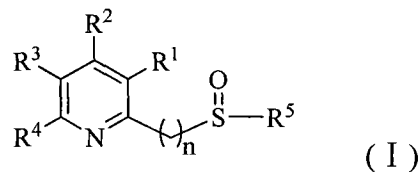
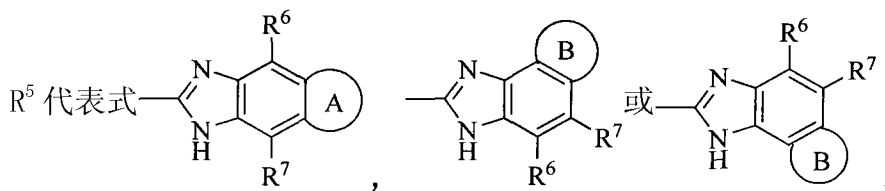




1. 通式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐：



其中,  $R^1, R^2, R^3, R^4$  分别独立的为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基胺基、二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰氧基、 $C_{1-6}$  烷基氧羰基、苯基、苯基  $C_{1-6}$  烷基、苯基  $C_{1-6}$  烷氧基或苯基氧基；



$R^6, R^7$  分别独立的为氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基胺基、二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基、羟基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羧基、羧基  $C_{1-6}$  烷基、氨基、氨基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰氧基、 $C_{1-6}$  烷基氧羰基、氨基磺酰基、氨基甲酰基或  $C_{1-6}$  烷基胺基甲酰基，

环 A、环 B 分别独立的为与相连接的碳原子一起形成的含有 0 ~ 3 个氧原子、硫原子和 / 或氮原子的 5 ~ 7 元单环，且单环可任意被 1 ~ 4 个  $R^8$  取代，

$R^8$  为氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基胺基、二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基、羟基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羧基、羧基  $C_{1-6}$  烷基、氨基、氨基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰氧基、 $C_{1-6}$  烷基氧羰基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基胺基甲酰基或  $C_{1-6}$  烷基甲酰基胺基，

条件是，环 A 与相连接的碳原子一起形成的单杂环不能为

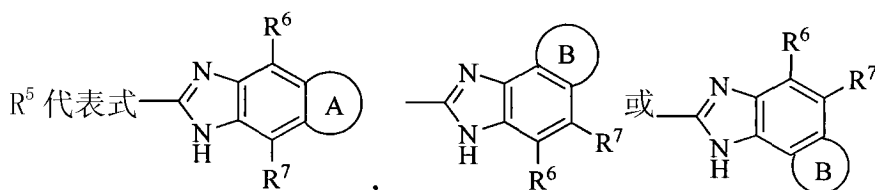
条件是，当环 A 与相连接的碳原子一起形成的单杂环为

$n$  为 1 或 2。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中,  $R^1, R^2, R^3$  分别独立的为氢原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-4}$  烷氧基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；

$R^4$  为氢原子；

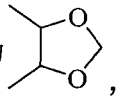


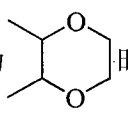
$R^6, R^7$  分别独立的为氢原子、氟原子、氯原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-4}$  烷氧基、氟代  $C_{1-4}$  烷基、氟代  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、二 ( $C_{1-4}$  烷基) 胺基、羟基、羧基、氨基、氨

基磺酰基、氨基甲酰基或 C<sub>1-4</sub> 烷基胺基甲酰基，

环 A、环 B 分别独立的为与相连接的碳原子一起形成的含有 1 ~ 2 个氧原子、硫原子和 / 或氮原子的 5 ~ 7 元杂单环，且杂单环可任意被 1 ~ 2 个 R<sup>8</sup> 取代，

R<sup>8</sup> 为氢原子、氟原子、氯原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、氟代 C<sub>1-4</sub> 烷基或氟代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，

条件是，环 A 与相连接的碳原子一起形成的单杂环不能为 ，

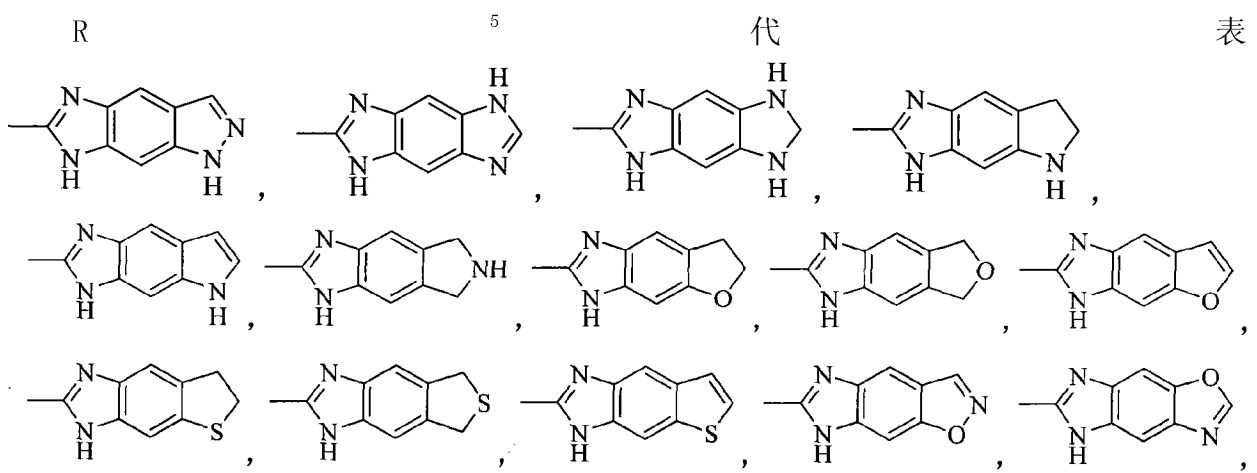
条件是，当环 A 与相连接的碳原子一起形成的单杂环为  时，R<sup>8</sup> 不为卤素原子；

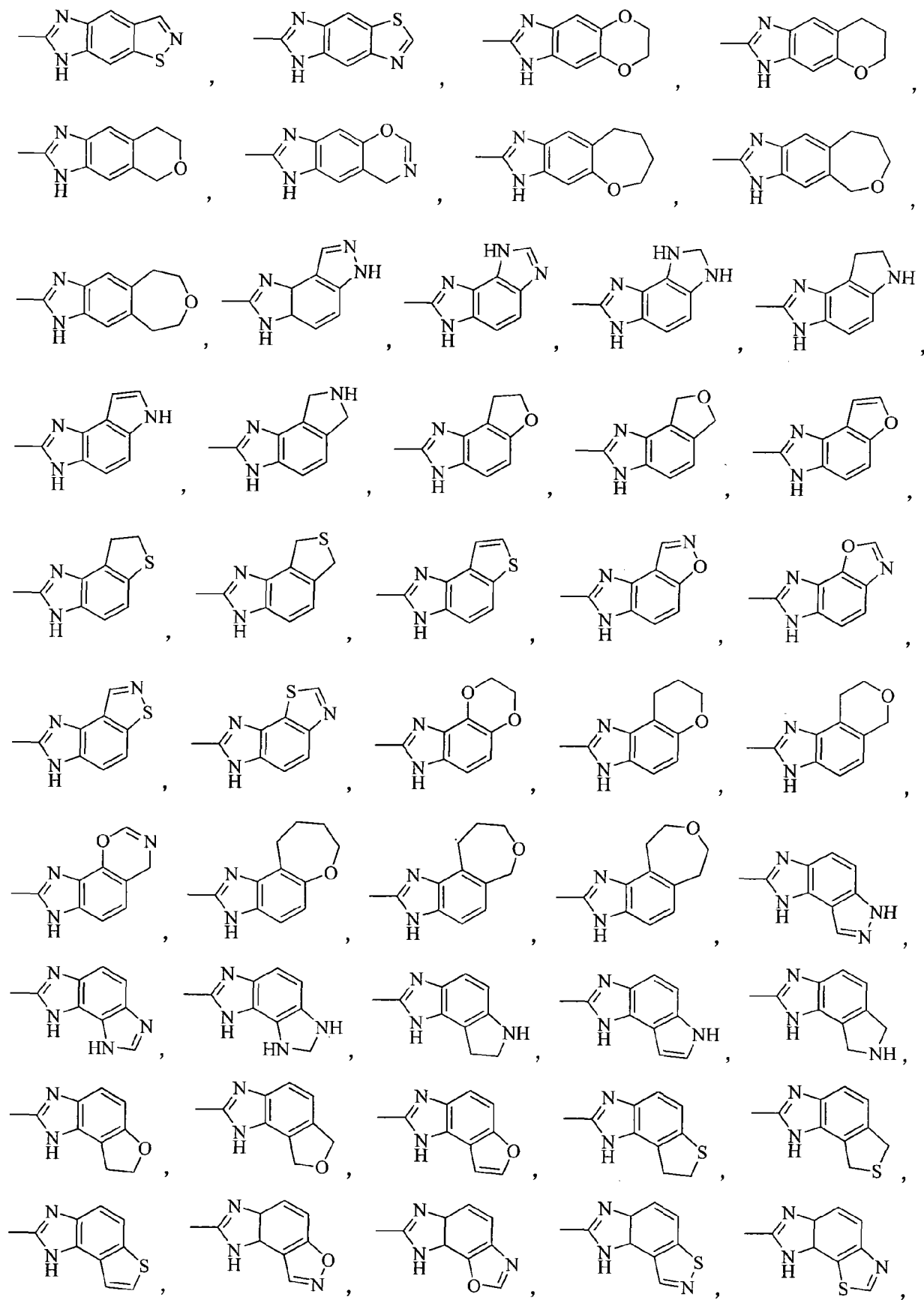
n 为 1。

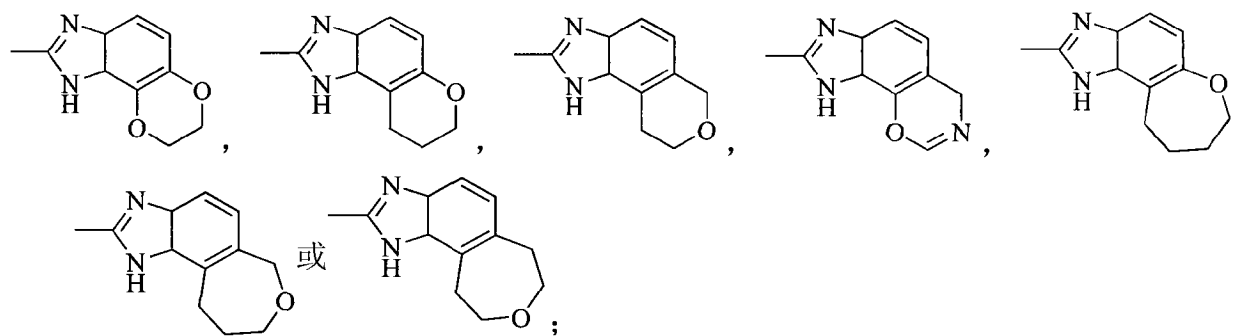
3. 如权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 分别独立的为氢原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲氧基、2- 甲氧基乙氧基、3- 甲氧基丙氧基、乙氧基甲氧基、2- 乙氧基乙氧基、3- 乙氧基丙氧基、丙氧基甲氧基、甲氧基甲基、2- 甲氧基乙基、3- 甲氧基丙基、乙氧基甲基、2- 乙氧基乙基、3- 乙氧基丙基、丙氧基甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2, 2- 二氟乙氧基或 2, 2, 2- 三氟乙氧基；

R<sup>4</sup> 为氢原子；







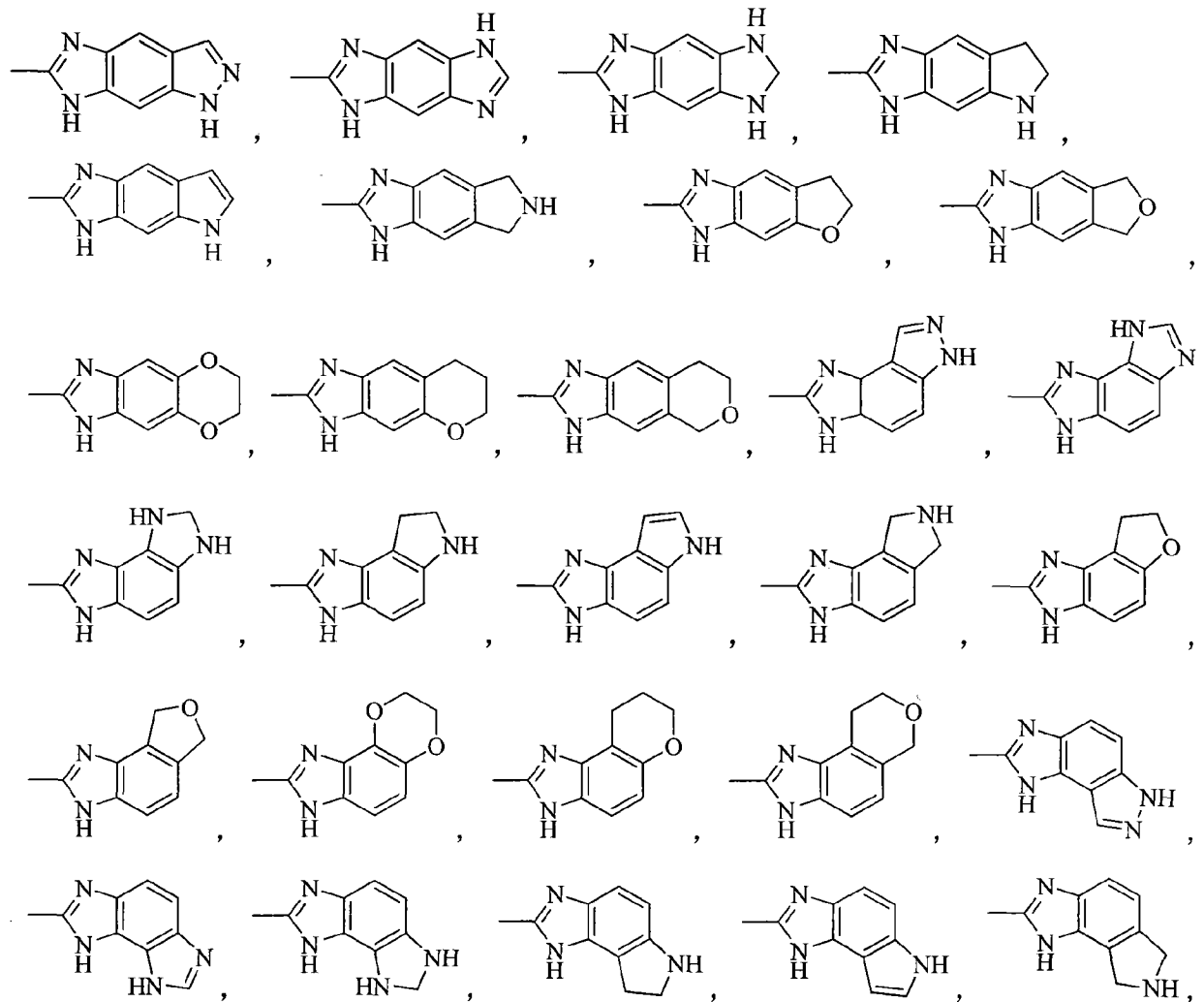
n 为 1。

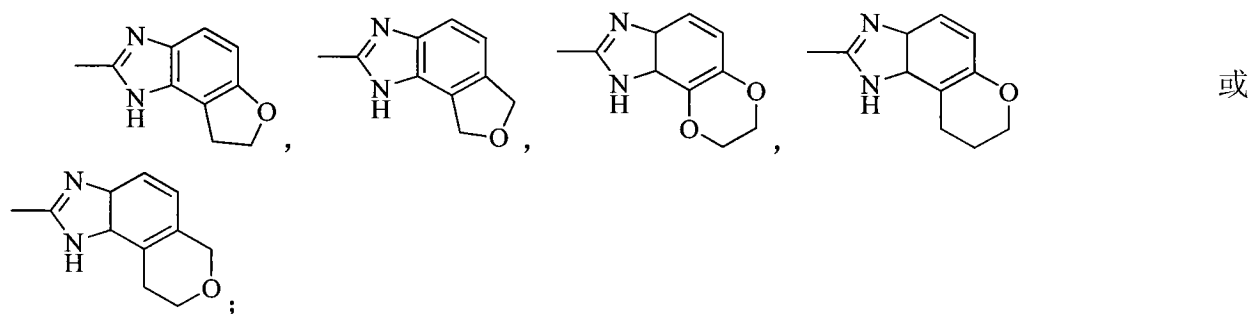
4. 如权利要求 3 所述的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 分别独立的为氢原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲氧基、2- 甲氧基乙氧基、3- 甲氧基丙氧基、乙氧基甲氧基、2- 乙氧基乙氧基、3- 乙氧基丙氧基、丙氧基甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2- 二氟乙氧基或 2,2,2- 三氟乙氧基；

R<sup>4</sup> 为氢原子；

R 代 表





n 为 1。

5. 如权利要求 4 所述的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐：

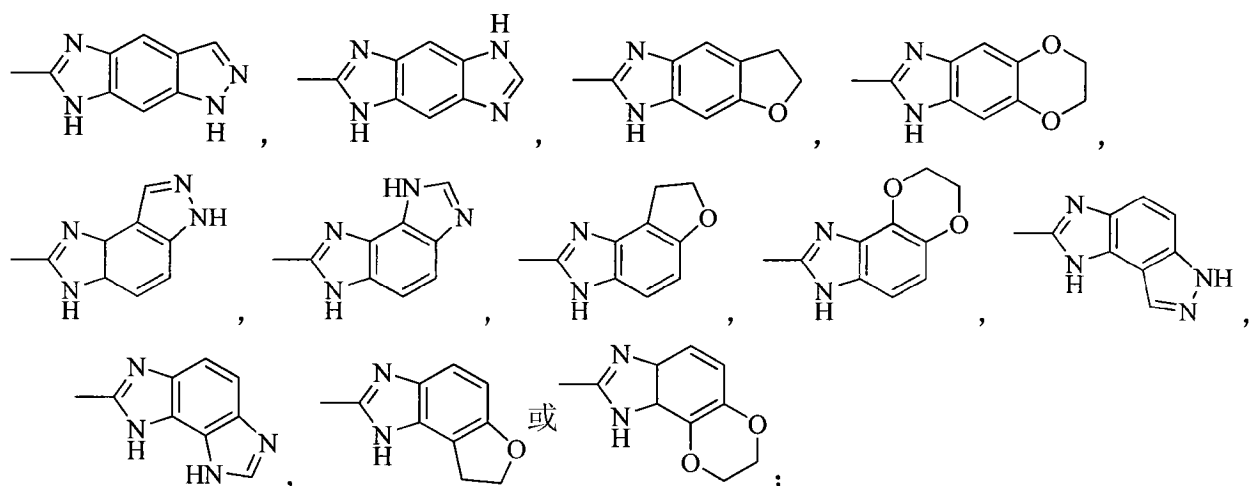
其中，R<sup>1</sup> 为氢原子、甲基或甲氧基；

R<sup>2</sup> 为甲氧基、3- 甲氧丙氧基或 2,2,2- 三氟乙氧基；

R<sup>3</sup> 为氢原子、甲基或甲氧基；

R<sup>4</sup> 为氢原子；

R 代 表



n 为 1。

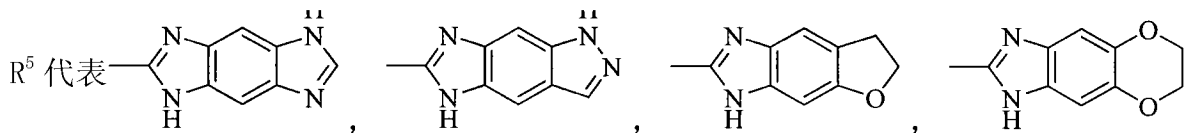
6. 如权利要求 5 所述的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，R<sup>1</sup> 为甲基或甲氧基；

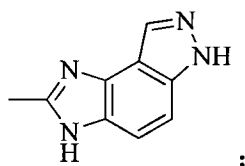
R<sup>2</sup> 为甲氧基、3- 甲氧基丙氧基或 2,2,2- 三氟乙氧基；

R<sup>3</sup> 为氢原子或甲基；

R<sup>4</sup> 为氢原子；



或



n 为 1。

7. 如权利要求 6 所述的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐，所

述化合物选自：

6-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑 [5,6-d] 咪唑，

6-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑 [5,6-d] 咪唑，

6-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑 [5,6-d] 咪唑，

6-[(3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑 [5,6-d] 咪唑，

2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H,6H-咪唑并 [4,5-e] 吡啶，

7-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基-6H-2,3-二氢 [1,4] 二氧六环并 [2,3-f] 苯并 [d] 咪唑，

2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H,5H-咪唑并 [5,4-f] 苯并 [d] 咪唑，

2-[(3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基亚磺酰基]-1H,5H-咪唑并 [5,4-f] 苯并 [d] 咪唑，

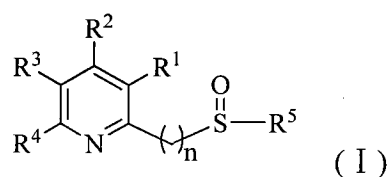
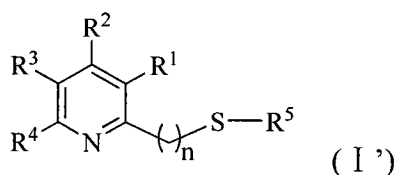
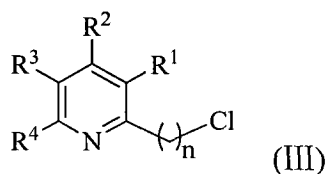
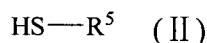
2-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H,5H-咪唑并 [4,5-f] 苯并 [d] 咪唑，

2-(3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基亚磺酰基-1H,5H-咪唑并 [5,4-f] 苯并 [d] 咪唑，  
和

6-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基-1H,5H-咪唑并 [5,4-f] 吡啶。

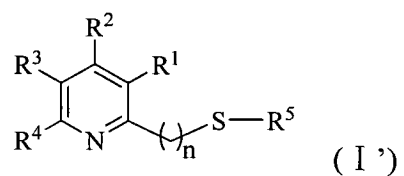
8. 如权利要求 1~7 任一权利要求所述的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐在用于制备预防和 / 或治疗消化性溃疡、溃疡出血及与胃酸有关的疾病的药物中的应用。

9. 制备通式 (I) 所述化合物的方法，该方法包括将 (II) 所示化合物与式 (III) 所示化合物发生取代反应，生成式 (I') 所示化合物，式 (I') 在间氯过氧苯甲酸条件下，得到式 (I) 所示化合物，



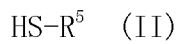
其中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和  $n$  如权利要求 1 所定义。

10. 通式 (I') 所示的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐：



其中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 n 如权利要求 1 所定义。

11. 通式 (II) 所式的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐:



其中, R<sup>5</sup> 如权利要求 1 所定义。

## 新的吡啶衍生物

### 1、技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及新的吡啶衍生物、其立体异构体、其溶剂化物、其药学上可接受的盐或其中间体,这些化合物的制备方法,含有这些化合物的药物组合物,以及这些化合物在用于制备预防和/或治疗消化性溃疡、溃疡出血及与胃酸有关的疾病的药物中的应用。

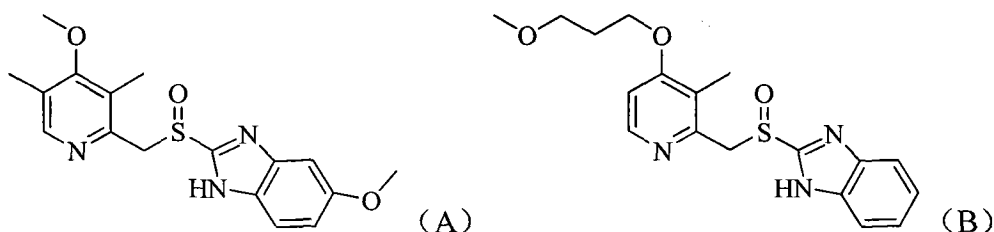
### 2、背景技术

[0002] 消化系统疾病是常见的多发病之一,其中消化性溃疡的发病率约占总人口的10%~12%,而胃酸是消化性溃疡的主要原因。最初的治疗方法主要是使用抗酸剂(如碳酸氢钠、氢氧化铝等)中和胃酸达到减轻症状的目的。20世纪70年代以后,随着H<sub>2</sub>受体阻断剂、质子泵抑制剂等胃酸分泌抑制剂的发现,开创了消化性溃疡治疗的新时代,这些药物通过与位于壁细胞顶端膜构成的分泌性微管和胞浆内的管状泡上的H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATP酶,引起该酶不可逆性的抑制,从而有效的抑制胃酸分泌,具有见效快、溃疡愈合率高的特点,大大降低了外科手术率。

[0003] 专利US4255431公开了如下式A所示的化合物,即奥美拉唑。奥美拉唑是第一个上市的质子泵抑制剂,凭借其独特的疗效,在抗溃疡药物市场与H<sub>2</sub>受体拮抗剂的竞争中,逐步得到上风,1996年,成为世界第一畅销药,并连续几年位居首位。继奥美拉唑后,新的质子泵抑制剂不断问世,先后上市的还有兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑。

[0004] 专利EP0268956公开了如下式B所示的化合物,即雷贝拉唑。雷贝拉唑1997年在日本上市,2001年在中国上市,其体外抗胃酸分泌活性比奥美拉唑强2~10倍,疗效更迅速和显著。雷贝拉唑快速活化可在5分钟内达到最大抑酸效果,但其作用持续时间短于奥美拉唑。

[0005]



[0006] 然而,质子泵抑制剂类药物达到作用最强时间较长,治疗剂量下需要3-5天才能达到最大抑酸作用,且这类药物可与其它药物发生明显的相互作用,药代动力学个体差异大。

[0007] 因此开发一类起效快,抑酸效果好,与其它药物相互作用少,个体差异小的质子泵抑制剂成为市场需要。

### 3、发明内容

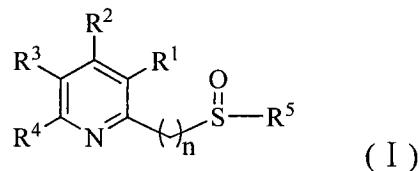
[0008] 为了解决上述问题,本发明人经过大量的试验研究提供了一类质子泵抑制剂,具

有良好的抑制胃酸分泌的效果。

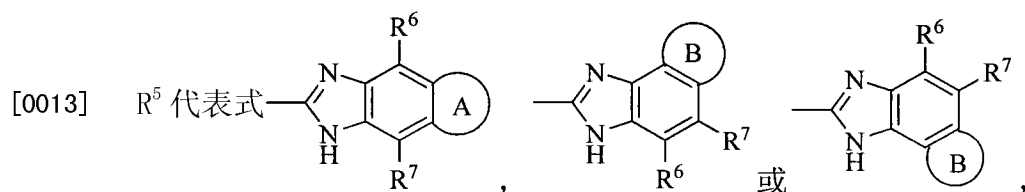
[0009] 本发明的技术方案如下：

[0010] 本发明提供了通式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐：

[0011]



[0012] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  分别独立的为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基胺基、二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰氧基、 $C_{1-6}$  烷基氧羰基、苯基、苯基  $C_{1-6}$  烷基、苯基  $C_{1-6}$  烷氧基或苯基氧基；



[0014]  $R^6$ 、 $R^7$  分别独立的为氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基胺基、二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基、羟基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羧基、羧基  $C_{1-6}$  烷基、氨基、氨基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰氧基、 $C_{1-6}$  烷基氧羰基、氨基磺酰基、氨基甲酰基或  $C_{1-6}$  烷基胺基甲酰基，

[0015] 环 A、环 B 分别独立的为与相连接的碳原子一起形成的含有 0 ~ 3 个氧原子、硫原子和 / 或氮原子的 5 ~ 7 元杂单环，且杂单环可任意被 1 ~ 4 个  $R^8$  取代，

[0016]  $R^8$  为氢原子、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基胺基、二 ( $C_{1-6}$  烷基) 胺基、羟基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羧基、羧基  $C_{1-6}$  烷基、氨基、氨基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰氧基、 $C_{1-6}$  烷基氧羰基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基胺基甲酰基或  $C_{1-6}$  烷基甲酰基胺基，

[0017] 条件是，环 A 与相连接的碳原子一起形成的单杂环不能为

,

[0018] 条件是，当环 A 与相连接的碳原子一起形成的单杂环为

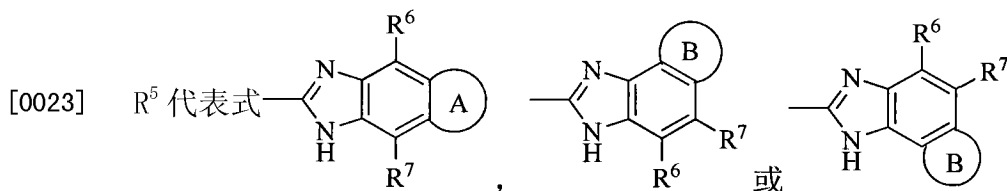
时， $R^8$  不为卤素原子；

[0019] n 为 1 或 2。

[0020] 优选的化合物为：

[0021] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  分别独立的为氢原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-4}$  烷氧基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；

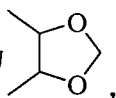
[0022]  $R^4$  为氢原子；

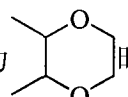


[0024] R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 分别独立的为氢原子、氟原子、氯原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、氟代 C<sub>1-4</sub> 烷基、氟代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、二 (C<sub>1-4</sub> 烷基) 胺基、羟基、羧基、氨基、氨基磺酰基、氨基甲酰基或 C<sub>1-4</sub> 烷基胺基甲酰基，

[0025] 环 A、环 B 分别独立的为与相连接的碳原子一起形成的含有 1 ~ 2 个氧原子、硫原子和 / 或氮原子的 5 ~ 7 元杂单环，且杂单环可任意被 1 ~ 2 个 R<sup>8</sup> 取代，

[0026] R<sup>8</sup> 为氢原子、氟原子、氯原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、氟代 C<sub>1-4</sub> 烷基或氟代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，

[0027] 条件是，环 A 与相连接的碳原子一起形成的单杂环不能为 

[0028] 条件是，当环 A 与相连接的碳原子一起形成的单杂环为  时，R<sup>8</sup> 不为卤素原子；

子；

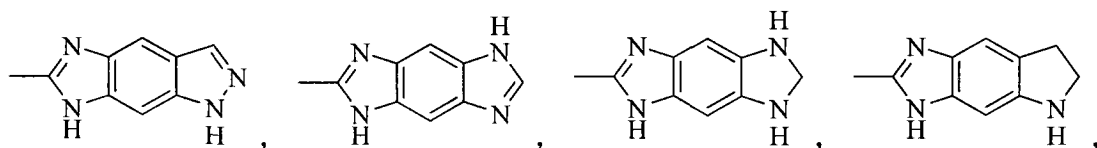
[0029] n 为 1。

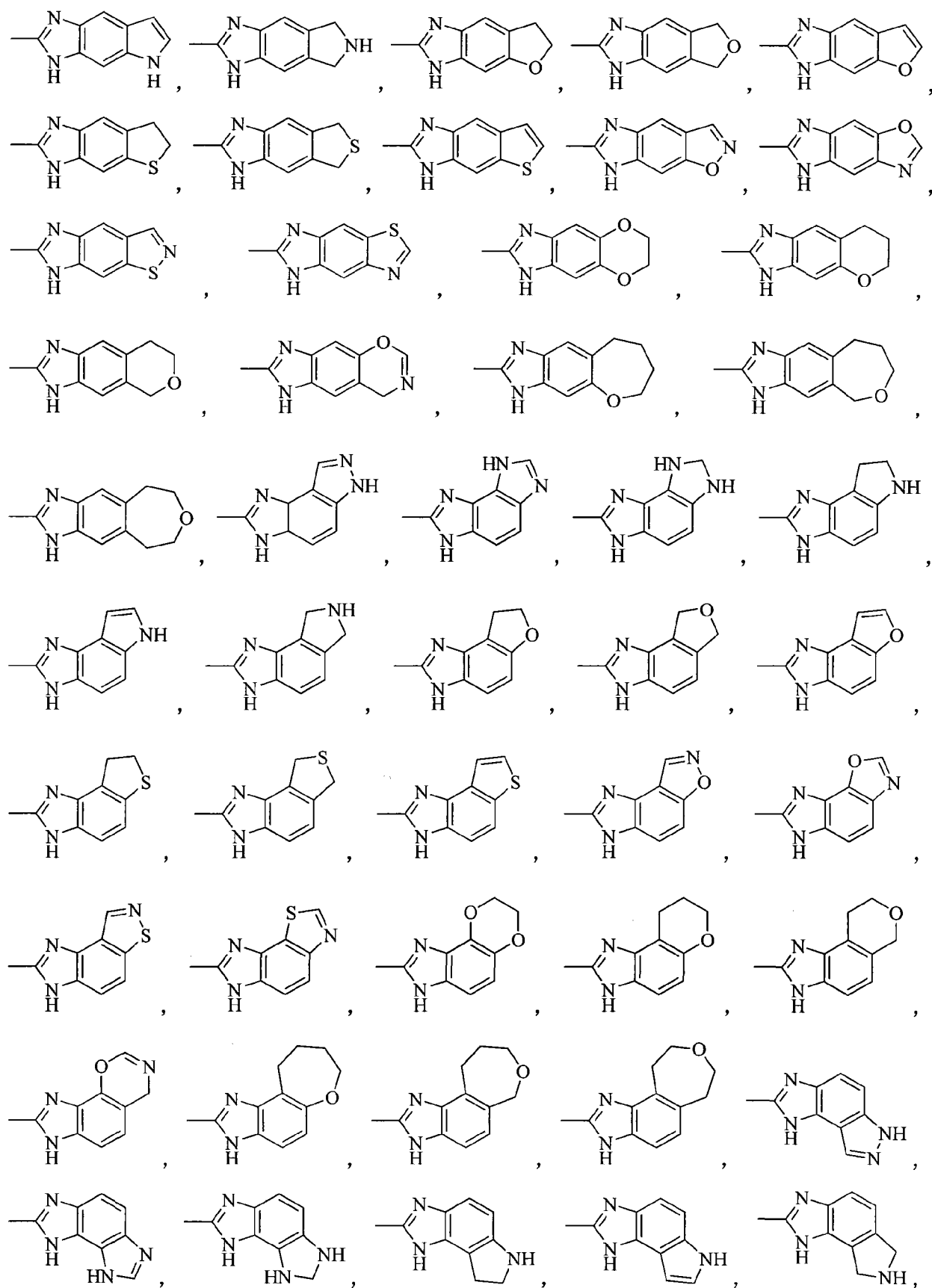
[0030] 优选的化合物为：

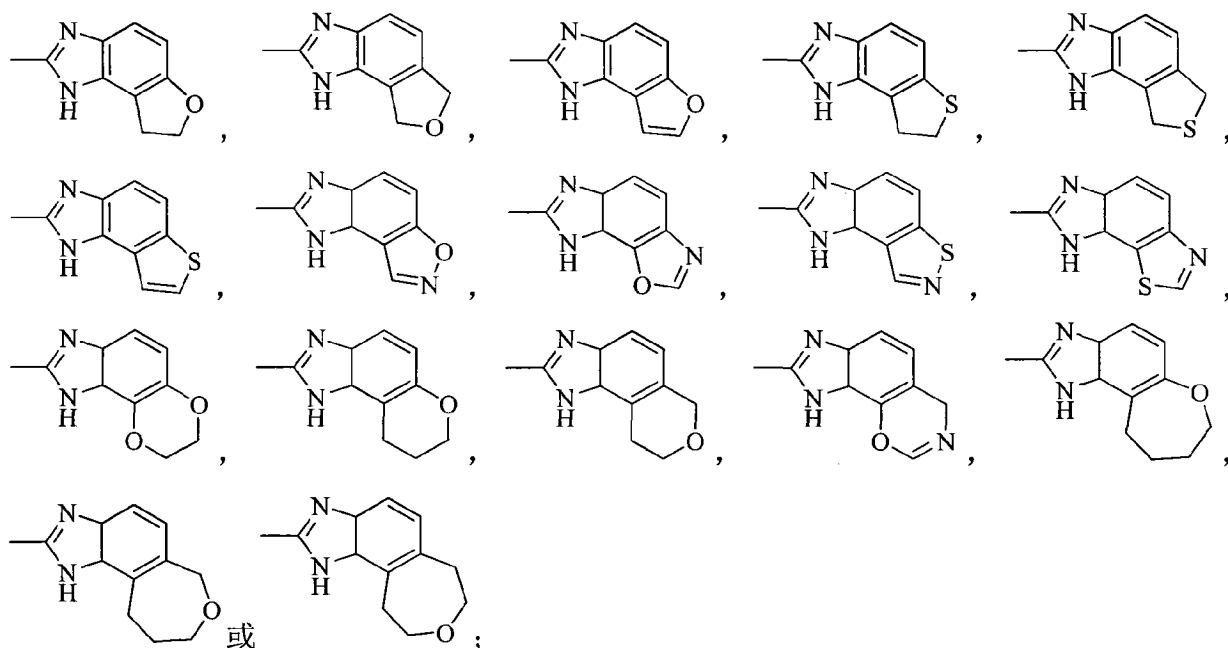
[0031] 其中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 分别独立的为氢原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲氧基、2- 甲氧基乙氧基、3- 甲氧基丙氧基、乙氧基甲氧基、2- 乙氧基乙氧基、3- 乙氧基丙氧基、丙氧基甲氧基、甲氧基甲基、2- 甲氧基乙基、3- 甲氧基丙基、乙氧基甲基、2- 乙氧基乙基、3- 乙氧基丙基、丙氧基甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2, 2- 二氟乙氧基或 2, 2, 2- 三氟乙氧基；

[0032] R<sup>4</sup> 为氢原子；

[0033] R <sup>5</sup> 代 表







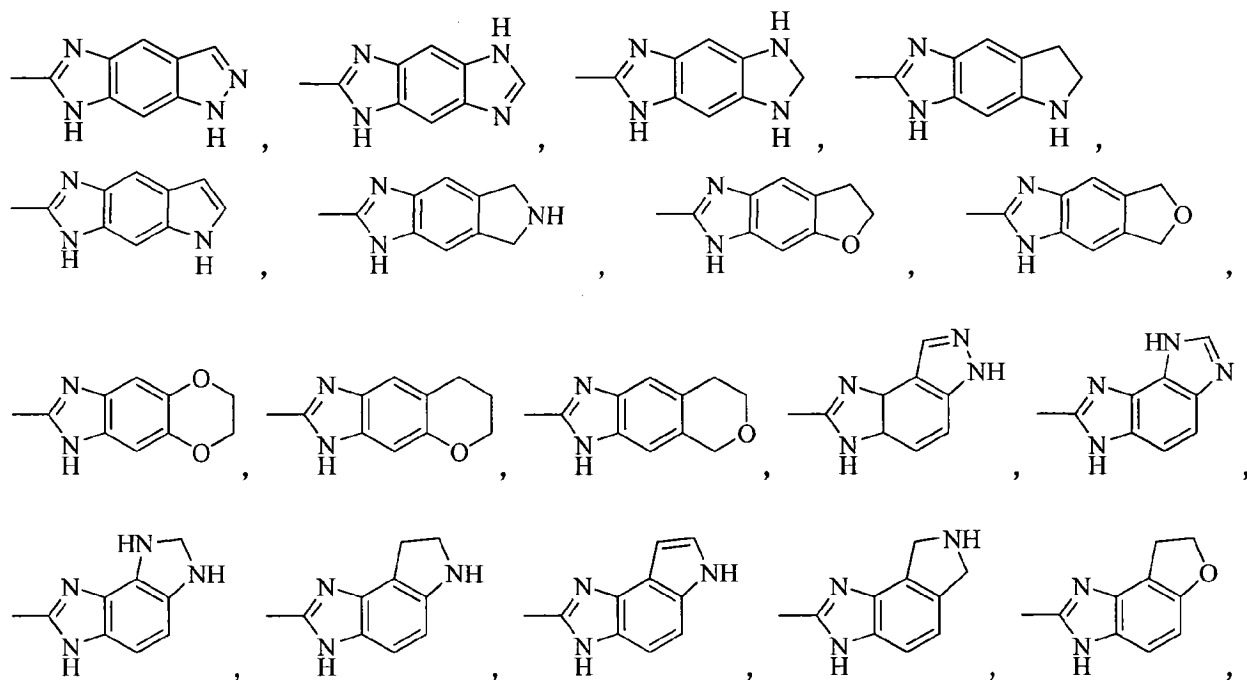
[0034] n 为 1。

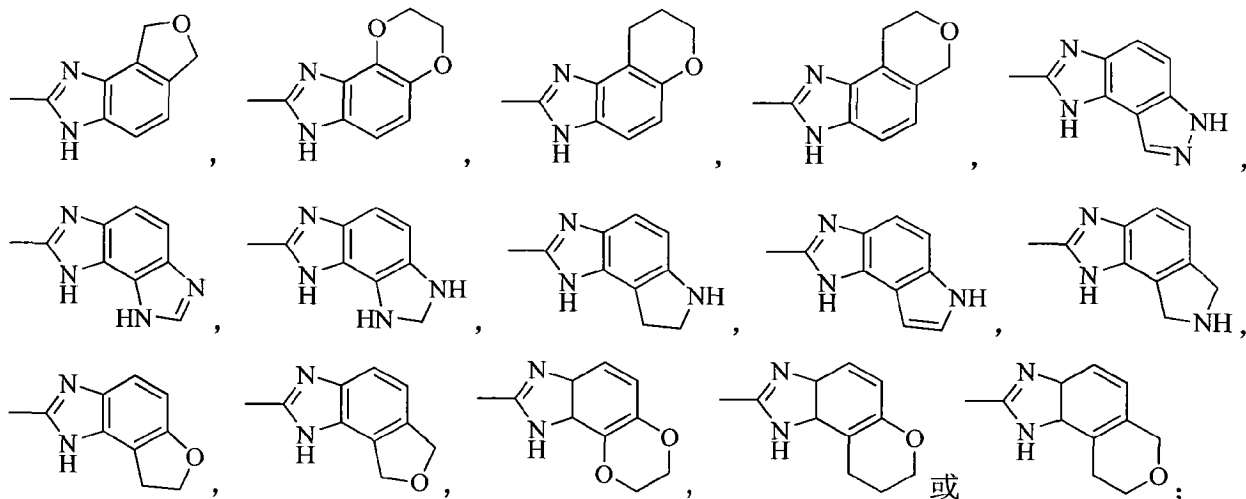
[0035] 优选的化合物为：

[0036] 其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  分别独立的为氢原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、乙氧基甲氧基、2-乙氧基乙氧基、3-乙氧基丙氧基、丙氧基甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基或 2,2,2-三氟乙氧基；

[0037]  $R^4$  为氢原子；

[0038] R <sup>5</sup> 代 表





[0039] n 为 1。

[0040] 优选的化合物为：

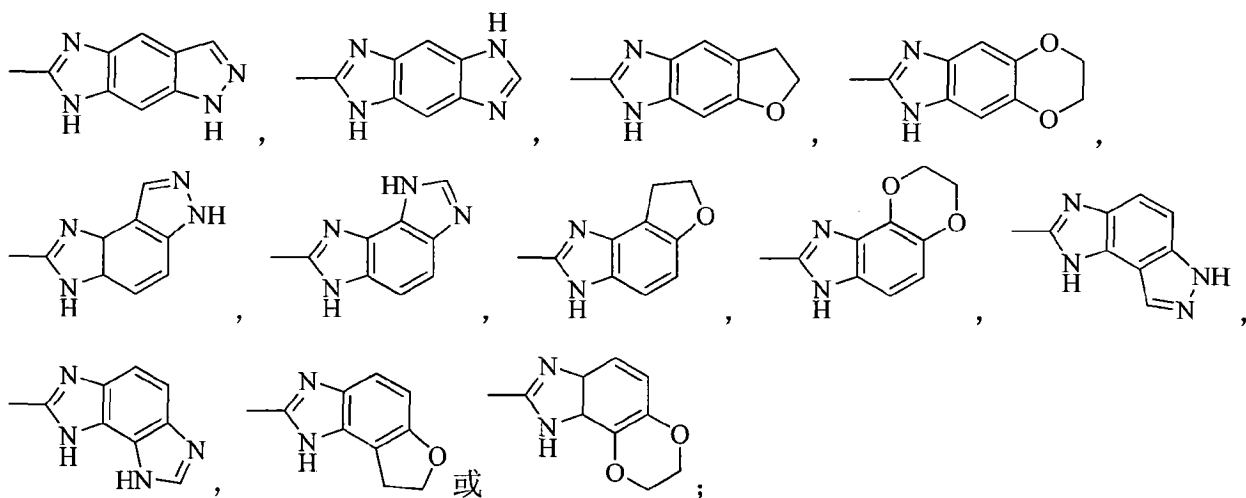
[0041] 其中， $R^1$  为氢原子、甲基或甲氧基；

[0042]  $R^2$  为甲氧基、3-甲氧丙氧基或 2,2,2-三氟乙氧基；

[0043]  $R^3$  为氢原子、甲基或甲氧基；

[0044]  $R^4$  为氢原子；

[0045] R <sup>5</sup> 代 表



[0046] n 为 1。

[0047] 优选的化合物为：

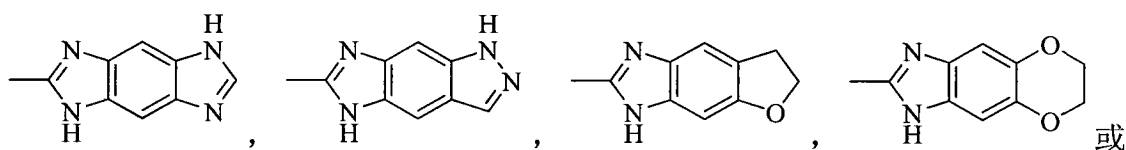
[0048] 其中， $R^1$  为甲基或甲氧基；

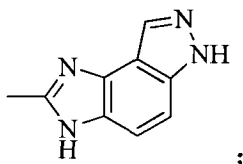
[0049]  $R^2$  为甲氧基、3-甲氧基丙氧基或 2,2,2-三氟乙氧基；

[0050]  $R^3$  为氢原子或甲基；

[0051]  $R^4$  为氢原子；

[0052] R <sup>5</sup> 代 表





[0053] n 为 1。

[0054] 表 1 本发明部分化合物

[0055]

编号	结构式	化学名称
1		6-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑[5,6-d]咪唑
2		6-[[4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑[5,6-d]咪唑
3		6-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑[5,6-d]咪唑
4		6-[[3,4-二甲氧基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑[5,6-d]咪唑
5		2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H,6H-咪唑并[4,5-e]吡啶

[0056]

编号	结构式	化学名称
6		7-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-6 <i>H</i> -2,3-二氢[1,4]二氧六环并[2,3- <i>f</i> ]苯并[ <i>d</i> ]咪唑
7		2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -咪唑并[5,4- <i>f</i> ]苯并[ <i>d</i> ]咪唑
8		2-[[3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -咪唑并[5,4- <i>f</i> ]苯并[ <i>d</i> ]咪唑
9		2-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -咪唑并[5,4- <i>f</i> ]苯并[ <i>d</i> ]咪唑
10		2-[[3,4-二甲氧基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -咪唑并[5,4- <i>f</i> ]苯并[ <i>d</i> ]咪唑
11		6-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i> ]咪唑

[0057] 本发明所述“C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、羧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基胺基、二(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基氧羰基、苯基 C<sub>1-6</sub> 烷基、苯基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基胺基甲酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基甲酰基胺基”中的 C<sub>1-6</sub> 烷基表示直链、支链或环状的含有 1-6 个碳原子的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基、环丙基、环丁基、1-甲基环丁基、环戊基、环己基等。本发明所述“C<sub>1-4</sub> 烷基”表示直链、支链或

环状的上述“C<sub>1-6</sub> 烷基”中含有 1-4 个碳原子的实例。

[0058] 本发明所述“卤素原子”表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

[0059] 本发明所述“卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基”中的“卤代”是指 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基中的碳原子上的一个或者多个氢原子被卤素取代。

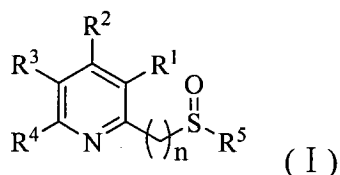
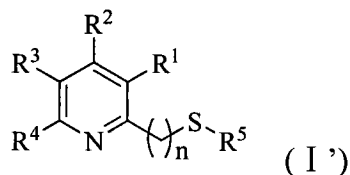
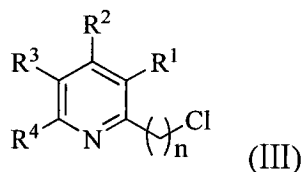
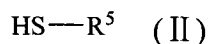
[0060] 本发明所述“含有 0 ~ 3 个氧原子和 / 或氮原子的 5 ~ 7 元单环”的实例包括环戊烷、环己烷、环庚烷、吡咯、二氢吡咯、吡咯烷、咪唑、4,5-二氢咪唑、咪唑烷、吡唑、4,5-二氢吡唑、吡唑烷、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、呋喃、四氢呋喃、吡啶、哌啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、2H-吡喃、3,4-二氢 2H-吡喃、4H-吡喃、四氢吡喃、1,4-二氧杂环己二烯、1,4-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环己烷、2H-1,2-噁嗪、4H-1,2-噁嗪、6H-1,2-噁嗪、2H-1,3-噁嗪、4H-1,3-噁嗪、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪、6H-1,3-噁嗪、2H-1,4-噁嗪、4H-1,4-噁嗪、吗啉、氧杂环庚烷、氧杂环庚三烯、氮杂环庚三烯、1,4-二氮杂环庚三烯等。

[0061] 本发明所述“含有 1 ~ 2 个氧原子、硫原子和 / 或氮原子的 5 ~ 7 元杂单环”是指上述“含有 0 ~ 3 个氧原子和 / 或氮原子的 5 ~ 7 元单环”的实例中含有 1 ~ 2 个选自氧原子、硫原子和 / 或氮原子的 5 ~ 7 元单环的实例。

[0062] 本发明要求保护通式 (I) 所述化合物的制备方法,但不仅限于下列方法:

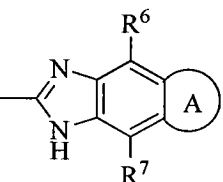
[0063] 本发明化合物的制备方法包括将式 (II) 所示化合物与式 (III) 所示化合物发生取代反应,生成式 (I') 所示化合物,式 (I') 在间氯过氧苯甲酸条件下,得到式 (I) 所示化合物,

[0064]

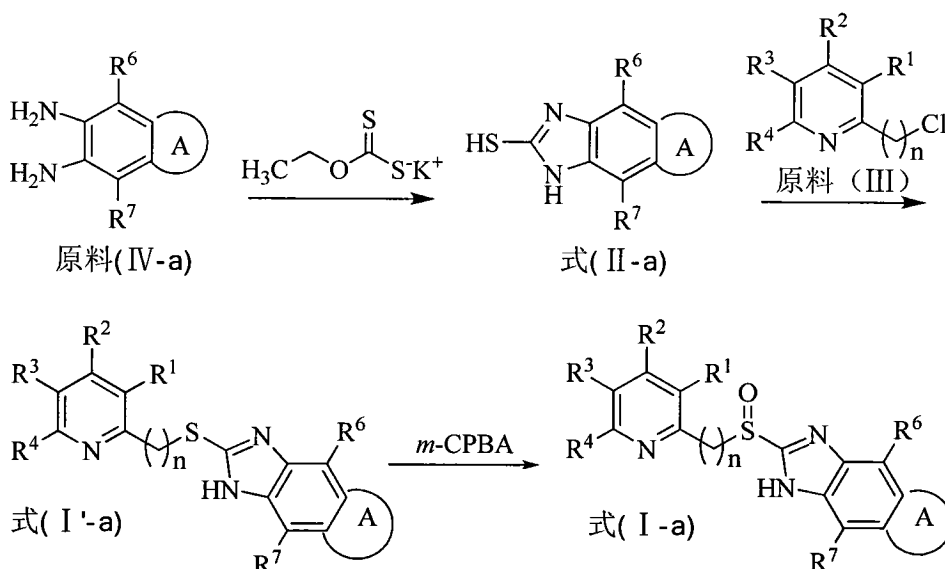


[0065] 其中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 n 如前文所定义。

[0066] 反应方程式:

[0067] (1) 当 R<sup>5</sup> 代表  时,反应方程式如下:

[0068]



[0069] 反应步骤：

[0070] 步骤 1 式 (II-a) 化合物的制备

[0071] 将原料 (IV-a) 溶于无水乙醇中，加入乙基黄原酸钾，搅拌，除去溶剂，加入水和浓盐酸，用乙酸乙酯萃取。有机层合并后用水和盐水洗涤，干燥，真空浓缩，得式 (II-a) 化合物。

[0072] 步骤 2 式 (I'-a) 化合物的制备

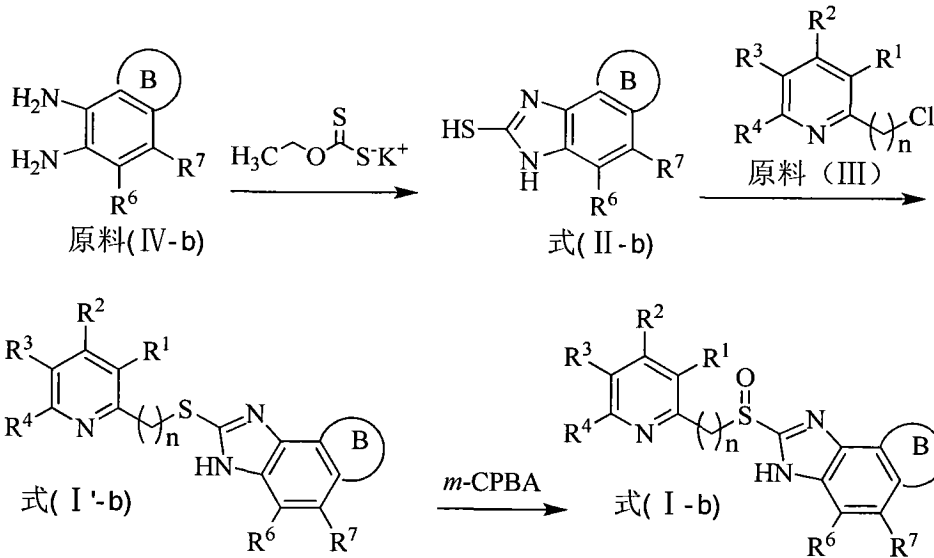
[0073] 将式 (II-a) 化合物和 NaOH 溶于丙酮和水中，搅拌，加入原料 (III)，室温下搅拌，过滤，滤饼用丙酮和水，洗涤，干燥，得式 (I'-a) 化合物。

[0074] 步骤 3 式 (I-a) 化合物的制备

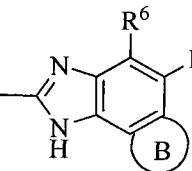
[0075] 将式 (I'-a) 化合物溶于二氯甲烷中，搅拌，加入间氯过氧苯甲酸 (m-CPBA)，搅拌，反应。将反应混合物加入到饱和碳酸氢钠中，用二氯甲烷萃取，有机层合并后用盐水洗涤，干燥，真空浓缩，柱层析纯化，得式 (I-a) 化合物。

[0076] (2) 当 R<sup>5</sup> 代表  付，反应方程式如下：

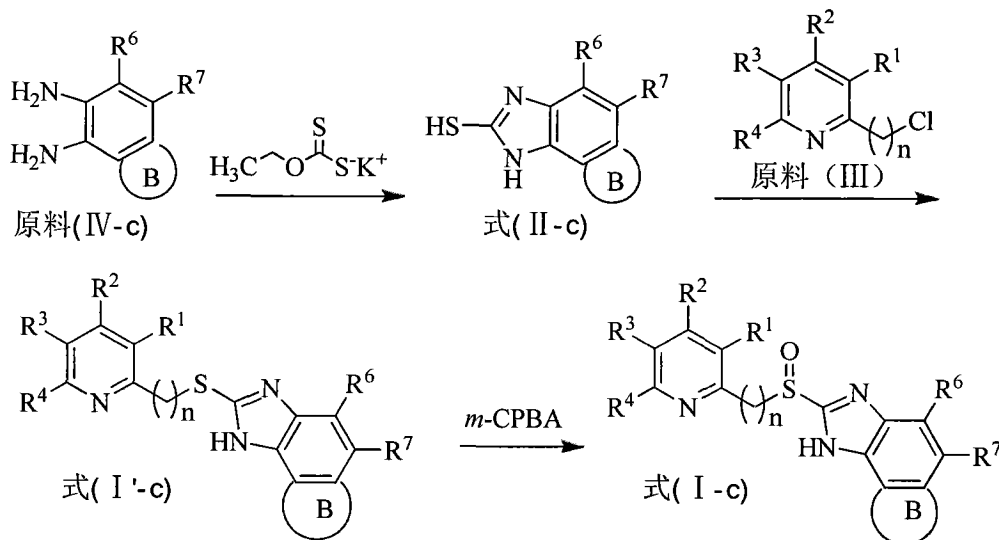
[0077]



[0078] 反应步骤：同制备式 (I-a) 化合物时的反应步骤。

[0079] (3) 当 R<sup>5</sup> 代表  时, 反应方程式如下:

[0080]



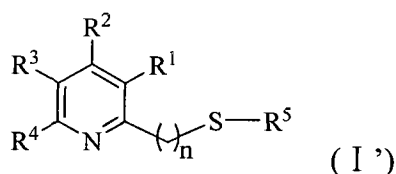
[0081] 反应步骤：同制备式 (I-a) 化合物时的反应步骤。

[0082] 环 A、环 B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 n 如前文所定义。

[0083] 以上反应方程式中的原料 (IV-a)、(IV-b)、(IV-c) 均可经过购买或者通过简单方法合成, 合成方法均为本领域人员所共知的。

[0084] 本发明还要求保护通式 (I') 所示的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐:

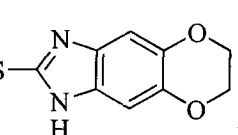
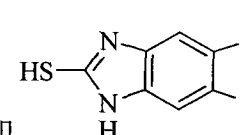
[0085]



[0086] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $n$  如前文所定义。

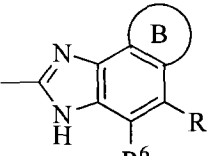
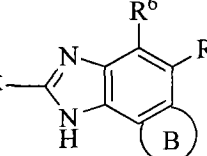
[0087] 本发明进一步要求保护通式 (II) 所示的化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐:

[0088]  $HS-R^5$  (II),  $R^5$  如前文所定义。

[0089] 其中, 当  $HS-R^5$  代表  和  时, 不包括在本发明

要求保护的范围内。

[0090] 本发明所述的化合物可以以互变异构体形式存在, 其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点。各互变异构体及其混合物都包括在本发明的化合物中。例如本发明式 (I)、式 (I')、式 (II) 所示化合物及他们在制备过程中的中间体, 所有含有  $R^5$  所代

表的  时, 会因为咪唑环上电子的游离转化成其互变异构体 ,

在制备了其中之一时, 相当于同时制备了其互变异构体。例如, 在制备了式 (II-b) 时相当于同时制备了式 (II-c), 在制备了式 (I' -b) 时相当于同时制备了式 (I' -c), 在制备了式 (I-b) 时相当于同时也制备了式 (I-c)。所有涉及上述情况的本发明化合物及其制备中间体, 视为等同, 均包含在本发明范围中。

[0091] 本发明要求保护本发明化合物的所有立体异构体。本发明化合物含有手性原子或不对称中心, 由此产生的对映异构体包括在本发明中。本发明化合物含有环状结构, 由此产生的顺反异构体也包括在本发明中。由于碳碳单键的旋转或扭曲而产生的构象异构体也包括在本发明中。

[0092] 本发明化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐可以是溶剂化合物形式。溶剂化合物是水合物的情况下, 水合作用可以在制备过程中完成或者可以利用原始无水产物的吸湿性逐渐进行。

[0093] 本发明化合物药学上可接受的盐无特别限制, 包括无机酸加成盐、有机酸加成盐、氨基酸盐和金属盐。

[0094] 对于式 (I) 所示的化合物可能的最好的盐, 是药学上可接受的碱加成的盐, 例如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铋盐。

[0095] 对于式 (I') 所示的化合物可能的最好的盐, 是药学可接受的酸加成的盐, 例如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、四氟硼酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐和谷氨酸盐;

[0096] 本发明化合物通过特异性地抑制壁细胞顶端膜构成的分泌性微管和胞浆内的管

状泡上的  $H^+$ 、 $K^+$ -ATP 酶,引起该酶不可逆性的抑制,从而有效地抑制胃酸的分泌,用于预防和 / 或治疗消化性溃疡及与胃酸有关的疾病,例如胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡和反流性食管炎、卓 - 艾综合症等。

[0097] 无论是胃溃疡或十二指肠溃疡均可并发出血,尤其是大溃疡及深溃疡常易腐蚀溃疡基底部的血管而发生出血,幽门管溃疡及十二指肠壶腹后溃疡更易导致出血且出血后常不易止血。血小板的聚集只有在  $pH > 6.0$  时才能发挥作用,当  $pH < 5.0$  时则新形成的凝血块会被迅速消化而不利于止血,所以胃腔  $pH$  越高,维持时间越长,越有利于止、凝血作用的发挥。本发明化合物可提高胃内  $pH$  值,有助于血小板凝集和血浆凝血功能所诱导的止血作用,避免凝血块在  $pH < 5.0$  的胃酸中迅速被消化,用于预防和 / 或治疗消化性溃疡出血、非甾体类抗炎药引起的急性胃黏膜损伤和应激状态下溃疡大出血的发生、全身麻醉或大手术后以及衰弱昏迷患者防止胃酸反流合并吸入性肺炎。

[0098] 抗幽门螺旋杆菌 (Hp) 感染与消化性溃疡的发生及复发有着密切的联系,因此在治疗溃疡的同时根除 Hp 尤为重要。质子泵抑制剂有抑制或杀灭幽门螺旋杆菌的作用,表现在两个方面:(1) 直接抑制 Hp,其机制为 PPIs 在酸性环境中活性增强,并可穿透黏液层与 Hp 表层的尿素酶结合,抑制尿素酶活性而达到抑制 Hp 作用;(2) PPIs 可与抗菌药协同作用,许多抗菌药在体外有很强的抗 Hp 作用,但不耐酸,在胃液中易降解,不能充分发挥作用,用 PPIs 后胃  $pH$  升高,为抗菌药发挥抗 Hp 作用提供了较好的环境,使不耐酸的抗菌药能发挥最大的杀菌效应。

[0099] 本发明进一步要求保护包括本发明化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐与其它活性成分的药物组合物,用于治疗或预防消化性溃疡、溃疡出血及与胃酸有关的疾病,所述的其它活性组分可以是:

[0100] 1) 抗菌剂,例如  $\beta$ -内酰胺类抗生素,如阿莫西林、氨苄西林、头孢噻吩、头孢克洛或头孢克肟等;大环内酯类,如红霉素或克拉霉素等;四环素类,如四环素或多西环素等;4) 氨基糖苷类,如庆大霉素、卡那霉素或阿米卡星等;喹诺酮类,如诺氟沙星、环丙沙星或依诺沙星等;其它,如甲硝唑、呋喃妥因或氯霉素等;或,包含铋盐的制剂,如酸式枸橼酸铋、碱式水杨酸铋、碱式碳酸铋、碱式硝酸铋或碱式没食子酸铋的制剂等。

[0101] 2) 解酸剂,如氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸镁和铝酸镁等;

[0102] 3) 安神剂,如安定药,包括二氢杂环庚三烯等;

[0103] 4) 解痉剂,如比他维林和胺苯戊酯等;

[0104] 5) 抗胆碱能剂,如氧苯环亚胺和酚脲等;

[0105] 6) 部分麻醉剂,如丁卡因和普鲁卡因等;

[0106] 7) 非类固醇消炎药,如消炎痛、阿司匹林和甲氧萘丙酸等;

[0107] 8) 类固醇或亚硝酸盐消除剂,如抗坏血酸和氨基磺酸等;

[0108] 9) 其他胃溃疡治疗用药,如 pirenzepine 等;

[0109] 10) 前列腺素药物,如 16,16-二甲基 PGE<sub>2</sub> 等;

[0110] 11) 组胺  $H_2$ -拮抗剂,例如甲腈咪胺等。

[0111] 本发明进一步要求保护包括上面所述的任一化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐与一种或多种药用载体和 / 或稀释剂的药物组合物,为临床上或药学上可接受的任一剂型,优选为口服制剂或注射剂。口服制剂日用量为含有通式 (I) 所示

的化合物 0.01 ~ 500mg, 优选为 0.05 ~ 250mg, 更优选为 0.1 ~ 120mg; 注射剂日用量为含有通式 (I) 所示的化合物 0.1 ~ 100mg, 更优选 0.1 ~ 50mg。化合物每日用药 1 ~ 4 次, 优选每日用药 1 ~ 2 次。

[0112] 本发明进一步要求保护包括上述的任一化合物、其立体异构体、其溶剂化物或其药学上可接受的盐与一种或多种药用载体和 / 或稀释剂的药物组合物, 为临床上或药学上可接受的任一剂型, 以口服、肠胃外、直肠、经肺或者外用给药等方式施用于需要这种治疗的患者, 优选口服剂和注射剂。

[0113] 用于口服给药时, 可制成常规的固体制剂, 如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等; 也可制成口服液体制剂, 如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时, 可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。

[0114] 用于注射给药时, 可制成常规的注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时, 可采用现有制药领域中的常规方法生产, 配制注射剂时, 可以不加入附加剂, 也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。

[0115] 本发明化合物与最接近的现有技术相比, 具有以下优点:

[0116] 1) 本发明化合物不受 CYP<sub>2</sub>C<sub>19</sub> 酶代谢的影响, 减少人群给药的差异性;

[0117] 2) 明显地抑制哺乳动物的胃酸分泌, 无潜在毒副作用, 口服无胃肠道刺激性;

[0118] 3) 药物相互作用小, 安全有效, 可用于制备治疗和 / 或预防消化道溃疡的药物, 药物起效快, 药效强, 半衰期长, 抑酸效果稳定;

[0119] 4) 当服用低于通常用于抑制胃酸分泌的有效剂量的本发明化合物时, 则具有对胃、肠等器官的保护作用, 是指对肠胃疾病的预防和治疗, 尤其是指肠胃发炎的疾病和损伤 (例如胃溃疡、十二指肠溃疡和由于胃酸过多或药剂引起的胃刺激);

[0120] 以下通过实验例进一步阐述本发明的化合物的有益效果, 但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

[0121] 实验例 1 本发明化合物对幽门结扎大鼠的胃酸抑制作用

[0122] 实验动物六周龄清洁级 Wistar 大鼠, 雄性, 140 ~ 180g, 48 只, 每组 6 只。

[0123] 供试品本发明部分化合物, 用适宜的溶剂溶解, 化合物的结构式和化学名称见表 1。

[0124] 实验方法各组大鼠禁食不禁水 48 小时后, 乙醚麻醉大鼠, 在剑突下腹部正中切口, 暴露胃壁。在胃幽门下穿一线将幽门结扎, 立即经十二指肠给药, 空白对照组给予生理盐水 2mL/kg, 供试品组给予本发明化合物 1 ~ 1120mg/kg 2mL/kg。6 小时后处死动物, 开腹靠近膈肌结扎食管, 取出全胃, 洗净血迹, 倾出胃内容物, 用 pH 试纸测胃酸酸度, 取出的胃内容物以 3000 转 / 分钟离心 10 分钟。量取上清液体积, 并取上清液 1mL 用 0.01mol/L NaOH 溶液滴定, 用酚酞做指示剂, 记录 NaOH 体积, 计算胃液总酸度和总酸排出量。

[0125] 胃液总酸度 (mmol/L) = 耗去的 NaOH 溶液量 (mL) \* 0.01mol/L (NaOH 浓度) / 1mL (上清液体积) \* 1000;

[0126] 1h 总酸排出量 (mmol/h) = 总酸度 (mmol/L) \* 胃液量 (mL) / 6 小时 / 1000。

[0127] 统计方法实验结果用均数 ± 标准差表示, 数据采用 t 检验处理。

[0128] 实验结果见表 2。

[0129] 表 2 胃液总酸度和总酸排出量 (n = 6)

组别	酸度 (pH 值)	胃液体积 (mL)	总酸度 (mmol/L)	总酸排出量 (mmol/h)
空白对照组	2.0±1.00	4.50±0.46	104.37±10.58	0.0789±0.0147
[0130] 化合物 1	3.14±1.31*	3.33±0.97*	47.85±24.38**	0.0276±0.0194**
化合物 2	3.26±2.31*	3.20±0.54*	43.92±23.50**	0.0232±0.0129**
化合物 3	3.35±1.55*	3.18±0.74*	42.13±22.27**	0.0232±0.0150**
化合物 4	3.12±1.85*	3.19±0.75*	43.78±27.62**	0.0218±0.0145**
化合物 5	2.25±1.59	4.28±0.43	65.96±25.28*	0.0467±0.0169*
化合物 6	2.18±1.75	4.35±0.58	74.22±21.38*	0.0527±0.0155*
化合物 7	2.35±1.67	4.11±0.84	66.21±24.55*	0.0341±0.0133*

[0131] 与空白对照组比较 : \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 ;

[0132] 结论

[0133] 与空白对照组相比,本发明各化合物组的胃酸酸度 pH 值升高或者显著升高 (\*p < 0.05),胃液体积、胃液总酸度、总酸排出量降低或者显著降低 (\*p < 0.05, \*\*p < 0.01),说明本发明化合物对于幽门结扎大鼠的胃酸分泌具有显著的抑制作用。

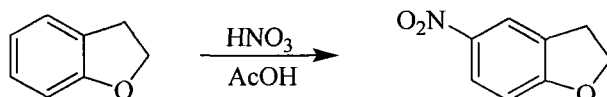
#### 4、具体实施方式

[0134] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。

[0135] 实施例 1 6-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃 [5,6-d] 咪唑 (化合物 1) 的制备

[0136] 步骤 1 5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃的制备

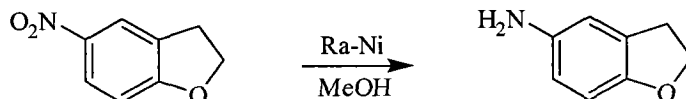
[0137]



[0138] 将 2,3-二氢苯并呋喃 (5g, 41.6mmol) 溶于 35mL 乙酸中,逐滴加入 1/4HNO<sub>3</sub> (0.9mL, 45.4mmol)。反应开始时被加热到 70℃,然后将剩余的 HNO<sub>3</sub> 加入。半小时后将反应冷却,加入到冰水中,然后用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中和。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机层干燥、真空浓缩,柱层析纯化,得产物 (1g, 14.6%)。

[0139] 步骤 2 5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃的制备

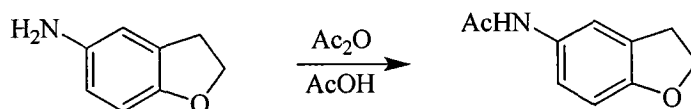
[0140]



[0141] 将步骤 1 所得产物 (1g, 6.1mmol), Raney Ni (0.1g) 和 MeOH (10mL) 在室温和氢气压力为 50PSI 下氢化,直到反应完毕。过滤除去催化剂,滤液经真空浓缩得产物 (800mg, 97.2%)。

[0142] 步骤 3 5-乙酰胺基-2,3-二氢苯并呋喃的制备

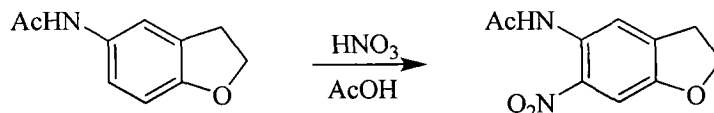
[0143]



[0144] 将步骤 2 所得产物 (5.2g, 38.5mmol) 溶于 AcOH(20mL) 和 Ac<sub>2</sub>O(5mL) 中, 加热到 60°C, 反应 12 小时, 浓缩得粗产物 (6g, 88.0%)。

[0145] 步骤 4 5-乙酰胺基-6-硝基-2,3-二氢苯并呋喃的制备

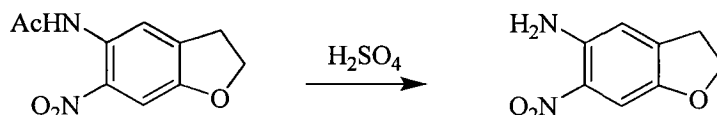
[0146]



[0147] 将步骤 3 所得产物 (6.0g, 33.9mmol) 溶于 AcOH(100mL) 中, 加入 HNO<sub>3</sub>(1.9mL, 47.5mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后加入到冰水中。水层用乙酸乙酯萃取。有机层干燥、浓缩后, 柱层析纯化, 得产物 (7.0g, 93.3%)。

[0148] 步骤 5 5-氨基-6-硝基-2,3-二氢苯并呋喃的制备

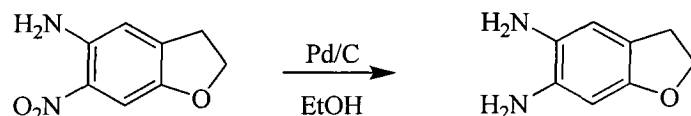
[0149]



[0150] 将步骤 4 所得产物 (7.0g, 31.5mmol) 和 2mol/LH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液 (200mL) 加热回流 6 小时。然后将反应混合物冷却到 0°C, 过滤, 用水洗涤, 真空浓缩干燥, 得产物 (4.0g, 70%)。

[0151] 步骤 6 5,6-二氨基-2,3-二氢苯并呋喃的制备

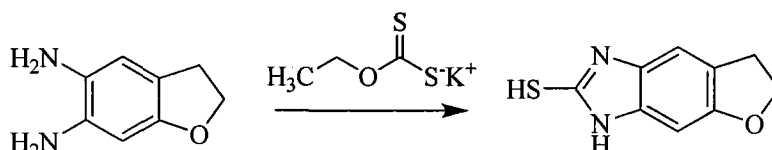
[0152]



[0153] 将步骤 5 所得产物 (2.5g, 13.9mmol) 和 Pd/C(0.5g) 溶于 EtOH(50mL), 在 Parr 氢化装置中, 于室温和氢气压力为 50PSI 下氢化 12 小时。过滤除去催化剂, 产物的乙醇溶液直接用于下步反应。

[0154] 步骤 7 6-巯基-7H-2,3-二氢苯并呋喃 [5,6-d] 咪唑的制备

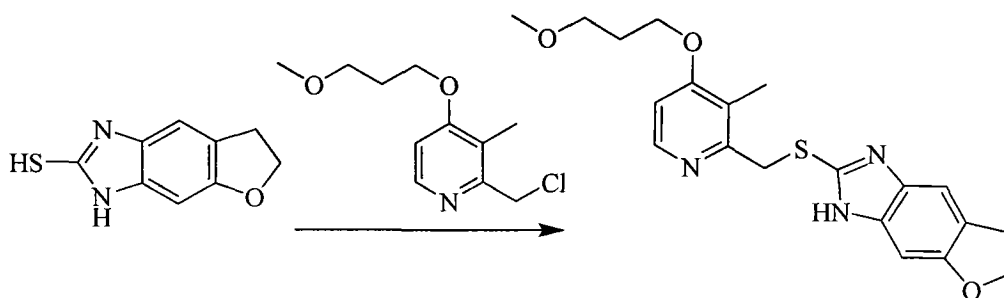
[0155]



[0156] 将步骤 6 所得产物 (2.1g, 13.9mmol) 溶于无水乙醇 (50mL)。加入乙基黄原酸钾 (3.3g, 20.8mmol), 搅拌 5 小时。除去溶剂, 加入水和浓盐酸, 将反应混合物的 pH 调到 3, 用乙酸乙酯萃取。有机层合并后用水和盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩, 得产物 (1.5g, 56%)

[0157] 步骤 86-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基巯基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃 [5,6-d] 咪唑的制备

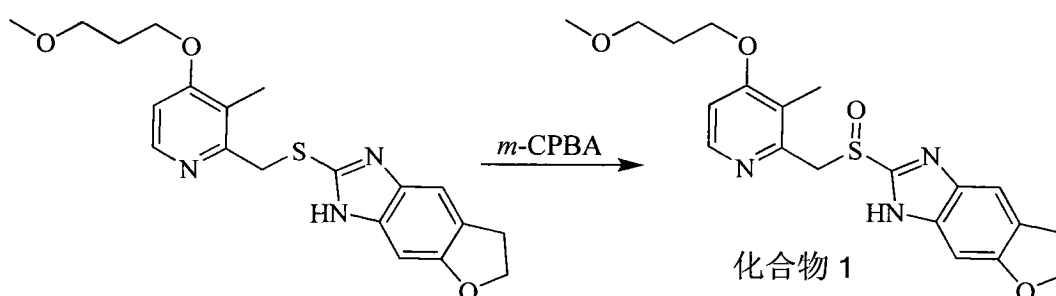
[0158]



[0159] 将步骤7所得产物 (1.5g, 7.8mmol) 和 NaOH (0.78g, 19.5mmol) 溶于丙酮 (10mL) 和水 (10mL) 中, 搅拌, 加入 2-(氯甲基)-4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶 (1.79g, 7.8mmol)。室温下搅拌 2 小时。过滤, 滤饼用丙酮和水 (v : v = 1 : 1) 洗涤, 干燥, 得产物 (1.6g, 53.3%)。

[0160] 步骤9 化合物 1 的制备

[0161]

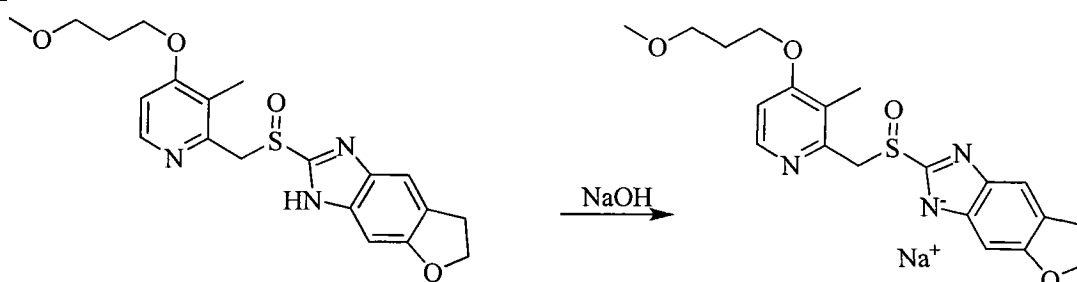


[0162] 将步骤8所得产物 (1.6g, 4.16mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL), 于  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌, 在 1 小时内分三次加入间氯过氧苯甲酸 m-CPBA (0.72g, 4.16mmol)。搅拌 30 分钟。将反应混合物加入到饱和  $\text{NaHCO}_3$  中, 用二氯甲烷萃取, 有机层合并后用盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩, 柱层析纯化, 得产物 (1.6g, 95.8%)。

[0163]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz) :  $\delta$  : 2.03 (2H, m), 2.14 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.25 (2H, t), 3.57 (2H, t), 4.08 (2H, t), 4.61 (2H, t), 4.72 (1H, d), 4.77 (1H, d), 6.73 (2H, m), 7.42 (1H, d), 8.30 (1H, d), 12.22 (1H, s)。

[0164] 步骤10 化合物 1 钠盐的制备

[0165]



[0166] 将步骤9所得产物 (1.6g, 4.0mmol) 加入到 0.1mol/L NaOH 溶液中 (20mL)。室温下搅拌 1h。用二氯甲烷稀释, 饱和盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩, 得产物 (1.08g, 63.5%)。

[0167] 分子式 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$  分子量 : 423.46MS : 402 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[0168]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  : 1.95 (2H, m), 2.11 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.27 (2H, t), 3.46 (2H, t), 4.08 (2H, t), 4.55 (2H, t), 4.63 (1H, d), 4.75 (1H, d), 6.87 (1H, s), 6.91 (1H, d), 7.45 (1H, t), 8.20 (1H, d)。

[0169] 理论值 :C, 56.73% ;H, 5.24% ;N, 9.92% ;S, 7.57% ;

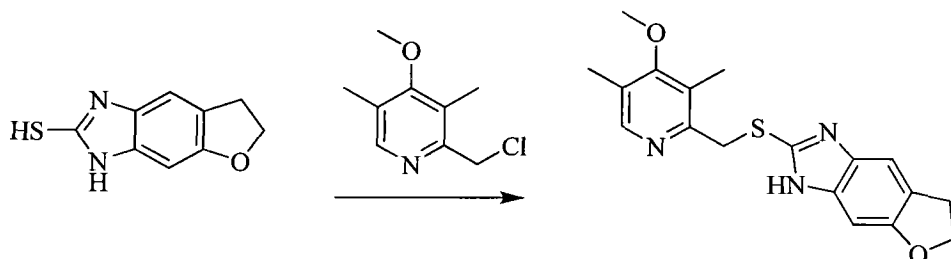
[0170] 实测值 :C, 56.61% ;H, 5.38% ;N, 9.81% ;S, 7.70% ;

[0171] 实施例 26-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃[5,6-d]咪唑(化合物 2)的制备

[0172] 步骤 1~7 参考实施例 1 步骤 1~7。

[0173] 步骤 86-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基硫基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃[5,6-d]咪唑的制备

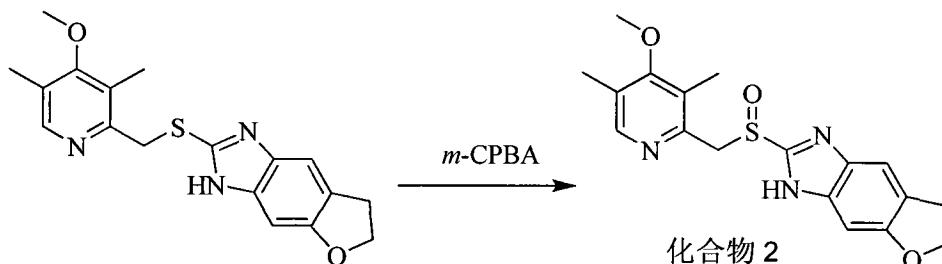
[0174]



[0175] 参照实施例 1 步骤 8, 投 6-巯基-7H-2,3-二氢苯并呋喃[5,6-d]咪唑 (1.5g, 7.8mmol), NaOH(0.78g, 19.5mmol), 丙酮 (10mL), 水 (10mL), 2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶 (1.45g, 7.8mmol), 得产物 (1.51g, 56.7%)。

[0176] 步骤 9 化合物 2 的制备

[0177]

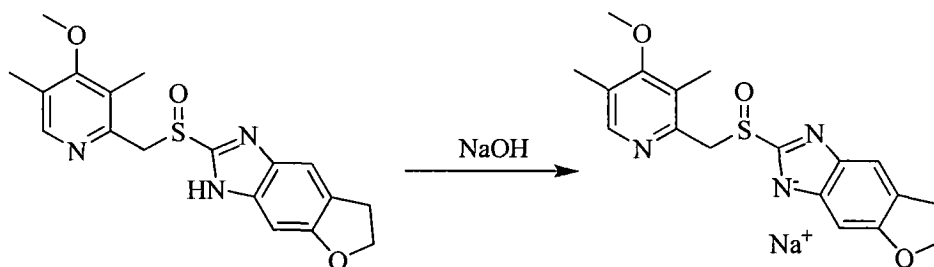


[0178] 参照实施例 1 步骤 9, 投 6-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基硫基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃[5,6-d]咪唑 (1.42g, 4.16mmol), 二氯甲烷 (20mL), m-CPBA(0.72g, 4.16mmol), 得产物 (1.38g, 92.9%)。

[0179]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 600MHz) :  $\delta$  2.21 (6H, s), 3.18 (2H, t), 3.69 (3H, s), 4.34 (1H, d), 4.43 (2H, t), 4.70 (1H, d), 6.75 (1H, s), 7.27 (1H, s), 8.22 (1H, s), 12.20 (1H, b).

[0180] 步骤 10 化合物 2 钠盐的制备

[0181]



[0182] 参照实施例 1 步骤 10, 投 6-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃[5,6-d]咪唑 (1.43g, 4.0mmol), 0.1mol/L NaOH 溶液 (20mL),

得产物 (1.0g, 66.4%)。

[0183] 分子式 : $C_{18}H_{18}N_3NaO_3S$  分子量 :379.41MS :358 ( $M+H^+$ )

[0184] 理论值 :C, 56.98% ;H, 4.78% ;N, 11.08% ;S, 8.45% ;

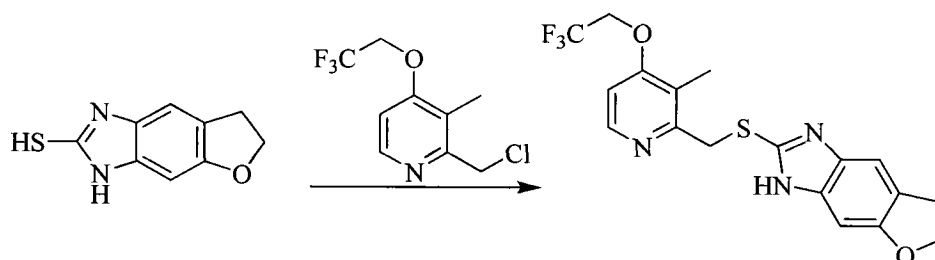
[0185] 实测值 :C, 56.81% ;H, 4.95% ;N, 10.92% ;S, 8.51% ;

[0186] 实施例 36-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃[5,6-d]咪唑(化合物 3)的制备

[0187] 步骤 1~7 参考实施例 1 步骤 1~7。

[0188] 步骤 8-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基硫基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃[5,6-d]咪唑的制备

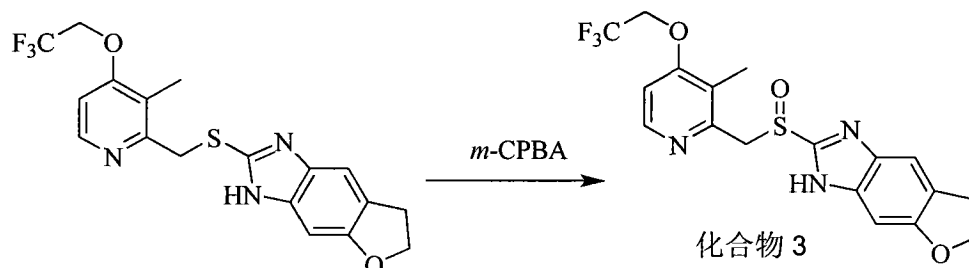
[0189]



[0190] 参照实施例 1 步骤 8, 投 6-巯基-2,3-二氢-7H-苯并呋喃[5,6-d]咪唑 (1.5g, 7.8mmol), NaOH (0.78g, 19.5mmol), 丙酮 (10mL), 水 (10mL), 2-(氯甲基)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (1.87g, 7.8mmol), 得产物 (1.63g, 52.8%)。

[0191] 步骤 9 化合物 3 的制备

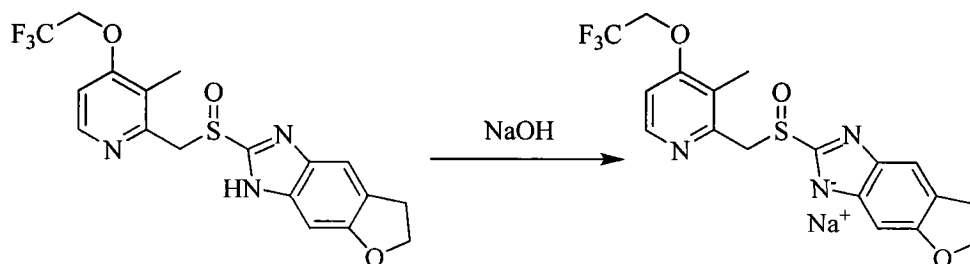
[0192]



[0193] 参照实施例 1 步骤 9, 投 6-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基硫基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃[5,6-d]咪唑 (1.64g, 4.16mmol), 二氯甲烷 (20mL), m-CPBA (0.72g, 4.16mmol), 得产物 (1.55g, 90.7%)。

[0194] 步骤 10 化合物 3 钠盐的制备

[0195]



[0196] 参照实施例 1 步骤 10, 投 6-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并呋喃[5,6-d]咪唑 (1.65g, 4.0mmol), 0.1mol/LNaOH 溶

液 (20mL), 得产物 (1.1g, 62.8%)。

[0197] 分子式 : $C_{18}H_{15}F_3N_3NaO_3S$  分子量 :433.38MS :412(M+H<sup>+</sup>)

[0198] 理论值 :C, 49.89% ;H, 3.49% ;N, 9.70% ;S, 7.40%

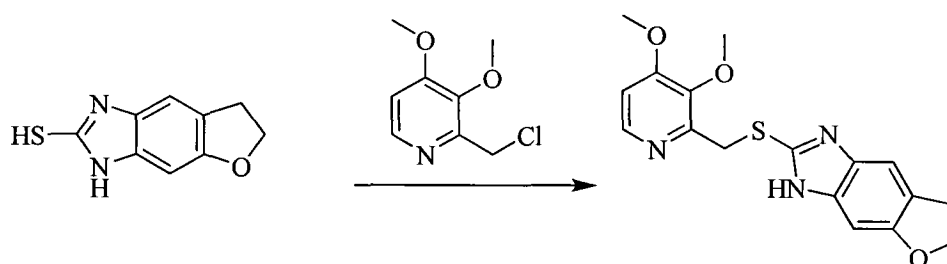
[0199] 实测值 :C, 49.80% ;H, 3.62% ;N, 9.55% ;S, 7.51%

[0200] 实施例 46-[ (3,4-二甲氧基吡啶-2-基) 甲基亚磺酰基 ]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑 [5,6-d] 咪唑 (化合物 4) 的制备

[0201] 步骤 1~7 参考实施例 1 步骤 1~7。

[0202] 步骤 86-[ (3,4-二甲氧基吡啶-2-基) 甲基硫基 ]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑 [5,6-d] 咪唑的制备

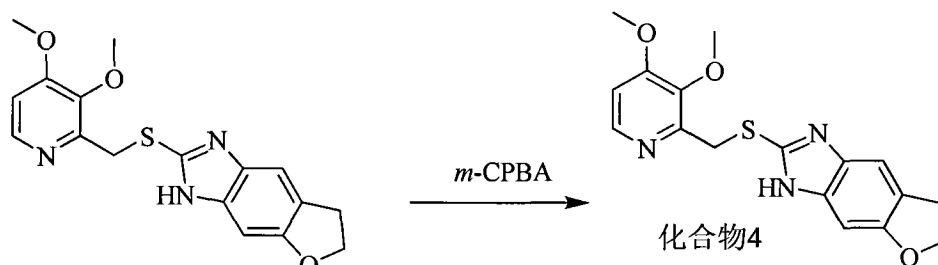
[0203]



[0204] 参照实施例 1 步骤 8, 投 6-巯基-7H-2,3-二氢苯并咪唑 [5,6-d] 咪唑 (1.5g, 7.8mmol), NaOH (0.78g, 19.5mmol), 丙酮 (10mL), 水 (10mL), 2-氯甲基-3,4-二甲氧基吡啶 (1.46g, 7.8mmol), 得产物 (1.61g, 60.2%)。

[0205] 步骤 9 化合物 4 的制备

[0206]

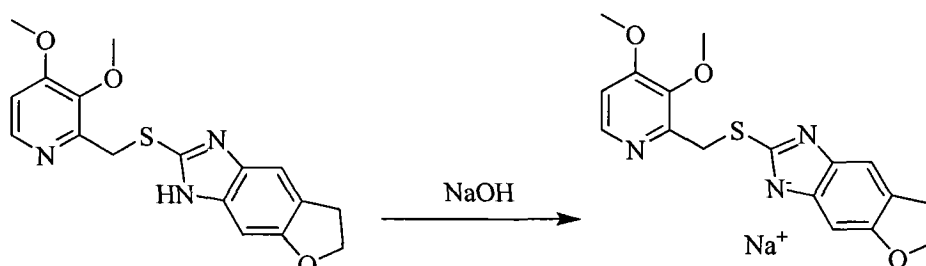


[0207] 参照实施例 1 步骤 9, 投 6-[(3,4-二甲氧基吡啶-2-基) 甲基硫基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑 [5,6-d] 咪唑 (1.43g, 4.16mmol), 二氯甲烷 (20mL), m-CPBA (0.72g, 4.16mmol), 得产物 (1.43g, 95.4%)。

[0208] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz) : δ 3.32 (2H, t), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.64 (3H, m), 4.85 (1H, d), 6.84 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.24 (1H, d), 11.60 (1H, b).

[0209] 步骤 10 化合物 4 钠盐的制备

[0210]



[0211] 参照实施例 1 步骤 10, 投 6-[(3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基亚磺酰基]-2,3-二氢-7H-苯并咪唑 [5,6-d] 咪唑 (1.44g, 4.0mmol), 0.1mol/LNaOH 溶液 (20mL), 得产物 (0.98g, 68.7%)。

[0212] 分子式:  $C_{17}H_{16}N_3NaO_4S$  分子量: 381.38MS : 360 ( $M+H^+$ )

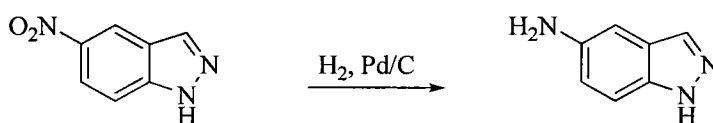
[0213] 理论值: C, 53.54%; H, 4.23%; N, 11.02%; S, 8.41%;

[0214] 实测值: C, 52.32%; H, 4.36%; N, 10.91%; S, 8.50%;

[0215] 实施例 52-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H,6H-咪唑并[4,5-e]吡唑 (化合物 5) 的制备

[0216] 步骤 15-氨基吡唑的制备

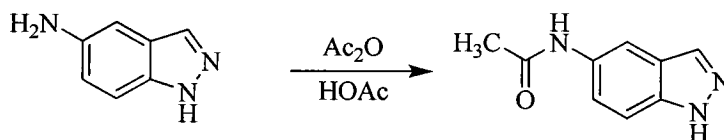
[0217]



[0218] 参照实施例 1 步骤 6, 投 5-硝基吡唑 (5.0g, 30.7mmol), Pd/C(1.2g), 得产物 (2.6g, 62.6%)。

[0219] 步骤 25-乙酰胺基吡唑的制备

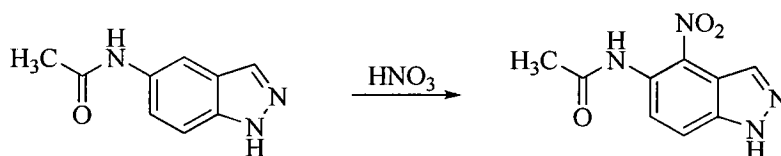
[0220]



[0221] 参照实施例 1 步骤 3, 投 5-氨基吡唑 (5g, 37.6mmol), AcOH(20mL) 和 Ac<sub>2</sub>O(5mL), 浓缩得粗产物直接用于下步反应。

[0222] 步骤 34-硝基-5-乙酰胺基吡唑的制备

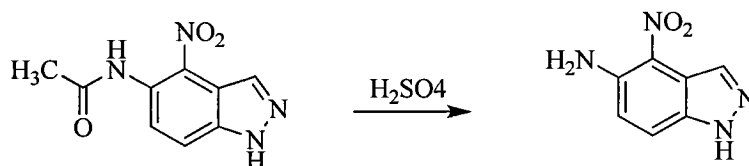
[0223]



[0224] 参照实施例 1 步骤 4, 投 5-乙酰胺基吡唑 (6g, 34.2mmol), HNO<sub>3</sub>(2.0mL, 48mmol), 得产物 (6.9g, 91.7%)。

[0225] 步骤 44-硝基-5-氨基吡唑的制备

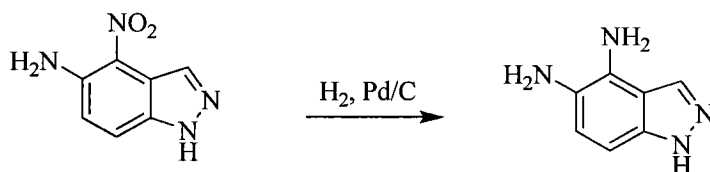
[0226]



[0227] 参照实施例 1 步骤 5, 投 4-硝基-5-乙酰胺基吡唑 (6.9g, 31.5mmol), 2mol/LH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液 (200mL), 得产物 (4.0g, 73.6%)。

[0228] 步骤 54, 5-二氨基吡唑的制备

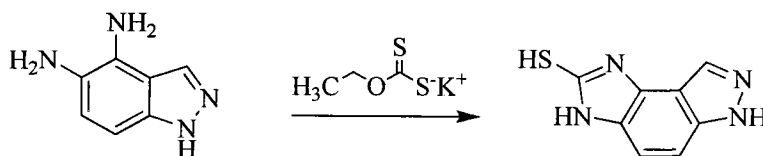
[0229]



[0230] 参照实施例 1 步骤 6, 投 4-硝基-5-氨基咪唑 [4,5-e] 吡啶 (2.5g, 14.0mmol), Pd/C(0.25g), 得产物 (1.4g, 65.5%)。

[0231] 步骤 6 2-巯基-1H,6H-咪唑 [4,5-e] 吡啶的制备

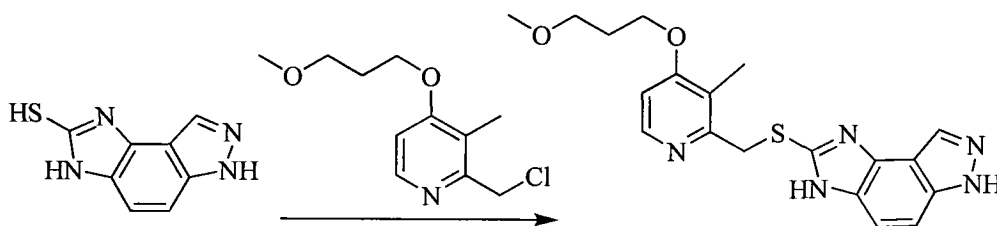
[0232]



[0233] 参照实施例 1 步骤 7, 投 4,5-二氨基咪唑 [4,5-e] 吡啶 (2.0g, 13.5mmol), 乙基黄原酸钾 (3.2g, 20.2mmol), 得产物 (1.5g, 59.2%)。

[0234] 步骤 7 2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基巯基]-1H,6H-咪唑并 [4,5-e] 吡啶的制备

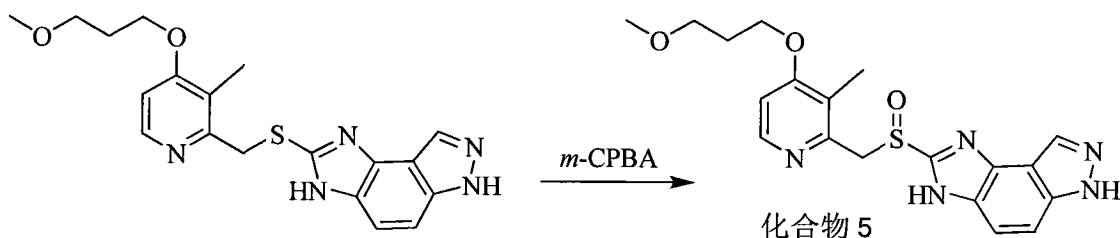
[0235]



[0236] 参照实施例 1 步骤 8, 投 2-巯基-1H,6H-咪唑 [4,5-e] 吡啶 (1.5g, 7.9mmol), NaOH(0.78g, 19.5mmol), 2-(氯甲基)-4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶 (1.8g, 7.9mmol), 得产物 (1.8g, 59.4%)。

[0237] 步骤 8 化合物 5 的制备

[0238]



[0239] 参照实施例 1 步骤 9, 投 2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基巯基]-1H,6H-咪唑并 [4,5-e] 吡啶 (1.8g, 4.7mmol), m-CPBA(0.81g, 4.7mmol), 得产物 (1.7g, 92.8%)。

[0240] 分子式 :C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 分子量 :399.47MS :400(M+H<sup>+</sup>)

[0241] 理论值 :C, 57.13% ;H, 5.30% ;N, 17.53% ;S, 8.03% ;

[0242] 实测值 :C, 57.08% ;H, 5.39% ;N, 17.44% ;S, 8.08% ;

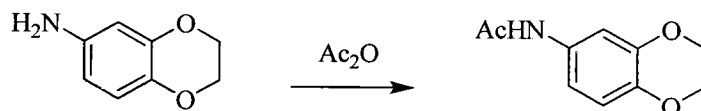
[0243] <sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>, 300MHz) : δ :2.05(2H, m), 2.22(3H, s), 3.35(3H, s), 3.50(2H, t), 4.05(2H, t), 4.85(2H, dd), 6.69(1H, d), 7.86(1H, d), 7.52(1H, d), 8.33(1H, d), 8.72(1H,

s), 12.89 (1H, br, s), 13.29 (1H, br. s).

[0244] 实施例 67-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-6H-2,3-二氢[1,4]二氧六环并[2,3-f]苯并[d]咪唑(化合物 6)的制备

[0245] 步骤 16-乙酰胺基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷的制备

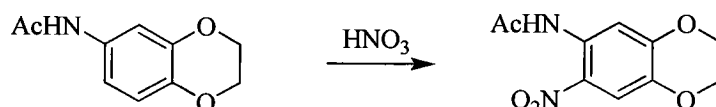
[0246]



[0247] 将 6-氨基-2,3-二氢苯并[d][1,4]二恶烷(9g, 60mmol)和乙酸酐(150mL)室温搅拌 3 小时。加入冰中,用二氯甲烷(300mL)萃取。有机层干燥,过滤,真空浓缩,得产物(10.6g, 91%)。

[0248] 步骤 26-乙酰胺基-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷的制备

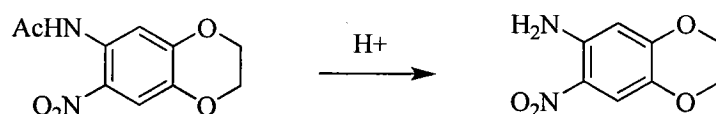
[0249]



[0250] 在 0℃下,将步骤 1 所得产物(12.5g, 65mmol)溶于乙酸(100mL),逐滴加入浓 HNO<sub>3</sub>(100mL),室温下搅拌 3 小时。将反应混合物加入到冰水中,加 NaOH 溶液调 pH 至 8-9,用二氯甲烷萃取。有机层干燥,过滤,真空浓缩,得产物(13g, 84%)。

[0251] 步骤 36-氨基-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷的制备

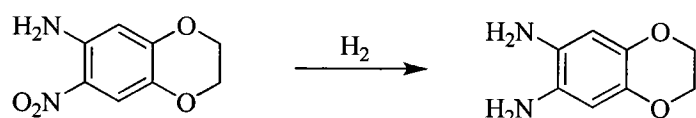
[0252]



[0253] 向步骤 2 所得产物(13g, 55mmol)中加入 2mol/LH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液(500mL)。搅拌回流 6 小时。除去热源,将反应混合物冷却至 0℃。过滤,用水洗涤,干燥,真空浓缩,得产物(8.4g, 79%)。

[0254] 步骤 46,7-二氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷的制备

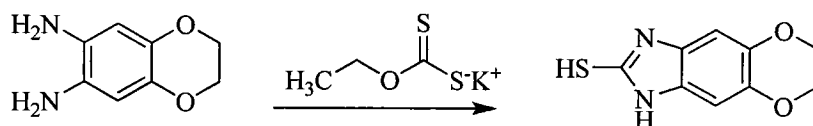
[0255]



[0256] 将步骤 3 所得产物(8.2g, 42mmol)溶于无水甲醇(300mL)中,在氢气压下加入 10% Pd/C(0.8g),反应 18 小时。过滤除去催化剂,将滤液减压浓缩。用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,干燥,真空浓缩,得产物(5g, 72%)。

[0257] 步骤 57-巯基-6H-2,3-二氢[1,4]二恶烷[2,3-f]苯并[d]咪唑

[0258]

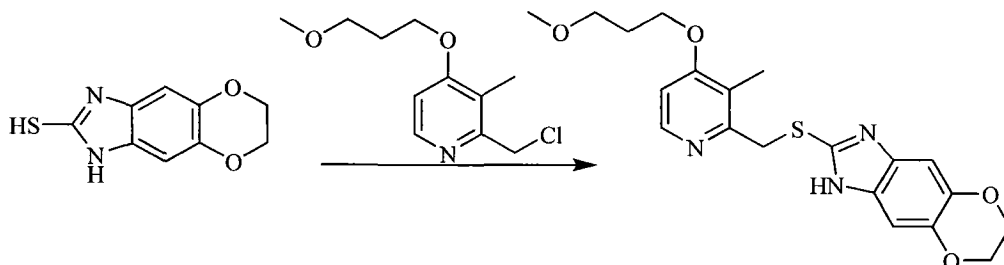


[0259] 将步骤 4 所得产物(5g, 30mmol)溶于无水甲醇(300mL)中。加入乙基黄原酸钾(7.1g, 45mmol),搅拌 5 小时。除去溶剂,加入水和浓盐酸,将反应混合物的 pH 调到 3,用乙

酸乙酯萃取。有机层合并后用水和盐水洗涤,干燥,真空浓缩,得产物(4.3g,69%)。

[0260] 步骤67-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基硫基]-6H-2,3-二氢[1,4]二恶烷并[2,3-f]苯并[d]咪唑的制备

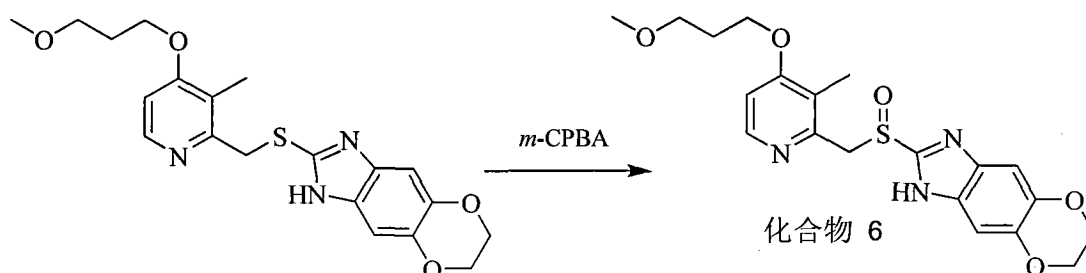
[0261]



[0262] 将步骤5所得产物(4.3g,20.7mmol)和NaOH(2.1g,51.8mmol)溶于丙酮(20mL)和水(20mL)中,搅拌,在15-20℃下逐滴加入2-(氯甲基)-4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶(5.5g,20.7mmol)和水(20mL)的溶液。在25-30℃下过滤,滤饼用丙酮和水(v:v=1:1)洗涤,干燥,得产物(5g,60%)。

[0263] 步骤7化合物6的制备

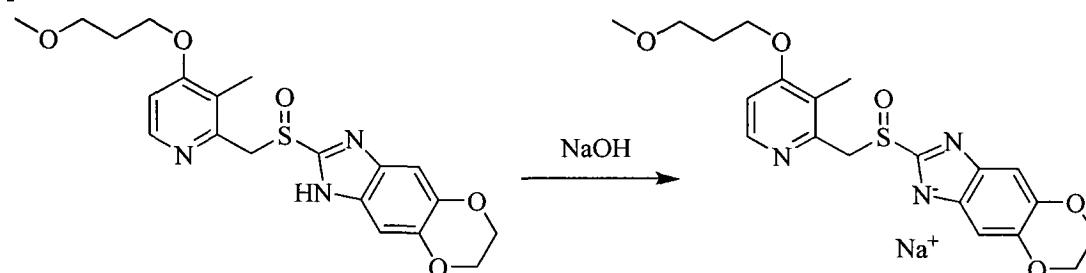
[0264]



[0265] 将步骤6所得产物(3g,7.5mmol)溶于二氯甲烷(200mL),搅拌,于-50℃下在1.5小时内分三次加入间氯过氧苯甲酸 m-CPBA(1.2g,7.5mmol)。将反应混合物加入到饱和NaHCO<sub>3</sub>中,用二氯甲烷萃取,有机层合并后用盐水洗涤,干燥,真空浓缩,柱层析纯化,得产物(2.8g,89%)。

[0266] 步骤8化合物6钠盐的制备

[0267]



[0268] 将步骤7所得产物(13g,55mmol)加入到0.1mol/LNaOH溶液中(20mL)。室温下搅拌1小时。用二氯甲烷稀释,饱和盐水洗涤,干燥,真空浓缩,制备HPLC纯化,得产物(0.5g,39%)。

[0269] 分子式:C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>S 分子量:439.46MS:418(M+H<sup>+</sup>)

[0270] 理论值:C,54.66%;H,5.05%;N,9.56%;S,7.30%;

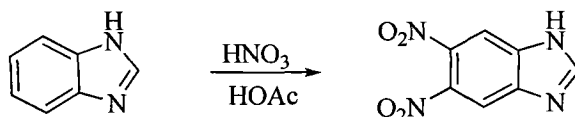
[0271] 实测值 :C, 54.53% ;H, 5.13% ;N, 9.42% ;S, 7.38% ;

[0272]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  : 2.08 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.55 (2H, t), 4.10 (2H, t), 4.30 (4H, t), 4.66 (1H, d), 4.78 (1H, d), 6.74 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.13 (1H, s), 8.31 (1H, d).

[0273] 实施例 72-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H, 5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑(化合物 7)的制备

[0274] 步骤 15, 6-二硝基-1H-苯并[d]咪唑的制备

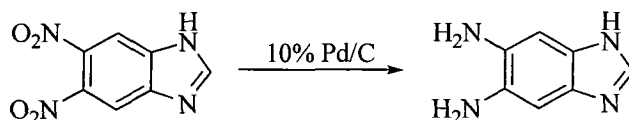
[0275]



[0276] 将苯并咪唑 (5g, 42.3mmol) 溶于 35mL 乙酸中, 逐滴加入 1/4 浓  $\text{HNO}_3$  (0.9mL, 45.4mmol)。反应开始时被加热到  $70^\circ\text{C}$ , 然后将剩余的  $\text{HNO}_3$  加入。半小时后将反应冷却, 加入到冰水中, 用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  中和。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机层干燥、真空浓缩, 柱层析纯化, 得产物 (1.4g, 15.7%)。

[0277] 步骤 25, 6-二氨基-1H-苯并[d]咪唑的制备

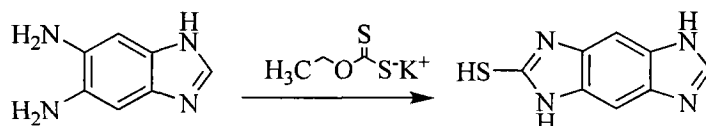
[0278]



[0279] 将步骤 1 所得产物 (2.5g, 12mmol) 和 Pd/C (0.5g) 溶于 EtOH (50mL), 在 Parr 氢化装置中, 于室温和氢气压下反应, 直到反应完毕。过滤除去催化剂, 将滤液减压浓缩。用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 干燥, 真空浓缩, 得产物 (1.2g, 66.7%)。

[0280] 步骤 32- 巯基-1H, 5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑的制备

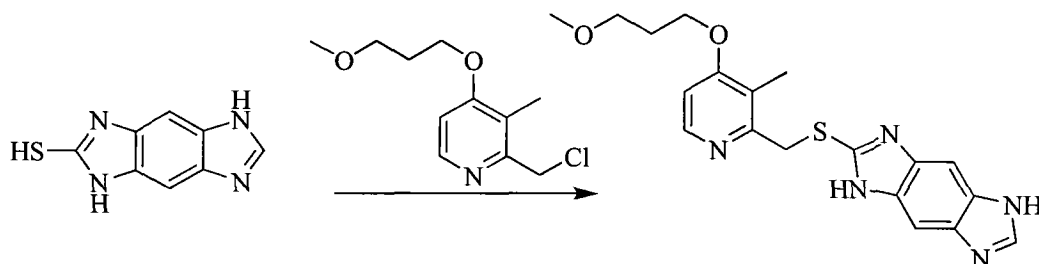
[0281]



[0282] 将步骤 2 所得产物 (2g, 13.4mmol) 溶于无水乙醇 (50mL)。加入乙基黄原酸钾 (3.2g, 20mmol), 搅拌 5 小时。除去溶剂, 加入水和浓盐酸, 将反应混合物的 pH 调到 3, 用乙酸乙酯萃取。有机层合并后用水和盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩, 得产物 (1.4g, 53.4%)。

[0283] 步骤 42-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基硫基]-1H, 5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑的制备

[0284]

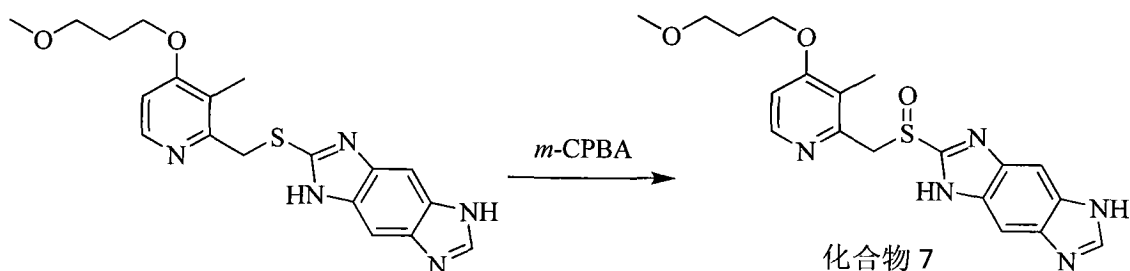


[0285] 将步骤 3 所得产物 (1.3g, 6.8mmol) 和 NaOH (0.68g, 17mmol) 溶于丙酮 (10mL) 和水

(10mL) 中, 搅拌, 加入 2-(氯甲基)-4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶 (1.6g, 6.8mmol)。室温下搅拌。过滤, 滤饼用丙酮和水 (v : v = 1 : 1) 洗涤, 干燥, 得产物 (1.4g, 51.9%)。

[0286] 步骤 5 化合物 7 的制备

[0287]



[0288] 将步骤 4 所得产物 (1.4g, 3.65mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL), 于  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌, 在 1 小时内分三次加入间氯过氧苯甲酸 *m*-CPBA (0.63g, 3.65mmol)。将反应混合物加入到饱和  $\text{NaHCO}_3$  中, 用二氯甲烷萃取, 有机层合并后用盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩, 柱层析纯化, 得产物 (1.3g, 90.6%)。

[0289] 分子式:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  分子量: 399.47MS: 400 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[0290] 理论值: C, 57.13%; H, 5.30%; N, 17.53%; S, 8.03%;

[0291] 实测值: C, 57.04%; H, 5.38%; N, 17.47%; S, 8.08%;

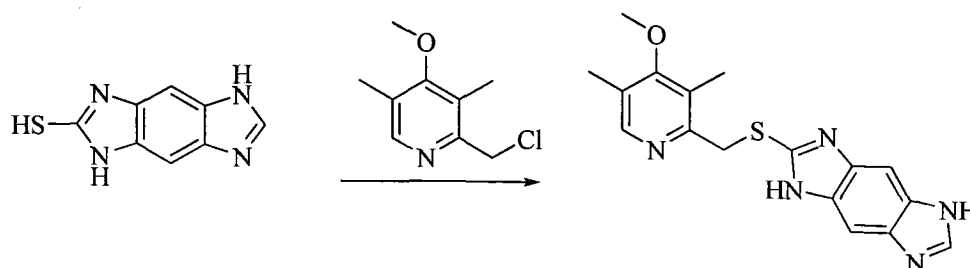
[0292]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz):  $\delta$ : 1.98 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.48 (2H, t), 4.10 (2H, t), 4.53 (1H, d), 4.80 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.65 (2H, s), 8.08 (1H, s), 8.28 (1H, d), 12.9 (1H, s), 13.2 (1H, s).

[0293] 实施例 82-[ (3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基亚磺酰基 ]-1H,5H-咪唑并 [5,4-f] 苯并 [d] 咪唑 (化合物 8) 的制备

[0294] 步骤 1 ~ 3 参考实施例 7 步骤 1 ~ 3。

[0295] 步骤 42-[ (3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基硫基 ]-1H,5H-咪唑并 [5,4-f] 苯并 [d] 咪唑的制备

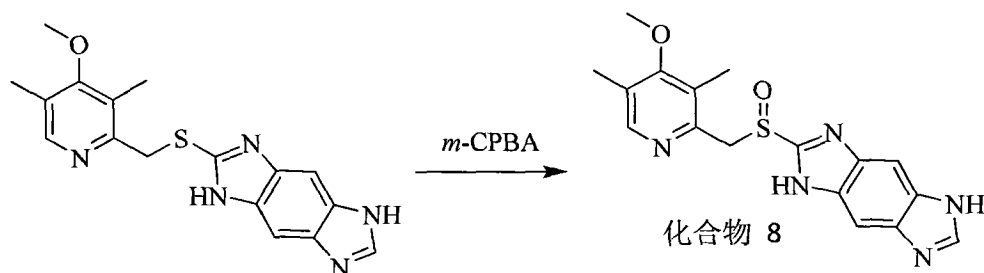
[0296]



[0297] 参考实施例 7 步骤 4, 投 2-巯基-1H,5H-咪唑并 [5,4-f] 苯并 [d] 咪唑 (1.3g, 6.8mmol),  $\text{NaOH}$  (0.68g, 17mmol), 2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶 (1.3g, 6.8mmol), 得产物 (1.5g, 56.7%)。

[0298] 步骤 5 化合物 8 的制备

[0299]



[0300] 参考实施例 7 步骤 5, 投 2-[(3,5-二甲基-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基硫基]-1H,5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑 (1.2g, 3.65mmol), m-CPBA(0.63g, 3.65mmol), 得产物 (1.2g, 89.4%)。

[0301] 分子式:  $C_{17}H_{17}N_5O_2S$  分子量: 355.41MS: 356(M+H<sup>+</sup>)

[0302] 理论值: C, 57.45%; H, 4.82%; N, 19.70%; S, 9.02%;

[0303] 实测值: C, 57.39%; H, 4.91%; N, 19.62%; S, 9.13%;

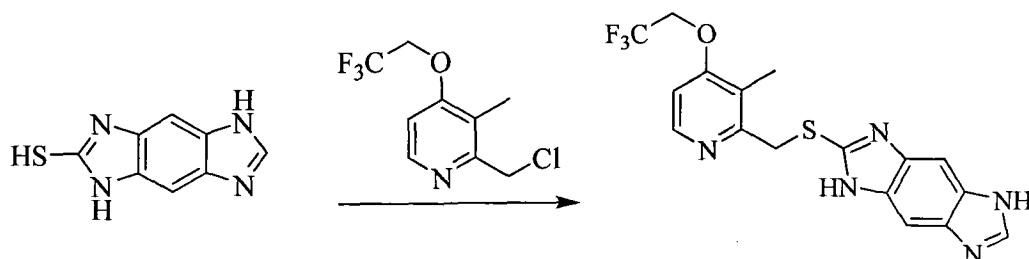
[0304] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz):  $\delta$ : 2.15(3H, s), 2.18(3H, s), 3.66(3H, s), 4.75(2H, dd), 7.58-7.89(2H, m), 8.10(1H, s), 8.29(1H, s), 12.40(1H, s), 13.30(1H, br. s).

[0305] 实施例 92-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H,5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑 (化合物 9) 的制备

[0306] 步骤 1 ~ 3 参考实施例 7 步骤 1 ~ 3。

[0307] 步骤 4-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基硫基]-1H,5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑的制备

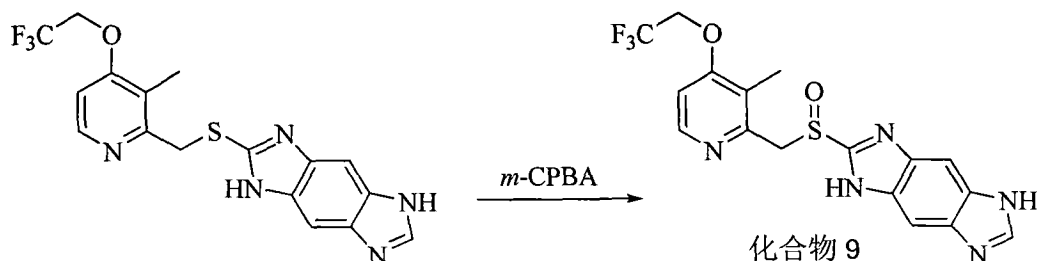
[0308]



[0309] 参考实施例 7 步骤 4, 投 2-巯基-1H,5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑 (1.3g, 6.8mmol), NaOH(0.68g, 17mmol), 2-(氯甲基)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (1.6g, 6.8mmol), 得产物 (1.5g, 54.9%)。

[0310] 步骤 5 化合物 9 的制备

[0311]



[0312] 参考实施例 7 步骤 5, 投 2-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基硫基]-1H,5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑 (1.4g, 3.65mmol), m-CPBA(0.63g, 3.65mmol), 得产物 (1.3g, 88.6%)。

[0313] 分子式 : $C_{17}H_{14}F_3N_5O_2S$  分子量 :409.39MS :410(M+H<sup>+</sup>)

[0314] 理论值 :C,49.88% ;H,3.45% ;N,17.71% ;S,7.83% ;

[0315] 实测值 :C,49.74% ;H,3.53% ;N,17.66% ;S,7.88% ;

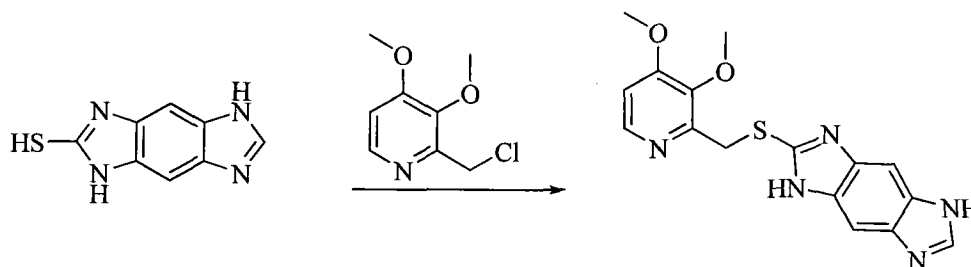
[0316] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz) : δ :2.16(3H, s),4.80(2H, dd),4.91(2H, t),7.05(1H, d),7.60-7.79(2H, m),8.25(1H, d),8.26(1H, s),12.3(1H, d),13.3(1H, m).

[0317] 实施例 102-[(3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基亚磺酰基]-1H,5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑(化合物 10)的制备

[0318] 步骤 1~3 参考实施例 7 步骤 1~3。

[0319] 步骤 4-[(3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基硫基]-1H,5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑的制备

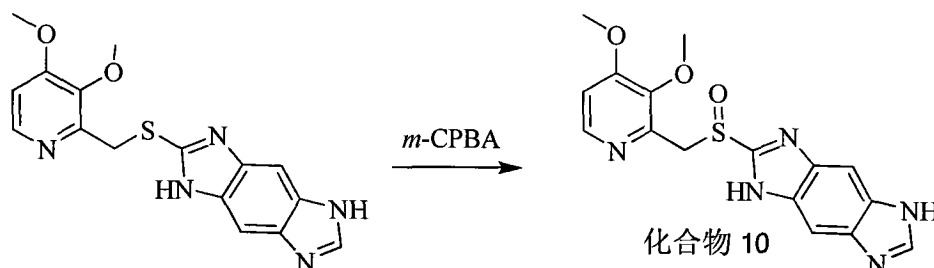
[0320]



[0321] 参考实施例 7 步骤 4,投 2-巯基-1H,5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑(1.3g,6.8mmol),NaOH(0.68g,17mmol),2-氯甲基-3,4-二甲氧基吡啶(1.3g,6.8mmol),得产物(1.5g,64.7%)。

[0322] 步骤 5 化合物 10 的制备

[0323]



[0324] 参考实施例 7 步骤 5,投 2-(3,4-二甲氧基吡啶-2-基)甲基硫基-1H,5H-咪唑并[5,4-f]苯并[d]咪唑(1.2g,3.65mmol),m-CPBA(0.63g,3.65mmol),得产物(1.2g,94.6%)。

[0325] 分子式 : $C_{16}H_{15}N_5O_3S$  分子量 :357.39MS :358(M+H<sup>+</sup>)

[0326] 理论值 :C,53.77% ;H,4.23% ;N,19.60% ;S,8.97% ;

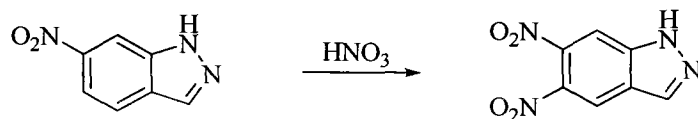
[0327] 实测值 :C,53.62% ;H,4.30% ;N,19.51% ;S,8.90% ;

[0328] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz) : δ :3.75(3H, s),3.88(3H, s),4.66(2H, dd),7.09(1H, s),7.72(1H, s),7.66(1H, s),8.14(1H, s),8.25(1H, s),12.32(1H, s),13.34(1H, b r. s).

[0329] 实施例 116-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H,5H-咪唑并[4,5-f]咪唑(化合物 11)的制备

[0330] 步骤 15,6-二硝基咪唑的制备

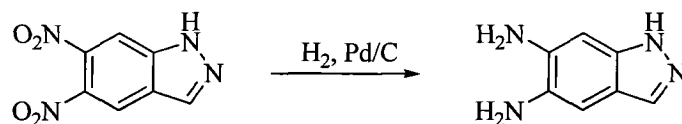
[0331]



[0332] 参照实施例 7 步骤 1, 投 6-硝基咪唑 (5g, 30.7mmol), 35mL 乙酸, 浓  $\text{HNO}_3$  (3.6mL, 181.6mmol), 得产物 (1.8g, 28.6%)。

[0333] 步骤 25, 6-二氨基咪唑的制备

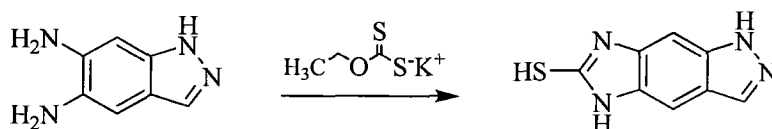
[0334]



[0335] 参照实施例 7 步骤 2, 投 5,6-二硝基咪唑 (5.0g, 24.0mmol), 10% Pd/C (1g), 得产物 (2.4g, 66.7%)。

[0336] 步骤 36- 巯基-1H,5H-咪唑并[4,5-f]咪唑的制备

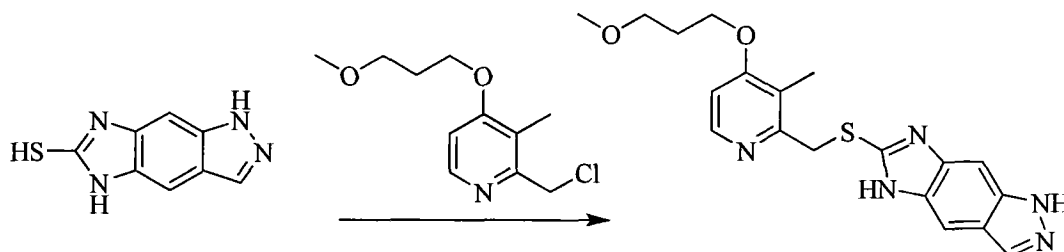
[0337]



[0338] 参照实施例 7 步骤 3, 投 5,6-二氨基咪唑 (2.4g, 16.2mmol), 乙基黄原酸钾 (4.0g, 25mmol), 得产物 (1.9g, 62.8%)。

[0339] 步骤 46-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基巯基]-1H,5H-咪唑并[4,5-f]咪唑的制备

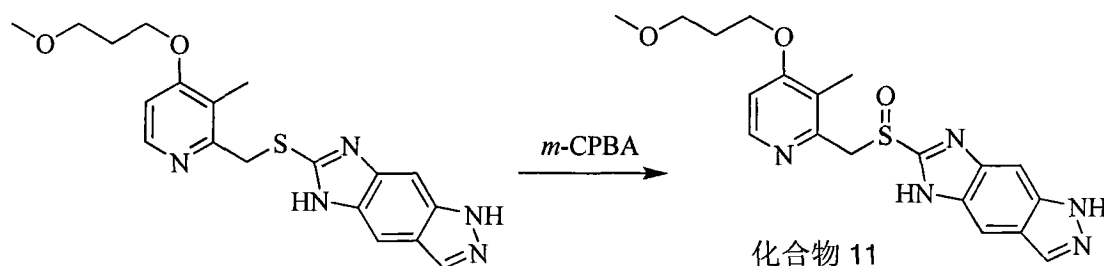
[0340]



[0341] 参照实施例 7 步骤 4, 投 6-巯基-1H,5H-咪唑并[4,5-f]咪唑 (1.3g, 6.8mmol), NaOH (0.68g, 17mmol), 2-(氯甲基)-4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶 (1.6g, 6.8mmol), 得产物 (1.5g, 57.5%)。

[0342] 步骤 5 化合物 11 的制备

[0343]



[0344] 参照实施例 7 步骤 5, 投 6-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基巯基-1H,5H-咪唑并[4,5-f]咪唑 (1.5g, 3.9mmol), m-CPBA (0.63g, 3.9mmol), 得产物 (1.4g,

92.5%)。

[0345] 分子式 : $C_{19}H_{21}N_5O_3S$  分子量 :399.47MS :400(M+H<sup>+</sup>)

[0346] 理论值 :C, 57.13% ;H, 5.30% ;N, 17.53% ;S, 8.03% ;

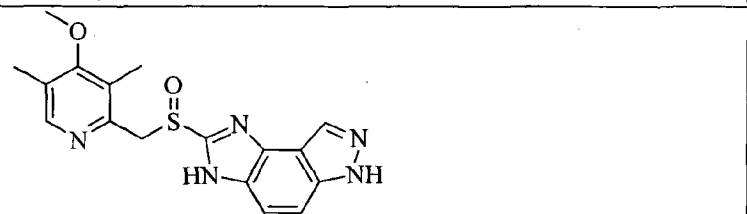
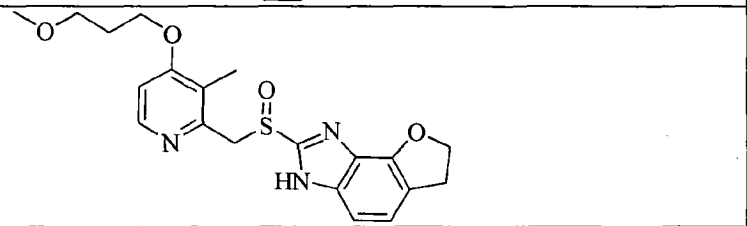
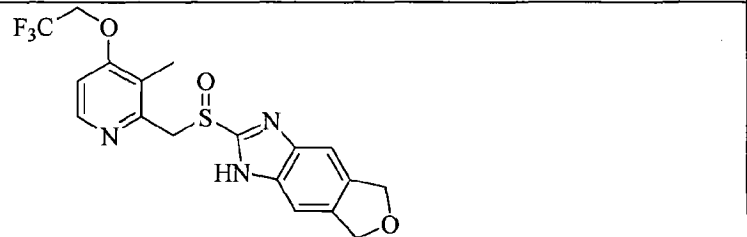
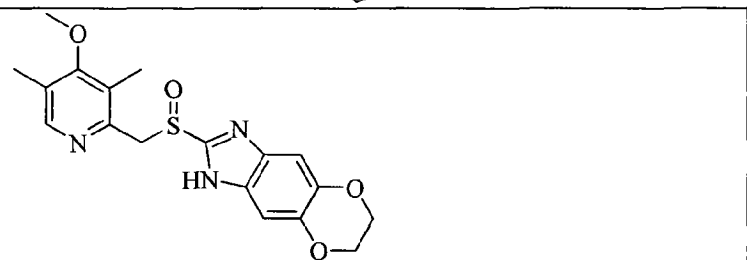
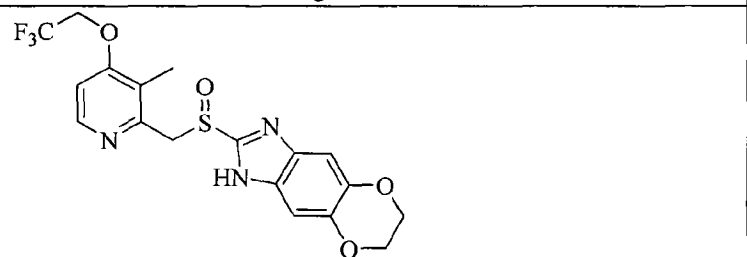
[0347] 实测值 :C, 57.01% ;H, 5.39% ;N, 17.47% ;S, 8.11% ;

[0348] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ :1.98(2H, m), 2.17(3H, s), 3.25(3H, s), 3.49(2H, t), 4.09(2H, t), 4.71(1H, d), 4.80(1H, d), 6.93(1H, d), 7.52(1H, s), 8.07(1H, s), 8.18(1H, s), 8.28(1H, d), 12.83(1H, s); 13.28(1H, s).

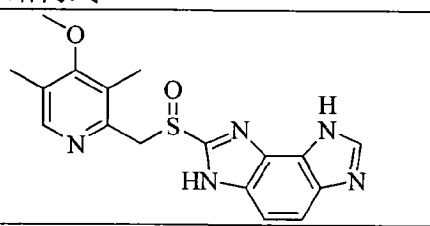
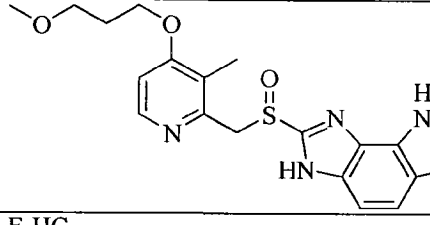
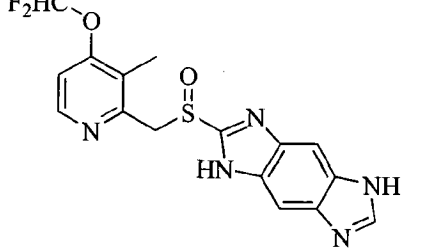
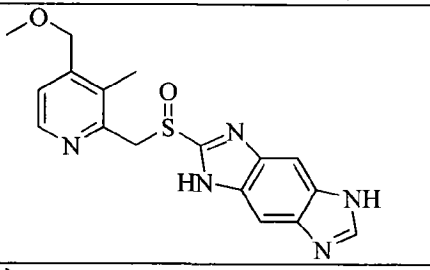
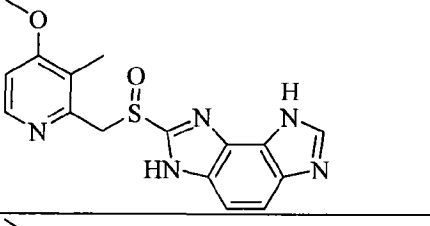
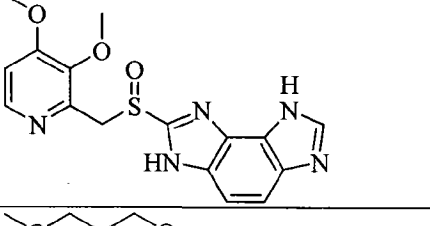
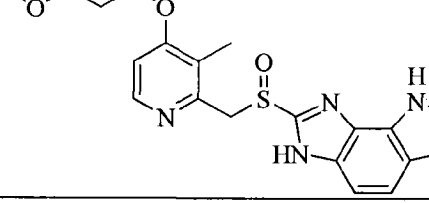
[0349] 通过上述方法,还制备了如下化合物:

[0350] 表 3 本发明部分化合物

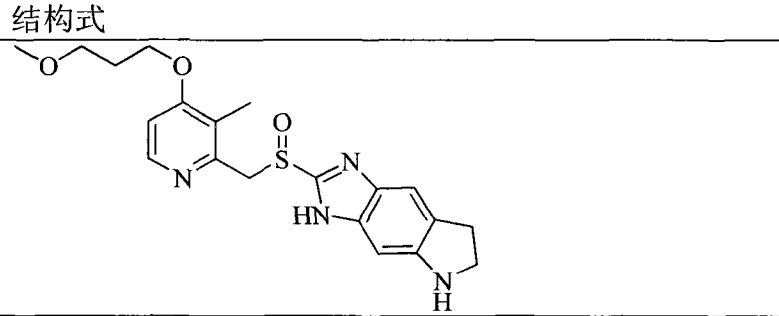
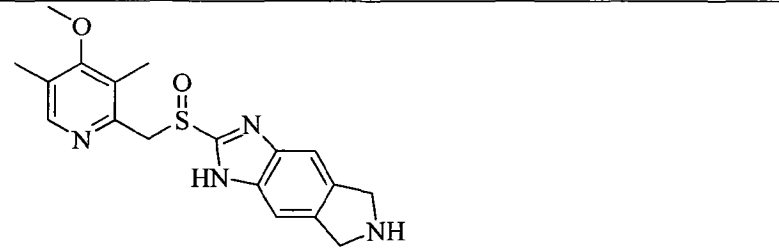
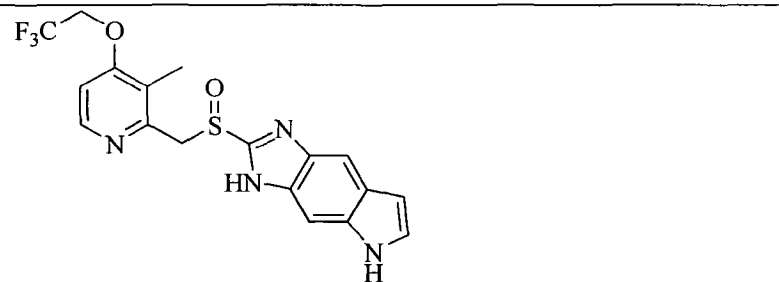
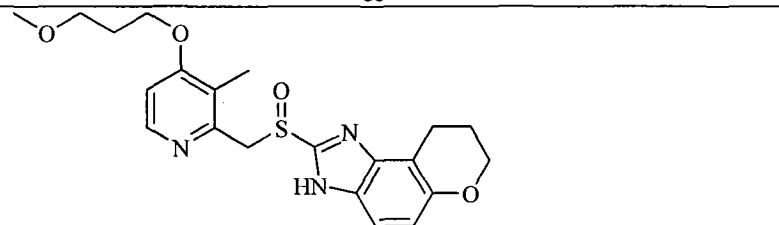
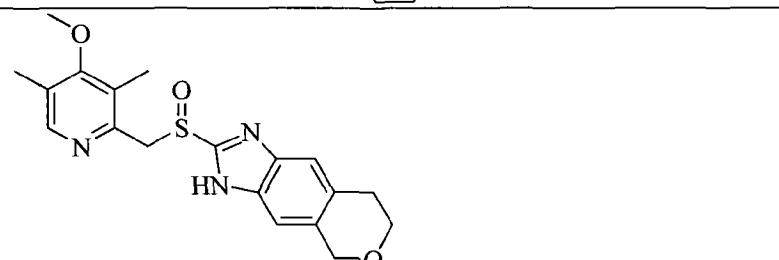
[0351]

编号	结构式	MS
12		356(M+H <sup>+</sup> )
13		402(M+H <sup>+</sup> )
14		412(M+H <sup>+</sup> )
15		374(M+H <sup>+</sup> )
16		428(M+H <sup>+</sup> )

[0352]

编号	结构式	MS
17		356(M+H <sup>+</sup> )
18		400(M+H <sup>+</sup> )
19		378(M+H <sup>+</sup> )
20		356(M+H <sup>+</sup> )
21		342(M+H <sup>+</sup> )
22		358(M+H <sup>+</sup> )
23		402(M+H <sup>+</sup> )

[0353]

编号	结构式	MS
24		401(M+H <sup>+</sup> )
25		366(M+H <sup>+</sup> )
26		409(M+H <sup>+</sup> )
27		416(M+H <sup>+</sup> )
28		372(M+H <sup>+</sup> )

[0354] 实施例 12 本发明化合物冻干粉针的制备

[0355] 处方 1：

[0356] 化合物 1 钠盐 30g (以化合物 1 计)

[0357] 依地酸二钠 0.5g

[0358] 甘露醇 50g

[0359] 注射用水加至 1000mL

[0360]

[0361] 制备成 1000 支

[0362] 制备工艺：按处方称取化合物和辅料；将依地酸二钠加适量注射用水搅拌溶解，再加入主药、甘露醇搅拌溶解；测定溶液 pH 值，必要时用 1mol/L 氢氧化钠调节 pH 到适当范

围；补加注射用水至全量，加配液量 0.05% 的活性炭，30℃ 保温搅拌 20 分钟，过滤脱炭，用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，半成品检验，药液用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，检查澄明度，灌装、半压胶塞，冻干、压塞、轧盖。

[0363] 冻干工艺：-40℃ 预冻 5h，平均每小时约 1.3℃ 升温至 0℃ 低温真空干燥，快速升温到 30℃ 高温真空干燥，真空度控制在 0.1mm 汞柱以下。

[0364] 处方 2：

[0365]	化合物 5	60g
[0366]	1M 氢氧化钠溶液	150ml
[0367]	依地酸二钠	1g
[0368]	注射用水加至	1000mL

[0369]

---

[0370] 制备成 1000 支

[0371] 制备工艺：按处方称取化合物和辅料；将主药加处方量 1M 氢氧化钠溶液溶解，加水稀释至总体积的 90%，加入依地酸二钠搅拌溶解，测定溶液 pH 值，必要时用 1mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 到适当范围；补加注射用水至全量，加配液量 0.05% 的活性炭，30℃ 保温搅拌 20 分钟，过滤脱炭，用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，半成品检验，药液用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，检查澄明度，灌装、半压胶塞，冻干、压塞、轧盖。

[0372] 冻干工艺：同处方 1 的冻干工艺。

[0373] 实施例 13 本发明化合物肠溶片的制备

[0374] 处方：

[0375] 片芯：

[0376]	化合物 6	20g
[0377]	甘露醇	60g
[0378]	乳糖	30g
[0379]	交联聚维酮	10g
[0380]	8% 聚维酮乙醇液	适量
[0381]	硬脂酸镁	1.2g

[0382]

---

[0383] 制备成 1000 片

[0384] 隔离层：

[0385]	羟丙甲纤维素	2.1g
[0386]	二氧化钛	0.3g
[0387]	滑石粉	0.2g
[0388]	PEG6000	1.0g
[0389]	85% 乙醇	50g

[0390] 肠溶衣层：

[0391]	邻苯二甲酸羟丙基纤维素	6g
[0392]	柠檬酸三乙酯	0.6g
[0393]	二氧化钛	3g

[0394]	滑石粉	1.5g
[0395]	95%乙醇	90g

[0396] 制备工艺：

[0397] 片芯制备：将原料、辅料分别粉碎过筛，备用；按照处方量将化合物、甘露醇、乳糖、交联聚维酮混合均匀；然后加入适量制粒溶液，按照常规方法制粒，干燥，整粒，加入硬脂酸镁混匀；通过常规方法压制成片。

[0398] 包隔离层：按照处方量取 HPMC 加入 85%乙醇溶解，加入 PEG6000 混匀，加入滑石粉、二氧化钛搅拌均匀，过 80 目筛备用，按增重 2-3%包衣。

[0399] 包肠溶层：按照处方量将邻苯二甲酸羟丙基纤维素溶于 95%乙醇中；加柠檬酸三乙酯，搅匀；另外将滑石粉、二氧化钛加入，充分搅匀；将配得的包衣液经 80 目筛过滤，备用。按增重 6-8%包肠溶衣。