

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/04

A61K 31/435



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99807799.2

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1174980C

[22] 申请日 1999.4.23 [21] 申请号 99807799.2

[30] 优先权

[32] 1998.4.29 [33] SE [31] 9801526-6

[86] 国际申请 PCT/SE1999/000662 1999.4.23

[87] 国际公布 WO1999/055705 英 1999.11.4

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.25

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 K·阿明 M·达尔斯特伦

P·诺尔贝里 I·斯塔克

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

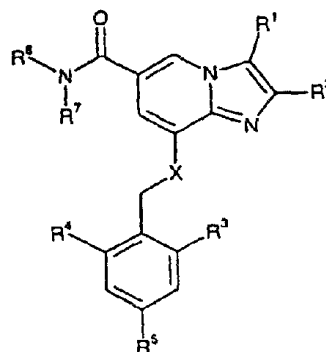
代理人 罗才希

权利要求书 8 页 说明书 33 页

[54] 发明名称 抑制胃酸分泌的咪唑并吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的咪唑并吡啶衍生物,其中所述苯基部分被取代的和其中所述咪唑并吡啶部分在6-位由甲酰胺基取代,该衍生物可抑制外源性或内源性刺激的胃酸分泌,因此可用于预防和治疗胃肠炎性疾病。

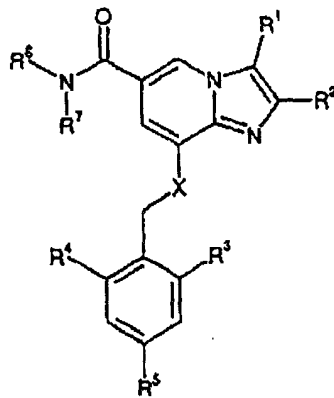


(I)

ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐,

5



10

I

其中 R¹ 是 H、CH₃ 或 CH₂OH; R² 是 CH₃ 或 CH₂CH₃; R³ 是 CH₃ 或 CH₂CH₃; R⁴ 是 CH₃ 或 CH₂CH₃; R⁵ 是 H 或卤素; 在 R⁶ 和 R⁷ 中至少一个不能是 H、C₁-C₆ 烷基、羟基化的 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基-取代的 C₁-C₆ 烷基的前提下, R⁶ 和 R⁷ 各自独立地是:

- 15 (a) H,
 (b) C₁-C₆ 烷基,
 (c) 羟基化的 C₁-C₆ 烷基,
 (d) C₁-C₆ 烷氧基-取代的 C₁-C₆ 烷基,
 20 (e) 卤代的 C₁-C₆ 烷基,
 (f) 芳基, 其中芳基代表苯基、或由选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基和(C₁-C₆ 烷基)₂-N-中的一个或多个取代基取代的苯基,
 (g) C₁-C₆ 烷基取代的芳基, 其中芳基代表苯基或咪唑基, 或由选自 C₁-C₆ 烷氧基和 OH 中的一个或多个取代基取代的苯基或咪唑基,
 25 (h) R⁸-(C₁-C₆)烷基-, 其中 R⁸ 是 NH₂C=O-、C₁-C₆ 烷基-NHC=O-、(C₁-C₆-烷基)₂NC=O-、C₁-C₆ 烷基-OOC-、C₁-C₆ 烷基-CO-NH-、C₁-C₆ 烷基-OOCNH-、C₁-C₆ 烷基-O-、C₇-C₁₂ 烷基-O-、C₁-C₆ 烷基-C=O-、-ArCONH-、Ar(C₁-C₆ 烷基)CONH、ArC=O-、NH₂CONH-、C₁-C₆ 烷基

-NHCONH-、(C₁-C₆ 烷基)₂-NCONH-、ArNHCONH-、羟基化的 C₁-C₆ 烷基-O-或吗啉基；其中 Ar 代表苯基、吡啶基或萘基，

(i) C₇-C₁₂ 烷基，

(j) OH，

- 5 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成含有或不含有一个或多个另外的杂原子的饱和或不饱和环，或由选自卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、CF₃、OH、苯基、NH₂CO-、C₁-C₆ 烷基-CO-中的一个或多个取代基取代的饱和或不饱和环，

X 是 NH 或 O。

- 10 2. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述饱和或不饱和环是选自吗啉、哌嗪、吡咯烷和哌啶。

3. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐是：

2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-6-(吗啉代羰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶，

N-(4-乙氧基苯基)-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺，

N-[2-(二甲基胺)-2-氧代乙基]-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-N,2,3-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺，

(8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-基)(4-甲基哌嗪基)甲酮，

1-((8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基)-2-(s)-吡咯烷甲酰胺，

8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-N-羟基-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺，

(2-乙基-6-甲基苄氨基)-N-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺，

(8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)(3-羟基-1-吡咯烷基)甲酮，

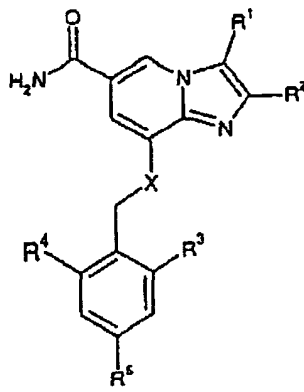
N-(3,4-二羟基苯乙基)-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺,
 8-(2-乙基-6-甲基苄基)氨基-3-(羟甲基)-2-甲基-6-(吗啉基羰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶,
 N-((8-(2-乙基-6-甲基苄基)氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基)脒,
 4-(2-(((8-(2-乙基-6-甲基苄基)氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基)氨基)乙氧基)-4-氧代丁酸。

4. 根据权利要求1的化合物, 所述化合物为盐酸盐或甲磺酸盐。

5. 制备权利要求1的化合物的方法, 包括:

(a)在标准条件下水解式II化合物

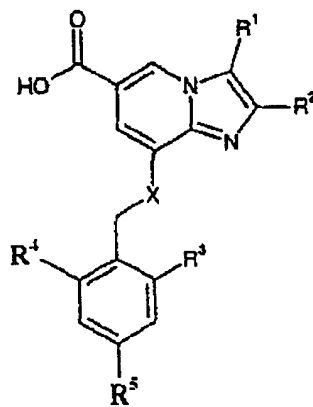
5



10

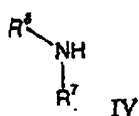
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如权利要求1中所定义, 得到相应的式 III 羧酸化合物,

15



20

(b)使式 III 化合物与式 IV 氨基化合物

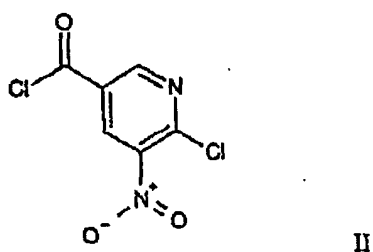


5 其中 R^6 和 R^7 如权利要求 1 中所定义, 在偶合试剂的存在下, 在惰性溶剂中, 在标准条件下反应, 得到相应的酰胺化合物。

6. 制备权利要求 1 的化合物的方法, 其中所述化合物中的 X 是 NH 和 R^1 是 H 或 CH_3 , 该方法包括:

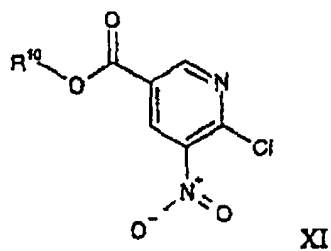
(a)使式 II 化合物

10



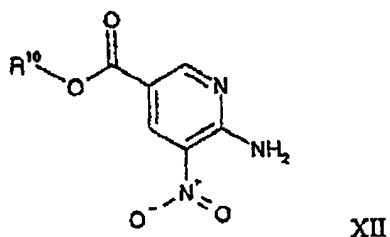
15 与通式 $R^{10}-OH$ 的醇化合物, 其中 R^{10} 是烷基, 在标准条件下反应得到式 XI 化合物,

20

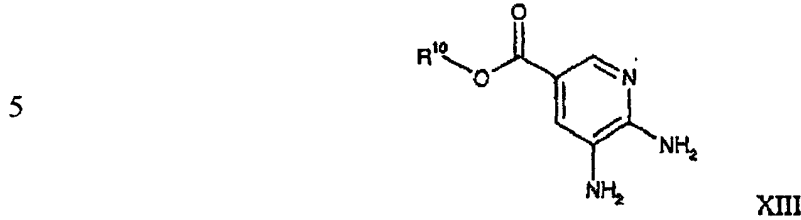


(b)使式 XI 化合物, 其中 R^{10} 是烷基, 在惰性溶剂中, 在标准条件下与氨反应, 得到式 XII 化合物,

25



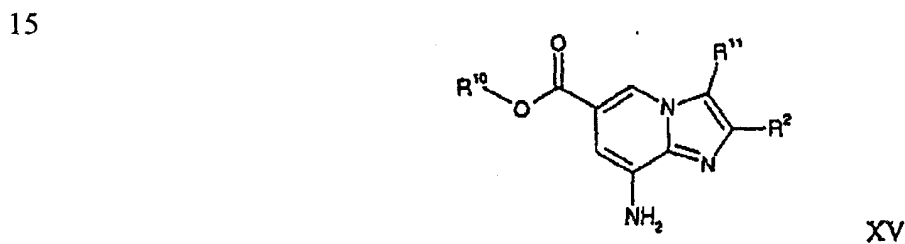
(c)将式 XII 化合物, 其中 R^{10} 是烷基, 在惰性溶剂中, 在标准条件下还原, 得到式 XIII 化合物,



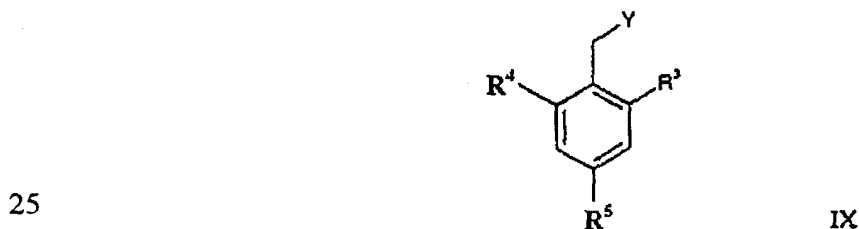
(d)使式 XIII 化合物, 其中 R^{10} 是烷基, 与式 XIV 化合物



其中 R^2 如权利要求 1 中所定义, Z 是离去基团和 R^{11} 代表 H 或 CH_3 , 在惰性溶剂中, 在有碱或没有碱存在下反应, 得到式 XV 化合物,

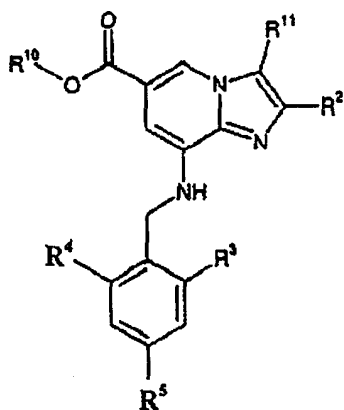


20 (e)使式 XV 化合物, 其中 R^{10} 是烷基, R^2 如权利要求 1 中所定义和 R^{11} 是 H 或 CH_3 , 与式 IX 化合物



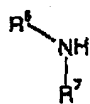
其中 R^3 、 R^4 和 R^5 如权利要求 1 中所定义, Y 是离去基团, 在惰性溶剂中, 在有碱或没有碱存在下反应, 得到式 XVI 化合物,

5



XVI

10 (f)使式 XVI 化合物, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如权利要求 I 中所定义, R^{10} 是烷基和 R^{11} 是 H 或 CH_3 , 与式 III 化合物



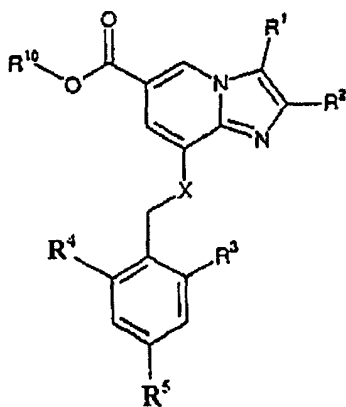
III

15 其中 R^6 和 R^7 如权利要求 1 中所定义, 在标准条件下反应, 得到式 I 化合物, 其中 R^1 是 H 或 CH_3 和 X 是 NH。

7. 制备权利要求 1 的化合物的方法, 包括:

(a)用酸或碱, 在标准条件下处理式 XVII 化合物

20

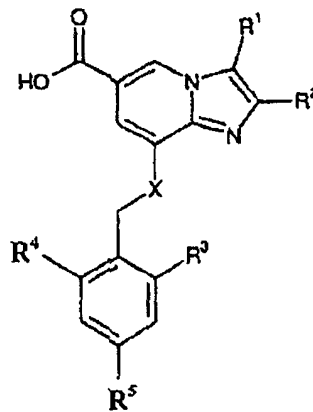


XVII

25

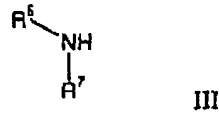
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如权利要求 1 中所定义, R^{10} 是烷基, 得到式 XVIII 化合物,

5



XVIII

(b)使式 XVIII 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如权利要
10 求 1 中所定义, 与式 III 化合物



III

其中 R^6 和 R^7 如权利要求 1 中所定义, 在偶合试剂存在下, 在惰性溶
15 剂中, 在标准条件下反应, 得到式 I 化合物。

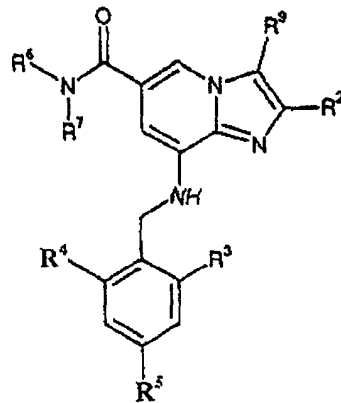
8. 权利要求 1 的化合物在制备用于抑制胃酸分泌的药物中的用
途。

9. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗胃肠炎性疾病的药物中的
用途。

20 10. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防由人胃粘膜幽门
螺旋菌感染所引起的疾病的药物中的用途, 其中所述盐与至少一种抗
菌剂组合给药。

11. 式 X 化合物

25



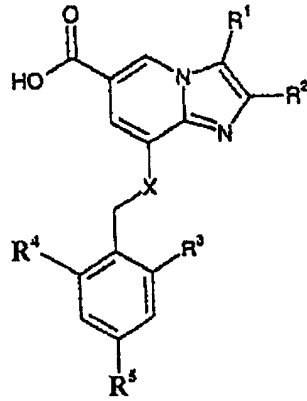
30

X

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如权利要求 1 中所定义，和 R^9 是酯基。

12. 下式化合物

5



XVIII

10

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如权利要求 1 中所定义。

抑制胃酸分泌的咪唑并吡啶衍生物

5 技术领域

本发明涉及新的化合物和其药学上可接受的盐，其可抑制外源性或内源性刺激的胃酸分泌，因此可用于预防和治疗胃肠的炎症疾病。另一方面，本发明涉及本发明化合物在治疗中的用途；制备这些新化合物的方法；含有至少一种作为活性组分的本发明化合物或其药学上可接受的盐的药用组合物；和该活性化合物在制备用于上述医疗用途的药物中的用途。本发明还涉及用于制备所述新化合物中的新的中间体。

背景技术

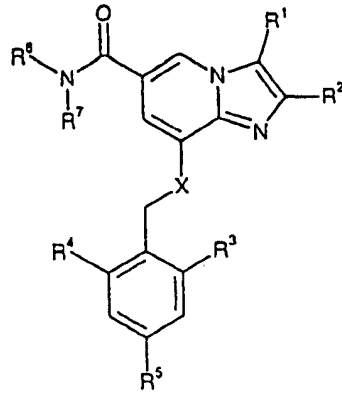
15 用于治疗消化性溃疡疾病的取代的咪唑并[1,2-a]吡啶为本领域内已知的化合物，例如可从 EP-B-0033094 和 US 4,450,164 (Schering Corporation) 中；从 EP-B-0204285 和 US 4,725,601(Fujisawa Pharmaceutical Co.)中；和从 J.J.Kaminski 等在药物化学杂志(28 卷, 876-892, 1985; 30 卷, 2031-2046, 1987; 30 卷, 2047-2051, 1987; 32 卷, 1686-1700, 1989 和 34 卷, 533-541, 1991)中所发表的内容得知。

关于胃酸泵(H^+ , K^+ -ATP 酶)的药理学的述评，参见 Sachs 等(1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35:277-305。

发明内容

25 已惊奇地发现，为咪唑并吡啶衍生物(其中苯基部分被取代和其中咪唑并吡啶部分在 6-位被甲酰胺基取代)的式 I 化合物为特别有效的胃肠 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂，因此可作为胃酸分泌的抑制剂。在 6-位上的甲酰胺基可任意选择以便提供 ≤ 600 的分子量的式 I 化合物。

因此, 在一方面本发明涉及通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,



I

其中

5 R¹ 是

- (a) H,
- (b) CH₃, 或
- (c) CH₂OH;

R² 是

- 10
- (a) CH₃, 或
 - (b) CH₂CH₃;

R³ 是

- 15
- (a) H,
 - (b) C₁-C₆ 烷基,
 - (c) 羟基化的 C₁-C₆ 烷基, 或
 - (d) 卤素;

R⁴ 是

- 20
- (a) H,
 - (b) C₁-C₆ 烷基,
 - (c) 羟基化的 C₁-C₆ 烷基, 或
 - (d) 卤素;

R⁵ 是

(a) H, 或

(b) 卤素;

R^6 和 R^7 是可独立选择的取代基, 包含 C、H、N、O、S、Se、P 和卤原子, 它提供 ≤ 600 的分子量的式 I 化合物, 前提为 R^6 和 R^7 中至少一个不能是 H、 C_1 - C_6 烷基、羟基化的 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基-
5 取代的 C_1 - C_6 烷基, 和

X 是

(a) NH, 或

(b) O.

10 这里所用术语“ C_1 - C_6 烷基”意指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基。所述 C_1 - C_6 烷基实例包括甲基、乙基、n-丙基、异-丙基、n-丁基、异-丁基、仲-丁基、t-丁基和直-和支链戊基和己基。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

取代基 R^6 和 R^7 定义为独立选择的取代基, 包含 C、H、N、O、
15 S、Se、P 或卤原子, 它们提供 ≤ 600 的分子量的式 I 化合物, 此定义本领域技术人员很容易理解。

在该定义的范围内的取代基实例包括, 但不限于:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 烷基,

20 (c) 羟基化的 C_1 - C_6 烷基,

(d) C_1 - C_6 烷氧基-取代的 C_1 - C_6 烷基,

(e) C_2 - C_6 链烯基,

(f) C_2 - C_6 链炔基,

(g) 卤代的 C_1 - C_6 烷基,

25 (h) C_3 - C_8 环烷基,

(i) 环烷基-取代的 C_1 - C_6 烷基,

(j) 芳基, 其中芳基代表苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、萘基或呋喃基, 任选由选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、

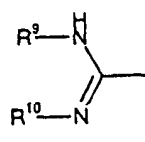
C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、OH、硝基、氨基、C₁-C₆烷基-NH-、
(C₁-C₆烷基)₂-N-或CN或NH₂SO₂，

(k)C₁-C₆烷基取代的芳基，其中芳基代表苯基、吡啶基、噻吩基、
咪唑基、吲哚基、萘基或呋喃基，任选由选自以下的一个或多个取代
5 基取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、OH、硝基、氨基、
C₁-C₆烷基-NH-、(C₁-C₆烷基)₂-N-、CN或NH₂SO₂，

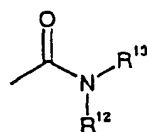
(l)R⁸-(C₁-C₆)烷基-，其中R⁸是NH₂C=O-、C₁-C₆烷基-NHC=O-、
(C₁-C₆烷基)₂NC=O-、C₁-C₆烷基-OOC-、NH₂SO₂-、C₁-C₆烷基-
SO₂NH-、ArSO₂NH-、氰基、C₁-C₆烷基-CO-NH-、C₁-C₆烷基-
10 OOCNH-、C₁-C₆烷基-O-、C₇-C₁₂烷基-O-、C₁-C₆烷基-SO-、C₁-C₆
烷基-S-、C₁-C₆烷基-SO₂-、C₁-C₆烷基-C=O-、NH₂-、C₁-C₆烷基-
NH-、(C₁-C₆烷基)₂N-、ArCONH-、Ar(C₁-C₆烷基)CONH、
ArNHSO₂-、(Ar)₂-N-SO₂-、C₁-C₆烷基-NHSO₂-、ArS-、ArSO-、
ArSO₂-、ArC=O-、NH₂CONH-、C₁-C₆烷基-NHCONH-、(C₁-C₆烷
15 基)₂-NCONH-、ArNHCONH-、Ar-O-、Ar-NH-、Ar(C₁-C₆烷基)N-、
(C₁-C₆烷基)₂NSO₂-、羟基化的C₁-C₆烷基-O-或吗啉基；其中Ar代表
苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、吲哚基、萘基或呋喃基，任选由选
自以下的一个或多个取代基取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、
CF₃、OH、CN、硝基、氨基、C₁-C₆烷基-NH-或(C₁-C₆烷基)₂N-，

20 (m)C₇-C₁₂，

(n)OH、O-C₁-C₆烷基或O-羟基化的C₁-C₆烷基，

(o)  其中R⁹和R¹⁰各独立为H或C₁-C₆烷基，

(p)R¹¹-(C₁-C₆)烷基-COO-(C₁-C₆)烷基-，其中R¹¹是HOOC、C₁-
C₆烷基-OOC-或具有下式的氨基羰基：



25

其中 R^{12} 、 R^{13} 为相同或不同的 H 或 C_1 - C_6 烷基， R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有一个或多个另外的杂原子的饱和或不饱和环(例如吗啉、哌嗪、吡咯烷、哌啶)，任选由选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 CF_3 、OH、硝基、氨基、 C_1 - C_6 烷基-NH-、 $(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ -N-、CN、 NH_2SO_2 、苯基、 NH_2CO -、 C_1 - C_6 烷基-CO-，所述环可与芳环稠合(例如四氢喹啉)。

纯的对映异构体、外消旋混合物和两种对映异构体的不等量混合物都在本发明范围内。应该知道，所有可能的非对映形式(纯的对映异构体、外消旋混合物和两种对映异构体的不等量混合物)都在本发明范围内。具有式 I 化合物的生物功能的式 I 化合物的衍生物(例如前体药物)也包括在本发明中。

本领域技术人员也将理解，虽然式 I 化合物的衍生物可能不具有如此的药理活性，但它们经肠胃外或口服给药，经体内代谢后形成具有药理活性的本发明的化合物。因此，这些衍生物可称作“前体药物”。所有式 I 化合物的前体药物都包括在本发明范围内。

根据工艺条件，式 I 的最终产物可以中性或盐的形式获得。这些最终产物的游离碱和盐都在本发明的范围内。

新化合物的酸加成盐，可用本身已知的方法，用碱试剂如碱或通过离子交换法转换成游离碱。获得的游离碱也可与有机或无机酸形成盐。

在酸加成盐的制备中，优选使用适合形成药学上可接受的盐的酸。这些酸的实例是氢卤酸例如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、脂族、脂环族、芳族或杂环羧基或磺酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羧基马来酸、丙酮酸、P-羧基苯甲酸、扑酸(embonic)、甲磺酸、乙磺酸、羧基乙磺酸、卤代苯磺酸、甲苯磺酸或萘磺酸。

根据本发明优选的化合物是式 I 化合物，其中 R^1 是 CH_3 或

CH₂OH; R²是CH₃或CH₂CH₃; R³是CH₃或CH₂CH₃; R⁴是CH₃或CH₂CH₃; R⁵是H、Br、Cl或F; R⁶和R⁷独立是(前提为R⁶和R⁷中至少一个不能是H、C₁-C₆烷基、羟基化的C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基-取代的C₁-C₆烷基):

- 5 (a)H,
 (b)C₁-C₆烷基,
 (c)羟基化C₁-C₆烷基,
 (d)C₁-C₆烷氧基-取代的C₁-C₆烷基,
 (e)C₂-C₆链烯基,
 10 (f)C₂-C₆链炔基,
 (g)卤代的C₁-C₆烷基,
 (h)C₃-C₈环烷基,
 (i)环烷基-取代的C₁-C₆烷基,
 (j)芳基,其中芳基代表苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、吡咯基、
 15 萘基或呋喃基,任选由选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、
 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、OH、硝基、氨基、C₁-C₆烷基-NH-、
 (C₁-C₆烷基)₂-N-或CN或NH₂SO₂,
 (k)C₁-C₆烷基取代的芳基,其中芳基代表苯基、吡啶基、噻吩基、
 咪唑基、吡咯基、萘基或呋喃基,任选由选自以下的一个或多个取代
 20 基取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、OH、硝基、氨基、
 C₁-C₆烷基-NH-、(C₁-C₆烷基)₂-N-、CN或NH₂SO₂,
 (l)R⁸-(C₁-C₆)烷基-,其中R⁸是NH₂C=O-、C₁-C₆烷基-NHC=O-、
 (C₁-C₆烷基)₂NC=O-、C₁-C₆烷基-OOC-、NH₂SO₂-、C₁-C₆烷基-
 SO₂NH-、ArSO₂NH-、氰基、C₁-C₆烷基-CO-NH-、C₁-C₆烷基-
 25 OOCNH-、C₁-C₆烷基-O-、C₇-C₁₂烷基-O-、C₁-C₆烷基-SO-、C₁-C₆
 烷基-S-、C₁-C₆烷基-SO₂-、C₁-C₆烷基-C=O-、NH₂-、C₁-C₆烷基-
 NH-、(C₁-C₆烷基)₂N-、ArCONH-、Ar(C₁-C₆烷基)CONH-、
 ArNHSO₂-、(Ar)₂-N-SO₂-、C₁-C₆烷基-NHSO₂-、ArS-、ArSO-

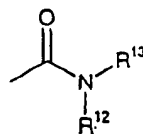
ArSO₂-、ArC=O-、NH₂CONH-、C₁-C₆烷基-NHCONH-、(C₁-C₆烷基)₂-NCONH-、ArNHCONH-、(C₁-C₆烷基)₂-N-SO₂-、Ar-O-、Ar-NH-、Ar(C₁-C₆烷基)N-、(C₁-C₆烷基)₂NSO₂-、羟基化的 C₁-C₆烷基-O-或吗啉基；其中 Ar 代表苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、吲哚基、萘基或呋喃基，任选由选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、OH、CN、硝基、氨基、C₁-C₆烷基-NH-或(C₁-C₆烷基)₂N-

(m)C₇-C₁₂,

(n)OH、O-C₁-C₆烷基或 O-羟基化的 C₁-C₆烷基,

(o)  其中 R⁹ 和 R¹⁰ 各独立为 H 或 C₁-C₆烷基,

(p)R¹¹-(C₁-C₆)烷基-COO-(C₁-C₆)烷基-, 其中 R¹¹ 是 HOOC-、C₁-C₆烷基-OOC-或具有下式的氨基羰基:



其中 R¹²、R¹³ 为相同或不同的 H 或 C₁-C₆烷基,

R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有一个或多个另外的杂原子的饱和或不饱和环(例如吗啉、哌嗪、吡咯烷、哌啶), 任选由选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、OH、硝基、氨基、C₁-C₆烷基-NH-、(C₁-C₆烷基)₂-N-、CN、NH₂SO₂、苯基、NH₂CO-、C₁-C₆烷基-CO-, 所述环可与芳环稠合(例如四氢喹啉).

根据本发明更优选的化合物是式 I 化合物, 其中 R¹ 是 CH₃ 或 CH₂OH; R² 是 CH₃; R³ 是 CH₃ 或 CH₂CH₃; R⁴ 是 CH₃ 或 CH₂CH₃; R⁵ 是 H、Br、Cl 或 F; R⁶ 和 R⁷ 独立是(前提为 R⁶ 和 R⁷ 中至少一个不能是 H、C₁-C₆烷基、羟基化的 C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基-取代的 C₁-C₆烷基):

- (a)H,
- (b) C_1-C_6 烷基,
- (c)羟基化的 C_1-C_6 烷基,
- (d) C_1-C_6 烷氧基-取代的 C_1-C_6 烷基,
- 5 (e)卤代的 C_2-C_6 烷基,
- (f)芳基, 其中芳基代表苯基、吡啶基、咪唑基、吲哚基或萘基, 任选由选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 CF_3 、OH、 C_1-C_6 烷基-NH-、 $(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ -N-或CN,
- 10 (g) C_1-C_6 烷基取代的芳基, 其中芳基代表苯基、吡啶基、咪唑基、吲哚基或萘基, 任选由选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 CF_3 或OH,
- (h) $R^8-(C_1-C_6)$ 烷基-, 其中 R^8 是 $NH_2C=O-$ 、 C_1-C_6 烷基-NHC=O-、 $(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ NC=O-、 C_1-C_6 烷基-OOC-、氟基、 C_1-C_6 烷基-CO-NH-、 C_1-C_6 烷基-OOCNH-、 C_1-C_6 烷基-O-、 C_7-C_{12} 烷基-O-、 C_1-C_6 烷基-SO-、 C_1-C_6 烷基-S-、 C_1-C_6 烷基-C=O-、-ArCONH-、Ar(C_1-C_6 烷基)CONH、ArC=O-、 NH_2CONH- 、 C_1-C_6 烷基-NHCONH-、 $(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ -NCONH-、ArNHCONH-、羟基化的 C_1-C_6 烷基-O-或吗啉基; 其中 Ar 代表苯基、吡啶基、咪唑基、吲哚基或萘基, 任选由选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 CF_3 、
- 15 OH、CN,
- (i) C_7-C_{12} 烷基,
- (j) OH,
- (k) $R^{11}-(C_1-C_6)$ 烷基-COO- (C_1-C_6) 烷基-, 其中 R^{11} 是 HOOC-或 C_1-C_6 烷基-OOC,
- 25 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有一个或多个另外的杂原子的饱和或不饱和环(例如吗啉、哌嗪、吡咯烷、哌啶), 任选由选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 CF_3 、OH、硝基、氨基、CN、 NH_2SO_2 、苯基、 NH_2CO- 、 C_1-C_6

烷基-CO-, 所述环可与芳环稠合(例如四氢喹啉)。

根据本发明最优的化合物是:

2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-6-(吗啉代羰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

N-(4-乙氧基苯基)-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

N-[2-(二甲基胺)-2-氧代乙基]-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-N,2,3-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

(8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-基)(4-甲基哌嗪基)甲酮

1-((8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基)-2-(s)-吡咯烷甲酰胺

8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-N-羟基-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

(2-乙基-6-甲基苄氨基)-N-(2-(2-羟乙氧基)乙基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

(8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)(3-羟基-1-吡咯烷基)甲酮

N-(3,4-二羟基苯乙基)-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺

8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-3-(羟甲基)-2-甲基-6-(吗啉代羰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

N-((8-(2-乙基-6-甲基苄基)氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基)脒

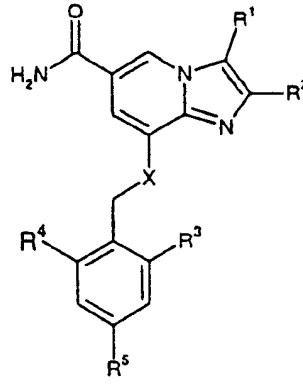
4-(2-(((8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基)氨基)乙氧基)-4-氧代丁酸。

制备

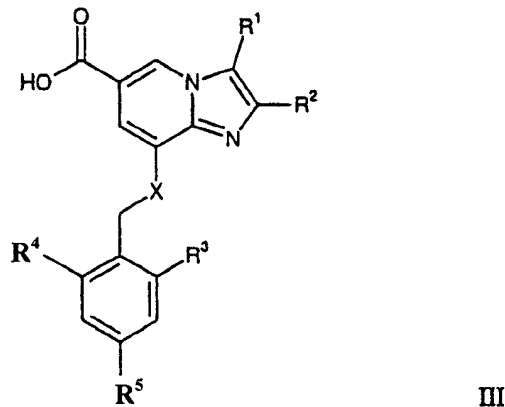
本发明也提供下列制备通式 I 化合物的方法。

用于制备通式 I 化合物的方法包括以下步骤:

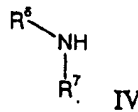
a) 式 II 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如在式 I 中所定义, 在标准条件下
5 可被水解得到相应的羧酸得到相应的式 III 羧酸化合物,



b) 式 III 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如在式 I 中所
定义, 可与式 IV 氨基化合物

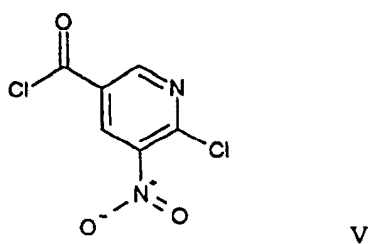


10 其中 R^6 和 R^7 如在式 I 中所定义, 在偶合试剂存在下反应得到相应的式 I 酰胺化合物。该反应可在惰性溶剂中, 在标准条件下进行。

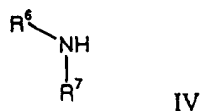
本发明也提供以下制备通式 II 的中间体化合物的方法。

制备通式 II 化合物的方法, 其中 X 是 NH, 包括以下步骤:

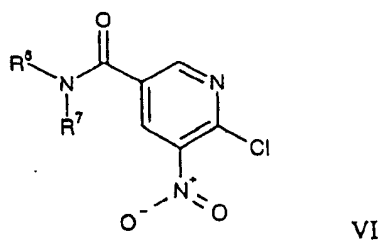
(a) 使通式 V 化合物



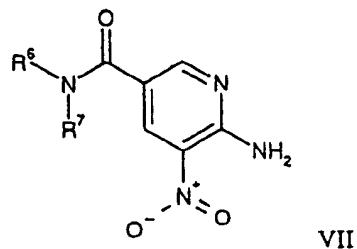
与通式 IV 的氨基化合物反应



5 其中 R⁶ 和 R⁷ 都是氢, 得到相应的式 VI 酰胺。该反应可在标准条件下, 在惰性溶剂中进行,

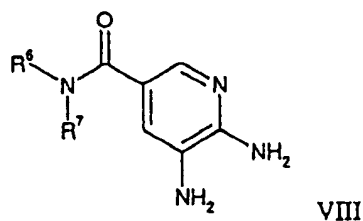


b) 通式 VI 化合物可与氨反应得到通式 VII 化合物



其中 R⁶ 和 R⁷ 都是氢。该反应可在标准条件下, 在惰性溶剂中进行。

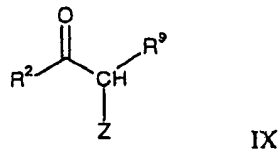
10 c) 通过使用氢和催化剂如 Pd/c, 可以将式 VII 化合物还原为式 VIII 化合物



其中 R⁶ 和 R⁷ 都是氢。该反应可在标准条件下, 在惰性溶剂中进行。

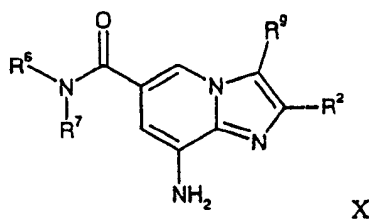
d) 式 X 化合物咪唑并[1,2-a]吡啶可通过式 VIII 化合物与式 IX 化

合物反应制备

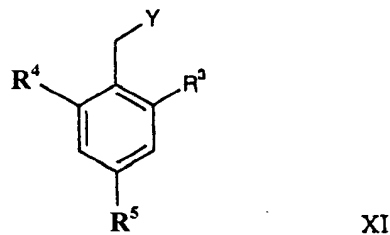


其中 R^2 如在式 I 中所定义, Z 是离去基团, 例如卤素、甲磺酰基、甲苯磺酰基, R^9 代表 H 、 CH_3 或酯基例如 $COOCH_3$ 、 $COOC_2H_5$ 等。

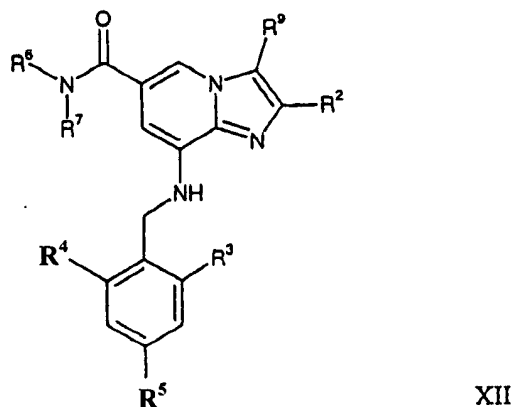
5 该反应可在标准条件下, 在惰性溶剂如丙酮、乙腈、醇、二甲基甲酰胺等中, 在有碱或没有碱存在下进行,



e) 式 X 化合物可与式 XI 化合物反应



10 其中 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 I 中所定义, Y 是离去基团例如卤素、甲苯磺酰基或甲磺酰基, 得到式 XII 化合物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 I 中所定义, R^6 和 R^7 都是氢, R^9 是 H 、 CH_3 或酯基如 $COOCH_3$ 、 $COOC_2H_5$ 等。可方便地在惰性溶剂(例如丙

酮、乙腈、二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇或二甲基甲酰胺)中,在有或没有碱存在下进行反应。该碱例如是碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾、碱金属碳酸盐如碳酸钾和碳酸钠;或有机胺例如三乙胺。

5 f)例如通过使用硼氢化锂在惰性溶剂例如四氢呋喃或乙醚中,还原通式 XII 化合物,其中 R^9 是酯基,得到为通式 I 的化合物,其中 R^1 是 CH_2OH , R^6 和 R^7 都是氢。

医疗用途

另一方面,本发明涉及式 I 化合物在治疗中的用途,尤其用于治疗胃肠炎性疾病。本发明也提供式 I 化合物在制备用于抑制胃酸分泌或用于治疗胃肠炎性疾病的药物中的用途。

10 因此,根据本发明的化合物可用于预防和治疗哺乳动物包括人的胃肠炎性疾病和与胃酸有关的疾病例如胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、回流性食管炎和佐林格-埃利森综合征。另外,该化合物也可用于治疗其它需要胃的抗分泌作用的胃肠疾病,例如胃泌素瘤的病人和急性上

15 胃肠道出血的病人。该化合物也可用于加强护理下的病人,以及用于手术前和手术后防止胃酸吸入和应激溃疡形成。

该活性物质一般日剂量变动的范围很大并取决于许多因素例如每个病人的个体需求、给药途径和疾病本身。一般来说,口服和肠胃外的剂量为每天 5-1000 mg 活性物质。

20 药用制剂

再一方面,本发明涉及含有至少一种作为活性组分的本发明化合物或其药学上可接受的盐的药用组合物。

本发明化合物也与其它活性成分例如抗生素如阿莫西林一起在制剂中使用。

25 对于临床应用而言,将本发明化合物配制成供口腔、直肠、肠胃外或其它给药方式的药用制剂。该药用制剂含有至少一种与一种或多种药学上可接受的成分组合的本发明化合物。所述载体可以是固体、半固体或液体稀释剂或胶囊形式。这些药用制剂是本发明的另一个目

的。通常活性化合物的量占所述制剂重量的 0.1-95%，对于肠胃外给药，优选占所述制剂重量的 0.1-20%，对于口服给药，优选占所述制剂重量的 0.1-50%。

5 在制备以供口服给药的剂量单位形式的含有本发明化合物的药用制剂中，可将所选择的化合物与固体、粉末成分例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露糖醇、淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物、明胶或与其它合适的成分以及崩解剂和润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂基富马酸钠和聚乙二醇蜡混合。然后将该混合物加工成颗粒状或压制成片剂。

10 软的明胶胶囊可用含有活性化合物或本发明化合物、植物油、脂肪或其它对于软明胶胶囊合适的溶媒的混合物的胶囊制备。硬明胶胶囊可含有活性化合物的颗粒。硬明胶胶囊也可含有与固体粉末状成分如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露糖醇、马铃薯淀粉、玉米淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物或明胶混合的活性化合物。

15 用于直肠给药的剂量单位可制备为(i)含有与中性脂肪基混合的活性物质的栓剂形式；(ii)含有与植物油、石蜡油或其它对明胶直肠胶囊合适的溶媒混合的活性物质的明胶直肠胶囊形式；(iii)预制的微量灌肠剂形式；或(iv)可在给药前，在合适的溶剂中复制的干燥的微量灌肠剂形式。

20 可以糖浆或悬浮液形式制备供口服给药的液体制剂，例如含有 0.1%-20% (重量)的活性成分和由糖或糖醇和乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物组成的其余部分的溶液或悬浮液。如果需要，该液体制剂可含有着色剂、调味剂、糖精和羧甲基纤维素或其它增稠剂。供口服给药的液体制剂也可配制成在服用前与合适的溶剂重新复制的干粉形式。

25 供肠胃外给药的溶液，可制备成溶于药学上可接受的溶剂中，优选浓度为 0.1-10% (重量)的本发明化合物的溶液。该溶液也可含有稳定成分和/或缓冲成分并以安瓿或管形瓶形式分散成单位剂量。供肠胃

外给药的溶液也可制备成干制剂以便在使用前用合适的溶剂重新复制。

根据本发明的化合物可用于制剂中，并与其它活性成分一起或以组合的形式同时、分别或按顺序使用，例如用于治疗或预防人胃粘膜
5 幽门螺旋菌(*Helicobacter pylori*)感染所引起的疾病。其它活性成分可以是抗菌剂，尤其是：

β -内酰胺类抗生素例如阿莫西林、氨苄西林、头孢噻吩、头孢克洛或头孢克肟；

大环内酯类例如红霉素或克拉霉素；

10 四环素类例如四环素或多西环素；

氨基糖甙类例如庆大霉素、卡那霉素或阿米卡星；

喹诺酮类例如诺氟沙星、环丙沙星或依诺沙星；

其它例如甲硝唑、呋喃妥因或氟霉素；或

15 含有铋盐例如碱式柠檬酸铋、碱式水杨酸铋、碱式碳酸铋、硝酸氧铋或碱式没食子酸铋的制剂。

根据本发明的化合物可与解酸药例如氢氧化铝、碳酸镁和氢氧化镁或藻酸一起或以组合的形式同时、分别或按顺序使用，或者与抑制胃酸分泌的药物例如 H₂-受体阻断剂(例如西米替丁、雷尼替丁)、
H⁺/K⁺-ATP 酶抑制剂(例如奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑或雷贝拉唑)
20 一起或以组合的形式同时、分别或按顺序使用,或者与胃动力药(gastroprokinetics)(例如西沙必利、莫沙必利)一起或以组合的形式同时、分别或按顺序使用。

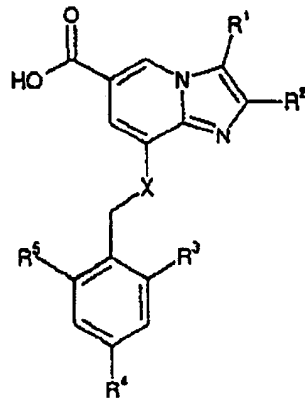
中间体

25 本发明的另一方面是用于合成根据本发明的化合物中的新的中间体化合物。

因此，本发明包括：

(a)式 XVIII 化合物

5

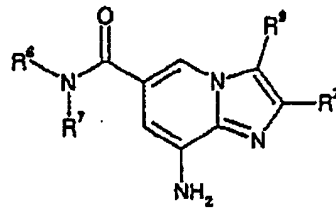


XVIII

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如式 I 所定义；

(b) 式 VIII 化合物

10

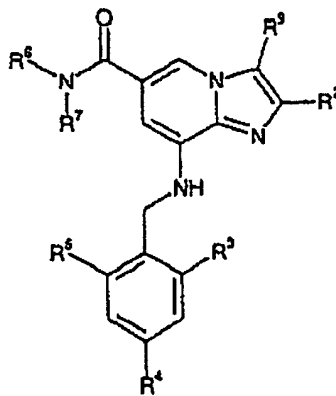


VIII

15

其中 R^2 、 R^6 和 R^7 如式 I 所定义， R^9 是 H、 CH_3 或酯基例如 $COOCH_3$ 、 $COOC_2H_5$ 等；

(c) 式 X 化合物



X

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如式 I 所定义， R^9 是酯基例如 $COOCH_3$ 、 $COOC_2H_5$ 等。

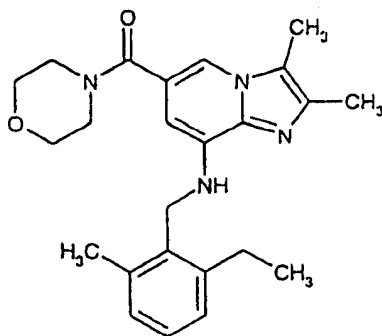
20

具体实施方式

1. 本发明化合物的制备

实施例 1.1

2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-6-(吗啉代羰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

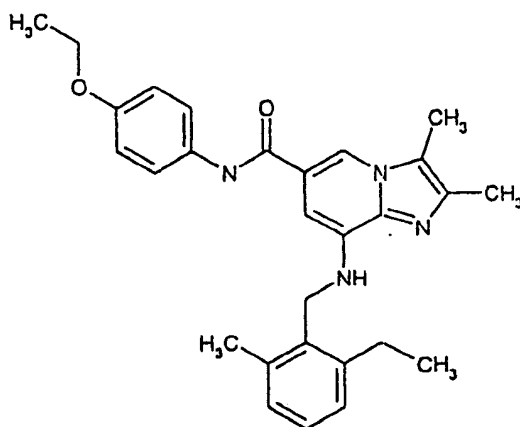


5 将 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸 (0.15 g, 0.44 mmol) 和 *o*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓(uronium) 四氟硼酸盐(TBTU)(0.14g, 0.44 mmol) 加入到二氯甲烷(10 ml) 中。加入 吗啉(0.12 g, 1.4 mmol) 并在室温下搅拌该反应混合物 1.5 小时。将该反
10 应混合物与硅胶一起加入到柱中，用乙酸乙酯:二氯甲烷(1:1) 作为洗脱剂，经层析纯化得到 0.12 g(66 %) 所需产物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.2 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.7(q, 2H), 3.7 (s, 8H), 4.35 (d, 2H), 4.95 (bs, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.0-7.2(m, 3H), 7.4(s, 1H).

实施例 1.2

15 *N*-(4-乙氧基苯基)-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-甲酰胺的合成

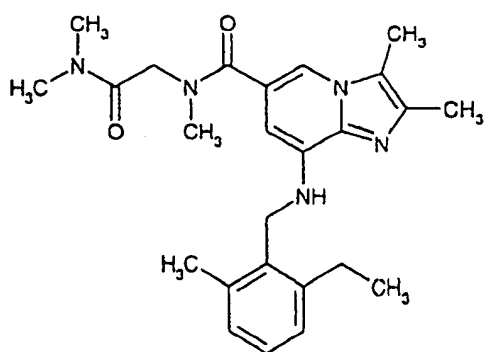


将 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸 (0.15 g, 0.44 mmol) 和 *o*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)(0.14g, 0.44 mmol) 加入到二氯甲烷(10 ml)中。加入 4-乙氧基苯胺(0.19 g, 1.4 mmol) 并将该反应混合物在室温下搅拌 72 小时。在减压下蒸发溶剂并将残余物与硅胶一起加入到柱中, 用二氯甲烷:甲醇 (95:5) 为洗脱剂, 经层析纯化。用热的己烷:乙酸乙酯(2:1)的混合物处理该残余物, 滤出产物并干燥得到 0.14 g(74 %) 所需的产物, 为白色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.2(t, 3H), 1.4 (s, 3H), 2.35 (s, 9H), 2.65 (q, 2H), 4.0(q, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.9(t, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 7.9 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

实施例 1.3

N-[2-(二甲基胺)-2-氧代乙基]-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-*N*,2,3-三甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲酰胺的合成



15

将 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-羧酸 (0.13 g, 0.38 mmol) 和 *o*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)(0.12g, 0.38 mmol) 加入到二氯甲烷(10 ml)中。加入 *N,N*-二甲基-2-甲基氨基-乙酰胺(0.088g, 0.38 mmol) 并将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。在减压下蒸发溶剂并用二氯甲烷:甲醇(95:5)为洗脱剂, 经柱层析纯化该残余物得到 80 mg(48 %) 的标题产物。

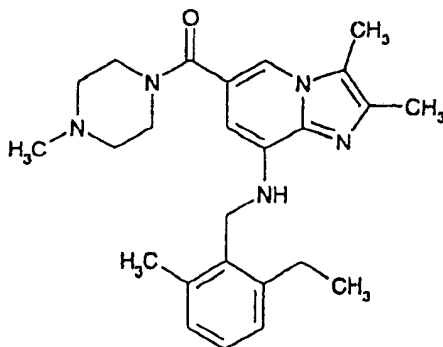
20

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.2(t, 3H), 2.3 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.65(q, 2H), 2.75(s, 6H), 2.95 (s, 3H), 3.15(s, 2H), 4.35 (bs, 2H), 4.85 (bs,

1H), 6.25 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.45 (s, 1H).

实施例 1.4

(8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-基)(4-甲基哌嗪基)甲酮的合成



5

将 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸 (0.5 g, 1.48 mmol) 和 *o*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (TBTU) (0.48g, 0.15 mmol) 加入到二氯甲烷 (20 ml) 中并将该混合物搅拌 5 分钟。加入 *N*-甲基哌嗪 (0.16 g, 1.6 mmol) 并在室温下搅拌该反应混合物过夜。在减压下蒸发溶剂，用二氯甲烷: 甲醇 (9:1) 为洗脱剂在硅胶上用柱层析纯化该残余物得到 0.46g (74%) 的标题化合物。

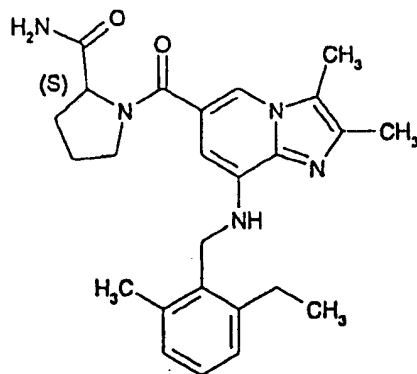
10

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (bs, 4H), 2.71 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.65 (bs, 4H), 4.36 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.42 (s, 1H).

15

实施例 1.5

1-((8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基)-2-(*s*)-吡咯烷甲酰胺的合成

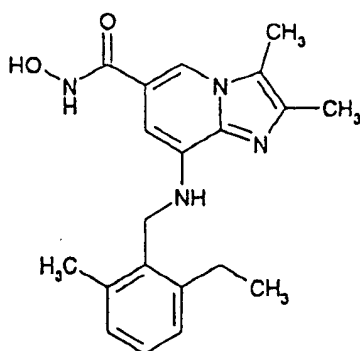


将 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸 (0.15 g, 0.44 mmol)、*o*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)(0.14g, 0.45 mmol)和三乙胺(0.05 g, 0.5 mmol)加入到二氯甲烷(10 ml)中并将该混合物搅拌 10 分钟。加入(s)-脯氨酸(0.016 g, 0.45 mmol)并在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。在减压下蒸发溶剂, 用二氯甲烷:甲醇(9:1)为洗脱剂在硅胶上用柱层析纯化该残余物并从乙醚中结晶得到 0.07g(36%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, 3H), 2.1-2.2 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.70(q, 2H), 3.65-3.75(m, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.80 (bs, 1H), 4.94 (bs, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04-7.19(m, 3H), 7.54(s, 1H).

实施例 1.6

8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-*N*-羟基-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的合成



15

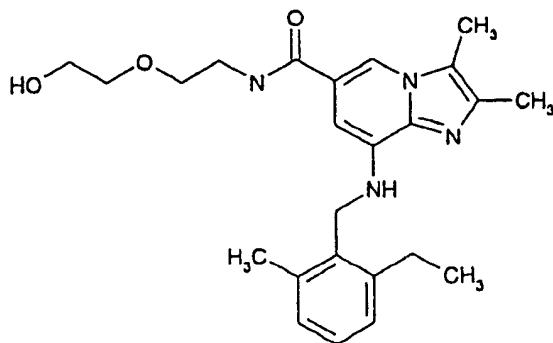
溶于二甲基甲酰胺(5 ml)中的 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(0.15 g, 0.45 mmol)、*o*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)(0.14g, 0.45 mmol)、三乙胺(0.1 g, 0.99 mmol)和盐酸羟胺(0.031 g, 0.46 mmol).

根据实施例 1.5 制备标题化合物(产率:0.016 g, 10 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (bs, 3H), 2.25 (bs, 9H), 2.6(bs, 2H), 4.25(bs, 2H), 4.95(bs, 1H), 6.45 (bs, 1H), 6.9-7.1 (m, 3H), 7.75 (bs, 1H).

实施例 1.7

(2-乙基-6-甲基苄氨基)-N-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的合成



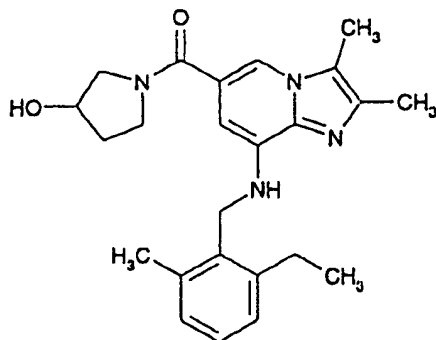
- 5 溶于二氯甲烷(10 ml)中的 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(0.3 g, 0.88 mmol)、o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脌脒四氟硼酸盐(TBTU)(0.29g, 0.90 mmol)和 2-(2-氨基乙氧基)乙醇(0.2 g, 1.9 mmol)。

根据实施例 1.5 制备标题化合物(产率:0.24 g, 80 %)。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.3(s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 3.4-3.45 (m, 2H), 3.55-3.7 (m, 6H), 4.35 (d, 2H), 5.05 (t, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.0-7.2(m, 4H), 7.5(s, 1H)。

实施例 1.8

- 15 (8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)(3-羟基-1-吡咯烷基)甲酮的合成



溶于二氯甲烷(10 ml)中的 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(0.15 g, 0.44 mmol)、o-苯并三唑-1-基-

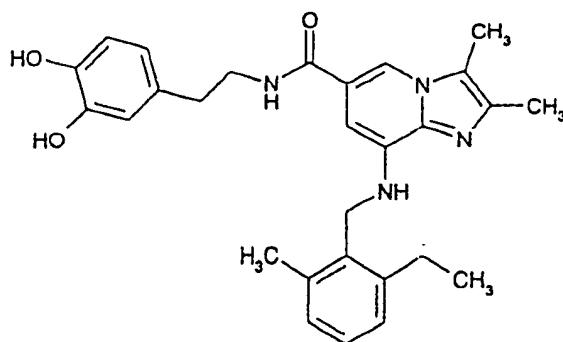
N,N,N',N'-四甲基脲铵四氟硼酸盐(TBTU)(0.14g, 0.44 mmol)和 3-吡咯烷醇(0.12 g, 1.4 mmol).

根据实施例 1.4 制备标题化合物。从乙酸乙酯:己烷(2:1)中结晶(产率: 0.24 g, 80 %).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, 3H), 1.93 (bs, 2H), 2.33(s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 3.51-3.89 (m, 4H), 4.35 (d, 2H), 4.38-4.55 (m, 1H), 5.04 (bs, 1H), 6.35(s, 1H), 7.01-7.16(m, 3H), 7.51(s, 1H).

实施例 1.9

- 10 N-(3,4-二羟基苯乙基)-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的合成

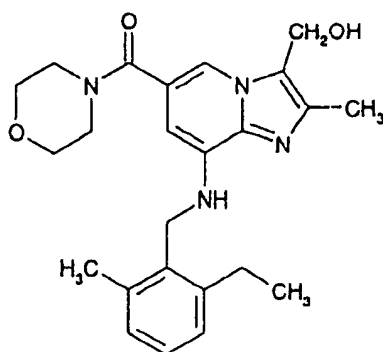


- 15 将 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(0.15 g, 0.44 mmol)和 o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲铵四氟硼酸盐(TBTU)(0.14g, 0.45 mmol)加入到二甲基甲酰胺(10 ml)中并将该混合物搅拌 5 分钟。加入 3,4-二羟基苯乙胺(0.27g, 1.4mmol)和三乙胺(0.28 g, 1.4 mmol)并在室温下搅拌该反应混合物 72 小时。在减压下蒸发溶剂，用二氯甲烷:甲醇(9:1)为洗脱剂在硅胶上用柱层析纯化该残余物并从乙腈中结晶得到 0.059g(28%)标题化合物。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.15 (t, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.65-2.74 (m, 4H), 3.41 (q, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.85 (t, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.63-6.66(m, 2H), 6.70(d, 1H), 7.07-7.21(m, 3H) 8.04(d, 1H), 8.49(t, 1H), 8.63(s, 1H), 8.75(s, 1H).

实施例 1.10

8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-3-(羟基甲基)-2-甲基-6-(吗啉代羰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶的合成



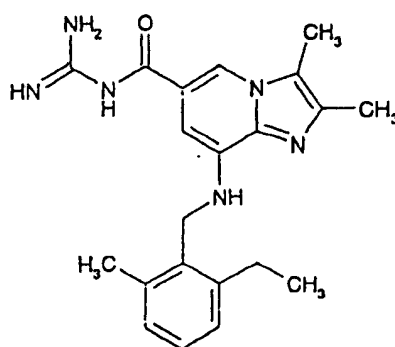
5 溶于二氯甲烷(1 ml)中的 8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-3-羟基甲基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(0.012 g, 0.034 mmol)、*o*-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐(TBTU)(0.011g, 0.034 mmol)和吗啉(0.009 g, 0.1 mmol)。

根据实施例 1.1 制备标题化合物(产率: 0.008 g, 56%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.23 (t, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.72 (q, 2H), 3.74 (bs, 8H), 4.37(d, 2H), 4.85(s, 2H), 5.02(t, 1H), 6.27(d, 1H), 7.06-7.22(m, 3H), 7.75(d, 1H)。

实施例 1.86

15 N-((8-(2-乙基-6-甲基苄基)氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基)脒的合成



将 2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(0.5 g, 1.5 mmol)、二异丙基乙基胺(0.57g, 1.5 mmol)和碳酸脒(0.53 g, 2.9

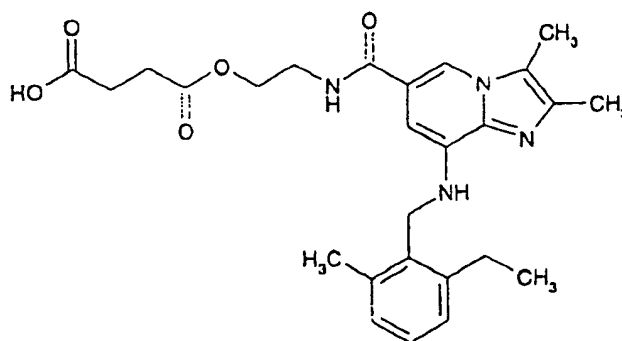
mmol)加入到二甲基甲酰胺(10 ml)中。加入 *o*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)(0.48g, 1.5 mmol)并将该反应混合物在 50 °C 下搅拌 3 小时。在减压下蒸发溶剂，用二氯甲烷:甲醇(100:15)为洗脱剂在硅胶上用柱层析纯化该残余物并从乙醚中结晶得到

5 0.12g(21%)标题化合物。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.1 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.7 (q, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.8 (bs, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.05-7.2(m, 3H) 8.25(s, 1H).

实施例 1.87

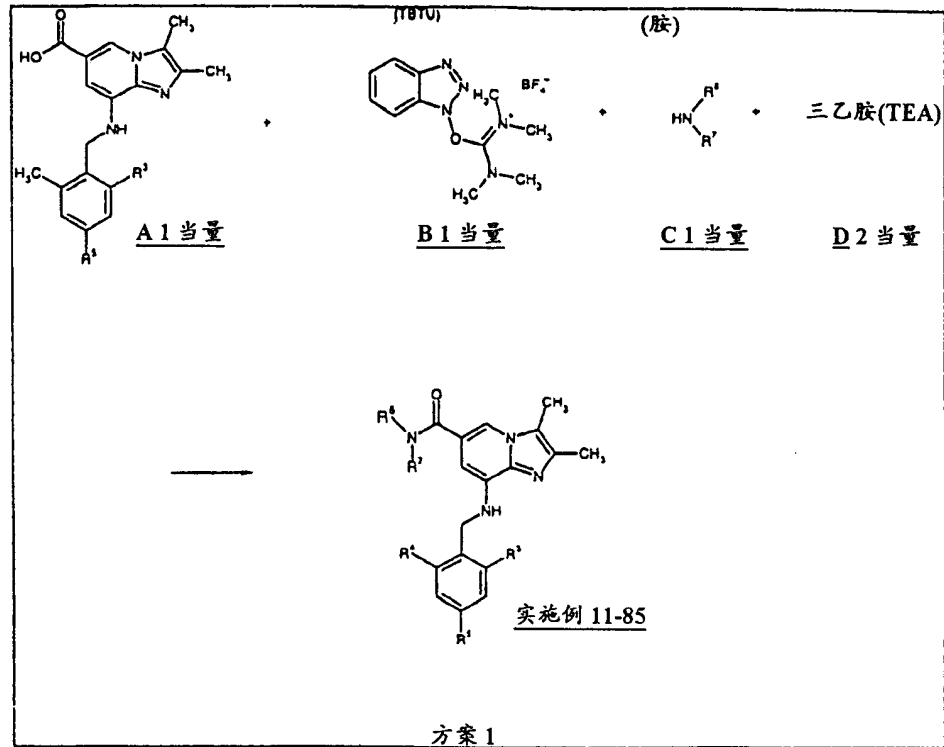
10 4-(2-(((8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基)氨基)乙氧基)-4-氧代丁酸的合成



15 将 2,3 二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-*N*-羟基乙基-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲酰胺(250 mg, 0.263 mmol)和琥珀酸酐(100 mg, 1.00 mmol)加入到 7ml 丙酮中。将该混合物回流 48 小时。滤出沉淀的产物并用丙酮和乙醚洗涤得到 288 mg(91 %)的标题化合物。

20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 1.16 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.48-2.58(m, 4H), 2.70(q, 2H), 3.54 (q, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.90 (t, 1H), 6.72(s, 1H), 7.09-7.22(m, 3H), 8.08(s, 1H), 8.59 (t, 1H), 12.25(s, 1H).

实施例 11-85 用以下方法经平行合成制备:



溶液 A: 0.149 mmol 溶于 1 ml 二甲基甲酰胺中

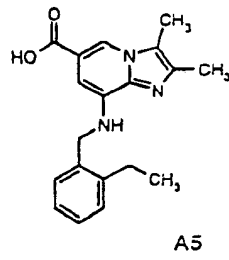
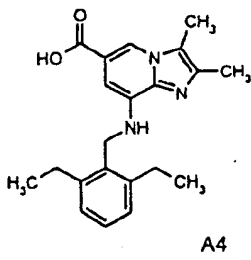
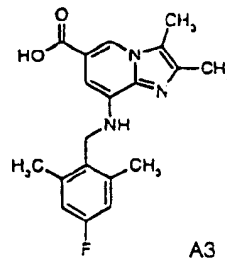
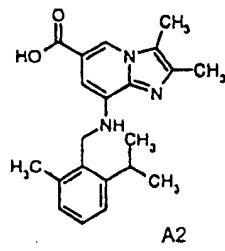
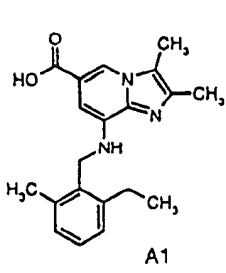
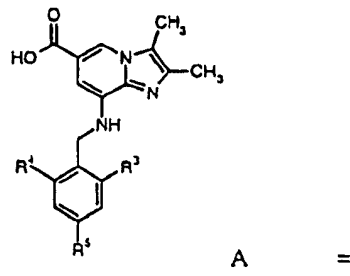
溶液 B (TBTU): 0.297 mmol 溶于 1 ml 二甲基甲酰胺中

5 溶液 C+D: 胺(C) (0.297 mmol 溶于 1 ml 二甲基甲酰胺中)+TEA(D) (0.594 mmol 溶于 1 ml 二甲基胺中)。

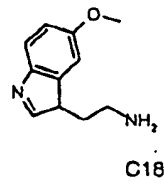
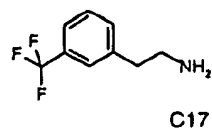
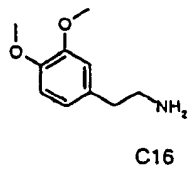
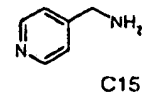
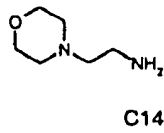
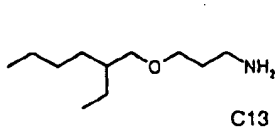
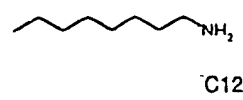
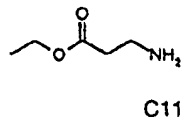
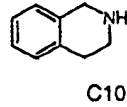
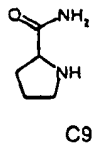
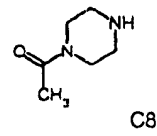
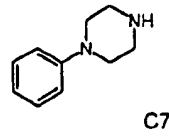
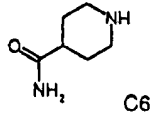
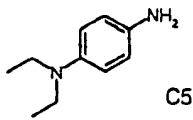
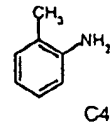
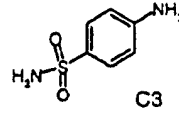
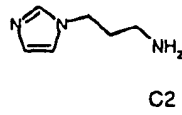
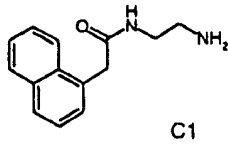
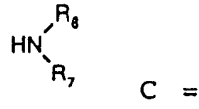
向溶液 A(300 μ l)中加入溶液 B(150 μ l)和溶液 C+D(150 μ l)。在室温下经振动搅拌该反应物过夜。在减压下蒸发溶剂。将残余物溶于二氯甲烷/甲醇(9/1)(600 μ l)中并通过硅胶(100 mg)塞柱过滤，用二氯甲烷/甲醇(9/1)(0.5-1.0 ml)洗涤该硅胶。在减压下蒸发滤液得到所需化合物。(如果需要，可通过制备性 HPLC 纯化该化合物)。

10 用 HPLC 制备分析样品，用 LC-质谱鉴定所述化合物。在实施例 11-85 中制备的所有化合物显示确证所提出结构的质谱。

作为所述反应中的起始化合物 A，使用以下化合物。



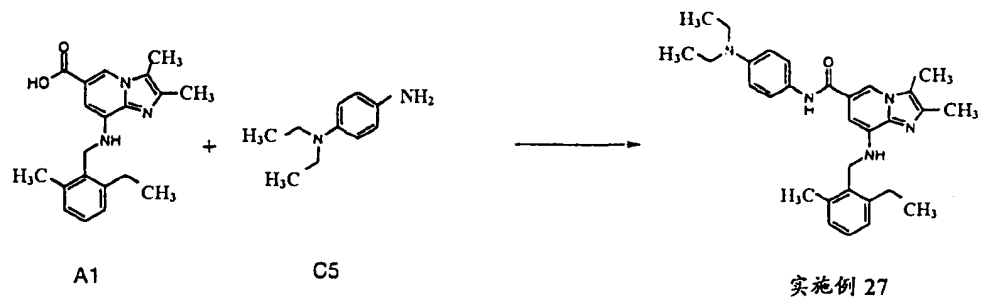
作为反应中的起始化合物 C，使用以下胺。



根据方案 1 制备实施例 11-85。

伯或仲氨基氮为在反应中涉及的氮。

例如 $A1 + C5 \rightarrow$ 实施例 27



5

$A_n + C_n \rightarrow$ 实施例 11-85

	A1	A2	A3	A4	A5
C1	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15
C2	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20
C3	-	-	-	-	实施例 21
C4	实施例 22	实施例 23	实施例 24	实施例 25	实施例 26
C5	实施例 27	实施例 28	实施例 29	实施例 30	实施例 31
C6	实施例 32	实施例 33	实施例 34	实施例 35	实施例 36
C8	实施例 37	实施例 38	实施例 39	实施例 40	实施例 41
C9	实施例 42	实施例 43	实施例 44	实施例 45	实施例 46
C10	实施例 47	实施例 48	实施例 49	实施例 50	实施例 51
C11	-	实施例 52	实施例 53	实施例 54	实施例 55
C12	-	实施例 56	实施例 57	实施例 58	实施例 59
C13	-	实施例 60	实施例 61	实施例 62	实施例 63
C14	-	-	实施例 64	实施例 65	实施例 66
C15	实施例 67	实施例 68	实施例 69	实施例 70	实施例 71
C16	-	实施例 72	实施例 73	实施例 74	实施例 75
C17	实施例 76	实施例 77	实施例 78	实施例 79	实施例 80
C18	实施例 81	实施例 82	实施例 83	实施例 84	实施例 85

2. 中间体的制备

实施例 2.1

8-(2-乙基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸的合成

将 8-(2-乙基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(1.0 g,
5 0.0031 mol)和氢氧化钠(1.2g, 0.031 mol)溶于乙醇(95 %)(30 ml)中并回
流过夜。在减压下蒸发溶剂并向该残余物中加入水。通过加入浓
HCl(2.6 ml)将 pH 调到 7, 经过滤分离出沉淀的固体, 用水洗涤并干燥
得到 1.0 g (99 %)的标题化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.2 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35(s,
10 3H), 2.7(q, 2H), 4.45(d, 2H), 6.3(s, 1H), 6.45(t, 1H), 7.05-7.25 (m, 4H),
7.95 (s, 1H).

实施例 2.2

8-(2,6-二乙基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸的合成

将 8-(2,6-二乙基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺
15 (1.5 g, 0.0043 mol)和氢氧化钠(1.7g, 0.043 mol)溶于乙醇(95 %)(30 ml)
中。

根据实施例 1.4 制备标题化合物(产率: 1.5 g, 99 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14 (t, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.37(s,
3H), 2.67 (q, 4H), 4.37(d, 2H), 4.89 (t, 1H), 6.68(s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.23
20 (t, 1H), 8.09 (s, 1H).

实施例 2.3

8-(2,6-二甲基-4-氟代苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸 的合成

将 8-(2,6-二甲基-4-氟代苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-
25 甲酰胺甲磺酸盐(1.47 g, 0.0034 mol)和氢氧化钠(1.7g, 0.034 mol)溶于乙
醇(95 %)(30 ml)中。

根据实施例 2.1 制备标题化合物(产率: 1.1 g, 95 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.23 (s, 3H), 2.34(s, 6H), 2.36 (s,

3H), 4.31(d, 2H), 5.04 (bs, 1H), 6.70(s, 1H), 6.90 (d, 2H), 8.02 (s, 1H).

实施例 2.4

8-(2-异丙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸的合成

5 将 8-(2-异丙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲磺酸盐(1.2 g, 0.0027 mol)和氢氧化钠(1.1g, 0.027 mol)溶于乙醇(95 %)(25 ml)中。

根据实施例 2.1 制备标题化合物(产率: 1.1 g, 95 %).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.69 (d, 6H), 2.74(s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.90(d, 2H), 5.48 (t, 1H), 7.19(s, 1H), 7.55-7.61(m, 1H), 7.70-7.76(m, 2H), 8.60 (s, 1H).

实施例 2.5

8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸的合成

15 将 8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺甲磺酸盐(11.0 g, 0.025 mol)和氢氧化钠(7.0g, 0.17 mol)溶于乙醇(95 %)(120 ml)中并回流 20 小时。在减压下蒸发溶剂并向该残余物中加入水(150 ml)。通过加入浓 HCl 和乙酸将 pH 调到 5，经过滤分离出沉淀的固体，用水和丙酮洗涤，干燥得到 7.6 g (88 %)的标题化合物。

20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.69 (q, 2H), 4.38(d, 2H), 5.2 (bs, 1H), 6.73(s, 1H), 7.07-7.2 (m, 3H), 8.12 (s, 1H).

实施例 2.6

25 8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-3-羟基甲基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸的合成

将 8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-3-羟基甲基-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(0.02 g, 0.057 mmol)和氢氧化钠(0.02g, 0.29 mmol)溶于乙醇(95 %)(1 ml)中并回流 20 小时。在减压下蒸发溶剂并向该残余物中加入

水(1 ml)。通过加入乙酸将 pH 调到 5，经过滤分离出沉淀的固体，用水洗涤，干燥得到 0.012 g (60%) 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.14 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.67 (q, 2H), 4.33(d, 2H), 4.55 (bs, 1H), 4.67(s, 2H), 6.83 (s, 1H),
5 7.06-7.24 (m, 3H), 8.15 (s, 1H).

生物试验

1. 体外实验

在离体的兔胃腺中抑制酸分泌

对体外离体的兔胃腺酸分泌的抑制作用的测定如 Berglindh 等
10 (1976) *Acta Physiol. Scand.* 97, 401-414 中所叙述进行。

H^+, K^+ -ATP 酶活性的测定

在 37 °C 下，在含有 2mM MgCl_2 、10mM KCl 和 2mM ATP 的
18mM Pipes/ Tris 的缓冲剂(pH 7.4)中，将膜囊泡(2.5-5 μg)孵育 15 分
钟。如 LeBel 等(1978) *Anal. Biochem.* 85, 86-89 中所述，以从 ATP 中
15 无机磷酸盐的释放来估计 ATP 酶的活性，

2. 体内实验

对雌性大鼠酸分泌的抑制作用

使用 Sprague-Dawley 品系的雌性大鼠。在大鼠的胃(腔)和十二指肠
上部安插套管瘻管，以便分别用于收集胃分泌物和给予试验物质。试
20 验开始前，术后 14 天为恢复期。

在分泌试验前，使动物禁食但不禁水 20 小时。通过胃插管用自来
水(+37 °C)反复洗胃，经皮下给予 6 ml 的林格-葡萄糖液。在 2.5-4 小时
内，经皮下 1.2 ml /小时输注五肽胃泌素和氨甲酰胆碱(分别为 20 和
110 nmol / kg . h)以刺激酸分泌，在此期间，以 30 分钟一份收集胃的
25 分泌物。在刺激(静脉内和十二指肠内给药, 1 ml / kg)开始后 60 分钟，
或在刺激(口服, 5 ml / kg ,关闭胃插管)开始以前 2 小时给予试验物质或
溶媒。给药和刺激之间的时间间隔可以延长以便研究作用持续时间。
用 0.1 M NaOH 滴定胃液样品至 pH 为 7.0，根据产物滴定的体积和浓

度计算酸的产量。

进一步的计算基于从 4-6 只大鼠的组平均反应。在刺激期间给药的情况下，在给予试验物质或溶媒后这段时间内的酸产量被表示为分数响应(fractional responses)，设定在 30 分钟的上一给药期间内的酸产量为 1.0。从试验化合物和溶媒引起的分数响应计算百分抑制率。在刺激前给药的情况下，抑制百分率直接从给予试验化合物和溶媒后所记录的酸产量来计算。

在大鼠体内的生物利用率

使用成年 Sprague-Dawley 品系大鼠。在实验前 1-3 天，所有大鼠都在全麻下左颈动脉插管。用于静脉实验的大鼠也在颈静脉插管 (Popovic (1960) J. Appl. Physiol. 15,727-728)。插管外置在颈部背面。

给药后，按间隔直到 5.5 小时从颈动脉多次抽取血样(0.1-0.4 g)。冷冻该血样直到分析试验化合物。

计算分别在大鼠或狗(i)十二指肠内(i.d.)或口服(p.o.)给药和(ii)静脉内(i.v.)给药后，血/血浆浓度曲线下面积(AUC)之间的商数来评估其生物利用率。

通过 log /线性梯形规则测定血浓度与时间曲线下面积 AUC 并通过用在最后阶段中的清除速率常数除最终测得的血浓度将 AUC 外推到无穷大。在十二指肠内或口服给药后的系统的生物利用率(F%)如下计算： $F(\%) = (AUC(p.o. \text{ 或 } i.d.) / AUC(i.v.)) \times 100$ 。

有意识的狗体内胃酸分泌的抑制和生物利用率

使用任意性别的 Labrador 猎犬或 Harrier 狗。给它们十二指肠造瘘管以给予试验化合物或溶媒，制造胃瘘管或 Heidenhaim-陷窝以便收集胃的分泌物。

在分泌试验前，将这些动物禁食约 18 小时，但可自由饮水。以产生约 80 %的个体最大分泌反应的剂量输入二盐酸组胺(12 ml / h)来刺激胃酸分泌达 6.5 小时，以 30 分钟一份连续收集胃液。在开始输入组胺后 1 或 1.5 小时，以 0.5 ml / kg 体重的体积口服、i.d.或 i.v.给予试验

物质或溶媒。应该指出的是，在口服的情况下，将所述试验化合物给到主要分泌酸的狗胃的 Heidenham-陷窝。

5 经滴定至 pH 为 7.0 来测定胃液样品的酸度并计算酸产量。在给予试验物质或溶媒后，在收集期间的酸产量表示为分数响应，设定在上
一份给药期间内的酸产量为 1.0。从试验化合物和溶媒引起的分数响
应计算百分抑制率。

在给药后，按间隔直到 4 小时采集血样用于分析血浆中试验化合物的浓度。在采集后 30 分钟内分离血浆并冷冻，然后分析。如上所述，计算大鼠模型口服或 i.d. 给药后的系统的生物利用率(F%)。

10