

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02815601.3

[51] Int. Cl.

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

C07D 491/14 (2006.01)

C07D 311/00 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1329395C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 221/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.7.31 [21] 申请号 02815601.3

[30] 优先权

[32] 2001. 8. 10 [33] EP [31] 01119321.6

[86] 国际申请 PCT/EP2002/008505 2002. 7. 31

[87] 国际公布 WO2003/014123 英 2003. 2. 20

[85] 进入国家阶段日期 2004. 2. 9

[73] 专利权人 奥坦纳医药公司

地址 德国康斯坦茨

[72] 发明人 P·J·滋梅曼恩 W·-A·斯蒙

S·波斯蒂斯 W·克罗梅

W·布尔 J·森恩-比芬格

[56] 参考文献

CN1251102 2000. 4. 19

CN1257505 2000. 6. 21

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 冬

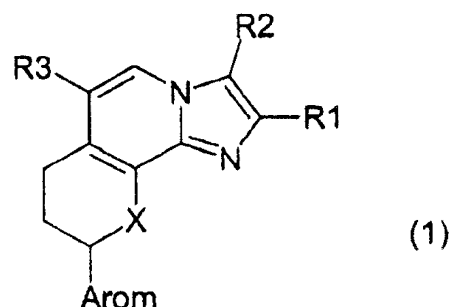
权利要求书 5 页 说明书 27 页

[54] 发明名称

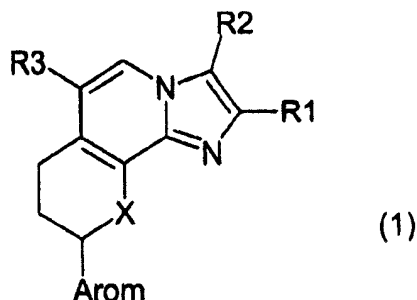
三环咪唑并吡啶

[57] 摘要

本发明提供式(I)的化合物, 其中各取代基和符号在说明书中定所述化合物抑制胃酸的分泌。



1. 式 1 的化合物及其盐,



5 其中

R1 为氢、1-4C 烷基、3-7C 环烷基、3-7C 环烷基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基、2-4C 烯基、2-4C 炔基、氟-1-4C 烷基或羟基-1-4C 烷基,

10 R2 为氢、1-4C 烷基、3-7C 环烷基、3-7C 环烷基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基、羟基-1-4C 烷基、卤素、2-4C 烯基、2-4C 炔基、氟-1-4C 烷基或氰甲基,

R3 为羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基、氟-1-4C 烷氧基-1-4C 烷基或为-CO-NR31R32 基团,

15 其中

R31 为氢、1-7C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基, 并且

R32 为氢、1-7C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基, 或者其中

20 R31 与 R32 与它们相连的氮原子一起形成吡咯烷-1-基、哌啶子基或吗啉-4-基,

Arom 为 R4-、R5-、R6-和 R7-取代的单环或双环芳基, 其中所述芳基选自苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、

吡啶基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基和异喹啉基，
其中

5 R4 为氢、1-4C 烷基、羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、2-4C 链烯氧基、1-4C 烷基羰基、羧基、1-4C 烷氧基羰基、羧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基-1-4C 烷基、卤素、羟基、芳基、芳基-1-4C 烷基、芳氧基、芳基-1-4C 烷氧基、三氟甲基、硝基、氨基、一或二-1-4C 烷基氨基、1-4C 烷基羰基氨基、1-4C 烷氧基羰基氨基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷氧基羰基氨基或磺酰基，

10 R5 为氢、1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷氧基羰基、卤素、三氟甲基或羟基，

R6 为氢、1-4C 烷基或卤素，并且

R7 为氢、1-4C 烷基或卤素，

其中

15 芳基为苯基或具有一个、两个或三个相同或不同的选自以下取代基的取代苯基：1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、羧基、1-4C 烷氧基羰基、卤素、三氟甲基、硝基、三氟甲氧基、羟基和氰基，

X 为 O(氧)或 NH。

2. 权利要求 1 的式 1 的化合物及其盐，其中

20 R1 为氢、1-4C 烷基、3-7C 环烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、2-4C 炔基或氟-1-4C 烷基，

R2 为氢、1-4C 烷基、卤素、2-4C 烯基、2-4C 炔基或氟-1-4C 烷基，

25 R3 为羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基或为-CO-NR₃₁R₃₂ 基团，

其中

R₃₁ 为氢、1-7C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基，并且

R32 为氢、1-7C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基，

或者其中

R31 与 R32 与它们相连的氮原子一起形成吡咯烷-1-基、哌啶子
5 基或吗啉-4-基，

Arom 为 R4-、R5-、R6-和 R7-取代的单环或双环芳基，其中所述芳基选自苯基、呋喃基和噻吩基，

其中

R4 为氢、1-4C 烷基、羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷基
10 羰基、羧基、1-4C 烷氧基羰基、卤素、羟基、三氟甲基、1-4C 烷基
羰基氨基、1-4C 烷氧基羰基氨基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷氧基羰基氨基
或磺酰基，

R5 为氢、1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷氧基羰基、卤素、
三氟甲基或羟基，

15 R6 为氢或 1-4C 烷基，并且

R7 为氢，

X 为 O(氧)或 NH。

3. 权利要求 1 的式 1 的化合物及其盐，其中

R1 为 1-4C 烷基，

20 R2 为 1-4C 烷基、卤素或氟-1-4C 烷基，

R3 为羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-
4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基或为-CO-NR31R32 基团，

其中

R31 为氢、1-4C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷
25 基，并且

R32 为 1-4C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基，
或者其中

R31 与 R32 与它们相连的氮原子一起形成吡咯烷-1-基、哌啶子基或吗啉-4-基,

Arom 为 R4-、R5-、R6-和 R7-取代的苯基,

其中

5 R4 为氢或 1-4C 烷基,

R5 为氢或 1-4C 烷基,

R6 为氢或 1-4C 烷基, 并且

R7 为氢,

X 为 O(氧)或 NH。

10 4. 权利要求 1 的式 1 的化合物及其盐, 其中

R1 为甲基,

R2 为甲基, 氯或二氟甲基,

R3 为羟甲基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、1-4C 烷氧基羰基或为-CO-NR31R32 基团,

15 其中

R31 为甲基或乙基, 并且

R32 为甲基或乙基,

或者其中

R31 与 R32 与它们相连的氮原子一起形成吗啉-4-基,

20 Arom 为苯基、2-甲基苯基、2-异丙基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二异丙基苯基、2,4,6-三甲基苯基或 2,4,6-三异丙基苯基, 并且

X 为 O(氧)或 NH。

5. 权利要求 1 的式 1 的化合物及其盐, 其中

R1 为 1-4C 烷基,

25 R2 为 1-4C 烷基,

R3 为 1-4C 烷氧基羰基或为-CO-NR31R32 基团,

其中

R31 为 1-4C 烷基, 并且

R32 为 1-4C 烷基,

Arom 为苯基, 并且

X 为 O(氧)。

6. 权利要求 1 的式 1 的化合物及其盐, 其中

5 R1 为 1-4C 烷基,

R2 为 1-4C 烷基,

R3 为 1-4C 烷氧基羰基或为-CO-NR31R32 基团,
其中

R31 为 1-4C 烷基, 并且

10 R32 为 1-4C 烷基,

Arom 为苯基或 2-甲基-6-乙基苯基, 并且

X 为 O(氧)。

7. 一种药物, 所述药物包括权利要求 1 的化合物和/或它们的药
理学上可接受的盐以及常规的药物助剂和/或赋形剂。

15 8. 权利要求 1 的化合物和/或它们的药理学上可接受的盐在制备
用于预防和治疗肠胃疾病的药物中的用途。

三环咪唑并吡啶

5 技术领域

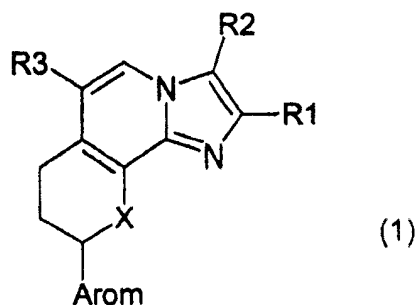
本发明涉及在制药工业中用作制备药物的活性化合物的新化合物。

先有技术

10 美国专利 4,468,400 描述了具有不同的稠合于咪唑并吡啶骨架的环系统的三环咪唑并[1,2-a]吡啶类化合物，这些化合物据说适用于治疗消化性(peptide)溃疡疾病。国际专利申请 WO 95/27714、WO 98/42707、WO 98/54188、WO 00/17200、WO 00/26217 和 WO 00/63211 公开具有非常特别的取代模式的三环咪唑并吡啶衍生物，该化合物
15 同样据说适用于治疗胃肠疾病。Kaminski 等在 J. Med. Chem. 1991, 34, 533-541 和 1997, 40, 427-436 中描述了咪唑并[1,2-a]吡啶的合成以及它们作为抗溃疡药的用途。

发明描述

20 本发明提供了式 1 的化合物及其盐，



其中

R1 为氢、1-4C 烷基、3-7C 环烷基、3-7C 环烷基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基、2-4C 烯基、

2-4C 炔基、氟-1-4C 烷基或羟基-1-4C 烷基，

R2 为氢、1-4C 烷基、3-7C 环烷基、3-7C 环烷基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基、羟基-1-4C 烷基、卤素、2-4C 烯基、2-4C 炔基、氟-1-4C 烷基或氰甲基，

- 5 R3 为羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基、氟-1-4C 烷氧基-1-4C 烷基或为-CO-NR31R32 基团，

其中

- 10 R31 为氢、1-7C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基，并且

R32 为氢、1-7C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基，或者其中

R31 与 R32 与它们相连的氮原子一起形成吡咯烷-1-基 (pyrrolidino)、哌啶子基或吗啉-4-基，

- 15 Arom 为 R4-、R5-、R6-和 R7-取代的单环或双环芳基，其中所述芳基选自苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、吡啶基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基和异喹啉基，

其中

- 20 R4 为氢、1-4C 烷基、羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、2-4C 链烯氧基、1-4C 烷基羰基、羧基、1-4C 烷氧基羰基、羧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基-1-4C 烷基、卤素、羟基、芳基、芳基-1-4C 烷基、芳氧基、芳基-1-4C 烷氧基、三氟甲基、硝基、氨基、一或二-1-4C 烷基氨基、1-4C 烷基羰基氨基、1-4C 烷氧基羰基氨基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷氧基羰基氨基或磺酰基，
- 25

R5 为氢、1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷氧基羰基、卤素、三氟甲基或羟基，

R6 为氢、1-4C 烷基或卤素，并且

R7 为氢、1-4C 烷基或卤素，

其中

芳基为苯基或具有一个、两个或三个相同或不同的选自以下取代基的取代苯基：1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、羧基、1-4C 烷氧基羰基、
5 卤素、三氟甲基、硝基、三氟甲氧基、羟基和氰基，

X 为 O(氧)或 NH。

1-4C-烷基表示具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基。可提及的例子有丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基。

10 3-7C-环烷基表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基，其中优选环丙基、环丁基和环戊基。

3-7C-环烷基-1-4C-烷基表示被上述 3-7C 环烷基的一种基团取代的上述一种 1-4C 烷基。可提及的例子有环丙基甲基、环己基甲基和环己基乙基。

15 1-4C-烷氧基表示除氧原子外还包括 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基的基团。可提及的例子有丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基、异丙氧基并且优选乙氧基和甲氧基。

1-4C-烷氧基-1-4C-烷基表示被上述 1-4C 烷氧基的一种取代的上述一种 1-4C 烷基。可提及的例子有甲氧基甲基、甲氧基乙基和丁氧
20 基乙基。

1-4C-烷氧基羰基(-CO-1-4C-烷氧基)表示连接了上述一种 1-4C 烷氧基的羰基。可提及的例子有甲氧基羰基($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$)和乙氧基羰基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$)。

2-4C-烯基表示具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链烯基。可提及的例子有 2-丁烯基、3-丁烯基、1-丙烯基和 2-丙烯基(烯丙基)。
25

2-4C-炔基表示具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链炔基。可提及的例子有 2-丁炔基、3-丁炔基并且优选 2-丙炔基(炔丙基)。

氟-1-4C-烷基表示被一个或多个氟原子取代的上述一种 1-4C 烷

基。可提及的例子有三氟甲基。

羟基-1-4C-烷基表示被羟基取代的上述 1-4C 烷基。可提及的例子有羟甲基、2-羟乙基和 3-羟丙基。

对于本发明来说，卤素为溴、氯和氟。

- 5 1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基表示被另一种 1-4C 烷氧基取代的上述一种 1-4C 烷氧基。可提及的例子有 2-(甲氧基)乙氧基($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$)和 2-(乙氧基)乙氧基($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$)。

- 10 1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基-1-4C-烷基表示被上述一种 1-4C 烷氧基取代的上述一种 1-4C-烷氧基-1-4C-烷基。可提及的例子有 2-(甲氧基)乙氧基甲基($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$)。

- 15 氟-1-4C-烷氧基-1-4C-烷基表示被氟-1-4C-烷氧基取代的上述一种 1-4C-烷基。在本文中，氟-1-4C-烷氧基表示完全或主要被氟取代的上述一种 1-4C-烷氧基。完全或主要被氟取代的 1-4C-烷氧基的例子有 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙氧基、2-三氟甲基-2-丙氧基、1,1,1-三氟-2-丙氧基、全氟-叔丁氧基、2,2,3,3,4,4,4-七氟-1-丁氧基、4,4,4-三氟-1-丁氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、全氟乙氧基、1,2,2-三氟乙氧基，具体为 1,1,2,2-四氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、三氟甲氧基并且优选二氟甲氧基。

- 20 1-7C 烷基表示具有 1 至 7 个碳原子的直链或支链烷基。可提及的例子有庚基、异庚基-(5-甲基己基)、己基、异己基-(4-甲基戊基)、新己基-(3,3-二甲基丁基)、戊基、异戊基-(3-甲基丁基)、新戊基-(2,2-二甲基丙基)、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基。

- 25 1-4C 烷基羰基表示除了羰基外还包括上述一种 1-4C 烷基的基团。可提及的例子有乙酰基。

羧基-1-4C-烷基表示如羧甲基($\text{-CH}_2\text{COOH}$)或羧乙基($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)基团。

1-4C-烷氧基羰基-1-4C-烷基表示被上述一种 1-4C 烷氧基羰基取

代的上述一种 1-4C 烷基。可提及的例子有乙氧基羰基甲基
($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_2\text{-}$)基团。

二-1-4C-烷基氨基表示被两个相同或不同的上述 1-4C 烷基取代的氨基。可提及的例子有二甲氨基、二乙氨基和二异丙基氨基。

- 5 1-4C-烷氧基羰基氨基表示被上述一种 1-4C 烷氧基羰基取代的氨基。可提及的例子有乙氧基羰基氨基和甲氧基羰基氨基。

- 10 1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基羰基表示连接了上述一种 1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基的羰基。可提及的例子有 2-(甲氧基)乙氧基羰基($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$)和 2-(乙氧基)乙氧基羰基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$)基团。

1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基羰基氨基表示被上述一种 1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基羰基取代的氨基。可提及的例子有 2-(甲氧基)乙氧基羰基氨基和 2-(乙氧基)乙氧基羰基氨基。

- 15 2-4C-烯基氧基表示除了氧原子外还包括 2-4C-烯基的基团。可提及的例子有烯丙基氧基。

芳基-1-4C-烷基表示被芳基取代的 1-4C 烷基。可提及的例子有苄基。

芳基-1-4C-烷氧基表示被芳基取代的 1-4C 烷氧基。可提及的例子有苄氧基。

- 20 一或二-1-4C-烷基氨基表示除氮原子之外，还包括一个或两个上述 1-4C 烷基的基团。优选为二-1-4C-烷基氨基并且具体为二甲基-、二乙基-或二异丙基氨基。

1-4C-烷基羰基氨基表示连接了 1-4C-烷基羰基的氨基。可提及的例子有丙酰氨基($\text{C}_3\text{H}_7\text{C(O)NH-}$)和乙酰氨基($\text{CH}_3\text{C(O)NH-}$)基团。

- 25 可提及的 Arom 基团的例子有下述取代基：4-乙酰氧基苯基、4-乙酰胺基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-苄氧基苯基、4-苄氧基苯基、3-苄氧基-4-甲氧基苯基、4-苄氧基-3-甲氧基苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、4-丁氧基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、

4-氯苯基、2-氯-6-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氯-5-硝基苯基、4-氯-3-硝基苯基、3-(4-氯苯氧基)苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,4-二羟基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基-5-羟基苯基、2,5-二甲基苯基、3-乙氧基-4-羟基苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、4-羟基苯基、2-羟基-5-硝基苯基、3-甲氧基-2-硝基苯基、3-硝基苯基、2,3,5-三氯苯基、2,4,6-三羟基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2-羟基-1-萘基、2-甲氧基-1-萘基、4-甲氧基-1-萘基、1-甲基-2-吡咯基、2-吡咯基、3-甲基-2-吡咯基、3,4-二甲基-2-吡咯基、4-(2-甲氧基羰基乙基)-3-甲基-2-吡咯基、5-乙氧基羰基-2,4-二甲基-3-吡咯基、3,4-二溴-5-甲基-2-吡咯基、2,5-二甲基-1-苯基-3-吡咯基、5-羧基-3-乙基-4-甲基-2-吡咯基、3,5-二甲基-2-吡咯基、2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基苯基)-3-吡咯基、1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-2-吡咯基、1-(2-硝基苄基)-2-吡咯基、1-(2-氟苯基)-2-吡咯基、1-(4-三氟甲氧基苯基)-2-吡咯基、1-(2-硝基苄基)-2-吡咯基、1-(4-乙氧基羰基)-2,5-二甲基-3-吡咯基、5-氯-1,3-二甲基-4-吡唑基、5-氯-1-甲基-3-三氟甲基-4-吡唑基、1-(4-氯苄基)-5-吡唑基、1,3-二甲基-5-(4-氯苯氧基)-4-吡唑基、1-甲基-3-三氟甲基-5-(3-三氟甲基苯氧基)-4-吡唑基、4-甲氧基羰基-1-(2,6-二氯苯基)-5-吡唑基、5-烯丙氧基-1-甲基-3-三氟甲基-4-吡唑基、5-氯-1-苯基-3-三氟甲基-4-吡唑基、3,5-二甲基-1-苯基-4-咪唑基、4-溴-1-甲基-5-咪唑基、2-丁基咪唑基、1-苯基-1,2,3-三唑-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、7-吡啶基、5-甲氧基-3-吡啶基、5-苄氧基-3-吡啶基、1-苄基-3-吡啶基、2-(4-氯苯基)-3-吡啶基、7-苄氧基-3-吡啶基、6-苄氧基-3-吡啶基、2-甲基-5-硝基-3-吡啶基、4,5,6,7-四氟-3-吡啶基、1-(3,5-二氟苄基)-3-吡啶基、1-甲基-2-(4-三氟苯氧基)-3-吡啶基、1-甲基-2-苯并咪唑基、5-硝基-2-呋喃基、5-羟甲基-2-呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、5-(2-硝基-4-三氟甲基苯基)-2-呋喃基、4-乙氧基羰基-5-甲基-2-呋喃基、5-(2-三氟甲氧基苯基)-2-呋喃基、5-(4-甲氧基-2-硝基苯基)-2-呋喃基、4-溴-2-呋喃基、5-二甲基氨基-2-呋喃基、5-溴-2-呋喃基、5-磺基-2-呋喃基、2-苯并呋喃基、2-

噻吩基、3-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、4-溴-2-噻吩基、5-溴-2-噻吩基、
5-硝基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩基、4-
甲基-2-噻吩基、3-苯氧基-2-噻吩基、5-羧基-2-噻吩基、2,5-二氯-3-噻
吩基、3-甲氧基-2-噻吩基、2-苯并噻吩基、3-甲基-2-苯并噻吩基、2-
5 溴-5-氯-3-苯并噻吩基、2-噻唑基、2-氨基-4-氯-5-噻唑基、2,4-二氯-5-
噻唑基、2-二乙氨基-5-噻唑基、3-甲基-4-硝基-5-异噻唑基、2-吡啶
基、3-吡啶基、4-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、3-羟基-5-羟甲基-2-甲基
-4-吡啶基、2,6-二氯-4-吡啶基、3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基、4,6-二甲
基-2-吡啶基、4-(4-氯苯基)-3-吡啶基、2-氯-5-甲氧基羰基-6-甲基-4-
10 苯基-3-吡啶基、2-氯-3-吡啶基、6-(3-三氟甲基苯氧基)-3-吡啶基、2-(4-
氯苯氧基)-3-吡啶基、2,4-二甲氧基-5-嘧啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、
4-喹啉基、2-氯-3-喹啉基、2-氯-6-甲氧基-3-喹啉基、8-羟基-2-喹啉
基和 4-异喹啉基。

适合的式 1 化合物的盐根据取代基不同,具体为所有酸的加成
15 盐。具体可提及的是制药业通用的无机酸和有机酸的药理学上可接
受的盐。适合的盐是水溶性或水不溶的酸加成盐,其中酸的例子有
盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、右旋-葡萄糖、
苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、
月桂酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、扑酸、硬脂酸、
20 甲苯磺酸、甲基磺酸或 3-羟基-2-萘酸,其中在制备所述盐时酸的当
量比例或其它不同的比例形式将取决于所述酸为一元还是多元酸,
并且取决于需要得到何种盐。

可先得到药理学上不可接受的盐(如在以工业化规模制备本发明的
的化合物的产品的过程中),本领域人员可通过熟知的方法将其转化
25 成药理学上可接受的盐。

本领域人员已知本发明的化合物及其盐(如当以晶体的形式分离
得到时)可包括可变量的溶剂。因此,本发明还包括所有的溶剂合物,
具体地讲,包括式 1 化合物的所有水合物,所有溶剂合物,尤其是

式1化合物的盐的所有水合物。

式1的化合物在骨架中具有至少一个手性中心。因此，本发明可提供了以任意比例存在的所有可能的对映体，这为本发明优选主题。

5 可特别提及的是式1中各基团如下定义的化合物及其盐，其中

R1 为氢、1-4C 烷基、3-7C 环烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、2-4C 炔基或氟-1-4C 烷基，

R2 为氢、1-4C 烷基、卤素、2-4C 烯基、2-4C 炔基或氟-1-4C 烷基，

10 R3 为羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基或为-CO-NR31R32 基团，

其中

R31 为氢、1-7C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基，并且

15 R32 为氢、1-7C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基，

或者其中

R31 与 R32 与它们相连的氮原子一起形成吡咯烷-1-基、哌啶子基或吗啉-4-基，

20 Arom 为 R4-、R5-、R6-和 R7-取代的单环或双环芳基，其中所述芳基选自苯基、呋喃基和噻吩基，

其中

25 R4 为氢、1-4C 烷基、羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷基羰基、羧基、1-4C 烷氧基羰基、卤素、羟基、三氟甲基、1-4C 烷基羰基氨基、1-4C 烷氧基羰基氨基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷氧基羰基氨基或磺酰基，

R5 为氢、1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷氧基羰基、卤素、三氟甲基或羟基，

R6 为氢或 1-4C 烷基, 并且

R7 为氢,

X 为 O(氧)或 NH。

重点提及的化合物为式 1 中各基团如下定义的化合物及其盐,

5 其中

R1 为 1-4C 烷基,

R2 为 1-4C 烷基、卤素或氟-1-4C 烷基,

R3 为羟基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C
烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基羰基或为-CO-NR31R32 基团,

10 其中

R31 为氢、1-4C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷
基, 并且

R32 为 1-4C 烷基、羟基-1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-1-4C 烷基。
或者其中

15 R31 与 R32 与它们相连的氮原子一起形成吡咯烷-1-基、哌啶子
基或吗啉-4-基,

Arom 为 R4-、R5-、R6-和 R7-取代的苯基,

其中

R4 为氢或 1-4C 烷基,

20 R5 为氢或 1-4C 烷基,

R6 为氢或 1-4C 烷基, 并且

R7 为氢,

X 为 O(氧)或 NH。

特别强调的化合物为式 1 中各基团如下定义的化合物及其盐。

25 其中

R1 为甲基,

R2 为甲基, 氯或二氟甲基,

R3 为羟甲基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、1-4C 烷氧基羰

基或为-CO-NR₃₁R₃₂基团，

其中

R₃₁为甲基或乙基，并且

R₃₂为甲基或乙基，

5 或者其中

R₃₁与R₃₂与它们相连的氮原子一起形成吗啉-4-基，

Arom为苯基、2-甲基苯基、2-异丙基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二异丙基苯基、2,4,6-三甲基苯基或2,4,6-三异丙基苯基，并且

X为O(氧)或NH。

10 特别强调的化合物为式1中各基团定义如下的化合物及其盐，

其中

R₁为1-4C烷基，

R₂为1-4C烷基，

R₃为1-4C烷氧基羰基或为-CO-NR₃₁R₃₂基团，

15 其中

R₃₁为1-4C烷基，并且

R₃₂为1-4C烷基，

Arom为苯基，并且

X为O(氧)。

20 还特别强调的化合物为式1的化合物及其盐，其中

R₁为1-4C烷基，

R₂为1-4C烷基，

R₃为1-4C烷氧基羰基或为-CO-NR₃₁R₃₂基团，

其中

25 R₃₁为1-4C烷基，并且

R₃₂为1-4C烷基，

Arom为苯基或2-甲基-6-乙基苯基，并且

X为O(氧)。

本发明的化合物的例子有如下化合物，以及这些化合物的盐：

2,3-二甲基-9-苯基-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲、

5 2,3-二甲基-9-(2-乙基-6-甲基-苯基)-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲、

2,3-二甲基-9-(2-乙基-6-甲基-苯基)-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二乙基)脲、

2,3-二甲基-9-苯基-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二乙基)脲、

10 2,3-二甲基-9-苯基-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸乙酯、

2,3-二甲基-9-苯基-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯、

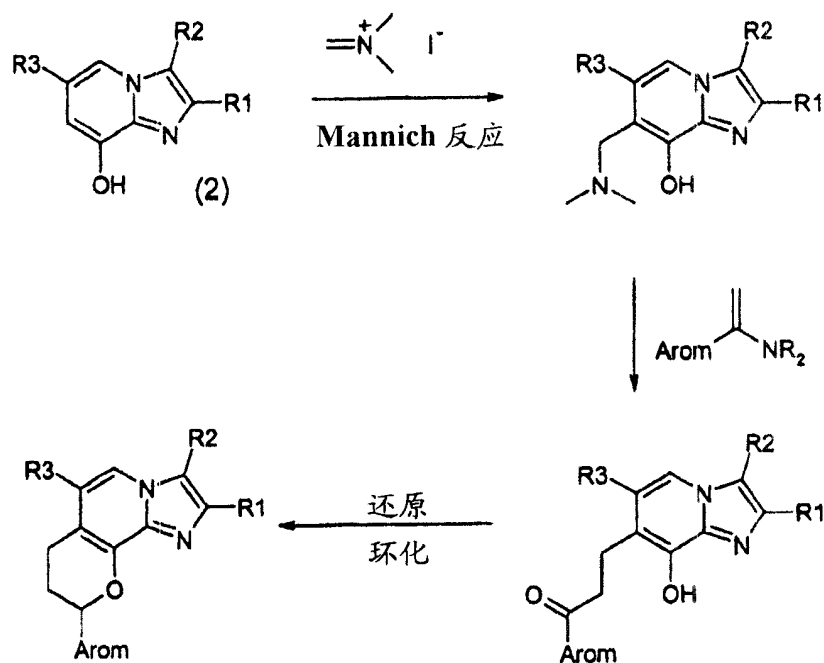
15 2,3-二甲基-9-(2-乙基-6-甲基-苯基)-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸乙酯，和

2,3-二甲基-9-(2-乙基-6-甲基-苯基)-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯。

20 本发明化合物可按照下述实施例中的示例方法制备，或者由适当的原料，按照类似的方法制备(见例如美国专利 4,468,400 或 WO 95/27714)，或者按照下面举例说明的通用方案制备。

方案 1:

制备其中 X=O, 取代基 R1、R2、R3 和 Arom 取任意值的化合物 1;

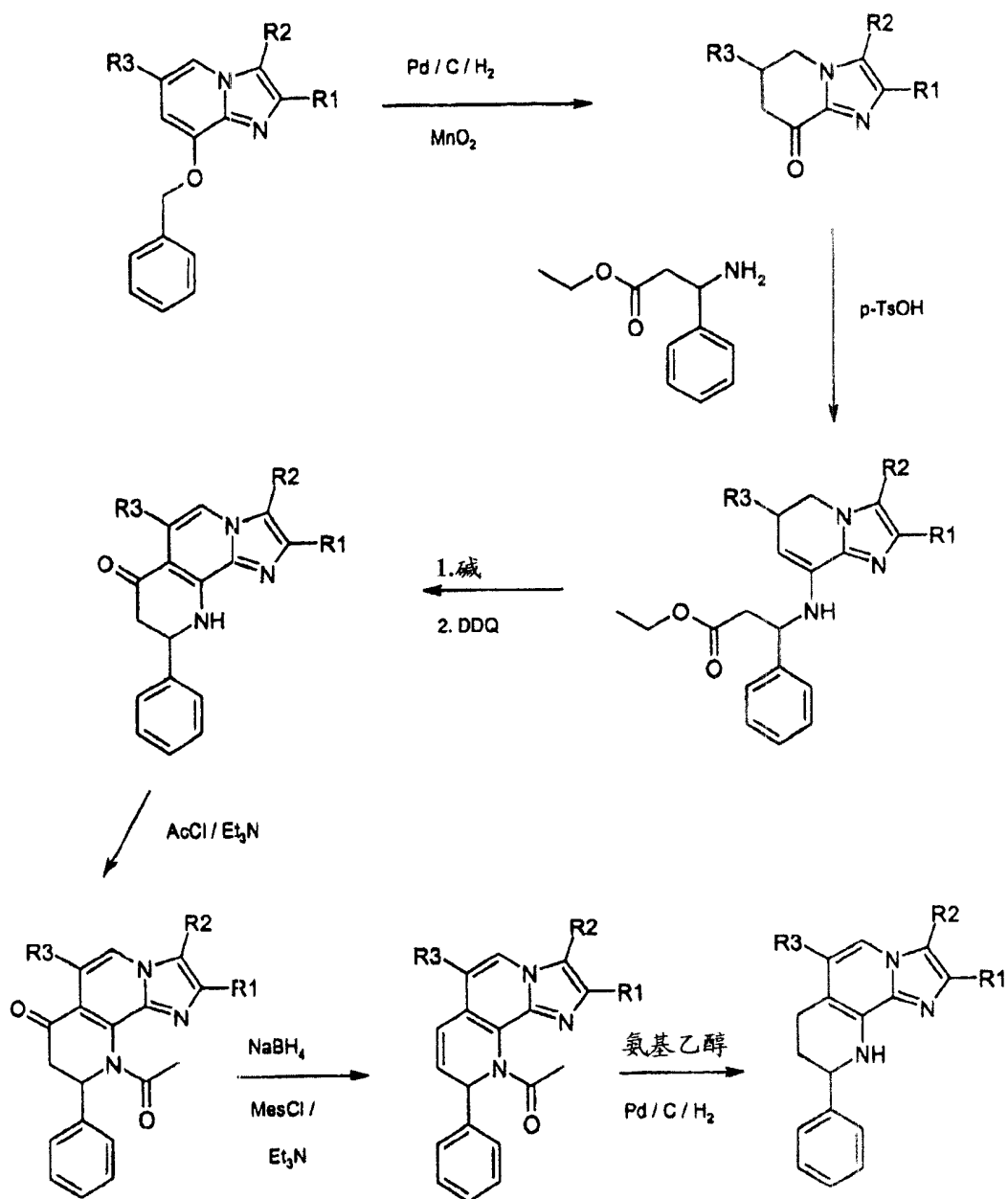


5 每个单独的步骤可按本领域人员熟知的方法进行, 这些方法例如在 WO 95/27714 中有更详细的描述。

可根据以下的方案 2 获得式 1 中 X = NH 的化合物:

方案 2:

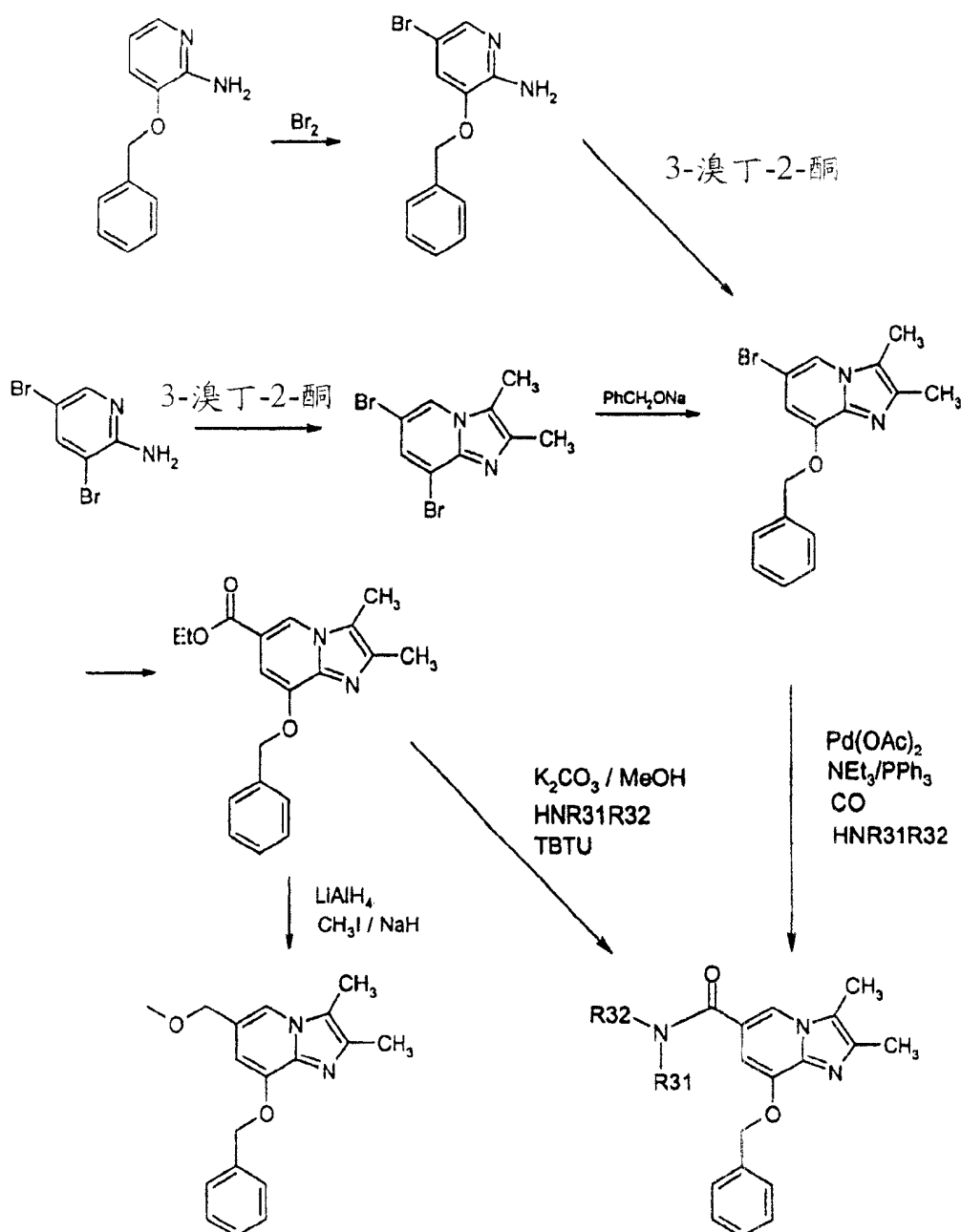
制备其中 X=NH, 取代基 R1、R2、R3 和 Arom 取任意值的化合物 1:



5 可例如根据下面举例说明的方案 3 的方法制备方案 1 和 2 中的原料。

方案 3:

方案 1 和 2 所需的原料(其中 R1、R2 = 甲基和 R3 取任意值)的
 示例性制备方法: 3-溴丁-2-酮



- 5 按照本领域人员熟知的方法制备 8-苄氧基-6-溴咪唑并吡啶。可通过各种方法将溴原子转化成乙酯基团, 例如用 Heck 羰基化法(使用 Pd(II)、一氧化碳和乙醇)或通过将 6 位金属化(用锂或镁), 接着进行 Grignard 反应来实现该转化。金属化也可将其它所需的基团 R3 引入

6 位。从酯基开始,可进一步将所需的基团 R3 引入 6 位,如方案 3 中的举例说明,通过用氢化铝锂还原酯基引入羟基-1-4C-烷基(具体为羟甲基),或者通过后续醚代反应引入 1-4C-烷氧基-1-4C-烷基(具体为 1-4C-烷氧基甲基)。

- 5 为得到式 2 的化合物,必须将方案 3 所制备的 8-苄氧基化合物脱苄基化。同样,可使用本领域熟知的方法将这些 8-苄氧基化合物脱苄基化/还原,例如使用氢/Pd(0)实施这些反应。

如果需要得到式中 $R3 = -CO-NR_{31}R_{322}$ 的化合物,可使用本领域熟知的方法将其进行相关衍生化(将酯转化成酰胺或以 6-溴化合物为原料直接引入酰胺基团)。

具有各种取代基 R1 和 R2 的原料是已知的,或者可用与熟知的化合物类似的方法制备,例如基于方案 3 进行制备。或者,可在化合物 1 的阶段进行衍生化。因此,可使用 $R2 = H$ 的化合物制备如下化合物,如 $R2 = CH_2OH$ 的化合物(通过 Vilsmaier 反应和后续反应制备)、
15 $R2 = Cl$ 或 Br 的化合物(通过氯化或溴化制备)、 $R2 =$ 丙炔基的化合物(以相应的溴化合物为原料,通过 Sonogashira 反应制备)或 $R2 =$ 烷氧基羰基的化合物(以相应的溴化合物为原料,通过 Heck 羰基化反应制备)。

以下实施例将更详细地说明本发明,但不是限制它。同样,可用类似的方法或本领域人员本身熟知的方法,使用常规技术制备没有明确描述其制备方法的式 1 的其它化合物。所述化合物的名称与
20 实施例中的表述一致,这些化合物及其盐是本发明优选的主题。缩写 min 表示分钟, h 表示小时, m.p. 表示熔点。

实施例

25 最终产物

1. 2,3-二甲基-9-苯基-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

在 25℃,将 3 ml 三氟化硼合乙醚滴加到搅拌着的 1.00g(2.53mmol)

2,3-二甲基-8-羟基-7-((3-苯基-3-羟基)丙基)-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的二氯甲烷溶液中。再将所得反应混合物在 25℃ 下搅拌 4 小时, 然后将其倒入饱和 NaHCO₃ 溶液中并且用二氯甲烷重复萃取。将合并的有机相减压浓缩。通过柱层析(二氯甲烷/甲醇: 13/1)分离并纯化所得的粗产物。得到 0.90g(2.38mmol)无色泡沫状的题述化合物。

¹H-NMR (200MHz, [D₆]-DMSO, 100°C): δ = 1.19 (t, 6 H), 2.17-2.30 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.55-2.69 (m, 1 H), 2.77-2.93 (m, 1 H), 3.42 (dd, 4 H), 5.35 (dd, 1 H), 7.43-7.57 (m, 5 H), 7.73 (s, 1 H).

2. 2,3-二甲基-9-苯基-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸乙酯

在一个用火焰干燥, 并在氩气保护下的烧瓶装置中, 用过量的三氟化硼合乙醚(1.71ml, 13.6mmol)处理 2,3-二甲基-8-羟基-7-(3'-羟基-3'-苯基丙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸乙酯(250mg, 0.68mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液。将所得溶液在室温下搅拌 4 小时。在 0℃, 通过加入饱和氯化铵溶液(20ml)将所述反应混合物猝灭。用 6N 的氢氧化钠溶液(3ml)将 pH 调节到 7。用二氯甲烷萃取水相(3 × 20ml)。用 20 ml 水洗涤合并的有机相并且用硫酸钠干燥。溶剂蒸干后, 剩余物(245mg, 无色固体)用快速层析(硅胶, 溶剂体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 1:1(v/v))纯化。得到无色固体状的题述化合物(164mg, 69%)(熔点: 146-147℃); 由 HPLC 分析得到纯度为 99.1%。

3. 2,3-二甲基-9-苯基-7H-8,9-二氢-吡喃并[2,3-c]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(N,N-二甲基)脲

在一个充满氩气的烧瓶中, 将 2,3-二甲基-8-羟基-7-(3'-羟基-3'-苯基丙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(N,N-二甲基)脲(2.00g, 5.4mmol)溶于无水二氯甲烷(200ml)中。在室温下搅拌溶液, 并往其中加入(1.4ml, 11mmol)三氟化硼合乙醚。在烧瓶壁上逐渐形成无色沉淀物。反应 1

小时和2小时后,分别加入更多的三氟化硼合乙醚(1小时后加入2.8ml, 22mmol; 2小时后加入1.4ml, 11mmol)。总反应时间为5小时后,将上层溶液倒入冷的饱和氯化铵溶液(10ml)中。在0℃,用2N的氢氧化钠溶液中和所得的反应混合物。分离各相,并且用二氯甲烷萃取水相(3×20ml)。用水(20ml)洗涤合并的有机相并且通过旋转蒸发浓缩。用丙酮(15ml)和乙醚洗涤剩余固体(800mg)。得到无色固体状的题述化合物(0.46g, 24%),熔点: 245 – 247℃; 由 ¹H NMR 波谱和 HPLC 分析纯度为 99.6%。

10 原料

A. 6,8-二溴-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶

将 31.8g 2-氨基-3,5-二溴吡啶、22 g 3-溴-2-丁酮和 350 ml 四氢呋喃的混合物加热回流 9 天,过滤所得的沉淀并在减压下干燥。然后将所述沉淀物悬浮在 1l 水中,并且用 6M 氢氧化钠水溶液调节 pH 值至 8。滤出所得的沉淀物并用水洗涤。得到 28g 题述化合物,熔点超过 90℃(烧结)。

B. 8-苄氧基-6-溴-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶

在冰冷却下,将 34.8 ml 苄醇滴加到 13.5g 氢化钠(60%的石蜡悬浮物)在 510 ml 的二甲基甲酰胺的悬浮液中,并且将所述混合物搅拌 1 小时直至停止放出气体。然后将 51.2g 6,8-二溴-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶以少量多次加入,在室温下搅拌所述混合物 40 小时。接着将混合物倒入 1l 冰水中,用二氯甲烷萃取三次,每次使用 100 ml。用饱和氯化铵水溶液和水(两次)洗涤合并的有机萃取物,并且减压浓缩至干燥,将剩余物与少量乙酸乙酯一起研磨。滤出所得沉淀并减压干燥。得到 43.2g 熔点为 151 – 3℃的题述化合物(乙酸乙酯)。

C. 2,3-二甲基-8-苄氧基-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

将 7.50g (22.6mmol)8-苄氧基-6-溴-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡

啉、0.75g(3.34mmol)乙酸钨-II、2.63g(10.02mmol)三苯基膦和 7.50 ml(53.81mmol)三乙胺悬浮于二乙胺(120 ml)中，并且在 120℃和 6 bar 的 CO 压力下，在高压釜中搅拌 16 小时。冷却后，滤出催化剂并且减压浓缩粗产物，然后通过柱层析分离并纯化(二氯甲烷/甲醇：100/1)。得到无色晶体状的题述化合物 5.58g(15.88mmol/70%)，熔点为 146-148℃(丙酮/乙醚)。

D. 2,3-二甲基-8-羟基-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

在 78℃，将 4.30 g(12.2mmol)2,3-二甲基-8-苄氧基-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺、5.00 ml(54.0mmol) 1,4-环己二烯和 0.43g(4.04mmol)的钨(10%，披钨碳)在乙醇(43 ml)中搅拌 4 小时。然后滤出催化剂，将浓缩的剩余物与丙酮一起研磨。得到无色结晶状的题述化合物 2.50g(9.57mmol/78 %)，熔点为 215-218℃(丙酮/分解)。

E. 2,3-二甲基-7-二甲氨基甲基-8-羟基-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

在搅拌下，将 1.75g(9.26mmol) *N,N*-二甲基亚甲基碘化铵以少量多次加入 2.20g(8.42mmol) 2,3-二甲基-8-羟基-N-(二乙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的二氯甲烷(100ml)溶液中。再将所述混合物搅拌 16 小时，加入碳酸氢钠终止反应。然后用二氯甲烷重复萃取所述混合物。用少量水洗涤合并的有机相并且减压浓缩。得到无色泡沫状的题述化合物 2.60g(8.17mmol/97 %)。

¹H-NMR (200MHz, [d₆]-DMSO): δ = 1.13 (t, 6 H), 2.32 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.41 (m, 4 H), 6.38 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H).

F. 2,3-二甲基-8-羟基-7-((3-苯基-3-氧代)丙基)-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

在 80℃，将溶于甲苯(35.0 ml)中的 2.40 g(7.50mmol) 2,3-二甲基-7-二甲氨基甲基-8-羟基-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺滴加到

搅拌着的 4.50 g(10.0mmol) 1-苯基-1-N-吗啉代亚乙基的甲苯(35.0 ml) 溶液中，然后再于 90℃下搅拌 1 小时。减压浓缩已冷缩的反应混合物，用柱层析(二氯甲烷/甲醇： 13/1)分离和纯化粗产物。得到 1.60g(4.07mmol/54 %)的无色晶体状的题述化合物，熔点为 218-220℃ (丙酮/分解)。

G. 2,3-二甲基-8-羟基-7-((3-苯基-3-羟基)丙基)-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

将 0.31g(8.20mmol)硼氢化钠以少量多次加入搅拌着的 1.40 g(3.55mmol)2,3-二甲基-8-羟基-7-((3-苯基-3-氧代)丙基)-N-(二乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶 6-甲酰胺的二氯甲烷(30ml)溶液中。再将所述混合物搅拌 30 分钟，然后减压浓缩，加入饱和氯化铵溶液。接着用二氯甲烷重复萃取所述混合物。减压浓缩合并的有机相。用柱层析(二氯甲烷/甲醇： 13/1)分离和纯化所得的粗产物。得到 1.23g(3.10mmol/88 %) 无色晶体状的题述化合物，熔点为 210-213℃(二氯甲烷/分解)。

H. 8-O-苄基-2,3-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸乙酯

在涂覆了 Teflon 的钢制高压釜中，将 8-苄氧基-6-溴-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(4.0 g, 12 mmol)、醋酸钨(400 mg, 1.78 mmol)、三苯基膦(1.33 g, 5.1mmol)和三乙胺(10 ml)溶于乙醇(50ml)中。用一氧化碳吹洗高压釜，加压至 5 bar，并且在 100℃下加热 16 小时。用旋转蒸发浓缩所述反应混合物并且经快速层析纯化(硅胶，溶剂体系：乙酸乙酯)。用乙醚清洗进一步纯化晶体。得到无色针状的题述化合物(2.37 g, 61 %)，熔点为 140-141℃。浓缩母液可进一步得到 1.1g(28 %) 的题述化合物。

I. 2,3-二甲基-8-羟基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸乙酯

在惰性气氛下，将 8-O-苄基-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸乙酯(8.14 g, 25.1mmol)溶于 80 ml 乙醇中。用 1,4-环己二烯(11.9ml,

126mmol)和 10 %披钨碳(0.8 g)处理所述溶液。将反应混合物加热至 80 °C, 并且在该温度下搅拌 18 小时。在室温下冷却所述溶液, 加入 10g 硅胶, 蒸发去溶剂。将剩余物加入填充了硅胶的柱中。用二氯甲烷和甲醇[15 : 1(v/v)]的混合物洗脱, 得到题述化合物(4.73 g, 80 %); ¹H NMR 波谱测定纯度。所述无色固体的熔点为 241 °C(分解)。

J. 2,3-二甲基-7-(*N,N*-二甲氨基甲基)-8-羟基-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲酸乙酯

在 30 分钟内, 将 *N,N*-二甲基亚甲基碘化铵(Eschenmoser 盐, 435 mg, 2.35mmol)加入 2,3-二甲基-8-羟基-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲酸乙酯(500 mg, 2.14mmol)在 15 ml 二氯甲烷的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 2.5 小时, 可观察到形成了无色沉淀。将 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液和二氯甲烷加入反应混合物中。用二氯甲烷萃取水相(3 x 20ml)。用水(20ml)洗涤合并的有机相, 用硫酸钠干燥, 并且蒸发至干。分离出绿色泡沫状的题述化合物(578 mg, 93 %), 该产物含有痕量杂质。

– ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.41 (t, 3 H), 2.40 (s, 12 H), 4.19 (s, 2 H), 4.37 (q, 2 H), 8.04 (s, 1 H).

K. 2,3-二甲基-8-羟基-7-(3'-氧代-3'-苯基丙基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲酸乙酯

在用火焰干燥并用氩气保护的烧瓶中, 将 2,3-二甲基-7-(*N,N*-二甲氨基甲基)-8-羟基-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲酸乙酯(1.17g, 4.0mmol)和吡咯烷烯胺(1.06 g, 5.2 mmol, 根据 W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 213-214 制备)溶于无水甲苯中(20ml)。将所述溶液加热至 100 °C。40 分钟后, 将所述反应混合物蒸发至干。通过快速层析[硅胶, 溶剂体系: 二氯甲烷/甲醇 = 15:1(v/v)]纯化粗产物(1.89 g 的红色固体)。得到棕色泡沫状的题述化合物(1.23 g, 84 %)(由 ¹H NMR 分析纯度为 90 %)。

– ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.39 (t, 3 H), 2.39 (s, 6 H), 3.46 (m, 4 H), 4.39 (q, 2 H), 7.46 (m, 3 H), 8.03 (d, 2 H), 8.10 (s, 1 H).

L. 2,3-二甲基-8-羟基-7-(3'-羟基-3'-苯基丙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸乙酯

- 5 用硼氢化钠(74 mg, 1.95mmol)处理 2,3-二甲基-8-羟基-7-(3'-氧代-3'-苯基丙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸乙酯(714 mg, 1.95mmol)的乙醇(20 ml)溶液。在室温下搅拌反应混合物 2.75 小时。在 0℃ 下加入饱和氯化铵溶液(20ml)。蒸发所述溶液直到除去大部分的乙醇，用二氯甲烷萃取三次(3 x 20ml)。用硫酸钠干燥合并的有机相并且蒸发至干。
- 10 得到棕色泡沫(692 mg)，将产物通过快速层析[硅胶，溶剂体系：二氯甲烷/甲醇 = 15:1(v/v)]纯化。分离得到几乎无色的泡沫状题述化合物，根据 ^1H NMR 分析纯度为 90 %。

^1H NMR analysis. – ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.40 (t, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 3.26 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 4.61 (dd, 1 H), 7.24 (m, 5 H), 7.95 (s, 1 H).

- 15 M. 8-O-苄基-2,3-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲

将 8-苄氧基-6-溴-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(13.5 g, 40mmol)、二甲胺(2 M 的 THF 溶液, 200ml, 400mmol)、醋酸钨(1.4 g, 6mmol)和三苯基膦(6.2 g, 23mmol)加入高压釜中。用一氧化碳给体系加压(6 bar)并且下 120℃ 下加热 20 小时。通过旋转蒸发浓缩棕黄色溶液。将 100 ml 水和二氯甲烷加入剩余物中。用二氯甲烷萃取水相(3 x 20ml)。用水洗涤合并的有机相(2 x 20ml)并且蒸发至干。通过快速层析(硅胶，溶剂体系:二氯甲烷)纯化粗产物。分离得到棕黄色固体状的题述化合物，熔点为 160 – 161℃。在 ^1H NMR 波谱中可见到痕量的杂质。

20

- 25 N. 2,3-二甲基-8-羟基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-甲基)脲

在惰性气氛中，将 8-O-苄基-2,3-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲(13.0 g, 40mmol)溶于 200 ml 乙醇中。用 1,4-环己二烯

(30.0 ml, 317mmol)和 10 % 披钨碳(1.3 g)处理所述溶液。将所述反应混合物加热至 80℃, 并且在此温度下搅拌 3 小时。加入另一部分钨催化剂(500 mg)和 1,4-环己二烯(10ml, 106mmol), 将所述溶液回流 18 小时。将所述混合物冷却至室温, 并且通过加入二氯甲烷(150ml)溶解沉淀。过滤除去催化剂, 并且通过旋转蒸发浓缩滤液。用丙酮和乙醚洗涤黄色剩余物并干燥。得到光谱纯、无色固体状的题述化合物(6.2 g, 66 %)。

- ¹H NMR (DMSO-d₆,
200 MHz): δ = 2.31 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.89 (s, 6 H), 6.42 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H).

10 O. 2,3-二甲基-7-(*N,N*-二甲氨基甲基)-8-羟基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲

在 30 分钟内, 将 *N,N*-二甲基亚甲基碘化铵(Eschenmoser 盐, 5.6 g, 30mmol)加入 2,3-二甲基-8-羟基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲(5.5 g, 24mmol)在 100 ml 二氯甲烷内的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 70 分钟, 可观察到有黄色沉淀形成。然后倒入 50ml 冷却的饱和碳酸氢钠溶液。用二氯甲烷萃取有机相(6 x 20ml)。用水(30ml)洗涤合并的有机相, 经硫酸钠干燥, 并且蒸发至干。分离出光谱纯的无色固体状题述化合物, 熔点为 210℃(分解)。

20 P. 2,3-二甲基-8-羟基-7-(3'-氧代-3'-苯基丙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲

在用火焰干燥并用氩气保护的烧瓶中, 将 2,3-二甲基-7-(*N,N*-二甲氨基甲基)-8-羟基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲(3.2 g, 11mmol)和吡咯烷烯胺(3.1 g, 18 mmol, 根据 W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 213-214 制备)溶于无水甲苯中(50ml)。将所述溶液加热至 105℃。15 分钟后, 将所述反应混合物冷却至 0℃并且倒入冰水(50ml)和二氯甲烷(50ml)的混合物中。除去棕色的有机相, 用二氯甲烷萃取水相。用水(20ml)洗涤合并的有机相,

经硫酸钠干燥，并且蒸发至干。通过快速层析[硅胶，溶剂体系：二氯甲烷]纯化粗产物(5g 棕色固体)。得到棕色泡沫状的题述化合物(3.2 g, 79 %)。在该化合物的 ^1H NMR 波谱中可见到痕量的杂质。

– ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ =

2.32 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.82 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.21 (m, 2 H), 7.59 (m, 3 H), 7.95 (d, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

5

Q. 2,3-二甲基-8-羟基-7-(3'-羟基-3'-苯基丙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲

在 20 分钟内，将硼氢化钠(0.40 g, 10.6mmol)加入到 2,3-二甲基-8-羟基-7-(3'-氧代-3'-苯基丙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-(*N,N*-二甲基)脲(3.10 g, 8.5mmol)在甲醇(30ml)内的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 40 分钟。再加入硼氢化钠(0.10 g, 2.6mmol)并且再搅拌所述溶液 30 分钟。然后将所述反应混合物倒入饱和氯化铵溶液(50ml)、冰(20 g)、二氯甲烷(100ml)的混合物中。分离各相并且用二氯甲烷萃取水相(3 x 20ml)。用饱和氯化铵溶液(2 x 20 ml)和水(2 x 20ml)洗涤合并的有机相，经硫酸钠干燥，并且蒸发至干。用丙酮(12ml)处理剩余物。用丙酮和乙醚洗涤形成的无色沉淀并干燥。分离出无色固体状的题述化合物(熔点为 148-150°C); ^1H NMR 波谱测定纯度。用快速层析[硅胶，溶剂体系：二氯甲烷/异丙醇 = 20: 1(v/v)]纯化母液(0.8 g)，另外得到 0.29 g(9 %)题述化合物。

20

商业用途

式 1 化合物及其盐具有重要的药理学性质，这些性质使得它们在商业上具有可利用性。特别是，在温血动物特别是在人中，它们呈现显著的抑制胃酸分泌作用和极好的胃肠保护作用。在这方面，本发明的化合物以高的作用选择性、优良的作用持续时间、特别好的肠活性、没有明显的副作用和大的治疗范围为特征。

在这方面的“胃和肠的保护作用”可以理解为预防和治疗胃肠

道疾病，特别是胃肠道炎性疾病和损伤(如胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、酸过多或与药物有关的功能性胃病)，这些疾病可以由如微生物(如幽门螺杆菌)、细菌毒素、药物(例如某些抗炎药和抗风湿药)、化学品(如乙醇)、胃酸或紧张状态引起。

5 在它们的优良性质中，令人惊讶地证实本发明的化合物在测定抗致溃疡和抗分泌性质的各种模型中明显地优于先有技术已知的化合物。由于这些性质，式 1 化合物和它们的药理学上可接受的盐是特别适宜用于人和兽的医疗中，其中，尤其将它们用于治疗 and/or 预防胃和/or 肠的疾病。

10 因此，本发明另一方面涉及本发明的化合物用于治疗 and/or 预防上述疾病。

 同样，本发明包括本发明化合物在制备用于治疗 and/or 预防上述疾病的药物中的用途。

 另外，本发明包括本发明化合物在治疗 and/or 预防上述疾病中的
15 用途。

 本发明另一方面涉及含有一种或更多种式 1 化合物和/or 它们的药理学上可接受的盐的药物。

 通过本领域技术人员熟悉的及本身已知的方法制备所述药物。作为药物，本发明的药理活性化合物(=活性化合物)可直接使用，或
20 优选与适宜的药用辅料或赋形剂混合，以片剂、包衣片剂、胶囊剂、栓剂、贴剂(如作为 TTS)、乳剂、悬浮液或溶液的形式使用，其中活性化合物的含量最好在 0.1 和 95%之间，并且通过辅料和赋形剂的适宜选择，可以获得非常适合所述活性化合物和/or 所需的作用开始和/or 作用持续时间的药物给予形式(如一种延缓释放的形式或一种肠溶
25 的形式)。

 本领域的技术人员基于其专业知识熟悉适合所需药物制剂的辅料和赋形剂。除了溶剂、胶凝剂、栓剂基质、片剂辅料和其它的活性化合物赋形剂之外，还可使用例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、

消泡剂、矫味剂、防腐剂、增溶剂、着色剂或特别是渗透促进剂和配位剂(如环糊精)。

可以口服、胃肠外或经皮给予所述活性化合物。

通常，在人的医疗中，已经证明在口服给药的情形下以大约 0.01 到 20，优选 0.05 到 5，特别是 0.1 到 1.5 mg/kg 体重的日剂量给予所述活性化合物是有利的，如果适合的话，以多个单剂量，优选 1 到 4 个单剂量给药以便获得理想的结果。在胃肠外治疗的情形下，可以使用类似的或(特别是在静脉给予活性化合物的情形下)通常较低的剂量。本领域的任何技术人员在其专业知识的基础上可以容易地确定在每种情形下所需给予活性化合物的最佳剂量和方式。

如果采用本发明的化合物和/或它们的盐治疗上述疾病，该药用制剂也可以含有其它类药物的一种或更多种药理学上的活性成分，例如安定药(例如来自苯并二氮杂草类，如地西泮)、解痉药(如比坦维林或卡米罗芬)、抗胆碱能药(如羟苄利明或 phencarbamide)、局麻药(如丁卡因或普鲁卡因)，并且，如果适宜，也包括酶、维生素或氨基酸。

在这方面特别强调的是本发明的化合物与抑制酸分泌的药物如 H_2 受体阻滞剂(如西咪替丁、雷尼替丁)、 H^+/K^+ -ATP 酶抑制剂(如奥美拉唑、泮托拉唑)的联合用药，或另外与所谓的外周抗胆碱能药(如哌仑西平、替仑西平)联合用药和与胃泌素拮抗剂联合用药，目的是在加合或超加合的意义上增强主要作用和/或消除或降低副作用，或另外与控制幽门螺杆菌的抗菌活性物质(如头孢菌素、四环素、青霉素、大环内酯类、硝基咪唑类或铋盐)联合用药。例如，可提到的合适的抗菌联合成分为美洛西林、氨苄西林、阿莫西林、头孢噻吩、头孢西丁、头孢噻肟、亚胺培南、庆大霉素、阿米卡星、红霉素、环丙沙星、甲硝唑、克拉霉素、阿奇霉素及其组合(如克拉霉素+甲硝唑)。

药理学

本发明的化合物的优良的胃保护作用 and 胃酸分泌抑制作用可以在动物试验模型的研究中得到证实。已提供在下述模型中研究的本发明的化合物，其编号对应于这些化合物在实施例中的编号。

5

灌流大鼠胃的抑制胃酸分泌作用的试验

在以下表 A 中，显示体内静脉给予本发明的化合物对五肽胃泌素刺激的灌流大鼠的胃酸分泌的影响。

10 表 A

编号	剂量($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	对酸分泌的抑制作用 (%)
1	3.0	100
2	3.0	100
3	3.0	100

方法

在气管切开后，通过正中的上腹部切口打开已麻醉大鼠(CD 大鼠，雌性，200-250 g; 1.5 g/kg i.m. 乌拉坦)腹部并将一个 PVC 导管经口固定在食管中而另外一个 PVC 导管通过幽门以便该管的末端刚好突出到胃腔中。从幽门引出的导管通过一侧开口通向右腹壁中。

在彻底冲洗(大约 50-100ml)后，使温热(37°C)的生理 NaCl 溶液连续通过胃(0.5 ml/min, pH 6.8-6.9; Braun- Urita 1)。在每种情况下测定以 15 分钟的间隔收集的流出物中 pH (pH 计 632, 玻璃电极 EA 147; $\Phi=5$ mm, Metrohm)和通过用新制备的 0.01 N NaOH 溶液滴定到 pH 7 (Dosimat 665 Metrohm)测定分泌的 HCl。

在手术结束后大约 30 分钟(即在测定 2 个最初的流分后)，通过静脉连续输注 1 $\mu\text{g/kg}$ (=1.65 ml/h)的五肽促胃泌素(左股静脉)刺激胃分泌。在开始五肽促胃泌素连续输注后，以 2.5 ml/kg 液体体积静脉

给予受试物质 60 分钟。

通过红外线照射和加热垫(自动的, 通过一个直肠的温度传感器的连续(无级)控制)保持动物的体温在恒定的 37.8-38℃。