A、R、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} 、n、p 及 q 之定義如同式 I 中之定義。



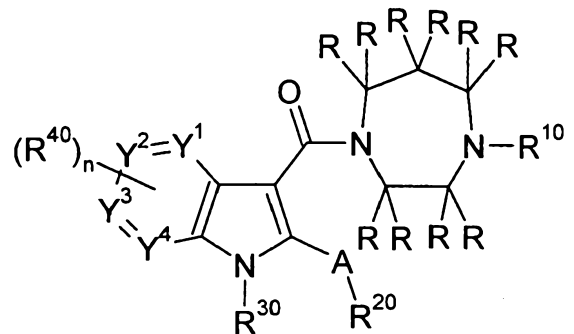
本發明之另一具體實施例中，式 I 之化合物之化合物係任兩個或三個的式 Ia、Ib、Ic 及 Id 之化合物，例如，一種式 Ia 或式 Id 的化合物，或一種式 Ib 或式 Ic 之化合物，或一種式 Ia 或式 Ic 或式 Id 之化合物。換言之，這些範例較後面三個具體實施例中，式 I 中之 Y^1 及 Y^4 基中之一為 N 且 Y^1 及 Y^4 基中之另一者以及 Y^2 及 Y^3 基為相同或相異之 CH 或 CR^{40} 基，或式 I 中之 Y^2 及 Y^3 基中之一為 N 且 Y^2 及 Y^3 基中之另一者以及 Y^1 及 Y^4 基為相同或相異之 CH 或 CR^{40} 基，或式 I 中之 Y^1 、 Y^3 及 Y^4 中之一為 N 且 Y^1 、 Y^3 及 Y^4 中其餘基以及 Y^2 基為相同或相異之 CH 或 CR^{40} 基。

本發明之一具體實施例中，數目 p 為 2 且數目 q 為挑選自 2 及 3；本發明之另一具體實施例中，p 及 q 兩者均為 2，即，描述於式 I 中之二氮雜環烷環係一種六氮吡啶環，且式 I 的化合物為式 Ie 之化合物。本發明之另一具體實施例中，

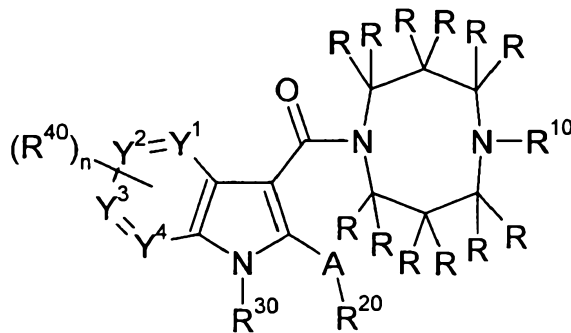
p 為 2 且 q 為 3，即，描述於式 I 中之二氮雜環烷環係一種 1,4-二氮環庚烷環且式 I 的化合物為式 If 的化合物。本發明之另一具體實施例中，p 及 q 兩者均為 3，即，描述於式 I 中之二氮雜環烷環係一種 1,5-二氮雜環辛烷且式 I 的化合物為式 Ig 的化合物。式 Ie、If 及 Ig 中之 A、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³、Y⁴ 及 n 之定義如同式 I 中之定義。



Ie



If



Ig

本發明的較佳的化合物中，任一或多個結構元素，例如，基、取代基及數目，如同任一已被定義為較佳的元素或任一明確的具體實施例中之定義及/或可具有一或多個已被提及的作為元素實例之明確的定義，其中一或多個較佳的定義及具體實施例之全部的組合及/或明確的意義均為本發明之主題。所有較佳的式 I 化合物也指其所有的立體異構物型式及

以任意比例的立體異構物型式組成之混合物、及其生理上可接受的鹽類、及其任一型式之生理上可接受的溶劑化物，均為本發明之主題。類似地，就所有被揭露於此之明確的化合物，例如，實例中之化合物，其代表在式 I 的化合物之一般定義中之各種基及數目在個別的明確化合物中具有明確意義之本發明的具體實施例，所有其立體異構物型式及以任意比例的立體異構物型式組成之混合物、及其生理上可接受的鹽類，均為本發明的主題，特別的，本發明的主題為被披露於其中之所有明確的化合物，各自獨立地，不管它們為被披露成一種游離化合物及/或為一種特定的鹽，呈游離態的化合物及呈其所有生理上可接受的鹽類兩者均是，且如果一具體的鹽被揭露，也包括此具體的鹽型式，及其生理上可接受的溶劑化物型式。

至於其中 1 或多個結構的元素為較佳的定義之本發明的化合物之一種實例，可被提及的式 I 之化合物，其中 p 及 q 均為 2， R^{10} 為氫且 A 為挑選自 O 及 $C(R^a)_2$ ，即，式 Ia 的化合物，其中 R^{10} 為氫且 A 為挑選自 O 及 $C(R^a)_2$ ，而所有其他的基及數目之定義，被定義如同式 I 化合物中或任一較佳的定義或本發明的具體實施例中，或其任一立體異構物型式或以任意比例組成的立體異構物型式之混合物，及其生理上可接受的鹽類，及其任一生理上可接受的溶劑化物。

另一這類實例為式 I 的化合物、其任何立體異構物或以任意比例的立體異構物形成之混合物、以及其生理上可接受的鹽類、及其生理上可接受的溶劑化物，其中

A 為挑選自 O、S、NCH₃ 及 C(R^a)₂;

R^a 為挑選自 氫、氟及 甲基，其中兩個 R^a 為各自獨立的且可為相同或相異，或是兩個 R^a 基一起為一種雙價的 (C₂-C₅)-烷基;

5 R 為挑選自 氫、(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-C_uH_{2u}-及 R¹-NH-CO-C_uH_{2u}-，其中全部的 R 基為各自獨立的且可為相同或相異;

10 R¹ 為挑選自 (C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-及 H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-;

R¹⁰ 為挑選自 氫、(C₁-C₆)-烷基-O-CO-及 (C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-CO-;

15 R²⁰ 為挑選自 苯基及雜芳基，其為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自 鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)_m-、羥基及 氰基之取代基取代;

20 R³⁰ 為挑選自 (C₃-C₇)-環烷基、(C₅-C₇)環烯基、四氫吡喃基、苯基及雜芳基，其中環烷基及環烯基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自 氟、(C₁-C₄)-烷基及羥基之取代基取代，而苯基及雜芳基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自 鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-、羥基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_m-及 氰基之取代基取代;

R⁴⁰ 為挑選自 鹵素、(C₁-C₄)-烷基、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、羥基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-、羥基、

(C₁-C₄)-烷基-O-、羥基-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、苯基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-O-、HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-CO-O-、(C₁-C₄)-烷基-NH-CO-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)_m-、HO-CO-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-、H₂N-CO-及氰基，其中所有的取代基 R⁴⁰ 為各自獨立的且可為相同或相異；

Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 基中之一為 N 且其餘者為相同或相異之 CH 式 CR⁴⁰ 基；

雜芳基係挑選自噻吩基及吡啶基；

m 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 m 為各自獨立的且可為相同或相異；

n 為挑選自 0、1 及 2；

p 為 2 且 q 為挑選自 2 及 3；

u 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 u 為各自獨立的且可為相同或相異；

v 為挑選自 0、1 及 2；

其中所有的烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個氟原子取代；

其中所有的環烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個相同或相異的挑選自氟及(C₁-C₄)-烷基之取代基取代，除非另有說明；

其中出現於 R 及 R⁴⁰ 中之所有的苯基，各自獨立的，為選擇地經一或多個相同或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷

基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-及氰基之取代基取代。

另一這類實例為式 I 的化合物、其任何立體異構物或以任意比例的立體異構物型式組成之混合物、以及其生理上可接受的鹽類、及其生理上可接受的溶劑化物，其中

A 為挑選自 O、S 及 C(R^a)₂;

R^a 為挑選自氫、氟及甲基，其中兩個 R^a 為各自獨立的且可為相同或相異，或是兩個 R^a 基一起為一種雙價的 (C₂-C₅)-烷基;

R 為挑選自氫、(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-C_uH_{2u}-及 R¹-NH-CO-C_uH_{2u}-，其中全部的 R 基為各自獨立的且可為相同或相異;

R¹ 為挑選自 (C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-及 H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-;

R¹⁰ 為挑選自氫、(C₁-C₆)-烷基-O-CO-及 (C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-CO-;

R²⁰ 為苯基，其為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)_m-、羥基及氰基之取代基取代;

R³⁰ 為挑選自 (C₃-C₇)-環烷基、(C₅-C₇)環烯基及苯基，其中環烷基及環烯基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自氟、(C₁-C₄)-烷基及羥基之取代基取代，而苯基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₆)-烷基、

(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-、羥基、(C₁-C₆)-烷基-O-、
(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_m-及氰基
之取代基取代；

R⁴⁰ 為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、
羥基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-、羥基、
(C₁-C₄)-烷基-O-、羥基-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基
-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基
-O-CO-(C₁-C₄)-烷基)-O-、(C₁-C₄)-烷基-CO-O-、(C₁-C₄)-烷基
-NH-CO-O-及(C₁-C₄)-烷基-S(O)_m-，其中所有的取代基 R⁴⁰
為各自獨立的且可為相同或相異；

Y¹、Y²、Y³及Y⁴基中之一為N且其餘者為相同或相異
之CH式CR⁴⁰基；

m 為挑選自0、1及2，其中所有的數目m為各自獨立的
的且可為相同或相異；

n 為挑選自0、1及2；

p及q為2；

u 為挑選自0、1及2，其中所有的數目u為各自獨立的
的且可為相同或相異；

v 為挑選自0、1及2；

其中所有的烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個氟
原子取代；

其中所有的環烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個
相同或相異的挑選自氟及(C₁-C₄)-烷基之取代基取代，除非
另有說明；

其中出現於 R 及 R⁴⁰ 中之所有的苯基，各自獨立的，為選擇地經一或多個相同或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-及氰基之取代基取代。

5 另一這類實例為式 I 的化合物、其任何立體異構物或以任意比例的立體異構物型式組成之混合物、以及其生理上可接受的鹽類、及其生理上可接受的溶劑化物，其中

A 為挑選自 O 及 C(R^a)₂;

R^a 為氫;

10 R 為挑選自氫、(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-及 R¹-NH-CO-C_uH_{2u}-, 其中全部的 R 基為各自獨立的且可為相同或相異;

R¹ 為挑選自 (C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-及 H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-;

15 R¹⁰ 為氫;

R²⁰ 為苯基，其為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素及 (C₁-C₄)-烷基之取代基取代;

20 R³⁰ 為挑選自 (C₅-C₇)-環烷基、(C₅-C₇)環烯基及苯基，其中苯基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₆)-烷基、羥基、(C₁-C₆)-烷基-O-及 (C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-O-之取代基取代;

R⁴⁰ 為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-及 H₂N-CO-, 其中所有的取代基 R⁴⁰ 為各自獨立的且可為相

同或相異；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 基中之一為 N 且其餘者為相同或相異之 CH 式 CR^{40} 基；

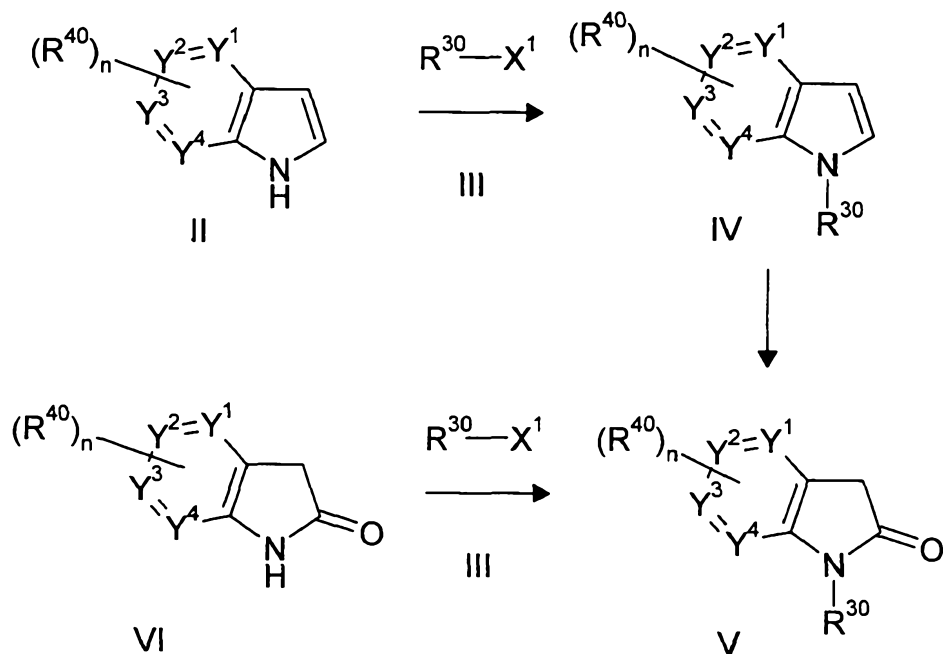
n 為挑選自 0、1 及 2；

p 及 q 為 2；

u 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 u 為各自獨立的且可為相同或相異；

其中所有的烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個氟原子取代；

本發明的另一主題為製備式 I 的化合物(包括彼等之鹽類及溶劑化物)之方法，被概述如下，以之可製得這類化合物。例如，進行製備式 I 的化合物時，首先令式 II 的一種 5-成員環之氮雜吡咯中的氮原子與式 III 的一種烷化劑或芳化劑化合物反應，製得式 IV 的化合物，其再被轉化成式 V 之一種 1,3-二氫-氮雜吡咯-2-酮(氮雜羧吡咯)。



式 II、III、IV 及 V 的化合物中之 R^{30} 、 R^{40} 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 基及數目 n ，如同式 I 中之定義且其他的官能基可呈現為在稍後可被轉化成最後基之被保護的基或先驅物基之型式。式 III 的化合物中之 X^1 基係一種可進行親核性取代反應或另種反應類型(包括游離基反應及過渡金屬-催化的反應)之可取代的基，其導致這類可取代的基被式 II 化合物中 5-成員環中之環氮原子置換，例如鹵素或一種芳基磺醯氧基或烷基磺醯氧基或一種含硼的基。

如果 R^{30} 為經取代以一種適當的電子-接受的基或包含一種電子-不足的雜環狀環的選擇地經取代的苯基或雜芳基，或是 R^{30} 為選擇地經取代的環烷基或環烯基或為四氫吡喃基時， X^1 可以為鹵素，特別是氯、溴或碘，或為一種芳基磺醯氧基或烷基磺醯氧基，例如，苯磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、硝基苯磺醯氧基、甲烷磺醯氧基或三氟甲烷磺醯氧基，且此反應可在親核性取代反應的條件，通常是在溶劑內，例如，在惰性非質子溶劑，例如醚類，像是四氫呋喃(THF)、二噁烷(1,4-二噁烷)或乙二醇二甲基醚(DME); 一種醯胺，像是二甲基甲醯胺(DMF)或 N-甲基-吡咯啉-2-酮(NMP)、或二甲亞砜(DMSO)、或其混合物內，且在一種鹼存在下，例如，一種醇化物，像是乙醇鈉或第三-丁醇鉀，一種氫化物，像是氫化鈉、一種醯胺，像是醯胺化鈉或二異丙基醯胺化鋰，一種碳酸鹽，像是碳酸鉀或碳酸鈉，或一種胺，像是乙基二異丙基胺存在下進行。

如果 R^{30} 為選擇地經取代的苯基或雜芳基， X^1 可以是

氯、溴或碘，即，式 III 的化合物為一種選擇地經取代的氯
苯、溴苯、碘苯、氯雜芳烴、溴雜芳烴或碘雜芳烴，且式 II
與 III 的化合物之反應可在 Ullmann 芳化反應的條件下反
應，係在一種催化性銅化合物，例如，溴化銅(I)、碘化銅(I)
或乙醯基丙酮化銅(II)存在下，加熱，例如，在自約 100°C 至
約 150°C 的溫度下，通常在惰性非質子溶劑，例如，DMSO、
DMF、NMP、乙腈、二噁烷或甲苯內，在一種鹼存在下，
例如，一種碳酸鹽類，例如碳酸鉀或碳酸鈉或一種磷酸鹽
類，例如，三鹼基型磷酸鉀及較佳地一種胺，像是 N,N'-二
甲基乙二胺、1,2-二胺基環己烷、脯氨酸或 8-羥基喹啉存在
下進行。芳化反應，如同於式 I 化合物的合成中的其他反應，
也可於微波爐內進行。

製備式 IV 的化合物之其他方法，可令式 II 的化合物與
式 III 的化合物反應，其中 R^{30} 為選擇地經取代的苯基或雜
芳基且 X^1 為鹵素，特別是氯、溴或碘，或為一種烷基磺醯
氧基，例如，三氟甲烷磺醯氧基，係在一種鈀催化劑(例如，
形成自三(二苯甲二基丙酮)二鈀(0)及一種膦配體者)及一種
鹼，例如，第三-丁氧基鈉或三鹼基磷酸鉀存在下，於一種
惰性溶劑，例如，烴，像是甲苯或一種醚，像是二噁烷內，
在自約 60°C 至約 120°C 的溫度下進行，例如，使用如同被描
述於 D. W. Old et al., Org. Lett. 2 (2000), 1403 中之方法。

於製備式 IV 的化合物之另種方法中，可令式 II 的化合
物與一種硼酸反應，即，一種式 III 之化合物，其中 X^1 為一
種硼酸基 $B(OH)_2$ ，在過渡金屬-催化的反應下，例如，根據

Chan-Evans-Lam 對 Suzuki-Miyaura 偶合反應之修飾反應，在一種銅化合物，例如乙酸銅(II)存在下，於一種溶劑，例如，氯化的烴，像是二氯甲烷或氯仿內，在自 20°C 至約 40°C 的溫度，例如室溫下，及在一種三級胺，例如，三乙基胺、乙基二異丙基胺或吡啶存在下進行，例如，根據被揭露於 D. M. T. Chan et al., Tetrahedron Lett. 39 (1998), 2933 中之方法。不採用硼酸，式 IV 的化合物也可得自式 II 的化合物與一種有機三氟硼酸鹽反應，即，與式 III 的一種化合物反應，其中 X^1 為一種具有像是銨、鉀、鈉或鋰之鹼金屬或季銨或鎂陽離子(特別是鉀離子)之帶負電荷的三氟硼酸鹽基 BF_3^- 基，作為一種抗衡離子(參考: R. A. Batey et al., Tetrahedron Lett. 42 (2001), 9099)，係在催化性過渡金屬化合物，例如一種銅化合物，像是乙酸銅(II)存在下，在溶劑，例如，氯化的烴，像是二氯甲烷或氯仿內，於自約 20°C 至約 50°C 的溫度下，在氧及分子篩存在下進行，例如，被描述於 T. D. Quach et al., Org. Lett. 5 (2003), 4397 中之方法。

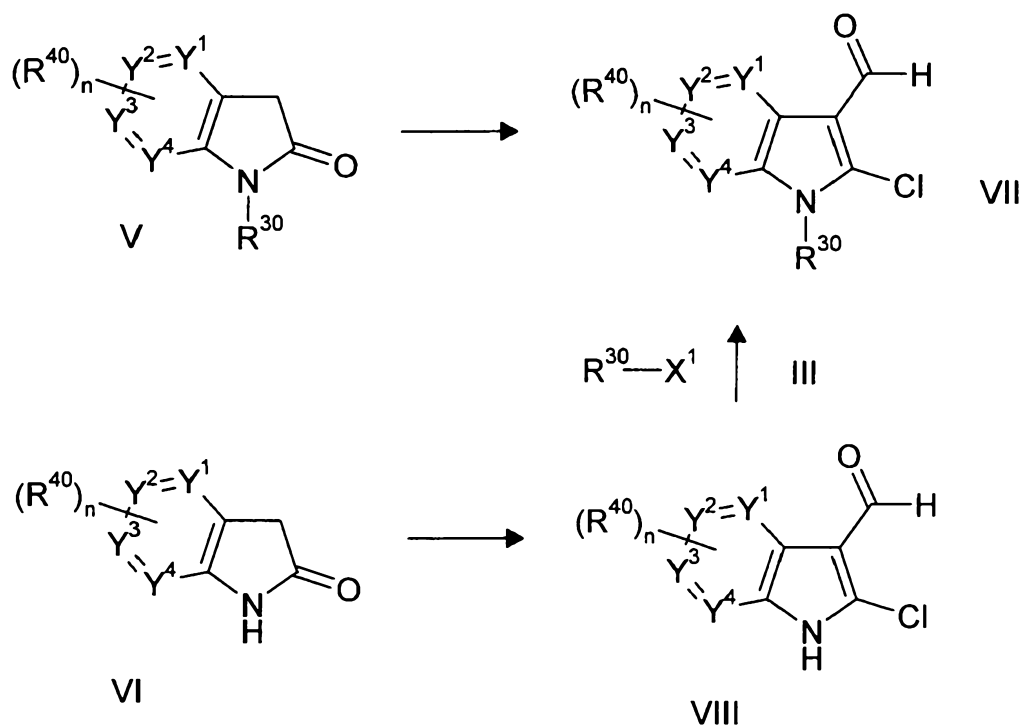
接著的將式 IV 的化合物轉化成式 V 之氮雜羥吡啶的反應之進行，首先可在溶劑，例如氯化的烴(例如二氯甲烷)內，於約 10°C 至約 30°C (例如室溫)下，以 N-氯琥珀醯亞胺化合物處理式 IV 的化合物，然後以在乙酸中的 85 % 磷酸，於升高於約 110°C 至約 140°C 的溫度下，處理粗製的中間產物，方法如被描述於 R. Sarges et al., J. Med. Chem. 32 (1989), 437 中者，式 IV 的化合物被轉化成一種式 V 之氮雜羥吡啶的反應進行也可藉由在溶劑，例如一種氯化烴(例如二氯甲

烷)或一種醇(第三-丁醇或戊醇或醇與水的一種混合物)或一
 種水性緩衝液(例如，具 pH 為約 5 之一種磷酸緩衝液)內，
 先以溴或一種溴源，例如，N-溴琥珀醯亞胺或吡啶鎘溴過溴
 化物(吡啶鎘三溴)，在約 0°C 至約 50°C 的溫度下，處理式 IV
 5 的化合物，還原含溴的產物中間物或水解成式 V 的氮雜羥
 吡啶可再以一種金屬處理，例如，在乙酸或乙酸與一種溶劑
 (例如甲醇、乙醇或第三-丁醇的混合物)或一種醚(像是乙醚
 或 THF)中之鋅或鐵，或在一種氫化催化劑(例如，氫氧化鈹
 或鈹/碳或阮來鐳)存在下，藉由氫化反應，在一種溶劑(例如
 10 甲醇或乙醇)或一種酯(例如乙酸乙酯)存在下，自約 0°C 至約
 60°C 下及 1 巴至約 100 巴的氫氣壓下進行，如被描述於 J.
 Parrick et al., Tetrahedron Lett. 25 (1984), 3099; A. Marfat et
 al., Tetrahedron Lett. 28 (1987), 4027; 或 R. P. Robinson et al.,
 J. Org. Chem. 56 (1991), 4805 中之方法。

15 式 V 的化合物也可得自，令式 VI 的一種氮雜羥吡啶，
 其中 R^{40} 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 基及數目 n ，如同式 I 的化合物
 中之定義且另外的官能基呈被保護的型態或前驅物之型態
 存在，其在稍後將被轉化成最後的基者，與如上定義之式 III
 的化合物反應，其中 X^1 為鹵素或一種芳基磺醯氧基或烷基
 20 磺醯氧基或一種含硼的基，例如，硼酸基或具有陽離子如同
 鉀離子作為抗衡離子之 BF_3^- 基，在如上面被描述之一種親核
 性取代反應或一種 Ullmann 反應或另種過渡金屬-催化的反
 應下進行。上面就式 II 與 III 的化合物之反應的說明，例如，
 鈹-催化的及銅-催化的反應，適用於說明相關的式 VI 與 III

的化合物之反應。

在合成式 I 的化合物之過程中，式 V 之氮雜羧吡啶可再藉由一種 Vilsmeier 甲醯化反應，同時進行氯化反應，製得式 VII 之 1-(R³⁰)-2-氯-氮雜吡啶-3-甲醯類，其中 R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 基及數目 n 之定義如同式 I 中之定義且另外的官能基可呈稍後可被轉化成最後基之保護的型式或一種先驅物的型式存在。



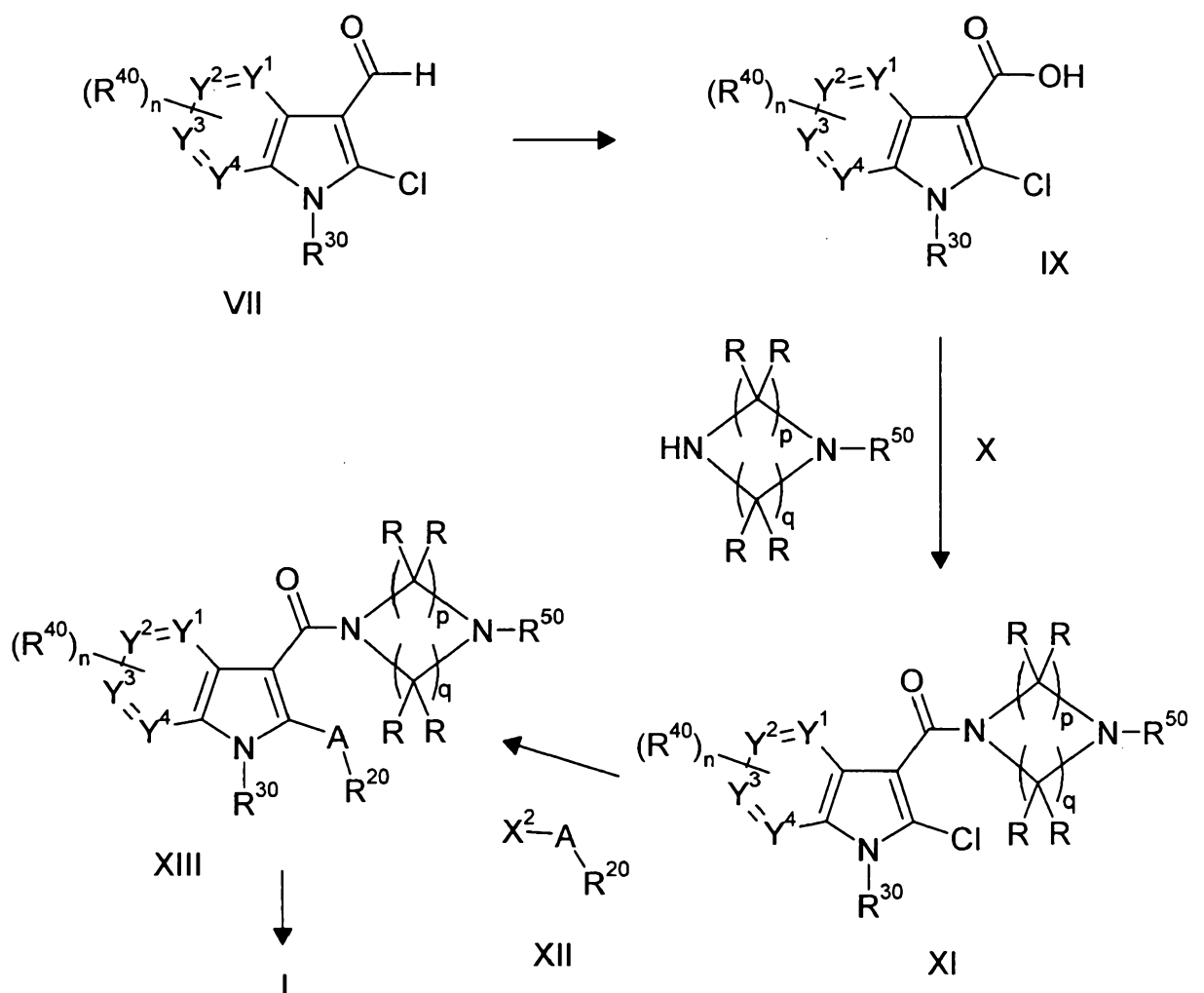
Vilsmeier 甲醯化試劑可方便地當場製自二甲基甲醯胺與一種適當的無機或有機氯化物(例如光氣、草醯氯或磷氧氯化物)，於一種惰性非質子溶劑內，例如，於一種烴或氯化的烴(像是苯、二氯甲烷或氯仿)、一種醚(像是 DME 或一種過量的 DMF)、或其一種混合物內，在自約 0°C 至約 10°C 的溫度下進行。較佳地係應用磷氧氯化物。Vilsmeier 試劑

與式 V 的化合物的反應通常在約 0°C 至約 30°C 下，較佳地在一種像是吡啶的鹼存在下進行。反應混合物的水解性操作，如同製備式 I 的化合物中之所有反應之操作，通常可在標準條件下進行，其後產生式 VII 之醛。

5 式 VII 的化合物也可得自，先使式 VI 的一種氮雜呋啉，以類似於上述方法，進行附隨氯化反應於 2-位置之一種 Vilsmeier 甲醯化反應，製得式 VIII 之 2-氯-氮雜呋啉-3-甲醛，其中 R^{40} 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 基及數目 n 之定義如同式 I 的化合物中之定義且另外的官能基可呈在稍後可被轉化成
10 最後基之被保護的型式或一種先驅物基的型式，且然後藉由與被定義如前的式 III 化合物反應引入 R^{30} 基至式 VIII 的化合物中氮雜呋啉環之 1-位置上，其中 X^1 為鹵素或一種芳基磺醯氧基或烷基磺醯氧基或一種含硼的基，例如，一種硼酸基或具有像是鉀離子作為抗衡離子之 BF_3^- 基，在如上面被描
15 述之一種親核性取代反應或一種 Ullmann 反應或另種過渡金屬-催化的反應下進行。上面就式 II 與 III 的化合物之反應的說明，例如，鈀-催化的及銅-催化的反應，適用於說明相關的式 VIII 與 III 的化合物之反應。

20 式 VII 的氮雜呋啉-3-羧醛類可再於標準條件下進行氧化醛類成羧酸類之反應，製得式 IX 之氮雜呋啉-3-羧酸類，其中 R^{30} 、 R^{40} 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 基及數目 n 之定義如同式 I 的化合物中之定義且另外的官能基可呈在稍後可被轉化成最後基之被保護的型式或一種先驅物基的型式。例如，氧化可以過錳酸鹽，例如，過錳酸鉀，在水及惰性有機溶劑(例

如，一種酮，像是丙酮或一種醚，像是 THF) 的混合物內，於自約 10°C 至約 30°C 的溫度，例如在室溫下，於約中性 pH 下進行。方便地，此氧化反應也可使用一種亞氯酸鹽，例如，亞氯酸鈉，於 2-甲基丁-2-烯存在下，在水及一種惰性有機溶劑(例如，一種醇，像是第三-丁醇或一種醚，像是 THF) 的混合物內，於自約 10°C 至約 30°C 的溫度，例如在室溫下，於弱酸性 pH 下，例如磷酸二氫鹽的存在下進行。



然後可在標準條件下將式 IX 的羧酸與一種式 X 之二氮

雜環烷偶合，形成醯胺鍵，製得一種式 XI 之化合物。式 X
 及 XI 的化合物中的 R、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 基及數
 目 n、p 及 q 之定義如同式 I 的化合物中之定義且另外的官
 能基可呈在稍後可被轉化成最後基之被保護的型式或一種
 先驅物基的型式。式 VII 的化合物之定義同前。式 X 及 XI
 的化合物中之 R⁵⁰ 基可具有如同式 I 的化合物中之 R¹⁰ 的定
 義，但不為氫，即，其可為(C₁-C₆)-烷基-O-CO-或(C₃-C₇)-
 環烷基-C_vH_{2v}-O-CO-，這些基用於保護攜帶 R⁵⁰ 基之氮原
 子，使免於與式 IX 的化合物反應，或 R⁵⁰ 可為防止在所述
 的氮原子發生反應之另外的保護基，且在之後可被移除以製
 得其 R¹⁰ 基為氫的最後之式 I 化合物。用於防止在所述的氮
 原子發生反應之基的實例為苯甲氧基羰基，其在稍後可在催
 化劑，例如鈀催化劑存在下藉由氫化作用被斷裂；第三-丁
 氧基羰基，其可在稍後以酸，例如三氟乙酸或氯化氫處理而
 斷開；或第-9-基氧羰基，其在稍後可經六氫吡啶處理被斷
 裂。為了形成醯胺鍵，式 IX 的羧酸通常被轉化成一種具反
 應性的衍生物，其可被單離或當場被製備，或藉由習用的醯
 胺偶合試劑當場被活化。例如，式 IX 的化合物可藉由硫醯
 氯、草醯氯或(1-氯-2-甲基-丙烯基)-二甲基胺之處理，被轉
 化成一種酸氯化物；轉化成一種具反應的酯；或以一種烷
 基氯甲酸酯，像是氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁基酯，處理成一
 種混合的酸酐；或其可被一種試劑活化，例如，使用丙烷膦
 酸酐、一種 N,N'-羰基二唑，像是 N,N'-羰基二咪唑(GDI)、
 一種碳二醯胺，像是 N,N'-二異丙基碳二醯胺(DIC)、N,N'-

二環己基碳二醯胺(DCC)或 N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二醯胺鹽酸鹽(EDC)、一種碳二醯胺與一種添加物，像是 1-羥基苯并三唑(HOBT)或 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)、一種以鎢為主的偶合試劑，例如 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎢六氟磷酸酯(HATU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎢六氟磷酸酯(HBTU)或 O-(氰基(乙氧基羰基)亞甲基氨基)-N,N,N',N'-四甲基鎢四氟硼酸酯(TOTU)，或一種以磷-為主的偶合劑，像是(苯并三唑-1-基氧)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸酯(BOP)、(苯并三唑-1-基氧)三吡咯啉基磷六氟磷酸酯(PyBOP)或溴三吡咯啉基磷六氟磷酸酯(PyBroP)。式 IX 的化合物之活化及經活化之式 IX 的化合物或式 IX 的化合物之具反應性之衍生物與式 X 的化合物之反應，通常在一種惰性溶劑，例如醚，像是 THF、二噁烷或 DME，一種烴，像是甲苯，一種氯化的烴，像是二氯甲烷或氯仿，或一種醯胺，像是 DMF 或 NMP，或一種溶劑的混合物內，於自約 0°C 至約 60°C 的溫度下，於一種適當的鹼，例如，一種三級胺，像是三乙基胺、乙基二異丙基胺、N-甲基嗎啉或吡啶，或一種鹼金屬化合物，例如，一種鹼金屬碳酸鹽，像是碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨存在下進行。

所得的式 XI 的化合物可再被與式 XII 的化合物反應，製得式 XIII 之化合物。式 XII 及 XIII 的化合物中之 A、R、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 基及數目 n、p 及 q 之定義如同式 I 的化合物中之定義且另外的官能基可呈被保護的型式或一種先驅物的型式，其在稍後可被轉化成為最後的

基。式 XIII 的化合物中之 R^{50} 之定義如同式 X 及 XI 的化合物中之定義。在式 XII 中的化合物的 A 基為 O、S 或 N((C₁-C₄)-烷基)， X^2 基為氫的情況下，式 XI 及 XII 的化合物之反應為一種親核性取代反應。這類情況，一般也適用於合成式 I 之化合物中之所有起始化合物及中間物，包括式 IX、X 及、XII 之化合物，例如，所述式 XII 的化合物，其中 X^2 為氫者，也可呈鹽的型式被應用。類似的，在合成式 I 的化合物之過程中取得之所有產物，包括最後的式 I 之化合物，可呈鹽的型式被取得。式 XII 的化合物(其也可當場被製備)之適當的鹽類之實例為鹼金屬鹽類，例如鈉鹽及鉀鹽及包含一種惰性銨陽離子，例如季銨鹽類之鹽類。式 XII，其中 A 為 O、S 或 N((C₁-C₄)-烷基)且 X^2 為氫的化合物，與式 XI 的一種化合物的反應，通常是在一種溶劑，例如，一種惰性非質子溶劑，像是一種醯胺，例如 DMF 或 NMP，或 DMSO，或溶劑的一種混合物內，在一種鹼，例如一種醇化物，像是乙醇鈉或第三-丁氧化鉀，一種氫化物，像是氫化鈉或氫化鉀，或一種醯胺，像是醯胺化鈉或二異丙基醯胺化鋰存在下，在加熱自約 80°C 至約 180°C 的溫度下進行。有利地，此反應可在一種微波反應器內進行。如果式 XII 的化合物中之 A 基為 C(R^a)₂，式 XI 與 XII 的化合物以製得式 XIII 的化合物之反應係有利地經由一種有機金屬化合物進行。例如，此情況下，式 XII 的化合物可為一種有機金屬化合物，例如像是有機鋅氯化物或有機鋅溴化物之一種有機鋅化合物，式 XII 化合物之 X^2 因此為 Zn-Cl 或 Zn-Br 者，或一種有機硼化合物，

像是一種 9-有機-9-硼雙環[3.3.1]壬烷，式 XII 的化合物中之 X^2 為一種 9-硼雙環[3.3.1]壬烷-9-基之基。就被真正地應用於反應之式 XII 的化合物，A 為 $C(R^a)_2$ 時，式 XII 的化合物中之 X^2 基也可被視為是鹵素，例如氯或溴，且此式 XII 的化合物再經鋅處理當場分別被轉化成有機鋅化合物或轉化成有機硼化合物。式 XII 的有機鋅化合物與式 XI 的化合物之反應通常是在惰性非質子溶劑，例如烴類，像是己烷、苯或甲苯，一種醚類，像是 THF 或二噁烷，或一種鹽胺，像是 DMF 或 NMP，或是溶劑的一種混合物內，在約 0°C 至約 120°C 的溫度下，有利地在過渡金屬催化劑，例如，鈀化合物，像是乙酸鈀(II)、三(二苯甲二基丙酮)二鈀(0)或雙(二苯甲二基丙酮)鈀(0)與膦配體，像是 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基存在下進行，及另外的一種烷氧基硼烷衍生物，像是 B-甲氧基-9-硼雙環并[3.3.1]壬烷，或於一種鎳化合物，像是乙醯基丙酮化鎳存在下進行。式 XII 的有機硼化合物與式 XI 的化合物之反應中，通常加入一種鹼，例如三鹼基磷酸鉀。

由式 XI 與其中 A 為 $C(R^a)_2$ 的 XII 之化合物製備式 XIII 的化合物之另種方法中，先將式 XI 的化合物轉化成個別有機鋰化合物，其包含以鋰原子取代氯原子於 2-位置，例如，藉由與一種烷基鋰化合物，例如，正丁基鋰反應，並將此中間的有機鋰化合物以一種式 XII 的化合物反應再進行取代反應，其中 X^2 基為一種親核性上可經取代的釋離基，例如，鹵素，特別是氯、溴或碘，或一種芳基磺醯氧基或烷

基磺醯氧基，例如，苯磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、甲磺醯氧基或三氟甲磺醯氧基。式 XI 的化合物之鋰化並接著的烷化通常係在一種惰性非質子溶劑，例如，一種烴，像是己烷或苯或一種醚，像是 THF 或二噁烷或溶劑之混合物內，在自約 -80°C 至約 30°C 的溫度下進行。

在式 XIII 中的 R^{50} 具有如式 I 的化合物中之 R^{10} 之定義且所有其他的基具有如式 I 的化合物中被定義之所要的意義時，所得的式 XIII 化合物已是最後的式 I 化合物。如果 R^{50} 為一種保護基且式 I 的化合物將被製備成其中 R^{10} 為氫、及/或任何其他基為呈被保護的型式或先驅物基之型式時，如此所得的式 XIII 的化合物，經除去保護基及/或轉化任何的基後，最後可製得所要的式 I 之化合物。如上所示的，為了避免不必要的反應過程或副反應，合成式 I 化合物的一或多個步驟中，官能基可呈被保護的型式或先驅物基之型式存在。除了在合成式 I 化合物之最後一步驟中，保護基之移除，及前驅物基被轉換，也可在合成的其他階段進行。有關適當的保護基及其導入及移除的代表性策略及細節，為本技藝中的行家所熟知且可得知自，例如，P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons。可被提及的保護基之實例為，苯甲基保護基，例如，羥基之苯甲基醚類及羧酸基的苯甲基酯類，其中苯甲基可藉由催化性氫化反應，在一種鈀催化劑存在下被移除；第三-丁基保護基，例如羧酸之第三-丁基酯類，其中的第三-丁基可藉由以三氟乙酸處理被移除；

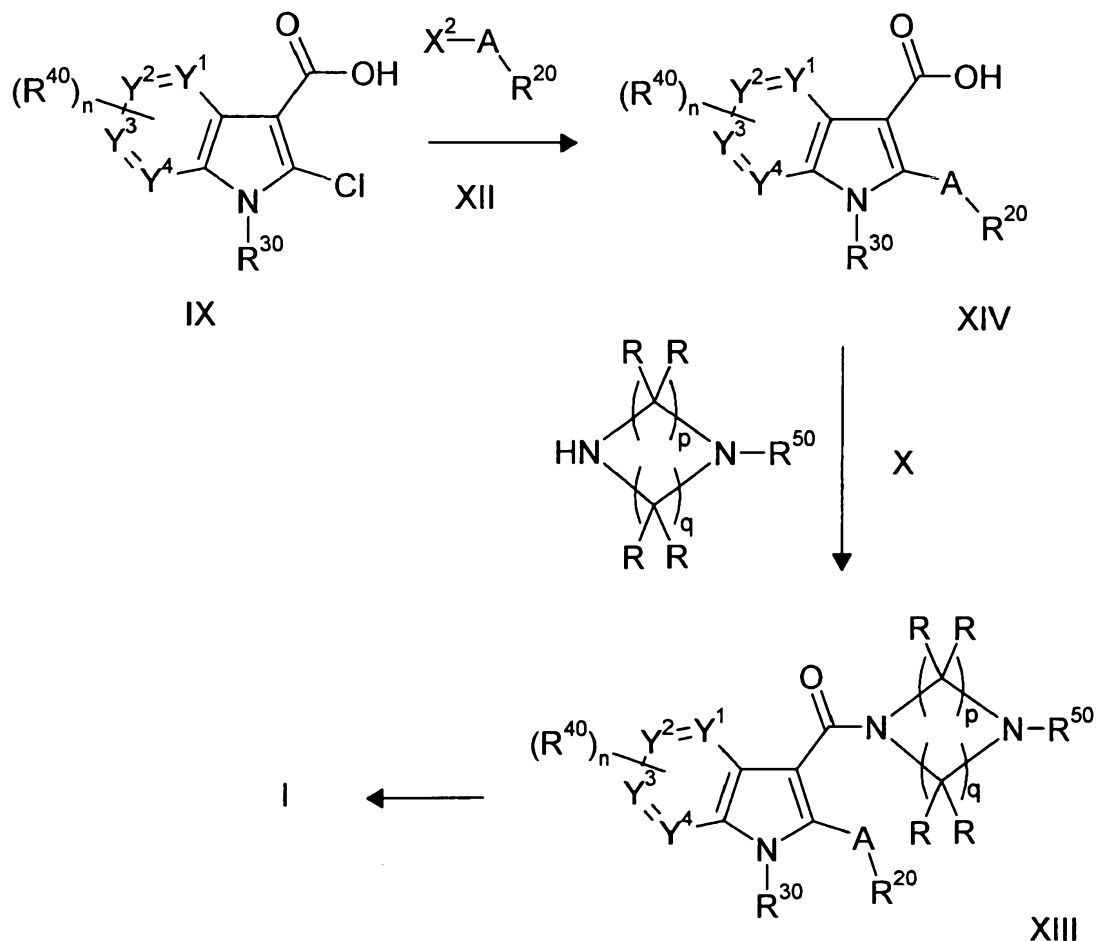
保護羥基及胺基呈酯類及鹽胺類之鹽基保護基，其可藉由酸性或鹼性水解被斷開；以及烷氧基羰基保護基，例如，在胺基的第三-丁氧基羰基衍生物中者，包括式 I 中， R^{10} 為氮的二氮雜環烷部分之環狀胺基部分，其可經三氟乙酸處理被斷開。可被提及之先驅物基之實例為硝基，例如，其可藉由催化性氫化反應或以亞硫酸氫鈉進行還原反應被轉化成為胺基；以及氰基，其可藉由水解被轉化成羧鹽胺基及羧酸基。

此外，為取得另外的式 I 化合物，可在式 I 的化合物或式 XIII 的化合物或合成式 I 的化合物中出現的其他化合物中進行各種的官能基之轉化反應，例如，式 I 或 XIII 的化合物中之羥基可被醚化或酯化或在標準條件下與一種異氰酸酯反應，製得一種胺基甲酸酯。羥基的酯化可有利地藉由烷化反應，與個別的鹵素化合物，特別是溴或碘，在一種鹼，例如一種鹼金屬碳酸鹽，像是碳酸鉀或碳酸鈉存在下，於惰性溶劑，例如一種鹽胺，像是 DMF 或 NMP 或一種酮，像是丙酮或丁-2-酮內反應，或是與個別的醇，在 Mitsunobu 反應的條件下，在一種氮雜二羧酸酯，像是二乙基氮雜二羧酸酯或二異丙基氮雜二羧酸酯及一種磷，像是三苯基磷或三丁基磷存在下，於一種惰性非質子溶劑，例如，像是 THF 或二噁烷之醚內進行(參考: O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1)。

式 I 或 XIII 的化合物中之一種胺基可在標準條件下進行烷化修飾，例如，藉由與鹵素化合物或藉由一種羰基化合物之一種還原性胺化反應，或鹽化反應或磺鹽化反應，例如，藉由與一種活化的羧酸或一種羧酸衍生物反應，像是使用一種酸

氯化物或酸酐或一種磺酸氯化物。式 I 或 XIII 的化合物中之羧酸基可如上面所述般被活化或轉化成一種具反應性的衍生物，就式 IX 的化合物與一種醇或胺反應，製得一種酯或醯胺。式 I 或 XIII 的化合物中之一種烷基-S-基，可使用一種過氧化物，例如過氧化氫或過酸，被氧化成一種烷基-S(O)-或烷基-S(O)₂-基，且在化合物 XIII 中的經保護的氫硫基可被脫保護及被氧化製得一種磺酸，其可再被活化及與胺在標準條件下反應，製得一種磺醯胺。

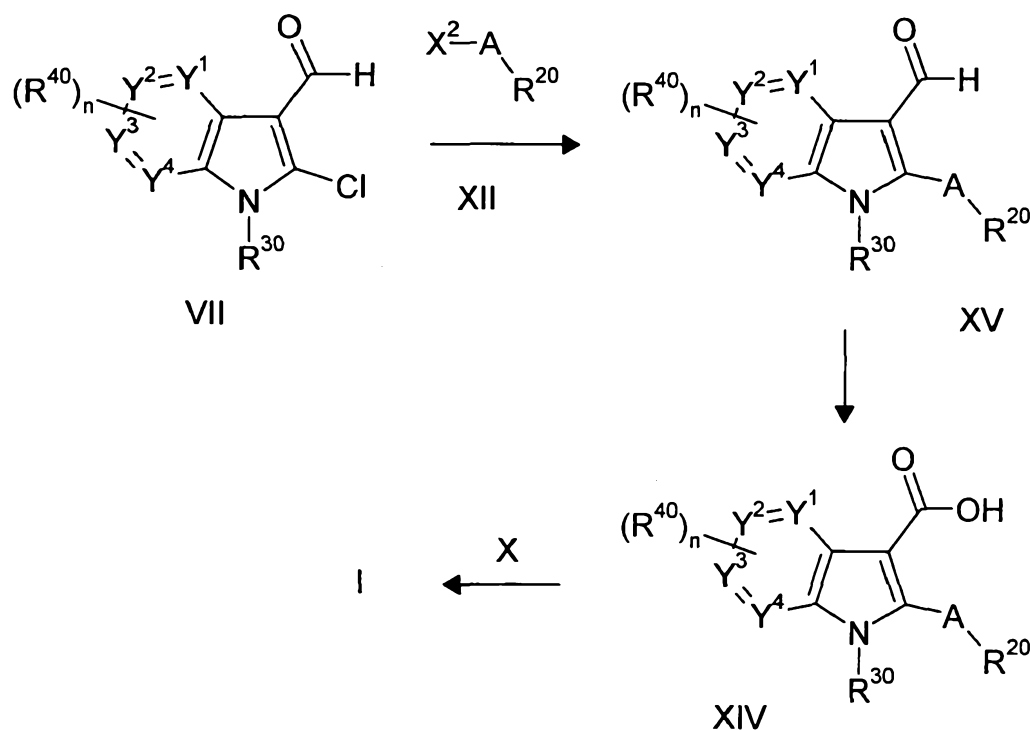
合成式 I 的化合物的過程中，引入基團的順序，也可不同於上而所述者，例如，在先導入二氮雜環烷部分並再藉由令式 IX 的化合物與式 X 的化合物反應導入-A-R²⁰基部分，並將所得的式 XI 之化合物與式 XII 的化合物反應的方式，有可能改用先導入-A-R²⁰部分，再藉由令式 IX 的化合物或其一種被保護的型式，例如一種酯，與式 XII 的一種化合物反應，導入二氮雜環烷部分且，選擇地於脫保護後，將所得的式 XIV 的化合物與式 X 的化合物反應，製得式 XIII 之化合物，其在最後可被轉化成為所要的式 I 之化合物，例如，經移除保護基 R⁵⁰以製得其中 R¹⁰為氫之式 I 的化合物。



式 XIV 的化合物中之 A、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 基及數目 n，被定義如同式 I 中之定義且另外的官能基可呈被保護的型式或一種先驅物的型式出現，其在稍後可被轉化成為最後的基，此外，如所示的，在所用的式 IX 的化合物中，式中描述之羧酸可呈被保護的型式存在，例如，呈酯之型態，例如，一種第三-丁基酯或一種苯甲基酯，當式 IX 與 XII 的化合物反應時，而式 XIV 的化合物中之羧酸基因此也可呈被保護的型式且在與式 X 的及 XIV 的化合物反應之前被脫保護。式 IX、X、XII 及 XIII 的化合物之定義如同前面之定義，所有上面就式 XI 的化合物與式 XII 的化合物之反應，以及式 IX 的化合物與式 X 的化合物之反應的說

明，分別地適用於相關的式 IX 的化合物與式 XII 的化合物之反應，以及式 X 的化合物與式 XIV 的化合物之反應。於是，例如，在式 X 及 XIV 的化合物的反應中醯胺鍵之形成中，羧酸基通常被轉化成一種具反應性之衍生物或是藉由習用的醯胺偶合劑被活化並如上述般的，與式 X 的化合物，在一種鹼存在下反應。

用於合成式 I 化合物之另種策略為， $-A-R^{20}$ 部分也可藉由與一種式 XII 的化合物反應，被引入至一種式 VII 的醛，製得式 XV 的化合物，式 XV 中之醛基再被氧化，製得式 XIV 的化合物，此化合物再與式 X 的一種化合物反應，製得如上述之式 I 的化合物。



式 XV 的化合物中之 A 、 R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 基及數目 n ，如同式 I 中之定義且另外的官能基可呈被保護的型式或先驅物基之型式存在，其在稍後可被轉化成最

後的基。式 VII、X、XII 及 XIV 被定義如前。前面就式 XI 或式 IX 的化合物與式 XII 的化合物之反應，以及式 VII 的化合物被氧化成式 IX 的化合物之說明，分別地適用於說明相關的式 VII 的化合物與式 XII 的化合物之反應以及式 XV 的化合物被氧化成式 XIV 的化合物之反應，於是，例如，式 XIV 的化合物中之醛基之氧化可方便地與亞氯酸鈉在 2-甲基丁-2-烯存在下進行，或如上述的，與過錳酸鉀在水及一種有機溶劑的混合物中進行。

製備式 I 的化合物的所有反應為本技藝中已知的方法且可依從事本行的行家所熟知的方式或類似於被描述於標準的文獻中之方法進行，例如，於 Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; 或是 *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; 或是 R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons 中之方法，以及其中被引用之參考資料。

用於合成式 I 的化合物所需之起始材料及建構區塊為可購得或可根據文獻方法或類似的方法製備得者。作為物件之實例，其中 4-氮雜吲哚類、5-氮雜吲哚類、6-氮雜吲哚類及 7-氮雜吲哚類之合成及反應，例如，被描述於：L. N. Yakhontov, *Russ, Chem. Rev.* 37 (1968), 551; L. N. Yakhontov et al., *Russ, Chem. Rev.* 49 (1980), 428; F. Popowycz et al., *Tetrahedron* 63 (2007), 8689; 及 F. Popowycz et al., *Tetrahedron* 63 (2007), 1013 中者。例如，式 II 的氮雜吲哚類

可方便地由適當的經取代的吡啶類(例如，經硝基取代的吡啶類或經胺基取代的吡啶類)作為起始材料被製備。在一種鄰接的位置攜帶一個甲基之經硝基取代的吡啶類，5-成員的氮雜吡啶環可得自甲基與一種原甲酸衍生物，例如，二甲基胺基-二甲氧基-甲烷或第三-丁氧基-雙(二甲基胺基)-甲烷的反應，或是與一種草酸二酯反應，將硝基還原，例如，使用氫氣，在催化劑，例如阮來鎳或鈀/碳存在下進行，且於與一種草酸二酯反應的情況下，予以進行皂化及脫羧酸反應，如被描述於 I. Mahadevan et al., *Heterocycl. Chem* 29 (1992), 359; K.-H. Buchheit et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5 (1995), 2495; 及 B. Frydman et al., *J. Org. Chem* 33 (1968), 3762 中者。經硝基取代的吡啶類可藉由與乙烯基鎂溴反應直接地被轉化成式 II 之 4-氮雜吡啶類及 6-氮雜吡啶類，如描述於 Zhang et al., *J. Org. Chem.* 67 (2002), 2345 中者。攜帶一個鹵素，例如氯、溴或碘，於鄰近位置的經胺基取代的吡啶類，可與三甲基矽烷基乙炔，於一種鈀催化劑，例如，雙(三苯基膦)鈀(II)氯及一種銅化合物，例如碘化銅(I)存在下反應，製得 1-(經胺基取代的吡啶基)-3-三甲基矽烷基-乙炔，其再被環化成氮雜吡啶類，例如，被描述於 Mazéas et al., *Heterocycles* 50 (1999), 1065; 及 Song et al., *Chem Soc. Rev.* 36 (2007), 1120 中者。至於用於製備起始化合物及建構區塊之方法另外的實例，可被提及者為被揭露於 US 2006/0160786 及於 *Organikum*, 12. ed., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1973), 588 中之製備經取代的苯

酚類的方法，根據此文獻，可製得其中 X^2 為氫，A 為 O 且 R^{20} 為經取代的苯基之式 XII 的化合物，像是 3-氟-2-甲基-苯酚、2-氟-6-甲基-苯酚或 3,5-二氟-2-甲基-苯酚。

5 本發明的另一目的為出現於合成式 I 的化合物時的新穎的起始化合物及中間物，包括式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 及 XV 的化合物類，其中，A、R、 R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} 、 R^{50} 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、n、p 及 q 被定義如前，呈其任何立體異構物型式或以任意比例
10 的立體異構物形成之混合物、及其鹽類、及其溶劑化合物，以及以彼等作為中間物之用途。上面就式 I 的化合物之基團及數目及具體實施例的一般說明、較佳的定義，適用於說明相關的所述中間物及起始化合物。本發明的目標特別為被披露於其中之新穎明確的起始化合物及中間物。其中各自獨立地不管所披露的為游離的化合物及/或特定的鹽，它們
15 均為本發明的目標，包括游離化合物型式及其鹽類且如有特定的鹽被披露，另包含此特定鹽之任一溶劑化合物型式。

式 I 的化合物抑制酵素腎素的功能可由後面敘述的及其他為本技藝的行家習知之藥學的試驗被證明，例如，於試管中的試驗，測試人類腎素的抑制作用，或於動物模式下，測定生體之抗高血壓活性及其他影響。式 I 的化合物適於供治療高血壓，例如，包括肺的高血壓，以及心血管系統之其他疾病類及心臟疾病，例如，心衰竭、心肌梗塞、心絞痛、心臟功能不足、心臟衰竭、心臟肥大、心臟纖維化、血管肥大、左心室官能障礙、特別是於心肌梗塞後之左心室官能障礙、

內皮的功能不良、缺血性或阻塞性周邊循環疾病及再狹窄症，包括氣球擴張術後之再狹窄，用於治療腎疾病類，例如，腎纖維化症、腎缺血症、腎衰竭及腎功能不全，及用於治療其他的疾病類，例如，糖尿病併發症，例如腎病變及視網膜病變，腦的苦痛，例如腦出血、青光眼、及終端器官傷害。所謂之疾病的治療，可理解的係指已存在的病理性改變或生物的機能失常或已存在的症狀之減輕、緩解或治癒、及藉由防止或抑制其發生或減弱其發生而預防或防止易感受的或有需要此種預防療法或防止法的人類或動物中之病理性改變或生物機能失常或症狀，例如，對於具有病史為在發生心肌梗塞後易於發生血管功能障礙的患者中，藉由預防療法或預防的醫藥處理治療血管的功能障礙可被防止或降低其程度及後遺症、疾病的治療可處理急性與慢性兩者情況。

式I的化合物及其生理上可接受的鹽類及任何其生理上可接受的溶劑化物因此可被使用於動物，特別是哺乳類及，尤其是人類，以其本身、彼此成混合物或於醫藥組成物的型式中，作為一種藥劑或醫藥品。本發明的目的也為以式I的化合物及其生理上可接受的鹽類及任何其生理上可接受的溶劑化物作為一種醫藥品，以及作為醫藥組成物之用途且醫藥品包含一種有效劑量之作為活性成分之至少一種式I的化合物及/或其生理上可接受的鹽類及/或任何其生理上可接受的溶劑化物，以及一種藥學上可接受的載劑，即，一種或多種藥學上無害的媒劑及/或賦形劑類。本發明的目的也為式I的化合物及其生理上可接受的鹽類及任何其生理上可接受

的溶劑化物，用於治療上述的或下述的疾病之用途，例如，供高血壓之治療，或供腎素之抑制，以及式 I 的化合物及其生理上可接受的鹽類及任何其生理上可接受的溶劑化物，用於製造供治療上述或下述的疾病之醫藥品之用途，例如，供治療高血壓之藥物，或供腎素的抑制之醫藥品，其中疾病的治療包括其療法及預防法。本發明的目的也為供治療上述或下述的疾病之方法，其包括對有需要的人類或動物投與一種有效量之至少一種式 I 的化合物及其生理上可接受的鹽類及任何其生理上可接受的溶劑化物。式 I 的化合物及包含其之組成物及醫藥品可被內服，例如，經由口服、頰內、舌下或直腸施用，非經胃腸道的施用，例如，藉由靜脈內、肌肉內或皮下注射或灌注，或藉由另種施藥型式，例如，局部的、經皮的、經皮膚的、經氣管的、經鼻的或經眼部施用。

根據本發明之醫藥組成物及醫藥品通常含有約 0.5 至約 90% 重量計之式 I 的化合物及/或其生理上可接受的鹽類及/或任何其生理上可接受的溶劑化物。在醫藥組成物及醫藥品內之式 I 的活性成分及/或其生理上可接受的鹽及/或任何其生理上可接受的溶劑化物的量通常在每單位劑量中，約為 0.2 毫克至約 1000 毫克，較佳地為約 0.2 毫克至約 500 毫克，特別佳地為約 1 毫克至約 300 毫克。醫藥組成物及醫藥品之生產可使用本技藝中已知的方式進行，為此，式 I 的化合物及/或其生理上可接受的鹽類及/或其任何生理上可接受的溶劑化物被與一或多種固態或液態媒劑及/或賦形劑類混合，有必要的話也併用一或多種其他的活性成分，例如，一種血

管收縮素轉化酶抑制劑、一種血管收縮素受體拮抗劑、一種利尿劑、一種內皮素受體拮抗劑、一種內皮素轉化酶抑制劑、一種天然的肽鏈內切酶抑制劑、一種鈣通道阻斷劑、一種硝酸酯，像是雙硝基異山梨醇酯、一種 β -受體阻斷劑、一種 $\alpha 1$ 腎上腺素能受體拮抗劑、一種大麻素類受體拮抗劑、一種鉀通道調節物、一種凝血噁烷合成酶抑制劑、一種抗-5-羥色胺能的藥劑、或另種有用於供治療高血壓、心衰竭、相關於糖尿病或腎疾病(例如，急性或慢性腎衰竭)之血管疾病的藥劑，並被製成供劑量及投與之適當型式，然後可被使用在人類醫學或獸醫學上。本發明的一目的也特別是一種醫藥組成物，其包含有效劑量之至少一種式 I 的化合物及/或其生理上可接受的鹽及/或其任何生理上可接受的溶劑化物及一或多種其他活性成分及藥學上可接受的載劑，其中其他的活性成分為有用於供治療高血壓、心肌梗塞、心衰竭、相關於糖尿病之血管疾病、終端器官傷害，例如，心臟功能不足或腎功能不全、腎疾病類，例如急性或慢性腎衰竭、再狹窄或青光眼，而其中這類其他活性成分之實例為：血管收縮素轉化酶抑制劑類、血管收縮素受體拮抗劑類、利尿劑類、內皮素受體拮抗劑類、內皮素轉化酶抑制劑類、中性的肽鏈內切酶抑制劑類、鈣通道阻斷劑類、硝酸酯類，像是雙硝基異山梨醇酯、 β -受體阻斷劑類、 $\alpha 1$ 腎上腺素能受體拮抗劑類、大麻素類受體拮抗劑類、鉀通道調節物類、凝血噁烷合成酶抑制劑類及抗-5-羥色胺能的藥劑等為可被提及者。

至於媒劑及賦形劑類，可使用不會以不想要的方式與式

I 的化合物起作用之適當的有機及無機的物質，可被提及的實例為水、植物油、臘、醇類，例如乙醇、異丙醇、1,2-丙二醇、苯甲醇類或甘油、多醇類、聚乙二醇、聚丙二醇、甘油三乙酸酯、動物膠、醣類，例如，乳糖、或澱粉、硬脂酸及其鹽類，例如，硬脂酸鎂，滑石、綿羊油、凡士林、或其混合物，例如，水與一或多種有機溶劑之混合物，例如，水與醇類之混合物。供口服及直腸的用途方面，特別的藥學劑型為，例如，錠劑、膜衣錠、糖衣錠、粒劑、硬及軟明膠囊劑、栓劑類、溶液類，較佳的為油性、酒精性或水性溶液類、濃漿液類、汁液或滴劑，此外可使用懸浮液或乳液。供非經消化道的使用上，例如藉由注射或灌注方式者，特別的藥學型式可使用，例如，溶液類，較佳地為水性溶液類。供外部用途時，特別的藥學型式可使用，例如，油膏、乳霜、糊劑、洗劑、凝膠、噴劑、泡沫劑、氣溶液類、溶液類或粉劑。另外的適當的藥學型式為，例如，植入物及貼布片，以及適於供吸入之型式。式 I 的化合物及其生理上可接受的鹽類及其任何生理上可接受的溶劑化物也可被冷凍乾燥並使用此冷凍乾燥物，例如，供產生可注射之組成物。特別是供局部使用時，微脂的組成物也是適當的。至於可被包含在醫藥組成物及醫藥品中之賦形劑或添加物之類型的實例為：潤滑劑、防腐劑、增稠劑、安定劑、分散劑、潤濕劑、達到沈積效果之藥劑、乳化劑、鹽類，例如，用於影響滲透壓者、緩衝物質、著色劑及風味物質。醫藥組成物及醫藥品也可含有一或多種其他的活性成分及/或，例如，一或多種維生素。

習慣上，式 I 化合物之劑量要視特定的案例而定且由醫生根據常用原則及程序來調整，視，例如，被施用之式 I 化合物及其效力及作用持續時間、個別症狀的本質及嚴重度、受治療的人類或動物之性別、年齡、體重及反應性、受治療的疾病為急性或慢性或預防性、或除了式 I 的化合物外是否有另外的藥學活性化合物被施用。通常，以體重約為 75 公斤的成人而言，施用的劑量為對每公斤體重每天投與自約 0.1 毫克至約 100 毫克的量，較佳地為自約 1 毫克至約 10 毫克，即已足夠。每日的用藥量可成一次單劑量或被分成多次劑量投與，例如，被分成二、三或四次個別的劑量投與。投藥也可採用連續的方式，例如，連續的注射或灌注。視特別案件之情況，有可能向上或向下調整所示的劑量。

除了在人類醫學及獸醫學方面作為一種藥學的活性化合物，本發明的化合物也可被應用作為生化研究的一種輔助物或作為一種科學工具或供診斷使用，例如，用於生物樣品之試管中診斷，測試是否有預期中的腎素之抑制。式 I 的化合物及其鹽類也可被使用作為中間物，例如，供製備另外的藥學活性物質。

【實施方式】

下述的實例說明本發明。

縮寫字：

ACN 乙腈

B-OM-9-BBNB-甲氧基-9-硼雜雙環并[3.3.1]壬烷

DCM 二氯甲烷

DMF 二甲基甲醯胺

DMSO 二甲亞砜

EA 乙酸乙酯

HEP 正庚烷

5 MOH 甲醇

NMM N-甲基-嗎啉

NMP N-甲基-吡咯啉-2-酮

S-PHOS 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基

TFA 三氟乙酸

10 THF 四氫呋喃

當含有一個鹼性基之化合物藉由高壓液態層析法 (HPLC) 於反相 (RP) 管柱材料中被純化時，習慣上，溶離液為水與含三氟乙酸之乙腈的一種梯度混合物，它們通常呈與三氟乙酸形成的酸加成鹽型式被取得，視操作的細節，例如冷凍乾燥的條件而定。這樣含有的三氟乙酸，其量為可變動的且在含有兩個鹼性基的化合物之情況下，可以高達約 2 當量的酸，其未被說明於實例的標題中且未被繪於結構式內，但顯示於實例的說明中。這適用於化合物之另種型式之酸加成鹽型式，例如與鹽酸形成之鹽，其量同樣的也為可變動的且至高達約兩當量，例如，化合物為含有兩個鹼性基下，且其未被明確地出示於實例之標題中之名稱中且未被顯示於結構式中，但顯示於實例的說明中。製備性 HPLC 法中之細目如下：管柱：Waters Atlantis dC18 OBD, 30x100 毫米，5 微米，流速：60 毫升/分鐘，溶離液 A: ACN，溶離液 B: 水+0.1%

TFA，梯度：自 10% A+90% B 至 90% A+10% B，10 分鐘內。

化合物的鑑定

被製備得的化合物通常係藉由分光鏡的數據及層析的數據予以鑑別，特別是質譜(MS)及 HPLC 滯留時間(Rt; 分鐘)，其為得自組合的分析的 HPLC/MS 鑑定法(LC/MS)，及/或核磁共振(NMR)光譜。除非另有說明，¹H-NMR 光譜係在 500 MHz 及以 DMSO-D₆ 作為溶劑下被測定。於 NMR 鑑別中，示出化學位移 δ(ppm)、峰中氫原子的數目及重覆性(s: 單重峰, d: 雙重峰, dd: 雙個雙重峰, t: 三重峰, dt: 雙個三重峰, q: 四重峰, m: 多重峰: br: 寬峰)。於 MS 特性中，通常為分子離子(M, 例如 M⁺)或相關的離子，例如 M+1 (例如，M+1⁺; 質子化的分子離子 M+H⁺)或離子 M-17 (例如，M-17⁺; 質子化的分子離子減 H₂O)的頂峰之質量數(m/z)，其視所用的被出示的游離化法被形成。通常，游離方法為電灑游離法(ESI)。LC/MS 法之細目如下。

方法 LC1

管柱: YMC J'sphere H80, 33x2.1 毫米, 4 微米; 流速: 1.3 毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN+0.05% TFA; 溶離液 B; 水+0.05% TFA; 梯度: 自 5% A+95% B 至 95% A+5% B 2.5 分鐘內, 再至 95% A+5% B 經 0.5 分鐘; MS 游離法: ESI⁺

方法 LC2

管柱: YMC J'sphere H80, 33x2.1 毫米, 4 微米; 流速: 1.0 毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN+0.05% TFA; 溶離液 B: 水

+0.05% TFA; 梯度: 自 5% A+95% B 至 95% A+5%B, 3.4 分鐘內, 再至 95% A+5%B 經 1.0 分鐘; MS 游離法: ESI⁺

方法 LC3

管柱: YMC J'sphere H80, 33x2.1 毫米, 4 微米; 流速: 1.3
5 毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN+0.08% 甲酸; 溶離液 B: 水
+0.1% 甲酸; 梯度: 自 5% A+95% B 至 95%A+5% B, 2.5 分
鐘內, 再至 95% A+5% B 經 0.5 分鐘; MS 游離法: ESI⁺

方法 LC4

管柱: YMC J'sphere ODS H80, 20x2.1 毫米, 4 微米; 流
10 速: 1.0 毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN; 溶離液 B: 水+0.05%
TFA; 梯度: 自 4% A+96% B 至 95% A+5% B, 2.0 分鐘內, 再
至 95% A+5% B 經 0.4 分鐘, 再至 96% A+4% B, 0.05 分鐘內;
MS 游離法: ESI⁺

方法 LC5

管柱; YMC J'sphere H80, 33x2.1 毫米, 4 微米; 流速: 1.3
15 毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN+0.05% TFA; 溶離液 B: 水
+0.05% TFA; 梯度: 5% A+95% B 經 0.5 分鐘, 再至 95%
A+5% B 3.0 分鐘內, 再至 95% A+5% B 經 0.5 分鐘: MS 游離
法: ESI⁺

方法 LC6

管柱; YMC J'sphere H80, 33x2.1 毫米, 4 微米; 流速: 1.0
20 毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN+0.05% TFA; 溶離液 B: 水
+0.05% TFA; 梯度: 2% A+98% B 經 1 分鐘, 再至 95% A+5%
B, 4 分鐘內, 再至 95% A+5% B 經 1.25 分鐘; MS 游離法:

ESI⁺

方法 LC7

管柱: YMC Pack Pro C18 RS, 33x2.1 毫米, 4 微米; 流速:
1.0 毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN+0.1% TFA; 溶離液 B: 水
+0.1% TFA; 梯度: 自 5% A+95% B 至 95% A+5% B, 2.5 分
鐘內, 再至 95% A+5% B for 0.5 分鐘; MS 游離法: ESI⁺

方法 LC8

管柱: Waters XBridge C18, 33x2.1 毫米, 4 微米; 流速:
1.0 毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN+0.05% TFA; 溶離液 B: 水
+0.05% TFA; 梯度: 5% A+95% B 經 0.3 分鐘, 再至 95%
A+5% B, 3.2 分鐘內, 再至 95% A+5% B 經 0.5 分鐘; MS 游
離法: ESI⁺

方法 LC9

管柱; YMC J'sphere H80, 33x2.1 毫米, 4 微米; 流速: 1.0
毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN+0.05% TFA; 溶離液 B: 水
+0.05% TFA; 梯度: 5% A+95% B 經 0.5 分鐘, 再至 95%
A+5% B, 3.0 分鐘內, 再至 95% A+5% B 經 0.5 分鐘; MS 游
離法: ESI⁺

方法 LC10

管柱; Luna C18, 10x2 毫米, 3 微米; 流速: 1.1 毫升/分鐘;
溶離液 A: ACN+0.05% TFA; 溶離液 B: 水+0.05% TFA; 梯
度: 自 7% A+93% B 至 95% A+5% B, 1.2 分鐘內, 再至 95%
A+5% B 經 0.2 分鐘; MS 游離法: ESI⁺

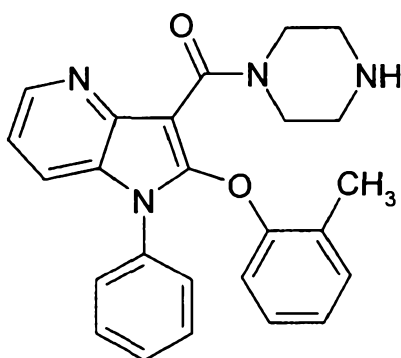
方法 LC11

管柱: Waters XBridge C18, 33x2.1 毫米, 4 微米; 流速: 1.0 毫升/分鐘; 溶離液 A: ACN+0.1% TFA; 溶離液 B: 水+0.08% TFA; 梯度: 自 3% A+97% B 至 60%A+40% B, 3.5 分鐘內, 再至 98% A+2% B, 1.5 分鐘內; MS 游離法: ESI⁺

5

實例 1

[1-苯基-2-(2-甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



10

步驟 1: 1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

15

將 4-氮雜吲哚(1.20 克, 10.2 毫莫耳)、碘化銅(I)(290 毫克, 1.53 毫莫耳)、8-羥基喹啉(221 毫克, 1.53 毫莫耳)及碳酸鉀(1.55 克, 11.2 毫莫耳)混合於 DMSO(24 毫升)後, 加入碘苯(1.25 毫升, 11.2 毫莫耳), 在 130°C 下將反應混合物攪拌 3 小時, 再冷卻至室溫, 加入氫氧化銨的水溶液(10% 水溶液)及 EA, 分開有機層, 經鹽水洗滌二遍, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓下濃縮, 於矽膠上進行管柱層析法(EA/HEP), 製得 560 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): m/z = 195

20

步驟 2: 1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮

將 610 毫克(3.14 毫莫耳)步驟 1 之化合物溶解於第三-丁醇(23 毫升)及水(23 毫升)後，攪拌下，於 20 分鐘內滴入溴(676 微升, 13.2 毫莫耳)。接著，加入一種飽和的碳酸氫鈉溶液直到 pH 值為約 6.5 至 7，然後加入 EA，分開有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓下濃縮，所得的固體被溶解於乙醇(45 毫升)，加入鈀/碳(668 毫克, 628 毫莫耳, 10%)，在室溫下令反應混合物進行氫化反應(6 巴的 H₂ 下)過夜，混合物經由矽藻土(celite)過濾並在減壓下除去溶劑，製得 660 毫克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): m/z = 211

步驟 3: 2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛

將 DMF(1.36 毫升)溶解於 DCM(3.5 毫升)後，冷卻至 0°C 下，在氫氣層內攪拌，在 15 分鐘內加入氧氯化磷(1.32 毫升, 14.1 毫莫耳)，並在 0°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。將步驟 2 之化合物(660 毫克, 3.14 毫莫耳)溶解於 DCM(10 毫升)及吡啶(864 微升, 10.7 毫莫耳)後，加至冷卻的溶液，在室溫下將反應混合物攪拌過夜，再將混合物慢慢地倒入至 300 毫升的冰內，數分鐘後再加入 DCM，分開有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓下濃縮，所得的固體被溶解於 DCM(10 毫升)及氧氯化磷(1.32 毫升, 14.1 毫莫耳)後，加熱至 100°C，經 2 小時，冷卻後，將混合物慢慢地倒入 300 毫升的冰內，數分鐘後，加入 DCM，分開有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓下濃縮，於矽膠上進行管柱層析(EA/HEP)，製得 508 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 257$

步驟 4: 2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸

步驟 3 之化合物(508 毫克, 1.98 毫莫耳)被溶解於第三-丁醇(25 毫升)及 2-甲基-2-丁烯(5 毫升)後, 加入溶解於水(10 毫升)中之亞氯酸鈉(1.07 克, 11.9 毫莫耳)及磷酸二氫鈉(950 毫克, 7.92 毫莫耳)之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌 48 小時, 加水稀釋並以 EA 萃取, 有機層以硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓下除去溶劑, 製得 474 毫克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 273$

步驟 5: 4-(2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

將 460 毫克(1.69 毫莫耳)的步驟 4 之化合物溶解於 DMF(24 毫升)及 NMM(478 微升, 4.35 毫莫耳)後, 加入 O-(氰基(乙氧基羰基)亞甲基胺基)-N,N,N',N'-四甲基鎢四氟硼酸酯(627 毫克, 1.91 毫莫耳), 在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘, 然後加入第三-丁基 1-六氫吡啶羧酸酯(356 毫克, 1.91 毫莫耳), 將反應混合物攪拌過夜, 加水中止反應後, 以 EA 萃取, 分開有機層, 經飽和的碳酸氫鈉溶液洗滌, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 殘留物藉由矽膠層析法被純化(EA (70 至 95%)/HEP), 製得 390 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 441$

步驟 6: 4-[1-苯基-2-(2-甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

對溶解於 NMP(2 毫升)之 2-甲基苯酚(36.8 毫克, 133 微

莫耳)的溶液加入氫化鈉(15.0 毫克, 375 微莫耳, 60%分散於礦物油中), 在室溫下, 氫氣層下內將懸浮液攪拌 20 分鐘, 添加 50.0 毫克(113 微莫耳)的步驟 5 之化合物後, 於微波爐內, 在 140°C 下將反應混合物攪拌 2 小時, 加水中止反應, 以 EA 萃取, 藉由矽膠層析法純化(EA (70 至 95 %)/HEP), 製得的標題化合物被直接地使用於下一步驟。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 513$

步驟 7: [1-苯基-2-(2-甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

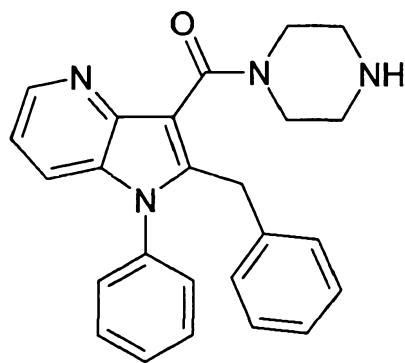
將步驟 6 之化合物溶解於 DCM(12 毫升)及 TFA(3 毫升)後, 在室溫下被攪拌 2 小時, 蒸發除去溶劑, 所得的固體藉由製備性 HPLC 被純化, 合併含有標題化合物之劃分並予以冷凍乾燥過夜, 製得的標題化合物呈[1-苯基-2-(2-甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式, 為一種白色固體。收量: 26.5 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 412.18$: $R_t = 1.06$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.18 (s, 3H), 2.98 (br d, 4H), 3.60 (br d, 4H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (q, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.75 (br s, 2H)

實例 2

(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

將乙酸鈣(II)(1.27 毫克, 5.65 微莫耳)及 S-PHOS(4.64 毫克, 11.3 微莫耳)溶解於 DMF(1.5 毫升)後, 加入磷酸鉀(71.9 毫克, 339 微莫耳)、實例 1, 步驟 5 之化合物(49.8 毫克, 113 微莫耳)及 B-苯甲基-9-硼雙環并[3.3.1]壬烷(452 微升, 226 微莫耳, 0.5M, THF 內), 反應混合物被加熱至 100°C, 經 1 小時, 再加入 2N 的氫氧化鈉溶液, 混合物以 EA 萃取, 分開有機層, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 殘留物藉由矽膠層析法被純化(EA(75 至 99%)/HEP), 製得 56.0 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 497$

步驟 2: (2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮

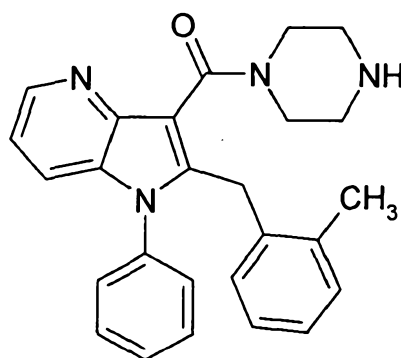
此標題化合物可使用類似於實例 1, 步驟 7 中描述的方法, 由步驟 1 之化合物(56.0 毫克, 113 微莫耳)製備得到, 呈 (2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 35.7 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 396.20$; $R_t = 1.05$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.11 (br d, 4H), 3.60 (br s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.86-6.88 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 3H), 7.24 (q, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.54-7.56 (m, 3H), 8.49 (dd, 1H), 8.82 (br s, 2H)

實例 3

[2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

對 2-甲基苯甲基鋅氯化物的溶液(454 微升, 227 微莫耳, 0.5M 在 THF 內), 在 -78°C 下, 滴入至 B-OM-9-BBN 的溶液(1.13 毫升, 1.13 毫莫耳, 1M, 在己烷內), 移開冷卻浴, 在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘, 加入 DMF(2 毫升), 接著加入實例 1, 步驟 5 的化合物(50.0 毫克, 113 微莫耳)、乙酸鈹(II)(2.55 毫克, 11.3 微莫耳)及 S-PHOS(9.31 毫克, 22.7 微莫耳), 攪拌下, 將反應混合物加熱至 100°C , 經 3.5 小時, 冷卻後, 以水稀釋混合物並以 EA 萃取, 分開有機層, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓下濃縮, 殘留物藉由矽膠層析法被純化(EA/HEP), 含標題化合物之劃分被合併並濃縮, 製得 38 毫

克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 511$

步驟 2: [2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

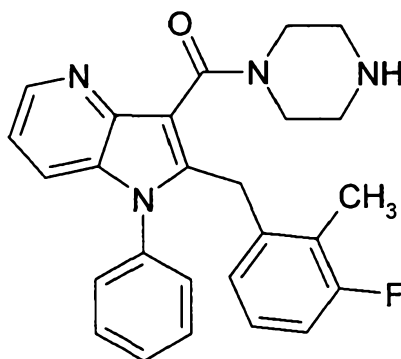
採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，由步驟 1 之化合物(38.0 毫克，74.4 微莫耳)可製得此標題化合物，呈 [2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 26.2 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 410.21$; $R_t = 1.09$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.94 (s, 3H), 3.05 (br s, 4H), 3.56 (br s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.96-7.05 (m, 3H), 7.24 (q, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.51-7.54 (m, 3H), 8.49 (dd, 1H), 8.77 (br s, 2H)

實例 4

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

對被置於乾燥三角瓶內之溶解於乾燥 THF(300 微升)內

之鋅(29.7 毫克, 454 微莫耳), 在氬氣氛圍下, 加入 1,2-二
 溴乙烷(0.49 微升, 5.67 微莫耳), 混合物以熱槍加熱三遍迴
 流, 5 分鐘後, 將三角瓶置於冰浴上, 慢慢地加入溶解於乾
 燥 THF(700 微升)內之 3-氟-2-甲基-苯甲基溴化物(23.0 毫克,
 227 微莫耳)溶液內, 使溫度維持在 0°C, 在 0°C 下將混合物
 攪拌 3 小時, 冷卻的懸浮液再被滴入至預冷(-78°C)的
 B-OM-9-BBN 溶液(1.13 毫升, 1.13 毫莫耳, 1M 在己烷內)。
 在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘, 然後加入 DMF(4 毫升),
 再加入實例 1, 步驟 5 之化合物(50.0 毫克, 113 微莫耳)、乙
 酸鈹(II)(2.55 毫克, 11.3 微莫耳)及 S-PHOS(9.31 毫克, 22.7
 微莫耳), 在 100°C 下將反應混合物攪拌 3.5 小時, 冷卻後,
 加水中止反應, 以 EA 萃取, 分開有機層, 以硫酸鈉乾燥,
 過濾, 減壓下濃縮, 殘留物藉由層析法被純化, 製得 44 毫
 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 529$

步驟 2: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并
 [3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

採用類似於實例 1, 步驟 7 中描述的方法, 由步驟 1 之
 化合物(43.0 毫克, 81.3 微莫耳), 可製得此標題化合物, 呈
 [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-
 基]-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 30 毫
 克。

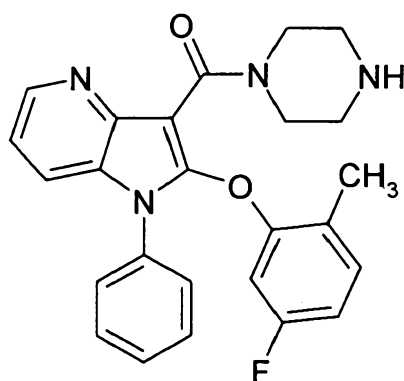
LC/MS (方法 LC1): $m/z = 428.20$; $R_t = 1.13$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.85 (s, 3H), 3.10 (br s, 4H), 3.59 (br

s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 7.25 (q, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.51-7.53 (m, 3H), 8.50 (dd, 1H), 8.82 (br s, 2H)

實例 5

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，由實例 1，步驟 5 之化合物(50.0 毫克, 113 微莫耳)及 5-氟-2-甲基苯酚，可製得此標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 531$

步驟 2: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

本標題化合物係製自步驟 1 之粗製化合物，採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，製得呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)型式之化合物。收量: 30.6 毫克。

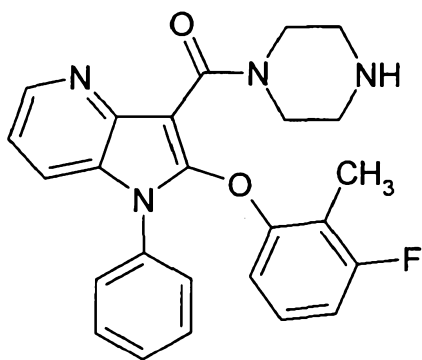
LC/MS (方法 LC1): $m/z = 430.18$: $R_t = 1.10$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.13 (s, 3H), 3.04 (br d, 4H), 3.66 (br d, 4H), 6.88 (dt, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.28 (q, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.81 (br s, 2H)

5

實例 6

[2-(3-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



10

步驟 1: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，由實例 1，步驟 5 之化合物(50.0 毫克, 113 微莫耳)及 3-氟-2-甲基苯酚，製得此粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): m/z = 531

15

步驟 2: [2-(3-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，此標題化合物可製自步驟 1 之粗製化合物，為[2-(3-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 29.9 毫克。

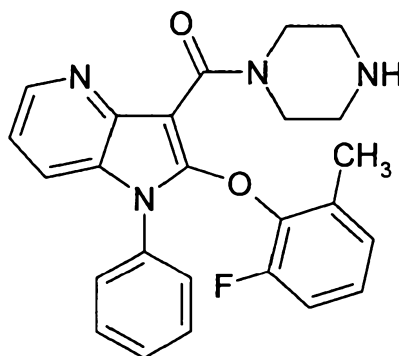
20

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 430.18$; $R_t = 1.11$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.09 (s, 3H), 3.02 (br d, 4H), 3.63 (br d, 4H), 6.95 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.13 (q, 1H), 7.28 (q, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.73 (br s, 2H)

實例 7

[2-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，由實例 1，步驟 5 之化合物(30.0 毫克, 68 微莫耳)及 2-氟-6-甲基苯酚，可製得此粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 531$

步驟 2: [2-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

本標題化合物係製自步驟 1 之粗製標題化合物，採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，呈[2-(2-氟-6-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲

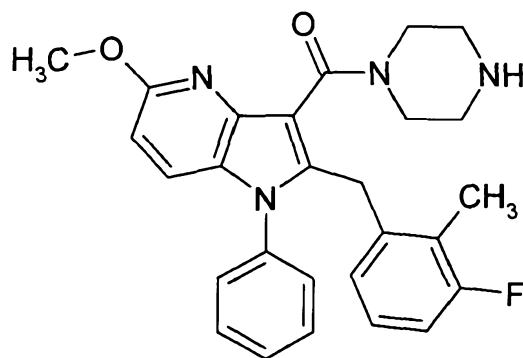
酮 雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 6.1 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 431.1$; $R_t = 0.934$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.16 (s, 3H), 3.19 (br s, 4H), 3.70 (br s, 4H), 6.79 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.13 (q, 1H), 7.40 (q, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.56-7.61 (m, 3H), 7.83 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.90 (br s, 2H)

實例 8

[2-(3-氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

本標題化合物係製自 5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (1.59 克, 10.7 毫莫耳; 參考: D. Mazeas et al., *Heterocycles* 50 (1999), 1065), 採用類似於實例 1, 步驟 1 中描述的方法。收量: 1.83 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 225$

步驟 2: 5-甲氧基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮

此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(1.70 克, 7.58 毫莫

耳)，採用類似於實例 1，步驟 2 中描述的方法。收量：2.30 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 241$

步驟 3: 2-氯-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶
-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 2 之化合物(790 毫克, 3.29 毫莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 3 中描述的方法。收量：820 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 287$

步驟 4: 2-氯-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶
-3-羧酸

此標題化合物係製自步驟 3 之化合物(920 毫克, 3.21 毫莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 4 中描述的方法，除了反應混合物係於 100°C 下被攪拌 2 小時。收量：1.09 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 303$

步驟 5: 4-(2-氯-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 4 之化合物(658 毫克, 3.53 毫莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 5 中描述的方法。收量：1.12 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 471$

步驟 6: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 5 之化合物(100 毫克, 212 微莫耳), 採用類似於實例 4, 步驟 1 中描述的方法。收量: 83 毫克。

LC/MS (方法 LC4); $m/z = 559$

5 步驟 7: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

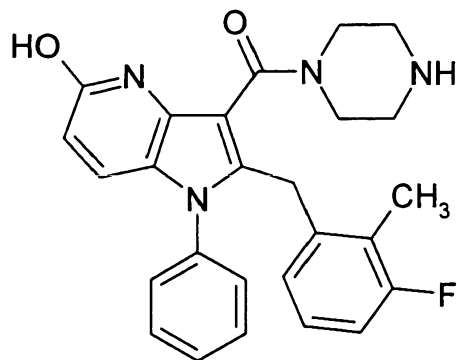
採用類似於實例 1, 步驟 7 中描述的方法, 令步驟 6 之化合物(23 毫克, 41.2 微莫耳)進行反應, 將所得固體溶解於少量的 MOH, 添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜, 製得 10 15.9 毫克的標題化合物, 呈[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC3): $m/z = 458.21$; $R_t = 1.55$ 分鐘

15 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.84 (s, 3H), 3.11 (br s, 4H), 3.70 (br d, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.49-7.52 (m, 3H), 9.04 (br s, 2H)

實例 9

20 [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



在 -78°C 下，將三溴化硼溶液(537 微升, 537 微莫耳, 1M 在 DCM 內)滴入至溶解在 DCM(2 毫升)之實例 8，步驟 6 之化合物(50.0 毫克, 89.5 微莫耳)的溶液內，移開冷卻浴，在室溫下將混合物攪拌過夜，再將混合物冷卻至 -78°C ，慢慢地加入三溴化硼(3.58 毫升, 3.58 毫莫耳, 1M 在 DCM 內)，移開冷卻浴，在 65°C 下將混合物攪拌 8 天，慢慢地將混合物倒入至冰內，數分鐘後加入 DCM。分出水溶液層，減壓下濃縮，殘留物藉由矽膠層析法被純化(在 MOH 內之 7M 氨(1.5 至 15%)/DCM)，將所得的固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)，並將混合物冷凍乾燥過夜，製得 21.3 毫克的標題化合物，呈[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

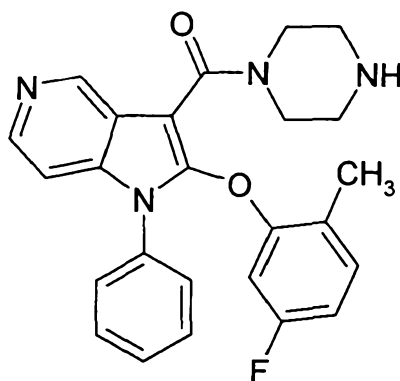
LC/MS (方法 LC1): $m/z = 444.20$; $R_t = 1.17$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 1.84 (s, 3H), 2.98 (br s, 4H), 4.04 (s, 2H), 6.29 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.01 (q, 1H), 7.31-7.33 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 3H), 9.29 (br s, 2H)

實例 10

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

將 5-氮雜吡啶(780 毫克, 6.60 毫莫耳)、碘化銅(I) (25.1 毫克, 132 微莫耳)、(1S,2S)-(+)-1,2-二胺基環己烷(162 微升, 1.35 毫莫耳)及磷酸鉀(2.52 克, 11.9 毫莫耳)溶解於二噁烷(24 毫升)後, 加入碘苯(739 微升, 6.60 毫莫耳), 在 110°C 下將反應混合物攪拌過夜, 再將混合物冷卻至室溫, 經矽膠過濾後, 矽膠以 EA 洗滌, 合併濾液, 減壓下蒸發除去溶劑, 所得的固體藉由製備性 HPLC 被純化, 合併含標題化合物之劃分並予以冷凍乾燥過夜。收量: 1.28 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 195$

步驟 2: 1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-酮

由步驟 1 之化合物(1.28 克, 6.60 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 2 中描述的方法, 可製得粗製的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 211$

步驟 3: 2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲醛

本標題化合物係製自步驟 2 之粗製化合物, 採用類似於實例 1, 步驟 3 中描述的方法。收量: 480 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 257$

步驟 4: 2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧酸

此標題化合物係製自步驟 3 之化合物(480 毫克, 1.87 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 4 中描述的方法, 除了反應混合物係在 100°C 下被攪拌 90 分鐘。收量: 1.14 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 273$

步驟 5: 4-(2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 4 之化合物(460 毫克, 1.69 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 5 中描述的方法。收量: 325 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 441$

步驟 6: 4-[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 1, 步驟 6 中描述的方法, 此化合物可製自步驟 5 之化合物(187 毫克, 424 微莫耳)及 5-氟-2-甲基苯酚。收量: 173 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 531$

步驟 7: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

採用類似於實例 1, 步驟 7 中描述的方法, 令步驟 6 之化合物(173 毫克, 327 微莫耳)進行反應, 將所得的固體溶解於少量的 MOH 內, 添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜, 製得 66 毫克的標題化合物, 呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽

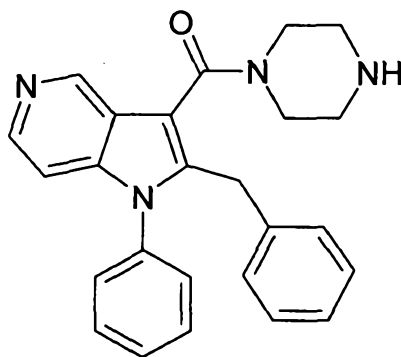
酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC3): $m/z = 430.18$; $R_t = 0.93$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 2.14 (s, 3H),
3.01 (br s, 4H), 3.70 (br s, 4H), 6.92 (dt, 1H), 7.12 (dd, 1H),
7.24 (t, 1H), 7.57-7.72 (m, 6H), 8.64 (d, 1H), 9.32 (s, 1H),
9.45 (br s, 2H)

實例 11

(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-六氫吡
啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-
羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 2，步驟 1 中描述的方法，由實例 10，
步驟 5 之化合物(49.8 毫克, 113 微莫耳)可製備得本標題的化
合物。收量: 37 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 497$

步驟 2: (2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-
六氫吡啶-1-基-甲酮

採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法。由步驟 1 之
化合物(37.0 毫克, 74.5 微莫耳)可製得本標題之化合物，呈

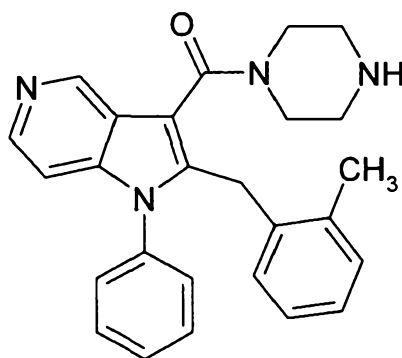
(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 10.9 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 396.20$; $R_t = 1.07$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.72 (br s, 4H), 4.19 (s, 2H),
 6.82-6.84 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 3H), 7.39 (br s, 2H), 7.49 (d,
 1H), 7.57-7.63 (m, 3H), 8.47 (d, 1H), 8.91 (br s, 2H), 9.33 (s,
 1H)

實例 12

[2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 3，步驟 1 中描述的方法。由實例 10，
 步驟 5 之化合物(49.8 毫克, 113 微莫耳)可製得本標題化合物。收量: 44 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 511$

步驟 2: [2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

由步驟 1 之化合物(44.0 毫克, 86.2 微莫耳)，根據類似

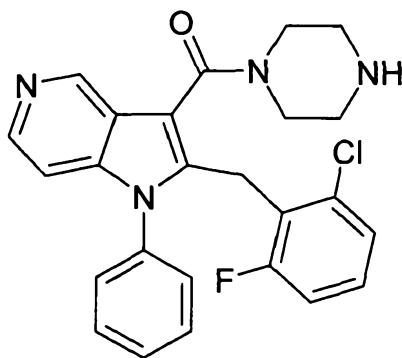
於實例 1，步驟 7 中描述之方法可製得本標題之化合物，呈
[2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六
氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 17.7 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 410.21$: $R_t = 1.08$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.92 (s, 3H), 2.95 (br s, 2H), 3.16 (br
s, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.96-7.06 (m, 3H), 7.40 (br s,
2H), 7.48 (br d, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 8.47 (d, 1H), 8.89 (br
s, 2H), 9.31 (s, 1H)

實例 13

[2-(2-氯-6-氟-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-
基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(2-氯-6-氟-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并
[3,2-c]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 4，步驟 1 中描述的方法，由實例 10，
步驟 5 之化合物(49.8 毫克, 113 微莫耳)，可製備得本標題之
化合物。收量: 26 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 550$

步驟 2: [2-(2-氯-6-氟-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]
吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

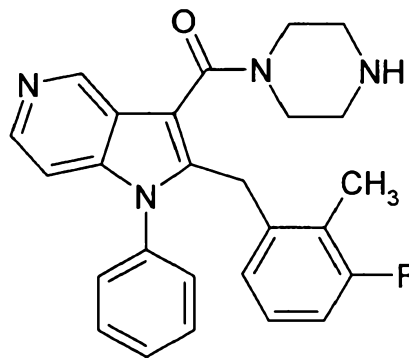
採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，由步驟 1 之化合物(26.0 毫克, 47.4 微莫耳)可製得本標題化合物，呈 [2-(2-氯-6-氟-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 2.7 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 449.10$; $R_t = 0.865$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MOH-D_4): δ (ppm) = 3.12 (br s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.92 (br s, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.00 (dt, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.61-7.66 (m, 3H), 8.41 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H)

實例 14

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 4，步驟 1 中描述的方法。由實例 10，步驟 5 之化合物(97 毫克, 220 微莫耳)可製得此標題化合物。收量: 30 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 529$

步驟 2: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并

[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

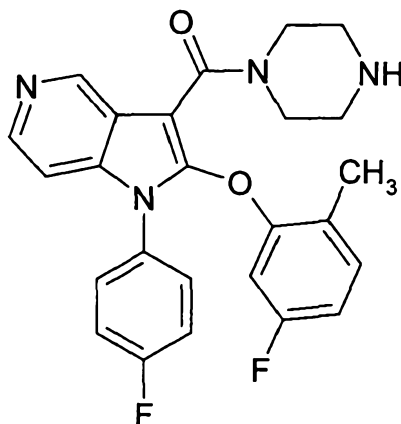
採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，令步驟 1 之化合物(28.3 毫克, 53.5 微莫耳)反應，將所得固體溶解於少量的 MOH 內，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 20.1 毫克的標題化合物，呈[2-(3-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 428.20$; $R_t = 1.04$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.82 (s, 3H), 3.08 (br d, 4H), 3.71 (br d, 4H), 4.20 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 8.47 (d, 1H), 9.43 (s, 1H)

實例 15

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

採用類似於實例 1，步驟 1 中描述的方法，本標題化合物可製自 5-氮雜吲哚(1.00 克, 8.47 毫莫耳)及 1-氟-4-碘苯。

收量: 1.23 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 213$

步驟 2: 1-(4-氟-苯基)-1,3-二氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-酮

此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(1.23 克, 5.79 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 2 中描述的方法。收量: 1.27 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 229$

步驟 3: 2-氯-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 2 之化合物(1.27 克, 5.56 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 3 中描述的方法。收量: 278 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 275$

步驟 4: 2-氯-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧酸

採用類似於實例 1, 步驟 4 中描述的方法, 此粗製標題化合物可製自步驟 3 之化合物(278 毫克, 1.01 毫莫耳), 除了反應混合物係在 100°C 下被攪拌 2 小時。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 291$

步驟 5: 4-[2-氯-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

本標題化合物係製自步驟 4 之粗製化合物, 採用類似於實例 1, 步驟 5 中描述的方法。收量: 386 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 459$

步驟 6: 4-[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題之粗製化合物係製自步驟 5 之化合物(50.0 毫克, 109 微莫耳)及 5-氟-2-甲基苯酚, 採用類似於實例 1, 步驟 6 中描述的方法。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 549$

步驟 7: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

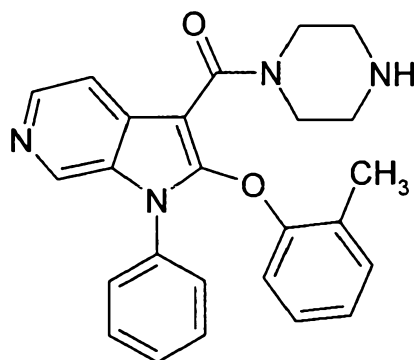
本標題化合物係製自步驟 6 之粗製化合物, 採用類似於實例 1, 步驟 7 中描述的方法, 製得呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)型式之化合物。收量: 25.3 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 448.17$; $R_t = 1.10$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.14 (s, 3H), 3.04 (br s, 4H), 3.66 (br s, 4H), 6.93 (dt, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 3H), 8.59 (d, 1H), 9.04 (br s, 2H), 9.29 (s, 1H)

實例 16

[1-苯基-2-(2-甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

本標題化合物係製自 6-氮雜吲哚(1.00 克, 8.47 毫莫耳), 採用類似於實例 10, 步驟 1 中描述的方法。收量: 1.20 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 195$

步驟 2: 1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酮

此粗製的標題化合物係製自步驟 1 之化合物(400 毫克, 2.06 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 2 中描述的方法。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 211$

步驟 3: 2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛

本標題化合物係製自步驟 2 之粗製化合物, 採用類似於實例 1, 步驟 3 中描述的方法。收量: 111 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 257$

步驟 4: 2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

此標題化合物係製自步驟 3 之化合物(218 毫克, 0.85 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 4 中描述的方法, 但是反應混合物係在 100°C 下被攪拌 2 小時。收量: 217 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 272$

步驟 5: 4-(2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羧基)-

六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 4 之化合物(217 毫克, 796 微莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 5 中描述的方法。收量: 191 毫克。

5 LC/MS (方法 LC4); $m/z = 441$

步驟 6: 4-[1-苯基-2-(2-甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 5 之化合物(43.0 毫克, 97.5 微莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 6 中描述的方法, 且藉由製備性 HPLC 被純化。收量: 27 毫克。

10 LC/MS (方法 LC4): $m/z = 513$

步驟 7: [1-苯基-2-(2-甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

此標題化合物係製自步驟 6 之化合物(27.0 毫克, 52.7 微莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 7 中描述的方法, 製得呈[1-苯基-2-(2-甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)型式之化合物。收量: 24 毫克。

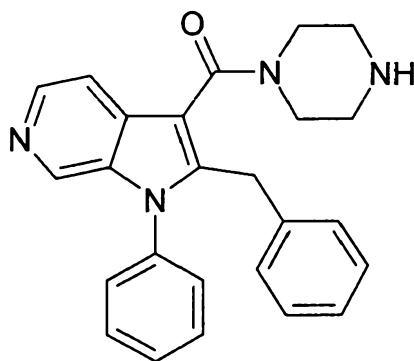
15 LC/MS (方法 LC1): $m/z = 412.19$; $R_t = 0.98$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.21 (s, 3H), 2.96 (br s, 4H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.88 (br s, 3H)

實例 17

(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-六氫吡

吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

由實例 16，步驟 5 之化合物(50.0 毫克, 113 微莫耳)，採用類似於實例 2，步驟 1 中描述的方法，可製得此粗製標題化合物。收量: 105 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 497$

步驟 2: (2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮

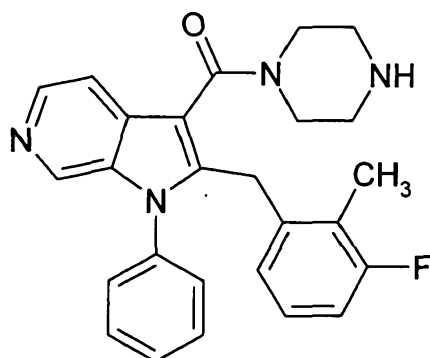
此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(56.3 毫克, 113 微莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，製得呈(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)型式之化合物。收量: 25 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 396.20$; $R_t = 0.93$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.90 (br s, 2H), 3.21 (br s, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.51 (br s, 2H), 7.61-7.64 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.99 (br d, 2H)

實例 18

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 16，步驟 5 之化合物(100 毫克, 227 微莫耳)，採用類似於實例 4，步驟 1 中描述的方法。收量: 180 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 529$

步驟 2: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，令步驟 1 之化合物(120 毫克, 226 微莫耳)進行反應，將所得的固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 36.1 毫克的標題化合物，呈[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

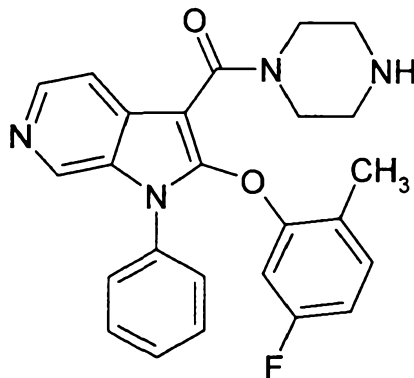
LC/MS (方法 LC3): $m/z = 428.20$; $R_t = 1.06$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.85 (s, 3H), 2.90 (br s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 4.28 (br s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (t,

1H), 7.01 (q, 1H), 7.51 (br s, 2H), 7.58-7.61 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.41 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H)

實例 19

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，此粗製的標題化合物可製自實例 16，步驟 5 之化合物(100 毫克, 227 微莫耳)及 5-氟-2-甲基苯酚。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 531$

步驟 2: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

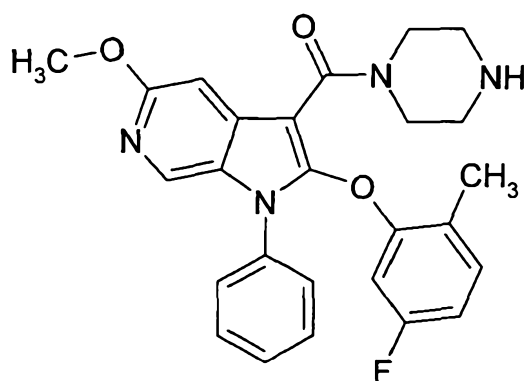
採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，令步驟 1 之粗製化合物進行反應，將所得的固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 25.9 毫克之標題化合物，呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC3); $m/z = 430.18$; $R_t = 1.04$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.17 (s, 3H), 2.98 (br s, 4H), 3.62 (br s, 4H), 6.99 (dt, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.68 (t, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.40 (br s, 2H)

實例 20

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

將 5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(6.00 克, 40.5 毫莫耳; 參考: D. Mazeas et al., Heterocycles 50 (1999), 1065), 乙醯基丙酮化銅(II)(1.06 克, 4.05 毫莫耳)及碳酸鉀(11.2 克, 81.0 毫莫耳)混合於 DMSO(63 毫升)後, 加入碘苯(4.99 毫升, 44.6 毫莫耳), 在 130°C 下將反應混合物攪拌 10 小時, 加入氯化銨溶液(20%水溶液), 混合物經由 celite 過濾, 濾液以 EA 萃取三遍, 合併有機層, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓下濃縮, 殘留物在矽膠上進行管柱層析(EA/HEP), 製得 8.43 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 225$

步驟 2: 5-甲氧基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶

-2-酮

此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(7.68 克, 34.3 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 2 中描述的方法。收量: 2.28 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 241$

步驟 3: 2-氯-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 2 之化合物(2.23 克, 9.29 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 3 中描述的方法。收量: 914 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 287$

步驟 4: 2-氯-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

-3-羧酸

由步驟 3 之化合物(790 毫克, 2.76 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 4 中描述的方法, 除了混合物係在 60°C 下被攪拌 2 小時外, 可製得此粗製的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 303$

步驟 5: 4-(2-氯-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

將步驟 4 之粗製化合物、第三-丁基 1-六氫吡啶羧酸酯(565 毫克, 3.03 毫莫耳)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二醯胺鹽酸鹽(581 毫克, 3.03 毫莫耳)及 1-羥基苯并三唑水合物(312 毫克, 2.29 毫莫耳)溶解於 DMF(20 毫升)後, 加入 NMM(911 微升, 8.27 毫莫耳), 在室溫下將反應混合物攪拌

過夜，以水中止反應後，以 EA 萃取，分開有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，殘留物藉由矽膠層析法被純化(EA(5至 35%)/HEP)，製得 653 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4); $m/z = 471$

步驟 6: 4-[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，此標題化合物可製自步驟 5 之化合物(100 毫克, 212 微莫耳)及 5-氟-2-甲基苯酚。收量: 98.0 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 561$

步驟 7: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

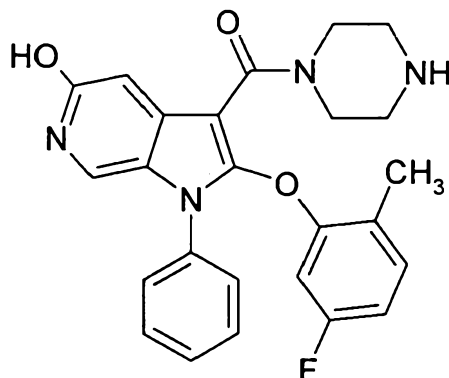
步驟 6 之化合物(27.0 毫克, 48.2 微莫耳)以採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 21.9 毫克的標題化合物，呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 460.19$; $R_t = 1.06$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.13 (s, 3H), 2.98 (br s, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.89 (dt, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.57-7.63 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 9.06 (br s, 2H)

實例 21

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



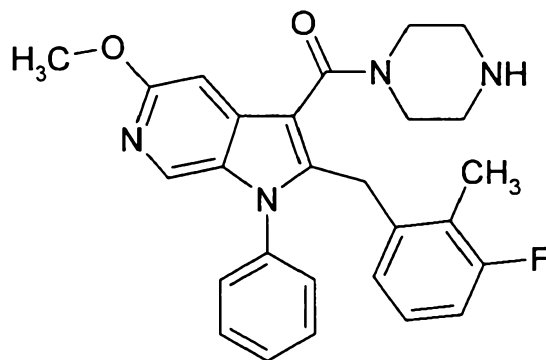
此標題化合物係製自實例 20，步驟 6 之化合物(67.0 毫
克, 119 微莫耳)，採用類似於實例 9 中描述的方法，製得呈
[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡
啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之化合物。收量：
35.5 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 446.18$; $R_t = 1.07$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.15 (s, 3H), 2.99 (br s, 4H), 3.61 (br
s, 4H), 6.95 (dt, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.27 (t, 1H),
7.54(t, 1H), 7.60-7.67 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 9.27 (br s, 2H)

實例 22

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 20，步驟 5 之化合物(104 毫克, 220 微莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 4 中描述的方法。收量: 89 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 559$

步驟 2: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

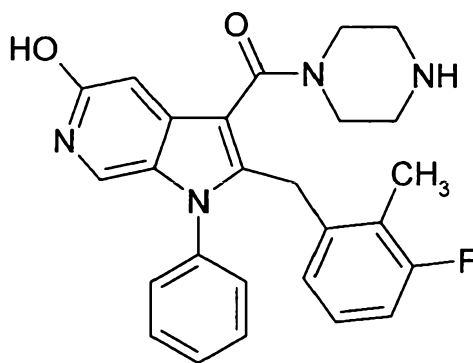
步驟 1 之化合物((25.0 毫克, 44.7 微莫耳)根據類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法被反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 18.4 毫克的標題化合物，呈[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 458.21$; $R_t = 1.08$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.85 (s, 3H), 2.86 (br s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 9.19 (br s, 2H)

實例 23

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



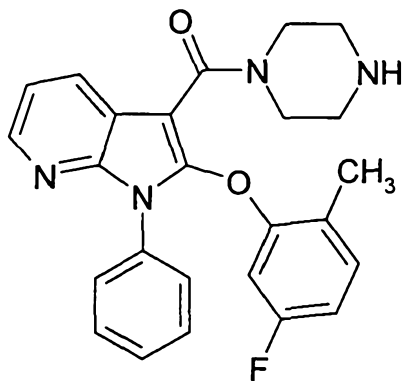
此標題化合物係製自實例 22，步驟 1 之化合物(60.0 毫克, 107 微莫耳)，採用類似於實例 9 中描述的方法，製得呈
 [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡
 啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之化合物。收量：
 29.3 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 444.20$; $R_t = 1.09$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.84(s, 3H), 2.93 (br s, 2H), 3.17 (br
 s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.37 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 6.68 (d,
 1H), 6.94(1, 1H), 7.01 (q, 1H), 7.17(s, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H),
 7.53-7.55 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H)

實例 24

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
 -3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

本標題化合物係製自 7-氮雜吡啶(1.18 克, 10.0 毫莫耳), 採用類似於實例 10, 步驟 1 中描述的方法。收量: 960 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 195$

步驟 2: 3,3-二溴-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

對攪拌中, 溶解於第三-丁醇(36 毫升)中之步驟 1 之化合物(960 毫克, 4.94 毫莫耳)之溶液, 在氫氣層內, 介於 30°C 與 35°C 間的溫度下, 於 2 小時內, 少量少量地加入吡啶鎢溴過溴化物(6.32 克, 19.8 毫莫耳), 再於室溫下將此懸浮液攪拌過夜, 蒸發除去溶劑, 所得的固體被溶解於 EA 及水中, 分開有機層, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓下濃縮, 殘留物藉由矽膠層析法被純化(EA(15 至 40%)/HEP), 合併含有標題化合物之劃分, 濃縮。收量: 1.46 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 369$

步驟 3: 1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

將步驟 2 之化合物(1.40 克, 3.80 毫莫耳)溶解於乙醇(160 毫升), 加入鈀/碳(700 毫克, 658 微莫耳, 10%), 在室溫下令

反應混合物進行氫化反應(1 巴的 H_2 下)過夜，混合物經由 celite 過濾並在減壓下除去溶劑，殘留物在矽膠上藉由管柱層析法(EA(50 %)/HEP)純化，製得 1.10 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 211$

5 步驟 4: 2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 3 之化合物(799 毫克, 3.80 毫莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 3 中描述的方法。收量: 290 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 257$

10 步驟 5: 2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

此標題化合物係製自步驟 4 之化合物(280 毫克, 1.09 毫莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 4 中描述的方法，除了反應混合物係在 100°C 下被攪拌 2 小時。收量: 220 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 273$

15 步驟 6: 4-(2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 5 之化合物(220 毫克, 807 微莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 5 中描述的方法。收量: 292 毫克。

20 LC/MS (方法 LC4): $m/z = 441$

步驟 7: 4-[2-(5-氯-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，此標題化合物可製自步驟 6 之化合物(50.0 毫克, 113 微莫耳)及 5-氯-2-

甲基苯酚，並藉由製備性 HPLC 純化。收量：28 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 531$

步驟 8: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

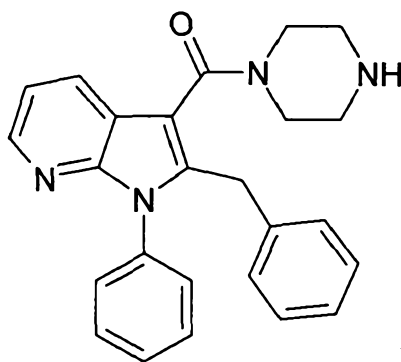
此標題化合物係製自步驟 6 之化合物(28.0 毫克, 52.7 微
莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，呈[2-(5-
氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六
氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量：30 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 430.18$; $R_t = 1.23$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.13 (s, 3H), 3.01 (br s, 4H), 3.67 (br
s, 4H), 6.85 (dt, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.32 (q, 1H),
7.42-7.46 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 4H), 8.06 (d, 1H), 8.27 (d,
1H), 8.82 (br s, 2H)

實例 25

(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-六氫吡
啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-(2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 24，步驟 6 之化合物(49.8 毫

克, 113 微莫耳), 採用類似於實例 2, 步驟 1 中描述的方法。
收量; 45 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 497$

步驟 2: (2-苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-
六氫吡啶-1-基-甲酮

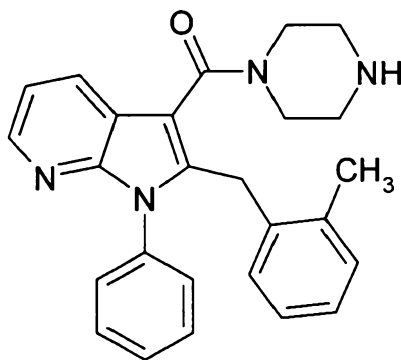
此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(40.0 毫克, 80.5
微莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 7 中描述的方法, 呈(2-
苯甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-
甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 19 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 396.20$; $R_t = 1.17$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.93 (br s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 4.18
(s, 2H), 6.83-6.85 (m, 2H), 7.10-7.12 (m, 3H), 7.26-7.29 (m,
3H), 7.48-7.50 (m, 3H), 8.05 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.93 (br
s, 2H)

實例 26

[2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]
吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 24，步驟 6 之化合物(66.0 毫克, 150 微莫耳)，採用類似於實例 3，步驟 1 中描述的方法，並藉由製備性 HPLC 純化，為一種白色粉末。收量: 32 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 511$

5 步驟 2: [2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

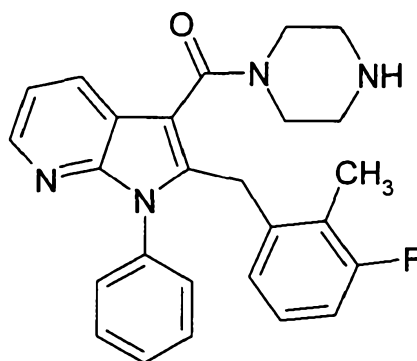
此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(30.0 毫克, 58.8 微莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，製得呈 [2-(2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六
10 氫吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)型式之化合物。收量: 29.4 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 410.21$: $R_t = 1.17$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.93 (s, 3H), 2.86 (br s, 2H), 3.15 (br
15 s, 2H), 4.12 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.95-7.04 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 3H), 8.04 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.84 (br s, 2H)

實例 27

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 24，步驟 6 之化合物(66.0 毫
克, 150 微莫耳)，採用類似於實例 4，步驟 1 中描述的方法。
收量: 20 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 529$

步驟 2: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

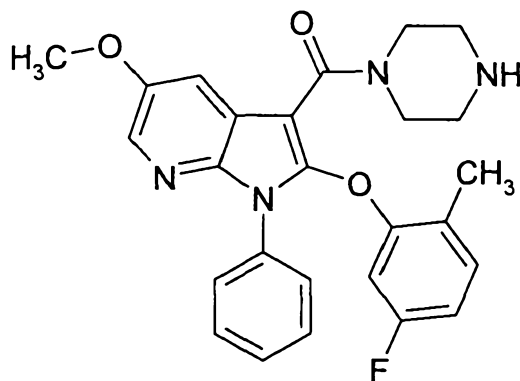
此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(20.0 毫克, 37.8 微
莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，呈[2-(3-
氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫
吡啶-1-基-甲酮雙(三氟乙酸鹽)之型式。收量: 15 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 428.20$; $R_t = 1.23$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.84 (s, 3H), 2.95 (br s, 2H), 3.16 (br
s, 2H), 3.62 (br s, 4H), 4.17 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.91 (t, 1H),
6.99 (q, 1H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 3H), 8.06 (dd,
1H), 8.22 (dd, 1H), 8.80 (br s, 2H)

實例 28

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

本標題化合物係製自 5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (6.00 克, 40.5 毫莫耳), 採用類似於實例 20, 步驟 1 中描述的方法。收量: 5.69 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 225$

步驟 2: 5-甲氧基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(5.68 克, 25.3 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 2 中描述的方法。收量; 1.71 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 241$

步驟 3: 2-氯-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 2 之化合物(1.56 克, 6.49 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 3 中描述的方法。收量: 475 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 287$

步驟 4: 2-氯-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

此標題化合物係製自步驟 3 之化合物(500 毫克, 1.74 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 4 中描述的方法, 除了係在 45°C 下將反應混合物攪拌 5 小時。收量: 490 毫克。

LC/MS (方法 LC4); $m/z = 303$

5 步驟 5: 4-(2-氯-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 4 之化合物(490 毫克, 1.62 毫莫耳), 採用類似於實例 20, 步驟 5 中描述的方法。收量: 580 毫克。

10 LC/MS (方法 LC4): $m/z = 471$

步驟 6: 4-[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

15 此標題化合物係製自步驟 5 之化合物(100 毫克, 212 微莫耳)及 5-氟-2-甲基苯酚, 採用類似於實例 1, 步驟 6 中描述的方法。收量: 99.0 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 561$

步驟 7: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

20 採用類似於實例 1, 步驟 7 中描述的方法, 令步驟 6 之化合物(30.0 毫克, 53.5 微莫耳)進行反應, 將所得固體溶解於少量的 MOH, 添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜, 製得 20.4 毫克的標題化合物, 呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲

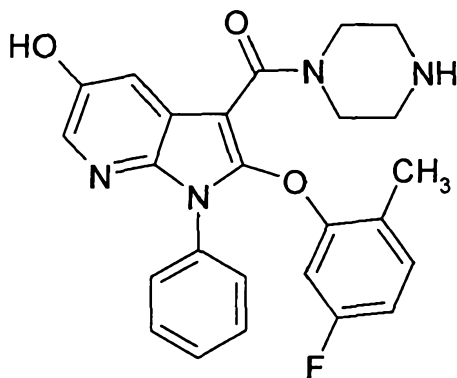
酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 460.19$; $R_t = 1.31$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.13 (s, 3H), 2.99 (br s, 4H), 3.70 (br s, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.81-6.87 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.13 (br s, 2H)

實例 29

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



此標題化合物係製自實例 28，步驟 6 之化合物(70.0 毫克, 125 微莫耳)，採用類似於實例 9 中描述的方法，製得呈 [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之產物。收量：32.0 毫克。

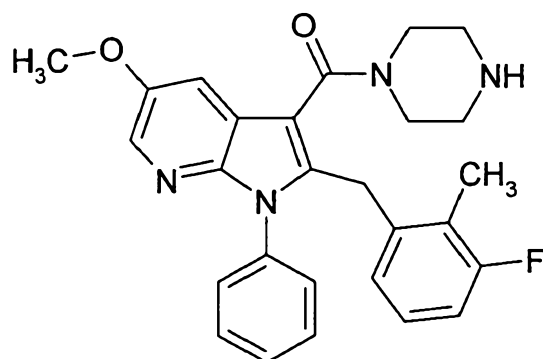
LC/MS (方法 LC1): $m/z = 446.18$; $R_t = 1.26$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.12 (s, 3H), 2.98 (br s, 4H), 3.69 (br s, 4H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.19 (q, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.88 (d, 1H), 9.20 (br s, 2H), 9.65 (br s,

1H)

實例 30

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 28，步驟 5 之化合物(100 毫克, 212 微莫耳)，採用類似於實例 4，步驟 1 中描述的方法。收量: 110 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 559$

步驟 2: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

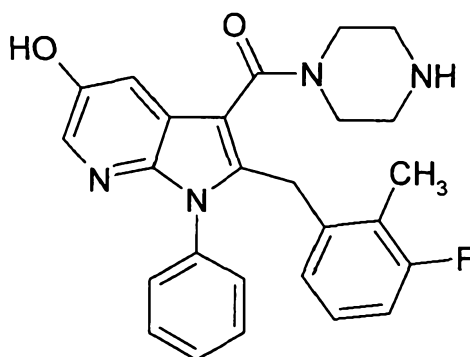
採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，令步驟 1 之化合物(35.0 毫克, 62.6 微莫耳)進行反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 17.6 毫克的標題化合物，呈[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC2): $m/z = 458.21$; $R_t = 2.68$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.84 (s, 3H), 2.90 (br s, 2H), 3.19 (br s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.99 (q, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 9.05 (br s, 2H)

實例 31

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



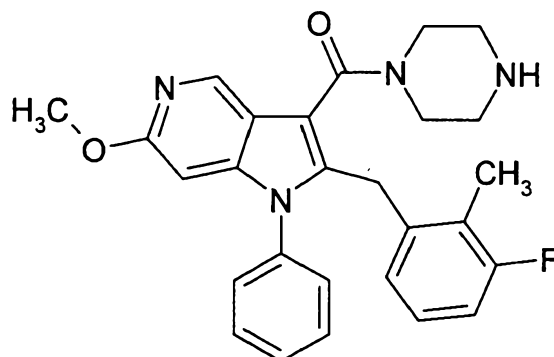
此標題化合物係製自實例 22，步驟 1 之化合物(72.0 毫克, 129 微莫耳)，採用類似於實例 9 中描述的方法並製得呈 [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之化合物。收量：11.2 毫克。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 444.20$; $R_t = 1.21$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.83 (s, 3H), 2.92 (br s, 2H), 3.14 (br s, 2H), 4.15 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.99 (q, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 9.05 (br d, 2H), 9.57 (br s, 1H)

實例 32

[2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并
[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

採用類似於實例 1，步驟 1 中描述的方法，令 6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(4.25 克, 28.6 毫莫耳)進行反應，製得 4.92 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 225$

步驟 2: 3,3-二溴-6-甲氧基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-酮

對攪拌中，溶解於第三-丁醇(177 毫升)及水(177 毫升)之 4.92 克(21.9 毫莫耳)的步驟 1 之化合物溶液，在 10 分鐘內滴入溴(5.06 毫升, 98.7 毫莫耳)，反應混合物在室溫下被攪拌 30 分鐘，加入一種飽和的碳酸氫鈉溶液直到 pH 值為約 6.5 至 7，然後加入 EA，分開有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓下濃縮，製得 9.40 克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 398$

步驟 3: 6-甲氧基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-酮

對溶解於乙酸(180 毫升)之 8.73 克的步驟 2 之化合物溶液，加入鋅，在室溫下將懸浮液攪拌過夜，以 EA 萃取，分開有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓下濃縮，所得的固體被溶解於乙醇(245 毫升)，加入鈀/活性碳(1.75 克, 1.64 毫莫耳, 10%)，在室溫下令反應混合物進行氫化反應(5.2 巴的 H₂ 下)過夜，混合物經由 celite 過濾並在減壓下除去溶劑並將固體藉由矽膠層析法純化(EA(10 至 70%)/HEP)，製得 870 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 241$

步驟 4: 2-氯-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲醛

由步驟 3 之化合物(870 毫克, 3.62 毫莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 3 中描述的方法可製得標題化合物。收量: 300 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 287$

步驟 5: 2-氯-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧酸

步驟 4 之化合物(300 毫克, 1.05 毫莫耳)，採用類似於實例 1，步驟 4 中描述的方法被反應，反應混合物在 45°C 下被攪拌 3 小時，製得 304 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 303$

步驟 6: 4-(2-氯-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

由步驟 5 之化合物(304 毫克, 1.00 毫莫耳)，採用類似於

實例 20，步驟 5 中描述的方法可製得標題化合物。收量：300 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 471$

步驟 7: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

對乾燥的三角瓶內之乾燥的 THF(500 微升)內之鋅(167 毫克, 2.55 毫莫耳), 在氫氣層氛圍下, 加入 1,2-二溴乙烷(5.49 微升, 63.7 微莫耳), 以加熱槍將混合物加熱三遍迴流, 冷卻至室溫, 再加入氯三甲基矽烷(0.27 微升, 2.12 微莫耳), 在室溫下將混合物攪拌 20 分鐘, 接著將三角瓶置於一種冰浴上, 使溫度維持在 0°C 下, 慢慢地加入溶解於乾燥 THF(1 毫升)內的 3-氟-2-甲基-苯基溴(259 毫克, 1.27 毫莫耳)溶液, 在 0°C 下將混合物攪拌 4.5 小時並被放置於冰箱內過夜, 然後將其滴入至經預冷卻 (-78°C) 的, 在己烷內之 B-OM-9-BBN(2.12 毫升, 2.12 毫莫耳, 1M)溶液。在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘, 加入 DMF(5 毫升), 接著加入步驟 6 之化合物(100 毫克, 212 微莫耳)、乙酸鈹(II)(4.77 毫克, 21.2 微莫耳)及 S-PHOS(17.4 毫克, 42.5 微莫耳), 在 100°C 下將反應混合物攪拌 3 小時, 冷卻後, 混合物以水中止反應並以 EA 萃取, 有機層以硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓下濃縮, 殘留物藉由矽膠層析法被純化(EA(10 至 60%)HEP), 製得 90 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 559$

步驟 8: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

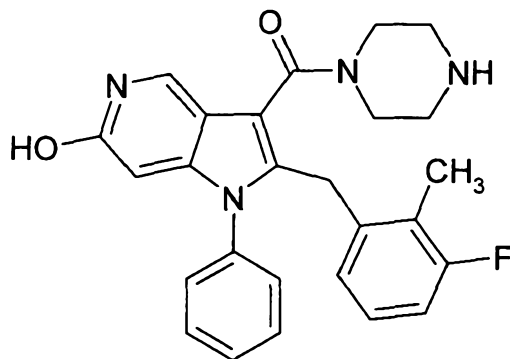
採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，令步驟 7 之化合物(33 毫克, 59.1 微莫耳)進行反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 22.3 毫克的標題化合物，呈[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC6): $m/z = 458.21$; $R_t = 2.45$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 1.81 (d, 3H), 3.08 (br s, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.99 (q, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 8.64 (s, 1H), 9.28 (br s, 2H)

實例 33

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



此標題化合物係製自實例 32，步驟 7 之化合物(60.8 毫克, 109 微莫耳)，係採用類似於實例 9 中描述的方法，製得呈[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]

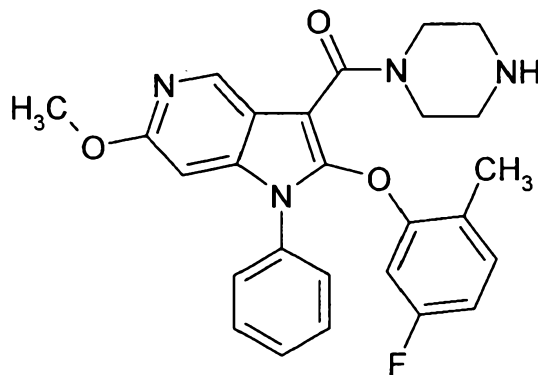
吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之化合物。收量: 18.7 毫克。

LC/MS (方法 LC5): $m/z = 444.20$; $R_t = 1.67$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.80 (d, 1H), 4.05 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 8.53 (s, 1H), 9.28 (br s, 2H)

實例 34

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係採用類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，由實例 32，步驟 6 之化合物(100 毫克, 212 微莫耳)及 5-氟-2-甲基苯酚製備。收量: 88 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 561$

步驟 2: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

步驟 1 之化合物(27.0 毫克, 48.1 微莫耳)採用類似於實

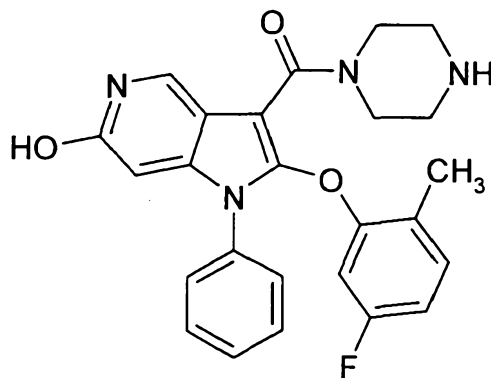
例 1，步驟 7 中描述的方法被反應，將所得的固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)，冷凍乾燥過夜，製得 15.5 毫克的標題化合物，呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 461.20$; $R_t = 0.95$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.11 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 3.90 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 8.56 (m, 1H), 9.17 (m, 2H)

實例 35

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



此標題化合物係製自實例 34，步驟 1 之化合物(61 毫克, 108 微莫耳)，採用類似於實例 9 中描述的方法，製得呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之化合物。收量: 25.9 毫克。

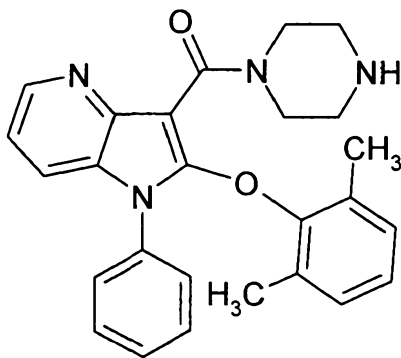
LC/MS (方法 LC6): $m/z = 446.18$; $R_t = 2.37$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.10 (s, 3H), 3.00 (m, 4H), 3.68 (m,

4H), 6.48 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.22 (m, 1H),
7.51 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 8.40 (m, 1H), 9.28 (m, 2H)

實例 36

[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶
-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并
[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係採用類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，由實例 1，步驟 5 之化合物(100.0 毫克，227 微莫耳)及
2,6-二甲基苯酚製備。收量: 96 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 500$

步驟 2: [2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并
[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

此標題化合物係製自步驟 1 之化合物，採用類似於實例
1，步驟 7 中描述的方法，製得呈[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-
苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽
酸鹽型式之化合物。收量: 51 毫克。

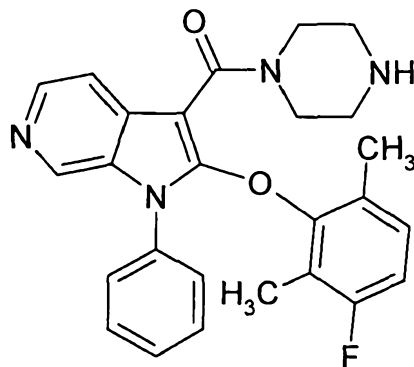
LC/MS (方法 LC5): $m/z = 426.21$; $R_t = 1.71$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.16 (s, 6H), 2.94 (m, 4H), 3.38 (m,

2H), 3.50 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.64 (m, 1H),
7.72 (m, 4H), 7.92 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 9.24 (m, 2H)

實例 37

[2-(3-氟-2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]
吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(3-氟-2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯
并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係採用類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，
由實例 16，步驟 5 之化合物(100 毫克, 227 微莫耳)及
3-氟-2,6-二甲基苯酚製備。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 545$

步驟 2: [2-(3-氟-2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯
并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

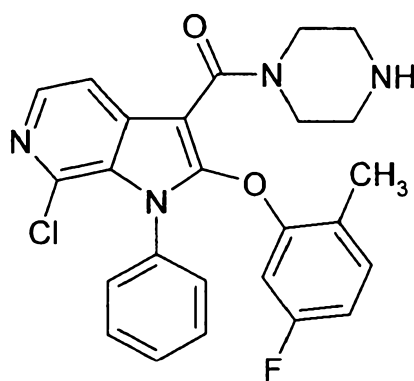
採用類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法，令步驟 1 之
粗製化合物進行反應，將所得的固體溶解於少量的 MOH，
添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 42 毫克的標題
化合物，呈[2-(3-氟-2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC8): $m/z = 445.30$; $R_t = 2.43$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.10 (m, 6H), 2.94 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 7.09 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 9.41 (m, 2H)

實例 38

[7-氯-2-(5-氯-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 7-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

本標題化合物係製自 7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1 克, 6.75 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 1 中描述的方法。收量: 1.27 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 225$

步驟 2: 7-甲氧基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酮

此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(1.19 克, 5.31 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 2 中描述的方法。收量: 0.74 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 241$

步驟 3: 2,7-二氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 2 之化合物(639 毫克, 2.66 毫莫耳), 採用類似於實例 1, 步驟 3 中描述的方法。收量: 490 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 291$

5 步驟 4: 2,7-二氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

採用類似於實例 1, 步驟 4 中描述的方法, 令步驟 3 之化合物(691 毫克, 2.37 毫莫耳)進行反應, 在 40°C 下將反應混合物攪拌 2 小時, 製得 1.11 克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 273$

10 步驟 5: 4-(2,7-二氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

採用類似於實例 1, 步驟 5 中描述的方法, 令步驟 4 之粗製化合物(1.11 克)進行反應。製得 587 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 475$

15 步驟 6: 4-[7-氯-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 5 之化合物(160 毫克, 336 微莫耳), 採用類似於實例 5, 步驟 1 中描述的方法。收量: 102 毫克。

20 LC/MS (方法 LC4): $m/z = 566$

步驟 7: [7-氯-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

採用類似於實例 5, 步驟 2 中描述的方法, 令步驟 6 之化合物(35 毫克, 62 微莫耳)進行反應, 將所得的固體溶解於

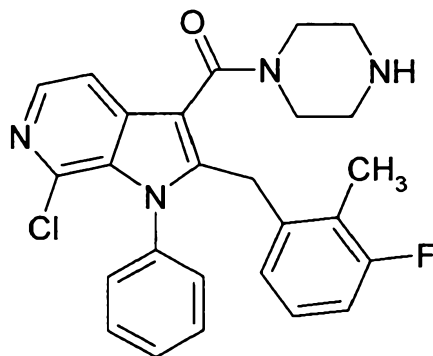
少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 32 毫克的標題化合物，呈[7-氯-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式。

LC/MS (方法 LC5): $m/z = 464.14$; $R_t = 1.92$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.02 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 6.88 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 9.20 (m, 2H)

實例 39

[7-氯-2-(3-氟-2-甲基-苯基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[7-氯-2-(3-氟-2-甲基-苯基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

實例 38，步驟 5 之化合物(100 毫克, 210 微莫耳)根據類似於實例 4，步驟 1 中描述的方法被反應，製得標題化合物與 4-[2,7-雙-(3-氟-2-甲基-苯基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯之混合物，其藉由製備性 HPLC 被分離，製得 30 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 564$

步驟 2: [7-氯-2-(3-氯-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

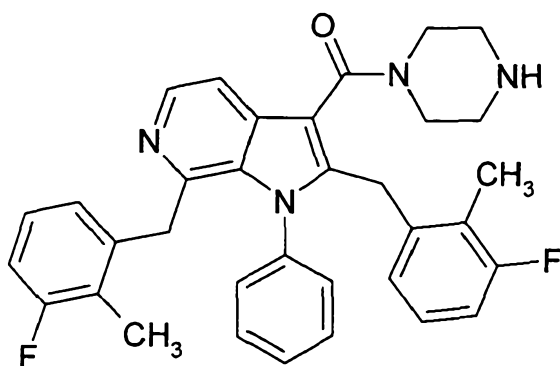
步驟 1 之化合物(30 毫克, 53 微莫耳)根據類似於實例 4, 步驟 2 中描述的方法被反應, 製得的固體被溶解於少量的 MOH 內, 添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜, 製得 8.6 毫克的標題化合物, 呈[7-氯-2-(3-氯-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC8): $m/z = 462.16$; $R_t = 1.99$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.68 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.48 (m, 1H)

實例 40

[2,7-雙-(3-氯-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2,7-雙-(3-氯-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

實例 38, 步驟 5 之化合物(100 毫克, 210 微莫耳)根據類似於實例 4, 步驟 1 中描述的方法被反應, 製得標題化合物

與 4-[7-氯-2-(3-氯-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯之混合物，其藉由製備性 HPLC 被分離，製得 40 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 651$

步驟 2: [2,7-雙-(3-氯-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

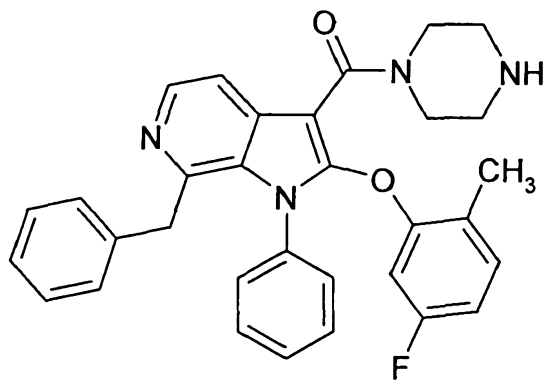
步驟 1 之化合物(40 毫克, 61 微莫耳)根據類似於實例 4，步驟 2 中描述的方法被反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 30 毫克的標題化合物，呈[2,7-雙-(3-氯-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC7): $m/z = 550.25$; $R_t = 1.35$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.16 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 9.37 (m, 1H)

實例 41

[7-苯甲基-2-(5-氯-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[7-苯甲基-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡嘐-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 38, 步驟 6 之化合物(45 毫克, 80 微莫耳), 根據類似於實例 4, 步驟 1 中描述的方法。收量: 37 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 621$

步驟 2: [7-苯甲基-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡嘐-1-基-甲酮

步驟 1 之化合物(37 毫克, 60 微莫耳)根據類似於實例 4, 步驟 2 中描述的方法被反應, 將所得固體溶解於少量的 MOH, 添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜, 製得 35 毫克的標題化合物, 呈[7-苯甲基-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡嘐-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

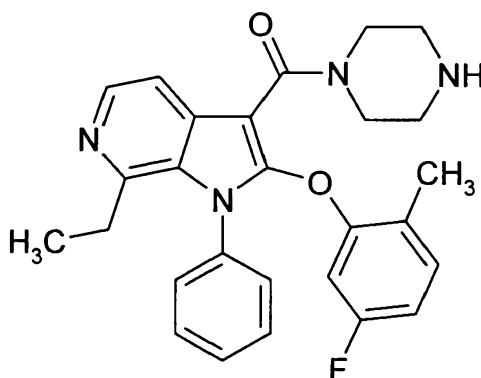
LC/MS (方法 LC6): $m/z = 520.23$; $R_t = 2.59$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.06 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 6.68 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 8.46

(m, 1H), 9.33 (m, 2H)

實例 42

[7-乙基-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[7-乙基-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

將實例 38，步驟 6 之化合物(65 毫克，115 微莫耳)、乙醯基丙酮化鐵(III)(2.03 毫克，5.7 微莫耳)及 NMP(102.6 毫克，1.04 毫莫耳)混合於 THF(5 毫升)後，冷卻至 0°C，加入氯化乙基鎂(115 微升，230 微莫耳，2M 在 THF 內)，將所得的溶液攪拌 5 分鐘，加水中止褐色的混合物之反應並以 EA 萃取，有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物藉由矽膠層析法被純化(EA/HEP)，製得 29 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): m/z = 558.66

步驟 2: [7-乙基-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

步驟 1 之化合物(29 毫克，52 微莫耳)根據類似於實例 4，步驟 2 中描述的方法被反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 12 毫克

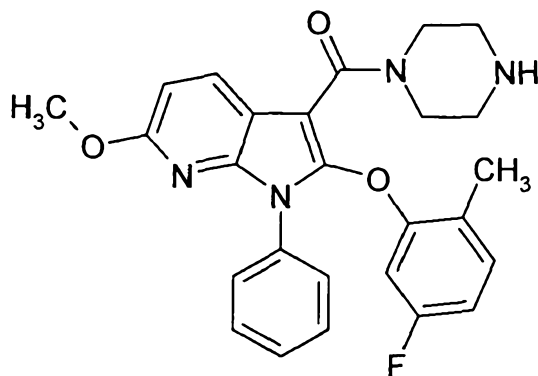
的標題化合物，呈[7-乙基-2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC6): $m/z = 458.21$; $R_t = 2.38$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.06 (t, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.58 (q, 2H), 2.98 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.42 (m, 1H)

實例 43

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1 克, 6.75 毫莫耳)根據類似於實例 20，步驟 1 中描述的方法被反應，製得 9.64 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 225$

步驟 2: 6-甲氧基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

將 9.64 克(43 毫莫耳)的步驟 1 之化合物溶解於

DCM(250 毫升)後，於室溫下，攪拌中，一次加入 N-氯琥珀
 醯亞胺(6.02 克, 45 毫莫耳)，將反應混合物攪拌 12 小時，蒸
 發除去溶劑，剩餘的殘留物被溶解於乙酸(180 毫升)與磷酸
 (31 毫升)的混合液內，加熱至 125°C，經 1 小時，溶液被冷
 卻至室溫，真空下濃縮，剩下的殘留物被倒入至冰上，水溶
 液層以 EA 萃取，合併的有機層經鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，
 過濾，減壓下除去溶劑，殘留的油質物藉由矽膠進行管柱層
 析法(EA/HEP)純化，製得 4.80 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 241$

步驟 3: 2-氯-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
 -3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 2 之化合物(4.32 克, 18.0 毫莫
 耳)，根據類似於實例 1，步驟 3 中描述的方法。收量: 1.77
 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 287$

步驟 4: 2-氯-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
 -3-羧酸

步驟 3 之化合物(1.77 克, 6.17 毫莫耳)以類似於實例 1，
 步驟 4 中描述之方法被反應，反應混合物在 40°C 下被攪拌 2
 小時，製得 2.62 克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 303$

步驟 5: 4-(6-氯-2-甲氧基-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-c]噻
 吡-5-羧基)-六氫吡吡-1-羧酸第三-丁基酯

步驟 4 之粗製化合物(2.62 克)根據類似於實例 20，步驟

5 中描述的方法被反應，製得 2.71 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 471$

步驟 6: 4-t2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 5 之化合物(153 毫克, 325 微莫耳)根據類似於實例 5，步驟 1 中描述的方法。收量: 80 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 562$

步驟 7: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

步驟 6 之化合物(30 毫克, 54 微莫耳)根據類似於實例 5，步驟 2 中描述的方法被反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 16 毫克的標題化合物，呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

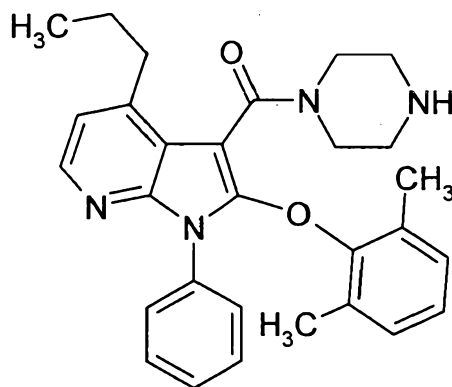
LC/MS (方法 LC6): $m/z = 460.19$; $R_t = 2.92$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.12 (s, 3H), 3.00 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.69 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 9.15 (m, 1H)

實例 44

[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

根據類似於實例 20，步驟 1 中描述的方法，令 4-氯-1H-
吡咯并[2,3-b]吡啶(10 克, 65.5 毫莫耳)進行反應，製得 9.81
克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 229$

步驟 2: 1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

根據類似於實例 42，步驟 1 中描述的方法，此標題化
合物可製自步驟 1 之化合物(4.69 克, 20.5 毫莫耳)及氯化丙
基鎂。收量: 3.57 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 237$

步驟 3: 3,3-二溴-1-苯基-4-丙基-1,3-二氫-吡咯并[2,3-b]
吡啶-2-酮

此標題化合物係製自步驟 2 之化合物(3.57 克, 15.1 毫莫
耳)，根據類似於實例 32，步驟 2 中描述的方法。收量: 8.5
克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 410$

步驟 4: 1-苯基-4-丙基-1,3-二氫-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-

酮

此標題化合物係製自步驟 3 之化合物(8.5 克)，根據類似於實例 32，步驟 3 中描述的方法。收量: 3.53 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 253$

步驟 5: 2-氯-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
甲醛

此標題化合物係製自步驟 4 之化合物(3.53 克, 14.0 毫莫耳)，根據類似於實例 1，步驟 3 中描述的方法。收量: 2.59 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 299$

步驟 6: 2-氯-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
羧酸

步驟 5 之化合物(1.59 克, 5.32 毫莫耳)根據類似於實例 1，步驟 4 中描述的方法被反應，反應混合物在 40°C 下被攪拌 2 小時，製得 1.73 克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 315$

步驟 7: 4-(2-氯-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

步驟 6 之粗製化合物(1.73 克)根據類似於實例 1，步驟 5 中描述的方法被反應，製得 1.28 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 483$

步驟 8: [2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

對溶解於 NMP(3 毫升)之 2,6-二甲基苯酚(152 毫克, 1.24

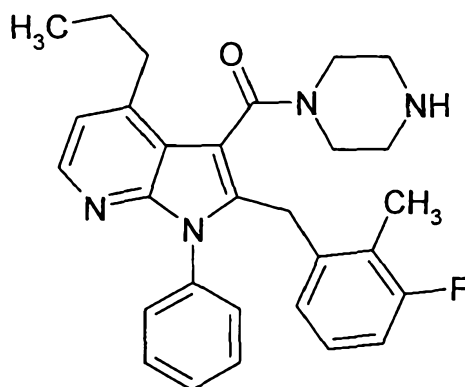
毫莫耳)溶液加入氫化鈉(50 毫克, 1.24 毫莫耳, 60%分散於礦物油內), 在氫氣層內, 於室溫下將此懸浮液攪拌 20 分鐘, 添加 100 毫克(207 微莫耳)的步驟 7 之化合物後, 在 140°C 下將反應混合物攪拌 2 小時, 冷卻後, 反應混合物以水中止反應並以 EA 萃取, 有機層被濃縮, 殘留物被溶解於 DCM(12 毫升)及 TFA(3 毫升)內, 在室溫下攪拌 2 小時, 蒸發除去溶劑, 所得的固體藉由製備性 HPLC 被純化, 將含有標題化合物之劃分合併並予以冷凍乾燥過夜, 所得固體被溶解於少量的 MOH 內, 混合鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜, 製得 34 毫克的標題化合物, 呈[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC8): $m/z = 468.25$; $R_t = 2.60$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.91 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 2.19 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 8.06 (m, 1H), 9.13 (m, 2H)

實例 45

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡嘐-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 44，步驟 7 之化合物(150 毫克, 310 微莫耳)，根據類似於實例 4，步驟 1 中描述的方法。收量: 175 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 572$

步驟 2: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡嘐-1-基-甲酮

步驟 1 之化合物(175 毫克, 307 微莫耳)根據類似於實例 4，步驟 2 中描述的方法被反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 90 毫克的標題化合物，呈[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-1-苯基-4-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡嘐-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

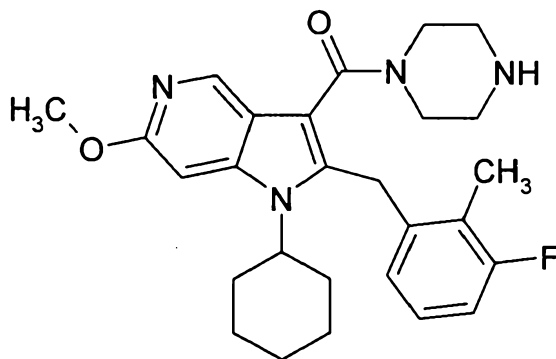
LC/MS (方法 LC8): $m/z = 470.25$; $R_t = 2.61$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.95 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 4.04 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.25

(m, 2H), 7.42 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 9.23 (m, 2H)

實例 46

[1-環己基-2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲氧基-1H-吡咯并
[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 1-環己-2-烯基-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

將氯化烯丙基鈣(II)二聚物(558 毫克, 1.52 毫莫耳)及三
苯基磷(1.75 克, 6.68 毫莫耳)溶解於乾燥的 DMF(210 毫升)
後, 在室溫下攪拌 30 分鐘, 加入碳酸環己-2-烯基酯甲基酯
(9.47 克, 60.74 毫莫耳), 將此混合物再攪拌 30 分鐘後, 加
入 6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(4.5 克, 30.37 毫莫耳)及
碳酸鉍(19.79 克, 60.74 毫莫耳), 在室溫下將反應混合物攪
拌 16 小時, 然後將此混合物置於水及 EA 中分配, 水溶液
層經 EA 萃取, 合併有機層, 經硫酸鈉乾燥, 濃縮, 殘留物
藉由矽膠管柱層析法(EA/HEP)被純化, 製得 5.6 克的標題化
合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 229$

步驟 2: 1-環己基-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

步驟 1 之化合物(5.6 克, 24.5 毫莫耳)及鈹/碳(1.12 克,
10%)一起在乙醇(160 毫升)內, 於氫氣層內被攪拌 3 小時,

濾除催化劑，在真空下移除溶劑，製得 5.34 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 231$

步驟 3: 3,3-二溴-1-環己基-6-甲氧基-1,3-二氫-吡咯并
[3,2-c]吡啶-2-酮

步驟 2 之化合物(5.34 克, 23.2 毫莫耳)根據類似於實例 32，步驟 2 中描述的方法被反應，製得 34.5 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 405$

步驟 4: 1-環己基-6-甲氧基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-酮

步驟 3 之粗製化合物(34.4 克)根據類似於實例 32，步驟 3 中描述的方法被反應，製得 8.68 克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 247$

步驟 5: 2-氯-1-環己基-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲醛

本標題化合物係製自步驟 4 之粗製化合物(8.68 克)，根據類似於實例 1，步驟 3 中描述的方法。收量: 3.60 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 294$

步驟 6: 2-氯-1-環己基-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧酸

步驟 5 之化合物(1.60 克, 5.47 毫莫耳)根據類似於實例 1，步驟 4 中描述的方法被反應，反應混合物在 40°C 下被攪拌 2 小時，製得 1.60 克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 310$

步驟 7: 4-(2-氯-1-環己基-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

步驟 6 之粗製化合物(1.60 克)根據類似於實例 1，步驟 5 中描述的方法被反應，製得 540 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 478$

步驟 8: 4-[1-環己基-2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自步驟 7 之化合物(180 毫克, 377 微莫耳)，根據類似於實例 4，步驟 1 中描述的方法。收量: 86 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 566$

步驟 9: [1-環己基-2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

步驟 8 之化合物(38 毫克, 67 微莫耳)根據類似於實例 4，步驟 2 中描述的方法被反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 21 毫克的標題化合物，呈[1-環己基-2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

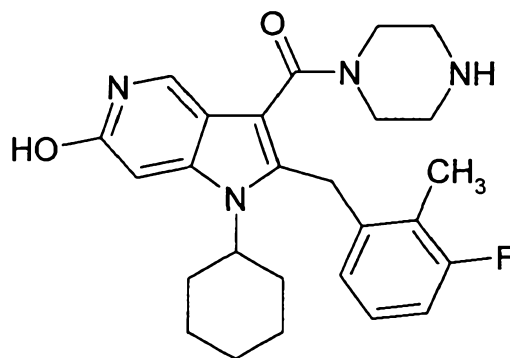
LC/MS (方法 LC8): $m/z = 464.26$; $R_t = 2.55$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.05 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H),

2.97 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.97 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 8.58 (m, 1H), 9.20 (m, 1H), 9.30 (m, 1H)

實例 47

[1-環己基-2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-羥基-1H-吡咯并
[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



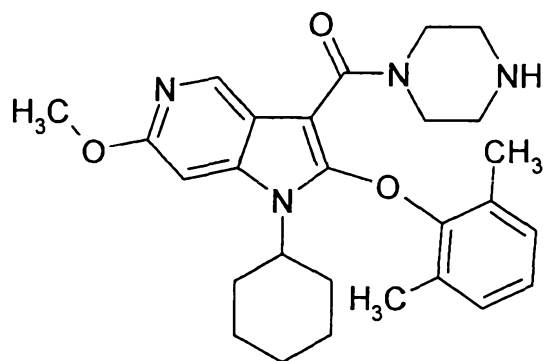
此標題化合物係製自實例 46，步驟 8 之化合物(42 毫克，
74 微莫耳)，根據類似於實例 9 中描述的方法，並製得呈[1-
環己基-2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-羥基-1H-吡咯并[3,2-c]吡
啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之化合物。收量：
8 毫克。

LC/MS (方法 LC4): m/z = 451.20; R_t = 1.05 分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MOH-d_4): δ (ppm) = 1.21 (m, 4H),
1.68 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 3.10
(m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 6.72 (m,
1H), 6.98 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 8.51 (m, 1H)

實例 48

[1-環己基-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1H-吡咯并
[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[1-環己基-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 46，步驟 7 之化合物(180 毫克, 377 微莫耳)及 2,6-二甲基苯酚，根據類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法。收量: 117 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 564$

步驟 2: [1-環己基-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

步驟 1 之化合物(52 毫克, 92 微莫耳)根據類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法被反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 33 毫克的標題化合物，呈[1-環己基-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

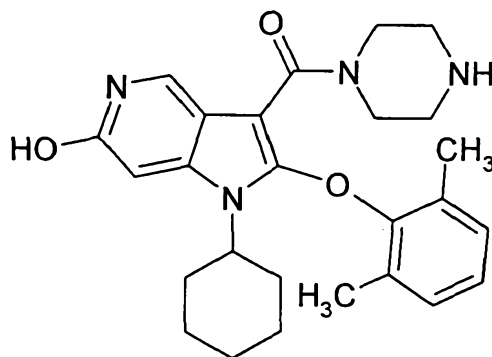
LC/MS (方法 LC8): $m/z = 464.26$; $R_t = 2.55$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.33 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.28 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 4.02 (m, 3H), 4.68 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.39

(m, 1H), 8.37 (m, 1H), 9.18 (m, 1H)

實例 49

[1-環己基-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-羥基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



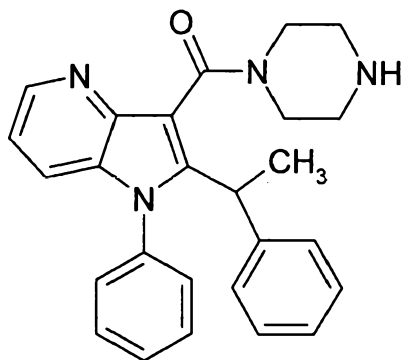
此標題化合物係製自實例 48，步驟 1 之化合物(63 毫克，112 微莫耳)，根據類似於實例 9 中描述的方法，並製得呈[1-環己基-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-羥基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之化合物。收量：10 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 449.20$: $R_t = 1.08$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MOH-D_4): δ (ppm)= 1.35 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.36 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 4.61 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 8.22 (m, 1H)

實例 50

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



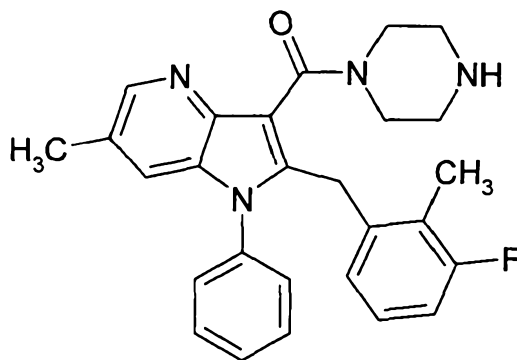
將實例 1，步驟 5 之化合物(120 毫克，27 微莫耳)、 α -
 甲基苯甲基鋅溴化物(820 微升，408 微莫耳，0.5M 在 THF
 內)、三(第三-丁基)磷四氟硼酸酯(15.6 毫克，54 微莫耳)及雙
 (二苯甲二基丙酮)鈦(15.6 毫克，27 微莫耳)溶解於 THF(5 毫
 升)後，在 80°C 下被攪拌 12 小時，反應混合物以水稀釋並以
 EA 萃取，有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓下濃縮，此中
 間物藉由製備性 HPLC 被純化，並根據類似於實例 1，步驟
 7 中描述的方法反應，所得固體被溶解於少量的 MOH，混
 合鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 20 毫克的標題化
 合物，呈[1-苯基-2-(1-苯基-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-
 基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC5): $m/z = 410.21$; $R_t = 1.65$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.65 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.20 (m,
 2H), 3.82 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.22 (m, 3H),
 7.41 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.66 (m, 4H), 8.54 (m, 1H), 9.23
 (m, 2H)

實例 51

[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并
 [3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 5-甲基-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-3-基胺

將 2-氯-5-甲基-吡啶-3-基胺(10 克, 70.13 毫莫耳)、三甲基矽烷基乙炔(13.8 克, 140.3 毫莫耳)、碘化銅(I)(534 毫克, 2.81 毫莫耳)及雙(三苯基膦)鉀(II)氯(1.97 克, 2.81 毫莫耳)溶解於三乙基胺(140 毫升)後, 在 80°C 下攪拌 5 小時, 冷卻至室溫後, 反應混合物經由一種 celite 塞過濾, 並在減壓下除去溶劑, 殘留物藉由管柱層析法被純化(矽膠, EA/HEP), 製得 5.12 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 205$

步驟 2: 6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

將步驟 1 之化合物(5.12 克, 25.1 毫莫耳)溶解於 NMP(125 毫升)後, 在室溫下滴入至溶解在 NMP(125 毫升)內之第三-丁酸鉀(5.91 克, 52.6 毫莫耳)之溶液內, 在室溫下將反應混合物攪拌 4 小時, 然後加水, 水溶液層以乙醚萃取, 合併的有機層以硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 製得 2.5 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 133$

步驟 3: 6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

步驟 2 之化合物(2.50 克, 18.9 毫莫耳)根據類似於實例

20，步驟 1 中描述的方法被反應，製得 966 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 209$

5 步驟 4: 3,3-二溴-6-甲基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮

步驟 3 之化合物(800 毫克, 3.84 毫莫耳)根據類似於實例 24，步驟 2 中描述的方法被反應，製得 1.97 克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 383$

10 步驟 5: 6-甲基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮

本標題化合物係製自步驟 4 之粗製化合物(1.97 克)，根據類似於實例 32，步驟 3 中描述的方法。收量: 770 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 224$

15 步驟 6: 2-氯-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 5 之化合物(760 毫克, 3.39 毫莫耳)，根據類似於實例 1，步驟 3 中描述的方法。收量: 910 毫克。

20 LC/MS (方法 LC4): $m/z = 271$

步驟 7: 2-(3-氯-2-甲基-苯基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 6 之化合物(150 毫克, 554 微莫耳)，根據類似於實例 4，步驟 1 中描述的方法。收量: 22

毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 359$

步驟 8: 2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸

5 步驟 7 之化合物(20 毫克, 56 微莫耳)根據類似於實例 1, 步驟 4 中描述的方法被反應, 反應混合物在 40°C 下被攪拌 2 小時, 製得 60 毫克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 375$

10 步驟 9: [2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

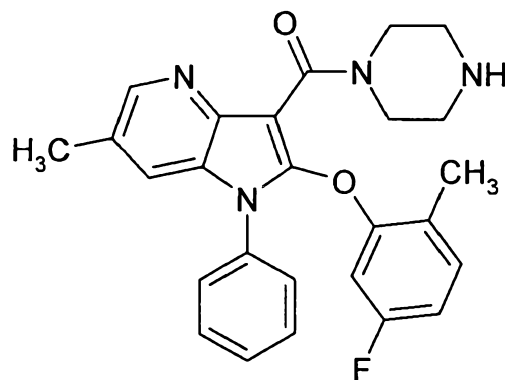
15 步驟 8 之粗製化合物(60 毫克)根據類似於實例 1, 步驟 5 中描述的方法被反應及接著進行根據實例 4, 步驟 2 中描述的方法, 製得的固體被溶解於少量的 MOH 內, 混合以鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜, 製得 6.4 毫克的標題化合物, 呈[2-(3-氟-2-甲基-苯甲基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 443.20$; $R_t = 0.98$ 分鐘

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MOH- D_4): δ (ppm) = 1.96 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 4.02 (m, 4H), 4.35 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 8.09 (m, 1H), 8.53 (m, 1H)

實例 52

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛

此標題化合物係根據類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法，由實例 51，步驟 6 之化合物(150 毫克, 554 微莫耳)及 5-氟-2-甲基苯酚製備。收量: 25 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 361$

步驟 2: 2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸

步驟 1 之化合物(25 毫克, 69 微莫耳)根據類似於實例 1，步驟 4 中描述的方法被反應，反應混合物在 40°C 下被攪拌 2 小時，製得 17 毫克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 377$

步驟 3: 4-[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

步驟 2 之粗製化合物(17 毫克)根據類似於實例 1，步驟 5 中描述的方法被反應，製得 19 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 545$

步驟 4: [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

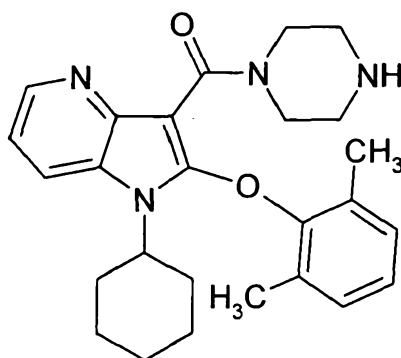
步驟 3 之化合物(19 毫克, 35 微莫耳)根據類似於實例 1, 步驟 7 中描述的方法被反應, 將所得固體溶解於少量的 MOH, 添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜, 製得 2.4 毫克的標題化合物, 呈 [2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 445.20$; $R_t = 1.01$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MOH-D_4): δ (ppm) = 2.20 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.21 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 6.89 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.60 (m, 5H), 8.09 (m, 1H), 8.48 (m, 1H)

實例 53

[1-環己基-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 1-環己基-2-烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

本標題化合物係製自 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(5.7 克, 48.2 毫莫耳), 根據類似於實例 46, 步驟 1 中描述的方法。收量: 7.3 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 199$

步驟 2: 1-環己基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(7.30 克, 36.8 毫莫耳), 根據類似於實例 46, 步驟 2 中描述的方法。收量: 7.36 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 201$

5 步驟 3: 3,3-二溴-1-環己基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮

步驟 2 之化合物(7.63 克, 38.1 毫莫耳)根據類似於實例 24, 步驟 2 中描述的方法被反應, 製得 20 克的粗製標題化合物。

10 LC/MS (方法 LC4): $m/z = 375$

步驟 4: 1-環己基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮

本標題化合物係製自步驟 3 之粗製化合物(20 克), 根據類似於實例 32, 步驟 3 中描述的方法。收量: 2.1 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 217$

15 步驟 5: 2-氯-1-環己基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 4 之化合物(1.60 克, 7.40 毫莫耳), 根據類似於實例 1, 步驟 3 中描述的方法。收量: 1.20 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 263$

20 步驟 6: 2-氯-1-環己基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸

步驟 5 之化合物(700 毫克, 2.66 毫莫耳)根據類似於實例 1, 步驟 4 中描述的方法被反應, 反應混合物在 40°C 下被攪拌 2 小時, 製得 740 毫克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 279$

步驟 7: 4-(2-氯-1-環己基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

步驟 6 之粗製化合物(740 毫克)根據類似於實例 1，步驟 5 中描述的方法被反應，製得 660 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 448$

步驟 8: [1-環己基-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

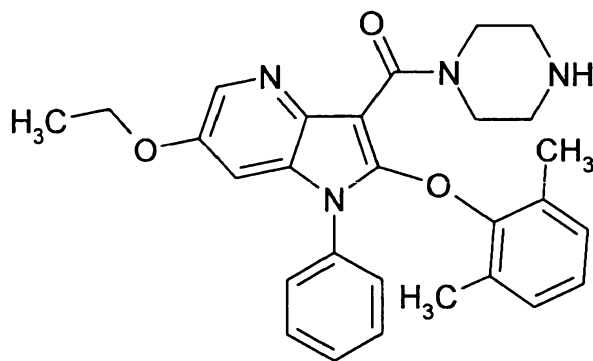
步驟 7 之化合物(200 毫克, 447 微莫耳)及 2,6-二甲基苯酚，根據類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法反應，產物接著根據實例 1，步驟 7 中描述的方法被反應，將所得固體溶解於少量的 MOH，添加鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 32 毫克的標題化合物，呈[1-環己基-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC8): $m/z = 432.25$; $R_t = 2.43$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.47 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 4.80 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 9.26 (m, 2H)

實例 54

[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-乙氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 5-乙氧基-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-3-基胺
 本標題化合物係製自 2-溴-5-乙氧基-吡啶-3-基胺(20 克,
 92.1 毫莫耳), 根據類似於實例 51, 步驟 1 中描述的方法。
 收量: 15.9 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 235$

步驟 2: 6-乙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(12.5 克, 53.3 毫莫耳), 根據類似於實例 52, 步驟 2 中描述的方法。收量: 6.0 克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 163$

步驟 3: 6-乙氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

將碘苯(5.85 毫升, 28.7 毫莫耳)加至混合於 DMF(50 毫升)中之步驟 2 之化合物(3 克, 18.5 毫莫耳)、碘化銅(I)(387.6 毫克, 2.04 毫莫耳)、氯化鋰(941.1 毫克, 22.2 毫莫耳)、N,N'-二甲基乙二胺(505.5 毫克, 5.74 毫莫耳)及碳酸鉀(9.10 克, 65.9 毫莫耳)之混合物內, 在 120°C 下將反應混合物攪拌 6 小時, 冷卻至室溫後, 加入氫氧化銨的水溶液(10%水溶液)及 EA, 分開有機層, 經鹽水洗滌二遍, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓下濃縮, 殘留物藉由矽膠管柱層析法(EA/HEP)被純

化，製得 3.40 克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 239$

步驟 4: 6-乙氧基-1-苯基-1,3-二氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮

5 將步驟 3 之化合物(2.05 克, 8.60 毫莫耳)溶解於 DCM(30 毫升)後，加入 N-氯琥珀醯亞胺(1.26 克, 9.46 毫莫耳) 在室溫下將反應混合物攪拌 3 天，除去溶劑，所得固體被溶解於乙酸(10 毫升)並被加熱至 70°C，添加磷酸(7.31 毫升, 107 毫莫耳, 85%)後，反應混合物被加熱至 120°C，經 3 天，冷卻後，加水稀釋混合物並以 EA 萃取，萃取物以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，殘留物藉由矽膠層析法被純化(EA/HEP 1:6)，製得 650 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 255$

15 步驟 5: 2-氯-6-乙氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛

此標題化合物係製自步驟 4 之化合物(80 毫克, 317 微莫耳)，根據類似於實例 1，步驟 3 中描述的方法。收量: 50 毫克。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 201$

20 步驟 6: 2-氯-6-乙氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸

步驟 5 之化合物(50 毫克, 166.3 微莫耳)根據類似於實例 1，步驟 4 中描述的方法被反應，反應混合物在 40°C 下被攪拌 2 小時，製得 47 毫克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 317$

步驟 7: 4-(2-氯-6-乙氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

步驟 6 之粗製化合物(47 毫克)根據類似於實例 1，步驟 5 中描述的方法被反應，製得 31 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 486$

步驟 8: [2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-乙氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

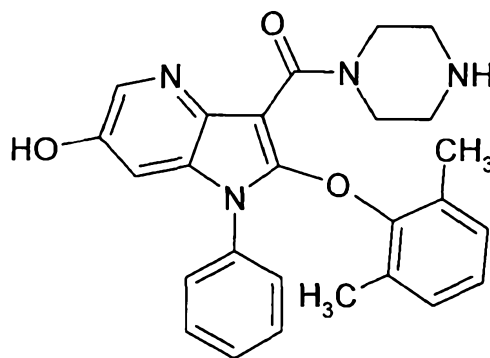
步驟 7 之化合物(28 毫克, 57.7 微莫耳)及 2,6-二甲基苯酚，根據類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法被反應，接著將所得產品根據實例 1，步驟 7 中描述的方法反應，所得固體溶解於少量的 MOH，混合上鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 15 毫克的標題化合物，呈[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-乙氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 471.20$; $R_t = 0.75$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.32 (t, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.87 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 4.10 (q, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.68 (m, 4H), 8.18 (m, 1H), 9.21 (m, 2H)

實例 55

[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



步驟 1: 4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-乙氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 54，步驟 7 之化合物(290 毫克，598 微莫耳)及 2,6-二甲基苯酚，係根據類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法。收量: 170 毫克。

LC/MS (方法 LC10): $m/z = 571$

步驟 2: [2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

此標題化合物係製自步驟 1 之化合物(170 毫克，298 微莫耳)，根據類似於實例 9 中描述的方法，製得呈[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之化合物。收量: 25.9 毫克。

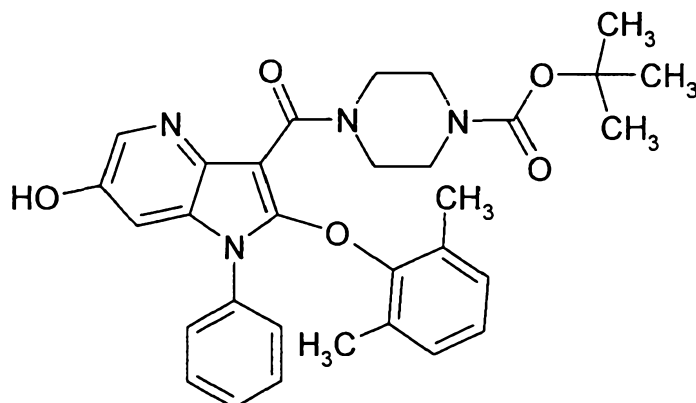
LC/MS (方法 LC9): $m/z = 442.20$; $R_t = 2.47$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.13 (s, 6H), 2.86 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 6.08 (s, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.70 (m, 4H), 8.11 (m, 1H), 9.25 (m, 2H)

實例 56

4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并

[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡嘐-1-羧酸第三-丁基酯

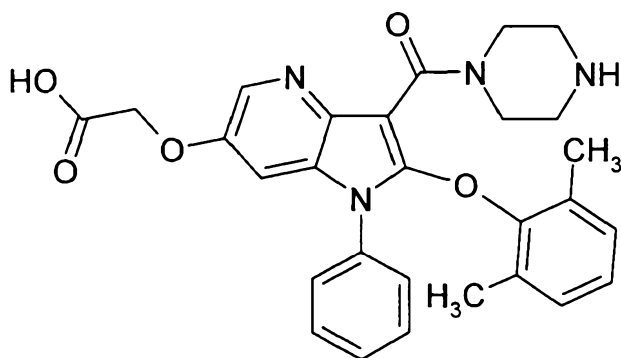


將 80 毫克(181 微莫耳)的實例 55，步驟 2 之化合物溶解於 MOH(1.0 毫升)及 THF(2.0 毫升)後，加入碳酸氫鈉(45.6 毫克, 542 微莫耳)及溶解於 THF(2 毫升)之二-第三-丁基二碳酸酯(43.4 毫克, 199 微莫耳)之溶液，在室溫下將反應混合物攪拌過夜，蒸發除去溶劑，將所得的固體溶解於水及 EA 內，分開有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓下濃縮，製得 90 毫克的標題化合物。

LC/MS (方法 LC10): $m/z = 543$

實例 57

[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-3-(六氫吡咩-1-羰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基氧]-乙酸



步驟 1: 4-[6-第三-丁氧基羰基甲氧基-2-(2,6-二甲基-苯

氧基)-1-苯基-1H-吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

在室溫下將實例 56 之化合物(60 毫克, 111 微莫耳)、碳酸鉍(108 毫克, 332 微莫耳)及第三-丁基溴乙酸酯(17.9 微升, 23.7 微莫耳)攪拌入 DMF, 經 2 小時, 混合物以水稀釋後, 以 EA 萃取, 有機層以硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓下濃縮, 殘留物藉由矽膠層析法被純化(EA/HEP)。收量: 67 毫克。

LC/MS (方法 LC10): $m/z = 657$

步驟 2: [2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-羰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基氧]-乙酸

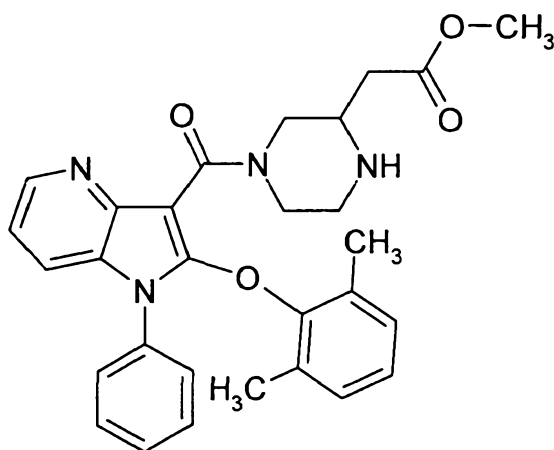
步驟 1 之化合物(67 毫克, 102 微莫耳)根據類似於實例 1, 步驟 3 中描述的方法被反應, 製得的固體藉由矽膠層析法(EA/HEP)純化, 溶解於少量的 MOH, 混合鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜, 製得 44 毫克的標題化合物, 呈[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-3-(六氫吡啶-1-羰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基氧基]-乙酸二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC8): $m/z = 500.21$; $R_t = 2.55$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 2.12 (s, 6H), 2.81 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.3/8 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.05 (s, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.68 (m, 4H), 8.20 (m, 1H), 9.15 (m, 2H)

實例 58

{4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-2-基}-乙酸甲基酯



步驟 1: 4-(2-氯-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基)-2-甲氧基羰基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

此標題化合物係製自實例 1，步驟 4 之化合物(199.9 毫克, 737 微莫耳)及 2-甲氧基羰基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯(189.3 毫克, 737 微莫耳)，根據類似於實例 4，步驟 5 中描述的方法。收量: 254 毫克。

LC/MS (方法 LC10): $m/z = 512.9$

步驟 2: 4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-2-甲氧基羰基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

步驟 1 之化合物(254 毫克, 507 微莫耳)及 2,6-二甲基苯酚根據類似於實例 1，步驟 6 中描述的方法反應，製得 340 毫克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC10): $m/z = 598.9$

步驟 3: {4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-2-基}-乙酸甲基酯

步驟 2 之粗製化合物(407 毫克)根據類似於實例 1，步

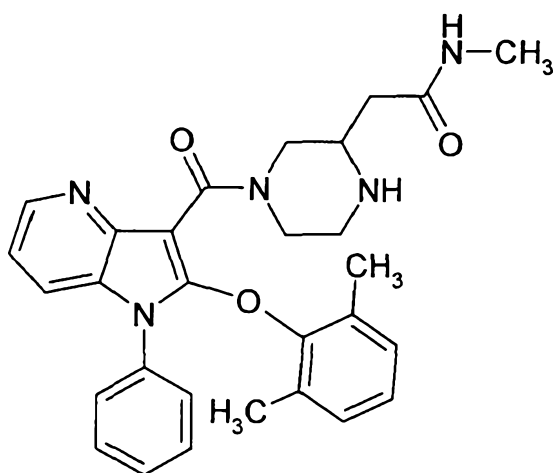
驟 7 中描述的方法被反應，製得的產物被溶解於少量的 MOH 內，混合鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 13 毫克的標題化合物，呈 {4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-2-基}-乙酸甲基酯二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC10): $m/z = 498.9$; $R_t = 0.66$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.16 (m, 6H), 2.64-2.97 (m, 4H), 3.11-3.35 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.87 (m, 1H), 8.45 (m, 1H)

實例 59

2-{4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-2-基}-N-甲基-乙醯胺



步驟 1: 4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-2-甲基胺基甲醯基甲基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁基酯

將實例 58，步驟 2 之粗製化合物(140 毫克, 234 微莫耳)

溶解於 MOH (1 毫升)後，混合 2 M 的甲醇性甲基胺溶液(2.60 毫升, 5.19 毫莫耳)，在 40°C 下將反應混合物攪拌 7 天，冷卻至室溫後，以檸檬酸之水溶液中中和並以 EA 萃取，合併有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮，製得 45 毫克的粗製標題化合物。

LC/MS (方法 LC10): $m/z = 598.0$

步驟 2: 2-{4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-2-基}-N-甲基-乙醯胺

步驟 1 之粗製化合物根據類似於實例 1，步驟 7 中描述的方法被反應，所得的產物被溶解於少量的 MOH，混合鹽酸(0.1M)並予以冷凍乾燥過夜，製得 27.6 毫克的標題化合物，呈 2-{4-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基]-六氫吡啶-2-基}-N-甲基-乙醯胺二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC10): $m/z = 498.0$; $R_t = 0.67$ 分鐘

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.09-2.22 (m, 6H), 2.64 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 3H), 3.48 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.91 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.49 (m, 1H)

使用類似於上述實例中描述之方法，可製備得被列示於表 1 中之式 Ip 的化合物，分別地呈雙(三氟乙酸鹽)或呈二鹽酸鹽型式被取得。如果 A 基為 O，化合物可被稱之為[2-(R²⁰-氧)-1-R³⁰-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲

酮，或如果 A 基為 S，被稱之為[2-(R²⁰-硫基)-1-R³⁰-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮，或當 A 基為 CH₂時，稱之為[2-(R²⁰-甲基)-1-R³⁰-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮，根據命名法可被修飾，例如，R²⁰-甲基為一種苯甲基。

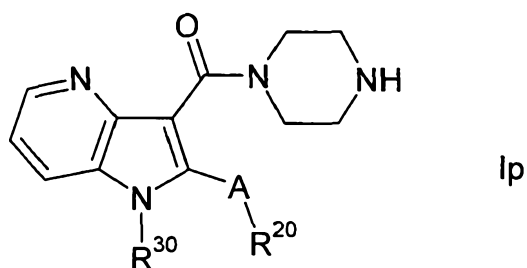


表 1. 式 Ip 的實例化合物

實例 編號	A	R ²⁰	R ³⁰	Rt (分鐘)	MS (m/z)	LC/MS 法
60(1)	O	3,5-二氟-2-甲基-苯基	苯基	1.17	448.17	LC1
61(2)	O	5-氟-2-甲基-苯基	4-氟-苯基	1.20	448.17	LC2
62(2)	O	5-氟-2-甲基-苯基	苯基	0.95	431	LC4
63(2)	CH ₂	2,3-二氟-苯基	苯基	1.71	432.18	LC5
64(2)	CH ₂	2,5-二氟-苯基	苯基	1.64	432.18	LC5
65(2)	CH ₂	2,6-二氟-苯基	苯基	1.70	464.12	LC5
66(2)	CH ₂	2-氟-6-氟-苯基	苯基	2.23	448.15	LC8
67(2)	CH ₂	4-氟-2,6-二甲基-苯基	苯基	2.33	442.22	LC8
68(2)	CH ₂	2,6-二甲基-苯基	苯基	2.27	424.23	LC8
69(1)	CH ₂	2-氟-6-甲基-苯基	苯基	2.23	428.20	LC5
70(1)	CH ₂	2-氟-6-甲基-苯基	苯基	2.55	444.17	LC6
71(2)	O	2-氟-苯基	苯基	1.60	416.16	LC5
72(2)	O	2,5-二氟-苯基	苯基	1.70	434.16	LC5
73(2)	O	2,3-二氟-苯基	苯基	1.74	434.16	LC5
74(2)	O	2-氟-5-氟-苯基	苯基	1.70	450.13	LC5
75(2)	O	2,5-二甲基-苯基	苯基	2.28	426.21	LC8
76(1)	O	2-氟-6-甲基-苯基	苯基	2.48	446.15	LC6
77(1)	CH ₂	3-氟-2-甲基-苯基	3-氟-苯基	2.47	446.19	LC6
78(1)	CH ₂	3-氟-2-甲基-苯基	2-氟-苯基	2.43	446.19	LC6

79(2)	CH ₂	2,6-二氟-苯基	環己基	2.43	438.22	LC8
80(2)	O	2,6-二甲基-苯基	4-氟-苯基	1.01	445.20	LC4
81(1)	O	2,6-二甲基-苯基	3-氟-苯基	2.47	444.20	LC6
82(1)	O	2,6-二甲基-苯基	2-氟-苯基	2.37	444.20	LC8
83(1)	O	2,6-二甲基-苯基	環戊基	2.73	418.24	LC11
84(2)	O	3-氟-2,6-二甲基-苯基	苯基	2.99	444.20	LC8
85(2)	O	3-氟-2,6-二甲基-苯基	環己基	3.01	450.24	LC8
86(2)	O	4,5-二氟-2-甲基-苯基	苯基	2.34	448.17	LC8
87(2)	S	2,6-二甲基-苯基	苯基	0.69	442.9	LC10

(1) 呈雙(三氟乙酸鹽)之型式

(2) 呈二鹽酸鹽之型式

使用類似於上述實例中描述之方法，可製備得被列示於表 2 中之式 Iq 的化合物，呈二鹽酸鹽型式被製得。此化合物可被稱之為 [2-(R²⁰-氧)-1-R³⁰-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-3-基]-R¹⁰⁰，根據命名法可再做修改。

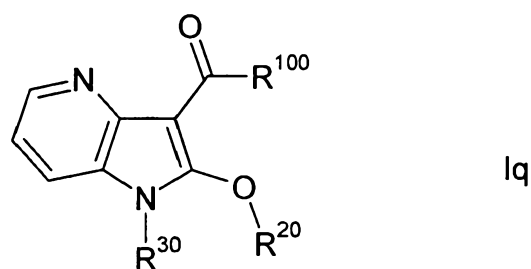


表 2. 式 Iq 之實例化合物

實例號碼	R ²⁰	R ³⁰	R ¹⁰⁰	Rt (分鐘)	MS (m/z)	LC/MS 法
88(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	(R)-3-羥基甲基-六氫吡啶-1-基	2.42	456.22	LC9
89(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	(R)-3-甲氧基甲基-六氫吡啶-1-基	2.47	470.23	LC9
90(2)	2,6-二甲基苯基	苯基	(S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基	0.99	441.20	LC4
91(2)	2,6-二甲基苯基	環己基	(R)-3-甲氧基甲基六氫吡啶-1-基	2.50	476.28	LC9
92(2)	2,6-二甲基-	環己基	(R)-3-羥基甲基六氫吡	2.47	462.26	LC9

	苯基		吡啶-1-基			
93(2)	2,6-二甲基-苯基	環己基	(S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基	2.94	446.27	LC8
94(2)	3-氟-2,6-二甲基苯基	環己基	(S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基	2.59	464.26	LC9
95(2)	3-氟-2,6-二甲基苯基	環己基	(R)-3-甲氧基甲基六氫吡啶-1-基	2.57	494.27	LC9
96(2)	3-氟-2,6-二甲基苯基	環己基	(R)-3-羥基甲基六氫吡啶-1-基	3.16	480.25	LC8
97(2)	2,6-二甲基苯基	苯基	(S)-3-異丁基-六氫吡啶-1-基	2.53	482.27	LC8
98(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	(S)-3-異丙基-六氫吡啶-1-基	2.44	468.25	LC8
99(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	(S)-3-丙基-六氫吡啶-1-基	2.92	468.25	LC8
100(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	(S)-3-乙基-六氫吡啶-1-基	2.39	454.24	LC8
101(2)	3-氟-2,6-二甲基苯基	苯基	(S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基	3.14	458.21	LC8
102(2)	2,6-二甲基苯基	苯基	2,2-二甲基-六氫吡啶-1-基	0.96	455.20	LC4
103(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基	0.96	455.20	LC4
104(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	(2R,5S)-2,5-二甲基六氫吡啶-1-基	0.96	455.20	LC4
105(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	3-丁基-六氫吡啶-1-基	0.76	483.00	LC10
106(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	2-苯甲基-六氫吡啶-1-基	1.07	517.20	LC4
107(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	(S)-2-苯甲基-六氫吡啶-1-基	0.75	516.9	LC10
108(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	3-[(2-胺基甲醯基-2-甲基-丙基-胺基甲醯基)-甲基]六氫吡啶-1-基	0.67	583.0	LC10

使用類似於上述實例中描述之方法，可製備得被列示於表 3 中之式 Ir 的化合物，呈雙(三氟乙酸鹽)型式被製得。此化合物可被稱之為[2-(R²⁰-氧)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮。

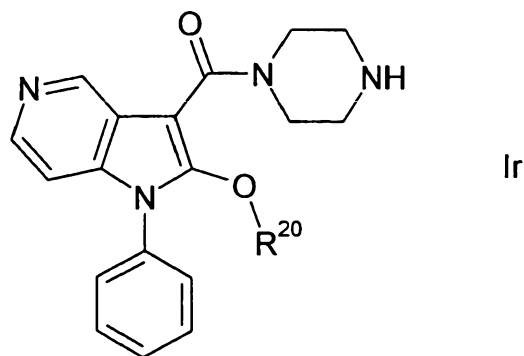


表 3. 式 Ir 之實例化合物

實例號碼	R ²⁰	Rt(分鐘)	MS(m/z)	LC/MS 法
109	2-甲基-苯基	1.02	412.19	LC1
110	3-氯-2-甲基-苯基	1.06	430.18	LC1
111	3,5-二氯-2-甲基-苯基	1.09	448.17	LC1

5 使用類似於上述實例中描述之方法，可製備得被列示於表 4 中之式 Is 的化合物，呈二鹽酸鹽型式被製得。如果 A 基為 O，此化合物可被稱之為[1-環己基-2-(R²⁰-氧)-6-R⁴⁰-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-R¹⁰⁰-甲酮，或如果 A 基為 CH₂ 時，稱之為[1-環己基-2-(R²⁰-甲基)-6-R⁴⁰-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-R¹⁰⁰-甲酮，根據命名法可再做修飾，例如，R²⁰-甲基可為一種苯甲基。

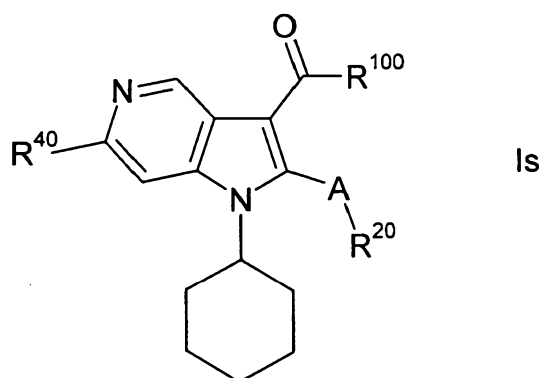


表 4. 式 Is 之實例化合物

實例 號碼	A	R ²⁰	R ⁴⁰	R ¹⁰⁰	Rt (分鐘)	MS (m/z)	LC/MS 法
112	CH ₂	3-氟-2-甲基- -苯基	甲氧基	(R)-3-甲氧基甲基-六 氫吡啶-1-基	2.62	508.29	LC9
113	CH ₂	3-氟-2-甲基- -苯基	甲氧基	(S)-3-甲基-六氫吡 啶-1-基	2.57	478.27	LC9
114	CH ₂	3-氟-2-甲基- -苯基	甲氧基	(R)-3-羥基甲基-六氫 吡啶-1-基	3.17	494.27	LC8
115	CH ₂	3-氟-2-甲基- -苯基	羥基	(S)-3-甲基-六氫吡 啶-1-基	2.97	464.26	LC8
116	CH ₂	3-氟-2-甲基- -苯基	羥基	(R)-3-羥基甲基-六氫 吡啶-1-基	2.95	480.25	LC8
117	O	5-氟-2-甲基- -苯基	羥基	(S)-3-甲基-六氫吡 啶-1-基	2.50	466.24	LC9
118	O	3-氟-2,6-二 甲基苯基	羥基	(S)-3-甲基-六氫吡 啶-1-基	0.69	481.15	LC10
119	O	3-氟-2,6-二 甲基苯基	羥基	六氫吡啶-1-基	1.09	467.20	LC4

使用類似於上述實例中描述之方法，可製備得被列示於表 5 中之式 It 的化合物，分別地呈雙(三氟乙酸鹽)或呈二鹽酸鹽型式被取得。化合物可被稱之為[2-(R²⁰-氧)-1-R³⁰-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮。

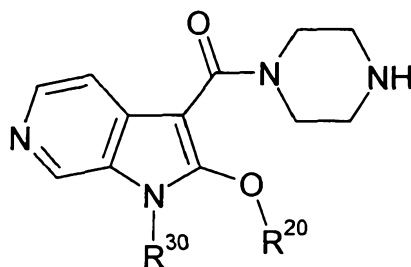


表 5. 式 It 的實例化合物

實例 號碼	R ²⁰	R ³⁰	Rt (分鐘)	MS (m/z)	LC/MS 法
120(1)	苯基	苯基	0.77	399.20	LC4
121(1)	2-氟-苯基	苯基	0.94	416.16	LC1
122(1)	3-氟-2-甲基-苯基	4-氟-苯基	1.04	448.17	LC1

123(1)	5-氟-2-甲基-苯基	4-氟-苯基	1.03	448.17	LC1
124(1)	2-氟-6-甲基-苯基	4-氟-苯基	1.06	448.17	LC1
125(2)	2,6-二甲基-苯基	苯基	0.95	427.20	LC4

(1) 呈雙(三氟乙酸鹽)之型式

(2) 呈二鹽酸鹽之型式

使用類似於上述實例中描述之方法，可製備得被列示於表 6 中之式 Iu 的化合物，呈雙(三氟乙酸鹽)之型式被取得。化合物可被稱之為[2-(R²⁰-氧)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮。

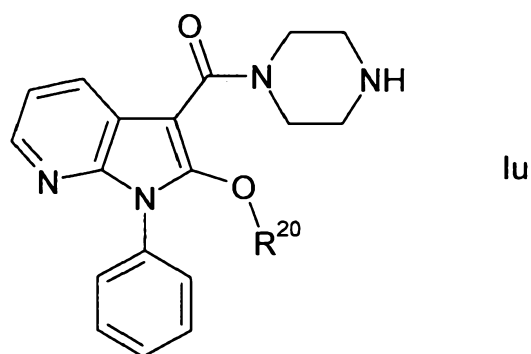


表 6. 式 Iu 的實例化合物

實例號碼	R ²⁰	Rt(分鐘)	MS(m/z)	LC/MS 法
126	苯基	1.18	398.17	LC2
127	2-甲基-苯基	1.28	412.19	LC2
128	2-氟-苯基	1.23	416.16	LC1
129	3-氟-2-甲基-苯基	1.22	430.18	LC1
130	3,5-二氟-2-甲基-苯基	1.31	448.17	LC1
131	2-氟-6-甲基-苯基	1.00	431.10	LC4

使用類似於上述實例中描述之方法，可製備得被列示於表 7 中之式 Iw 的化合物，呈二鹽酸鹽型式被取得。如果 A 基為 O，化合物可被稱之為[1-苯基-((4-或 5-或 6)-R⁴⁰)-2-(R²⁰-氧)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮。或如

果 A 基為 CH_2 ，化合物可被稱之為 [1-苯基-((4-或 5-或 6)- R^{40})-2-(R^{20} -甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮，根據命名法可再做修飾，例如， R^{20} -甲基可為一種苯甲基。

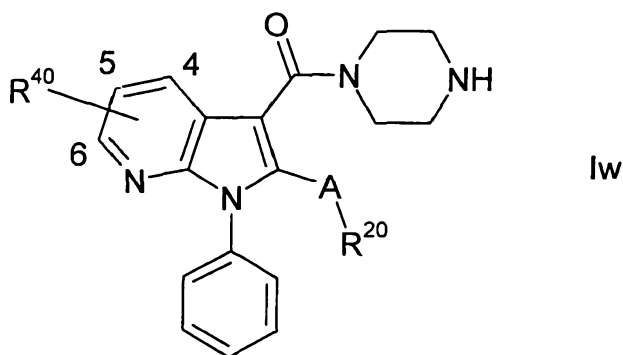
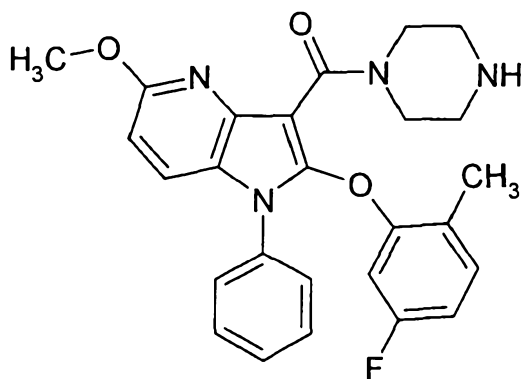


表 7. 式 Iw 的實例化合物

實例號碼	A	R^{20}	取代基 R^{40} 及其位置	Rt (分鐘)	MS (m/z)	LC/MS 法
132	CH_2	3-氟-2-甲基-苯基	4-乙基	2.57	456.23	LC8
133	O	5-氟-2-甲基-苯基	4-丙基	2.70	472.23	LC8
134	O	2,6-二甲基-苯基	6-甲氧基	2.85	456.22	LC8
135	O	5-氟-2-甲基-苯基	4-乙基	2.58	458.21	LC8

實例 136

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



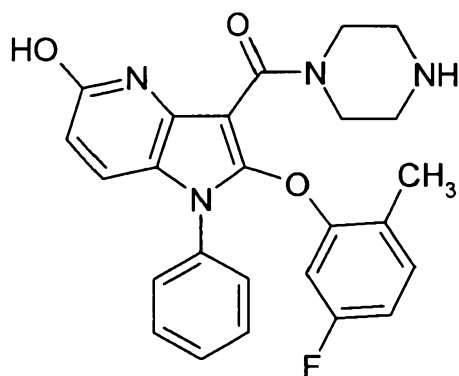
此標題化合物係採用類似於上述實例中描述的方法製

備，並呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲氧基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC3): $m/z = 460.19$; $R_t = 1.52$ 分鐘

實例 137

[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

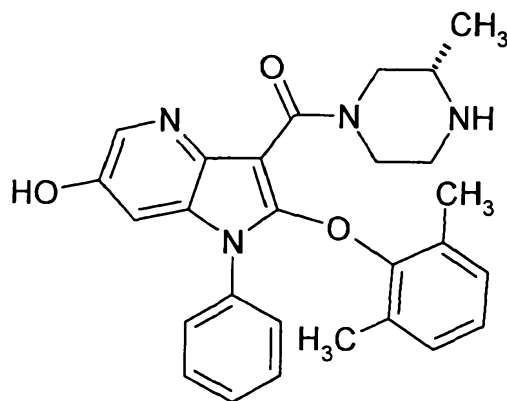


此標題化合物係採用類似於上述實例中描述的方法製備，並製得呈[2-(5-氟-2-甲基-苯氧基)-5-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽型式之產物。

LC/MS (方法 LC1): $m/z = 446.18$; $R_t = 1.18$ 分鐘

實例 138

[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-((S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

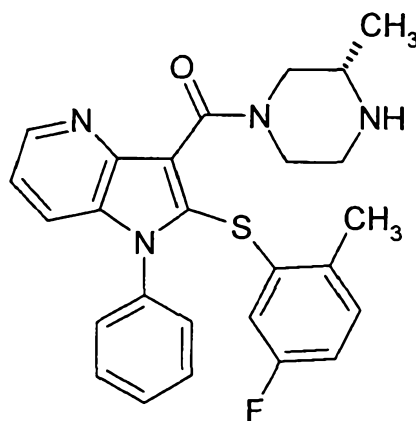


此標題化合物係採用類似於上述實例中描述的方法製備，呈[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-6-羥基-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-((S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC10): $m/z = 456.22$; $R_t = 2.45$ 分鐘

實例 139

[2-(5-氟-2-甲基-苯基硫基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-((S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

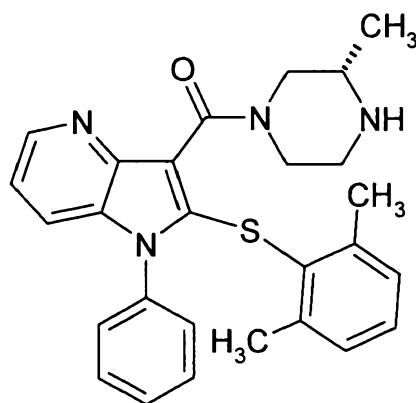


此標題化合物係採用類似於上述實例中描述的方法製備，呈[2-(5-氟-2-甲基-苯基硫基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-((S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 461.2$; $R_t = 1.05$ 分鐘

實例 140

[2-(2,6-二甲基-苯基硫基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-((S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

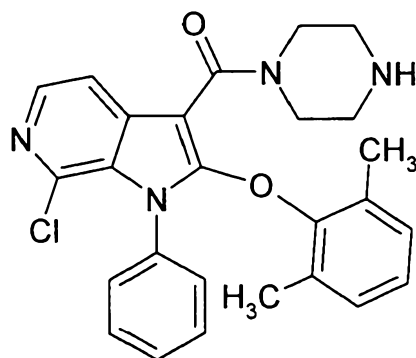


此標題化合物係採用類似於上述實例中描述的方法製備，呈[2-(2,6-二甲基-苯基硫基)-1-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-((S)-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC4): $m/z = 457.2$; $R_t = 1.13$ 分鐘

實例 141

[7-氯-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮



此標題化合物係採用類似於上述實例中描述的方法製備，呈[7-氯-2-(2,6-二甲基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮

吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲酮二鹽酸鹽之型式。

LC/MS (方法 LC5): $m/z = 460.17$; $R_t = 1.94$ 分鐘

藥學的試驗

A) 腎素之抑制

本發明的化合物之腎素-抑制的活性係於一種試管試驗中被證明，其中一種非-內因性的螢光胜肽受質被腎素專性地斷裂於 Leu-Val 鍵之位置，其相當於血管收縮素原的斷裂位置。

濃度為 5 nM 之重組的人類腎素 (Cayman, no. 10006217)，被與各種濃度之試驗化合物及 10 μ M 的合成之受質 Dabcyl- γ -Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDANS (Bachem, no. M-2050; Dabcyl 代表 4-(4-二甲基胺基-苯基偶氮)-苯甲醯基且 EDANS 代表與 5-[(2-胺基乙基)胺基]-萘-1-磺酸形成之醯胺)，在室溫下，於含有 0.1M NaCl、2.5 mM EDTA 及 1.25 毫克/毫升的牛血清白蛋白的 0.05 M 的 Tris 緩衝液 (pH 8) 中一起培養 2 小時，由於螢光共振能量轉移而增加的螢光，係在一種微板螢光分光光度計中，於 330 nm 的激發波長及 485 nm 的散發波長下被記錄。抑制濃度 IC_{50} 計算自腎素活性的抑制之百分比相對於試驗化合物的濃度，此試驗中，實例化合物通常以少於約 10 微莫耳/升 (10 μ M) 之 IC_{50} 值抑制腎素。代表性 IC_{50} 值被列示於表 8，其為以如上述實例中所指明的鹽型式取得的化合物測定得者。

表 8. 用於腎素抑制之 IC₅₀ 值(螢光胜肽受質)

化合物實例編號	IC ₅₀ (μM)	化合物實例編號	IC ₅₀ (μM)
1	0.25	58	0.057
3	0.12	59	0.070
13	0.10	80	0.024
22	0.85	89	0.29
27	0.086	97	7.0
31	0.0056	106	0.42
37	0.0017	111	0.65
38	0.32	113	0.32
40	0.0051	116	1.1
49	0.080	129	0.17
50	1.0	133	1.85
54	0.077	134	0.0030
57	0.11	139	0.19

B) 人類血漿中腎素之抑制作用

本發明的化合物之腎素-抑制的活性也於人類血漿存在下的一種試管試驗被應證，試驗的方法採用被描述於藥學的試驗 A) 中之程序，但是係以濃度為 30 nM 的人類重組的腎素與各種濃度之試驗化合物及濃度為 25 μM 之螢光受質 Dabcyl-γ-Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDA NS，於人類血漿(Innovative Research, 收集於 EDTA K3 上作為一種抗凝血劑的健康人類之血漿, no. IPLA-5) 內，在 37°C 下培育 30 分鐘及在室溫下培育 30 分鐘。

C) 抗高血壓的活性

本發明的化合物之生體內抗高血壓的活性可在過度表現人類腎素及血管緊縮素原基因兩者之雙重地轉殖基因的小鼠體中被證明(dTghRenhAgt 小鼠；參考：D. C. Merrill et

al., J. Clin. Invest. 97 (1996), 1047; R. L. Davisson et al., J. Clin. Invest. 99 (1997), 1258; J. L. Lavoie et al., Acta Physiol. Scand. 81 (2004), 571; 藉由分別地攜帶人類腎素轉殖基因及人類血管緊縮素原基因之繁殖品系取得), 簡而言之, 此試驗中, 係藉由遙測監測, 測定自由移動之雄性 dTghRenhAgT 小鼠之動脈壓力, 為此, 將一種無線電發射器 (model TA11PA-10, DSI) 之導管, 對被麻醉下的 dTghRenhAgT 小鼠, 植入於其左頸動脈, 動物被留置於日/夜各為 12 小時周期之環境且可自由取食及飲水, 經一星期的復元期後, 監測 24 小時的動脈壓力及心跳以建立基準線, 然後經口服灌食在媒劑(含 0.6% 甲基纖維素及 0.5% 的 Tween® 80 之水)內之每日劑量之試驗化合物, 或是僅有作為對照組之媒劑。再連續地記錄血流動力參數 24 小時, 測定最大的平均動脈壓力降低效果及抗高血壓活性的持續時間(平均的動脈壓力=舒張壓+1/3(收縮壓-舒張壓))。化合物在各種的劑量下被篩選, 例如, 每天 3 毫克/公斤體重及 10 毫克/公斤體重。

DE2008-004.ST25.txt

序列表

<110> sanofi-Avenfis

<120> 環狀氮雜吡啶-3-羧醯胺類，其製備法及其作為醫藥品之

5 用途

<130> DE2008/004

<140> EP 08290094.5

<141> 2008-01-31

<160> 1

10 <170> Patentin version 3.3

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的

15 <220>

<223> 合成的構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

20 <223> Xaa 為經 DabcyI = 4-(4-二甲基胺基-苯基偶氮基)-苯甲
醯基取代之 4Abu

<220>

<221> 醯胺化

<222> (11)..(11)



2

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98102340

※ 申請日：98.1.22

※ IPC 分類：

C07D 471/64 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

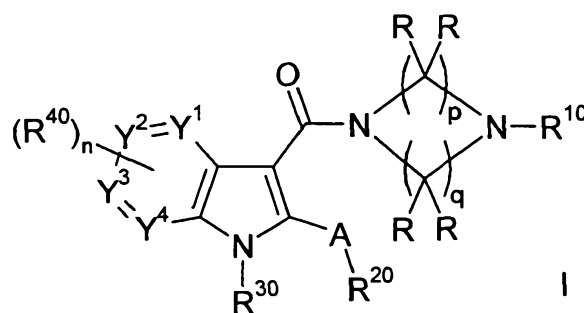
一、發明名稱：(中文/英文)

環狀氮雜吲哚-3-羧醯胺類其製備及其作為醫藥品之用途

CYCLIC AZAINDOLE-3-CARBOXAMIDES, THEIR
PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

二、中文發明摘要：

本發明關於具式 I 之環狀氮雜吲哚-3-羧醯胺類，



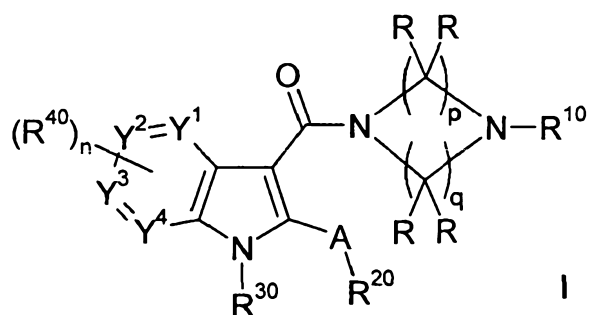
其中 A、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、n、p 及 q 具有如申請專利範圍中所示之定義，這類化合物為有用的藥學活性化合物。明確地說，它們抑制腎素之酵素並調節腎素-血管收縮素系統的活性，且有用於供治療像是高血壓之疾病。本發明尚關於製備式 I 化合物之方法、其用途及包含彼等之醫藥組成物。

三、英文發明摘要：

Cyclic azaindole-3-carboxamides, their preparation and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to cyclic azaindole-3-carboxamides

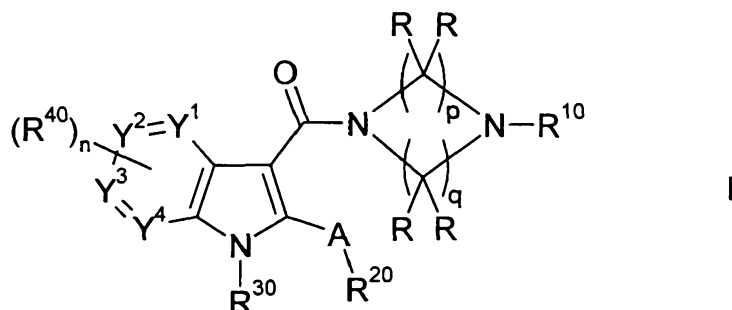
of the formula I,



wherein A, R, R¹⁰, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n, p and q have the meanings indicated in the claims, which are valuable pharmaceutical active compounds. Specifically, they inhibit the enzyme renin and modulate the activity of the renin-angiotensin system, and are useful for the treatment of diseases such as hypertension, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use and pharmaceutical compositions comprising them.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 的化合物，呈其任何的立體異構物型式或以任一比例的立體異構物型式組成的混合物，或其生理上可接受的鹽，或其任何生理上可接受的溶劑化物，



其中

A 為挑選自 O、S、N((C₁-C₄)-烷基)及 C(R^a)₂;

R^a 為挑選自氫、氟及(C₁-C₄)-烷基，其中兩個 R^a 為各自獨立的且可為相同或相異，或是兩個 R^a 基一起為一種雙價的(C₂-C₈)-烷基;

R 為挑選自氫、氟、(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、雜芳基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-C_uH_{2u}-、R¹-NH-CO-C_uH_{2u}-及(C₁-C₄)-烷基-O-，其中全部的 R 基為各自獨立的且可為相同或相異;

R¹ 為挑選自氫、(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-及 H₂N-CO-(C₁-C₄)-烷基-;

R¹⁰ 為挑選自氫、(C₁-C₆)-烷基-O-CO-及(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-CO-;

R²⁰ 為挑選自苯基及雜芳基，其為選擇地經 1 或多個相同

或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)_m-、羥基及氰基之取代基取代；

R³⁰ 為挑選自(C₃-C₇)-環烷基、(C₅-C₇)環烯基、四氫吡喃基、苯基及雜芳基，其中環烷基及環烯基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自氟、(C₁-C₄)-烷基及羥基之取代基取代，而苯基及雜芳基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-、羥基-(C₁-C₆)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-(C₁-C₆)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基-、羥基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-、羥基-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_m-及氰基之取代基取代；

R⁴⁰ 為挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、雜芳基-(C₁-C₄)-烷基-、羥基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基-C_vH_{2v}-O-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-O-(C₁-C₄)-烷基-、雜芳基-O-(C₁-C₄)-烷基-、二((C₁-C₄)-烷基)N-(C₁-C₄)-烷基-、HO-CO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-(C₁-C₄)-烷基-、

$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-、羥基、}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、}$
 $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-環烷基-}\text{C}_v\text{H}_{2v}\text{-O-、苯基-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、雜}$
 $\text{芳基-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、羥基-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、}$
 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、}(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-環烷基}$
 $\text{-}\text{C}_v\text{H}_{2v}\text{-O-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、苯基-O-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基}$
 $\text{-O-、雜芳基-O-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、二}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷}$
 $\text{基})\text{N-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、HO-CO-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、}$
 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-CO-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、}$
 $\text{H}_2\text{N-CO-}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-、}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-CO-O-、}$
 $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-環烷基-}\text{C}_v\text{H}_{2v}\text{-CO-O-、}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基}$
 $\text{-NH-CO-O-、}(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-環烷基-}\text{C}_v\text{H}_{2v}\text{-NH-CO-O-、}$
 $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-S(O)}_m\text{-、硝基、胺基、}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基胺}$
 $\text{基、二}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基})\text{胺基、}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-CO-NH-、}$
 $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-環烷基-}\text{C}_v\text{H}_{2v}\text{-CO-NH-、}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基}$
 $\text{-S(O)}_2\text{-NH-、HO-CO-、}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基-O-CO-、}$
 $\text{H}_2\text{N-CO-、}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基})\text{-NH-CO-、二}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷}$
 $\text{基})\text{N-CO-、氰基、HO-S(O)}_2\text{-、H}_2\text{N-S(O)}_2\text{-、}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-}$
 $\text{烷基})\text{-NH-S(O)}_2\text{-及二}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-烷基})\text{N-S(O)}_2\text{-，其中所}$
 $\text{有的取代基 R}^{40}\text{為各自獨立的且可為相同或相異；}$

$\text{Y}^1、\text{Y}^2、\text{Y}^3\text{及}\text{Y}^4\text{基之一為N且其他基為相同或相異之}$
 $\text{CH或CR}^{40}\text{基；}$

雜芳基係一種芳族的單環狀、包含 1、2 或 3 個相同或相
 異的挑選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-成員的或 6-成員的
 雜環狀基，其中環氮原子之一可攜帶一個氫原子或一個

(C₁-C₄)-烷基，且其中雜芳基係經由環碳原子被連接；

m 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 m 為各自獨立的
且可為相同或相異；

n 為挑選自 0、1、2 及 3；

p 及 q，其為各自獨立的且可為相同或相異，係挑選自 2
及 3；

u 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 u 為各自獨立的
且可為相同或相異；

v 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 v 為各自獨立的
且可為相同或相異；

其中所有的烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個氟
原子取代；

其中所有的環烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個
相同或相異的挑選自氟及(C₁-C₄)-烷基之取代基取代，除
非另有說明；

其中出現於 R 及 R⁴⁰ 中之所有的苯基及雜芳基，各自獨
立的，為選擇地經一或多個相同或相異的挑選自鹵素、
(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-及氰
基之取代基取代。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 的化合物，呈其任何的
立體異構物型式或以任一比例的立體異構物型式組成的
混合物，或其生理上可接受的鹽，或其任何生理上可接
受的溶劑化物，其中 p 為 2 且 q 為挑選自 2 及 3。
3. 根據申請專利範圍第 1 及 2 項中一或多項之式 I 的化合

物，呈其任何立體異構物型式或以任一比例的立體異構物型式組成的混合物，或其生理上可接受的鹽，或其任何生理上可接受的溶劑化物，其中 R^{20} 為為苯基，其可選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-S(O)_m-、羥基及氰基之取代基取代。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中之一或多項之式 I 的化合物，呈其任何立體異構物型式或以任一比例的立體異構物型式組成的混合物，或其生理上可接受的鹽，或其任何生理上可接受的溶劑化物，其中

A 為挑選自 O、S 及 $C(R^a)_2$;

R^a 為挑選自氫、氟及甲基，其中兩個 R^a 為各自獨立的且可為相同或相異，或是兩個 R^a 基一起為一種雙價的 (C_2-C_5) -烷基;

R 為挑選自氫、 (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷基-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-、苯基- (C_1-C_4) -烷基-、 (C_1-C_4) -烷基-O-CO- C_uH_{2u} -及 R^1 -NH-CO- C_uH_{2u} -，其中全部的 R 基為各自獨立的且可為相同或相異;

R^1 為挑選自 (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷基-及 H_2N -CO- (C_1-C_4) -烷基-;

R^{10} 為挑選自氫、 (C_1-C_6) -烷基-O-CO-及 (C_3-C_7) -環烷基- C_vH_{2v} -O-CO-;

R^{20} 為苯基，其為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基

$-S(O)_m-$ 、羥基及氰基之取代基取代；

R^{30} 為挑選自 (C_3-C_7) -環烷基、 (C_5-C_7) 環烯基及苯基，其中環烷基及環烯基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自 氟、 (C_1-C_4) -烷基及羥基之取代基取代，而苯基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自 鹵素、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_6) -烷基-、羥基、 (C_1-C_6) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_6) -烷基-O-、 (C_1-C_6) -烷基- $S(O)_m-$ 及氰基之取代基取代；

R^{40} 為挑選自 鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、苯基- (C_1-C_4) -烷基-、羥基- (C_1-C_4) -烷基-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-、羥基、 (C_1-C_4) -烷基-O-、羥基- (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基-O-、HO-CO- (C_1-C_4) -烷基-O-、 (C_1-C_4) -烷基-O-CO- (C_1-C_4) -烷基)-O-、 (C_1-C_4) -烷基-CO-O-、 (C_1-C_4) -烷基-NH-CO-O-及 (C_1-C_4) -烷基- $S(O)_m-$ ，其中所有的取代基 R^{40} 為各自獨立的且可為相同或相異；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 基中之一為 N 且其餘者為相同或相異之 CH 式 CR^{40} 基；

m 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 m 為各自獨立的且可為相同或相異；

n 為挑選自 0、1 及 2；

p 及 q 為 2；

u 為挑選自 0、1 及 2，其中所有的數目 u 為各自獨立的且可為相同或相異；

v 為挑選自 0、1 及 2;

其中所有的烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個氟原子取代;

其中所有的環烷基，各自獨立的，為選擇地經一或多個相同或相異的挑選自氟及(C₁-C₄)-烷基之取代基取代，除非另有說明;

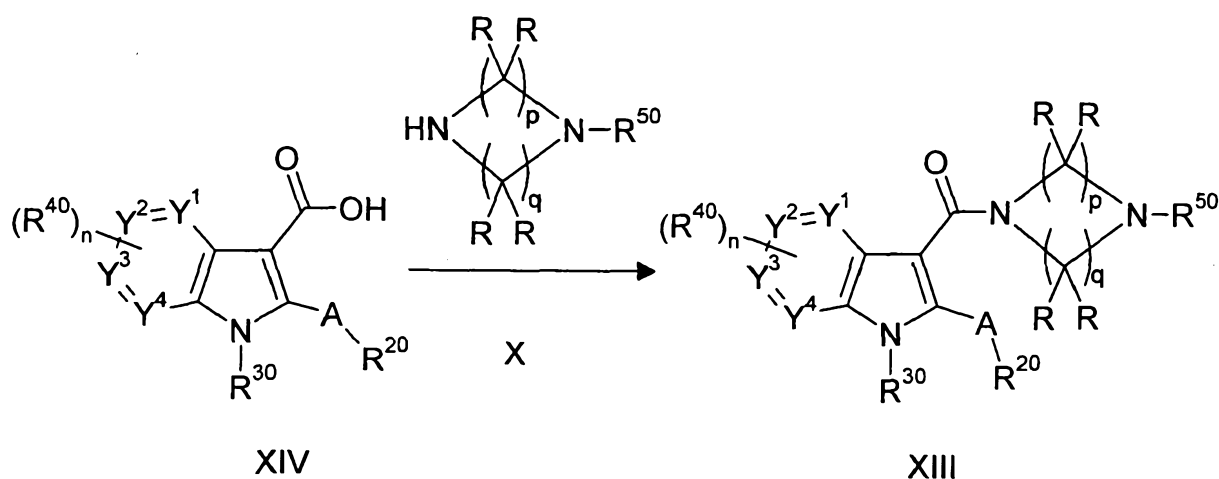
其中出現於 R 及 R⁴⁰ 中之所有的苯基，各自獨立的，為選擇地經一或多個相同或相異的挑選自鹵素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)₂-及氰基之取代基取代。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之式 I 的化合物，呈其任何的立體異構物型式或以其任一比例的立體異構物型式組成的混合物，或其生理上可接受的鹽，或其任何生理上可接受的溶劑化物，其中 1、2 或 3 個的 R 基，各自獨立的且可為相同或相異，為挑選自氫、(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-CO-C_uH_{2u}-及 R¹-NH-CO-C_uH_{2u}-，且所有其他的 R 基為氫。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之式 I 的化合物，呈其任何的立體異構物型式或以其任一比例的立體異構物型式組成的混合物，或其生理上可接受的鹽，或其任何生理上可接受的溶劑化物，其中 R³⁰ 為挑選自(C₃-C₇)-環烷基、(C₅-C₇)環烯基及苯基，其中環烷基及環烯基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自氟、(C₁-C₄)-烷基及羥基之取代基取

代，而苯基為選擇地經 1 或多個相同或相異的挑選自鹵素、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基-O-及 (C_1-C_4) -烷基-O- (C_1-C_6) -烷基-O-之取代基取代。

7. 一種製備根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之式 I 化合物或其鹽或其溶劑化物之方法，包括令式 XIV 的化合物與式 X 的化合物反應製得式 XIII 的化合物，



其中 A、R、 R^{20} 、 R^{30} 、 R^{40} 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、n、p 及 q，如同根據申請專利範圍第 1 至 6 項中之定義且另外的官能基可呈被保護的型式或呈先驅物基的型式存在，且 R^{50} 被定義如同根據申請專利範圍第 1 至 6 項中之 R^{10} 之定義，只是不為氫或為一種保護基，並在製備其中 R^{10} 為氫的式 I 之化合物時，移除保護基 R^{50} 。

8. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之式 I 化合物或其生理上可接受的鹽或其任一種生理上可接受的溶劑化物，用於作為一種醫藥品。

9. 一種醫藥組成物，其包含至少一種根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之式 I 化合物或其生理上可接受的鹽或其任一種生理上可接受的溶劑化物以及藥學上可接受的載劑。

5 10. 一種根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之式 I 化合物或其生理上可接受的鹽或其任一種生理上可接受的溶劑化物製造醫藥品之用途，該醫藥品係用於治療高血壓、心
10 衰竭、心肌梗塞、心絞痛、心臟功能不足、心臟肥大、心臟纖維化、血管肥大、左心室官能障礙、再狹窄、腎纖維化症、腎缺血症、腎衰竭、腎功能不全、腎病變、視網膜病變、缺血性或阻塞性周邊循環疾病、青光眼或終端器官傷害。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

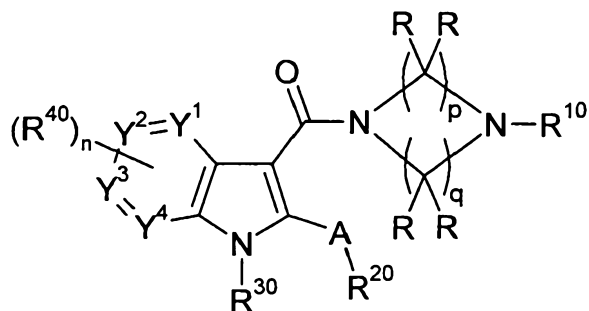
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



15

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 9810→40

Co7D 471/04 (2006.01)

※ 申請日：

※IPC 分類：

A61k 31/437 (2006.01)

A61k 31/496 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

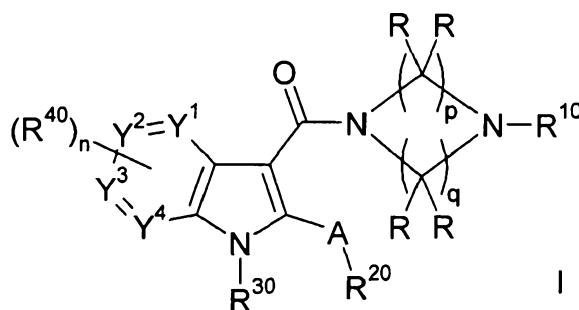
A61P 27/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

環狀氮雜吡啶-3-羧醯胺類，其製備及其作為醫藥品之用途
CYCLIC AZAINDOLE-3-CARBOXAMIDES, THEIR
PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

二、中文發明摘要：

本發明關於具式 I 之環狀氮雜吡啶-3-羧醯胺類，



其中 A、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、n、p 及 q 具有如申請專利範圍中所示之定義，這類化合物為有用的藥學活性化合物。明確地說，它們抑制腎素之酵素並調節腎素-血管收縮素系統的活性，且有用於供治療像是高血壓之疾病。本發明尚關於製備式 I 化合物之方法、其用途及包含彼等之醫藥組成物。

三、英文發明摘要：

Cyclic azaindole-3-carboxamides, their preparation and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to cyclic azaindole-3-carboxamides

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

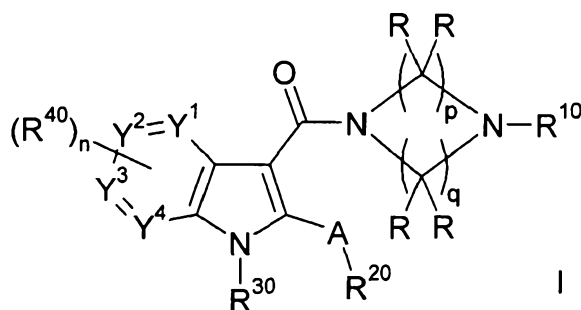
Co7D 471/04 (2005.05)

A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

CYCLIC AZAINDOLE-3-CARBOXAMIDES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

本發明關於具式 I 之環狀氮雜吡啶-3-羧醯胺類，



其中 A、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、n、p 及 q 具有如申請專利範圍中所示之定義，這類化合物為有用的藥學活性化合物。明確地說，它們抑制腎素之酵素並調節腎素-血管收縮素系統的活性，且有用於供治療像是高血壓之疾病。本發明尚關於製備式 I 化合物之方法、其用途及包含彼等之醫藥組成物。

Cyclic azaindole-3-carboxamides, their preparation and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to cyclic azaindole-3-carboxamides