



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1867565 B

(45) 授权公告日 2011.06.22

(21) 申请号 200480030607.9

(22) 申请日 2004.10.14

(30) 优先权数据

MI2003A002020 2003.10.17 IT

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.04.17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2004/011667 2004.10.14

(87) PCT申请的公布数据

W02005/040156 EN 2005.05.06

(73) 专利权人 意大利法尔马科有限公司

地址 意大利米兰

(72) 发明人 M·皮诺里 M·拉坦齐奥

D·莫代纳 P·马斯卡尼

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 林柏楠 刘金辉

(51) Int. Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 0237693 A, 1987.09.23, 全文.

EP 0958289 A, 1999.11.24, 全文.

审查员 杨轶

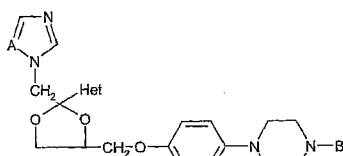
权利要求书 2 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

可用作抗真菌剂的、降低了与代谢细胞色素之间相互作用的吡咯衍生物

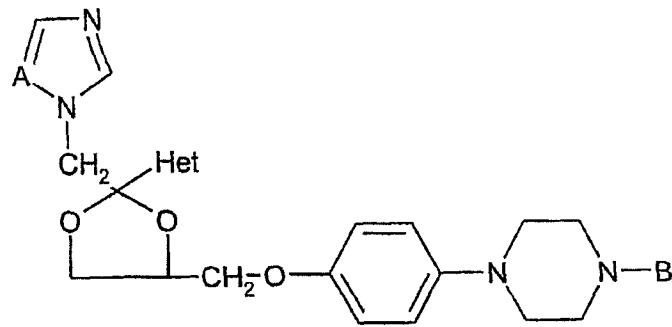
(57) 摘要

本发明涉及新颖的通式 (I) 的化合物、其 N-氧化物形式、其与药物上可接受的酸的盐及其立体化学异构体,它们适合用作抗真菌剂;涉及包含该化合物作为活性成分的药物组合物;涉及生产所述化合物和相关药物组合物的方法。



(I)

1. 选自具有下述通式的吡咯衍生物

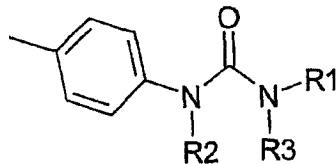


或其与药物上可接受的酸的盐、其 N-氧化物形式或其立体化学异构体的化合物，其中：

A 是 N 或 CH；

Het 是包含一个或多个 O 或 N 原子的芳族杂环基团；

B 是包含 1-6 个碳原子的链烷酸残基或者是下式残基：



其中：

R1 为氢或包含 1-6 个碳原子的并且任选在一个或多个位置被羟基取代的直链或支链烷基残基；

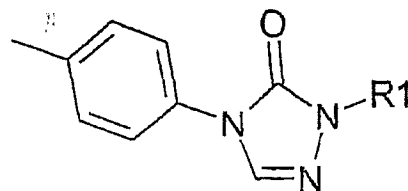
R2 和 R3 彼此独立地为氢或具有 1-4 个碳原子的烷基，或在一起为式 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 的二价基团。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 A 是氮原子。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 Het 选自吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、噁唑、吡咯、吡唑、咪唑、三唑。

4. 如权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物，其中 B 是甲酰基、乙酰基、或丙酰基。

5. 如权利要求 1 至 3 任意一项所述的化合物，其中 B 具有下式：

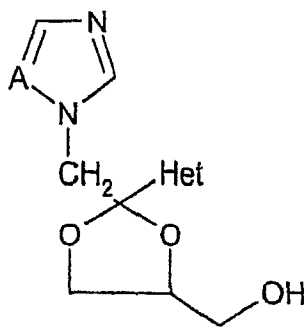


其中 R1 为氢或具有 1-6 个碳原子的、并且任选在一个或多个位置被羟基取代的直链或支链烷基残基。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述吡咯衍生物为顺-4-{4-[4-[4-[2-(2-吡啶基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-甲基]-1,3-二氧戊环-4-基]-甲氧基]苯基]-1-哌嗪基]-苯基}-2-[(1-甲基)-丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

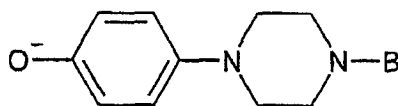
7. 如权利要求 1-6 所述的化合物的用途，用作药物的活性成分。

8. 如权利要求 1-6 所述的化合物的用途,用于生产治疗真菌和细菌感染的药物制剂。
9. 如权利要求 8 所述的用途,用于治疗白色念球菌、光滑念球菌、近平滑念球菌、烟曲霉菌引起的感染。
10. 一种药物组合物,其包含权利要求 1-6 所述的化合物、以及一种或多种药物上可接受的赋形剂和 / 或辅助物质。
11. 一种生产如权利要求 1-6 所述化合物的方法,其中式 III 化合物



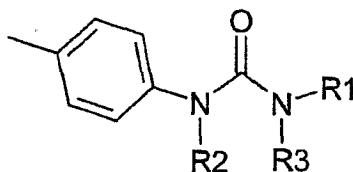
式 (III)

与下式化合物反应:



式 (IV)

在式 III 中, A 是 N 或 CH, 且 Het 是包含一个或多个 O 或 N 原子的芳族杂环基团;
在式 Iv 中, B 是包含 1-6 个碳原子的链烷酸残基或下式残基:

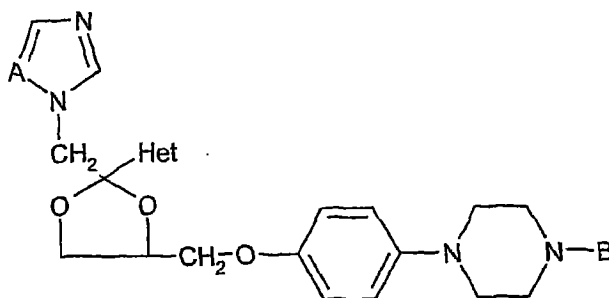


其中, R1 为氢或包含 1-6 个碳原子的、并且任选在一个或多个位置被羟基取代的直链或支链烷基残基; R2 与 R3 彼此独立地为氢或具有 1-4 个碳原子的烷基, 或在一起为式 $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 的二价基团。

可用作抗真菌剂的、降低了与代谢细胞色素之间相互作用的吡咯衍生物的吡咯衍生物

[0001] 本发明涉及新颖的通式 (I) 的化合物、其 N-氧化物形式、其与药物上可接受的酸的盐及其立体化学异构体,它们适合用作抗真菌剂;涉及包含该化合物作为活性成分的药物组合物;涉及生产所述化合物和相关药物组合物的方法。

[0002]



式 (I)

[0003] 已经描述了许多 1H-咪唑和 1H-1,2,4-三唑衍生物,并且它们因抗真菌性能而获得应用。特别地,美国专利 4,144,346 描述了 1-(1,3-二氧戊环-2-基)甲基-1H-咪唑和 1H-1,2,4-三唑类型的衍生物,而美国专利 4,267,179 描述了其他类型的衍生物 1-(4-苯基-1-哌嗪基-芳氧基甲基-1,3-二氧戊环-2-基)甲基-1H-咪唑和 1H-1,2,4-三唑。

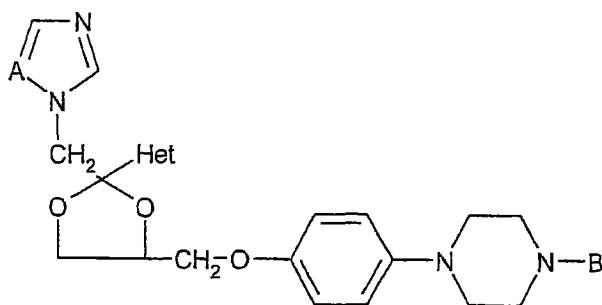
[0004] 伊曲康唑是最广泛用于临床实践的抗真菌剂,属于这种类别的分子;与这种类别的其他抗真菌剂相同,伊曲康唑中存在着连接在二氧戊环的 2 位上的二氯苯基(或二氟苯基)残基。

[0005] 我们已经发现了一种新类别的抗真菌分子,其中杂芳基残基连接在二氧戊环的 2 位上;这种新类别分子在保持已有分子的抗真菌性能的同时,与某些代谢细胞色素的相互作用程度较低;这一特性代表较好的毒物学特性以及减弱的与其他药物间的相互反应。而且,本发明提供的分子在水中具有良好的溶解性,并且可更容易地配制、口服和/或胃肠外给药。

发明内容

[0006] 本发明提供具有下式的新颖 1H-咪唑和 1H-1,2,4-三唑衍生物:

[0007]



式 (I)

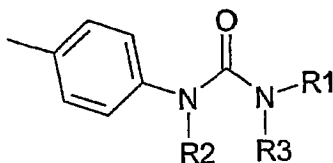
[0008] 它们与药物上可接受的酸的盐、它们的 N-氧化物形式和它们的立体化学异构体，其中：

[0009] A 是 N 或 CH；

[0010] Het 是包含一个或多个 O、N 或 S 原子的芳族杂环基，其任选被一个或多个 5 元或 6 元芳环取代；所述基团可以选自例如吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、噻吩、噁唑、噻唑、吡咯、吡唑、咪唑、三唑和任何具有两个或多个环的、或带有一个或多个苯环的相应的稠环衍生物；

[0011] B 是包含 1-6 个碳原子的链烷酸基团（例如甲酰基、乙酰基、丙酰基（propanoyl）等）或下式残基：

[0012]



式 (II)

[0013] 其中：

[0014] R1 为氢或包含 1-6 个碳原子的直链或支链烷基残基，并且任选在一个或多个位置被羟基类型的基团取代；

[0015] R2 和 R3 彼此分离时可以为氢或具有 1-4 个碳原子的烷基，或者在一起时为式 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 的二价基团。

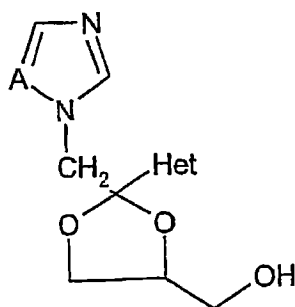
[0016] 那些其中 R1 为氢的式 (I) 化合物可产生互变异构形式，它们也在本发明的范围之内。

[0017] 所述式 (I) 化合物可进一步以水合物和 / 或溶剂合物的形式存在，并且这些形式也在本发明范围之内。

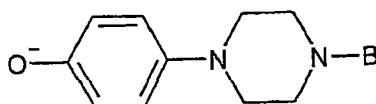
[0018] 本发明还提供了式 (I) 化合物的用途，以立体化学异构体的混合物和各个单独的异构体形式单独或与其他药物结合用作活性成分，用于生产通过局部和 / 或全身给药治疗源于霉菌（例如阴道念珠菌病）的疾病的药物组合物。

[0019] 本发明提供的化合物可通过使式 (III) 的中间体与式 (IV) 的中间体连接而制备：

[0020]



式 (III)



式 (IV)

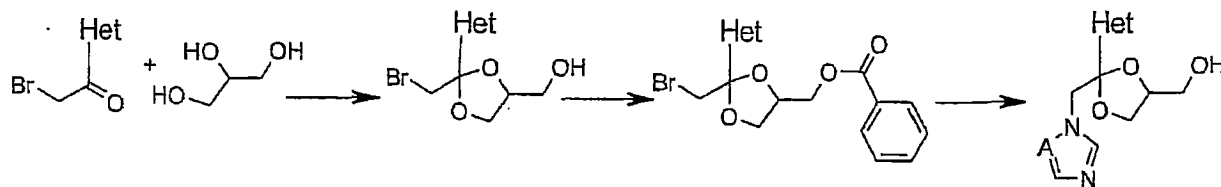
[0021] 式 (III) 中的 A 和 Het 如前述定义,

[0022] 式 (IV) 中的 B 如前述定义。

[0023] 中间体 (III) 的羟基可通过本领域技术人员公知的方法转化为活性基团 (甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲磺酸等) 。

[0024] 式 (III) 的中间体可使用本领域技术人员公知的方法制备 ; 例如, 可以以相应的溴代乙酰基杂环芳族衍生物为原料按照下述方案 1 所示的方法进行。

[0025]

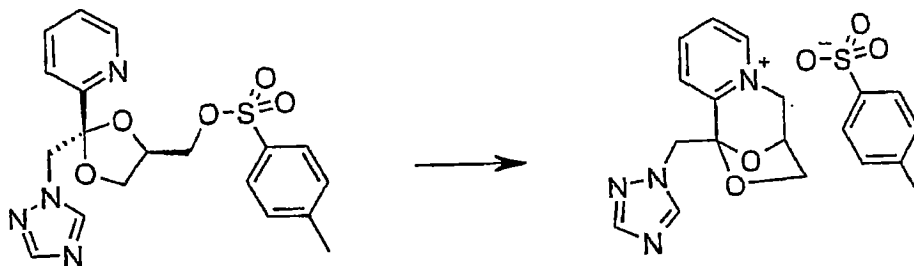


[0026] 方案 1

[0027] 式 (IV) 的中间体可以购得, 或可通过公知的合成方法制备。

[0028] 根据式 (I), 很明显本发明提供的化合物包含至少两个不对称原子, 具体为在二氧戊环的 2 位和 4 位上的原子 ; 因此所述化合物可以不同的立体异构形式存在, 无论是单独地或作为混合物, 它们都在本发明的范围之内。关于二氧戊环, 可以区分为两种区域异构形式, 各包含一对对映体, 依照 C. A. Index Guide, section IV, 第 85 (1972) 页规定的规则, 分别代表顺式和反式。利用本领域技术人员公知的方法可分别获得两种外消旋形式。适用的方法包括选择性结晶和色谱分离。一旦二氧戊环的立体化学结构已经建立, 这些方法还可用于式 (III) 中间体的生产中 ; 在某些情况下, 根据杂环基团的属性, 还可能发生导致两种形式之一被除去的选择性二次反应。这种情况发生在, 例如, 当所述杂环由 2- 吡啶组成时 ; 在这种情况下, 在中间体 (III) 活化的过程中, 反式形式进行分子内区域选择性反应, 该反应便于其从反应混合物中除去 (参照方案 2) 。

[0029]



[0030]

方案 2

[0031] 这两种区域异构形式的旋光异构体（顺 (+)、顺 (-)、反 (+) 和反 (-)）又可利用本领域技术人员公知的方法单独获得，优选早在式 (III) 的中间体制备期间获得。

[0032] 式 (I) 化合物及其药物可接受盐是有价值的治疗真菌和细菌感染的治疗剂。这些化合物事实上在体内和体外两方面已经显示出显著的抵抗各种真菌，例如白色念球菌、光滑念球菌、近平滑念球菌、烟曲霉菌的活性。

[0033] 式 (I) 化合物的另一种有益特性是它们在抑制代谢酶（例如细胞色素 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4）方面有限的活性，相反，这些酶常常受到其他吡咯类型抗真菌剂的抑制。这些酶的抑制实际上导致了一些这类药物表现出的各种毒效应和与其他药物的相互作用。

[0034] 在下述实验中获得的数据证明了某些式 (I) 化合物的抗真菌和抗细菌能力以及它们对某些重要细胞色素的轻微抑制；无论是关于可有效受到对抗的微生物的类型还是关于通式 (I) 的描述范围，这些实例仅仅意在阐明这类化合物的有效性，并不对本发明的范围构成限制。

[0035] 实验 A：式 (I) 化合物的抗真菌活性

[0036] 利用各种酵母和丝状真菌的菌株确定式 (I) 化合物的抗真菌活性。IC₅₀ 值（产生 50% 左右抑制的最小浓度）利用来自 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) 的文件 M27 (1997) 和 M38-P (1998) 规定的液相显微稀释方法确定。

[0037] 表 1 显示了某些本发明化合物的 IC₅₀ 值 (mg/ml)

[0038] 表 1

真菌	白色念球菌		光滑念球菌	近平滑念球菌	烟曲霉菌	
菌株	21	<i>gen-45</i>	02-0902	ATCC22019	34	99-2135
实施例 9	39	< 0.03	1	< 0.03	0.25	0.25
实施例 10	39	-	-	-	8	
实施例 13	-	< 0.03	1	< 0.03	-	0.25
实施例 14	-	< 0.03	2	0.06	-	0.5
实施例 15	-	< 0.03	0.25	< 0.03	-	0.12
实施例 16	-	< 0.03	0.5	0.06	-	0.25
实施例 17	38	-	-	-	> 64	-
实施例 18	78	-	-	-	-	-
伊曲康唑	>128	< 0.03	0.5	0.12	1	0.25

[0039] 实验 B :通过式 (I) 化合物抑制人类细胞色素

[0040] 通过使用特定的底物确定式 (I) 化合物对最重要的人类细胞色素异构体的酶活性的抑制,由于特定细胞色素异构体的代谢作用,所述特定底物变为发荧光的。在存在或不存在所研究的化合物的情况下,在 96 孔板中在包含 NADH 的缓冲液中于 37°C 培养各异构酶 (Gentest) 和各底物。实验完成后,在“Fluoroskan Ascent”仪器中在适当的波长下读取孔板,并且计算 IC₅₀ 值 (产生 50% 左右抑制作用的最小浓度)。还评测已知抑制剂对各个异构酶的抑制程度作为正对比。

[0041] 表 2 显示了一些本发明化合物获得的 IC₅₀ 值 (μ M)

[0042] 表 2

细胞色素	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
实施例 9	> 100	54.1±5.2	40.7±12.7	> 100	0.22±0.05
实施例 11	-	64.2±6.2	31.5±3.9	-	0.70±0.1
实施例 12	-	18.2±0.3	10.9±0.4	-	0.30±0.1
实施例 13	> 100	27.2±6.7	28.4±8.8	> 100	0.46±0.37
实施例 14	> 100	40.0±11.2	27.9±0.8	> 100	0.19±0.08
实施例 15	> 100	26.1±1.3	25.5±4.3	84.0±39.4	0.41±0.13
实施例 16	> 100	37.5±6.8	43.1±15.0	> 100	0.29±0.01
伊曲康唑	> 100	1.6±0.2	0.20±0.06	> 100	< 0.05

[0043] 实验 C :式 (I) 化合物对小鼠样本全身念珠菌病有效性的研究

[0044] 免疫活性 CD1 小鼠 (大约 20g) 用临床来源的白色念珠菌菌株接种,已经就其对伊曲康唑的体外易感性 (NCCLS 标准方法) 和其在小鼠中的 LD₅₀ 预先进行了研究。

[0045] C. albicans 离析物在酵母葡萄糖汤中培养 24 小时。通过离心分离获得芽生孢子,反复在无菌盐溶液和被调整到期望浓度的培菌液中洗涤。该培菌液通过随后在 Sabouraud 板上点数进行验证。

[0046] 然后将小鼠静脉内接种 (0.2ml/ 小鼠)。

[0047] 用 C. albicans 接种 24 小时后,将这些动物随机地分配为下列治疗小组 (10 个小鼠 / 组) :

- [0048] 1. 伊曲康唑 :50mg/kg/ 天 (以 12 小时的间隔每天 25mg/kg 治疗两次)
- [0049] 2. 所研究的化合物 :50mg/kg/ 天 (以 12 小时的间隔每天 25mg/kg 治疗两次)
- [0050] 3. 所研究的化合物 :10mg/kg/ 天 (以 12 小时的间隔每天 5mg/kg 治疗两次)
- [0051] 4. 对比 (安慰剂)
- [0052] 连续 10 天口服所述化合物 (悬浮于 PEG 200 中, 0.2ml/ 小鼠) 并观察动物直到第 30 天。使用 Kaplan-Meier 方法评估各个治疗组之间和这些组与对比组之间的生存曲线。

[0053] 表 3

治疗	生存率:	
	平均生存率 (天) \pm S.D.	感染 21 天后生存的小鼠
安慰剂	5.3 \pm 0.4	0%
实施例 9 (10mg)	6.6 \pm 0.8	0%
实施例 9 (50mg)	9.1 \pm 1.5	10%
伊曲康唑 (50mg)	9.2 \pm 1.1	0%

[0054] 实施例

[0055] 下列实施例意在阐述本发明的范围, 但不应理解为是对本发明的限制。

[0056] (A) 式 (III) 的中间体的制备

[0057] 实施例 1

[0058] A) 合成 2- 溴乙酰基 - 吡啶氢溴化物

[0059] 将 100g 2- 乙酰基吡啶溶于 366ml 溶于乙酸的 33% 氢溴酸中; 将该溶液加热到 40°C 并加入 264g 溶于 500ml 乙酸的三溴化吡啶鎓。该混合物在 40°C 保持过夜。

[0060] 冷却该混合物, 滤出沉淀物并用乙酸洗涤。将沉淀物再悬浮于 400ml THF 中, 然后过滤并干燥, 生成 200g 2- 溴乙酰基 - 吡啶氢溴化物 (收率 87%)。

[0061] B) 合成 2-(吡啶 -2- 基)-2- 溴甲基 -4- 羟甲基 -1,3- 二氧戊环 (顺 / 反)

[0062] 将 316ml 甘油溶于 2 升甲苯中, 并将 13.6g 对 - 甲苯磺酸和 195g 2- 溴乙酰基 - 吡啶氢溴化物加入该溶液。

[0063] 回流处理该反应混合物 24 小时, 除去该共沸物中存在的水。一旦该混合物被冷却到环境温度, 加入 2 升 5% 的 NaHCO₃, 搅拌该两相混合物 5 分钟, 然后进行相分离。水相用 600ml 甲苯萃取 6 次, 合并有机相, 用 Na₂SO₄ 脱水, 并在减压下蒸发至干燥, 生成 80g (顺 / 反)-2-(吡啶 -2- 基)-2- 溴甲基 -4- 羟甲基 -1,3- 二氧戊环 (收率 42%)。

[0064] C) 合成顺 (±)-2-(吡啶 -2- 基)-2- 溴甲基 -4- 苯甲酰氧基甲基 -1,3- 二氧戊环

[0065] 将在前面阶段获得的 80g (顺 / 反)-2-(吡啶 -2- 基)-2- 溴甲基 -4- 羟甲基 -1,3- 二氧戊环和 47ml 吡啶溶于 800ml 二氯甲烷中; 将 34ml 溶于 200ml 二氯甲烷的苯甲酰氯加入该溶液, 所述溶液在冰浴中冷却。一旦加入过程完成, 就将反应混合物在环境温度保持过夜, 然后用 500ml 5% 的 NaHCO₃ 洗涤两次。有机相用 Na₂SO₄ 脱水并蒸发至干燥。

[0066] 粗产物在硅胶柱中使用乙酸乙酯以正己烷梯度 (从 10% 到 40%) 提纯。获得 22.1g 顺 (±)-2-(吡啶 -2- 基)-2- 溴甲基 -4- 苯甲酰氧基甲基 -1,3- 二氧戊环 (收率

19.9%)。还获得 41.2g“反式”产物,以生成总计 63.3g 2-(吡啶-2-基)-2-溴甲基-4-苯甲酰氧基甲基-1,3-二氧戊环(总收率 57%)。

[0067] TLC(己烷/乙酸乙酯;1:1 体积/体积):顺式区域异构体的 $R_f = 0.55$,反式区域异构体的 $R_f = 0.64$

[0068] D) 合成顺(±)-2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环

[0069] 将在前面阶段获得的 6g 顺(±)-2-(吡啶-2-基)-2-溴甲基-4-苯甲酰氧基甲基-1,3-二氧戊环溶于 100ml DMF 中,将 3.4g 1,2,4-三唑钾盐加入该溶液,并且在 130°C 下加热该混合物 24 小时。在减压下除去溶剂,残余物用 130ml THF/水(5:1;体积/体积)和 20.4ml 32%的 NaOH 稀释,并回流该混合物 3 小时。一旦反应混合物被冷却,就分离存在的相并且用 20ml THF 萃取碱性水相三次。将合并的有机相脱水并蒸发。获得的剩余物再溶于 200ml THF,并且通过过滤除去未溶解的固体。

[0070] 蒸发所述溶液并且在硅胶柱中提纯剩余物,使用乙酸乙酯/甲醇混合物(85:15;体积/体积)进行洗脱;在提纯步骤中除去副产物顺(±)-2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-4-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环(在 AcOEt/MeOH 8/2 中的 TLC; $R_f = 0.12$),并且获得 2.98g 顺(±)-2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环(在 AcOEt/MeOH 8/2 中的 TLC; $R_f = 0.27$)(收率 71%)。

[0071] ^1H NMR(200MHz):

[0072] δ (CDCl₃) = 8.68(d 1H);8.1(s 1H);7.9(s 1H);7.72(ddd 1H);7.58(dd 1H);7.3(ddd 1H);4.95(dd 1H);4.7(dd 1H);4.3(m 1H);4(dd 1H);3.7(m3H);3.32(dd 1H) ppm

[0073] 实施例 2

[0074] 依照实施例 1 描述的步骤并且使用 4-乙酰基吡啶,获得中间体顺(±)-2-(吡啶-4-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环。

[0075] ^1H -NMR(200MHz):

[0076] δ (CDCl₃) = 8.6(d 2H);8.1(s 1H);8.0(s 1H);7.2(d 2H);4.9(t 1H);4.5(s 2H);4.2(m1H);3.8(m 1H);3.6(m 1H);3.1(m 2H) ppm

[0077] 实施例 3

[0078] 依照实施例 1 描述的步骤并且使用 3-乙酰基吡啶,获得中间体顺(±)-2-(吡啶-3-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环。

[0079] ^1H -NMR(200MHz):

[0080] δ (CDCl₃) = 8.55(m 2H);8.4(s 1H);7.9(s 1H);7.7(m 1H);7.2(m1H);4.85(t 1H);4.65(s 2H);4.0(m 1H);3.8(m 1H);3.6(m 1H);3.25(m1H);3.1(m 1H) ppm

[0081] 实施例 4

[0082] 依照实施例 1 描述的步骤并且使用 2-乙酰基噻唑,获得中间体顺(±)-2-(噻唑-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环。

[0083] ^1H -NMR(200MHz):

[0084] δ (CDCl₃) = 8.2(d 1H);7.9(m 2H);7.4(d 1H);5.05(d 1H);4.8(m1H);4.45(m 1H);4.15(t 1H);3.85(m 3H);3.3(dd 1H) ppm

[0085] 实施例 5

[0086] 将 3g 洋葱假单胞菌脂酶 (PCL) 加入按照实施例 1 所述获得的 5g 顺 (±)2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环和 17ml 乙酸乙酯在 100ml 二氯甲烷的溶液中。搅拌该悬浮液 7 天,使用具有手性柱的 HPLC 监视该反应的任何变化 (Chiralcel 0J,洗脱剂乙醇/正己烷 55 : 45)。

[0087] 滤除酶,浓缩溶液并引入硅胶柱 (洗脱剂二氯甲烷/甲醇,95 : 5)。离析出 1.5g 顺 (-)2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环。

[0088] ($[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -13.6 (c = 2.3 ; \text{EtOH}) ; ee = 85\%$)。

[0089] 实施例 6

[0090] 使用甲醇中的 NaOH 使实施例 5 获得的、局部富集顺 (+) 异构体的 4g 顺 (±)2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-乙酰氧基甲基-1,3-二氧戊环水解,生成 3g 具有 37% 对映过量的顺 (+)2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环。将后者溶于 80ml 二氯甲烷并将 4g PCL 和 15ml 乙酸乙酯加入该溶液。搅拌该悬浮液 30 小时,使用具有手性柱的 HPLC 监视该反应的任何变化 (Chiralcel 0J,洗脱剂乙醇/正己烷 55 : 45)。

[0091] 滤除酶,浓缩溶液并引入硅胶柱 (洗脱剂二氯甲烷/甲醇,95 : 5)。离析出 1.24g 顺 (+)2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-乙酰氧基甲基-1,3-二氧戊环。使用甲醇中的 NaOH 水解该酯,并在硅胶柱 (洗脱剂二氯甲烷/甲醇,97 : 3) 提纯剩余物,生成 1.05g of 顺 (+)2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环

[0092] ($[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +14.0 (c = 2.1 ; \text{EtOH}) ; ee = 82\%$)。

[0093] (B) 制备式 (IV) 的中间体

[0094] 可购得多种式 (IV) 的中间体 (例如,4-{4-[4-(4-羟苯基)-哌嗪-1-基]苯基}-2,4-二氢-2-[(1,R/S)-1-甲基丙基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮;Nosch Labs, Hyderabad, India),或可以依照已知程序制备 (参见,例如美国专利 4,267,179)。如下述实施例所示,使用特定的手性反应物可制备包含手性中心的中间体 (IV) 的单独对映体。

[0095] 实施例 7

[0096] A) 将 5g 4-甲苯磺酸 (1,R)-1-甲基丙基酯加入 6g 4-{4-[4-(4-甲氧基苯基)-哌嗪-1-基]苯基}-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮和 1.12g KOH 在 150ml DMSO 的悬浮液中。在 40°C 下搅拌该反应混合物 4 天,然后将该溶液倒入 400ml 水中并滤除沉淀物且干燥。将获得的固体悬浮于 200ml 二氯甲烷中,并通过过滤除去不溶部分;蒸发过滤后的溶液并且在硅胶柱 (洗脱剂 CH_2Cl_2 /甲醇,98 : 2;体积/体积) 提纯剩余物,生成 3.2g 4-{4-[4-(4-甲氧基苯基)-哌嗪-1-基]苯基}-2,4-二氢-2-[(1,S)-1-甲基丙基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (收率 51%)。

[0097] B) 将在前面阶段获得的 3.2g 4-{4-[4-(4-甲氧基苯基)-哌嗪-1-基]苯基}-2,4-二氢-2-[(1,S)-1-甲基丙基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮溶于 33ml 48% 的氢溴酸中,并将该溶液回流 6 小时。完成后,冷却该混合物,通过过滤收集结晶的产物;将固体溶于 100ml 甲醇/水 (1 : 1,体积/体积) 中,并且通过添加固体使该溶液饱和。该悬浮液用 70ml 水稀释并且用 80ml 二氯甲烷萃取三次。使合并的有机相脱水并蒸发至干燥。将剩余物悬浮

于 70ml 叔丁基甲基醚中,并搅拌 15 分钟;滤除固体,生成 2.1g 4-{4-[4-(4-羟苯基)-哌嗪-1-基]苯基}-2,4-二氢-2-[(1,S)-1-甲基丙基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮(收率 73%)。

[0098] $^1\text{H-NMR}(200\text{MHz})$:

[0099] δ (DMSO- d_6) = 8.88(s 1H) ;8.34(s 1H) ;7.5(d 2H) ;7.1(d 2H) ;6.88(d2H) ;

[0100] 6.7(d 2H) ;4.12(m 1H) ;3.33(m 4H) ;3.1(m 4H) ;1.7(m 2H) ;1.3(d3H) ;0.8(t 3H)

[0101] 实施例 8

[0102] 按照实施例 7 描述的步骤并使用 4- 甲苯磺酸 (1, S)-1- 甲基丙基酯,获得中间体 4-{4-[4-(4-羟苯基)-哌嗪-1-基]苯基}-2,4-二氢-2-[(1,R)-1-甲基丙基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮(收率 73%)。

[0103] $^1\text{H-NMR}(200\text{MHz})$:

[0104] δ (DMSO- d_6) = 8.88(s 1H) ;8.34(s 1H) ;7.5(d 2H) ;7.1(d 2H) ;6.88(d2H) ;6.7(d 2H) ;4.12(m 1H) ;3.33(m 4H) ;3.1(m 4H) ;1.7(m 2H) ;1.3(d3H) ;0.8(t 3H)

[0105] (C) 制备式 (I) 的最终产物

[0106] 实施例 9

[0107] A) 合成顺(±)-[2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基甲基]4-甲苯磺酸酯

[0108] 将 2.72g 顺(±)-2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟基-甲基-1,3-二氧戊环溶于 8.16ml 吡啶中,并在冰浴中冷却该溶液。将 2.36g 4-甲苯磺酰氯分次加入该溶液,并且一旦添加结束,就将反应混合物调整到环境温度并搅拌大约 2 小时。

[0109] 然后用 100ml 乙酸乙酯稀释该反应混合物,并且先用 50ml 5%的 NaHCO_3 洗涤,然后用 50ml 水洗涤。

[0110] 有机相用 Na_2SO_4 脱水并蒸发之干燥。

[0111] 将以这种方式获得的粗产物在硅胶柱提纯(洗脱剂乙酸乙酯/甲醇,10:1,体积/体积),生成 3.34g 顺(±)-[2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊环-4-基甲基]4-甲苯磺酸酯(收率 78%)。

[0112] B) 合成顺(±)-4-{4-[4-{4-[2-(吡啶-2-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基}-1-哌嗪基]-苯基}-2-(1-(R,S)甲基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0113] 将 0.818g 叔丁基化钾加入 2.835g 2,4-二氢-4-{4-[4-(4-羟苯基)-1-哌嗪基]苯基}-2-(1-(R,S)甲基丙基)-3H-1,2,4-三唑-3-酮在 60ml DMF 中的溶液中。在 5 分钟后,加入 3g 在前面阶段获得的顺(±)-[2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲基]4-甲苯磺酸酯在 60ml DMF 中的溶液。将反应混合物调整到 130°C 并搅拌 3 小时,之后在减压下蒸发溶剂,并用 60ml 1N NaOH 再悬浮;用 120ml 甲苯萃取该混合物三次。过滤合并的有机相,并用 60ml 1N NaOH 然后用 120ml 5%的 NaCl 洗涤两次。将有机相脱水并在减压下蒸发,将剩余物悬浮于 13.5ml 乙酰酮中并搅拌该悬浮液 1 小时。完成后,通过过滤回收固体并干燥,生成 1.275g 顺(±)-4-{4-[4-{4-[2-(吡啶-2-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基}哌

嗪-1-基]-苯基}-2-[(1,R/S)-1-甲基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(收率28%;熔点=166-167°C)。

[0114] $^1\text{H-NMR}(200\text{MHz})$:

[0115] $\delta(\text{CDCl}_3) = 8.72(\text{d } 1\text{H}) ; 8.22(\text{s } 1\text{H}) ; 7.91(\text{s } 1\text{H}) ; 7.75(\text{ddd } 1\text{H}) ; 7.60(\text{m } 2\text{H}) ; 7.37(\text{m } 3\text{H}) ; 6.92(\text{m } 6\text{H}) ; 4.82(\text{s } 2\text{H}) ; 4.45(\text{m } 1\text{H}) ; 4.3(\text{m } 1\text{H}) ; 4.03(\text{dd } 1\text{H}) ; 3.82(\text{m } 2\text{H}) ; 3.78(\text{m } 9\text{H}) ; 1.78(\text{m } 2\text{H}) ; 1.39(\text{d } 3\text{H}) ; 0.91(\text{t } 3\text{H})$

[0116] 实施例 10

[0117] 按照实施例 9 描述的步骤并使用在实施例 2 获得的顺(±)-2-(吡啶-4-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环,获得产物顺(±)-4-{4-[4-{4-[2-(吡啶-4-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基}-1-哌嗪基]-苯基}-2-(1-(R,S)甲基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(熔点=168-172°C)。

[0118] $^1\text{H-NMR}(200\text{MHz})$:

[0119] $\delta(\text{CDCl}_3) = 8.65(\text{d } 2\text{H}) ; 8.20(\text{s } 1\text{H}) ; 7.95(\text{s } 1\text{H}) ; 7.60(\text{s } 1\text{H}) ; 7.45(\text{m } 4\text{H}) ; 6.90(\text{m } 5\text{H}) ; 6.75(\text{d } 1\text{H}) ; 4.52(\text{s } 2\text{H}) ; 4.3(\text{m } 2\text{H}) ; 4.1(\text{m } 1\text{H}) ; 3.85(\text{m } 3\text{H}) ; 3.3(\text{m } 8\text{H}) ; 1.75(\text{m } 2\text{H}) ; 1.40(\text{d } 3\text{H}) ; 0.90(\text{t } 3\text{H})$

[0120] 实施例 11

[0121] 按照实施例 9 描述的步骤并使用在实施例 3 获得的顺(±)-2-(吡啶-3-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环,获得产物顺(±)-4-{4-[4-{4-[2-(吡啶-3-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基}-1-哌嗪基]-苯基}-2-(1-(R,S)甲基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(熔点=166-167°C)。

[0122] $^1\text{H-NMR}(200\text{MHz})$:

[0123] $\delta(\text{CDCl}_3) = 8.80(\text{s } 1\text{H}) ; 8.65(\text{d } 1\text{H}) ; 8.24(\text{s } 1\text{H}) ; 7.92(\text{s } 1\text{H}) ; 7.82(\text{d } 1\text{H}) ; 7.62(\text{s } 1\text{H}) ; 7.38(\text{m } 3\text{H}) ; 6.99(\text{m } 4\text{H}) ; 6.8(\text{d } 2\text{H}) ; 4.56(\text{s } 2\text{H}) ; 4.33(\text{m } 2\text{H}) ; 3.38(\text{m } 3\text{H}) ; 3.42(\text{m } 9\text{H}) ; 1.78(\text{m } 2\text{H}) ; 1.39(\text{d } 3\text{H}) ; 0.90(\text{t } 3\text{H})$

[0124] 实施例 12

[0125] 按照实施例 9 描述的步骤并使用在实施例 4 获得的顺(±)-2-(噻唑-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环,获得顺(±)-4-{4-[4-{4-[2-(噻唑-2-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基}-1-哌嗪基]-苯基}-2-(1-(R,S)甲基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(熔点=155°C)。

[0126] $^1\text{H-NMR}(200\text{MHz})$:

[0127] $\delta(\text{CDCl}_3) = 8.2(\text{s } 1\text{H}) ; 7.9(\text{m } 2\text{H}) ; 7.61(\text{s } 1\text{H}) ; 7.42(\text{m } 3\text{H}) ; 6.99(\text{m } 4\text{H}) ; 6.80(\text{d } 2\text{H}) ; 4.90(\text{s } 2\text{H}) ; 4.58(\text{m } 1\text{H}) ; 4.25(\text{m } 2\text{H}) ; 3.81(\text{m } 2\text{H}) ; 3.38(\text{m } 10\text{H}) ; 1.75(\text{m } 2\text{H}) ; 1.37(\text{d } 3\text{H}) ; 0.89(\text{t } 3\text{H})$

[0128] 实施例 13

[0129] 按照实施例 9 所述进行,使用实施例 5 获得的中间体顺(-)2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环和实施例 7 获得的中间体

4-[4-[4-(4-羟苯基)-哌嗪-1-基]苯基]-2,4-二氢-2-[(1,S)-1-甲基丙基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮,以获得顺(-)-4-[4-[4-[2-(吡啶-2-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基]哌嗪-1-基]-苯基]-2-[(1,S)-1-甲基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[0130] 手性 HPLC[Chiralcel OJ(4.6×250mm);洗脱剂乙醇/己烷(75:25,体积/体积);0.6ml/分钟]:Rt = 91.73 分钟。

[0131] 实施例 14

[0132] 按照实施例 9 所述进行,使用实施例 6 获得的中间体顺(+)-2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环和实施例 7 获得的中间体 4-[4-[4-(4-羟苯基)-哌嗪-1-基]苯基]-2,4-二氢-2-[(1,S)-1-甲基丙基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮,获得顺(+)-4-[4-[4-[2-(吡啶-2-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基]哌嗪-1-基]-苯基]-2-[(1,S)-1-甲基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[0133] 手性 HPLC[Chiralcel OJ(4.6×250mm);洗脱剂乙醇/己烷(75:25,体积/体积);0.6ml/分钟]:Rt = 119.04 分钟。

[0134] 实施例 15

[0135] 按照实施例 9 所述进行,使用实施例 5 获得的中间体顺(-)-2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环和实施例 8 获得的中间体 4-[4-[4-(4-羟苯基)-哌嗪-1-基]苯基]-2,4-二氢-2-[(1,R)-1-甲基丙基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮,获得顺(-)-4-[4-[4-[2-(吡啶-2-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基]哌嗪-1-基]-苯基]-2-[(1,R)-1-甲基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[0136] 手性 HPLC[Chiralcel OJ(4.6×250mm);洗脱剂乙醇/己烷(75:25,体积/体积);0.6ml/分钟]:Rt = 68.28 分钟。

[0137] 实施例 16

[0138] 按照实施例 9 进行,使用实施例 6 获得的中间体顺(+)-2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-4-羟甲基-1,3-二氧戊环和实施例 8 获得的中间体 4-[4-[4-(4-羟苯基)-哌嗪-1-基]苯基]-2,4-二氢-2-[(1,R)-1-甲基丙基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮,获得顺(+)-4-[4-[4-[2-(吡啶-2-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基]哌嗪-1-基]-苯基]-2-[(1,R)-1-甲基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[0139] 手性 HPLC[Chiralcel OJ(4.6×250mm);洗脱剂乙醇/己烷(75:25,体积/体积);0.6ml/分钟]:Rt = 79.31 分钟。

[0140] 实施例 17

[0141] A) 将按照实施例 9 阶段 A) 所述获得的 0.1g 顺(±)-[2-(吡啶-2-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲基]4-甲苯磺酸酯溶于 4ml 无水二氯甲烷中,并将 48mg 间氯过苯甲酸分次加入已经冷却到 0°C 的溶液中。在环境温度下搅拌该混合物 30 小时,之后蒸发溶剂并在硅胶柱上提纯剩余物(洗脱剂:由乙酸乙酯向乙酸乙酯/甲醇的梯度变化,8:2,体积/体积),生成 100mg 顺(±)-[2-(1-氧代-吡啶-2-基)-2-(1,

2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲基]4-甲苯磺酸酯(收率62%)。

[0142] B) 按照实施例9阶段B)所述进行,并使用前述阶段获得的活化的中间体,获得顺(±)-4-{4-[4-{4-[2-(1-氧代-吡啶-2-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基}哌嗪-1-基]-苯基}-2-[(1,R/S)-1-甲基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(熔点=206-210°C)。

[0143] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz):

[0144] δ (CDCl_3) = 8.3(d 1H); 8.25(s 1H); 7.9(s 1H); 7.65(s 1H); 7.6(d 1H); 7.45(d 2H); 7.3(m 2H); 7.05(d 2H); 6.95(d 2H); 6.85(d 2H); 5.25(dd 2H); 4.5(m 1H); 4.40(m 1H); 4.30(m 1H); 4.10(m 1H); 4.05(m 1H); 3.95(m 1H); 3.70(m 1H); 3.4(m 4H); 3.25(m 4H); 1.70(m 2H); 1.40(d 3H); 0.90(t 3H)

[0145] 实施例18

[0146] 按照实施例17所述进行,并使用在实施例2获得的活化的中间体顺(±)-[2-(吡啶-4-基)-2-(1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基甲基]4-甲苯磺酸酯,获得顺(±)-4-{4-[4-{4-[2-(1-氧代-吡啶-4-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基]苯基}哌嗪-1-基]-苯基}-2-[(1,R/S)-1-甲基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(熔点=213-216°C)。

[0147] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz):

[0148] δ (CDCl_3) = 8.25(s 1H); 8.15(d 2H); 7.95(s 1H); 7.60(s 1H); 7.45(d 2H); 7.35(d 2H); 7.15(d 2H); 6.90(d 2H); 6.65(d 2H); 4.5(s 2H); 4.3(m 2H); 4.1(m 1H); 3.9(m 3H); 3.35(m 4H); 3.25(m 4H); 1.8(m 2H); 1.40(d 3H); 0.90(t 3H)