[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D471/04
A61K 31/437
A61P 25/28

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02828173.X

[43] 公开日 2005 年 5 月 25 日

[11] 公开号 CN 1620455A

[22] 申请日 2002.12.17 [21] 申请号 02828173.X
[30] 优先权
[32] 2001.12.20 [33] US [31] 60/342,838
[86] 国际申请 PCT/US2002/040220 2002.12.17
[87] 国际公布 WO2003/053970 英 2003.7.3
[85] 进入国家阶段日期 2004.8.17
[71] 申请人 惠氏公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 R·C·贝尔诺塔斯 D·C·科尔
W·J·伦诺克斯

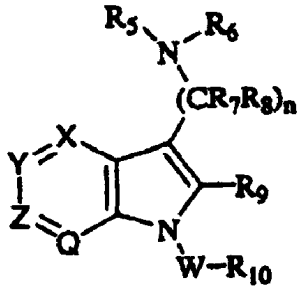
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段晓玲

权利要求书 9 页 说明书 62 页

[54] 发明名称 作为 5 - 羟色胺 - 6 配体的氮杂吲哚基烷基胺衍生物

[57] 摘要

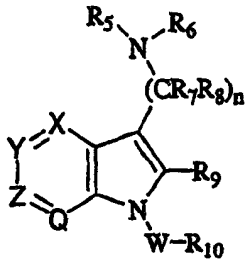
本发明提供式(I)化合物及其治疗与 5 - HT6 受体有关的或受其影响的疾病的用途。



(I)

ISSN1008-4274

1. 一种式 I 的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，



(I)

其中

W 为 SO_2、CO、$CONR_{11}$ 或 $CSNR_{12}$;

X 为 N 或 CR_1;

Y 为 N 或 CR_2;

Z 为 N 或 CR_3;

Q 为 N 或 CR_4，前提是 X、Y、Z 和 Q 中不超过两个可以为 N;

n 为 2 或 3 的整数;

R_1、R_2、R_3 和 R_4 各自独立为 H、卤素、CN、OCO_2R_{13}、CO_2R_{14}、$CONR_{15}R_{16}$、$CNR_{17}NR_{18}R_{19}$、SO_mR_{20}、$NR_{21}R_{22}$、OR_{23}、COR_{24} 或每个被任选取代的 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 链烯基、C_2-C_6 链炔基、C_3-C_6 环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团;

R_5 和 R_6 各自独立为 H 或每个被任选取代的 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 链烯基、C_2-C_6 链炔基、C_3-C_6 环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团，或 R_5 和 R_6 可与连接它们的原子一起形成任选取代的 5-至 7-元环，该环任选含有一个额外的选自 O、N 或 S 的杂原子;

R_7 和 R_8 各自独立为 H 或任选取代的 C_1-C_6 烷基;

R_9 为 H、卤素或每个被任选取代的 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、芳

基或杂芳基基团；

R_{10}为任选取代的C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基基团或在桥头含有N原子并任选含有1、2或3个额外选自N、O或S的杂原子的任选取代的8-至13-元双环的或三环的环体系，前提是当Q为N且X、Y和Z为CH时，则R_{10}必须不为苯基；

m为0或为1或2的整数；

R_{11}和R_{12}各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基基团；

R_{13}、R_{14}、R_{20}和R_{24}各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_6链炔基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团；

R_{15}、R_{16}和R_{23}各自独立为H或任选取代的C_1-C_6烷基基团；和

R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{21}和R_{22}各自独立为H或任选取代的C_1-C_4烷基基团；或R_{21}和R_{22}可与它们连接的原子一起形成任选含有另一个选自O、N或S的杂原子的5-至7-元环。

2. 按照权利要求1的化合物，其中W为SO_2。

3. 按照权利要求1或权利要求2的化合物，其中n为2。

4. 按照权利要求1-3中任一项的化合物，其中R_{10}为任选取代的苯基、萘基、噻吩基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并[1,2,5]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、咪唑基、异噁唑基、喹啉基、吡唑基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯基取代的C_1-C_6烷基。

5. 按照权利要求1-4中任一项的化合物，其中R_9为H。

6. 按照权利要求1-5中任一项的化合物，其中R_7和R_8为H。

7. 按照权利要求1-6中任一项的化合物，其中R_5和R_6各自选自H和C_1-C_6烷基。

8. 按照权利要求1-7中任一项的化合物，其中X为N；Y为CR_2；Z为CR_3；及Q为CR_4。

9. 按照权利要求 1-7 中任一项的化合物，其中 Q 为 N; X 为 CR_1; Y 为 CR_2; 和 Z 为 CR_3。

10. 权利要求 1-9 中任一项要求的化合物，其中当 R_1、R_2、R_3 或 R_4 存在时，它们为氢。

11. 权利要求 1-10 中任一项要求的化合物，其中任选的取代基选自以下的 1-3 个相同或不同的基团: 卤素、C_1-C_6 烷基、三氟甲基、C_1-C_6 烷氧基、氨基、氰基、C_2-C_7 烷酰基氨基和 C_1-C_6 氨基烷基。

12. 一种选自以下的按照权利要求 1 的化合物，其立体异构体; 和其药学上可接受的盐:

1. 2-[1-(2-氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;
2. 2-{1-[(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
3. 2-{1-[(5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
4. 2-{1-[(3-三氟甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
5. 2-{1-[(2-氯-4-三氟甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
6. 2-{1-[(3,4-二氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
7. 2-[1-(3-氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;
8. 2-[1-(3-甲氧基苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;
9. 2-{1-[(咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
10. 2-[1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;
11. 2-[1-(3-氟代苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;
12. 2-[1-(4-氨基苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;
13. 2-[1-(3-甲基苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;
14. 2-[1-(2,3-二氟代苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;
15. 2-[1-(2-氟代苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;
16. 2-[1-(3-溴代苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺;

17. 2-{1-[(2,6-二氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;

18. 2-{1-[(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;

19. 2-[1-(4-氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]乙胺;

20. 2-{1-[(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙胺;

21. 2-[1-(4-氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]乙胺;

22. 2-[1-(2-萘基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺;

23. 2-[1-(4-氨基苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺;

24. {2-[1-(2-萘基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙基}甲胺;

25. {2-[1-(2-萘基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙基}二甲胺;

26. 2-{1-[(3-氯代-4-甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

27. 2-{1-[(4-氯代-2,5-二甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

28. 2-[1-(3-氟代苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺;

29. 2-[1-(3-氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺;

30. 2-[1-(2,3-二氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺;

31. 2-[1-(3,4-二氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺;

32. 2-[1-(3,5-二氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺;

33. 2-{1-[(5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

34. 2-{1-[(5-溴代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

35. 2-{1-[(4,5-二氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

36. 2-{1-[(4,5-二溴代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

37. 2-{1-[(4-溴代-5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

38. {2-{1-[(5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

39. 2-{1-[(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

40. 2-[1-(3-甲基苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺;

41. 2-[1-(3-溴代苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺。

13. 一种在需要的患者中治疗与5-HT6受体有关或受其影响的中枢神经系统疾病的方法，该方法包括提供给所述患者治疗有效量的权利要求1-12中任一项要求的式I化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐。

14. 一种按照权利要求13的方法，其中所述疾病为运动障碍、焦虑症或认知障碍。

15. 一种按照权利要求13的方法，其中所述疾病为精神分裂症或抑郁症。

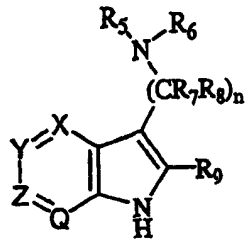
16. 一种按照权利要求14的方法，其中所述疾病为早老性痴呆或帕金森氏病。

17. 一种按照权利要求11的方法，其中所述疾病为注意力缺乏障碍或强迫观念和行为疾病。

18. 一种药用组合物，该组合物包含药学上可接受的载体和权利要求1-13中任一项要求的式I化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐。

19. 一种制备按照权利要求1定义的式(I)化合物的方法，该方法包括以下方法之一:

a) 使式B化合物:



(B)

其中 X、Y、Z、Q、n、R_5、R_6、R_7、R_8和 R_9如权利要求 1 中所定义，与一种适宜的含有基团：

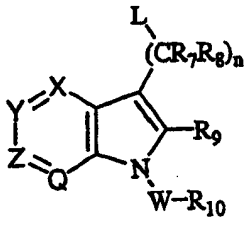
R_{10}-W-

的磺酰基化、酰基化、氨基甲酰基化或硫代氨基甲酰基化试剂反应，其中 R_{10}如权利要求 1 所定义而 W 为 SO_2、CO、$CONR_{11}$或 $CSNR_{12}$；按需要在反应位置和/或在反应取代基团上保护所述反应物，再移去任何保护基团，得到相应的式(I)化合物；

或

b) 从其中 R_5 为保护基团的式 I 化合物中移去保护基团，得到其中 NR_5R_6为-NHR_6的相应的式(I)化合物；

c) 使式©化合物：



(C)

其中 X、Y、Z、Q、n、R_7、R_8和 R_9如权利要求 1 中所定义和 L 为一个离去基团如卤素，与式 HNR_5R_6的胺反应，得到相应的式(I)化合物；

或

d) 将含有反应取代基的式(I)化合物转化为不同的式 I 化合物；

或

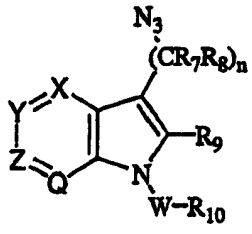
e) 将式(I)的碱性化合物转化为一种酸加成盐或反之亦然；

或

f) 从异构体的混合物中分离式(I)化合物的一种异构体;

或

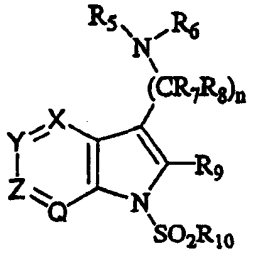
g) 将式(D)的叠氮化物:



(D)

其中 X、Y、Z、Q、n、R_7、R_8和 R_9如权利要求 1 中所定义，转化为其中 R_5和 R_6皆为 H 的相应的式(I)化合物。

20. 一种制备式 Ib 化合物的方法



(Ib)

其中

X 为 N 或 CR_1;

Y 为 N 或 CR_2;

Z 为 N 或 CR_3;

Q 为 N 或 CR_4，前提是 X、Y、Z 和 Q 中不超过两个可以为 N;

n 为 2 或 3 的整数;

R_1、R_2、R_3和 R_4各自独立为 H、卤素、CN、OCO_2R_{13}、CO_2R_{14}、$CONR_{15}R_{16}$、$CNR_{17}NR_{18}R_{19}$、SO_mR_{20}、$NR_{21}R_{22}$、OR_{23}、COR_{24}或每个被任选取代的 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 链烯基、C_2-C_6 链炔

基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团；

R_5和R_6各自独立为每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_6链炔基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团，或R_5和R_6可与它们连接的原子一起形成任选取代的5-至7-元环，该环任选含有额外的选自O、N或S的杂原子；

R_7和R_8各自独立为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

R_9为H、卤素或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基或杂芳基基团；

R_{10}为任选取代的C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基基团或在桥头含有N原子并任选含有1、2或3个额外选自O、N或S的杂原子的任选取代的8-至13-元双环的或三环的环体系，前提是当Q为N且X、Y和Z为CH时，则R_{10}必须不为苯基；

m为0或为1或2的整数；

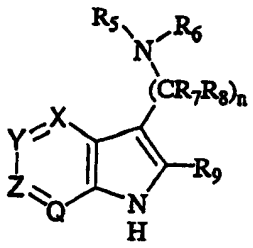
R_{11}和R_{12}各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基基团；

R_{13}、R_{14}、R_{20}和R_{24}各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_6链炔基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团；

R_{15}、R_{16}和R_{23}各自独立为H或任选取代的C_1-C_6烷基基团；和

R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{21}和R_{22}各自独立为H或任选取代的C_1-C_4烷基基团；或R_{21}和R_{22}可与它们连接的原子一起形成任选含有另一个选自O、N或S的杂原子的5-至7-元环；

该方法包括在碱的存在下，任选在溶剂中，使式Ⅱ化合物，



(II)

其中 X、Y、Z、Q、n、R_5、R_6、R_7、R_8和R_9如上对式 Ib 所定义，与磺酰氯 $R_{10}SO_2Cl$ 反应。

作为5-羟色胺-6配体的氮杂吲哚基烷基胺衍生物

本发明涉及作为5-羟色胺-6配体的氮杂吲哚基烷基胺衍生物、它们的制备方法、含有它们的药用组合物以及使用它们的治疗方法。

发明背景

相信各种中枢神经系统疾病如焦虑、抑郁、运动障碍等与神经递质 5-羟色胺(5-HT)或 5-羟色胺的失调有关。5-羟色胺停留在中枢和外周神经系统，并且已知影响许多类型的病症，包括精神病疾病、运动行为、饮食行为、性行为和神经内分泌调节。通过各种 5-HT 受体亚型调节 5-羟色胺的作用。已知 5-HT 受体包括 5-HT1 家族(如 5-HT1A)、5-HT2 家族(如 5-HT2A)、5-HT3、5-HT4、5-HT5、5-HT6 和 5-HT7 亚型。

最近克隆了已确定的人体 5-羟色胺-6 (5-HT6)受体亚型，并且据报道其 mRNA 分布广泛。在嗅结节、纹状体、伏隔核、齿状回和海马的 CA1、CA2 和 CA3 区域中观察到最高水平的 5-HT6 受体 mRNA。在小脑的颗粒层、几个间脑核子、扁桃体和在皮层观察到较低水平的 5-HT6 受体 mRNA。RNA 印迹试验显示 5-HT6 受体 mRNA 似乎仅存在于大脑中，几乎没有证据表明其存在于外周组织中。许多抗精神病药剂对 5-HT6 受体的高亲和力，以及它的 mRNA 在纹状体、嗅结节和伏隔核中的定位，提示这些化合物的某些临床作用可能是通过该受体诱导的。因此，相信 5-HT6 受体配体在某些 CNS 疾病的治疗中具有潜在的用途，这些疾病例如如焦虑症、抑郁症、癫痫症、强迫观念与行为障碍、注意力缺乏障碍、偏头痛、认知记忆增进(如治疗早老性痴呆病)、睡眠紊乱、饮食紊乱(如厌食或易饿病)、神经退化性疾病(如中风或头部外伤)、恐慌发作、药物滥用(如可卡因、乙醇、烟碱或苯并二氮杂䓬)、

精神分裂症等；或治疗某些胃肠道疾病如肠易激惹综合征。

因此，本发明的一个目的是提供在各种与 5-HT6 受体有关或受其影响的中枢神经系统疾病的治疗中可用作治疗剂的化合物。

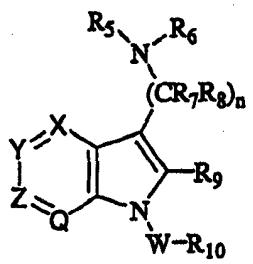
本发明的另一个目的是提供用于治疗与 5-HT6 受体有关或受其影响的中枢神经系统疾病的治疗方法和药用组合物。

本发明的一个特征是所提供的化合物也可用于进一步研究和阐明 5-HT6 受体。

通过以下阐述的详细说明本发明的各种目的和特征将变得更加显而易见。

本发明概述

本发明提供式 I 的吲哚基烷基胺衍生物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，



(I)

其中

W 为 SO_2、CO、$CONR_{11}$ 或 $CSNR_{12}$；

X 为 N 或 CR_1；

Y 为 N 或 CR_2；

Z 为 N 或 CR_3；

Q 为 N 或 CR_4，前提是 X、Y、Z 和 Q 中不超过两个可以为 N；

n 为 2 或 3 的整数；

R_1、R_2、R_3和R_4各自独立为H、卤素、CN、OCO_2R_{13}、CO_2R_{14}、$CONR_{15}R_{16}$、$CNR_{17}NR_{18}R_{19}$、SO_mR_{20}、$NR_{21}R_{22}$、OR_{23}、COR_{24}或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_6链炔基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团；

R_5和R_6各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_6链炔基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团，或R_5和R_6可与连接它们的原子一起形成任选取代的5-至7-元环，该环任选含有一个额外的选自O、N或S的杂原子；

R_7和R_8各自独立为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

R_9为H、卤素或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基或杂芳基基团；

R_{10}为任选取代的C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基基团或在桥头含有N原子并任选含有1、2或3个额外选自N、O或S的杂原子的任选取代的8-至13-元双环的或三环的环体系，前提是当Q为N且X、Y和Z为CH时，则R_{10}必须不为苯基；

m为0或为1或2的整数；

R_{11}和R_{12}各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基基团；

R_{13}、R_{14}、R_{20}和R_{24}各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_6链炔基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团；

R_{15}、R_{16}和R_{23}各自独立为H或任选取代的C_1-C_6烷基基团；和

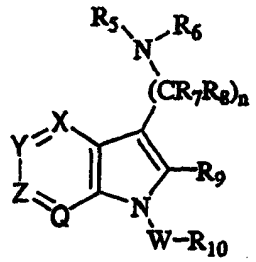
R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{21}和R_{22}各自独立为H或任选取代的C_1-C_4烷基基团；或R_{21}和R_{22}可与连接它们的原子一起形成任选含有另一个选自O、N或S的杂原子的5-至7-元环。

本发明还提供用于治疗与5-HT6受体有关或受其影响的中枢神经系统疾病的方法和组合物。

发明详述

所述 5-羟色胺-6(5-HT6)受体是最近通过分子克隆识别的受体之一。其广泛结合用于精神病治疗的化合物的能力，加上其在大脑的诱人分布激发了人们对能够与所述受体相互作用或影响所述受体的新化合物的极大兴趣。为了解 5-HT6 受体在精神病、认知功能障碍、运动功能和控制、记忆、情绪等中的可能发挥的作用，作出了极大的努力。最后，认真地寻找证明对 5-HT6 受体具有结合亲和力的化合物，该化合物在 5-HT6 受体的研究中作为一种手段并且在中枢神经系统的疾病治疗中作为潜在的治疗剂，例如见 C. Reavill 和 D. C. Rogers, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1): 104-109, Pharma Press Ltd。

令人惊讶地，现已发现式 I 的氮杂吲哚基烷基胺衍生物证明对 5-HT6 受体具有亲和力。有利地，所述胺衍生物可用作治疗与 5-HT6 受体有关或受其影响的中枢神经系统(CNS)疾病的有效的治疗剂。因此，本发明提供式 I 的氮杂吲哚基烷基胺衍生物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，



(I)

其中

W 为 SO_2、CO、$CONR_{11}$ 或 CSR_{12};

X 为 N 或 CR_1;

Y 为 N 或 CR_2;

Z 为 N 或 CR_3;

Q为N或CR_4，前提是X、Y、Z和Q中不超过两个可以为N；

n为2或3的整数；

R_1、R_2、R_3和R_4各自独立为H、卤素、CN、OCO_2R_{13}、CO_2R_{14}、$CONR_{15}R_{16}$、$CNR_{17}NR_{18}R_{19}$、SO_mR_{20}、$NR_{21}R_{22}$、OR_{23}、COR_{24}或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_6链炔基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团；

R_5和R_6各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_6链炔基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团，或R_5和R_6可与连接它们的原子一起形成任选取代的5-至7-元环，该环任选含有额外的选自N、O或S的杂原子；

R_7和R_8各自独立为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

R_9为H、卤素或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、芳基或杂芳基基团；

R_{10}为任选取代的C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基基团或在桥头含有N原子并任选含有1、2或3个额外选自O、N或S的杂原子的任选取代的8-至13-元双环的或三环的环体系，前提是当Q为N且X、Y和Z为CH时，则R_{10}必须不为苯基；

m为0或为1或2的整数；

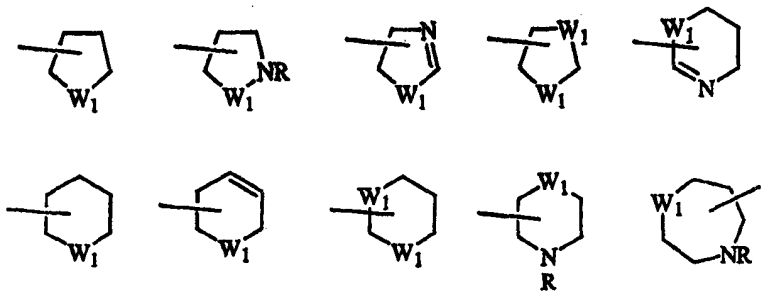
R_{11}和R_{12}各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基基团；

R_{13}、R_{14}、R_{20}和R_{24}各自独立为H或每个被任选取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6链烯基、C_2-C_6链炔基、C_3-C_6环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基基团；

R_{15}、R_{16}和R_{23}各自独立为H或任选取代的C_1-C_6烷基基团；和

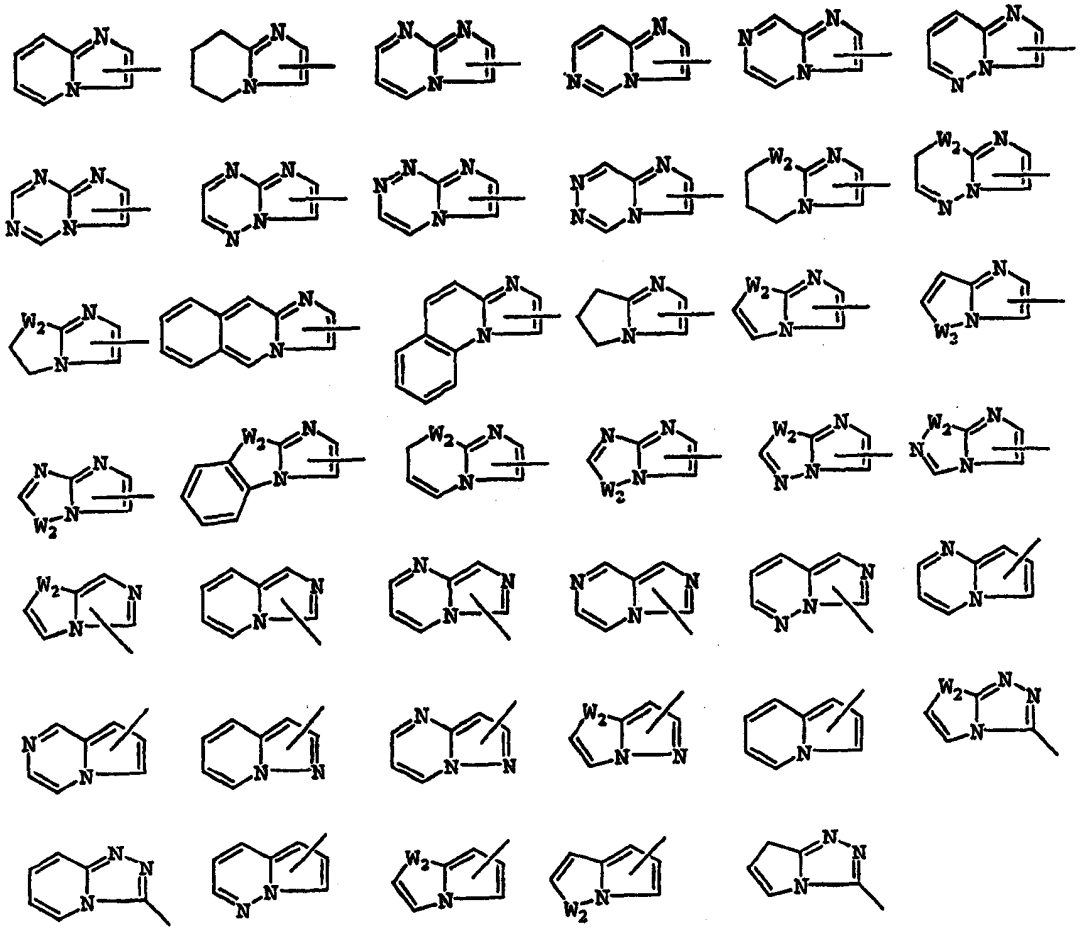
R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{21}和R_{22}各自独立为H或任选取代的C_1-C_4烷基基团；或R_{21}和R_{22}可与连接它们的原子一起形成任选含有另一个选自O、N或S的杂原子的5-至7-元环。

用于本说明书和权利要求书中的，术语卤素表示 Br、Cl、I 或 F 而术语环杂烷基表示 5-至 7-元环烷基环体系，其含有 1 或 2 个杂原子，杂原子可以相同或不同，选自 N、O 或 S 并任选含有一个双键。包括在本文表示的术语中的环杂烷基环体系的实例如下，其中 W_1 为 NR、O 或 S；而 R 为 H 或以下描述的任选取代基：



类似地，用于本说明书和权利要求书中的，术语杂芳基表示 5-至 10-元芳香环体系，其含有 1、2 或 3 个杂原子，杂原子可以相同或不同，选自 N、O 或 S。此类杂芳环体系包括吡咯基、azolyl、噁唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异噁唑基等。术语芳基表示碳环的芳香环体系，如 6 至 10 个碳原子的芳香环，例如苯基、萘基等。用于本文的术语卤代烷基表示含有 1 到 2n + 1 个相同或不同的卤素原子的 C_nH_{2n+1} 基团而在此使用的术语卤代烷氧基表示含有 1 到 2n + 1 个相同或不同的卤素原子的 OC_nH_{2n+1} 基团。

包括在本文指定术语中的在桥头含有一个 N 并任选含有 1、2 或 3 个额外选自 N、 O 或 S 的杂原子的 8-至 13-元双环的或三环的环体系的示范性例证如下，其中 W_2 为 NR、O 或 S；而 R 为 H 或以下描述的任选取代基：



在本说明书和权利要求书中，当指出术语 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 链烯基、C_2-C_6 链炔基、C_3-C_7 环烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基或在桥头含有一个 N 的 8-至 13-元双环的或三环的环体系被任选取代时，任选存在的取代基基团可为一个或多个，如通常用于药用化合物开发或此类化合物的修饰以影响它们的结构/活性、持续性、吸收性、稳定性或其它有益的性质的这些取代基可为两个或三个、相同或不同。此类取代基的具体实例包括卤原子、硝基、氰基、氰硫基、氰氧基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、甲酰基、烷氧基羰基、羧基、烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基甲酰基、烷基酰氨基、苯基、苯氧基、苄基、苄基氧基、杂芳基、环杂烷基或环烷基基团，优选卤素原子或低级烷基基团。一般可存在 0-3 个相同的或不同的取代基。当任何一个前述的取

代基表示或含有一个烷基取代基基团如烷氧基、烷酰基时，其可以是直链的或支链的并可含有直到 12 个，优选直到 6 个，更优选直到 4 个的碳原子。

药学上可接受的盐可为由式 I 化合物与一种药学上可接受的酸形成的任何的酸加成盐，所述酸如磷酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、柠檬酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、丁二酸、反丁烯二酸、乙酸、乳酸、硝酸、磺酸、对甲基苯磺酸、甲磺酸等。

本发明化合物包括酯、氨基甲酸酯或其它常规的药物前体形式，它们通常为本发明化合物的功能性衍生物，在体内很容易转化为本发明的活性部分。相对地，本发明的方法包含用式 I 化合物或用一种在此未详细公开的化合物(但是经给药在体内转化为式 I 化合物)治疗上述各种病症的治疗方法。也包括这些化合物进入生物体系产生的定义为活性类的本发明化合物的代谢物。

本发明化合物可以作为一种或多种立体异构体存在。所述各种立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、阻转异构体和几何异构体。本领域的熟练技术人员应该理解，当富集时或当与其它立体异构体分离时，相对于其它立体异构体的一种立体异构体可更具有活性或将呈现有益的作用。另外，熟练的技工知道怎样分离、富集或选择性地制备所述的立体异构体。因此，本发明包括式 I 化合物、其立体异构体和其药学上可接受的盐。本发明化合物可作为立体异构体的混合物、单一立体异构体或光学活性形式存在。

在本发明的化合物中：

W 可以是 SO_2。

n 的实例为 2。

R_{10} 可以是例如任选取代的苯基、萘基、噻吩基、苯并[1,2,5]噻二唑基、苯并[1,2,5]噁二唑基、苯并[b]噻吩基、咪唑基、异噁唑基、喹啉基、吡唑基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基或苯基取代的 C_1-C_6 烷基(如苄基)。

R_9的实例为 H。

R_7和 R_8可以例如都为 H。

R_5和 R_6的实例独立为 H 和 C_1-C_6烷基。

在某些实施方案中，X 为 N；Y 为 CR_2；Z 为 CR_3；及 Q 为 CR_4。在其它实施方案中，Y = N。

在另一些实施方案中，Q 为 N；X 为 CR_1；Y 为 CR_2；和 Z 为 CR_3。

当 R_1、R_2、R_3或 R_4存在时，它们可以是例如氢。

对于基团如 R_{10}的任选取代基的实例选自以下的 1-3 个相同或不同的基团：卤素、C_1-C_6烷基、三氟甲基、C_1-C_6烷氧基、氨基、氰基、C_2-C_7烷酰基氨基(如乙酰基)和 C_1-C_6氨基烷基(如 2-氨基乙基)。

本发明的优选化合物为那些式 I 化合物，其中 W 为 SO_2。也优选其中 n 为 2 的那些式 I 化合物。另一组优选的式 I 化合物为那些化合物，其中 X 为 N；Y 为 CR_2；Z 为 CR_3；及 Q 为 CR_4。又一组优选的本发明的式 I 化合物为那些式 I 化合物，其中 Q 为 N；X 为 CR_1；Y 为 CR_2；Z 为 CR_3。

本发明的更优选的化合物为那些式 I 化合物，其中 W 为 SO_2和 R_9为 H。另一组更优选的化合物为那些式 I 化合物，其中 W 为 SO_2；n 为 2；及 R_9为 H。另一些更优选的式 I 化合物为那些式 I 化合物，其中 W 为 SO_2；n 为 2；R_9为 H；及 X 为 N；Y 为 CR_2；Z 为 CR_3；Q 为 CR_4；且 R_2、R_3和 R_4各自独立为 H、卤素或低级烷基。另一组更优选的式 I 化合物为那些化合物，其中 W 为 SO_2；n 为 2；R_9为 H；及 Q 为 N；X 为 CR_1；Y 为 CR_2；Z 为 CR_3；且 R_1、R_2和 R_3各自独立为 H、卤素或低级烷基。

本发明的优选化合物为如下化合物或其立体异构体；或其药学上可接受的盐：

1. 2-[1-(2-氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺；
2. 2-[1-(2-萘基磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺；
3. 2-{1-[(3-三氟甲基)苯磺酰基]-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-3-基}乙胺；

4. 2-{1-{[2-氯代-4-(三氟甲基)苯]磺酰基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
5. 2-{1-[(3,4-二氟苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
6. 2-{1-[(3-氯代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
7. 2-{1-[(5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
8. 2-{1-[(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
9. 2-{1-[(3-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
10. 2-{1-[(咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
11. 2-[1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-乙胺;
12. 2-{1-[(3-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
13. 2-{1-[(4-氨基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
14. 2-{1-[(3-甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
15. 2-{1-[(2,3-二氯苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
16. 2-{1-[(2-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
17. 2-{1-[(3-溴代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
18. 2-{1-(2,6-二氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺;
19. 2-{1-(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;
20. 2-{1-(咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;
21. 2-{1-[(3-氯代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;
22. 2-{1-[(3-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;
23. 2-{1-[(3-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;
24. 2-{1-[(5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;
25. 2-[1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]乙胺;

26. 2-{1-[(3-甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;

27. 2-{1-{[(3-三氟甲基)苯]磺酰基}-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;

28. 2-{1-[(2,3-二氯苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺;

29. {2-{1-(苯并[1,2,5]噻二唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

30. {2-{1-[(7-氯代苯并[1,2,5]噁二唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

31. {2-{1-[(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

32. {2-{1-[(5-氯代-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

33. 2-{1-[(3-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙胺;

34. 2-{1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙胺;

35. 2-{1-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙胺;

36. 2-{1-[(2,4-二氟苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙胺;

37. {2-{1-[(5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙基}甲胺;

38. {2-[1-(2-萘磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]乙基}甲胺;

39. {2-[1-(8-喹啉基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-乙基}甲胺;

40. {2-{1-[(5-氯代-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙基}甲胺;

41. {2-{1-[(苯并[1,2,5]噻二唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

42. {2-{1-[(7-氯代苯并[1,2,5]噁二唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

43. {2-{1-[(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡

啶-3-基}乙基}二甲胺;

44. {2-{1-[(5-氯代-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

45. 2-{1-[(3-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

46. 2-(1-苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙胺;

47. 2-[(1-苄基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-乙胺;

48. 2-[1-(2-萘磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-乙胺;

49. 2-{1-[(4-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

50. 2-{1-[(3,4-二甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

51. 2-{1-{[(4-三氟甲氧基)苯]磺酰基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

52. 2-{1-[(2-氰基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

53. 2-{1-[(4-氰基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

54. 2-{1-{[(2-三氟甲基)苯]磺酰基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

55. 2-{1-{[(3-三氟甲基)苯]磺酰基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

56. 2-{1-[(4-叔丁基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

57. 2-{1-{[(3,5-双-三氟甲基)苯]磺酰基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

58. 2-{1-[(4-异丙基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙胺;

59. [2-(1-苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙基]二甲胺;

60. [2-(1-苄基磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙基]二甲胺;

61. {2-[1-(2-萘磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙基}二甲胺;

62. {2-{[1-(3-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

63. {2-{[1-(4-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

64. {2-{[1-(3,4-二甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

65. {2-{[1-((4-三氟甲氧基)苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

66. {2-[1-(2-氰基苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙基}二甲胺;

67. {2-[1-(4-氰基苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙基}二甲胺;

68. {2-{[1-(2-三氟甲基)苯磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

69. {2-{[1-(3-三氟甲基)苯磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

70. {2-[1-(4-叔丁基苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙基}二甲胺;

71. {2-{[1-(3,5-双-三氟甲基)苯磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

72. 2-{1-{[(4-三氟甲基)苯]磺酰基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

73. 2-{1-[(2,5-二甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

74. 2-{1-[(3-氯代-4-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

75. 2-{1-[(2-氯代-4-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

76. 2-{1-[(3-氯代-4-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

77. 2-{1-[(3-氯代-2-甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

78. 2-{1-[(3-氯代-6-甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

79. 2-{1-[(3-氯代-6-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

80. 2-{1-[(4-氯代-2,5-二甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

81. 2-{1-[(2-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

82. 2-{1-[(3-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

83. 2-{1-[(4-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

84. 2-{1-[(2,4-二氟苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

85. 2-{1-[(3,4-二氟苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

86. 2-{1-[(2,3,4-三氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

87. 2-{1-[(2-氯代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

88. 2-{1-[(3-氯代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

89. 2-{1-[(4-氯代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

90. 2-{1-[(2,3-二氯苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

91. 2-{1-[(2,5-二氯苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

92. 2-{1-[(3,3-二氯苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

93. 2-{1-[(2,4-二氯苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

94. 2-{1-[(2,4,5-三氯代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

95. 2-{1-[(2,4,6-三氯代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

96. 2-{1-[(5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

97. 2-{1-[(5-溴代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

98. 2-{1-[(4,5-二氯噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

99. 2-{1-[(2,5-二氯噻吩-3-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

100. 2-{1-[(4,5-二溴噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

101. 2-{1-[(3-溴代-5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

102. 2-{1-[(4-溴代-5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

103. 2-{1-[(3-溴代-2,5-二氯噻吩-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

104. 2-{1-[(2-氯代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-乙胺;

105. N-{5-[3-(2-氨基乙基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-磺酰基] 4-甲基噻唑-2-基}-乙酰胺;

106. 2-{1-[(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

107. 2-{1-(5-氯代-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

108. 2-{1-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

109. 2-{1-[(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

110. 2-{1-[(苯并[1,2,5]噻二唑-4-磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

111. 2-{1-[(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

112. 2-{1-[(咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

113. 2-{1-([3-甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

114. 2-{1-([3-溴代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

115. 2-{1-[(2,6-二氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙胺;

116. {2-{1-[(4-三氟甲基)苯磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

117. {2-{1-[(2-氯代-4-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

118. {2-{1-[(3-氯代-6-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

119. {2-{1-[(4-氯代-2,5-二甲基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

120. {2-[1-[(2-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

121. {2-{1-[(3-氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

122. {2-{1-[(3,4-二氟苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

123. {2-{1-[(2,3,4-三氟代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

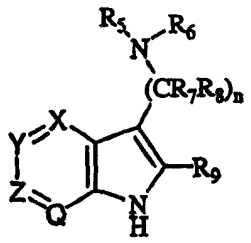
124. {2-{1-[(5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

125. {2-{1-[(2,5-二氯噻吩-3-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺;

126. {2-{1-[(2-氯代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}二甲胺。

本发明也提供制备式(I)化合物的方法，所述方法包含以下方法之一:

a) 使式B化合物:



(B)

其中X、Y、Z、Q、n、R_5、R_6、R_7、R_8和R_9如本文所定义，与一种适宜的含有基团:

R_{10}-W-

的磺酰基化、酰基化、氨基甲酰基化或硫代氨基甲酰基化试剂反应，其中R_{10}如上定义而W为SO_2、CO、$CONR_{11}$或$CSNR_{12}$；在反应位置和/或在反应取代基团上按照要求保护所述反应物，并移去任何的保护

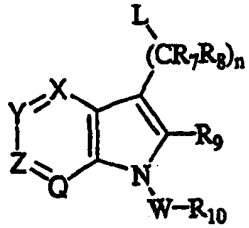
基团以便得到相应的式(I)化合物;

或

b) 从其中 R_5 为保护基团的式 I 化合物中移去保护基团，以便得到其中 NR_5R_6 为-NHR_6 的相应的式(I)化合物;

或

c) 使式(C)化合物:



(C)

其中 X、Y、Z、Q、n、R_7、R_8 和 R_9 如本文所定义和 L 为一个离去基团如卤素，与式 HNR_5R_6 的胺反应，得到相应的式(I)化合物;

或

d) 转化含有一个反应取代基的式(I)化合物为不同的式 I 化合物;

或

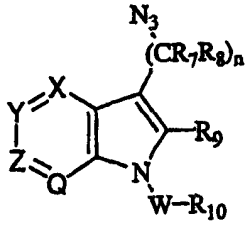
e) 转化式(I)的碱性化合物为一种酸加成盐或反之亦然;

或

f) 从异构体的混合物中分离式(I)化合物的一种异构体;

或

g) 将式(D)的叠氮化物:

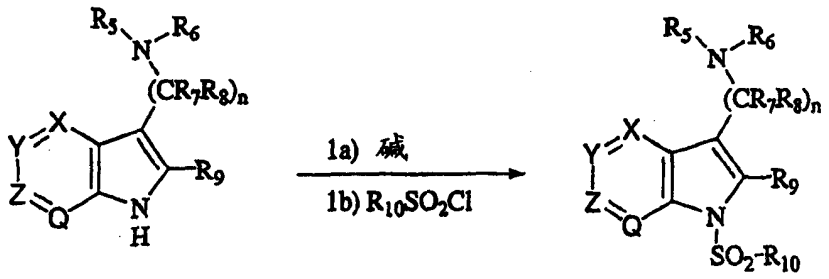


(D)

其中 X、Y、Z、Q、n、R_7、R_8 和 R_9 如本文所定义，转化为其中 R_5 和 R_6 皆为 H 的相应的式(I)化合物。

本发明化合物可用常规的合成方法和标准的分离及离析技术(如果需要)方便地进行制备。例如，其中 W 为 SO_2，而 R_5 和 R_6 不是 H (Ia) 的式 I 化合物可通过使式 II 的氮杂吲哚衍生物与碱如叔丁氧化钾或氢化钠反应，随后与磺酰氯($R_{10}SO_2Cl$)反应得到所需的式 Ia 产物。该反应顺序显示于流程图 I 中。

流程图 I



(II) (Ia)

对于其中 R_5 或 R_6 为 H 的式 II 的中间体，在最后的磺酰化步骤前，可用一种常规的保护试剂如碳酸二叔丁酯保护式 II 的胺。然后产生的 N-保护的式 I 化合物可在酸的存在下去保护。

类似地，通过使合适取代的酰氯、异氰酸酯或异硫氰酸酯代替 $R_{10}SO_2Cl$ 与式 II 底物反应，可以制备其中 W 为 CO、$CONR_{11}$ 或 CSR_{12} 的式 I 化合物。

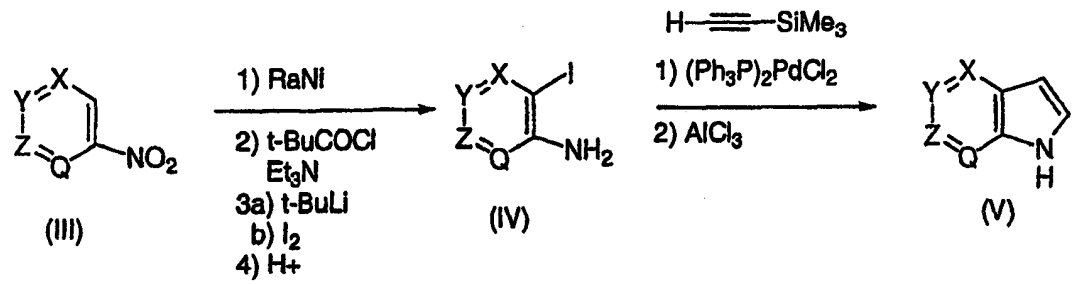
用于上述反应的保护基团包括叔丁基羧酸酯、苄基、乙酰基、苄氧基羰基，或任何常规的、已知在标准的合成方法中保护碱性氮的基团。

氮杂吲哚如 4-氮杂吲哚、5-氮杂吲哚、6-氮杂吲哚或 7-氮杂吲哚可以通过在文献即 I. Mahadevan, I., Rasmussen, M., *J. Het. Chem.*, 1992, 29, 359-367; Hands, D.; Bishop, B.; Cameron, M.; Edwards, J. S.; Cottrell, I. F.; Wright, S. H. B., *Synthesis*, 1996, 877-882; Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, J., *Synth. Commum.* 1991, 21, 611-167 中描述的方法制备。此

外，氮杂吲哚也可市售获得，如从 Aldrich Co 购得 7-氮杂吲哚。

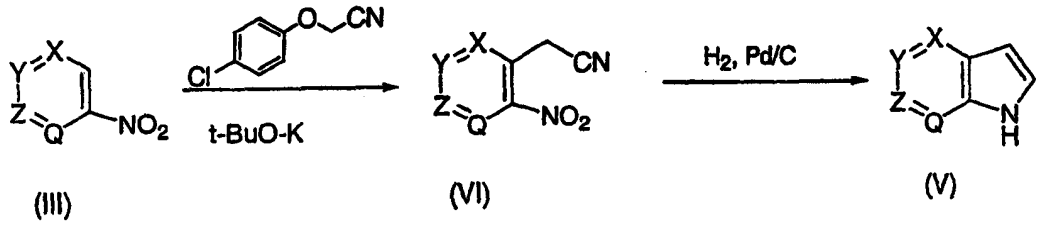
例如，通过在阮内镍上氢化，将式 III 的取代的硝基吡啶还原为相应的苯胺，可以制备式 V 的氮杂吲哚；随后在碱的存在下，通过与新戊酰氯反应转化为新戊酰胺(pivaloyl amide)；接着用叔丁基锂去质子化并用碘截留，得到式 IV 的碘代化合物。在钯催化剂的存在下，使式 IV 化合物与乙炔偶合，接着用氯化铝除去三甲基甲硅烷基，得到取代的式 V 氮杂吲哚(D. Mazeas, F. Guillaumet, M-C. Viaud, *Heterocycles* 1999, 50, 1065)。反应顺序示于流程图 II 中，其中 Et 为乙基，t-Bu 为叔丁基，Me 为甲基，而 Ph 为苯基。

流程图 II



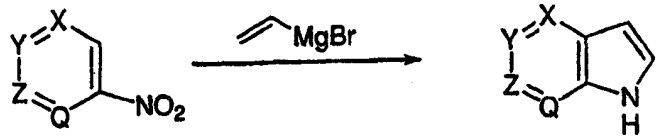
作为备选，在叔丁醇钾的存在下，使式 III 的取代的硝基吡啶与 4-氯代苯氧基乙腈反应，得到式 VI 化合物。通过在披钯碳上氢化，还原式 VI 化合物，得到所需的式 V 的氮杂吲哚(M. Makosza, *Synthesis* 1991, 103)。该反应示于流程图 III 中。

流程图 III



式V的氮杂吲哚也可以通过式III的硝基吡啶与过量的溴化乙烯基镁的反应制备(Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, J., *Synth. Commum.* 1991, 21, 611-167)。该反应示于流程图IV中。

流程图 IV

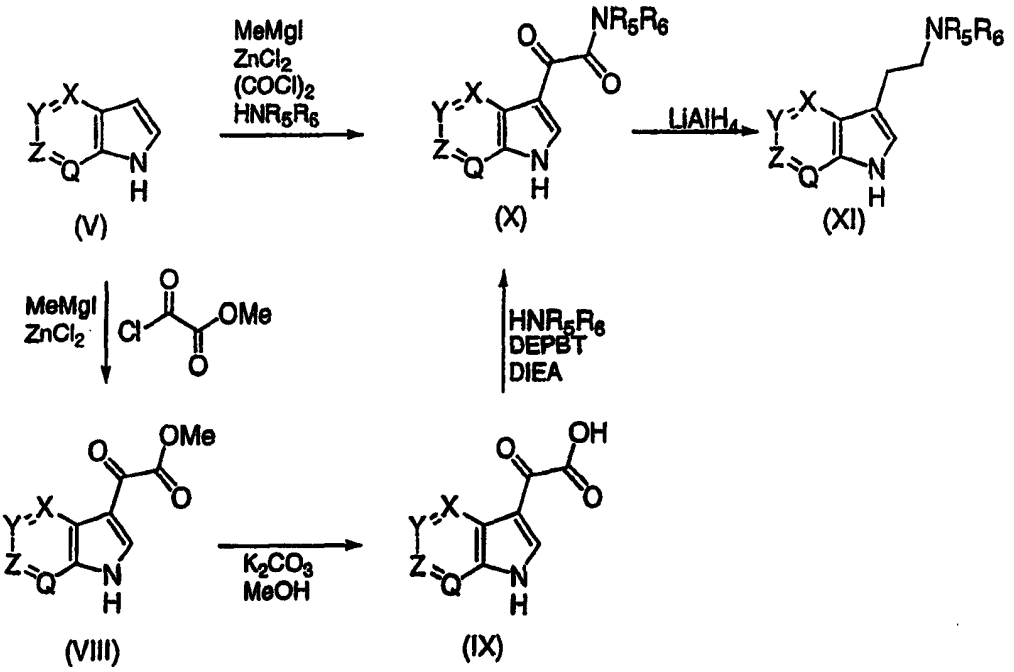


(III) (V)

式XI的氮杂吲哚烷基胺可以通过氮杂吲哚与碘化甲基镁和氯化锌的反应制备，接着通过加入氯代氧代乙酸甲酯，得到式VIII的氮杂吲哚乙醛酸甲酯(glyoxyl methyl ester) (Shadrina, L. P.; Dormidontov, Yu. P.; Ponomarev, V. G.; Lapkin, I. I., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 1206-1209)。水解式VIII 的甲酯，得到式IX化合物，该化合物在标准的酰胺键-形成条件下，例如 3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(DEPBT)，在N,N-二异丙基乙胺(DIEA)的存在下，与胺 HNR_5R_6 偶合，得到式X的酰胺，然后用 $LiAlH_4$ 将其还原，得到所需的式XI的氮杂吲哚烷基胺。

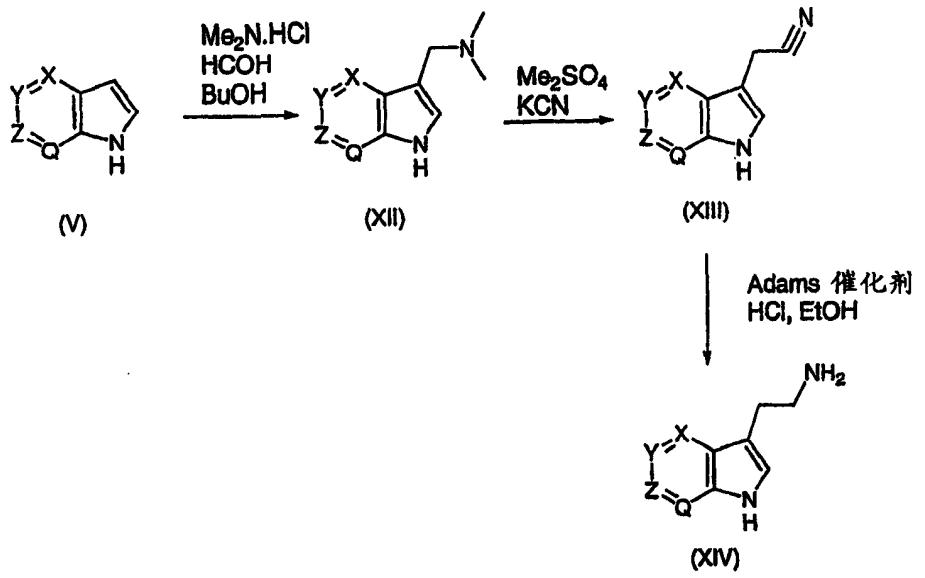
式X 化合物也可以通过以下步骤制备: 使式V的氮杂吲哚与碘化甲基镁和氯化锌反应，接着与草酰氯反应，得到乙醛酰氯，使乙醛酰氯与胺 HNR_5R_6 进一步反应，得到所需的式X 酰胺。用氢化锂铝还原，得到所需的式XI的胺。该反应示于流程图V中。

流程图 V



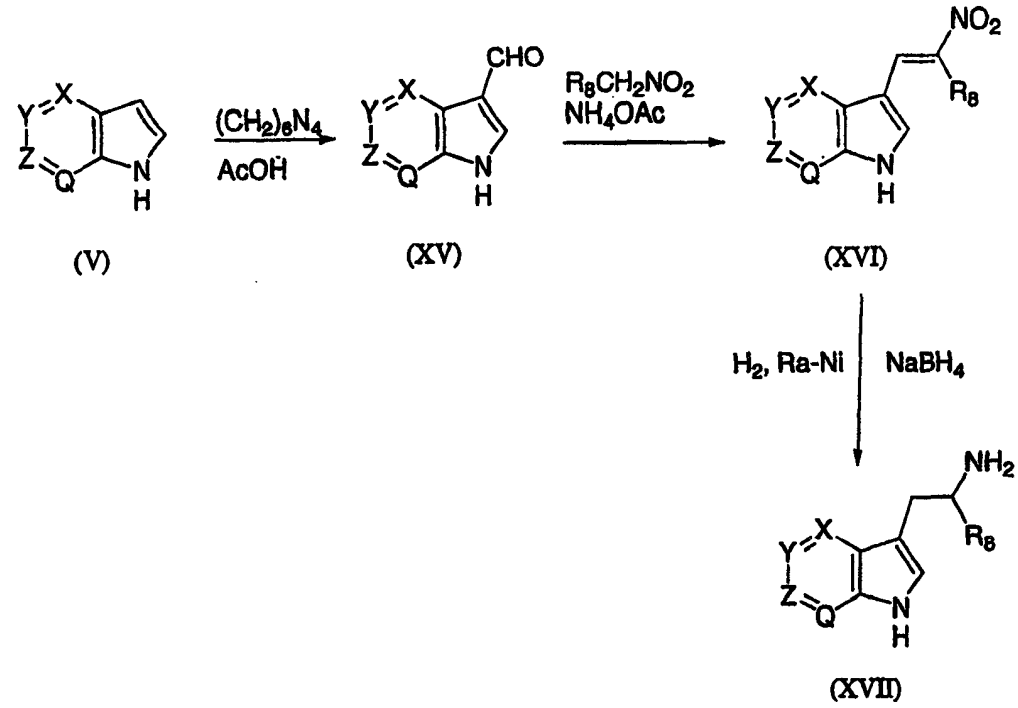
在回流的丁醇中，通过使式 V 的氮杂吲哚与二甲胺和甲醛反应，得到式 XII 氮杂 2-二甲氨甲基吲哚(azagramine)，可以获得式 XIV 的游离胺衍生物。用硫酸二甲酯使式 XII 化合物季胺化，接着与氰化钾反应，得到式 XIII 的腈。在乙醇中用 Adams 催化剂和盐酸或者在甲醇氨(methanolic ammonia)用阮内镍，可以将所述腈还原为所需的式 XI 的游离胺。该反应示于流程图 VI 中。

流程图 VI



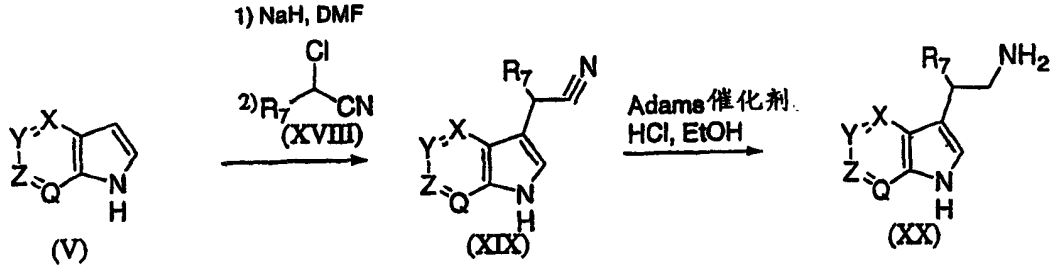
式 XVII 的分支的烷基胺可以通过使式 V 的氮杂吲哚与 Vilsmeier 试剂反应，得到式 XV 的 3-甲酰基氮杂吲哚而制备。在乙酸铵的存在下，使所述 3-甲酰基氮杂吲哚与硝基烷，$R_8CH_2NO_2$ 反应，得到式 XVI 化合物。用硼氢化钠还原式 XVI 化合物，接着用阮内镍氢化，得到所需的式 XVII 的分支的烷基胺(M-C. Viaud, A. Mamai, V. Guerin, C. Bennejean, P. Renard, P. Delagrange, B. Guardiola-Lemaitre, H. E. Howell, G. Guillaumet, *Pharm. Pharmacol. Commum.*, 1998, 4, 47)。该反应示于流程图 VII 中。

流程图 VII



分支胺也可以通过式 V 的氮杂吲哚与硼氢化钠在 DMF 中反应，接着通过加入式 XVIII 的氯代乙腈形成式 XIX 化合物来制备。然后可以如上所述，用 Adams 催化剂还原式 XIX 化合物，得到所需的式 XX 化合物。该反应示于流程图 VIII 中。

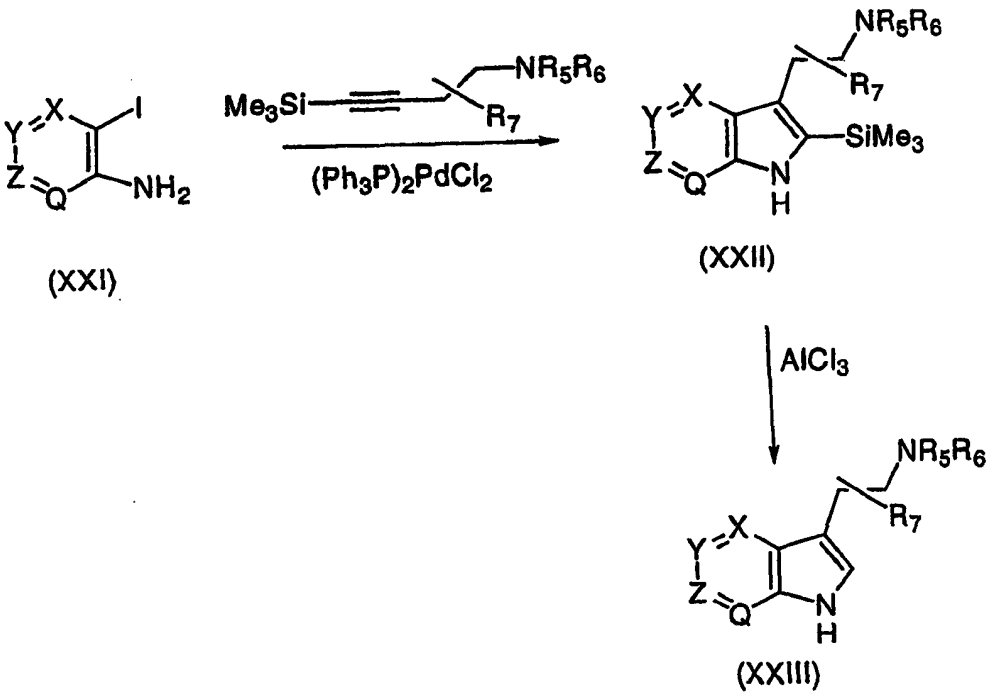
流程图 VIII



通过用钯催化所述吡啶与合适的乙炔的偶合，得到式 XXII 的氮杂吲哚，可以由式 XXI 的吲哚氨基吡啶，直接获得式 XXIII 的分支烷基胺衍生物。使式 XXII 化合物与用 $AlCl_3$ 反应，得到式 XXIII 的所需产

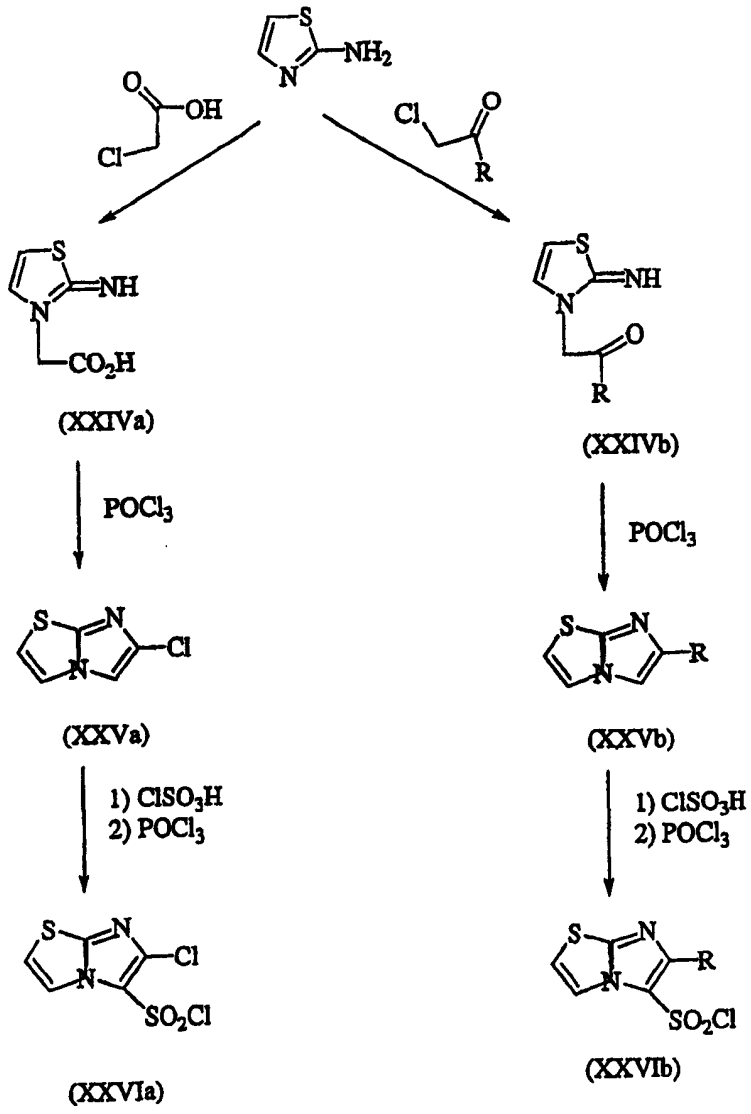
物。该反应示于流程图 IX 中。

流程图 IX



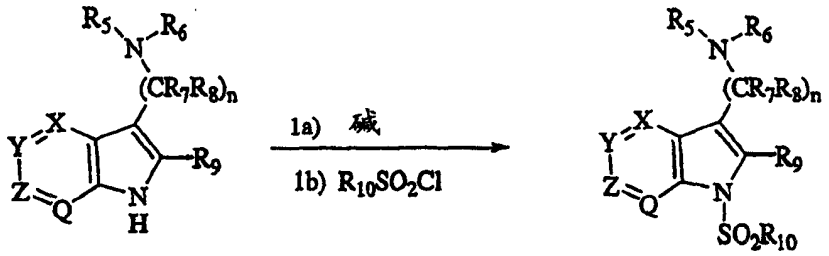
磺酰氯，$R_{10}SO_2Cl$，可商业上获得或通过常规的技术进行制备。例如，式 XXVIa 和 XXVIb 的 6-取代的-咪唑并[2,1-b] [1,3]噻唑-5-基磺酰氯可如下制备：通过使 2-氨基噻唑与氯代乙酸或适宜的氯代甲基酮反应，分别得到 2-亚氨基-4-噻唑啉-3-基乙酸(XXIVa)或 2-亚氨基-4-噻唑啉-3-基酮(XXIVb)；使 XXIVa 或 XXIVb 与 $POCl_3$ 反应，在 XXIVa 的情况下得到 6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑(XXVa)，或在 XXIVb 的情况下得到 6-取代的-咪唑并[2,1-b]噻唑 XXVb；并相继使 XXVa 和 XXVb 化合物分别与氯代磺酸和 $POCl_3$ 反应，得到所需的式 XXVIa 和 XXVIb 的磺酰氯。该反应在流程图 X 中阐述，其中 R 为一个如上所述的任选的取代基，卤素除外。

流程图 X



除了在以上流程图 I 至 X 中所说的方法外，本发明的化合物也可以根据在下面提出的实施例中所说的方法制备。

有利地，本发明提供制备其中 W 为 SO_2 而 R_5 和 R_6 不为 H 的式 I 化合物(Ib)的方法，该方法包括在碱的存在下、任选在一种溶剂中，使式 II 化合物与磺酰氯($R_{10}SO_2Cl$)反应。该方法显示于流程图 XI 中。



(II) (Ib)

适宜用于本发明方法的碱为强碱如 NaH、KOt-Bu 或任何的、能够从碱性吲哚或氮茚(benzazole)氮原子上移去质子的常规碱。

有利地，式 I 的本发明化合物可用于治疗与 5-HT6 受体有关或受其影响的中枢神经系统疾病如运动、情绪、精神病、认知、神经变性等疾病，例如早老性痴呆、帕金森氏病、注意力缺乏障碍、焦虑症、癫痫症、抑郁症、强迫症、偏头痛、睡眠紊乱、神经变性的疾病(如头部损伤或中风)、饮食紊乱(如厌食或食欲过盛)、精神分裂症、记忆丧失、与药物或烟碱滥用后的脱瘾性脑综合征有关的疾病等，或某些胃肠道疾病如肠易激惹综合征。因此，本发明向有需要的患者提供治疗与 5-HT6 受体有关或受其影响的中枢神经系统(CNS)疾病的方法，该方法包括给所述患者提供治疗有效量的如上所述的式 I 化合物。可通过口服或胃肠外给药或以任何已知的、能够有效给予治疗剂量的常用方法给需要的患者提供所述化合物。

在治疗一种具体的 CNS 疾病中所提供的治疗有效量可根据具体的治疗病症、患者的体型大小、年龄和响应模式、疾病的严重性、主治医师的诊断等而变化。通常，口服给药的每日有效量大约为 0.01 到 1,000 mg/kg，优选 0.5 到 500 mg/kg 而胃肠外给药的有效量大约为 0.1 到 100 mg/kg，优选 0.5 到 50 mg/kg。

在实践中，通过以固体或液体的形式给予所述化合物或其前体而提供本发明化合物，以纯的形式或与一种或多种常规的药用载体或赋形剂联合的形式提供本发明化合物。因此，本发明提供包含药学上可

接受的载体及有效量的如上所述的式I化合物的药用组合物。

适宜用于本发明组合物的固体载体包括一种或多种也可作为调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、助压制剂(compression aides)、粘合剂、片剂-崩解剂或包囊材料的物质。在散剂中，所述载体可为磨碎的固体，与磨碎的式I化合物混合。在片剂中，式I化合物可与具有必要的压制特性的载体以适宜的比例混合并按所需形状和大小压制。固体粉剂和片剂可含有直到99%重量的式I化合物。适宜用于所述的本发明组合物的固体载体包括磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷、低熔点的蜂蜡和离子交换树脂。

任何药学上可接受的、适宜用于制备溶液剂、悬浮剂、乳剂、糖浆剂和酏剂的液体载体可在本发明组合物中使用。式I化合物可溶解或悬浮于一种药学上可接受的液体载体中如水、一种有机溶剂、或一种药学上可接受的油或脂肪、或它们的混合物中。所述的液体组合物可含有其它适宜的药用添加剂如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘性调节剂、稳定剂、渗透调节剂等。适于口服和胃肠外给药的液体载体的实例包括水(特别是含有以上添加剂的水，如纤维素衍生物，优选羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括一元醇和多元醇如乙二醇)或它们的衍生物、或油(如分馏过的椰子油和花生油)。对于胃肠外给药，所述载体也可为一种油酯如油酸乙酯或十四烷酸异丙酯。

为无菌溶液或悬浮液的本发明组合物适宜肌内注射、腹膜内注射或皮下注射。无菌溶液也可静脉内给药。适宜口服给药的本发明组合物可为液体或固体组合物形式。

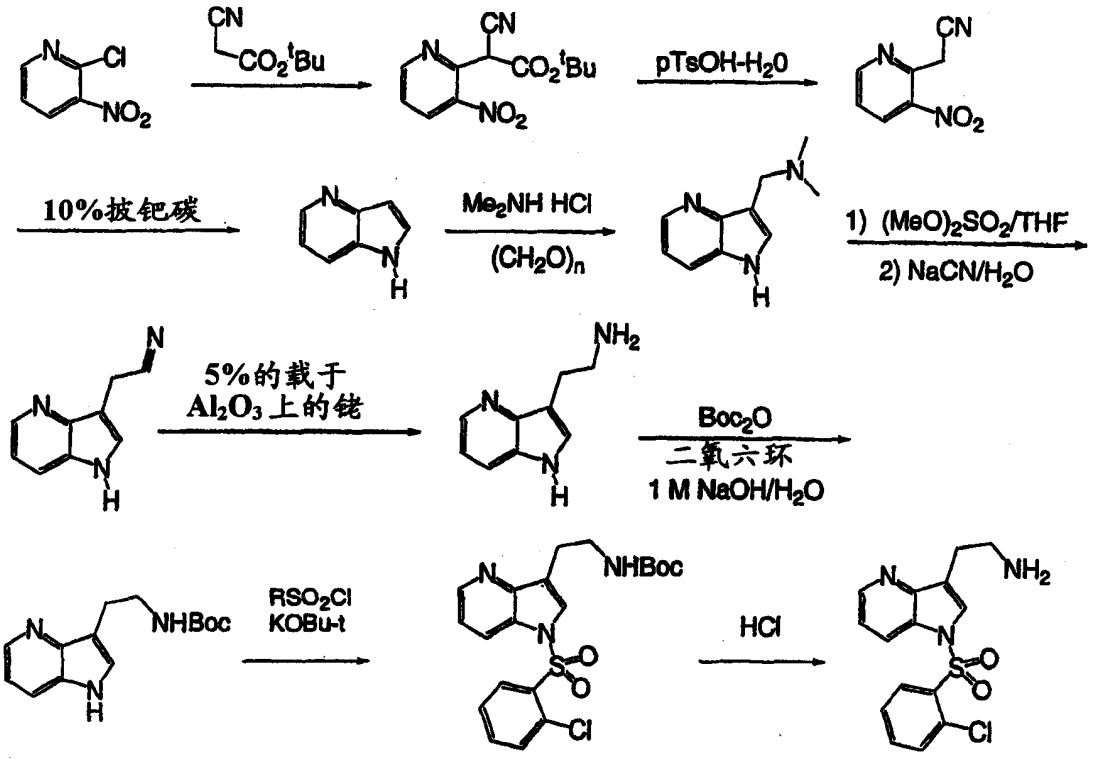
为了更清楚地理解并且为了更清楚地阐述本发明，在下面阐述具体的实施例。以下实施例仅仅是例证而不能理解为以任何方式限制本发明的范围和基本的原则。

除非另外说明，否则所有的比例为重量比。术语NMR和HPLC

分别表示核磁共振和高效液相色谱。术语 THF 和 EtOAc 分别表示四氢呋喃和乙酸乙酯。术语 TFA 和 DMF 分别表示三氟乙酸和二甲基甲酰胺。

实施例 1

2-[1-(2-氯代苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]乙胺的制备



步骤 1 和 2. (3-硝基吡啶-2-基)乙腈的制备

采用 R. B. Katz, M. Voyle, *Synthesis*, 314-316(1989)的方法，将 2-氯代-3-硝基吡啶(9.51g, 60 mmol)、碳酸钾(20.7g, 150 mmol)和氰基乙酸叔丁基酯(13.0mL, 90 mmol)在 THF 中的混合物在回流温度下加热 24 小时，冷却并真空浓缩。使残留物悬浮于 1:1 水/二氯甲烷中，用浓盐酸小心地酸化至 pH 1。分离各层，经硫酸镁干燥有机层，真空浓缩至深色油。用对-甲苯-磺酸一水合物(1.0 g)和甲苯处理该油，在回流温度

下加热 2 小时，冷却并倾析。用二氯甲烷洗涤深色的残留物。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的 CH_2Cl_2 洗液和甲苯上清液，经硫酸镁干燥，真空浓缩得到一种油性固体。用 20:80 乙酸乙酯:己烷研磨，得到标题化合物，为橙褐色固体 6.50g (66%得率), mp 106-108℃，经 NMR 和质谱分析鉴定。

步骤 3. 4-氮杂吲哚的制备

在 Parr 装置中，将(3-硝基吡啶-2-基)乙腈(4.89 g, 30.0 mmol)和 10%披钯碳(0.50g)在乙醇(100mL)和冰醋酸(6.0mL)中的混合物在 55 psi 氢气下氢化 24 小时。通过硅藻土过滤反应物，真空浓缩得到一种绿色油状物，将其用水(25mL)和碳酸氢钠(约 10 g)处理。用二氯甲烷提取得到的混合物。合并的提取物经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到的残留物经层析(硅胶,乙酸乙酯)，得到标题氮杂吲哚化合物，为粉红色固体 2.40g (68%得率), mp 126-128℃，经 NMR 和质谱分析鉴定。

步骤 4. N,N-二甲基-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲胺的制备

将 4-氮杂吲哚(0.880 g, 7.45 mmol)、二甲胺盐酸盐(0.67 g, 8.19 mmol)和低聚甲醛(0.25 g, 8.19 mmol eq.)的 1-丁醇溶液在回流温度下加热 3 小时，冷却，真空浓缩，用水和饱和碳酸氢钠水溶液处理，用 4:1 二氯甲烷:乙醇提取。经硫酸镁干燥合并的提取物，真空浓缩。得到的残留物经层析(硅胶，乙酸乙酯，接着 5:95 三乙胺:乙醇作为洗脱剂)，得到标题化合物，为褐色固体, 0. 838g (64%得率)，经 NMR 分析鉴定。

步骤 5. (1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-乙腈的制备

在氮气下，将搅拌过的二甲基-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲胺(0.828 g, 4.73 mmol)的无水 THF (20mL)溶液用 $(CH_3O)_2SO_2$ (0.49 mL)的 THF 溶液处理，在回流温度下加热 0.5 小时，在冰浴中冷却,并倾析。用乙醚洗涤树胶状残留物，用水(15 mL)和 NaCN (0.39 g, 6.2 mmol)处

理，在回流温度下加热 0.75 小时，冷却，用 4:1 二氯甲烷:乙醇提取。合并的提取物经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到的残留物经层析(硅胶，乙酸乙酯作为洗脱液)，得到标题化合物，为白色固体，0.51g (68%得率)，mp 201-202℃，经 NMR 和质谱分析鉴定。

步骤 6 和 7. [2-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯的制备

将(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-乙腈(1.03 g, 6.55 mmol)和 5%的载于氧化铝上的铑(1.03 g)在乙醇(40mL)和浓氢氧化铵(20mL)中的混合物置于 55 psi 氢气压的 Parr 震动器中。于室温下 24 小时后，通过硅藻土过滤反应物，真空浓缩。得到的残留物经层析(硅胶，1:9 浓氢氧化铵:乙醇作为洗脱剂)，得到伯胺，为白色固体，1.03g, 6.39 mmol (98%得率)。使该固体溶于二氧六环，用二-叔丁基氧基二碳酸酯(1.39 g, 7.03 mmol)和 1.0M NaOH 水溶液(7.0mL, 7.0 mmol)。于室温下 16 小时后，用水处理反应物，用二氯甲烷提取。合并的提取物经硫酸镁干燥，真空浓缩。残留物经层析(硅胶,乙酸乙酯作为洗脱液)，得到标题碳酸酯化合物，为白色固体，1.29g (77%得率)，经 NMR 分析鉴定。

步骤 8. {2-{1-[(2-氯代-苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙基}氨基甲酸叔丁基酯的制备

于室温下，将[2-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙基]碳酸叔丁基酯(26 mg, 1.1 eq.)和 2-氯代-苯磺酰氯(23 mg, 1.0 eq)的 THF 溶液用叔丁醇钾(0.12 mL, 1.0 M 的 THF 溶液, 1.2 eq)处理，于室温下搅拌 16 小时，真空浓缩。得到的残留物用于下面的步骤 9 中。

步骤 9. 2-{1-[(2-氯代苯)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙胺的制备

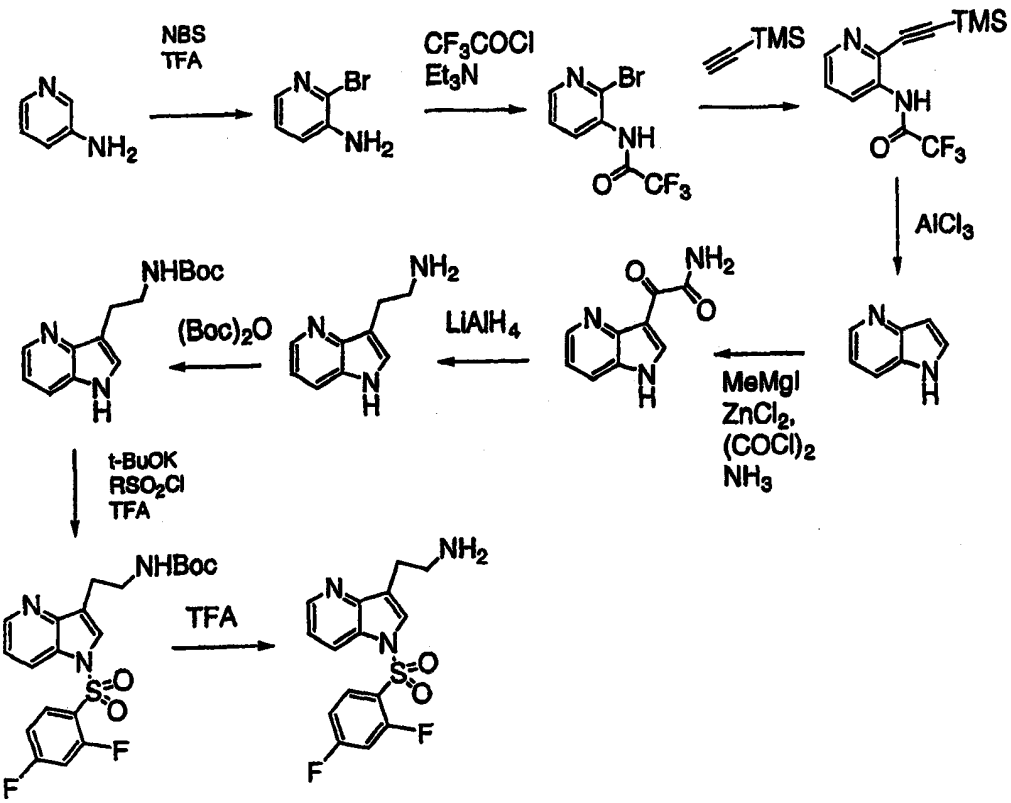
将{2-{1-[(2-氯代苯)-磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙基}氨

基甲酸叔丁基酯的 THF (1mL)和 HCl (4N 在甲醇中, 1 mL)溶液搅拌 2 小时，真空浓缩。得到的残留物经制备型反相液相层析纯化(HPLC[1])，得到标题产物，为白色固体, M+H 336; 1.94 分钟。

[1]Gilson 制备型 HPLC 条件: Gilson 制备型 HPLC 体系; YMC Pro C18, 20 mm x 50 mm ID, 5uM 柱； 2 ml 注射； 溶剂 A: 0.02% TFA/水； 溶剂 B: 0.02% TFA/乙腈； 梯度: 时间 0: 95% A; 2 分钟: 95% A; 14 分钟: 10% A; 15 分钟: 10% A, 16 分钟: 95% A; 流速 22.5 ml/分钟； 检测: 254 nm DAD。

实施例 2

2-{1-[(2,4-二氟代苯基)磺酰基]-1H-吡咯并-[3,2b]吡啶-3-基}-乙胺的制备



步骤 1. 3-氨基-2-溴代吡啶的制备

将3-氨基吡啶的TFA溶液用N-溴代-琥珀酰亚胺(NBS) (1.1 eq)小心地进行处理，搅拌8小时，真空浓缩。使残留物从己烷中重结晶，得到标题化合物。

步骤2. 2-溴代-3-三氟代乙酰氨基吡啶的制备

于0℃，将3-氨基-2-溴代吡啶的乙醚溶液用三氟乙酸酐(1.2 eq.)和碳酸钠先后处理(1.3 eq)，于室温下搅拌10小时，然后倾入水中，用EtOAc提取。合并的提取物经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到的残留物经硅胶层析纯化，得到标题化合物。

步骤3. 2,2,2-三氟-N-(2-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶-3-基)-乙酰胺的制备

在一密封管中，将2-溴代-3-三氟代乙酰氨基吡啶(1. 0eq.)、三甲基甲硅烷基乙炔(1.8 eq.)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 eq.)、CuI (0.1 eq.)和三乙胺(3.5 eq.)的混合物加热至100℃ 10小时。真空除去溶剂，使残留物分配于EtOAc和水之间。有机相经硫酸镁干燥，浓缩得到标题化合物，其无须进一步纯化而使用。

步骤4. 4-氮杂吲哚的制备

将2,2,2-三氟-N-(2-三甲基硅烷基乙炔基吡啶-3-基)乙酰胺(1.0 eq)和乙醇钠(5 eq.)在乙醇中的混合物在回流温度下加热10小时，冷却并真空浓缩。得到的残留物经制备型反相HPLC纯化，得到标题4-氮杂吲哚。

步骤5. 2-氧代-2-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酰胺的制备

于室温下，将4-氮杂吲哚(1.0 eq.)的乙醚溶液用碘化甲基镁(1.1 eq.)处理，搅拌1小时，用氯化锌(1.2 eq.)处理，再搅拌1小时，用草酰氯(10 eq.)处理，搅拌10小时，真空浓缩得到残留物。使残留物溶于乙腈和吡啶(1.6 eq.)中，用氨(2 eq.，在二氧六环中的溶液)处理，搅拌1小

时，真空浓缩。浓缩物经层析纯化[硅胶，二氯甲烷/甲醇(含有 5%氢氧化铵)作为洗脱液]，得到标题乙酰胺化合物。

步骤 6. 4-氮杂色胺

将 2-氧代-2-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酰胺(1 eq.)的乙醚溶液用氢化锂铝(4 eq.)处理，在回流温度下加热 8 小时，冷却至 0℃，通过加入 Rochelle's 盐水溶液猝灭，用二氯甲烷提取。合并提取物，经硫酸镁干燥，浓缩，得到标题胺，其直接用于下一步骤。

步骤 7. N-叔丁氧基羰基 4-氮杂色胺(Boc-4-氮杂色胺)

将 4-氮杂色胺(1.0 eq.)在 1:1 丙酮/水中的溶液用二碳酸二叔丁基酯(1.1 eq.)和碳酸钾(1.2 eq.)处理，于室温下搅拌 16 小时，浓缩除去丙酮。浓缩物用 EtOAc 提取；合并提取物，经硫酸镁干燥，真空浓缩，得到残留物。使该残留物从 EtOAc/己烷中结晶，得到标题保护的胺。

步骤 8. {2-{1-[(2,4-二氟-苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙基}氨基甲酸叔丁酯的制备

于室温下，将 Boc-4-氮杂色胺(1.1 eq.)和 2,4-二氟代苯磺酰氯(1.0 eq.)在 THF 中的混合物用固体叔丁醇钾(1.2 eq)分批处理，于室温下搅拌 16 小时，倾入饱和碳酸氢钠中用 EtOAc.提取。合并的提取物经硫酸镁干燥，真空浓缩，得到残留物。残留物经层析纯化(硅胶，EtOAc/己烷作为洗脱剂)，得到标题碳酸酯化合物。

步骤 9. 2-{1-[(2,4-二氟代苯基)-磺酰基]-1H-吡咯并-[3,2b]吡啶-3-基}乙胺的制备

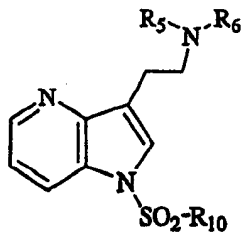
用 TFA 处理{2-{1-[(2,4-二氟-苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}乙基}-氨基甲酸叔丁基酯的二氯甲烷溶液，搅拌 2 小时，真空浓缩，得到的残留物经制备型反相 HPLC 纯化，得到标题产物。

实施例 3-34

2-[1-(取代的-磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]-乙胺衍生物

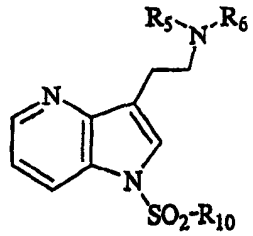
采用对实施例 1 和 2 所述基本相同的方法，并且使用实施例 2 步骤 5 中的合适的胺和实施例 1 或 2 的步骤 8 中的合适的磺酰氯，制备示于表 I 中的化合物，使用下列 HPLC 条件进行制备型反相 HPLC 纯化: HP 1100 HPLC 体系; Waters Xterra MS C18, 2 mm (i.d.) x 50 mm (长), 3.5 •m 柱, 设定于 50℃; 流速 1.0 mL/分钟; 溶剂 A: 0.02%甲酸水溶液; 溶剂 B: 0.02%甲酸的 ACN 液; 梯度: 时间 0:10% B; 2.5 分钟 90% B; 3 分钟 90% B; 样品浓度: ~2.0 mM; 注射体积: 5 uL; 检测: 220 nm, 254 nm DAD。

表 I



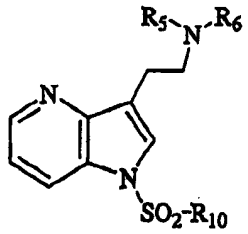
实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC Min
3	H	H	1-甲基-1H-咪唑-4-基	-	-
4	H	H	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	-	-
5	H	H	5-氯代噻吩-2-基	342	2.06
6	H	H	萘-2-基	352	2.19
7	H	H	喹啉-8-基	-	-
8	H	H	5-氯代-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基	-	-
9	H	H	苯并[1,2,5]噻二唑-4-基	-	-
10	H	H	7-氯代苯并[1,2,5]噁二唑-4-基	-	-
11	H	H	6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	382	2.37
12	H	H	5-氯代-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基	-	-
13	H	H	3-(三氟甲基)苯基	370	2.10
14	H	H	2-氯代-4-(三氟甲基)-苯基	404	2.18
15	H	H	3,4-二氟代苯基	338	1.96
16	H	H	3-氯代苯基	336	2.04

表 I (续)



实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC Min
17	H	H	3-甲氧基苯基	332	2.42
18	H	H	咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	348	2.17
19	H	H	苯基	302	2.32
20	H	H	3-氟代苯基	320	2.38
21	H	H	4-氨基苯基	318	2.16
22	H	H	3-甲基苯基	316	2.45
23	H	H	2,3-二氟代苯基	371	2.55
24	H	H	2-氟代苯基	320	2.33
25	H	H	3-溴代苯基	381	2.53
26	H	H	2,6-二氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	417	2.55
27	H	CH_3	5-氯代噻吩-2-基	-	-
28	H	CH_3	萘-2-基	-	-
29	H	CH_3	喹啉-8-基	-	-
30	H	CH_3	5-氯代-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基	-	-
31	CH_3	CH_3	苯并[1,2,5]噻二唑-4-基	-	-

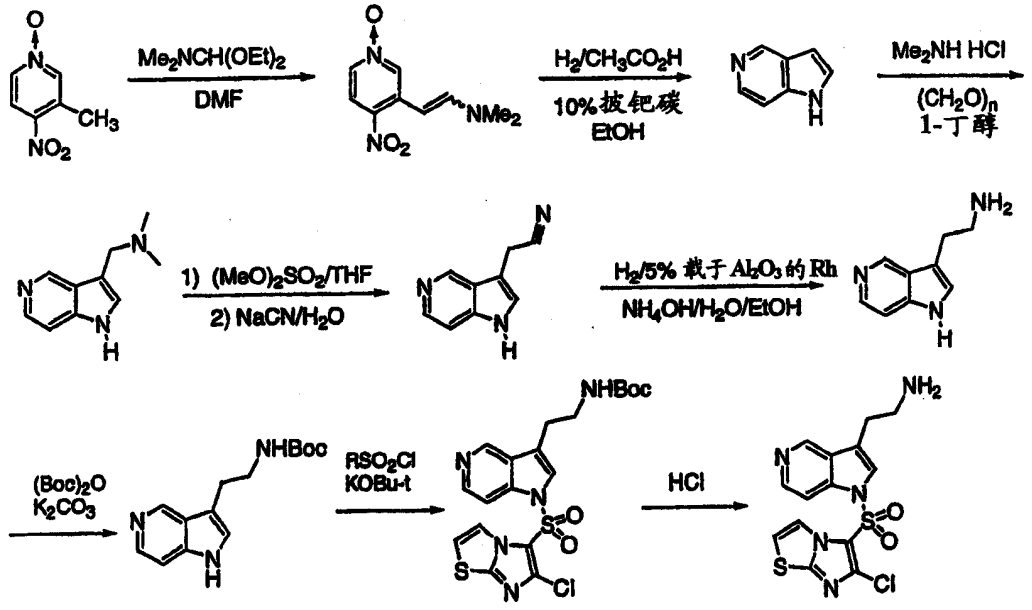
表 I (续)



实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC Min
32	CH_3	CH_3	7-氯代苯并[1,2,5]噁二唑-4-基	-	-
33	CH_3	CH_3	6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	-	-
34	CH_3	CH_3	5-氯代-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基	-	-

实施例 35

2-{[1-(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺的制备



步骤 1 和 2. 5-氮杂吲哚的制备

该化合物根据类似于 J. R. Dormoy 和 A. Heymes 在 *Tetrahedron*, 1993, 49 (14), 2885-2914 中描述的方法制备。将搅拌过的 3-甲基-4-硝基吡啶 N-氧化物(10.0 g, 65. 0 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺缩二乙醇(14. 5g, 99 mmol)DMF 的溶液置于预热浴(90℃)中 1.25 小时，冷却，过滤。用少量甲醇漂洗滤饼，风干得到紫-棕色固体, 12.1g。使一部分该固体(2.09 g, 10.0 mmol)溶于乙醇(50mL)和乙酸(2mL)中，在 Parr 震动器中，用置于 54 psi 氢气下的 10%披钯碳处理 16 小时，通过硅藻土过滤。真空浓缩滤液，浓缩物经层析(硅胶, 20:80 乙醇:EtOAc)，接着 50:50 乙醇:EtOAc 作为洗脱剂)，得到标题 5-氮杂吲哚化合物，为粉红色固体, 0.601g (51%得率)，通过与文献(Can. J. Chem., 1969, 47, 3257)比较 NMP 进行鉴定。

步骤 3. N,N-二甲基-(1H-吡咯并[3,2-c]-吡啶-3-基)甲胺的制备

将 5-氮杂吲哚(1.19 g, 10.0 mmol)、二甲胺盐酸盐(0.98g, 12.0 mmol)和低聚甲醛(0.36 g, 12.0 mmol-当量)的 1-丁醇溶液在回流温度下加热 5 小时，真空浓缩。浓缩液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释，用 4:1 的二氯甲烷:乙醇提取。合并的提取物经硫酸镁干燥，真空浓缩并过滤。风干滤饼，得到标题化合物，为黄色固体, 0.680g (39%得率)，经 NMR 分析鉴定。

步骤 4. (1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙腈的制备

采用与在上文实施例 1，步骤 5 中所述基本相同的方法，使用 N,N-二甲基-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲胺作为底物，用 1:2 的乙醇:乙酸乙酯作为层析的洗脱液，得到标题乙腈，为黄色固体 0.160g (26%得率)，经 NMR 分析鉴定。

步骤 5. 5-氮杂色胺的制备

在 Parr 震动器中，将(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙腈(0.260g, 1.66 mmol)和载于氧化铝上的 5%的铑(0.26g)在乙醇(10mL)和浓氢氧化铵(5mL)中的混合物置于 55 psi 氢气压下。于室温下 24 小时后，反应混合物通过硅藻土过滤，真空浓缩，得到标题胺，经 NMR 和质谱分析鉴定。

步骤 6. 3-[(2-叔丁氧基羰基)氨基乙基]吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸叔丁基酯(Boc-5-氮杂色胺)的制备

将 5-氮杂色胺(107 mg)的 1:1 丙酮/水溶液用二碳酸二叔丁基酯(146 mg, 1.1 eq.)和碳酸钾(184 mg, 2 eq.)处理，于室温下搅拌 16 小时，真空浓缩除去丙酮，用 EtOAc.提取。合并提取物，经硫酸镁干燥，真空浓缩得到保护的标题胺，经 HPLC 和质谱分析鉴定。

步骤 7. {2-{[1-(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙基}-氨基甲酸叔丁基酯的制备

将 Boc-5-氮杂色胺(26 mg, 1.1 eq.)和(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰氯(23 mg, 1.0 eq.)的 THF 溶液用叔丁醇钾(0.12mL, 1.0M 的 THF 溶液, 1.2 eq)处理，于室温下搅拌 16 小时，真空浓缩，得到标题化合物，经 NMR 分析鉴定。

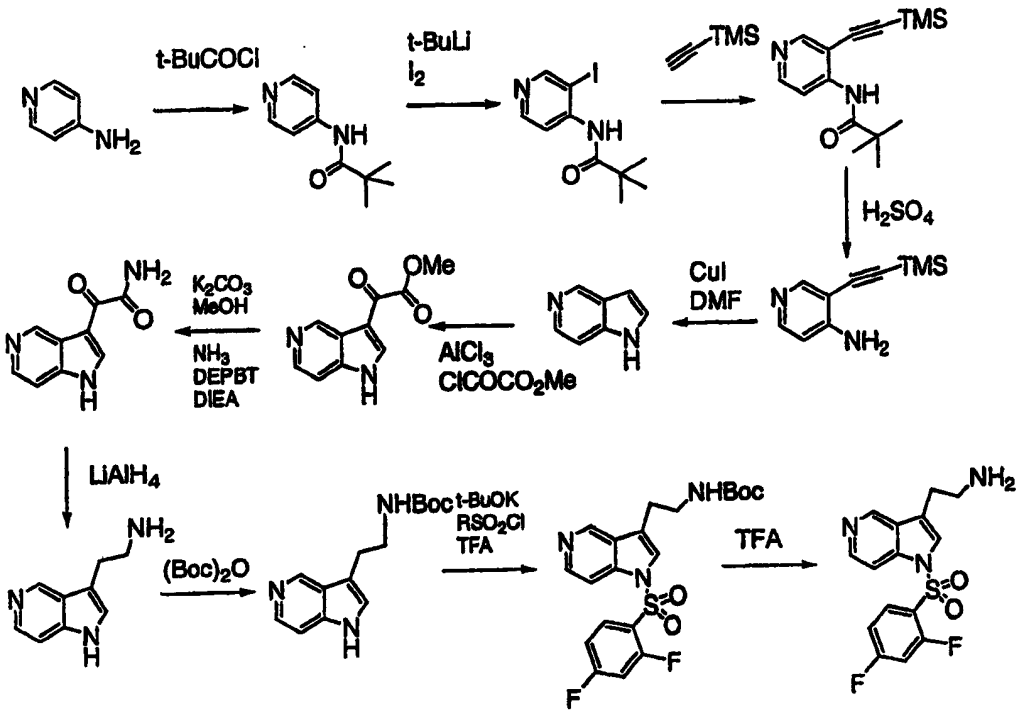
步骤 8. 2-{[1-(6-氯代-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}-乙胺的制备

搅拌下，将{2-{[1-(6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙基}-氨基甲酸叔丁基酯的 THF 溶液用 HCl (4N 在甲醇中)处理 2 小时，真空浓缩，得到的残留物经制备性反相 HPLC[1] 纯化, M+H 382, 1.93 分钟。

[1]Gilson 制备型 HPLC 条件: Gilson 制备型 HPLC 体系; YMC Pro C18, 20 mm x 50 mm ID, 5uM 柱; 2 ml 注射; 溶剂 A: 0.02% TFA/水; 溶剂 B: 0.02% TFA/乙腈; 梯度: 时间 0: 95% A; 2 分钟: 95% A; 14 分钟: 10% A; 15 分钟: 10% A, 16 分钟: 95% A; 流速 22.5 ml/分钟; 检测: 254 nm DAD。

实施例 36

2-{1-[(2,4-二氟代苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺的制备



步骤 1. 2,2-二甲基-N-吡啶-4-基-丙酰胺的制备

将新戊酰氯(1.1 eq.)的二氯甲烷溶液加入到 4-氨基吡啶(1 eq.)和三乙胺(1.2 eq.)的二氯甲烷溶液中, 于 0℃搅拌 2 小时, 用碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。得到的残留物经硅胶快速层析, 得到标题丙酰胺化合物。

步骤 2. 3-2,2-二甲基-N-(3-碘代吡啶-4-基)丙酰胺的制备

于-78℃，将 2,2-二甲基-N-吡啶-4-基-丙酰胺(1 eq.)在 THF 和 TMEDA(2.6 eq)的混合物中的悬浮液用正丁基锂(2.6 eq.)处理，温热至 -10℃ 2 小时，冷却至-78℃，用碘(2.6 eq.)的 THF 溶液处理，于-78℃搅拌 2 小时，温热至 0℃，用饱和硫代硫酸钾溶液猝灭。分离各相；有机相经硫酸镁干燥，真空浓缩得到标题碘代化合物。

步骤 3. 2,2-二甲基-N-{[(3-三甲基硅烷基)乙炔基]吡啶-4-基}丙酰胺的制备

在一密封管中，将3-2,2-二甲基-N-(3-碘代吡啶-4-基)丙酰胺(1.0 eq.)三甲基甲硅烷基乙炔(1.8 eq.)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 eq.)、CuI (0.1 eq.)和三乙胺(3.5 eq.)的混合物加热至 100℃ 10 小时。真空除去溶剂，使残留物分配于 EtOAc 和水之间。有机相经硫酸镁干燥，真空浓缩，得到标题乙炔基化合物，其无须进一步纯化而用于下面的步骤 4 中。

步骤 4. {[(3-三甲基硅烷基)乙炔基]-吡啶-4-基}胺的制备

将在上面步骤 3 中获得的混合物用 10%硫酸在回流温度下处理 15 小时，然后用 50%NaOH 溶液碱化，用乙酸乙酯提取。有机层经硫酸镁干燥并浓缩。得到的残留物经快速层析纯化(硅胶，二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂)，得到标题吡啶胺化合物。

步骤 5. 5-氮杂吲哚的制备

将{[(3-三甲基硅烷基)乙炔基]吡啶-4-基}胺的 DMF 溶液用碘化亚铜(2 eq.)在回流温度下处理 2 小时，冷却至室温，用 EtOAc 稀释，通过硅藻土过滤，真空浓缩。残留物经快速层析纯化(硅胶，EtOAc/己烷作为洗脱剂)，得到标题 5-氮杂吲哚化合物。

步骤 6. 氧代-(1H-吡咯并[3,2-c]-吡啶-3-基)乙酸甲酯的制备

将氯化铝(5 eq.)在二氯甲烷中的悬浮液用 5-氮杂吲哚(1 eq.)处理，

于室温下搅拌1小时，滴加氯代氧代乙酸甲酯(5 eq.)处理，搅拌8小时，小心地加入甲醇猝灭，真空浓缩。得到的残留物经硅胶层析纯化，得到标题乙酸酯化合物。

步骤7. 2-氧代-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酰胺的制备

将氧代-(1H-吡咯并[3,2-c]-吡啶-3-基)乙酸甲酯(1 eq.)和碳酸钾(2 eq.)在甲醇中的混合物于室温下搅拌8小时，过滤。风干滤饼，得到5-氮杂吲哚3-乙醛酸钾。将乙醛酸盐、氨(在二氧六环中的溶液(5 eq.))、3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(DEPBT) (1 eq.)和二异丙基乙胺(DIEA)在DMF中的混合物搅拌8小时，用乙酸乙酯和碳酸钠水溶液稀释。分离有机相，经硫酸镁干燥，真空浓缩，得到的残留物经硅胶纯化，用EtOAc/MeOH作为洗脱剂，得到标题化合物。

步骤8 2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙胺的制备

将2-氧代-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酰胺(1 eq.)的乙醚溶液用氢化锂铝(4 eq.)处理，回流8小时，冷却至0℃，通过加入Rochelle's盐水溶液猝灭。反应混合物用二氯甲烷提取。合并提取物经硫酸镁干燥，真空浓缩，得到标题胺产物，其可以用于下面的步骤9中。

步骤9. [2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(Boc-5-氮杂色胺)的制备

将2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙胺(1 eq.)的1:1丙酮/水溶液用二碳酸二叔丁基酯(1.1 eq.)和碳酸钾 (1.2 eq.)处理，于室温下搅拌16小时，浓缩除去丙酮，用乙酸乙酯提取。合并提取物，经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到的残留物从EtOAc/己烷中重结晶纯化，得到标题保护的氮杂色胺。

步骤10. {2-{1-[(2,4-二氟代苯基)-磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}

乙基}氨基甲酸酯的制备

于室温下，将Boc-5-氮杂色胺(1.1 eq.)和2,4-二氟代苯基磺酰氯(1.0 eq.)在 THF 中的混合物分次加入固体叔丁醇钾(1.2 eq)处理，于室温下搅拌 16 小时，倾入饱和碳酸氢钠中，用 EtOAc.提取。合并提取物，经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到的残留物经柱层析纯化(硅胶, EtOAc/己烷作为洗脱剂)，得到标题碳酸酯产物。

步骤 11. 2-{1-[(2,4-二氟代苯基)-磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙胺的制备

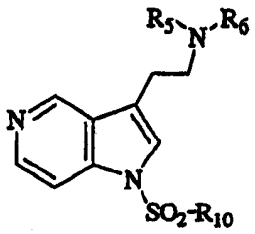
将{2-{1-[(2,4-二氟代苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基}乙基}氨基甲酸酯的二氯甲烷溶液用三氟代乙酸处理，搅拌 2 小时，真空浓缩。得到的残留物经制备型反相 HPLC 纯化，得到标题产物。

实施例 37-55

2-[1-(取代的磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基]-乙胺衍生物的制备

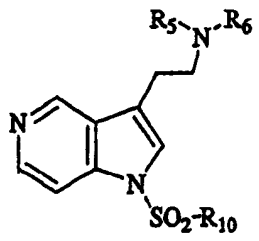
采用与实施例 35 和 36 基本相同的方法，并且使用实施例 36 步骤 7 中的合适的胺和实施例 35 步骤 7 或实施例 36 步骤 10 中的合适的磺酰氯，制备示于表 II 中的化合物，使用下列 HPLC 条件进行制备型反相 HPLC 纯化: HP 1100 HPLC 体系; Waters Xterra MS C18, 2 mm (i.d.) x 50 mm (长), 3.5 •m 柱, 设置 50℃; 流速 1.0 mL/分钟; 溶剂 A: 0.02%甲酸水溶液; 溶剂 B: 0.02%甲酸的 ACN 液; 梯度: 时间 0:10% B; 2.5 分钟 90% B; 3 分钟 90% B; 样品浓度: ~2.0 mM; 注射体积: 5 uL; 检测: 220 nm, 254 nm DAD。

表 II



实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC 分钟
37	H	H	1-甲基-1H-咪唑-4-基	-	-
38	H	H	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	-	-
39	H	H	咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	348	1.81
40	H	H	3-氟代苯基	336	2.2
41	H	H	3-氟代苯基	320	2.09
42	H	H	3-甲氧基苯基	332	2.09
43	H	H	5-氟代嘧吩-2-基	342	2.24
44	H	H	苯基	302	1.84
45	H	H	3-甲基苯基	316	2.16

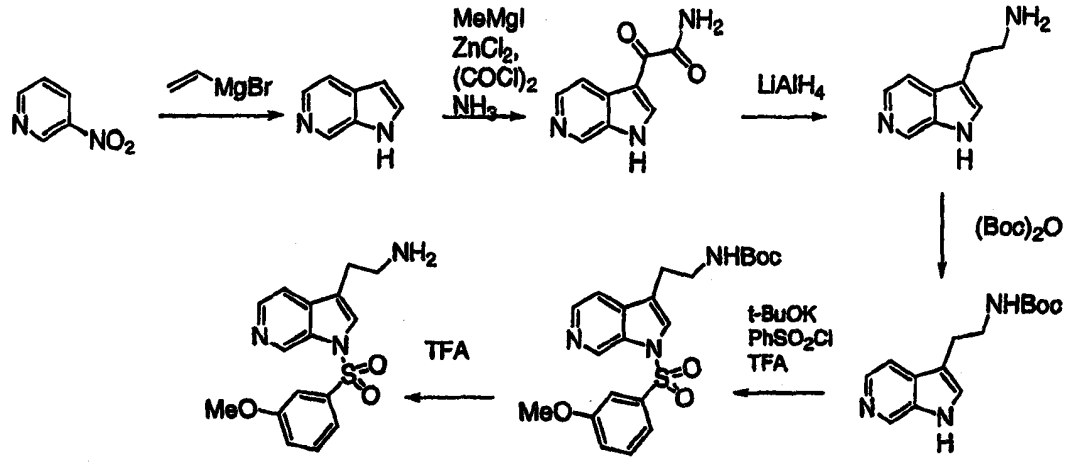
表 II(续)



实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC 分钟
46	H	H	3-(三氟甲基)苯基	370	2.36
47	H	H	2,3-二氯代苯基	370	2.06
48	H	CH_3	5-氯代噻吩-2-基	-	-
49	H	CH_3	萘-2-基	-	-
50	H	CH_3	喹啉-8-基	-	-
51	H	CH_3	5-氯代-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基	-	-
52	CH_3	CH_3	苯并[1,2,5]噻二唑-4-基	-	-
53	CH_3	CH_3	7-氯代苯并[1,2,5]噁二唑-4-基	-	-
54	CH_3	CH_3	6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	-	-
55	CH_3	CH_3	5-氯代-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基	-	-

实施例 56

2-{1-[(3-甲氧基苯基)磺酰基]-1H 吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙胺的制备



步骤 1. 6-氮杂吲哚的制备

于-78℃，用溴化乙烯基镁(3 eq)处理 3-硝基吡啶的 THF 溶液，于-20℃搅拌 8 小时，用 20%氯化铵镁猝灭。分离各相，水相用 EtOAc 提取。将有机相与合并的提取物混合在一起，经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到的残留物经经硅胶层析，得到标题 6-氮杂吲哚。

步骤 2. 2-氧代-2-(1H-吡咯并[2,3-c]-吡啶-3-基)乙酰胺的制备

于室温下用碘化甲基镁(1.1 eq.)处理 6-氮杂吲哚(1.0 eq.)的乙醚溶液，搅拌 1 小时，用氯化锌(1.2 eq)处理，再搅拌 1 小时，用草酰氯(10 eq.)处理，搅拌 10 小时，真空浓缩除去溶剂和过量草酰氯。使得到的残留物溶于 CH_3CN 和吡啶(1.6 eq.)中，用氨(2 当量的二氧六环溶液)处理，搅拌 1 小时，真空浓缩。残留物经层析纯化[硅胶，二氯甲烷/甲醇(含 5%氢氧化铵)作为洗脱液]，得到标题乙酰胺化合物。

步骤 3. 6-氮杂色胺的制备

用氢化锂铝(4 eq.)处理 2-氧代-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙酰胺(1 eq.)的乙醚溶液，在回流温度下加热 8 小时，冷却至 0℃，通过加入 Rochelle's 盐水溶液猝灭。反应混合物用二氯甲烷提取，合并的提取物经硫酸镁干燥，真空浓缩得到标题 6-氮杂色胺产物，其可直接用于

下面的步骤 4。

步骤 4. N-叔丁氧基羰基 6-氮杂色胺(Boc-6-氮杂色胺)的制备

用二碳酸二叔丁基酯(1.1 eq.)和碳酸钾(1.2 eq.)处理 6-氮杂色胺(1.0 eq.)的 1:1 丙酮/水溶液，于室温下搅拌 16 小时，真空浓缩除去丙酮，用乙酸乙酯提取。合并提取物，经硫酸镁干燥并浓缩。使浓缩物从 EtOAc/己烷中重结晶纯化，得到标题保护的胺。

步骤 5. [2-{1-(3-甲氧基苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}-乙基]碳酸叔丁基酯的制备

于室温下，将 Boc-6-氮杂色胺(1.1 eq.)和 3-甲氧基苯磺酰氯(1.0 eq.)在 THF 中的混合物用固体叔丁醇钾(1.2 eq)分次处理 于室温下搅拌 16 小时，倾入饱和碳酸氢钠，用 EtOAc.提取。合并的提取物经硫酸镁干燥，真空浓缩。用硅胶层析纯化该浓缩物，用 EtOAc/己烷作为洗脱剂，得到标题磺化化合物。

步骤 6. 2-{1-(3-甲氧基苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}乙胺的制备

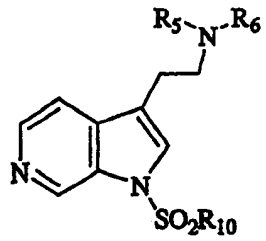
用三氟乙酸处理[2-{1-(3-甲氧基苯-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}-乙基]碳酸叔丁基酯的二氯甲烷溶液，搅拌 2 小时，真空浓缩。得到的残留物经制备型反相 HPLC 纯化，得到标题终产物。

实施例 57-67

2-[1-取代的-磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-乙胺衍生物的制备

采用与实施例 56 基本相同的方法，并且使用步骤 2 中的合适的胺和步骤 5 中的合适的磺酰氯，制备示于表 III 中的化合物，并经制备型反相 HPLC 纯化。

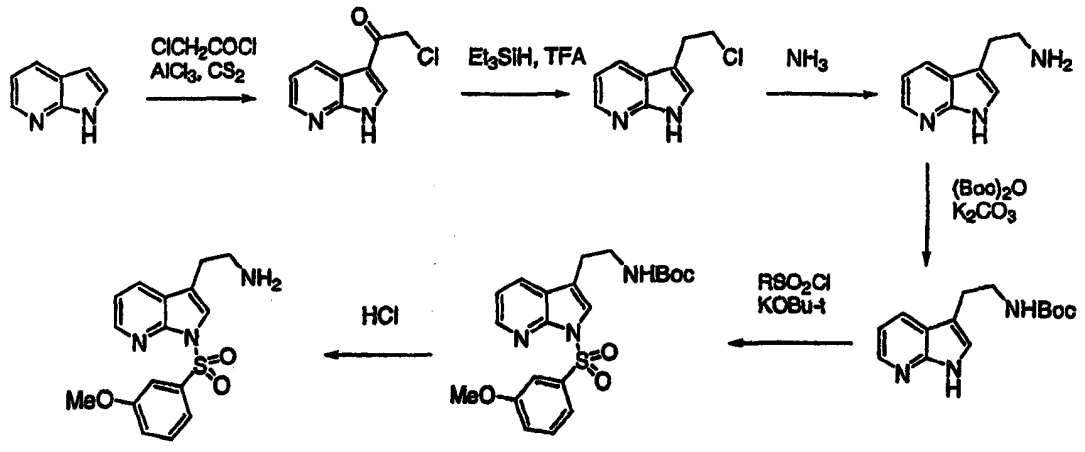
表 III



实施例号	R_5	R_6	R_{10}
57	H	H	1-甲基-1H-咪唑-4-基
58	H	H	3,5-二甲基-异噁唑-4-基
59	H	H	2,4-二氟苯基
60	H	CH_3	5-氯代噻吩-2-基
61	H	CH_3	萘-2-基
62	H	CH_3	喹啉-8-基
63	H	CH_3	5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基
64	CH_3	CH_3	苯并[1,2,5]噻二唑-4-基
65	CH_3	CH_3	7-氯代苯并[1,2,5]噁二唑-4-基
66	CH_3	CH_3	6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基
67	CH_3	CH_3	5-氯代-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基

实施例 68

2-[1-(3-甲氧基苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺的制备



步骤 1. 2-氯代-1-(1H-吡咯并[2,3-b]-吡啶-3-基)乙酮的制备

使 7-氮杂吲哚(10g)和氯代乙酰氯(7.4mL, 1.1 eq.)的混合物溶于二硫化碳中，用氯化铝(85 g, 7.5 eq.)处理，在回流温度下加热 2 小时，用氯代乙酰氯(7.4mL, 1.1 eq.)处理，继续在回流温度下加热另外 2 小时，冷却至室温，倾泻除去溶剂。将沉淀物冷却至 0℃，用冰水猝灭，用碳酸钠处理至 pH 为 9，用乙酸乙酯提取。合并提取物，经硫酸镁干燥，真空浓缩得到标题乙酮, 12.5g (75%得率)，经 HPLC 和质谱分析鉴定。

步骤 2. 3-(2-氯代乙基)-1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶的制备

于室温下，用三乙基硅烷(72mL, 7 eq.)处理 2-氯代-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙酮(12.5g)在 TFA 中的搅拌过的溶液，搅拌 16 小时，用乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸钠使至 pH 8。分离各相，有机相经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到的残留物经快速层析纯化(硅胶, 10% EtOAc 的乙醚液作为洗脱剂)得到标题吡咯并[2,3-b]吡啶化合物，经 NMR 和质谱分析鉴定。

步骤 3. 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙胺的制备

在 Fischer-Porter 密封压力瓶中，将 3-(2-氯代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(4.0g)和碘化钠(3.2 g, 0.95 eq.)在溶液氨的甲醇(7N, 20mL)溶液中

的混合物加热至 60℃ 48 小时。冷却所述瓶，小心地打开瓶，真空除去溶剂。使得到的残留物从 THF 中重结晶，得到标题乙胺化合物，为褐色固体, 4.8g, 经 HPLC 和质谱分析鉴定。

步骤 4. N-叔丁氧基羰基 7-氮杂色胺的制备

将 7-氮杂色胺(3.6g)的 1:1 丙酮/水溶液用二碳酸二叔丁基酯(5.4 g, 1.1 eq.)和碳酸钾(9.3 g, 2 eq.)处理，于室温下搅拌 16 小时，浓缩除去丙酮，用乙酸乙酯提取。合并提取物，经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到的残留物经快速层析纯化(硅胶, 30% EtOAc 的乙醚液作为洗脱剂)得到标题保护的-7-氮杂色胺, 2.0 g, 经 LPLC 和质谱分析鉴定。

步骤 5. {2-{[1-(3-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}氨基甲酸叔丁基酯的制备

用叔丁醇钾(1.0M THF 溶液, 1.2 eq, 0.24mL)处理 N-叔丁氧基羰基-7-氮杂色胺(52.2 mg, 1.1 eq.)和 3-甲氧基苯磺酰氯(51 mg, 1.1 eq.)的 THF 溶液，于室温下搅拌 16 小时，真空浓缩。得到的残留物用于下面的步骤 6 中。

步骤 6. 2-{1-(3-甲氧基苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}-乙胺的制备

用在甲醇中的 4N HCl 处理{2-{[1-(3-甲氧基苯)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}乙基}氨基甲酸叔丁基酯的 THF 溶液，搅拌 2 小时，真空浓缩。得到的残留物经制备性反相 HPLC[1] 纯化, M+H 332, 2.17 分钟。

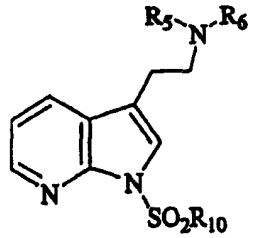
[1]HPLC 条件与表 I 中所用的条件相同。

实施例 69-158

2-[1-取代的-磺酰基)-1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶-3-基]乙胺衍生物的制备

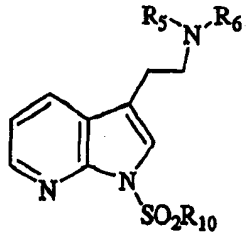
采用与实施例 68 中所述基本相同的方法，并且使用步骤 3 中合适的胺和步骤 5 中的合适的磺酰氯，制备示于表 IV 中的化合物，采用对表 1 所述的相同的 HPLC 条件进行制备型反相 HPLC 纯化。

表 IV



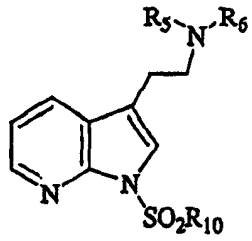
实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC 分钟
-				-	-
69	H	H	1-甲基-1H-咪唑-4-基	-	-
70	H	H	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	321	1.69
71	H	H	2,4-二氟代苯基	338	1.66
72	H	CH_3	5-氯代噻吩-2-基	-	-
73	H	CH_3	萘-2-基	-	-

表 IV(续)



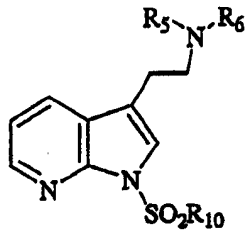
实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC 分钟
				-	-
74	H	CH_3	喹啉-8-基	-	-
75	H	CH_3	5-氯代-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基	-	-
76	CH_3	CH_3	76 CH_3 CH_3 苯并[1,2,5]噻二唑-4-基	-	-
77	CH_3	CH_3	7-氯代苯并[1,2,5]噁二唑-4-基	-	-
78	CH_3	CH_3	6-氯代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	-	-
79	CH_3	CH_3	5-氯代-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基	-	-
80	H	H	苯基	302	1.74
81	H	H	苄基	316	1.91
82	H	H	2-萘基	352	2.41
83	H	H	4-氨基苯基	317	1.58
84	H	H	4-甲氧基苯基	332	2.15
85	H	H	3,4-二甲氧基苯基	362	2.05
86	H	H	4-(三氟甲氧基)苯基	386	2.54
87	H	H	2-氰基苯基	327	2.06
88	H	H	4-氰基苯基	327	2.05
89	H	H	2-(三氟甲氧基)苯基	370	2.36

表 IV (续)



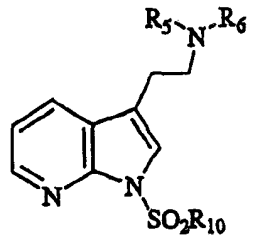
实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC 分钟
				-	-
90	H	H	3-(三氟甲基)苯基	370	2.46
91	H	H	4-叔丁基苯基	358	2.79
92	H	H	3,5-双-(三氟甲基)-苯基	438	2.78
93	H	H	4-异丙基苯基	344	2.63
94	CH_3	CH_3	苯基	330	2.56
95	CH_3	CH_3	苄基	344	2.53
96	CH_3	CH_3	2-萘基	380	3.19
97	CH_3	CH_3	3-甲氧基苯基	360	2.67
98	CH_3	CH_3	4-甲氧基苯基	360	2.63
99	CH_3	CH_3	3,4-二甲氧基苯基	390	1.52
100	CH_3	CH_3	4-(三氟代甲氧基)苯基	414	3.03
101	CH_3	CH_3	2-氰基苯基	355	2.45
102	CH_3	CH_3	4-氰基苯基	355	2.45
103	CH_3	CH_3	2-(三氟甲基)苯基	398	2.82
104	CH_3	CH_3	3-(三氟甲基)苯基	398	2.98
105	CH_3	CH_3	4-叔丁基苯基	387	1.96
106	CH_3	CH_3	3,5-双-(三氟甲基)-苯基	366	2.45
107	H	H	4-(三氟甲基)苯基	370	1.83
108	H	H	2,5-二甲基苯基	330	1.84

表 IV(续)



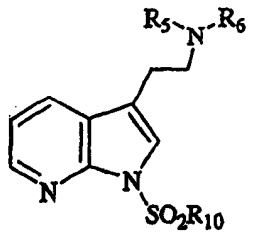
实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC 分钟
				-	-
109	H	H	3-氯代-4-氟代苯基	354	1.87
110	H	H	2-氯代-4-氟代苯基	354	1.78
111	H	H	3-氯代-4-甲基苯基	350	1.93
112	H	H	3-氟-6-甲基苯基	334	1.81
113	H	H	3-氯代-6-甲氧基苯基	366	1.81
114	H	H	4-氯代-2,5-二甲基-苯基	364	2.09
115	H	H	2-氟代苯基	320	1.6
116	H	H	3-氟代苯基	320	1.67
117	H	H	4-氟代苯基	320	1.66
118	H	H	3,4-二氟代苯基	338	1.75
119	H	H	2,3,4-三氟代苯基	356	1.75
120	H	H	2-氯代苯基	336	1.69
121	H	H	3-氯代苯基	336	1.8
122	H	H	4-氯代苯基	336	1.82
123	H	H	2,3-二氯代苯基	371	1.88
124	H	H	2,5-二氯代苯基	371	1.92
125	H	H	3,4-二氯代苯基	371	2.02
126	H	H	3,5-二氯代苯基	371	2.01
127	H	H	2,4,5-三氯代苯基	405	2.14

表 IV (续)



实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC 分钟
				-	-
128	H	H	2,4,6-三氯代苯基	405	2.1
129	H	H	5-氯代-噻吩-2-基	342	1.79
130	H	H	5-溴代-噻吩-2-基	387	1.83
131	H	H	4,5-二氯代噻吩-2-基	376	2.01
132	H	H	2,5-二氯代噻吩-3-基	376	1.93
133	H	H	4,5-二溴代噻吩-2-基	466	2.05
134	H	H	3-溴代-5-氯代噻吩-2-基	420	1.96
135	H	H	4-溴代-5-氯代噻吩-2-基	420	2.04
136	H	H	3-溴-2,5-二氯代噻吩-4-基	456	2.11
137	H	H	2-氯代咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基	376	1.74
138	H	H	2-乙酰基氨基-4-甲基噻唑-5-基	380	1.53
139	H	H	1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基	320	1.29
140	H	H	5-氯代-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基	354	1.61
141	H	H	苯并[1,2,5]噁二唑-4-基	344	1.61

表 IV (续)



实施例号	R_5	R_6	R_{10}	M+H	HPLC 分钟
				-	-
142	H	H	苯并[l,2,5]噻二唑-4-基	360	1.61
143	CH_3	CH_3	4-(三氟甲基)苯基	398	2.09
144	CH_3	CH_3	2-氟代-4-氟代苯基	382	1.96
145	CH_3	CH_3	3-氟代-6-甲氧基苯基	394	2.01
146	CH_3	CH_3	4-氟代-2,5-二甲基-苯基	392	2.32
147	CH_3	CH_3	2-氟代苯基	348	1.77
148	CH_3	CH_3	3-氟代苯基	348	1.87
149	CH_3	CH_3	3,4-二氟代苯基	366	1.95
150	CH_3	CH_3	2,3,4-三氟代苯基	384	1.95
151	CH_3	CH_3	5-氟代噻吩-2-基	370	2
152	CH_3	CH_3	2,5-二氟代噻吩-3-基	405	2.16
153	CH_3	CH_3	2-氟代-咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基	404	1.96
154	H	H	6-氟代咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	382	2.32
155	H	H	咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	348	2.10
156	H	H	3-甲基苯基	316	2.36
157	H	H	3-溴代苯基	381	2.48
158	H	H	2,6-二氟代咪唑并-[2,1-b]-噻唑-5-基	417	2.61

实施例 159

试验化合物的 5-HT6 结合亲和力的比较性评估

用以下方法评估试验化合物对 5-羟色胺 5-HT6 受体的亲和力。以低速(1000 x g)收集和离心表达人体克隆 5-HT6 受体的培养出的 Hela 细胞 10 分钟以便移去培养媒介。将收集的细胞悬浮于一半体积的新制生理性磷酸盐缓冲的盐水溶液中并以同样的速度再次离心。重复该操作。然后在 10 体积的 50 mM Tris.HCl (pH 7.4)和 0.5 mM EDTA 中均化所收集的细胞。以 40000 x g 离心该均化物 30 分钟并收集沉淀。将获得的沉淀再悬浮于 10 体积的 Tris.HCl 缓冲液中并以同样的速度离心。将最终的沉淀悬浮于少量的 Tris.HCl 缓冲液中并在 10-25 μl 体积的等份试样中测定组织蛋白量。按照 Lowry 等在 J. Biol. Chem., 193: 265 (1951)中所述的方法，在蛋白质的测定中用 Bovine Serum Albumin (牛血清白蛋白)作为标准。调节悬浮细胞膜的体积以便使组织蛋白浓度为 1.0 mg/ml 悬浮液。将制备的膜悬浮液(浓缩 10 倍)等份为 1.0 ml 体积并在结合实验使用前储存于-70℃。

在 96 孔微量滴定板中、以 200 μl 的总体积进行结合实验。向每一孔中加入以下混合物：80.0 μl 在 50 mM Tris.HCl 缓冲液 (pH 7.4)中含有 10.0 mM $MgCl_2$ 和 0.5 mM EDTA 的培养缓冲媒介和 20 μl [^{3}H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, 可从 Amersham Life Science 获得)，3.0 nM。根据增加[^{3}H]LSD 浓度的饱和结合测定，在人 5-羟色胺 5-HT6 受体中[^{3}H]LSD 的解离常数 K_D 为 2.9 nM。通过最后添加 100.0 μl 的组织悬浮液开始反应。在 10.0 μM methiothepin 的存在下测量非特异性结合。加入试验化合物 20.0 μl 体积。

在室温下，黑暗中进行反应 120 分钟，此时在 96 孔单滤器上用 Packard Filtermate® 196 Harvester 过滤结合的配体-受体络合物。使在滤器盘上拦截的结合络合物风干并在添加 40.0 μl Microscint®-20 闪烁体到每个浅孔中后，在装备了六个光电倍增管检测器的 Packard TopCount®中测量放射活性。将单滤器平板加热-密封并在具有 31.0%

氘功效的 Packard TopCount®中计数，

根据总的结合的放射活性减去在 10.0 μM 未标记的 methiothepin 的存在下结合的量定义对 5-HT6 受体的特异性结合。在各种浓度试验化合物的存在下的结合表示为在缺乏试验化合物的情况下的特异性结合的百分率。根据 log %结合对试验化合物的 log 浓度将结果绘图。用计算机辅助程序 Prism®对数据点的非线性回归分析得到试验化合物的具有 95%置信界限的 IC_{50} 和 K_i 值。绘制数据点的线性回归线，从该图可确定 IC_{50} 值并且按以下公式确定 K_i 值:

$$K_i = IC_{50} /(1 + L/K_D)$$

其中 L 为使用的放射性配体的浓度，而 K_D 为对该受体而言配体的分离常数，两者皆用 nM 表示。

使用该分析确定以下 Ki 值并与通过已知的代表性的化合物获得的那些值相比较，证实结合该 5-HT6 受体。数据显示于下表 V 中。

表 V

试验化合物 (实施例号)	5-HT6 结合 Ki (nM)
1	5.0
5	2.0
11	0.8
13	5.0
14	15.0
15	16.0
16	1.6
17	2.9
18	1.6

试验化合物 (实施例号)	5-HT6 结合 Ki (nM)
19	4.5
20	3.3
21	0.6
22	2.4
23	2.1
24	5.3
25	3.5
26	7.3
35	15.7
39	47.0
40	110.3
41	170.3
42	198.0
43	47.5
44	164.3
45	151.7
46	173.0
47	32.7
68	33.3
71	113.3
80	43.0
82	12.0
83	2.4
84	74.6
85	106.0
87	79.0
89	38.3
90	21.0

试验化合物 (实施例号)	5-HT6 结合 Ki (nM)
91	114.3
93	39.3
94	40.0
96	19.6
97	24.6
99	76.6
103	38.0
104	29.3
105	60.3
108	23.7
109	61.3
110	38.3
111	3.6
112	38.7
113	185.7
114	17.7
115	39.3
116	13.4
118	89.3
120	27.0
121	6.0
122	50.0
123	2.5
124	72.7
125	20.3
126	16.3
127	106.3
128	24.0

试验化合物(实施例号)	5-HT6 结合 Ki (nM)
129	11.7
130	8.5
131	19.7
132	52.0
133	10.7
134	29.0
135	16.3
136	40.0
137	25.0
141	42.3
142	69.7
144	56.3
146	31.7
147	47.3
148	28.0
151	13.0
152	53.7
153	57.3
154	7.4
157	5.6
158	90.7

比较实施例	5-HT6 结合 Ki (nM)
氯氮平	6.0
洛少平	41.4
澳隐亭	23.0
Methiothepin	8.3
米安色林	44.2
奥氮平	19.5

从以上列出的结果可以观察到本发明化合物对5-HT6受体具有高程度的亲和力。