

發明專利說明書 200524926

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93116612

※ 申請日期：93.6.10

※IPC 分類：A61K 31/437, 31/519

一、發明名稱：(中文/英文)

3-(胍基羰基)雜環衍生物，製備方法及此方法之中間物，其等作為藥物之用途，以及包括其等之醫藥組成物

3-(GUANIDINOCARBONYL)HETEROCYCLE DERIVATIVES,
PREPARATION PROCESS AND INTERMEDIATES OF THIS
PROCESS, THEIR USE AS MEDICAMENTS, AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS INCLUDING THEM**二、申請人：**(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德國阿凡提斯藥品德意志有限公司

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 吉瑪斯/DR. JACOBI, MARKUS

2. 費漢根/DR. FISCHER, HANS-JÜRGEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城伯洛格街 50 號

BruningstraBe 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國/Germany

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 卡傑/CARRY, JEAN-CHRISTOPHE

2. 杜吉斯/DOERFLINGER, GILLES

3. 蓋艾利/GENEVOIS-BORELLA, ARIELLE
4. 伊麥克/EVERS, MICHEL
5. 布艾倫/LE BRUN, ALAIN
6. 馬保羅/MARTIN, JEAN-PAUL
7. 戴巴卡/DESMAZEAU, PASCAL
8. 米舍吉/MIGNANI, SERGE
9. 克漢斯/KLEEMANN, HEINZ-WERNER

國 籍：(中文/英文)

- 1.-3.、5.-8. 法國/France
4. 比利時/Belgium
9. 德國/Germany

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

法國 FR; 西元 2003 年 6 月 12 日; 0307080

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

3. 蓋艾利/GENEVOIS-BORELLA, ARIELLE
4. 伊麥克/EVERS, MICHEL
5. 布艾倫/LE BRUN, ALAIN
6. 馬保羅/MARTIN, JEAN-PAUL
7. 戴巴卡/DESMAZEAU, PASCAL
8. 米舍吉/MIGNANI, SERGE
9. 克漢斯/KLEEMANN, HEINZ-WERNER

國 籍：(中文/英文)

- 1.-3.、5.-8. 法國/France
4. 比利時/Belgium
9. 德國/Germany

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

法國 FR; 西元 2003 年 6 月 12 日; 0307080

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

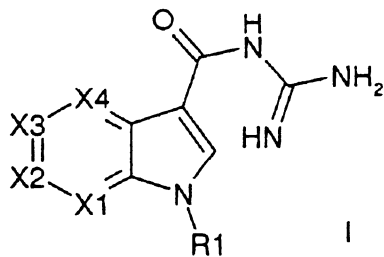
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關一種新穎之式 I 化合物



及其醫藥上可接受之鹽類。本發明化合物因心臟保護功能而適於作為例如抗心律不整藥物，用於梗塞預防及梗塞治療，及用於治療心絞痛。亦可以預防方式來抑制與因局部缺血所致之損傷的發展有關之病理過程，尤其是因局部缺血所致之心律不整及心力衰竭的觸發。

【先前技術】

【發明內容】

本發明有關一種式 I 之化合物，其中

X1、X2、X3 及 X4

個別係為氮原子或 CR₂ 基團，其中 X1、X2、X3 及 X4 中至少一個且最多兩個係為氮原子；

R₂ 係為氫、F、Cl、Br、I、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之 SO₂ 烷基、NR_aR_b、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、

具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之羥基烷基或各個烷基個別具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之二烷胺基烷基；

R1 係為芳基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、含有具 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基的芳基烷基、含有具 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基的雜芳基烷基或雜芳基，

其中芳基或雜芳基可經一或多個選自由下列基團所組成之群的取代基所取代：具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基胺基、NRaRb、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基胺基、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、S(O)_nR3、CO₂H、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧羰基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基、CONH₂、CONRaRb、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基磺醯胺基、氟基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2 或 3 個碳原子之多氟烷氧基及 SO₃H；

n 係為 0、1 或 2；

Ra 及 Rb

個別係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或

Ra 及 Rb

與其所鍵結之氮原子一起形成可視情況包括另一選自 O、S 或 N 之雜原子的 5-或 6-員雜環；

R3 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具

有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基胺基或 NH_2 ；及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及其混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

較佳式 I 化合物係其中：

X1、X2、X3 及 X4

個別係為氮原子或 CR_2 基團，其中 X1、X2、X3 及 X4 中恰有一個係為氮原子；

R2 係為氫；

R1 係為芳基或雜芳基，

所有基團皆可經一或多個選自由下列基團所組成之群的取代基所取代：具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 NH_2 、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基胺基、 NRaRb 、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基胺基、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、 $\text{S(O)}_n\text{R}_3$ 、 CO_2H 、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧羰基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基、 CONH_2 、 CONRaRb 、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基磺醯胺基、氰基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2 或 3 個碳原子之多氟烷氧基及 SO_3H ；

n 係為 0、1 或 2；

Ra 及 Rb

個別係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或

Ra 及 Rb

與其所鍵結之氮原子一起形成可視情況包括另一選

自 O、S 或 N 之雜原子的 5-或 6-員雜環；

R3 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基胺基或 NH_2 ；及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及其混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

更佳之式 I 化合物係其中：

X1、X2、X3 及 X4

個別係為氮原子或 CR_2 基團，其中 X1、X2、X3 及 X4 中恰有一個係為氮原子；

R2 係為氫；

R1 係為芳基或雜芳基，其係選自下列基團之群：吡啶、嘧啶、吡嗪、噻唑、咪唑、喹啉、異喹啉、噌啉、喹唑啉、茶啶、喹喏啉、苯并噻唑、苯并咪唑、吲哚、7-氮雜吲哚及吡咯并[2,3-d]嘧啶，

所有基團皆可經一或多個選自由下列基團所組成之群的取代基所取代：具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 NH_2 、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基胺基、 NRaRb 、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基胺基、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、 $\text{S(O)}_n\text{R}_3$ 、 CO_2H 、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧羰基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基、 CONH_2 、 CONRaRb 、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基磺醯胺基、氰基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2 或 3 個碳原子之多氟烷氧基及 SO_3H ；

n 係為 0、1 或 2；

Ra 及 Rb

個別係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基
或

Ra 及 Rb

與其所鍵結之氮原子一起形成可視情況包括另一選
自 O、S 或 N 之雜原子的 5-或 6-員雜環；

R3 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具
有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基胺基或 NH_2 ；
及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及其混合
物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

特佳之式 I 化合物係其中：

X1、X2、X3 及 X4

個別係為氮原子或 CR_2 基團，其中 X1、X2、X3 及 X4
中恰有一個係為氮原子；

R2 係為氮；

R1 係為苯基或雜芳基，其係選自下列基團之群：吡啶、
嘧啶、吡嗪、噻唑、咪唑、喹啉、異喹啉、噌啉、
喹唑啉、茶啶、喹喏啉、苯并噻唑、苯并咪唑、吲
哚、7-氮雜吲哚及吡咯并[2,3-d]嘧啶，

所有基團皆可經一或多個選自由下列基團所組成
之群的取代基所取代：具有 1、2、3、4、5 或 6
個碳原子之烷基、 NH_2 、 NRaRb 、羥基及 $\text{S(O)}_n\text{R}_3$ ；

n 係為 2；

Ra 及 Rb

個別係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基；
R3 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基；
及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及其混合
物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

於一具體實例中，式 I 化合物係如前定義，且 X1、

X2、X3 及 X4 係個別表示氮原子或 CR₂ 基團，其中 X1、X2、X3 及 X4 中恰有一個係為氮，而以 X1 係為 N 且 X2、X3 及 X4 係為 CH 為佳。

另一具體實例中，式 I 化合物係如前定義，且 R₂ 係個別表示氫、氯、溴、甲基或乙基，以氫為佳。

另一具體實例中，式 I 化合物係如前定義，且 R₁ 係表示芳基，較佳為苯基；或雜芳基，較佳為吡啶、嘧啶、吡嗪、噻唑、咪唑、喹啉、異喹啉、噌啉、喹唑啉、茶啶、喹喏啉、苯并噻唑、苯并咪唑、吲哚、7-氮雜吲哚或吡咯并[2,3-d]嘧啶。芳基及雜芳基可經一或多個選自由下列基團組成之群的取代基所取代：具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基胺基、NR_aR_b、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基胺基、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、S(O)_nR₃、CO₂H、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧羰基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基、CONH₂、CONR_aR_b、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基磺醯胺基、氰基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2 或 3 個碳原子之多氟烷氧基及 SO₃H，較佳為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、NR_aR_b、羥基及 S(O)_nR₃，更佳為甲基、N(CH₃)₂、羥基及 SO₂CH₃。

另一具體實例中，式 I 化合物係如前定義，且 n 係表示 2。

另一具體實例中，式 I 化合物係如前定義，且 R₃ 係表示具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基，較佳為甲基或乙基，更佳為甲基。

另一具體實例中，式 I 化合物係如前定義，且 Ra 及 Rb 係個別表示具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基，較佳係 Ra 及 Rb 中之一係表示甲基或乙基，且更佳為甲基。

特佳式 I 化合物之特徵係選自由下列化合物組成之群：

N-[1-喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，
 N-[1-喹啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，
 N-[1-喹啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，
 N-[1-喹啉-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，
 N-[1-喹啉-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，
 N-[1-(異喹啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(噌啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(喹唑啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(喹唑啉-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(2-甲基喹唑啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(1,5-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(1,6-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(1,7-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(1,8-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(2-氨基-1,8-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(喹啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(吡嗪-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(苯并噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(苯并咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(吡啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(1-(甲基磺酰基)吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(7-氮杂吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]脒，

N-[1-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(噻唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]
胍，

N-[1-(咪唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]
胍，

N-[1-(咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]
胍，

N-[1-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
-3-羧基]胍，

N-[1-(2-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
-3-羧基]胍，

N-[1-(2-羧基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
羧基]胍，

N-[1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-
羧基]胍，

N-[1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]
胍，

N-[1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]
胍，

N-[1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]
胍，

N-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]
胍，

N-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]
胍，

N-[1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
-3-羧基]胍，

N-[1-(3-(二甲基胺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
-3-羧基]胍，

N-[1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(2-羥基-喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

更佳之式 I 化合物的特徵為其係選自由下列化合物所組成之群：

N-[1-(2-羥基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(3-(二甲基胺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，

N-[1-(2-羥基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

羰基]脲

及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

若本發明化合物含有一或多個不對稱中心，則此等中心可個別具有 S 及 R 構型。該等化合物可為異構物、非鏡像異構物、消旋異構物或其任何比例之混合物的形式。

本發明涵蓋式 I 化合物之所有互變異構形式。

烷基可為直鏈或分支鏈。此亦適用於其帶有取代基或作為其基團之取代基的情況，例如在烷基胺基、烷基羰基胺基、烷氧基、烷氧羰基、烷基羰基、多氟烷基或多氟烷氧基。烷基之實例有甲基、乙基、正丙基、異丙基(=1-甲基乙基)、正丁基、異丁基(=2-甲基丙基)、第二丁基(1-甲基丙基)、第三丁基(=1,1-二甲基乙基)戊基或己基。較佳烷基有甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基及異丁基。烷基中之一或多個(例如 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個)氫原子可由氟原子置換，以形成含有具 1、2、3 或 4 碳原子之烷基的多氟烷基。該等基團之實例有二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基及 4,4,4-三氟丁基。多氟烷氧基係為經 1、2、3、4、5、6 或 7 個氟原子所取代而具有 1 至 3 個碳之烷氧基，尤其是三氟甲氧基。烷氧基包括 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子，且可為直鏈或分支鏈；較佳烷氧基係為甲氧基。

環烷基之實例有環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。經取代之環烷基可在任何位置經取代。

該等芳基係選自苯基、萘基及茚基。該等芳基可藉所有位置連接。經取代之芳基可在任何位置經一或多個(例如一、二或三個)相同或相異之取代基所取代，該等

取代基係選自由下列基團所組成之群：具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基胺基、NRaRb、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基胺基、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、S(O)_nR₃、CO₂H、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧羰基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基、CONH₂、CONRaRb、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基磺醯胺基、氟基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2 或 3 個碳原子之多氟烷氧基及 SO₃H，較佳係經選自由具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、NH₂、NRaRb、羥基及 SO₂R₃ 所組成之群的取代基所取代，更佳係經甲基、NH₂、N(甲基)₂、羥基及 SO₂CH₃ 所取代，特佳係經 N(甲基)₂ 及 SO₂CH₃ 所取代。較佳芳基係經一取代基所取代。

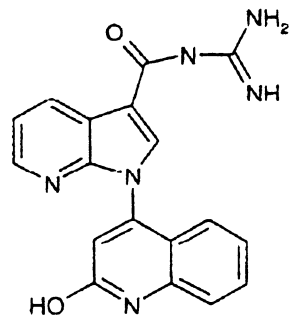
雜芳基係為其中 1、2、3 或 4 個環原子係為氧原子、硫原子或氮原子(例如 1、2 或 3 個氮原子、1 或 2 個氧原子、1 或 2 個硫原子或各種雜原子之組合)的單環或雙環芳族 3、4、5、6、7、8、9 或 10-員環化合物。該雜芳基可藉所有位置連接，例如藉 1 位置、2 位置、3 位置、4 位置、5 位置、6 位置、7 位置或 8 位置。雜芳基之實例有嘧啶基、噻唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、吡嗪基、四唑基、吡唑基、氮雜吡啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹啉基、茶啶基、喹噁啉基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡啶基、7-氮雜吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基及酞嗪基，尤其是嘧啶基、噻唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、噁

唑基、吡咩基、四唑基、吡唑基、氮雜吡啶基、噻啉基、異噻啉基、噻啉基、噻唑啉基、茶啉基、噻啉基、苯并噻啉基、苯并咪唑基、吡啶基、7-氮雜吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基；較佳為吡啶基、嘧啶基、吡咩基、噻啉基、咪唑基、噻啉基、異噻啉基、噻啉基、噻唑啉基、茶啉基、噻啉基、苯并噻啉基、苯并咪唑基、吡啶基、7-氮雜吡啶基及吡咯并[2,3-d]嘧啶基。經取代之雜芳基可於任何位置經一或多個(例如一、二或三個)選自由下列基團組成之群的取代基所取代：具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基、具有3、4、5、6或7個碳原子之環烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、含有具1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基的烷基胺基、NRaRb、具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基羰基胺基、羥基、具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷氧基、S(O)_nR₃、CO₂H、具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷氧羰基、具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基羰基、CONH₂、CONRaRb、具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基磺醯胺基、氟基、具有1、2、3或4個碳原子之多氟烷基、具有1、2或3個碳原子之多氟烷氧基及SO₃H，較佳係經選自由具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基、NH₂、NRaRb、羥基及SO₂R₃所組成之群的取代基所取代，更佳係經甲基、NH₂、N(甲基)₂、羥基及SO₂CH₃所取代，尤其係經甲基、NH₂、羥基及SO₂CH₃所取代。較佳雜芳基係未經取代或經一取代基所取代。

若基團或取代基可在式 I 化合物中出現數次，諸如例如 R₂、Ra、Rb、芳基、雜芳基、烷基等，則其皆個別具有所示意義，且各可相同或相異。

本發明另外涵蓋式 I 化合物之衍生物，例如式 I 化合物之溶劑合物(諸如水合物及與醇之加合物)、酯、前

藥及其他生理上可容受之衍生物，亦涵蓋式 I 化合物之活性代謝物，例如 N-[1-(2-羥基-喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-胍：



式 I 化合物抑制細胞鈉-質子相向轉運器 (Na^+/H^+ 交換器, NHE); 尤其是抑制亞型 NHE1。因為 NHE 抑制活性, 故式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽適於預防及治療因活化之 NHE 的活化所致之疾病及因與 NHE 有關之損壞所繼發之疾病。

式(I)化合物可作為新穎藥物, 可作為 NHE 之抑制劑而用以治療疾病, 因為相對於 NHE-2, 其對 NHE-1 具有良好之選擇性, 故尤其是作為 NHE-1 之抑制劑。此種良好選擇性可降低具有不當選擇性之分子所具有的潛在腸胃副作用 (J. Clin. Invest., 1998, 101(6), 1234; Comparative Medicine, 2000, 50(5), 511)。

因為 NHE 抑制劑主要經由其對細胞 pH 調節之影響來作用, 故其通常較佳地結合其他調節胞內 pH 之化合物, 適當之結合配合物係為例如碳酸酯脫水酶族之抑制劑、系統運載碳酸氫根離子的抑制劑 (諸如碳酸氫鈉共同運輸器 (NBC) 或與鈉相依之氯-碳酸氫根交換器 (NCBE))

之抑制劑)及對於其他 NHE 亞型具有抑制效果的 NHE 抑制劑，因可經由彼等促進或調節本文所述之 NHE 抑制劑與醫藥相關之 pH-調節效果。

本發明化合物之應用係有關在獸類及人類醫學中預防及治療急性及慢性疾病，尤其是人類醫學。

因此，本發明 NHE 抑制劑適於治療因局部缺血及因再灌流所致之疾病。

本發明所述之化合物適於作為抗心律不整藥物。

因其心臟保護功能，式 I 之 NHE 抑制劑及/或其醫藥上可接受之鹽極適於梗塞預防及梗塞治療及治療心絞痛，此情況下，其亦預防性地抑制或大幅減少與因局部缺血所致之損傷的發展有關的病理過程，尤其是因局部缺血所致之心律不整的觸發。因其對於病理性缺氧及局部缺血情況的保護作用，本發明式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽可因為抑制細胞 Na^+/H^+ 交換機制，而作為用以治療所有急性或慢性因局部缺血所致之損傷或其所原發或繼發之疾病的藥物。

此亦有關其作為外科處理所用之藥物。因此，該等化合物可於器官移植期間使用，使用該等化合物可在取出之前及之期間保護捐贈者體內之器官，同時亦在例如使用生理浴液處理或儲存期間及在移植至接受生物體之期間保護所取出之器官。

本發明化合物在進行血管造形外科處理時(例如對心臟進行及對末梢器官及血管進行時)亦為具有保護作用的有價值藥物。

顯然 NHE 抑制劑係為用以治療有生命威脅性之心律不整的意外有效藥物。終止心室纖維顫動，且恢復心臟之生理竇性節律。

因為人類組織及器官(尤其是心臟)之 NHE1 抑制劑不

僅有效地保護因為局部缺血及再灌流所致之損傷，亦對抗藥物之胞毒性，如尤其是癌症治療及自體免疫疾病治療中所使用之藥物，結合投予式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽係適於抑制該等化合物之胞毒性(尤其是心臟毒性)副作用。同時投予 NHE1 抑制劑所致之胞毒性(尤其是心臟毒性)降低另外可增加胞毒性療劑的劑量及/或延長該等藥物之用藥。該胞毒性療法之治療效果可藉著結合 NHE 抑制劑而大幅增高。

此外，本發明式 I 之 NHE1 抑制劑及/或其醫藥上可接受之鹽可使用於甲狀腺激素有危及心臟之過度生產、甲狀腺毒症或外升提供甲狀腺激素時。式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽因此適於改善心臟毒性藥物的治療。

根據其對抗因局部缺血所致之損傷的保護效果，本發明化合物亦適於作為用以治療神經系統(尤其是中樞神經系統)之局部缺血的藥物，例如適於治療中風或腦水腫。

式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽亦適於治療及預防因中樞神經系統之過度刺激，尤其是治療癲癇、中樞誘發之陣攣性及強直性痙攣、心理抑鬱狀態、焦慮障礙及精神病。在此等情況下，可單獨使用本發明所述之 NHE 抑制劑或結合使用其他具有抗癲癇活性物質或抗精神病活性成份、或碳酸酯脫水酶抑制劑，例如使用乙醯醋胺(acetazolamide)及使用 NHE 或鈉相依性氯-碳酸氫根交換器(NCBE)之其他抑制劑。

本發明式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽亦適於治療休克類型諸如例如過敏性、心源性、血容積減少及細菌性休克。

式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽亦可用於預防

及治療血栓形成疾病，因其為 NHE 抑制劑，本身可抑制血小板凝集。其亦可抑制或預防在局部缺血及再灌流後所發生之發炎及凝血介體過度釋出，尤其是 von Willebrand 因子及形成血栓選擇素蛋白質的過度釋出。因此可降低及消除重要之形成血栓因子的致病效應。本發明 NHE 抑制劑因此可結合以其他抗凝血劑及/或血栓溶解活性成份諸如例如重組或天然組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、鏈激酶、尿激酶、乙醯基水楊酸、凝血酶拮抗劑、Xa 因子拮抗劑、具有纖維蛋白分解活性的醫藥物質、前列凝素受體拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑、VIIa 因子拮抗劑、克洛比朵革(clopidogrel)、氯吡嘧啶(ticlopidine)。本發明 NHE 抑制劑與 NCBE 抑制劑及/或與碳酸酯脫水酶之抑制劑(諸如例如與乙醯醋胺(acetazolamide))的結合使用特別有利。

本發明所使用之式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽另一特徵為對於細胞增殖的強抑制效果，例如纖維母細胞增殖及血管平滑肌細胞增殖。式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽因此適於作為其中細胞增殖為主要或次要病因之疾病的有效療劑，因此可作為抗動脈硬化劑、用於慢性腎衰竭、癌症之療劑。

可顯示細胞移動係受到 NHE 抑制劑的抑制。式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽因此適於作為其他細胞移動係為主要或次要病因之疾病(諸如例如具有顯著之轉移傾向的癌症)的有效療劑。

式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽另一特徵為延緩或預防纖維變性疾病。其因此適於作為用以治療心臟纖維變性、肺纖維變性、肝臟纖維變性、腎纖維變性及其他纖維變性疾病的優越療劑。

其因此可用於治療器官(例如心臟及前列腺)之肥大

及增生。其因此適於預防及治療心臟衰竭(充血性心臟衰竭=CHF)及治療與預防前列腺增生或前列腺肥大。

因為原發性高血壓中 NHE 明顯升高，故式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽適於預防及治療高血壓及心血管疾病。在此等情況下，其可單獨或使用適當之組合及調配配合物而用於治療高血壓及心血管疾病。因此，例如，其可與一或多種具有類噻吡作用之利尿劑、襻利尿劑、醛固醇及醛固醇拮抗劑，諸如氫氯噻吡(hydrochlorothiazide)、吲滿速尿(indapamide)、多噻吡(polythiazide)、呋喃苯胺酸(furosemide)、比瑞化尼(piretanide)、托瑞西買(torasemide)、布美他尼(bumetanide)、氯氯吡咪(amiloride)、氯苯喋啶(triamterene)、螺內酯或艾波酮(eplerone)。本發明 NHE 抑制劑可另外與鈣通道阻斷劑(諸如維拉帕米(verapamil)、地爾硫草(diltiazem)、安洛氏平(amlodipine)或硝苯吡啶(nifedipine)及與 ACE 抑制劑(諸如例如瑞米比(ramipril)、乙氧苯丙脯酸(enalapril)、里辛比(lisinopril)、弗辛諾比(fosinopril)或卡托比(captopril)結合使用。其他有益之組合配合物亦有 β -阻斷劑，諸如甲氧乙心安(metoprolol)、舒喘寧(albuterol)等)、血管收縮素受體及其受體亞型之拮抗劑(諸如洛沙坦(losartan)、依貝沙坦(irbesartan)、唯洛沙坦(valsartan)); 歐馬帕列(omapatrilat)、吉莫帕列(gemopatrilat)、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、腺苷受體促效劑、鉀通道之抑制劑及活化劑(諸如革列苯克買(glibenclamide)、吉列美比瑞(glimepiride)、氏若塞(diazoxide)、克若馬卡林(cromakalim)、米若西氏(minoxidil)及其衍生物)、粒腺體 ATP-敏感性鉀通道(mitoK(ATP)通道)之活化劑、

Kv1.5 之抑制劑等。

顯然式 I 之 NHE1 抑制劑及/或其醫藥上可接受之鹽具有明顯之消炎效果，因此可作為消炎藥劑。此情況下，發炎介體之釋出的抑制值得注意。該等化合物因此可單獨或與消炎藥劑結合用於預防或治療慢性及急性發炎疾病。所使用之結合配合物以膽固醇及非膽固醇消炎藥劑為佳。本發明化合物亦可用於治療因為原生動物、瘧疾及家禽之球菌病所致之疾病。

亦發現式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽對血清脂蛋白產生療效。一般已知血液脂肪水平太高(稱為血脂蛋白過多)係為發展動脈硬化血管損傷(尤其是冠心病)的主要危險因子。因此，升高之血清脂蛋白之降低對於動脈硬化損傷之預防及緩解具有意料外之重要性。除了降低血清總膽固醇之外，特別重要的是降低該總膽固醇之特定致動脈粥樣化的脂質部分的比例，尤其是低密度脂蛋白(LDL)及極低密度脂蛋白(VLDL)的比例，因為此等脂質部分顯然是致動脈粥樣化危險因子。相反地，對抗冠心病之保護功能被歸因於高密度脂蛋白。是故，血脂過低應不僅可降低總膽固醇，尤其是降低 VLDL 及 LDL 血清膽固醇部分。已發現 NHE1 抑制劑顯示有效之治療可利用性質，影響血清脂質水平。因此，在觀察因為例如增加富含-膽固醇及-脂質之飲食的攝取，或若為病理性代謝變化則為例如與遺傳有關之血脂過多時，其大幅降低 LDL 及 VLDL 之高血清濃度。因此可藉著消除意外危險因子而用於預防及緩解動脈硬化損傷。本發明不僅涵蓋原發性血脂過多症，亦涵蓋例如糖尿病所併發之繼發性血脂過多症。此外，式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽導致因為代謝異常所致之梗塞大幅降低，尤其是導致所誘發之梗塞尺寸及其嚴重性

大幅降低。該等化合物因此有利於製造用以治療血膽固醇過多之藥物；製造用以預防致動脈粥樣形成之藥物；製造用以預防及治療動脈硬化之藥物；製造用以預防及治療由高膽固醇濃度所致之疾病的藥物；製造用以預防及治療因內皮功能障礙所致之疾病的藥物；製造用以預防及治療致動脈粥樣形成-誘發之高血壓的藥物；製造用以預防及治療動脈硬化所致之血栓形成的藥物；製造用以預防及治療血膽固醇過多所致之內皮功能障礙所致之局部缺血損傷及局部缺血後再灌流損傷的藥物；製造用以預防及治療血膽固醇過多所致及內皮功能障礙所致心臟肥大及心肌病及充血性心力衰竭(CHF)之藥物；製造用以預防及治療血膽固醇過多所致及內皮功能障礙所致冠狀血管痙攣及心肌梗塞之藥物；製造用以與降血壓物質(較佳係與血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑及血管收縮素受體拮抗劑結合)結合治療該等障礙之藥物。已證明式 I 之 NHE 抑制劑及/或其醫藥上可接受之鹽與降低血脂肪水平之活性成份(較佳為 HMG-CoA 還原酶抑制劑，例如洛唯司啉(lovastatin)或普瑞司啉(pravastatin)，後者產生降血脂質效果，因此增加式 I 之 NHE 抑制劑及/或其醫藥上可接受之鹽的降血脂性質)的組合物係為具有較高效果及較低活性成份用量的較佳組合物。

因此，式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽針對各種來源之內皮損傷提供有效之保護。此種對抗內皮功能障礙之血管保護表示式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽係為預防及治療冠狀血管痙攣、末梢血管疾病(尤其是間歇性跛行)、動脈粥樣化形成及動脈硬化、左心室肥大及擴張型心肌病及血栓形成病症的有價值藥物。

亦發現式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽適於治

療非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)，因為胰島素抵抗受到限制。就此言之，為增進本發明化合物之抗糖尿病活性及藥效品質，較佳係與雙胍（諸如二甲雙胍(metformin)）、與抗糖尿病磺醯脲（諸如優降糖(glyburide)、吉列美比瑞(glimepiride)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)等）、與糖苷酶抑制劑、與PPAR促效劑（諸如若中革塔酮(rosiglitazone)、比歐革塔酮(pioglitazone)等）、與不同投藥形式之胰島素產物、與DB4抑制劑、與胰島素敏化劑或與美革汀耐(meglitinide)結合。

除了急性抗糖尿病效果外，式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽對抗糖尿病晚期併發症之發展，諸如糖尿病性腎病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性心肌病及其他因糖尿病所致之疾病。此情況下，其較佳係與剛在NIDDM治療中描述之抗糖尿病藥物結合。胰島素性之較佳劑型組合對於此種情況應特別重要。

本發明式I之NHE抑制劑及/或其醫藥上可接受之鹽除了對抗急性局部缺血情況及後續同樣緊急之再灌流情況的保護效果外，亦有對抗對體哺乳類生物與長期進行之老化過程的現象有關且與急性血流灌注太少無關而在正常非局部缺血狀況下發生之疾病及障礙。此等因長期老化過程所致之與年齡有關的病理性現象，諸如現在可使用NHE抑制劑治療而修正的疾病、虛弱及死亡，係為主要由生命體及其功能與年齡有關之變化所致的疾病及障礙，且對老化中之生物體變得愈重要。

和與年齡有關之功能受損或與年齡有關之器官磨損現象相關之障礙有例如反應不足及血管對於收縮及舒張反應的反應性。此種與年齡有關的血管對收縮及舒張刺激（此係心血管系統及因此生命及健康之必要過程）

之反應性降低可藉由 NHE 抑制劑來大幅消除或降低。血管反應性保持之一重要功能及量度係為阻斷或延遲內皮功能障礙(其可藉 NHE 抑制劑明顯消除)與年齡有關之進展。式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽因此特別適於治療及預防內皮功能障礙與年齡有關之進展，尤其是間歇性跛行。

老化過程所特有之另一種變數的實例係為心臟收縮能力衰退及心臟對於所需之心臟泵出量的適應性之衰退。因為老化過程所致之心臟較低效率在大部分情況下與心臟功能障礙有關，尤其是與心肌組織中之結締組織沉積有關。此種結締組織沉積之特徵為心臟重量增加、心臟增大及有限之心臟功能。意外的是其幾乎可完全抑制該種心臟器官老化。式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽因此特別適於治療及預防心力衰竭、充血性心力衰竭(CHF)。

雖先前專利及專利申請案已申請各種已發生之形式的癌症之治療，但極意外的是其不僅可經由抑制增殖來治癒已發生之癌症，亦可經由 NHE 抑制劑預防及明顯延遲與年齡有關之癌症發生。特別值得注意的發現為所有器官因老化所致之疾病且不僅特定類型之癌症皆可被抑制或可明顯延遲發生。式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽因此特別適於治療及尤其預防與年齡有關之癌症類型。

已發現不僅所有所研究之器官(包括心、血管、肝等)與年齡有關之障礙的發生被延遲(時間被大幅改變且超出正常統計程度)，亦大幅延遲老年人之癌症。相對地，亦意外地將壽命延長至目前無法藉其他類藥物或藉任何天然產品達成之程度。NHE 抑制劑之此等獨特效果使其除了單獨使用活性成份於人類及動物身上外，亦可結

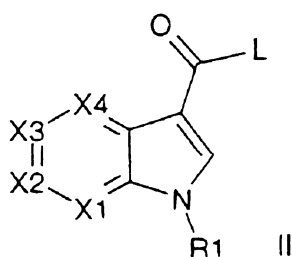
合此等 NHE 抑制劑與使用於老化且基於不同作用機制的其他活性主成份、策略、物質及天然產品。使用於老化治療之該等類型活性成份有：尤其是維生素及具有抗氧化劑活性的物質。因為熱量負荷或食物攝取與老化過程之間存有相互關係，故與飲食策略結合可使用例如食慾抑制劑。亦可考慮結合以降血壓藥物，諸如 ACE 抑制劑、血管收縮素受體拮抗劑、利尿劑、 Ca^{2+} 拮抗劑等或結合以代謝正常化藥物諸如膽固醇降低劑。

式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽因此特別適於預防與年齡有關之組織變化並延長壽命，同時保持高品質之生活。

本發明化合物係為細胞鈉-質子相向轉運器(Na/H 交換器)之有效抑制劑，在許多疾病(原發性高血壓、動脈硬化、糖尿病等)中，可立即測量之細胞(諸如例如紅血球、血小板或白血球)中的該細胞鈉-質子相向轉運器(Na/H 交換器)亦增加。因此，本發明化合物適於作為優越且簡易之科學工具，例如作為測量且辨別不同類型高血壓之診斷劑，亦可使用於動脈硬化、糖尿病及糖尿病之後期併發症、增殖性疾病等。

本發明亦有關合成式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽的方法。

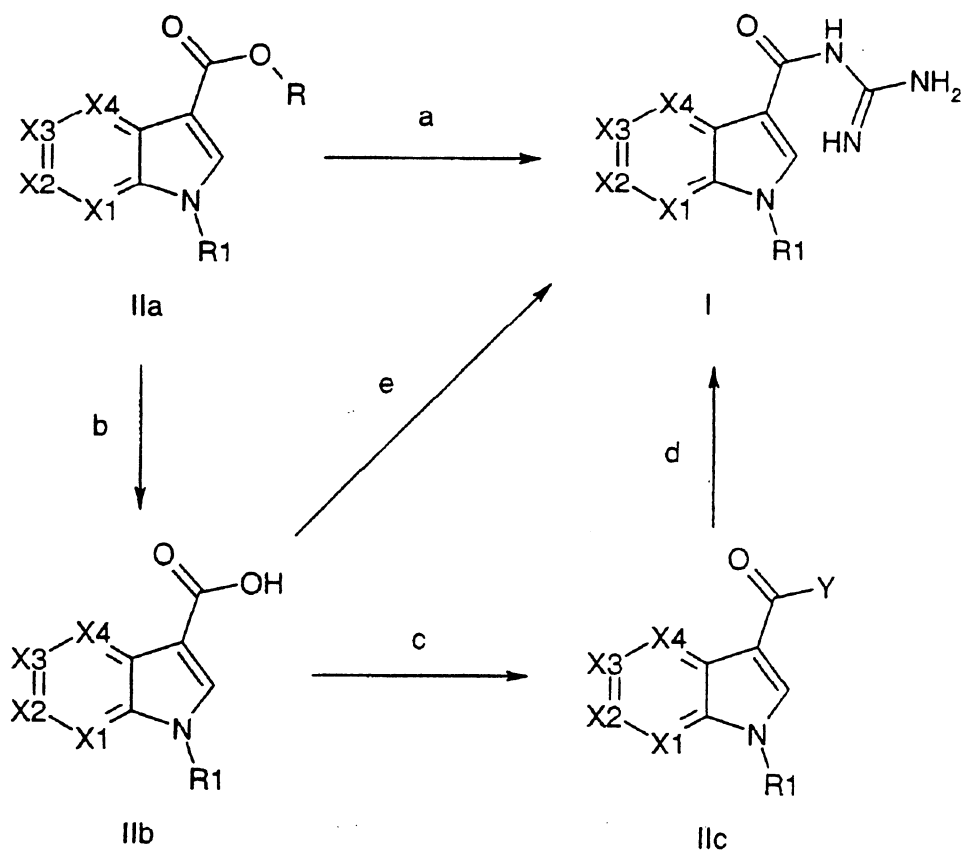
本發明另有關一種製備式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽的方法，其包括使式 II 化合物



其中 X1、X2、X3、X4 及 R1 係具有如前式 I 之意義，且 L 係為脫離基，其可輕易進行親核性取代，與胍進行反應。

L 可選自例如下群：羥基、氯、溴、其中烷基係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之視情況經取代之烷基的烷氧基、苯氧基、苯硫基、甲硫基、2-吡啶硫基及氮雜環，例如 1-咪唑基；較佳 L 係為氯或甲氧基。

式 I 化合物可根據以下一般合成流程圖得自式 II 化合物



其中 X1、X2、X3、X4 及 R1 具有如同式 I 之意義，Y 係為氯或溴，以氯為佳，且 R 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之視情況經取代之烷基，以甲基為佳。

反應 a 通常係於鹽酸胍及鹼(例如第三丁醇鉀)存在下，於惰性溶劑(諸如二甲基甲醯胺)中在介於 20°C 及反應介質沸點間之溫度下進行，或在胍存在下於溶劑(諸如(C₁-C₄)醇，例如異丙醇)中在介於 20°C 及反應介質沸點間之溫度下進行。

反應 b 通常係根據不會改變分子之其餘部分的一般方法進行，尤其是應用 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2nd ed.), A.

Wiley – Interscience Publication (1991), 或 McOmie, Protective groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973), 或 Bradford P. Mundy 及 Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1988).

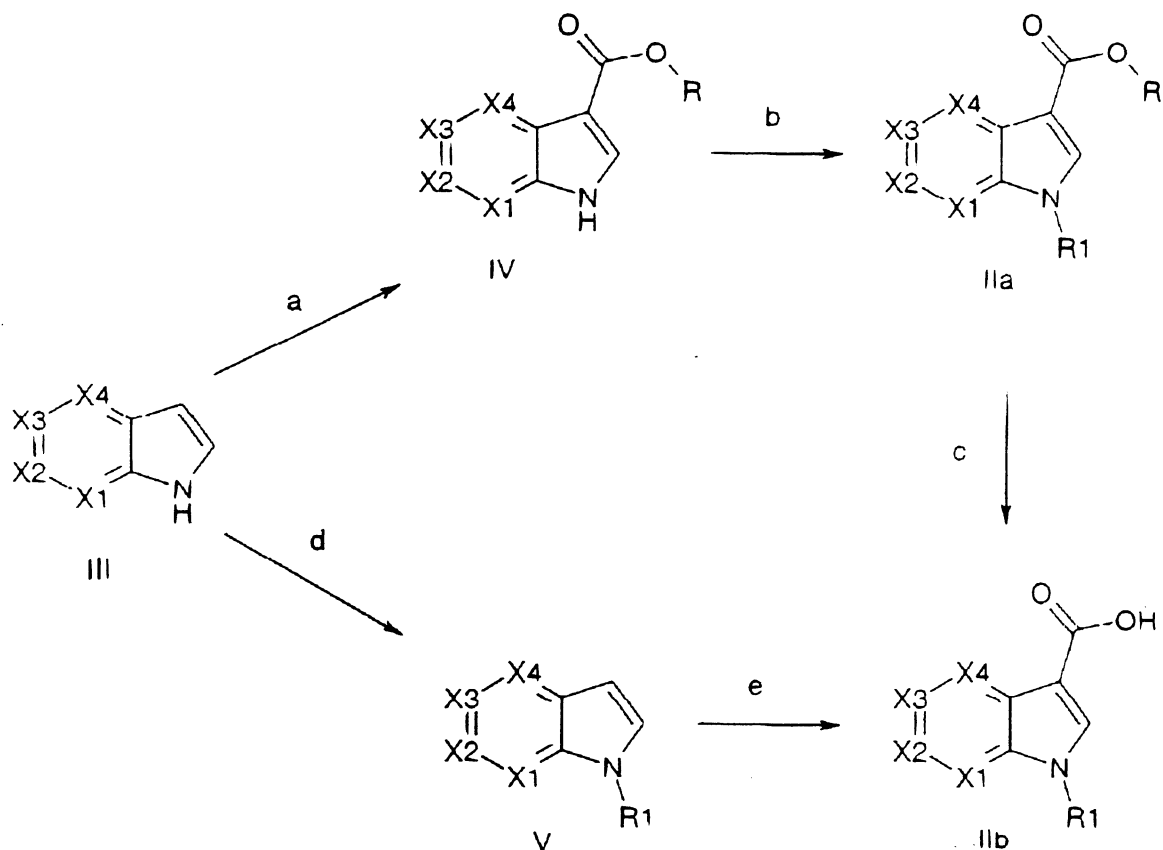
所述之方法。例如，該皂化反應 b 係於鹼性介質例如於氫氧化鋰單水合物或氫氧化鈉存在下，於惰性溶劑諸如四氫呋喃與水之混合物中，在介於 20°C 及反應介質沸點之間的溫度（較佳係於反應介質之回流溫度）下進行。或此反應可於三溴化硼存在下，在惰性溶劑諸如二氯甲烷中，於介於 -78°C 及反應介質沸點間之溫度（以 0°C 為佳）下進行。

反應 c 通常根據不影響分子之其餘部分的一般方法進行，尤其是應用 Bradford P. Mundy 及 Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1988). 所述之方法。例如，反應(c)較佳係於惰性氛圍（例如於氮下或於氬下）下，於草醯氯存在下，在惰性溶劑諸如二氯甲烷中，於介於 20°C 及反應介質沸點間之溫度（較佳於 20°C 附近之溫度）下，或於亞硫醯氯存在下，在惰性溶劑諸如氯仿中，於介於 20°C 及反應介質沸點間之溫度（較佳於反應介質之回流溫度）下進行。

反應 d 通常係於鹽酸胍及鹼（諸如第三丁醇鉀或甲醇鈉）存在下，於惰性溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中，在介於 20°C 及反應介質沸點間之溫度下，或於胍存在下，於溶劑（諸如 1,2-二甲氧乙烷、四氫呋喃或四氫呋喃與二氯甲烷之混合物）中，在介於 20°C 及反應介質沸點間之溫度下進行。

反應 e 可於胍及例如 1-羥基苯并三唑水合物 (HOBt)/1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]碳化二醯亞胺鹽酸鹽 (EDCI) 型活化劑存在下，於鹼(例如三乙胺或二異丙基乙胺)存在下，於惰性溶劑(例如二甲基甲醯胺)中，在介於 0℃ 及介質沸點間之溫度下進行，或根據胜肽化學所熟知之偶聯方法 (M. Bodanszky 等人之 *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) 或以形成醯胺之眾所周知方法進行。或此反應可藉著修飾 M. Baumgarth 等人 (Eur. J. Org., 2000, 2253) 所述之方法，於 N-(苄氧羰基)胍及例如碘化 2-氯-1-甲基吡啶鎘型活化劑存在下，於鹼(例如二異丙基乙胺)存在下，於惰性溶劑(例如 1-甲基-2-吡咯烷酮)中，在介於 0℃ 及反應介質沸點間之溫度下進行，之後於炭上鈀及氫或氫供體(諸如環己烯)存在下，於惰性溶劑(例如丙酮)中，在介於 20℃ 及反應介質沸點間之溫度下，或藉著應用或修飾 T. W. Greene 等人於 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, 1999, Wiley-Interscience 所述之脫保護方法進行苄氧羰基保護基上之裂解反應。

式 IIa 及 IIb 化合物可根據以下一般合成流程圖而得自式 III 化合物，其中 X1、X2、X3 及 X4 及 R1 係具有如前式 I 之意義，R 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之視情況經取代烷基：



反應 a 可於三氟乙酸酐存在下，於惰性溶劑諸如二甲基甲醯胺中，在介於 0°C 及反應介質沸點間之溫度下進行，之後於氫化物(以氫化鈉為佳)及後續水存在下，在惰性溶劑諸如二甲基甲醯胺中，於 20°C 及反應介質沸點間之溫度下反應，最後接著酯化反應，其可在硫酸存在下，於適當之醇 R-OH 中，在 20°C 與反應介質沸點間之溫度下或根據眾所周知之酯化方法(E. Haslam 等人，Tetrahedron, 1980, 36, 2409)進行。

或反應 a 可在六亞甲基四胺存在下，在乙酸與水之混合物中，於 20°C 與反應介質沸點間之溫度下，藉著修飾 F. Buzzetti 等人(WO 96/16964)所述方法進行，

之後進行氧化反應，其可於氯化鈉及磷酸鈉存在下，於 1,4-二噁烷、2-甲基-2-丁烯及水之混合物中，在 20°C 及反應介質沸點間之溫度下進行，或根據已知將醛官能基氧化成酸官能基之方法(R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), 838-841)進行，最後接著酯化反應，其可於硫酸存在下，在適當之醇 R-OH 中，於 20°C 與反應介質沸點間之溫度下進行，或根據眾所周知之酯化方法(E. Haslam 等人 Tetrahedron, 1980, 36, 2409)進行。

或反應 a 可藉著應用或修飾 T. Wang 等人(J. Org. Chem., 2002, 67, 6226)所述方法進行，之後應用或修飾 W.C. McDaniel 等人(WO 02/066416 A1)及 K. Kogure 等人(Agr. Biol. Chem., 1976, 40(2), 435)所述之方法於合氧基乙酸酯官能基上進行氧化反應，最後接著酯化反應，其可於硫酸存在下，在適當之醇 R-OH 中，於 20°C 與反應介質沸點間之溫度下進行，或根據眾所周知之酯化方法(E. Haslam 等人 Tetrahedron, 1980, 36, 2409)進行。

反應 b 及 d 可於適當之式 R1-X 鹵化物(其中 R1 具有如同式 I 之意義，且 X 係為氟、氯、溴或碘，以氯、溴為碘為佳)存在下，較佳於惰性氛圍下(例如於氮下或於氬下)於鹼性介質中，或在例如氫化鈉及可選擇銅粉存在下，於惰性溶劑(諸如二甲基甲醯胺)中，在 20°C 及反應介質沸點間之溫度(較佳為 140°C 左右之溫度)下進行，或例如在碳酸鉀存在下，在惰性溶劑(諸如二甲基亞砷或二甲基甲醯胺)中，於 20°C 及反應介質沸點間之溫度(較佳為約 100°C 之溫度)下進行。

或反應 b 及 d 可較佳於惰性氛圍下(例如在氮下或在氬下)，於鹼性介質中，例如於正磷酸鉀、碘化鉀及反

式-1, 2-環己烷二胺或 N,N-二甲基伸乙二胺存在下，於惰性溶劑(諸如 1, 4-二噁烷及正十二烷之混合物或甲苯與正十二烷之混合物)中，在 20°C 及反應介質間之溫度(較佳為約 110°C 之溫度)，藉著修飾 S.L. Buchwald 等人(J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 11684; 2001, 123, 7727)所述方法而進行。

反應 c 通常係根據不影響分子之其餘部分的一般方法進行，尤其是應用 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2nd ed.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), 或 McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973), 或 Bradford P. Mundy 及 Michael G. Ellerd, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, A. Wiley - Interscience Publication (1988). 所述之方法。例如，皂化反應(c)係於鹼性介質中，例如於氫氧化鋰單水合物存在下，在惰性溶劑(諸如四氫呋喃與水之混合物)中，在 20°C 與反應介質沸點間之溫度(較佳為反應介質之回流溫度)下進行。

反應 e 可於三氟乙酸酐存在下，在惰性溶劑(諸如二甲基甲醯胺)中，於 0°C 及反應介質沸點間之溫度下進行，之後於氫化物(以氫化鈉為佳)及後續水存在存，在惰性溶劑(諸如二甲基甲醯胺)中，於 20°C 及反應介質沸點間之溫度下進行反應。

或反應 e 可藉著應用或修飾 T. Wang 等人(J. Org. Chem., 2002, 67, 6226)所述方法而進行，之後應用或修飾 McDaniel 等人(WO 02/066416 A1)及 K. Kogure 等人(Agr. Biol. Chem., 1976, 40(2), 435)所述之方法於含氧基乙酸酯官能基上進行氧化反應。

式 III 化合物可藉著應用或修飾 T. Wang 等人(J. Org. Chem., 2002, 67, 6226)、J. Parrick 等人(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1976, 13, 1361)、P.D. Cook (吡咯并噻吡之合成及反應性, Diss. Abstr. Int. B, 1974, 35(3), 1199)、H. Yamanaya 等人(Chem. Pharm. Bull., 1993, 41, 81)、L.E. Crane (腺嘌呤核苷、吡咯并[3,2-d]嘧啶及吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成及性質, Diss. Abstr. Int. B, 1976, 37(5), 2242)及 E.A. Meade (吡咯并[2,3-d]噻吡及吡咯并[2,3-d]噻吡-7-酮核苷之合成及生物評估, Diss. Abstr. Int. B, 1992, 52(10), 5282)所述之方法而製得。

式 R1X 之鹵化物化合物(其中 R1 具有如同式 I 之意義, 且 X 係為氟、氯、溴或碘, 以氯、溴或碘為佳)可藉著應用或修飾下列方法而製備: 2-鹵基喹啉可藉著應用或修飾 Tetrahedron Lett., 1988, 29(48), 6287 及 Synthesis, 1987, 11, 1013 所述之方法製得。5-鹵基喹啉、6-鹵基喹啉、7-鹵基喹啉及 8-鹵基喹啉可藉著應用或修飾專利 DE 2322143 及 J. Chem. Soc., 1960, 561 所述方法製得。4-鹵基喹啉可藉著應用或修飾 J. Org. Chem., 1962, 27, 1318 所述方法而製得。5-鹵基喹啉亦可藉著應用或修飾 Synthesis, 2002, (1), 83 所述之方法而製得。1-鹵基異喹啉可藉著應用或修飾 Tetrahedron Lett., 1988, 29(48), 6287; Journal of Chemical and Engineering Data, 1986, 31(4), 503; Synthesis, 1983, 10, 791, 及 J. Heterocyclic Chem., 1978, 15(8), 1513. 所述方法而製得。5-鹵基異喹啉可藉著應用或修飾 Synthesis, 2002, (1), 83 所述方法而製得。5-鹵基異喹啉可藉著應用或修飾 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1984, 3,

377 及 Synthesis, 2002, (1), 83 所述之方法而製得。4-鹵基-1,8-萘啶可藉著應用或修飾 Eur. J. Med. Chem., 1999, 23(6), 505 及 Synthesis, 1974, (11), 809 所述方法而製得。4-鹵基-1,5-萘啶可藉著應用或修飾專利 W0 00/47576 及 W0 99/58533 及 J. Org. Chem., 1971, 36(12), 1720 所述方法而製得。4-鹵基-1,6-萘啶可藉著應用或修飾專利 W0 99/58533 及 Chemia, 1975, 18, 295 所述方法而製得。4-鹵基-1,7-萘啶可藉著應用或修飾 J. Org. Chem., 1972, 37(20), 3101 所述方法而製得。4-鹵基喹唑啉可藉著應用或修飾 Journal of Environmental Sciences and Health, Part B, 1983, B18(4-5), 599 所述方法而製得。7-鹵基喹唑啉可藉著應用或修飾 Synthesis, 2002, (1), 83 所述方法而製得。4-鹵基-7-氮雜吡啶可藉著應用或修飾專利 W0 03/00690、W0 01/47922 及 W0 01/46196 及 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 19, 513 所述方法而製得。4-鹵基吡啶可藉著應用或修飾 J. Org. Chem., 1983, 48(12), 2066 所述方法而製得。4-鹵基噻啉可藉著應用或修飾 Braz. Pedido PI, 1978, 18 所述方法而製得。4-鹵基苯并噻啉可藉著應用或修飾 J. Chem. Soc., C 部分, 1969, (2), 268 所述方法而製得。2-鹵基吡嘧可藉著應用或修飾 J. Org. Chem., 1959, 24, 345 所述方法而製得。2-鹵基咪唑及 4-鹵基咪唑可藉著應用或修飾 J. Heterocyclic Chem., 1967, 4(3), 451 所述方法而製得。4-鹵基吡咯并[2,3-d]嘧啶可藉著應用或修飾專利 GB 915304 及 J. Chem. Soc., 1960, 131 所述方法而製得。

熟習此技術者應明瞭在施行前述本發明方法時，需導入用於胺、羧基及醇官能基之保護基，以避免副反

應。此等基團係為可在不影響分子之其餘部分的情況下移除者。可提及之胺官能基的保護基實例有胺基甲酸第三丁酯，其可使用碘基三甲基矽烷或在酸性介質（在溶劑諸如例如二噁烷中之三氟乙酸或鹽酸）中再生；胺基甲酸苄酯，其可在氫存在下或在硫醇（例如苯硫醇）及路易士酸（例如醚合三氟化硼）之混合物存在下再生；乙醯基，其可在酸性介質（例如鹽酸）中再生；苯甲醯基，其可在酸性介質（例如鹽酸）中再生；或 2-(三甲基矽烷基)乙氧甲基，其可再氟化四丁基銨存在下或在酸性介質（例如鹽酸）中再生。羧基官能基之保護基可提及酯（例如甲氧甲酯、苄酯或甲酯），其可藉著 T. W. Greene 等人於 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, 1999, Wiley-Interscience 所述之方法再生。醇官能基之保護基可提及酯（例如苯醯酯），其可在酸性介質或藉催化氫化來再生；或醚，諸如例如甲醚，其可於三溴化硼存在下再生；或苄基醚，其可藉催化氫化再生。其他可使用之保護基係由 T. W. Greene 等人描述於 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, 1999, Wiley-Interscience 中。

製備式 I 化合物之一般合成流程圖如下，其中 X1、X2、X3 及 X4 與 R1 具有如同式 I 之意義，R 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之視情況經取代的烷基，且 X 係為氟、氯、溴或碘。

- a) 式 III 化合物與適當之式 R1-X 鹵化物反應，形成式 V 之衍生物，
- b) 將羧酸官能基導入式 V 衍生物之 3-位置，以形成式 IIb 之衍生物，或
- a') 將羧酸酯官能基導入式 III 衍生物之 3-位置，以形成式 IV 之衍生物，

b') 式 IV 化合物與適當之式 $R1-X$ 鹵化物反應，以形成式 IIa 之衍生物，

c') 視情況將式 IIa 衍生物皂化成式 IIb 之衍生物，

d) 式 IIb 之衍生物與胍或經保護之胍反應，視情況使所形成之產物脫保護，或

d') 式 IIa 之衍生物與胍反應，或

c'') 形成式 IIb 衍生物之鹽基氣 IIc，

d'') 使鹽基氣 IIc 與胍反應，

單離產物並視情況將其轉化成醫藥上可接受之鹽。

用於製備式 I 化合物(其中 $X1$ 、 $X2$ 、 $X3$ 及 $X4$ 及 $R1$ 具有與前式 I 相同之意義， R 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之視情況經取代烷基，且 X 係為氟、氯、溴或碘)之較佳方法包括：

a) 將羧酸酯官能基導入式 III 衍生物之 3-位置，以形成式 IV 之衍生物，

b) 式 IV 化合物與適當之式 $R1-X$ 鹵化物反應，以形成式 IIa 之衍生物，

c) 將式 IIa 衍生物皂化成式 IIb 之衍生物，

d) 形成式 IIb 衍生物之鹽基氣 IIc，

e) 使鹽基氣 IIc 與胍反應，

單離產物並視情況將其轉化成醫藥上可接受之鹽。

式 I 化合物可藉一般已知方法單離及純化，例如藉由結晶、層析或萃取。

式 I 化合物可藉著與無機或有機酸於溶劑(例如有機溶劑諸如醇、酮、醚或氯化溶劑)中反應，而以該酸轉化成加成鹽。此等鹽亦形成本發明之一部分。可提及之醫藥上可接受之鹽的實例包括下列鹽：苯磺酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、碘酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥乙磺酸

鹽、甲磺酸鹽、亞甲基雙(β -羥基萆酸)鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萆酸鹽、磷酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、萆葉鹼乙酸鹽及對-甲苯磺酸鹽。若該等化合物含有酸基，則其可與鹼形成鹽類，例如鹼金屬鹽(以鈉鹽或鉀鹽為佳)，或銨鹽，例如與氨或有機胺或胺基酸形成之鹽類。其亦可為兩性離子。醫藥上可接受之鹽類及其製備方法係描述於"Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use", P.H. Stahl, C.G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH 2002"。

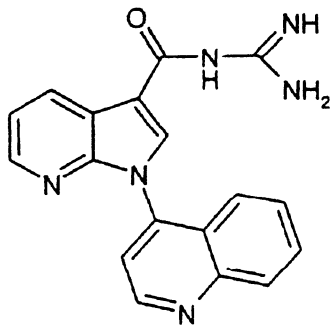
【實施方式】

以下實施例係說明本發明。

該等 LC/MS 分析係於連接於 HP 1100 裝置之 Micromass 型 LCT 裝置上進行。產物含量係使用在 200 至 600 奈米波長範圍之 HP G1315A 二極體陣列偵測器及 Sedex 65 散光偵測器來測量。質譜之取得係於 180 至 800 範圍進行。數據係使用 Micromass MassLynx 軟體加以分析。分離係於 Hypersil BDS C18, 3 微米(50x4.6 毫米)管柱上進行，使用在 3.5 分鐘內由 50 至 90% 之包括 0.05% (v/v) 三氟乙酸(TFA)之乙腈/包括 0.05% (v/v) 之 TFA 的水之線性梯度進行，流速為 1 毫升/分鐘。分析總時間，包括管柱再平衡之經歷時間，為 7 分鐘。

實施例 1：

a) N-[1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒



1.5 克(65 毫莫耳)鈉(預先於甲苯中洗滌)於約 20℃ 溫度在氬氛圍下緩緩添加於 100 厘米³ 甲醇中。於攪拌下溶解之後，添加 6.5 克(68 毫莫耳)鹽酸胍，混合物於約 20℃ 溫度下攪拌 2 小時。反應混合物隨後於減壓下(2.7 kPa)濃縮至乾，殘留物連續懸浮於 70 厘米³ 二氯甲烷(以戊烯安定化)中兩次，於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物隨之於約 20℃ 溫度下在氬氛圍下懸浮於 50 厘米³ 四氫呋喃與 50 厘米³ 二氯甲烷之混合物中，之後於攪拌下添加 11.8 毫莫耳 3-氯羰基-1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽。於約 20℃ 溫度下攪拌 15 小時之後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。固體殘留物懸浮於 70 厘米³ 之 0.1N 氫氧化鈉中，濾出不可溶物質，之後溶解於 200 厘米³ 二氯甲烷中。藉沉降分離之後，有機相以硫酸鎂乾燥，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於矽膠管柱(0.04 至 0.06 毫米)上藉快速層析純化，使用二氯甲烷/甲醇/三乙胺(88/10/2 體積比)混合物進行溶離。結合包含預期產物之溶離份，於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，固體殘留物懸浮於 60 厘米³ 戊烷、10 厘米³ 二乙醚與 0.1 厘米³ 甲醇之混合物中，使其回流 10 分鐘。回復至約 20℃ 溫度後，過濾並以 10 厘米³ 戊烷洗滌，固體於約 40℃ 溫

度於減壓下(2.7 kPa)乾燥。因而得到 1.56 克乳黃色固體形式之 N-[1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，熔點 230°C (產物使用 3.7%鹽酸部分形成鹽，鹼形式熔點 164°C)。質譜：DCI： $m/z=331$ MH^+ 基峰。

b) 3-氯羰基-1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽

50 厘米³之亞硫鹽氣於約 20°C 溫度在氫氛圍下添加於 3.4 克(11.8 毫莫耳) 1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸中。於回流下攪拌 2 小時後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，連續以 30 厘米³二氯甲烷濕磨兩次，之於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，產生 11.8 毫莫耳黃色粉末形式之 3-氯羰基-1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽，其直接使用於後續階段。

c) 1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

6.4 克(13 毫莫耳)純度 70% (30% 1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)之 3-三氯乙醯基-1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶於 50 厘米³包含 2% 水(以體積計)二甲基甲醯胺中之溶液於攪拌下在約 20°C 溫度於氫氛圍下添加於在 100 厘米³二甲基甲醯胺中之 3 克 75%氫化鈉(98 毫莫耳)中。反應介質於約 20°C 溫度下攪拌 3 小時，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物迅速添加於 200 克冰與 300 克水之混合物中。濾出所得之沉澱物，因此得到棕色固體形式的 1.2 克 1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。水性濾液之 pH 藉著添加乙酸調至 6。濾出所形成之棕色沉澱物，以 2%(以體積計)甲醇之二氯甲烷溶液洗滌，於抽風櫥中乾燥 72 小時；得到 2.1 克棕色固體形式之 1-(喹啉-4-

基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸。濾液藉沉降分離，有機相以硫酸鎂乾燥，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥產生0.9克棕色固體形式之1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸。水相以50厘米³乙酸乙酯再萃取3次。結合有機萃取液，以硫酸鎂乾燥，於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，得到另外0.4克相同化合物，即總共3.4克棕色固體形式之1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸。質譜DCI： $m/z=290$ MH⁺基峰。

d) 3-三氟乙醯基-1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-d]吡啶

於氬氛圍下在約0℃溫度下，將10厘米³(71毫莫耳)三氟乙酸酐添加於6.6克(26.9毫莫耳)在30厘米³二甲基甲醯胺中的1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-d]吡啶中。三氟乙酸酐進料完全後，移除冰浴，於約20℃溫度下持續攪拌一小時。之後根據如同前述操作方法進料25厘米³(178毫莫耳)三氟乙酸酐，反應混合物於約20℃溫度下攪拌4小時。再送入25厘米³(178毫莫耳)三氟乙酸酐，持續於約20℃溫度下攪拌21小時，之後每3個小時送入25厘米³(178毫莫耳)三氟乙酸酐連續三次，反應混合物於約20℃溫度下攪拌45小時。每3小時送入25厘米³(178毫莫耳)三氟乙酸酐連續3次。反應介質隨後於約20℃溫度下攪拌117小時，之後迅速添加於500厘米³水中，緩緩添加碳酸氫鈉，直至達到pH 7。混合物以100厘米³乙酸乙酯萃取4次。結合有機萃取液，以硫酸鎂乾燥，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，因而得到7.2克包含50%預期產物及50%起始物質之棕色糊狀物。此糊狀物於約20℃溫度於攪拌下在30厘米³二甲基甲醯胺中反應：添加1.1克(13毫莫耳)碳酸氫鈉且送入50厘米³(356毫莫耳)三氟乙

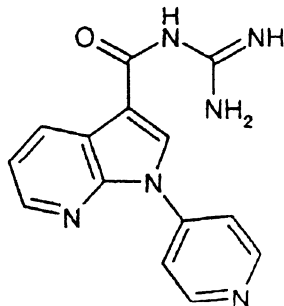
酸酐，之後於約 20°C 溫度下攪拌該混合物 15 小時。隨後添加另外 1.1 克 (13 毫莫耳) 碳酸氫鈉及 50 厘米³ (356 毫莫耳) 三氟乙酸酐，混合物於約 20°C 溫度下攪拌 5 小時，之後再送入 50 厘米³ (356 毫莫耳) 三氟乙酸酐，混合物於約 20°C 溫度下攪拌 30 小時。反應介質隨之迅速添加於 500 厘米³ 水中，混合物以 250 厘米³ 乙酸乙酯萃取 4 次。結合有機萃取液，以硫酸鎂乾燥，之後於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。因而得到棕色固體形式之 6.6 克三氟乙醯基-1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶，純度 70% (30% 為 1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶)，其直接使用於後續階段。質譜：EI：m/z=341 M⁺ 基峰。

e) 1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶

9 克 (76.3 毫莫耳) 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶於攪拌下於氫氛圍下在約 20°C 溫度添加於 100 厘米³ 二甲基甲醯胺，緩緩添加 2.7 克 75% 氫化鈉 (84 毫莫耳)。於約 20°C 溫度下攪拌 10 分鐘後，送入 12.5 克 (76.4 毫莫耳) 4-氯喹啉於 100 厘米³ 二甲基甲醯胺中之溶液，之後反應混合物於約 100°C 溫度下加熱 15 小時。於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥後，殘留物懸浮於 300 厘米³ 水中。形成第一批沉澱物，之後第二批，將其過濾出來。結合該 2 批物質，溶解於 300 厘米³ 二氯甲烷中。沉降分離後，有機相以硫酸鎂乾燥，於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。殘留物於矽膠上快速層析純化 (0.04 至 0.06 毫米)，使用環己烷/乙酸乙酯 (50/50 體積比) 混合物進行溶離。結合包含預期產物之溶離份，之後於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。因而得到 6.6 克白色固體形式之 1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶。質譜：EI：m/z=245 M⁺；基峰 m/z=244 (M-H)⁺。

實施例 2

a) N-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒



20 厘米³ 甲醇及後續 70 厘米³ 之 0.5M 甲醇鈉溶液於約 20°C 溫度在氬氛圍下添加於 3.34 克 (35 毫莫耳) 鹽酸脒中，反應混合物於約 20°C 溫度下攪拌 1 小時。反應混合物隨後於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥，殘留物連續於 20 厘米³ 二氯甲烷 (以戊烯安定化) 懸浮 3 次，於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。所得殘留物於氬氛圍下在約 20°C 溫度下懸浮於 50 厘米³ 四氫呋喃中，於攪拌下添加 1.8 克 (7 毫莫耳) 3-氯羰基-1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽 (在 50 厘米³ 二氯甲烷中之懸浮液)，之後添加 50 厘米³ 四氫呋喃及 50 厘米³ 二氯甲烷。於約 20°C 溫度下攪拌 15 小時後，反應混合物於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。殘留物懸浮於 50 厘米³ 乙醇中，於回流下加熱 5 分鐘，之以於減壓下 (2.7 kPa) 再濃縮乾燥。殘留物於矽膠管柱 (0.04 至 0.06 毫米) 上藉快速層析純化，使用乙酸乙酯/甲醇/氨水 (80/20/5 體積比) 混合物進行溶離。結合包含預期產物之溶離份，

於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物懸浮於 30 厘米³水中，溶液以 1N 氫氧化鈉鹼化，之後添加 50 厘米³乙酸乙酯。過濾後，藉沉降分離有機相，以硫酸鎂乾燥，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於 20 厘米³二異丙醚中濕磨，過濾，並於約 40°C 溫度下於減壓下(2.7 kPa)乾燥。因此得到 45 毫克白色粉狀之 N-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍。質譜：EI：m/z=280 M⁺基峰。

b) 3-氯羰基-1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽

於約 25°C 溫度在氫氛圍下將 15 厘米³亞硫酸氯添加於 1.67 克(7 毫莫耳) 1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸中。於回流下攪拌 2 小時後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物連續以 20 厘米³二氯甲烷濕磨 3 次，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，產生 1.8 克黃色粉末形式之 3-氯羰基-1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽，其直接使用於後續階段。

c) 1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

0.88 克(21 毫莫耳)氫氧化鋰單水合物及 25 厘米³水於約 20°C 溫度下添加於 1.8 克(7.1 毫莫耳)1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯於 25 厘米³四氫呋喃中之溶液中。於溶劑回流下攪拌 4 小時後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，殘留物懸浮於 30 厘米³水中(pH=10)。混合物以 30 厘米³乙酸乙酯萃取，之後藉添加 1N 鹽酸溶液調至 pH 3。濾出所得沉澱物，於抽風櫥下乾燥 72 小時。因而得到 1.7 克白色粉狀形式之 1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸酯。質譜：EI：m/z=239 M⁺基峰。

d) 1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

1.76 克(10 毫莫耳) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯、2.66 克(13 毫莫耳) 4-碘吡啶、0.19 克(1 毫莫耳) 碘化銅(I)、4.46 克(21 毫莫耳) 磷酸三鉀、1.2 厘米³ 反式-1,2-環己烷二胺(10 毫莫耳)及 0.5 厘米³ 正十二烷於氬氛圍下在約 20°C 溫度下添加於 100 厘米³ 二噁烷中。混合物於溶劑回流下加熱 20 小時，之後迅速添加於 300 厘米³ 乙酸乙酯與 300 厘米³ 水之混合物中。藉沉降分離有機相，以 300 厘米³ 水及後續 300 厘米³ 飽和氯化鈉水溶液洗滌 3 次，以硫酸鎂乾燥，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於矽膠管柱(0.04 至 0.06 毫米)上藉快速層析純化，以環己烷/乙酸乙酯(50/50 體積比)混合物進行溶離。結合包含預期產物之溶離份，於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，殘留物於 30 厘米³ 二異丙醚中濕磨，過濾，之後於抽風櫥下乾燥。因而得到 1.7 克白色粉狀形式之 1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯。質譜：EI： m/z =253 M^+ 基峰。

e) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

4.22 克(26 毫莫耳) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸於約 20°C 溫度下添加於 100 厘米³ 甲醇中，之後逐滴送入 2.5 厘米³ 濃硫酸。於溶劑回流下攪拌 16 小時後，反應介質於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物迅速添加於 50 厘米³ 水中，藉添加 1N 氫氧化鈉將 pH 調至 8。使用 300 厘米³ 乙酸乙酯萃取，有機相以 100 厘米³ 水及後續 100 厘米³ 飽和氯化鈉水溶液洗滌 2 次。以硫酸鎂乾燥且隨之於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥後，得到 3.7 克黃色粉末形式之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯。質譜：EI： m/z =176 M^+ ；基底 pic： m/z =145 ($M-CH_3O$)⁺。

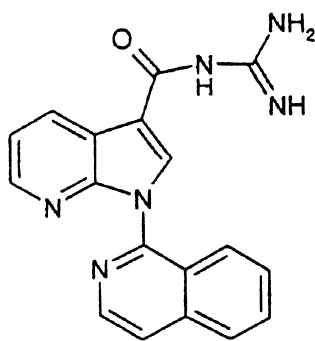
f) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

2.3 克(15.7 毫莫耳) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛及 23 厘米³(217 毫莫耳) 2-甲基-2-丁烯於 20°C 溫度添加於 120 厘米³ 二噁烷中，之後送入 2.7 克(30 毫莫耳) 亞氯酸鈉及 9.2 克(66.7 毫莫耳) 磷酸單鈉於 100 厘米³ 水中之溶液。於約 10°C 溫度攪拌 15 小時後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物懸浮於 50 厘米³ 水中，過濾，以 30 厘米³ 水漂洗 3 次，之後於抽風櫥乾燥 16 小時。因而得到白色粉末形式之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸。質譜：EI：m/z=162 M⁺基峰。

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛可根據專利 W0 96/16964 製備。

實施例 3：

a) N-[1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍



0.397 克(17.28 毫莫耳)鈉(預先於甲苯中洗滌)於約 20°C 溫度在氬氛圍下緩緩添加於 40 厘米³ 甲醇中。於攪拌下溶解之後，添加 1.685 克(17.28 毫莫耳)鹽酸

胍，混合物於約 20°C 溫度下攪拌 1 小時 30 分鐘。將反應混合物過濾，隨後於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮至乾。殘留物隨之在約 20°C 溫度在氬氛圍下懸浮於 70 厘米³ 四氫呋喃與 70 厘米³ 二氯甲烷之混合物中，之後於攪拌下添加 3.46 毫莫耳 3-氯羰基-1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽。於約 20°C 溫度攪拌 15 小時後，反應混合物於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮至乾。固體殘留物懸浮於 100 厘米³ 水中並攪拌 2 小時，之後濾出不可溶之物質。將所得固體乾燥，之後於 20 厘米³ 環己烷中濕磨。濾出固體，之後在約 20°C 溫度下於減壓下 (2.7 kPa) 乾燥，因此得到 0.784 克淡黃色固體形式之 N-[1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，熔點 250°C。¹H N.M.R. 光譜 (300 MHz, (CD₃)₂SO, δ 以 ppm 表示)：

7.31 (dd, J = 8 及 5 Hz, 1H), 7.58 (寬峰 d, J = 8.5 Hz 1H), 7.66 (ddd, J = 8.5, 7.5 及 1 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.5, 7.5 及 1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz 1H), 自 8.10 至 8.25 (mt, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz 1H), 8.90 (dd, J = 8 及 1.5 Hz, 1H).

b) 3-氯羰基-1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽

於約 20°C 之溫度下將 0.61 厘米³ (6.91 毫莫耳) 草醯氯添加於 1.0 克 (3.46 毫莫耳) 1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸在 30 厘米³ 二氯甲烷中之懸浮液中。在約 20°C 溫度攪拌 2 小時後，反應混合物於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥，直接使用於後續階段。

c) 1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

5.20 克(15.24 毫莫耳)3-三氟乙醯基-1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶於 100 厘米³ 包含 1.8%(以體積計)水之二甲基甲醯胺中的溶液在攪拌下於約 20℃ 溫度於氬氛圍下添加於在 20 厘米³ 二甲基甲醯胺中之 2.195 克 60%氫化鈉(54.87 毫莫耳)中。該溶液結速送料之後，反應介質於約 20℃ 溫度下攪拌 1 小時，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物迅速添加於 200 克冰與 200 克水之混合物中。將棕色溶液過濾，之後藉著添加乙酸將水性濾液之 pH 調至 4 至 5。該混合物攪拌 12 小時，濾出形成之白色沉澱物，之後於抽風櫃下乾燥 48 小時。因而得到 4.82 克淡黃色固體形式之 1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3b]吡啶-3-羧酸酯，熔點 278℃。

d) 3-三氟乙醯基-1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

12.36 厘米³(87.65 毫莫耳)三氟乙酸酐於氬氛圍下在約 20℃ 溫度添加於在 50 厘米³ 二甲基甲醯胺中之 4.3 克(17.53 毫莫耳)之 1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶中。三氟乙酸酐終止送料後，於約 20℃ 溫度下持續攪拌 12 小時，之後在約 60℃ 溫度於減壓下(2.7 kPa)將反應混合物濃縮乾燥。殘留物迅速添加於 70 厘米³ 水中，緩緩添加碳酸氫鈉直至達到 pH 7 至 8。濾出所形成之固體，以 25 厘米³ 水漂洗 4 次，之後在約 20℃ 溫度於減壓下(2.7 kPa)在乾燥器中乾燥。因而得到 5.31 克棕色固體形式之 3-三氟乙醯基-1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，熔點 210℃，其直接使用於後續階段。

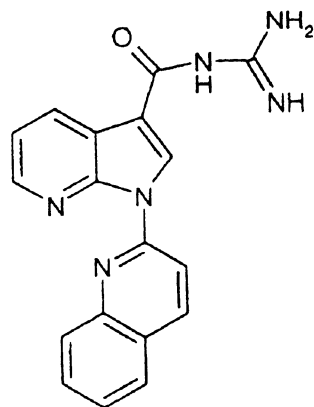
e) 1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

0.894 克 60%氫化鈉(37.25 毫莫耳)於氬氛圍下在約

20°C 溫度於攪拌下添加於 20 厘米³ 二甲基甲醯胺中，之後緩緩添加 4 克 (33.86 毫莫耳) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶於 20 厘米³ 二甲基甲醯胺中之溶液。在約 20°C 溫度下攪拌 30 分鐘後，送入 5.816 克 (35.55 毫莫耳) 1-氯異喹啉於 20 厘米³ 二甲基甲醯胺中之溶液，之後於約 100°C 溫度下加熱該反應混合物 15 小時。於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥後，殘留物懸浮於 50 厘米³ 水中 2 次。殘留油懸浮於 30 厘米³ 二乙醚中。濾出所形成之白色結晶，之後在約 20°C 溫度於減壓下 (2.7 kPa) 下乾燥。因而得到 4.36 克灰白色固體形式的 1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，熔點 87°C。

實施例 4：

a) N-[1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒



0.477 克 (20.73 毫莫耳) 鈉 (預先於甲苯中洗滌) 於約 20°C 溫度在氬氛圍下緩緩添加於 40 厘米³ 甲醇中。於攪拌下溶解之後，添加 2.021 克 (20.74 毫莫耳) 鹽酸

胍，混合物於約 20℃ 溫度下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾，隨後於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮至乾，殘留物隨之在約 20℃ 溫度在氬氛圍下懸浮於 70 厘米³ 四氫呋喃與 70 厘米³ 二氯甲烷之混合物中。於攪拌下添加 3.46 毫莫耳 3-氯羰基-1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽。於約 20℃ 溫度攪拌 15 小時後，反應混合物於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮至乾。固體殘留物懸浮於 100 厘米³ 水中並攪拌 2 小時，之後濾出不可溶之物質。將所得固體乾燥，之後於 20 厘米³ 環己烷中濕磨。濾出固體，之後在約 20℃ 溫度下於減壓下 (2.7 kPa) 乾燥，因此得到 0.921 克淡黃色固體形式之 N-[1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，熔點 242℃。¹H N.M.R. 光譜 (300 MHz, (CD₃)₂SO, δ 以 ppm 表示)：自 6.20 至 7.30 (極寬幅之未解離波峰，2H)，7.39 (dd, J = 8 及 5 Hz, 1H), 7.63 (寬峰 t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (寬峰 t, J = 7.5, 1H), 8.03 及 8.07 (2 寬峰 d, J = 7.5 各 1H), 8.48 (dd, J = 5 及 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 8 及 1.5 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.21 (d, J = 9 Hz, 1H).

b) 3-氯羰基-1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽

於約 20℃ 之溫度下將 0.6106 厘米³ (6.91 毫莫耳) 草醯氯添加於 1.0 克 (3.46 毫莫耳) 1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸在 30 厘米³ 二氯甲烷中之懸浮液中。在約 20℃ 溫度攪拌 2 小時後，反應混合物於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥，直接使用於後續階段。

c) 1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

5.80 克(17 毫莫耳)3-三氟乙酰基-1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶於 100 厘米³ 包含 1.5%(以體積計)水之二甲基甲醯胺中的溶液在攪拌下於約 20℃ 溫度於氬氛圍下添加於在 20 厘米³ 二甲基甲醯胺中之 2.47 克 60%氫化鈉(61.6 毫莫耳)中。該溶液結速送料之後，反應介質於約 20℃ 溫度下攪拌 3 小時，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物迅速添加於 400 克冰與 200 克水之混合物中。將棕色溶液過濾，之後藉著添加乙酸將水性濾液之 pH 調至 4 至 5。該混合物攪拌 12 小時，濾出形成之淡棕色沉澱物，之後於抽風櫥下乾燥 48 小時。因而得到 4.85 克淡黃色固體形式之 1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3b]吡啶-3-羧酸酯，熔點 275℃。

d) 3-三氟乙酰基-1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

14.19 厘米³(100.7 毫莫耳)三氟乙酸酐於氬氛圍下在約 20℃ 溫度添加於在 60 厘米³ 二甲基甲醯胺中之 4.94 克(20.14 毫莫耳)之 1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶中。三氟反應混合物於約 20℃ 溫度下攪拌 12 小時，添加 5.68 厘米³(40 毫莫耳)三氟乙酸酐，在約 20℃ 溫度下持續攪拌 60 小時。添加第三份 5.68 厘米³(40 毫莫耳)三氟乙酸酐，反應介質於約 20℃ 溫度下攪拌 60 小時。反應混合物隨之在約 60℃ 溫度於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物迅速添加於 100 厘米³ 水中，緩緩添加碳酸氫鈉直至達到 pH 7 至 8。濾出所形成之固體，之後以 25 厘米³ 水漂洗 4 次，在約 20℃ 溫度於減壓下(2.7 kPa)在乾燥器中乾燥。因而得到 5.92 克棕色固體形式之 3-三氟乙酰基-1-(喹啉-2-

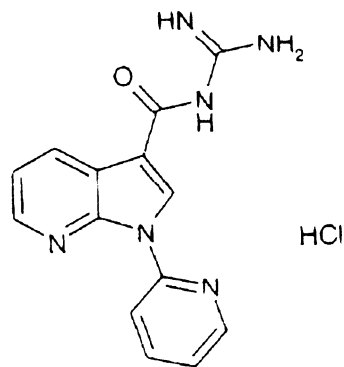
基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，熔點 198°C，其直接使用於後續階段。

e) 1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

0.894 克 60% 氫化鈉 (37.25 毫莫耳) 於氬氛圍下在約 20°C 溫度於攪拌下添加於 20 厘米³ 二甲基甲醯胺中，之後緩緩添加 4 克 (33.86 毫莫耳) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶於 20 厘米³ 二甲基甲醯胺中之溶液。在約 20°C 溫度下攪拌 30 分鐘後，送入 5.816 克 (35.55 毫莫耳) 2-氯喹啉於 20 厘米³ 二甲基甲醯胺中之溶液，之後於約 100°C 溫度下加熱該反應混合物 15 小時。於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥後，殘留物懸浮於 150 厘米³ 水中。殘留油懸浮於 50 厘米³ 二乙醚中。濾出所形成之淡黃色結晶，之後在約 20°C 溫度於減壓下 (2.7 kPa) 下乾燥。因而得到 4.39 克灰白色固體形式的 1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，熔點 129°C。

實施例 5：

a) N-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒鹽酸鹽



1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸、0.46 克(2.4 毫莫耳)1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽及 0.027 克(0.2 毫莫耳)1-羥基苯并三唑於氫氛圍下添加於在 15 厘米³四氫呋喃中之 0.59 克(10 毫莫耳)胍中。在約 20°C 溫度下攪拌 16 日之後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，殘留物於 20 厘米³甲醇中濕磨並過濾。濾液於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，殘留物於矽膠上藉快速層析純化，使用 90 分鐘自 100%二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/三乙胺(50/48/2 體積比)梯度進行溶離。包含預期產物之溶離份於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥後，所得固體於 20 厘米³乙醇中濕磨並過濾，產生 0.028 克米黃色粉末形式之 N-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍鹽酸鹽，熔點 205 至 207°C。¹H N.M.R. 光譜(300 MHz, (CD₃)₂SO, δ 以 ppm 表示)：

自 7.30 至 7.45 (m, 2H), 8.08 (ddd, J = 9, 8 及 2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 5 及 2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 5 及 2 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 8 及 2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.95 (d, J = 9 Hz, 1H).

b) 1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

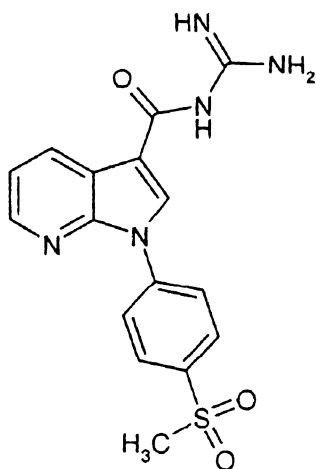
1.6 厘米³之 10N 氫氧化鈉溶液添加於在 15 厘米³四氫呋喃中之 1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯中。於溶劑回流下攪拌 200 小時後，反應混合物以 2 厘米³之 10N 鹽酸酸化，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥產生棕色粉末形式之 1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸，其特徵為 LC/MS (m/z 240 [MH]⁺)，直接使用於後續階段。

c) 1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

0.038 克(0.2 毫莫耳)碘化亞銅、0.891 克(4.2 毫莫耳)磷酸鉀、0.316(2 毫莫耳)2-溴吡啶及 0.24 厘米³(2 毫莫耳)反式-1,2-環己烷二胺於氬氛圍下添加於 0.405 克(2.3 毫莫耳)1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯在 0.3 厘米³十二烷與 6 厘米³二噁烷中之溶液中。於約 110°C 溫度下攪拌 48 小時後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥產生殘留物，其懸浮於 20 厘米³二氯甲烷中。形成之有機溶液以 20 厘米³之 0.1N 鹽酸洗滌，過濾，然後以硫酸鎂乾燥，於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。因而得到 1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯，特徵為 LC/MS (m/z 254 $[MH]^+$)，其直接使用於後續階段。

實施例 6

a) N-[1-(4-(甲磺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍鹽酸鹽



雙[1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸]酐於氬氛圍下添加於在 15 厘米³四氫呋喃中之 0.063 克(1.06 毫莫耳)胍中。於溶劑回流下攪拌 48 小時後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於 20 厘米³二氯甲烷中濕磨並過濾，濾液於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於 20 厘米³乙酸乙酯中濕磨並隨之過濾。所得固體自回流下之 5 厘米³甲醇再結晶，產生 0.055 克粉末形式之 N-[1-(4-(甲磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍鹽酸鹽，熔點 266 至 270°C。1H N.M.R. 光譜(300 MHz, (CD₃)₂SO 添加數滴 CD₃COOD, δ 以 ppm 表示)：

3.31 (s, 3H), 7.50 (dd, J = 8 及 5 Hz, 1H), 8.20 (寬峰, d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.28 (寬峰 d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.51 (寬峰 d, J = 5 Hz, 1H), 8.63 (寬峰 d, J = 8 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H).

b) 雙[1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸]酐

0.52 厘米³(6 毫莫耳)草醯氯於氬氛圍下添加於在 15 厘米³二氯甲烷中之 1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸中。在約 20°C 溫度下攪拌 300 小時後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物以 20 厘米³二氯甲烷濕磨，過濾並抽乾(pull dry)，之後該固體以 50 厘米³蒸餾水洗滌，在乾燥後產生 0.13 克粉末形式之雙[1-(4-(甲基磺醯基)苯

基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸]酐，其直接使用於後續階段。IR 光譜(KBr)：

3116, 2926, 1767, 1705, 1592, 1537, 1421, 1294, 1177, 1151, 1083, 999, 962, 775, 551 及 532 cm^{-1} .

c) 1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

1.6 厘米³之 10N 氫氧化鈉溶液添加於在 15 厘米³四氫呋喃中之 1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯中。在溶劑回流下攪拌 48 小時後，反應混合物以 2 厘米³之 10N 鹽酸酸化，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥產生 1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸，特徵為 LC/MS (m/z 317 $[\text{MH}]^+$)，其直接使用於後續階段。

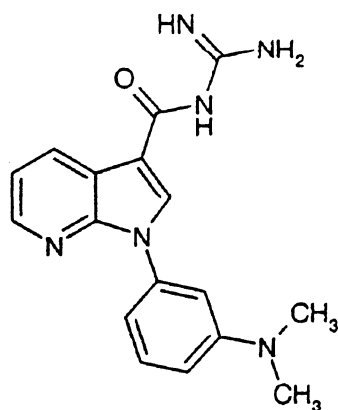
d) 1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

0.038 克(0.2 毫莫耳)碘化亞銅、0.891 克(4.2 毫莫耳)磷酸鉀、0.47(2 毫莫耳)4-溴苯基甲基磺及 0.24 厘米³(2 毫莫耳)反式-1,2-環己烷二胺於氫氛圍下添加於 0.405 克(2.3 毫莫耳)1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯在 0.3 厘米³十二烷與 6 厘米³二噁烷中之溶液中。於約 110°C 溫度下攪拌 48 小時後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥產生殘留物，其懸浮於 20 厘米³二氯甲烷中。形成之有機溶液以 20 厘米³之 0.1N 鹽酸洗滌並過濾，然後以硫酸鎂乾燥，於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。因而得到 1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯，特徵為

LC/MS (m/z 331 $[MH]^+$), 其直接使用於後續階段。

實施例 7

a) N-[1-(3-(二甲氨基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍



1-(3-(二甲氨基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸、0.46 克(2.4 毫莫耳) 1-(3-(二甲氨基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽及 0.027 克(0.2 毫莫耳)1-羥基苯并三唑於氬氛圍下添加於在 15 厘米³ 四氫呋喃中之 0.59 克(10 毫莫耳)胍中。在約 20°C 溫度下攪拌 16 日之後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，殘留物於 20 厘米³ 甲醇中濕磨並過濾。濾液於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，殘留物於矽膠上藉快速層析純化，使用 90 分鐘自 100%二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/三乙胺(50/48/2 體積比)梯度進行溶離。包含預期產物之溶離份於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥後，所得固體於 20 厘米³ 乙醇中濕磨並過濾，產生 0.004 克粉末形式之 N-[1-(3-(二甲氨基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，熔點 269 至 271°C。¹H N.M.R. 光譜(300 MHz,

(CD_3)₂SO 添加數滴 CD_3COOD , δ 以 ppm 表示):

3.00 (s, 6H), 6.84 (dd, $J = 8.5$ 及 2 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.5$ 及 2 Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8$ 及 5 Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 5$ 及 2 Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 8$ 及 2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

b) 1-(3-(二甲胺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

1.6 厘米³之 10N 氫氧化鈉溶液添加於在 15 厘米³四氫呋喃中之 1-(3-(二甲胺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯中。於溶劑回流下攪拌 48 小時後，反應混合物以 2 厘米³之 10N 鹽酸酸化，之後於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥產生 1-(3-(二甲胺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸，其特徵為 LC/MS (m/z 282 $[\text{MH}]^+$)，直接使用於後續階段。

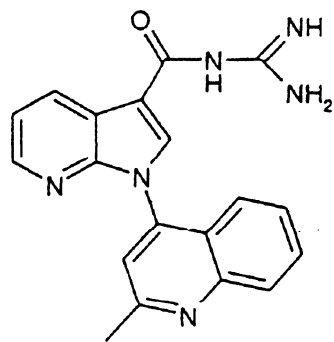
c) 1-(3-(二甲胺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

0.038 克 (0.2 毫莫耳) 碘化亞銅、0.891 克 (4.2 毫莫耳) 磷酸鉀、0.40 (2 毫莫耳) 2-溴-N,N-二甲基苯胺及 0.24 厘米³ (2 毫莫耳) 反式-1,2-環己烷二胺於氫氛圍下添加於 0.405 克 (2.3 毫莫耳) 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯在 0.3 厘米³ 十二烷與 6 厘米³ 二噁烷中之溶液中。於約 110°C 溫度下攪拌 48 小時後，反應混合物於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥產生殘留物，其懸浮於 20 厘米³ 二氯甲烷中。形成之有機溶液以 20 厘米³ 之

0.1N 鹽酸洗滌，過濾，然後以硫酸鎂乾燥，於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。因而得到 1-(3-(二甲胺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯，特徵為 LC/MS (m/z 296 $[MH]^+$)，其直接使用於後續階段。

實施例 16

a) N-[1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍鹽酸鹽



0.43 克 (19 毫莫耳) 鈉於約 20°C 溫度在氫氛圍下分批添加於 30 厘米³ 甲醇中，在鈉完全消耗後，添加 1.9 克 (20 毫莫耳) 鹽酸胍。反應混合物於約 20°C 溫度攪拌 2 小時，之後於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥，殘留物連續懸浮於 10 厘米³ 二氯甲烷 (以戊烯安定化) 中 2 次，分離上清液。殘留物隨之於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。所得殘留物在氫氛圍下於約 20°C 溫度懸浮於 40 厘米³ 二氯甲烷 (以戊烯安定化) 與四氫呋喃之 1:1 混合物中，在攪拌下添加 1.1 克 (3.4 毫莫耳) 3-氯羰基-1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶鹽酸鹽於 20 厘米³ 二氯甲烷 (以戊烯安定化) 與四氫呋喃之 1:1 混合

物中的懸浮液。於約 20°C 溫度下攪拌 65 小時後，反應混合物於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。殘留物懸浮於 30 厘米³ 乙醇中，混合物於回流下加熱 5 分鐘，之後於減壓下 (2.7 kPa) 再濃縮乾燥。殘留物懸浮於 50 厘米³ 水中，連續以 50 厘米³ 及後續 25 厘米³ 乙酸乙酯萃取。結合有機萃取液，以硫酸鎂乾燥，過濾且隨之於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。殘留物於矽膠管柱 (0.06 至 0.20 毫米) 上快速層析純化，溶離係使用二氯甲烷 / 甲醇 (95/5 體積比) 混合物進行。結合包含預期產物之溶離份，於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。殘留物於 10 厘米³ 二異丙醚中濕磨，過濾，以 5 厘米³ 二異丙醚洗滌兩次，在約 50°C 溫度下於減壓下 (2.7 kPa) 乾燥。因而得到 0.17 克黃色結晶固體形式之 N-[1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基] 胍鹽酸鹽，熔點 178°C。(分析 C₁₉H₁₆N₆O·HCl，計算值%: C:59.92, H:4.50, N:22.07, O:4.20%，實驗值 C:60.40, H:4.50, N:21.47)。

b) 3-氯羰基-1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶鹽酸鹽

於約 25°C 溫度在氬氛圍下將 15.5 厘米³ 亞硫醯氯添加於 1.1 克 (3.6 毫莫耳) 1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羧酸中。於回流下攪拌 2 小時後，反應混合物於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。殘留物連續以 10 厘米³ 二氯甲烷濕磨兩次，移除上清液，之後殘留物於減壓下 (2.7 kPa) 濃縮乾燥。因而得到 1.1 克黃色粉末形式之 3-氯羰基-1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶鹽酸鹽，其直接使用於後續階段。

c) 1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羧酸

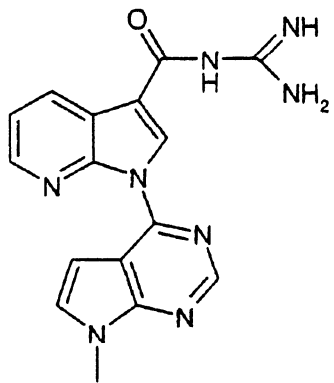
0.62 克(15 毫莫耳)氫氧化鋰單水合物及 18 厘米³ 水於約 20°C 溫度下添加於 1.6 克(5.0 毫莫耳)1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯於 18 厘米³ 四氫呋喃中之溶液中。於溶劑回流下攪拌 4 小時後，反應混合物於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥，殘留物懸浮於 80 厘米³ 水中。混合物以 30 厘米³ 乙酸乙酯萃取，之後藉添加 14 厘米³ 之 1N 鹽酸溶液調至 pH 3。濾出所得沉澱物，以 10 厘米³ 水洗滌兩次，抽乾，之後於減壓下在約 20°C 溫度於乾燥器中乾燥 4 日，且在約 50°C 溫度於減壓下(2.7 kPa)歷經 12 小時。因而得到 1.1 克黃色結晶形式之 1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸，在高於 260°C 之溫度下熔化，直接使用於後續階段。

d) 1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

5.5 克(31 毫莫耳)4-氯-2-甲基喹啉及 8.9 克(65 毫莫耳)碳酸鉀於氫下添加於在 93 厘米³ 二甲基亞碲中之 4.6 克(26 毫莫耳)1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯中。反應混合物於約 120°C 溫度下加熱 16 小時，之後冷卻至約 20°C 溫度，且以 250 厘米³ 水處理。水相以 250 厘米³ 及後續 125 厘米³ 乙酸乙酯萃取。結合有機萃取液，以硫酸鎂乾燥，過濾，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於矽膠管柱(0.04 至 0.06 毫米)上藉快速層析純化，溶離係使用二氯甲烷進行。結合包含預期產物之溶離份，之後於減壓下(2.7 kPa)濃縮乾燥。因而得到橙色結晶固體形式之 1.4 克 1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯，熔點 179 °C。

實施例 9

a) N-[1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍鹽酸鹽



0.36 克(16 毫莫耳)鈉於約 20℃ 在氫氛圍下分批添加於 40 厘米³ 甲醇中。在前者完全消耗後，添加 1.5 克(16 毫莫耳)鹽酸胍。反應混合物於約 20℃ 攪拌 1.5 小時並過濾。沉澱物以 5 厘米³ 甲醇洗滌，結合之濾液於真空中(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於 30 厘米³ 二氯甲烷中稀釋，於真空中(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於氫氛圍下在約 20℃ 於 70 厘米³ 四氫呋喃中稀釋，添加 1.3 克(3.2 毫莫耳)3-氯羰基-1-(7 甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶於 70 厘米³ 二氯甲烷中之懸浮液。反應混合物於約 20℃ 攪拌 60 小時，之後於真空中(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於 100 厘米³ 水中稀釋，濾出灰白色沉澱物，以 10 厘米³ 水洗滌兩次。固體於真空中在約 50℃ 乾燥，之後自 30 厘米³ 甲醇再結晶。沉澱物以 5 厘米³ 甲醇洗滌兩次，個別以 10 厘米³ 二異丙醚洗滌一次，於真空中在約 50℃ 乾

燥產生 0.45 克灰色結晶粉末形式之 N-[1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍鹽酸鹽：mp>260°C。IR 光譜(KBr)：

3425; 3157; 1590; 1558; 1518; 1449; 1418; 1308; 1216; 1009; 805; 770; 723; 702 及 605 cm^{-1}

質譜(EI)：

m/e 334 M^{+} ., m/e 276 $(\text{M}-\text{CH}_4\text{N}_3)^+$ · (基峰), m/e 145 $(\text{m/e} = 276-\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3)^+$, m/e 132 $(\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3)^+$.

b) 3-氯羰基-1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

於約 20°C 溫度在氫氛圍下將 10 厘米³(0.14 莫耳)亞硫醯氯逐滴添加於 0.93 克(3.2 毫莫耳) 1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸中。反應混合物隨之於回流下加熱並攪拌 1 小時，此時將其冷卻至約 20°C，於真空中(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物懸浮於 20 厘米³氯仿中，並於真空中(2.7 kPa)濃縮乾燥，產生 1.25 克黃色粉末形式之 3-氯羰基-1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，其直接使用於後續步驟。

c) 1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

13.5 厘米³四氫呋喃、0.47 克(11.2 毫莫耳)氫氧化鋰單水合物及 13.5 厘米³蒸餾水連續添加於 1.2 克(3.7 毫莫耳) 1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯中。反應混合物於回流溫度下已酸 4 小時後，之後於真空中(2.7 kPa)濃縮乾

燥。殘留物溶於 72 厘米³ 蒸餾水中，混合物以 35 厘米³ 乙酸乙酯萃取。將水相冷卻至約 5°C，逐滴添加 10 厘米³ 之 1N 鹽酸(pH 約 3)。濾出形成之沉澱物，以 20 厘米³ 蒸餾水洗滌兩次，於真空中在約 50°C 下乾燥，產生 0.93 克灰白色結晶形式之 1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸，mp>260°C；IR 光譜(KBr)：

3461; 3152; 2951; 2571; 1678; 1590; 1544; 1452; 1263; 1204; 916; 808; 774; 746; 681 及 607 cm⁻¹

d) 1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

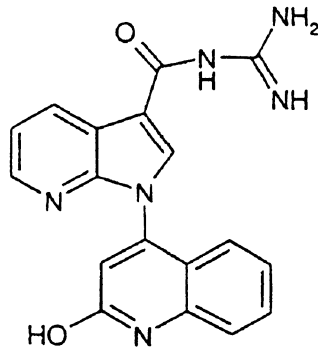
在 50 厘米³ 二甲基亞碲中之 1.9 克(9.2 毫莫耳)1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯於氬氛圍下添加 1.85 克(11.0 毫莫耳)4-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，之後添加 3.2 克(23.0 毫莫耳)碳酸鉀。反應混合物於約 120°C 溫度下加熱 24 小時，之後冷卻至約 20°C，且以 200 厘米³ 蒸餾水處理。混合物隨之以 300 厘米³ 及 150 厘米³ 乙酸乙酯處理，於 Celite® 上過濾。水相以 150 厘米³ 乙酸乙酯萃取。結合之有機萃取液以硫酸鎂乾燥，於真空中(2.7 kPa)濃縮乾燥。殘留物於矽膠(0.04 至 0.06 毫米)上經由管柱層析純化，使用二氯甲烷/甲醇 99:1 v/v 作為溶離溶劑。因而得到淡黃色結晶粉末形式之 1.25 克 1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯，mp: 207°C。

4-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶可如專利申請

案 W0200407479 所述般地製備。

實施例 10

N-[1-(2-羥基-喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-胍



4.8 毫克 N-(1-喹啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-胍使用 150 毫升含有 381 毫克 $\text{MgCl}_2 \cdot 1.3 \text{ mM}$ NADPH(二氫菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯, Calbiochem 產物編號: 481973; Shen, A.L. 等人 1989. J. Biol. Chem. 264, 7584; Yamano, S. 等人 1989. Mol. Pharmacol. 36, 83)、300 毫克人類 S9 部分及 2.5 mMUDPGA(尿嘧啶核苷 5'-二磷酸尿甘酸三鈉鹽, Sigma 目錄編號 U6751)之水溶液加以溶解。混合物於 37°C 下培育 120 分鐘。之後, 添加 40 毫升乙腈, 蛋白質進行離心及傾析。此溶液濃縮至 100 毫升, 使用下述系統層析。於減壓下移除溶劑, 產生 0.9 毫克 N-[1-(2-羥基-喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-胍之非晶形固體。

製備用 HPLC 係如下進行：

管柱：Merck Purospher RP18 HC, 5 μ m, 125-25
移動相

溶劑 A：純水+0.5%乙腈+0.1%甲酸

溶劑 B：乙腈+5%純水

流速：30 毫升/分鐘

等濃條件(isocratic conditions)

溶劑 A：溶劑 B=82:18

NHE 抑制方法

本發明化合物之 NHE 抑制活性(IC_{50} 值)係由 FLIPR 試驗來決定。該試驗係於裝置有透明底部及黑色牆之 96 井洞微量滴定板的 FLIPR(螢光成像板讀取機)中進行。在前一日接種密度 ~ 25000 細胞/井洞之表現各種 NHE 亞型(親代細胞細 LAP-1 顯示因為誘變及後續選擇的結果，而不具有內源性 NHE 活性)的經轉染細胞系。

經轉染細胞所使用之培養基(Iscove+10%牛胎兒血清)亦包括作為選擇抗生素之 G418，以確定經轉染序列之存在。

實際試驗係藉著去除培養基並於每個井洞添加 100 微升負載緩衝劑(於 20 mM NH_4Cl 、115 mM 氯化膽鹼、1 mM $CaCl_2$ 、5 mM KCl 、20 mM HEPES 及 5 mM 葡萄糖；pH 7.4 (以 KOH 調整)中 5 μ M 之 BCECF-AM [2', 7'-雙(2-羧乙基)-5-(6)-羧基螢光素乙醯氧甲基酯]。細胞於 37 $^{\circ}C$ 下培育 20 分鐘。此培育導致螢光染料負載於細胞內(其螢光強度視 pH_i 及 NH_4Cl 而定)，導致細胞輕度鹼化。

前驅物 BCECF-AM(非螢光性染料)於酯類形式下可穿經該膜。無法穿經該膜之實際染料係藉酯酶釋放於細胞內。

在此 20 分鐘培育之後，包含 NH_4Cl 及游離 BCECF-AM

之負載緩衝劑藉著於細胞洗滌裝置(Tecan Columbus)中洗滌三次而移除，每次洗滌各使用 400 微升洗滌緩衝劑(133.8 mM 氯化膽鹼、4.7 mM KCl、1.25 mM MgCl₂、1.25 mM CaCl₂、0.97 mM K₂P0₄、0.23 mM KH₂P0₄、5 mM HEPES 及 5 mM 葡萄糖；pH 7.4(以 KOH 調整))進行。井洞中之殘留體積係為 90 微升(可能介於 50 及 125 微升之間。此洗滌步驟移除游離 BCECF-AM，因為移除外來之銨離子而導致細胞內酸化(pHi 為 6.3 至 6.4)。

因為胞內氨與氨水及質子之平衡藉由移除胞內銨及藉由後續之氨水溶液立即穿經細胞膜而加以破壞，故該洗滌程序導致殘留胞內質子，其係為胞內酸化之原因。此種酸化若持續得夠久，則最後可導致細胞死亡。此處重要的是洗滌緩衝劑不含鈉(<1 mM)，否則胞內鈉離子會因為所選殖 NHE 異型體(isforms)之活性而導致 pHi 立即增高。對所有所使用之緩衝劑(負載緩衝劑、洗滌緩衝劑及再生緩衝劑)而言，不含任何 HCO₃⁻離子亦極重要，否則碳酸氫根之存在會導致碳酸氫根-相依性系統的活化，而破壞該 pHi 調節，該等系統係包含於 LAP-1 親代細胞系中。

含有經酸化細胞之微量滴定板隨之移至(在酸化後最久達 20 分鐘)FLIPR。在 FLIPR 中，該胞內螢光染料使用波長 488 奈米之光(其係藉氬雷射生成)活化，選擇測量參數(雷射功率、照射時間及合併於該 FLIPR 內之 CDD 相機的光闌)，使得每個井洞之螢光信號的平均值相對於螢光單位介於 30,000 及 35,000 之間。

FLIPR 之實際測量係始自在軟體控制下每兩秒由 CCD 相機攝取一張的相片。在 10 秒後，胞內 pH 藉著使用收納於該 FLIPR 內之 96-井洞吸量管裝置添加 90 微升再生緩衝劑(133.8 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.25 mM MgCl₂,

1.25 mM CaCl₂, 0.97 mM K₂HPO₄, 0.23 mM KH₂PO₄, 10 mM HEPES 及 5 mM 葡萄糖；pH 7.4(使用 NaOH 調整))而增加。有一部分添加純再生緩衝劑之井洞係作為正對照組(100%NHE 活性)。負對照組(0%NHE 活性)含有洗滌緩衝劑。含有兩倍試驗物質濃度之再生緩衝劑係添加於所有其他井洞。FLIPR 中之測量係於 60 個測量值(兩分鐘)後終止。

實驗數據可用以計算每個試驗物質濃度的 NHE 活性，並由此計算該等物質之 IC₅₀ 值。由 NHE1 亞型得到下列結果。

實施例編號	IC ₅₀ (NHE1)/ μ M
1	0.003
2	0.010
3	0.015
4	6.24
5	0.018
6	3.76
7	0.003
8	0.026
9	0.037
10	0.66

本發明亦有關式 I 化合物用以製備藥物之用途，且有關包括式 I 化合物、其互變異構物或其醫藥上可接受之鹽以作為活性主成份的醫藥組成物。本發明亦有關式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽用以製備作為 NHE 抑制劑之藥物及醫藥組成物的用途。申請用於人類、獸類或植物保護用途的藥物，其包括有效量之式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽，與醫藥上可接受之載體及

添加劑，該藥物係單獨使用或結合其他活性醫藥成份或藥物。本發明醫藥組成物係由純物質形式或組成物形式之式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽，該組成物中結合任何其他醫藥上相容之產物，可為惰性或生物活性。本發明藥物可例如經口、非經腸、靜脈內、直腸、經皮、局部或吸入投藥。該等藥物通常包含每劑量單元為 0.001 毫克至 1 克之量的式 I 之活性成份及/或其醫藥上可接受之鹽。

適用於所需醫藥調配物的賦形劑係熟習此技術者基於其專業知識所熟知。除了溶劑、凝膠形成劑、栓劑基質、錠劑賦形劑及其他活性成份載體外，亦可使用例如抗氧化劑、分散劑、乳化劑、消泡劑、調味劑、防腐劑、促溶解劑或著色劑。

就經口投藥之醫藥調配物而言，該等活性化合物係與適於此目的之添加劑（諸如載體、安定劑或惰性稀釋劑）混合，並藉習用方法轉化成適當之劑型，諸如錠劑、塗錠、硬質明膠膠囊、水溶液、醇溶液或油溶液。可使用之惰性載體的實例有阿拉伯膠、氧化鎂、碳酸鎂、磷酸鉀、乳糖、葡萄糖或澱粉，尤其是玉米粉。製劑亦可為乾式顆粒或濕式顆粒。適當之油載體或溶劑的實例有植物或動物油，諸如葵花油或魚肝油。

錠劑、丸劑、粉末（明膠膠囊或豆形膠囊）或顆粒可於固體組成物形式下經口投藥。此等組成物中，本發明活性主成份係與一或多種惰性稀釋劑（諸如澱粉、纖維素、蔗糖、乳糖或二氧化矽）於氫流下混合。此等組成物亦可包含除稀釋劑以外之物質，例如一或多種潤滑劑，諸如硬脂酸美或滑石，著色劑、塗層（糖衣丸）或塗料。包含惰性稀釋劑（諸如水、乙醇、甘油、植物油或液體石蠟）之醫藥上可接受的溶液、懸浮液、乳液、糖

漿及醑劑可作為經口投藥之液體組成物。此等組成物可包含除稀釋劑以外之物質，例如潤濕產品、甘味劑、增稠劑、調味劑或安定劑。

非經腸投藥用之無菌組成物可較佳為水性或非水性溶液、懸浮液或乳液。可使用之溶劑群佐藥係包含水、丙二醇、聚乙二醇、植物油（尤其是橄欖油）、注射有機酯（例如油酸乙酯）或其他適當之有機溶劑。此等組成物亦可包括佐劑，尤其是潤濕劑、張力劑、乳化劑、分散劑及安定劑。滅菌可使用數種方式進行，例如消毒過濾、將殺菌劑摻入該組成物中、輻射或加熱。亦可製備成無菌固體組成物形式，其可在使用時溶解於無菌水或任何其他注射用無菌介質中。

供直腸投藥用之組成物係為栓劑或直腸膠囊，其除活性產物外亦包含賦形劑，諸如可可脂、半合成甘油酯或聚乙二醇。

供局部投藥用之組成物可為例如乳霜、洗劑、眼滴劑、漱口水、鼻滴劑或氣溶膠。

就皮下、肌內或靜脈內投藥而言，所用之活性化合物係（若需要則與習用於此目的之物質一起，諸如促溶解劑、乳化劑或其他賦形劑）轉化成溶液、懸浮液或乳液。適當之溶劑的實例有：水、生理鹽水或醇例如乙醇、丙醇、甘油，及糖溶液諸如葡萄糖或甘露糖醇溶液，或所述各種溶劑之混合物。

適於以氣溶膠或噴劑形式投藥之醫藥調配物係為例如式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽於醫藥上可接受之溶劑（諸如尤其是乙醇或水）或該等溶劑之混合物中的溶液、懸浮液或乳液。若需要，則該調配物亦可含有其他醫藥賦形劑，諸如界面活性劑、乳化劑及安定劑，及推進劑氣體。該製劑係含有例如濃度約 0.1 至

10，尤其是約 0.3 至 3 重量%之活性成份。

式 I 活性成份之投藥劑量及投藥頻率係視所需效果、所用化合物之藥效及作用持續時間而定；亦與待治療之疾病的性質及嚴重性及待治療之哺乳類的性別、年齡、體重及個別反應性有關。通常，醫師會以年齡及體重的函數及所有針對於待治療個體之其他因素來決定適當之劑量。

式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽使用於體重約 75 公斤之患者的平均日劑量至少為 0.001 毫克/公斤體重，以 1 毫克/公斤為佳，最高 1000 毫克/公斤。當疾病急性發作時，例如在心肌梗塞之後的瞬時，亦可能需要較佳且尤其是較高頻率的劑量，例如最高達每日四次單一劑量。可能需要最高達每日 2000 毫克，尤其是靜脈內投藥時，例如在加護病房中之梗塞患者，且本發明化合物可藉輸液投藥。

以下實施例係說明本發明組成物：

實施例 A

含有 50 毫克劑量之活性產物而具有以下組成的凝膠膠囊可根據一般技術製備：

-式(I)化合物	50 毫克
-纖維素	18 毫克
-乳糖	55 毫克
-膠態二氧化矽	1 毫克
-羧甲基澱粉鈉	10 毫克
-滑石	10 毫克
-硬脂酸鎂	1 毫克

實施例 B

包括 50 毫克劑量之活性產物而具有以下組成的錠

劑可根據一般技術製備：

-式(I)化合物	50 毫克
-乳糖	104 毫克
-纖維素	40 毫克
-波利唯酮(polyvidone)	10 毫克
-羧甲基澱粉鈉	22 毫克
-滑石	10 毫克
-硬脂酸鎂	2 毫克
-膠態二氧化矽	2 毫克
-羥甲基纖維素、甘油與二氧化鈦(72/3.5/24.5)混合物適量，完成之膜塗錠重 245 毫克	

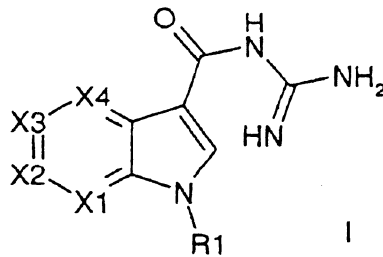
實施例 C

可製備包括 10 毫克活性產物而具有下列組成之注射溶液：

-式(I)化合物	10 毫克
-苯酸	80 毫克
-苯醇	0.06 毫升
-苯酸鈉	80 毫克
-95%乙醇	0.4 毫升
-氫氧化鈉	24 毫克
-丙二醇	1.6 毫升
-水 適量	4 毫升

五、中文發明摘要：

本發明有關一種新穎之式 I 化合物



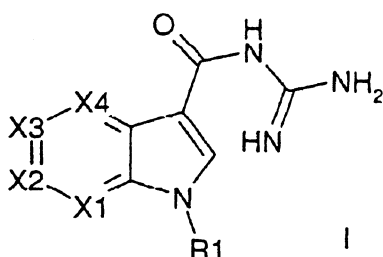
及其醫藥上可接受之鹽類。本發明化合物因心臟保護功能而適於作為例如抗心律不整藥物，用於梗塞預防及梗塞治療，及用於治療心絞痛。亦可以預防方式來抑制與因局部缺血所致之損傷的發展有關之病理過程，尤其是因局部缺血所致之心律不整及心臟衰竭的觸發。

六、英文發明摘要：

3-(Guanidinocarbonyl)heterocycle derivatives, preparation process and intermediates of this process, their use as medicaments, and pharmaceutical compositions including them

The present invention relates to the novel compounds of

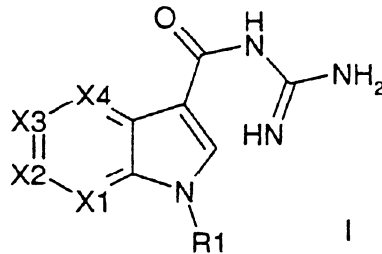
the formula I



and their pharmaceutically acceptable salts. The inventive compounds are suitable, for example, as antiarrhythmic medicaments with a cardioprotective component for infarction prophylaxis and infarction treatment and for the treatment of angina pectoris. They also inhibit in a preventive manner the pathophysiological processes associated with the development of ischemia-induced damage, in particular in the triggering of ischemia-induced cardiac arrhythmias and of heart failure.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物，



其中

X1、X2、X3 及 X4

個別係為氮原子或 CR₂ 基團，其中 X1、X2、X3 及 X4 中至少一個且最多兩個係為氮原子；

R₂ 係為氫、F、Cl、Br、I、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之 SO₂ 烷基、NRaRb、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之羥基烷基或各個烷基個別具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之二烷胺基烷基；

R₁ 係為芳基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、含有具 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基的芳基烷基、含有具 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基的雜芳基烷基或雜芳基，

其中芳基或雜芳基可經一或多個選自由下列基團所組成之群的取代基所取代：具有 1、2、3、4、

5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基胺基、NRaRb、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基胺基、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、S(O)_nR3、CO₂H、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧羰基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基、CONH₂、CONRaRb、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基磺醯胺基、氟基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2 或 3 個碳原子之多氟烷氧基及 SO₃H；

n 係為 0、1 或 2；

Ra 及 Rb

個別係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或

Ra 及 Rb

與其所鍵結之氮原子一起形成可視情況包括另一選自 O、S 或 N 之雜原子的 5-或 6-員雜環；

R3 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基胺基或 NH₂；及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及其混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中

X1、X2、X3 及 X4

個別係為氮原子或 CR₂ 基團，其中 X1、X2、X3 及 X4 中恰有一個係為氮原子；

R2 係為氫；

R1 係為芳基或雜芳基，

所有基團皆可經一或多個選自由下列基團所組成

之群的取代基所取代：具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基胺基、NRaRb、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基胺基、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、S(O)_nR3、CO₂H、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧羰基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基、CONH₂、CONRaRb、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基磺醯胺基、氰基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2 或 3 個碳原子之多氟烷氧基及 SO₃H；

n 係為 0、1 或 2；

Ra 及 Rb

個別係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或

Ra 及 Rb

與其所鍵結之氮原子一起形成可視情況包括另一選自 O、S 或 N 之雜原子的 5-或 6-員雜環；

R3 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基胺基或 NH₂；及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及其混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中 X1、X2、X3 及 X4

個別係為氮原子或 CR₂ 基團，其中 X1、X2、X3 及 X4 中恰有一個係為氮原子；

R2 係為氫；

R1 係為芳基或雜芳基，其係選自下列基團之群：吡啶、嘧啶、吡嗪、噻唑、咪唑、喹啉、異喹啉、噌啉、喹唑啉、茶啶、喹喏啉、苯并噻唑、苯并咪唑、吲哚、7-氮雜吲哚及吡咯并[2,3-d]嘧啶，

所有基團皆可經一或多個選自由下列基團所組成之群的取代基所取代：具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基胺基、NRaRb、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基胺基、羥基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧基、S(O)_nR3、CO₂H、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷氧羰基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基羰基、CONH₂、CONRaRb、含有具 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷基磺醯胺基、氰基、具有 1、2、3 或 4 個碳原子之多氟烷基、具有 1、2 或 3 個碳原子之多氟烷氧基及 SO₃H；

n 係為 0、1 或 2；

Ra 及 Rb

個別係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或

Ra 及 Rb

與其所鍵結之氮原子一起形成可視情況包括另一選自 O、S 或 N 之雜原子的 5-或 6-員雜環；

R3 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基胺基或 NH₂；及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及其混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

4. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中

X1、X2、X3 及 X4

個別係為氮原子或 CR₂ 基團，其中 X1、X2、X3 及 X4 中恰有一個係為氮原子；

R2 係為氫；

R1 係為苯基或雜芳基，其係選自下列基團之群：吡啶、嘧啶、吡嗪、噻唑、咪唑、喹啉、異喹啉、噌啉、喹唑啉、茶啶、喹喏啉、苯并噻唑、苯并咪唑、吲哚、7-氮雜吲哚及吡咯并[2,3-d]嘧啶，

所有基團皆可經一或多個選自由下列基團所組成之群的取代基所取代：具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基、NH₂、NRaRb、羥基及 S(O)_nR3；

n 係為 2；

Ra 及 Rb

個別係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基；

R3 係為具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基；

及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及其混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

5. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項之化合物，其特徵為其係選自：

N-[1-噻啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，
 N-[1-噻啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，
 N-[1-噻啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，
 N-[1-噻啉-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，
 N-[1-噻啉-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，
 N-[1-(異噻啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，
 脒，

N-[1-(噌啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]脒，
 脒，

N-[1-(喹唑啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(喹唑啉-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(2-甲基喹唑啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(1,5-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(1,6-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(1,7-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(1,8-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(2-氨基-1,8-萘啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(喹喏啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(吡嗪-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(苯并噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

基]胍，

N-[1-(苯并咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(吡啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(1-(甲基磺酰基)吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(7-氮雜吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(7-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(噻唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(咪唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(2-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(2-羥基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基]胍，

N-[1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(3-(二甲基胺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(2-羥基-喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

6. 如申請專利範圍第 1、2、3、4 或 5 項之化合物，其特徵為其係選自：

N-[1-(2-羥基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(2-甲基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(喹啉-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]

胍，

N-[1-(異喹啉-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]

胍，

N-[1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]

胍，

N-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]

胍，

N-[1-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(3-(二甲基胺基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍，

N-[1-(2-羥基喹啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]胍

及其消旋異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物及混合物、其互變異構物及其醫藥上可接受之鹽類。

7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中一或多項之式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽，其係作為藥物。

8. 一種供人類、獸類及/或植物保護使用之醫藥組成物，其包括有效量之如申請專利範圍第 1 至 6 項中一或多項的式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽，同時包括醫藥上可接受之介質。

9. 一種供人類、獸類及/或植物保護使用之醫藥組成物，其包括有效量之如申請專利範圍第 1 至 6 項中一或多項的式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽，同時包括醫藥上可接受之介質與一或多種其他醫藥活性之成份或藥物。

10. 如申請專利範圍第 8 或 9 項之醫藥組成物，其包括

至少一種如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其於疾病治療中之治療應用係作為 NHE 抑制劑。

11. 如申請專利範圍第 8 或 9 項之醫藥組成物，其包括至少一種如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其於疾病治療中之治療應用係作為 NHE-1 抑制劑。

12. 一種如申請專利範圍第 1 至 6 項中一或多項之式 I 化合物及 / 或其醫藥上可接受之鹽用於製造藥物的用途，該藥物係用於治療或預防因為局部缺血或再灌流狀況所致之器官及組織的急性或慢性損傷、障礙或間接後遺症；治療或預防心律不整、危及生命之心室纖維顫動、心肌梗塞或心絞痛；治療或預防心臟之局部缺血狀況、末梢及中樞神經系統之局部缺血狀況或中風、腦水腫發作或末梢器官及組織之局部缺血狀況；治療或預防休克狀況，例如過敏性休克、心源性休克、血容積減少性休克或細菌性休克；其中細胞增殖為主要或次要病因之疾病、癌症、轉移、前列腺肥大及前列腺增生；動脈硬化或脂質代謝失調；高血壓，尤其是原發生高血壓；中樞神經系統障礙，尤其是因為 CNS 過度興奮所致之疾病，諸如癲癇、中樞誘發之痙攣；或中樞神經系統障礙，尤其是焦慮狀態、抑鬱或精神病；治療或預防非胰島素依賴型糖尿病 (NIDDM) 或糖尿病晚期損傷；血栓形成；因內皮功能障礙所致之疾病；間歇性跛行；用以治療或預防內部器官纖維變性疾病、肝臟之纖維變性疾病、腎臟之纖維變性疾病、血管之纖維變性疾病、肺部之纖維變性疾病及心臟之纖維變性疾病；治療或預防心臟衰竭或充血性心臟衰竭；急性或慢性發炎疾病；因原生動物、瘧疾及家禽之球菌病所致之疾病；用於外科手術及器官移植，保存及儲存用於外科手術之移植物；預防與年齡有關之組織變化；製造針對老化或延長壽命之藥

物；治療及降低甲狀腺毒症之心毒效應或製造診斷助劑。

13. 一種如申請專利範圍第 1 至 6 項中一或多項之式 I 化合物及/或其醫藥上可接受之鹽與其他藥物或活性成份結合用於製造藥物的用途，該藥物係用於治療或預防因為局部缺血或再灌流狀況所致之器官及組織的急性或慢性損傷、障礙或間接後遺症；治療或預防心律不整、危及生命之心室纖維顫動、心肌梗塞或心絞痛；治療或預防心臟之局部缺血狀況、末梢及中樞神經系統之局部缺血狀況或中風、腦水腫發作或末梢器官及組織之局部缺血狀況；治療或預防休克狀況，例如過敏性休克、心源性休克、血容積減少性休克或細菌性休克；其中細胞增殖為主要或次要病因之疾病、癌症、轉移、前列腺肥大及前列腺增生；動脈硬化或脂質代謝失調；高血壓，尤其是原發生高血壓；中樞神經系統障礙，尤其是因為 CNS 過度興奮所致之疾病，諸如癲癇、中樞誘發之痙攣；或中樞神經系統障礙，尤其是焦慮狀態、抑鬱或精神病；治療或預防非胰島素依賴型糖尿病 (NIDDM) 或糖尿病晚期損傷；血栓形成；因內皮功能障礙所致之疾病；間歇性跛行；用以治療或預防內部器官纖維變性疾病、肝臟之纖維變性疾病、腎臟之纖維變性疾病、血管之纖維變性疾病、肺部之纖維變性疾病及心臟之纖維變性疾病；治療或預防心臟衰竭或充血性心臟衰竭；急性或慢性發炎疾病；因原生動物、瘧疾及家禽之球菌病所致之疾病；用於外科手術及器官移植，保存及儲存用於外科手術之移植物；預防與年齡有關之組織變化；製造針對老化或延長壽命之藥物；治療及降低甲狀腺毒症之心毒效應或製造診斷助劑。

14. 如申請專利範圍第 13 項之式 I 化合物及/或其醫藥

上可接受之鹽之用途，其係與心毒性或胞毒性藥物或活性成份結合用於製造具較低心毒性及胞毒性的藥物。

15·如申請專利範圍第 12 及 / 或 13 項之式 I 化合物及 / 或其醫藥上可接受之鹽單獨或與其他藥物或活性成份結合的用途，其係用以製造治療或預防因為局部缺血或再灌流狀況所致之器官及組織的急性或慢性損傷、疾病或間接後遺症的藥物。

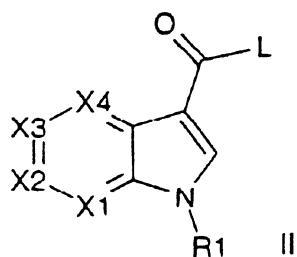
16·如申請專利範圍第 13 及 / 或 13 項之式 I 化合物及 / 或其醫藥上可接受之鹽單獨或與其他藥物或活性成份結合的用途，其係用以製造治療危及生命之心室纖維顫動的藥物。

17·如申請專利範圍第 12 及 / 或 13 項之式 I 化合物及 / 或其醫藥上可接受之鹽單獨或與其他藥物或活性成份結合的用途，其係用以製造治療或預防轉移的藥物。

18·如申請專利範圍第 12 及 / 或 13 項之式 I 化合物及 / 或其醫藥上可接受之鹽單獨或與其他藥物或活性成份結合的用途，其係用以製造治療或預防心臟之纖維變性疾病、心臟衰竭或充血性心臟衰竭的藥物。

19·如申請專利範圍第 1 至 6 項中一或多項之式 I 化合物及 / 或其醫藥上可接受之鹽單獨或與其他藥物或活性成份結合的用途，其係用以製造治療與 NHE 有關之疾病的藥物。

20·一種製備如申請專利範圍第 1 至 6 項之式 I 化合物及 / 或其醫藥上可接受之鹽的方法，其包括使式 II 化合物



其中 X₁、X₂、X₃、X₄ 及 R₁ 係具有如同式 I 之意義，且
L 係為脫離基，
與胍進行反應。

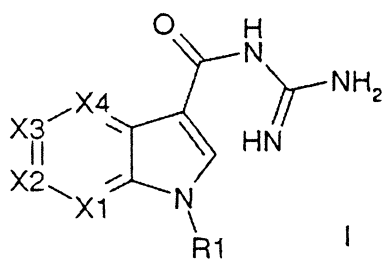
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



9A 6 31

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：9311661[✓]

※ 申請日期：

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

3-(胍基羰基)雜環衍生物，製備方法及此方法之中間物，其等作為藥物之用途，以及包括其等之醫藥組成物

3-(GUANIDINOCARBONYL)HETEROCYCLE DERIVATIVES,
PREPARATION PROCESS AND INTERMEDIATES OF THIS
PROCESS, THEIR USE AS MEDICAMENTS, AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS INCLUDING THEM

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德國阿凡提斯藥品德意志有限公司

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 吉瑪斯/DR. JACOBI, MARKUS

2. 費漢根/DR. FISCHER, HANS-JUERGEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城伯洛格街 50 號

BruningstraBe 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國/Germany

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 卡傑/CARRY, JEAN-CHRISTOPHE

2. 杜吉斯/DOERFLINGER, GILLES