

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480041146.5

[51] Int. Cl.

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/08 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

[43] 公开日 2007年1月31日

[11] 公开号 CN 1906160A

[22] 申请日 2004.11.29

[21] 申请号 200480041146.5

[30] 优先权

[32] 2003.12.2 [33] EP [31] 03027614.1

[86] 国际申请 PCT/EP2004/013516 2004.11.29

[87] 国际公布 WO2005/054188 英 2005.6.16

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.31

[71] 申请人 UCB 股份有限公司

地址 比利时布鲁塞尔

[72] 发明人 B·坎达 P·米歇尔 Y·凯内尔

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 余颖

权利要求书 18 页 说明书 63 页 附图 3 页

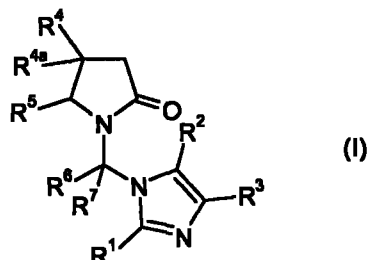
[54] 发明名称

咪唑衍生物及其制备方法和其应用

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的咪唑衍生物及其制备方法以及含有它们的药物组合物和它们作为药物的应用。

1. 一种通式 I 的化合物、它们的异构体、几何异构体(包括顺式和反式, Z 和 E 异构体)、对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)或其药学上可接受的盐,



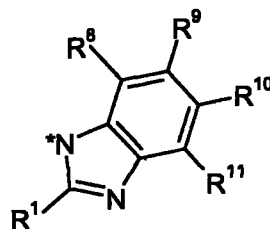
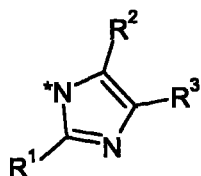
式中

R^1 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基、芳亚磺酰基、芳基或杂环;

R^2 是氢、 C_{1-20} 烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氨基甲酸酯、氰基或芳基;

R^3 是氢、 C_{1-20} 烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氨基甲酸酯、氰基或芳基;

或 R^2 和 R^3 可与咪唑环一起形成如下的 1H-苯并咪唑环



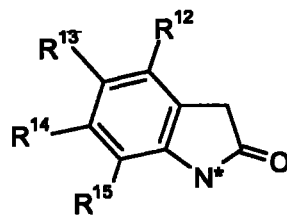
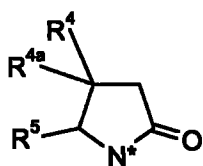
R^4 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、芳基、叠氨基、烷氧基羰基氨基、芳磺酰氧基或杂环;

R^{4a} 是氢或 C_{1-20} 烷基;

或 R^4 和 R^{4a} 一起形成 C_{3-8} 环烷基;

R^5 是氢;

或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可与 2-氧-1-吡咯烷一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环



R⁶ 是氢或 C₁₋₂₀ 烷基；

R⁷ 是氢；

或 R⁶ 和 R⁷ 连接在一起形成一 C₃₋₆ 环烷基；

R⁸ 是氢、卤素、硝基、氰基、C₁₋₂₀ 烷基或烷氧基；

R⁹ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R¹⁰ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R¹¹ 是氢、卤素、硝基、氰基、C₁₋₂₀ 烷基或烷氧基；

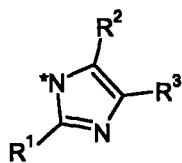
R¹² 是氢或卤素；

R¹³ 是氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基，由卤素取代或未取代的 C₁₋₂₀ 烷基，或由卤素取代或未取代的烷氧基；

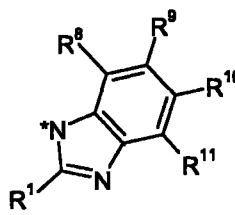
R¹⁴ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基或卤素；

R¹⁵ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基或卤素；

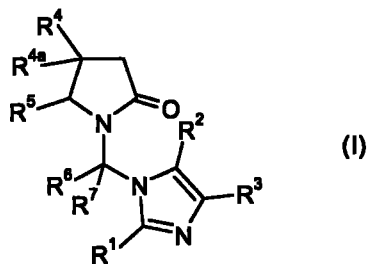
但必须，R⁴ 不同于氢，当



代表一通式表示的基团



2. 一种通式 I 的化合物、它们的异构体、几何异构体(包括顺式和反式, Z 和 E 异构体)、对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)或其药学上可接受的盐,



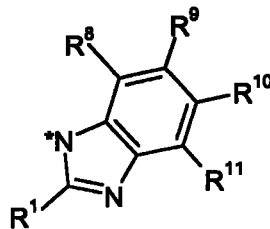
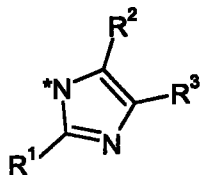
式中

R¹ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤素、羟基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、烷硫基、烷磺酰基、烷亚磺酰基、芳基或杂环；

R² 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素、氰基、酯、氨基甲酸酯或酰氨基；

R³ 是氢、氰基、C₁₋₂₀ 烷基、卤素或酯；

或 R² 和 R³ 可与咪唑环一起形成如下的 1H-苯并咪唑环

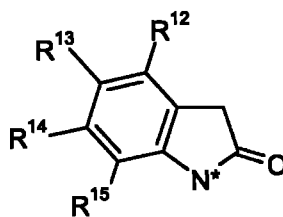
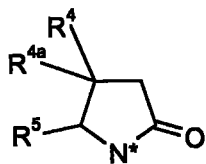


R⁴ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、C₂₋₁₂ 链烯基或芳基；

R^{4a} 是氢；

R⁵ 是氢；

或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



R⁶ 是氢或 C₁₋₂₀ 烷基；

R⁷ 是氢；

或 R⁶ 和 R⁷ 连接在一起形成一 C₃₋₆ 环烷基；

R⁸ 是氢；

R⁹ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素或烷氧基；

R¹⁰ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素或氰基；

R¹¹ 是氢；

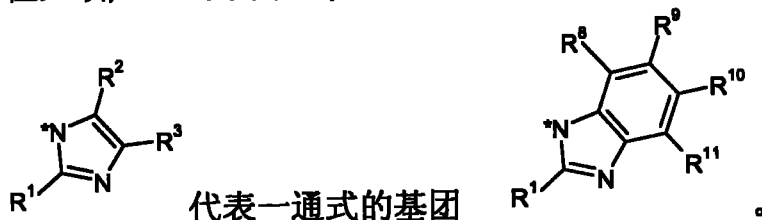
R¹² 是氢或卤素；

R¹³ 是氢、卤素、杂环或 C₁₋₂₀ 烷基；

R¹⁴ 是氢；

R¹⁵ 是氢；

但必须，R⁴ 不同于氢，当



3. 如权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，在所述通式 I 中，R¹ 是氢；甲基；乙基；i-丙基；n-丙基；环丙基；n-丁基；i-丁基；t-丁基；1-乙基丙基；2,4,4-三甲基戊基；羟甲基；氯甲基；三氟甲基；2,2,2-三氟乙基；氰甲基；2-(甲硫基)乙基；氯；溴；硝基；氰基；氨基；氨基羰基；甲氧基羰基；甲硫基；甲基亚硫酸基；甲基磺酰基；苯基；2-咪喃基；3-咪喃基；1H-吡咯-2-基；1-甲基-1H-吡咯-2-基；2-噁吩基；1H-吡唑-3-基；1,2,3-噁二唑-4-基或 1H-咪唑-2-基。

4. 如权利要求 2 或 3 所述的化合物，其特征在于，在所述通式 I 中，R² 是氢；甲基；羟甲基；(乙酰氨基)甲基；(丙酰氨基)甲基；(苯甲酰氨基)甲基；[(苯氧基)羰基]氨基；氯或氰基。

5. 如权利要求 2、3 或 4 所述的化合物，其特征在于，在所述通式 I 中，R³ 是氢、羟甲基、氯或氰基。

6. 如权利要求 2、3、4 或 5 所述的化合物，其特征在于，在所述通式 I 中，R⁴ 更佳是氢；n-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；4-氯苯基；4-氟苯基；3,5-二氟苯基；3,4-二氟苯基；3-氯-4-氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基；3-叠氮基-2,4-二氟苯基或 3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。

7. 如权利要求 2、3、4、5 或 6 所述的化合物，其特征在于，在所述通式 I 中，R^{4a}、R⁵ 和 R⁷ 分别是氢。

8. 如权利要求 2、3、4、5、6 或 7 所述的化合物，其特征在于，在所述通式 I 中，R⁶ 是氢或叠氮甲基。

9. 如权利要求 2、3、4、5、7 或 8 所述的化合物，其特征在于，在所述通式 I 中，R⁶ 和 R⁷ 连接在一起形成环丙基。

10. 如权利要求 2、3、4、5、6、7、8 或 9 所述的化合物，其特征在于，在所

述通式 I 中, R^2 和 R^3 可与咪唑环一起形成如下的 1H-苯并咪唑环



R^8 是氢;

R^9 选自氢; 甲基; 氯; 甲氧基;

R^{10} 选自甲基; 氢; 三氟甲基; 氟; 氰基或甲氧基;

R^{11} 是氢。

11. 如权利要求 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 所述的化合物, 其特征在于, 在所述通式 I 中, R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环



R^{12} 选自氢; 氯; 氟;

R^{13} 选自氢; 氯; 溴; 甲基;

R^{14} 是氢;

R^{15} 是氢。

12. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 在所述通式 I 中,

R^1 选自氢; 甲基; 乙基; *i*-丙基; *n*-丙基; *n*-丁基; 甲硫基; 硝基; 氰基; 氨基; 氯; 或 1H-吡咯-2-基;

R^2 选自氢; 氯; 氰基;

R^3 选自氢; 氰基;

或 R^2 和 R^3 可与咪唑环一起形成如下的 1H-苯并咪唑环



R^8 是氢;

R^9 是氢;

R^{10} 选自氢; 三氟甲基; 氟; 氰基;

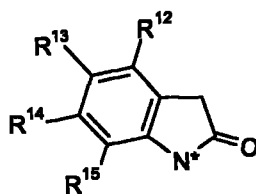
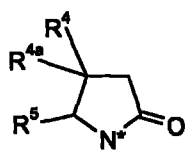
R¹¹ 是氢;

R⁴ 选自氢; n-丙基; 2,2-二氟乙烯基; 苯基; 3-氯苯基; 3-氟苯基; 4-氯苯基; 4-氟苯基; 3,5-二氟苯基; 3,4-二氟苯基; 3-氯-4-氟苯基; 2,3,4-三氟苯基; 2,4,5-三氟苯基; 2,3,5-三氟苯基; 3,4,5-三氟苯基; 或 3-叠氮基-2,4-二氟苯基;

R^{4a} 是氢;

R⁵ 是氢;

或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



式中

R¹² 是氢;

R¹³ 选自甲基; 氯; 溴;

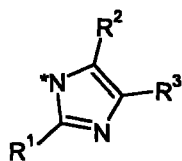
R¹⁴ 是氢;

R¹⁵ 是氢;

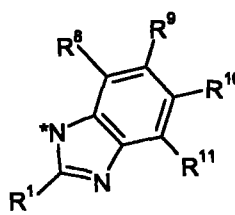
R⁶ 是氢;

R⁷ 是氢;

但必须, R⁴ 不同于氢, 当



代表一通式的基团



13. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 在所述通式 I 中,

R¹ 选自氢; 甲基; 甲硫基; 硝基; 氰基; 氨基; 氯;

R² 选自氢; 氯; 氰基;

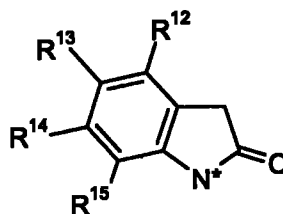
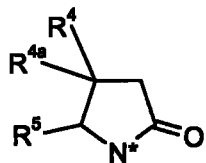
R³ 是氢;

R⁴ 选自 n-丙基; 2,2-二氟乙烯基; 苯基; 3-氯苯基; 3-氟苯基; 3,5-二氟苯基; 2,3,4-三氟苯基; 2,4,5-三氟苯基; 2,3,5-三氟苯基; 3,4,5-三氟苯基; 3-叠氮基-2,4-二氟苯基;

R^{4a} 是氢;

R⁵ 是氢;

或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环



R¹² 是氢;

R¹³ 选自氯、溴或甲基;

R¹⁴ 是氢;

R¹⁵ 是氢;

R⁶ 是氢;

R⁷ 是氢。

14. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自由以下基团组成的组: 1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; 4-(3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;; 4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;; 1-[[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(甲基亚硫酸基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-叔丁基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[1-(1H-咪唑-1-基)环丙基]吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(甲磺酰基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷

-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-羧酰胺; 4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(4-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-羧酸甲酯; 1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-2-腈; 1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2,4-二氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; 1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮, (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮, 1-[[2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; (-)-1-[[2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; (+)-1-[[2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; (-)-1-[[2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; (+)-1-[[2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)-1-吡咯烷基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; (-)-1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; (+)-1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; (+)-1-[[2-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; (-)-1-[[2-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; (-)-1-[[2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; (-)-1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; 1-[[2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; 1-[[2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; 1-[(5-甲基-2-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-乙基-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-

基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-溴-4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; (+)-1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈; 1-{[5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-{[4-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基氨基甲酸苄酯; N-[(1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基)甲基]乙酰胺; N-[(1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基)甲基]苯甲酰胺; N-[(1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基)甲基]丙酰胺; 1-(1H-苯丙咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[(2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮; 1-[(2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[[2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氨基-1H-苯并咪唑-1-基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(氯甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; {1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}乙腈; 1-[(5-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(6-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[6-甲基-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(6-甲氧基-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 2-丁基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[[2-[2-(甲硫基)乙基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氟-2-异丁基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[5-氟-2-(2,4,4-三甲基戊基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 2-环丙基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-(1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[(2-环丙基-5-氟-1H-

苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(3-咪喃基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(2-环丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-异丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[[2-(1H-咪唑-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(2-咪喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[[2-噻吩-2-基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(3-咪喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[[2-(1H-吡咯-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮, 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 4-氟-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 4-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-[(2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈; 和 1-[(5-氯-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

15. 如权利要求2所述的化合物,其特征在于,所述化合物选自由以下基团组成的组: 1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮, 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮, ;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-

4-苯基吡咯烷-2-酮; 4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(4-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-2-腈; 1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; 1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; (+)-1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈; 1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; (+)-1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-丙基-1H-咪唑-5-腈; 1-[[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯丙咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯丙咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯丙咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 2-丁基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈; 1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯丙咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-[(5-氯-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

16. 如权利要求2所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自由以下基团组成的组: 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯苯基)-1-(1H-

咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-{[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-2-腈; 1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; (+)-1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; 5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-[(5-氯-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

17. 如权利要求2所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自由以下基团组成的组: (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮。

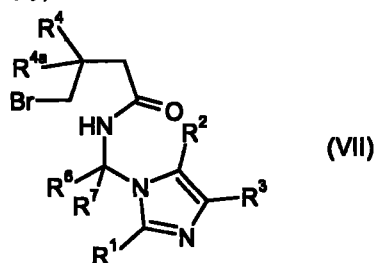
18. 如以上任一权利要求所述的化合物, 其特征在于, 所述的化合物用作一种药物。

19. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述的组合物含有有效量的如以上权利要求2至17中任何一项所述的化合物, 与一药学上可接受的稀释剂或载体结合。

20. 如以上权利要求2至17中任何一项所述的化合物或如权利要求19所述的药物组合物在制备治疗和预防如下疾病的药物生产的应用: 癫痫、癫痫发生、抽搐异常、惊厥、帕金森氏病、因多巴胺替代治疗而引起的运动障碍、因安定药使用而诱发的迟缓运动障碍、亨廷顿氏舞蹈病和其他神经失调, 这种神经失调包括双相型障碍、躁狂、抑郁、焦虑、注意缺陷多动障碍(ADHD)、偏头痛、三叉神经和其他神经痛、慢性疼痛、神经性疼痛、脑缺血、心律失常、肌强直、可卡因滥用、中风、肌阵挛、震颤、原发性震颤、单纯性或复合性痉挛、图雷特综合征、下肢不宁综合

征和其他运动障碍、新生儿脑出血、肌萎缩性侧索硬化、痉挛状态和其他退化性疾病、支气管哮喘、哮喘状态和过敏性支气管炎、哮喘综合征、支气管反应过度 and 支气管痉挛综合征以及过敏性和血管舒缩性鼻炎和鼻结膜炎。

21. 一种通式 VII 的化合物,



式中

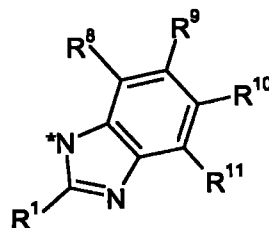
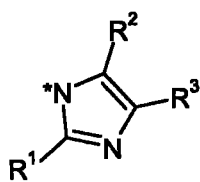
R^6 和 R^7 连接在一起形成一 C_{3-6} 环烷基;

R^1 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基、芳亚磺酰基、芳基或杂环;

R^2 是氢、 C_{1-20} 烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氨基甲酸酯、氰基或芳基;

R^3 是氢、 C_{1-20} 烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氨基甲酸酯、氰基或芳基;

或 R^2 和 R^3 可与咪唑环一起形成如下的 1H-苯并咪唑环



R^4 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、芳基、叠氨基、烷氧基羰基氨基、芳基磺酰基氧基或杂环;

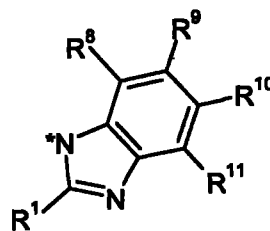
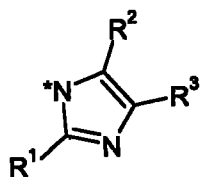
R^{4a} 是氢或 C_{1-20} 烷基;

或 R^4 和 R^{4a} 连接在一起形成一 C_{3-8} 环烷基;

R^5 是氢;

或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可与 2-氧-1-吡咯烷一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮环

或 R^2 和 R^3 可与咪唑环一起形成如下的 1H-苯并咪唑环



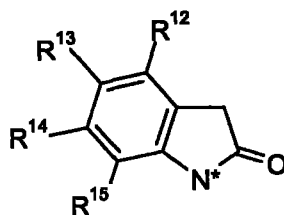
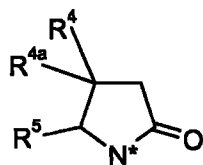
R^4 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、芳基、叠氨基、烷氧基羰基氨基、芳基磺酰基氧基或杂环；

R^{4a} 是氢或 C_{1-20} 烷基；

或 R^4 和 R^{4a} 一起形成一 C_{3-8} 环烷基；

R^5 是氢；

或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可与 2-氧-1-吡咯烷一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环



R^8 是氢、卤素、硝基、氰基、 C_{1-20} 烷基或烷氧基；

R^9 是氢、 C_{1-20} 烷基、卤素、羟基、烷基基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R^{10} 是氢、 C_{1-20} 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R^{11} 是氢、卤素、硝基、氰基、 C_{1-20} 烷基或烷氧基；

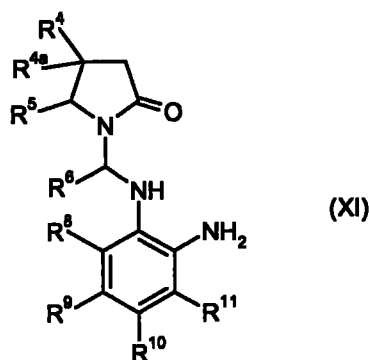
R^{12} 是氢或卤素；

R^{13} 是氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基、 C_{1-20} 未被卤素取代或被之取代的烷基或未被卤素取代或被之取代的烷氧基；

R^{14} 是氢、 C_{1-20} 烷基或卤素；

R^{15} 是氢、 C_{1-20} 烷基或卤素。

23. 一种通式 XI 的化合物



式中

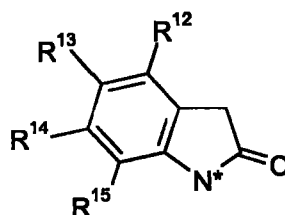
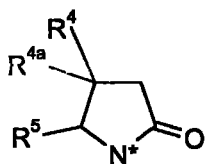
R^4 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、芳基、叠氮基、烷氧基羰基氨基、芳基磺酰基氧基或杂环；

R^{4a} 是氢或 C_{1-20} 烷基；

或 R^4 和 R^{4a} 一起形成一 C_{3-8} 环烷基；

R^5 是氢；

或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可与 2-氧-1-吡咯烷一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮环



R^6 是氢或 C_{1-20} 烷基；

R^7 是氢；

或 R^6 和 R^7 连接在一起形成一 C_{3-6} 环烷基；

R^8 是氢、卤素、硝基、氰基、 C_{1-20} 烷基或烷氧基；

R^9 是氢、 C_{1-20} 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R^{10} 是氢、 C_{1-20} 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R^{11} 是氢、卤素、硝基、氰基、 C_{1-20} 烷基或烷氧基；

R^{12} 是氢或卤素；

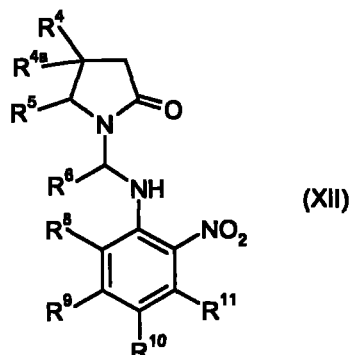
R^{13} 是氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基，由卤素取代或未取代的 C_{1-20} 烷

基或由卤素取代或未取代的烷氧基；

R¹⁴ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基或卤素；

R¹⁵ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基或卤素。

24. 一种通式 XII 的化合物



式中

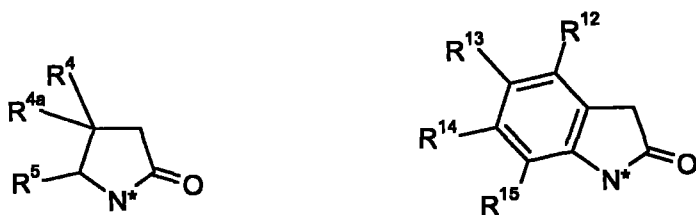
R⁴ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、C₂₋₁₂ 链烯基、C₂₋₁₂ 炔基、芳基、叠氮基、烷氧基羰基氨基、芳基磺酰基氧基或杂环；

R^{4a} 是氢或 C₁₋₂₀ 烷基；

或 R⁴ 和 R^{4a} 一起形成一 C₃₋₈ 环烷基；

R⁵ 是氢，

或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



R⁶ 是氢或 C₁₋₂₀ 烷基；

R⁸ 是氢、卤素、硝基、氰基、C₁₋₂₀ 烷基或烷氧基；

R⁹ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R¹⁰ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R¹¹ 是氢、卤素、硝基、氰基、C₁₋₂₀ 烷基或烷氧基；

R¹² 是氢或卤素；

R¹³ 是氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基，由卤素取代或未取代的 C₁₋₂₀ 烷基或由卤素取代或未取代的烷氧基；

R¹⁴ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基或卤素；

R¹⁵ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基或卤素。

25. 一种化合物，其选自由以下化合物的组成的组：4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；1-(羟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；1-(羟甲基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮；4-(3-氯-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；4-(3-氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；4-(4-氯-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；4-(4-氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；4-(3,5-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；1-羟甲基-4-(2,3,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮；1-羟甲基-4-(2,3,4-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮；4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；4-(3,4-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；1-羟甲基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮；4-(3-叠氮基-2,4,6-三氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮；5-氯-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮；1-(羟甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮，4-氯-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮；4-氟-1-(羟甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮；5-溴-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮；1-羟甲基-5-甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和1-羟甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮；(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)二乙基氨基甲酸甲酯；4-溴-N-(1-咪唑-1-基-环丙基)-丁酰胺；咪唑-1-基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯；(2-氨基苯基){(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)甲基}胺；(2-硝基苯基){(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)甲基}胺；1-(4-甲氧基-苯甲基)-5-氧-吡咯烷-3-甲醛；4-(2,2-二氟-乙烯基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-吡咯烷-2-酮；4-(2,2-二氟-乙烯基)-吡咯烷-2-酮；4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-吡咯烷-2-酮；(4-溴-2,6-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基-二氮烯；6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮)-苯甲醛；3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮)-苯基]-丙烯酸乙酯；3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮)-苯基]-4-硝基-丁酸乙酯；4-[2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮)-苯基]-吡咯烷-2-酮；4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-吡咯烷-2-酮；4-溴-N-(1-羟基-环丙基)-丁酰胺；羟基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯和1-氨基甲基-4-丙基-吡咯烷-2-酮。

咪唑衍生物及其制备方法和其应用

技术领域

本发明涉及咪唑衍生物及其制备方法，含有它们的药物组合物和它们作为药物的应用。

背景技术

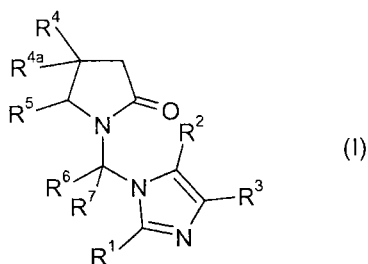
欧洲专利 0162036B1 揭示了化合物(S)- α -乙基-2-氧-吡咯烷乙酰胺，公知的国际非独占的商标名为左乙拉西坦。

左乙拉西坦是一种左旋化合物，其以一种保护剂公开，用于治疗 and 预防中枢神经系统缺氧和缺血性攻击行为。这种化合物对治疗癫痫也有效，已经证实癫痫是其治疗适应征，而从欧洲专利 0165919B1 已知，它的右旋对映体(R)- α -乙基-2-氧-吡咯烷乙酰胺完全缺乏活性(Gower A. J. 等人, Eur. J. Pharmacol. (1992), 222, 193-203)。

Belavin I. Yu. 等人揭示了 1-[1-(1H-苯并咪唑-1-基)乙基]-2-吡咯烷酮及其抗惊厥活性(Khimiko-Farmatsevticheski Zhurnal (1992), 26 (9-10), 74-76)。业已惊奇发现，一些咪唑衍生物能明显提高治疗效果。

发明详述

因此，本发明的一方面提供了一种有通式 I 的化合物或其一种药学上可接受的盐。



式中

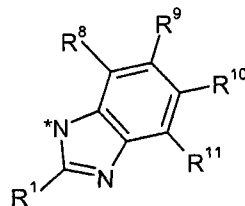
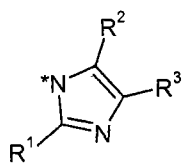
R^1 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基、芳亚磺酰基、芳基或杂环；

R^2 是氢、 C_{1-20} 烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氰基、氨基甲酸酯或芳基；

R^3 是氢、 C_{1-20} 烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氰基、

氨基甲酸酯或芳基；

或 R² 和 R³ 可以与咪唑环一起形成如下的 1H-苯并咪唑环。



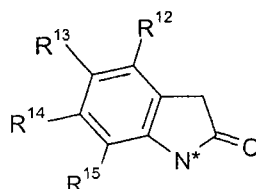
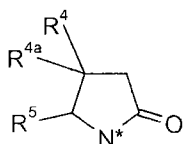
R⁴ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、C₂₋₁₂ 链烯基、C₂₋₁₂ 炔基、芳基、叠氮基、烷氧基羰基氨基、芳磺酰基氧基或杂环；

R^{4a} 是氢或 C₁₋₂₀ 烷基；

或 R⁴ 和 R^{4a} 可以一起形成一个 C₃₋₈ 环烷基；

R⁵ 是氢；

或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成以下的 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环。



R⁶ 是氢或 C₁₋₂₀ 烷基；

R⁷ 是氢；

或 R⁶ 和 R⁷ 连接在一起形成一 C₃₋₆ 环烷基；

R⁸ 是氢、卤素、硝基、氰基、C₁₋₂₀ 烷基或烷氧基；

R⁹ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R¹⁰ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基或芳亚磺酰基；

R¹¹ 是氢、卤素、硝基、氰基、C₁₋₂₀ 烷基或烷氧基；

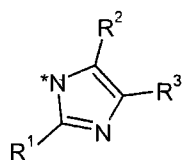
R¹² 是氢或卤素；

R¹³ 是氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基, 由卤素取代或未取代的 C₁₋₂₀ 烷基, 或由卤素取代或未取代的烷氧基；

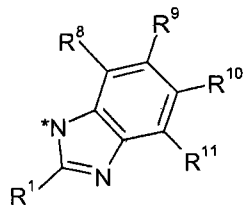
R¹⁴ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基或卤素；

R¹⁵ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基或卤素；

但必须, R⁴ 不同于氢, 当

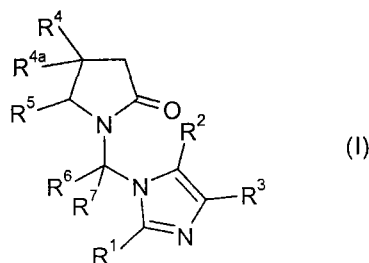


代表一通式的基团



星号 * 表示取代基的结合点。

在一优选实施例中，本发明涉及以通式 I 表示的化合物、它们的互变异构体、几何异构体(包括顺式和反式、Z 和 E 异构体)、对映体、非对映异构及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)或其药学上可接受的盐，



(I)

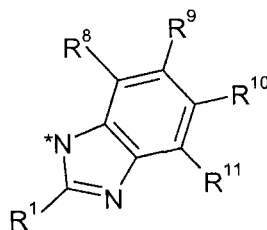
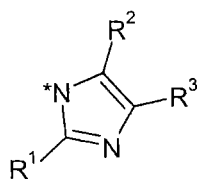
式中

R^1 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、羟基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、烷硫基、烷磺酰基、烷亚磺酰基、芳基或杂环；

R^2 是氢、 C_{1-20} 烷基、卤素、氰基、酯、氨基甲酸酯或酰氨基；

R^3 是氢、氰基、 C_{1-20} 烷基、卤素或酯；

或 R^2 和 R^3 可与咪唑环一起形成以下的 1H-苯并咪唑环。

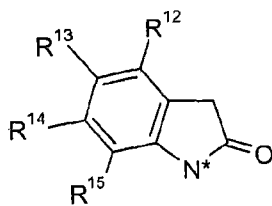
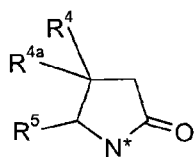


R^4 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-12} 链烯基或芳基；

R^{4a} 是氢；

R^5 是氢；

或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成以下的 1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮环。



R⁶ 是氢或 C₁₋₂₀ 烷基；

R⁷ 是氢；

或 R⁶ 和 R⁷ 连接在一起形成一个 C₃₋₆ 环烷基；

R⁸ 是氢；

R⁹ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素或烷氧基；

R¹⁰ 是氢、C₁₋₂₀ 烷基、卤素或氰基；

R¹¹ 是氢；

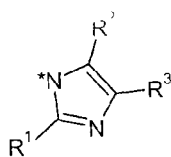
R¹² 是氢或卤素；

R¹³ 是氢、卤素、杂环或 C₁₋₂₀ 烷基；

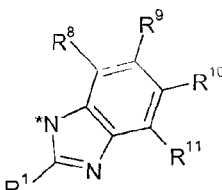
R¹⁴ 是氢；

R¹⁵ 是氢；

但必须，R⁴ 不同于氢，当



代表一通式的基团



本文使用的术语“烷基”代表饱和的单价碳氢化合物基，其有直链(无分支)或支链或环状或其组合，以及含有 1-20 个碳原子，较佳 1-10 个碳原子，更佳 1-4 个碳原子，最佳烷基团有 1-3 个碳原子。烷基部分可选择地被 1 至 5 个取代基取代，该取代基分别选自由如下基团组成的组：卤素、羟基、氰基、叠氮基、芳氧基、烷氧基、烷硫基，烷酰氨基、芳羰基氨基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基或芳基。在这种情况下，烷基通常是甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、i-丁基、t-丁基、1-乙基丙基、n-庚基、2,4,4-三甲基戊基、n-癸基、氯甲基、三氟甲基、2-溴-2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羟甲基、氰甲基、叠氮甲基、(乙酰氨基)甲基、(丙酰氨基)甲基、(苯甲酰氨基)甲基、(4-氯苯氧基)甲基、苯甲基、2-苯乙基或 2-(甲硫基)乙基。烷基较佳是甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、i-丁基、t-丁基、1-乙基丙基、2,4,4-三甲基戊基、氯甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、羟甲基、氰甲基、叠氮甲基、(乙酰氨基)甲基、(丙酰氨基)甲基、(苯甲酰氨基)甲基或 2-(甲硫基)乙基。烷基更佳是甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、叠氮甲基或三氟甲基。烷基最佳是甲基或 n-丙基。

本文中的术语“环烷基”代表一 3-8 个碳原子的单价基团，通常 3-6 个碳原子来自一饱和的环状碳氢化合物，其可由任何适合的基团取代，包括但不限于一个或多个选自上述“烷基”的基团。环烷基较佳是环丙基和环己基。

本文中的术语“链烯基”代表含有至少一个碳-碳双键的直链、支链或环不饱和碳氢化合物基或其组合，其含有 2-12 个碳原子，通常较佳有 2-4 个碳原子。链烯基可选择地由任何适合的基团取代，包括但不限于一个或多个选自上述“烷基”的基团。通常，一个链烯基是乙烯基选择性地由 1 至 3 个卤素取代。在这种情况下，链烯基较佳是 2,2-二氟乙烯基。

本文中的术语“炔基”代表含有至少一个碳-碳三键的直链、分支或环碳氢化合物基或其组合，其含有 2-12 个碳原子，较佳含有 2-6 个碳原子，可选择地由任何适合的基团取代，包括但不限于一个或多个选自上述“烷基”的基团。一个较佳炔基是卤素炔基(卤炔基)。

以如“s”、“i”、“t”等等前缀表示的基团(如“i-丙基”、“s-丁基”)是支链衍生物。

本文所使用的术语“芳基”定义为由 1 至 4 个取代基选择性地取代的苯基，所述取代基分别选自卤素、氰基、烷氧基、烷硫基、C1-3 烷基或叠氮基，较佳为卤素或叠氮基。在这种情况下，通常芳基是苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3-叠氮基-2,4-二氟苯基或 3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。芳基较佳是苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基或 3-叠氮基-2,4-二氟苯基。芳基最佳是苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基或 3-叠氮基-2,4-二氟苯基。

本文所使用的术语“杂环”定义为包括一个如上述定义的芳香族或非芳香族环烷基部分，具有至少一个 O、S 和/或 N 原子，其断开碳环结构。杂环部分可以由烷基或卤素选择性地取代，以及，碳环结构中的一碳原子可选择性地由一碳基取代。通常，杂环是 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-咪唑基、3-咪唑基、2-噁吩基、3-噁吩基、2-四氢咪唑基、1H-吡咯-2-基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡唑-2-基、1H-吡唑-3-基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基、5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1,2,3-噁二唑-4-基、3,5-二甲基-4-异噁唑基、1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、4-甲基-1H-咪唑-5-基或 2-甲基-1,3-噁唑-4-基。杂环较佳是 1H-咪唑-2-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1H-吡唑-3-基、2-咪唑基、3-咪唑基、2-噁吩基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡咯-2-基。

本文所使用的术语“卤素”包括氯、溴、氟、碘原子。通常，卤素是氯、溴、氟。卤素较佳是氟、溴、氯。

本文所使用的术语“羟基”代表一组通式-OH。

本文所使用的术语“烷氧基”代表一组通式-OR^a 其中 R^a 是一如上所定义的“烷基”基团。烷氧基较佳是甲氧基。

本文所使用的术语“芳氧基”代表一组通式-OR^b 其中 R^b 是一如上所定义的“芳香”基团。芳氧基较佳是苯氧基。

本文所使用的术语“酯”代表一组通式-COOR^c, 其中是 R^c 一如上所定义的“烷基”或“芳香”基团。酯基团较佳是甲氧羰基。

本文所使用的术语“酰氨基”代表一组通式-CONH₂。

本文所使用的术语“氨基”代表一组通式-NH₂。

本文所使用的术语“氨基衍生物”代表一烷氨基或一芳氨基, 其中术语“烷基”和“芳基”如上所定义。

本文所使用的术语“氰基”代表一组通式-CN。

本文所使用的术语“硝基”代表一组通式-NO₂。

本文所使用的术语“叠氮基”代表一组通式-N₃。

本文所使用的术语“胍”代表一组通式-NHC(=NH)NH₂。

本文所使用的术语“烷硫基”代表一组通式-SR^d, 其中 R^d 是一如上所定义的“烷基”基团。烷硫基较佳是甲硫基。

本文所使用的术语“烷磺酰基”代表一组通式-S(=O)₂R^e, 其中 R^e 是一如上所定义的“烷基”基团。烷磺酰基较佳是甲基磺酰基。

本文所使用的术语“烷亚磺酰基”代表一组通式-S(=O)R^f 其中 R^f 是一如上所定义的“烷基”基团。烷亚磺酰基较佳是甲基亚磺酰基。

本文所使用的术语“芳硫基”代表一组通式-SR^g, 其中 R^g 是一如上所定义的“芳香”基团。

本文所使用的术语“芳磺酰基”代表一组通式-S(=O)₂R^h, 其中 R^h 是一如上所定义的“芳香”基团。

本文所使用的术语“芳亚磺酰基”代表一组通式-S(=O)Rⁱ, 其中 Rⁱ 是一如上所定义的“芳香”基团。

本文所使用的术语“氨基甲酸酯”代表一组通式-N(H)C(O)OR^j, 其中 R^j 是一如上所定义的“烷基”或“芳香”基团。通常氨基甲酸酯是(丙氧羰基)氨基或(苄氧羰基)氨基。氨基甲酸酯较佳是(苄氧羰基)氨基。

本文所使用的术语“烷酰氨基”代表一组通式-NHC(=O)R^k, 其中 R^k 如上所定义。

本文所使用的术语“(芳基羰基)氨基”代表一组通式-NHC(=O)R^m, 其中 R^m 如上所定义。较佳(芳基羰基)氨基是苯甲酰氨基。

通常, R¹ 是氢;由卤素、羟基、氰基、甲硫基、苯基或 4-氯苯氧基取代或未取代的 C₁₋₁₀ 烷基; 羟基; C₃₋₆ 环烷基; 卤素; 酯; 酰氨基; 硝基; 氰基; 氨基; 苯

基；烷硫基；烷磺酰基；烷亚磺酰基；由烷基取代或未取代的杂环；或胍。R¹ 较佳是氢；甲基；乙基；i-丙基；n-丙基；环丙基；n-丁基；i-丁基；t-丁基；1-乙基丙基；2,4,4-三甲基戊基；羟甲基；氯甲基；三氟甲基；2,2,2-三氟乙基；氰甲基；2-(甲硫基)乙基；氯；溴；硝基；氰基；氨基；氨基羰基；甲氧羰基；甲硫基；甲亚磺酰基；甲磺酰基；苯基；2-咪喃基；3-咪喃基；1H-吡咯-2-基；1-甲基-1H-吡咯-2-基；2-噁吩基；1H-吡唑-3-基；1,2,3-噁二唑-4-基或1H-咪唑-2-基。R¹ 更佳是氢；甲基；乙基；i-丙基；n-丙基；n-丁基；甲硫基；硝基；氰基；氨基；氯或1H-吡咯-2-基。R¹ 最佳是氢；甲基；甲硫基；硝基；氰基；氨基或氯。

通常，R² 是氢；由羟基、烷酰氨基或苯甲酰氨基取代或未取代的C₁₋₄ 烷基；卤素；酯；氰基；烷基氨基甲酸酯；[(N-甲氧基-N-甲基)氨基]羰基。R² 较佳是氢；甲基；羟甲基；(乙酰氨基)甲基；(丙酰氨基)甲基；(苯甲酰氨基)甲基；[(苄氧基)羰基]氨基；氯或氰基。R² 更佳是氢；氯或氰基。

通常，R³ 是氢；由羟基取代或未取代的C₁₋₄ 烷基；卤素；酯或氰基。R³ 较佳是氢；羟甲基；氯；氰基。R³ 更佳是氢或氰基。最佳R³ 是氢。

通常，R⁴ 是氢；由卤素取代或未取代的C₁₋₄ 烷基；由卤素取代的C₂₋₄ 链烯基或由叠氮基或/和卤素取代或未取代的苯基。R⁴ 较佳是氢；n-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；4-氯苯基；4-氟苯基；3,5-二氟苯基；3,4-二氟苯基；3-氯-4-氟苯基，2,3,4-二氟苯基，2,4,5-二氟苯基，2,3,5-二氟苯基，3,4,5-三氟苯基；3-叠氮基-2,4-二氟苯基或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。R⁴ 更佳是氢；n-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；4-氯苯基；4-氟苯基；3,5-二氟苯基；3,4-二氟苯基；3-氯-4-氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。R⁴ 最佳是n-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；3,5-二氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。

通常，R^{4a} 是氢。

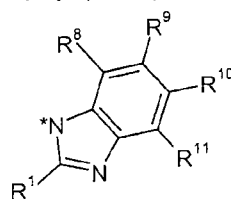
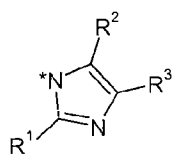
通常，R⁵ 是氢。

通常，R⁶ 是氢或由羟基或叠氮基取代的或未取代的C₁₋₁₀ 烷基。R⁶ 较佳是氢或叠氮甲基。R⁶ 更佳是氢。

通常，R⁷ 是氢。

在另一些较佳实施例中，R⁶ 和R⁷ 连接在一起形成环丙基。

在另一些较佳实施例中，R² 和R³ 可与咪唑环一起形成如下的1H-苯并咪唑环。



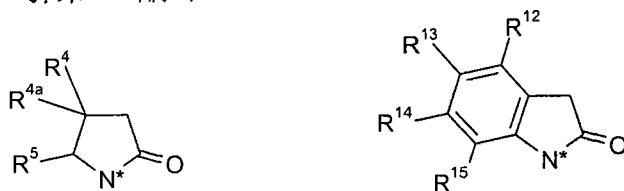
通常, R^8 是氢。

通常, R^9 是氢; 卤素; C_{1-3} 烷基或烷氧基。 R^9 更佳是氢; 甲基; 氯或甲氧基。
 R^9 更佳是氢。

通常, R^{10} 是氢; 卤素; 氰基; 由卤素取代或未取代的 C_{1-3} 烷基; 或烷氧基。
 R^{10} 更佳是甲基; 氢; 三氟甲基; 氟; 氰基或甲氧基。 R^{10} 更佳是氢; 三氟甲基; 氟
 或氰基。

通常, R^{11} 是氢。

在另一些较佳实施例中, R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可与 2-氧-1-吡咯烷 环一起形成如下
 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环。



通常, R^{12} 是氢或卤素。 R^{12} 更佳是氢; 氯或氟。 R^{12} 更佳是氢。

通常, R^{13} 是氢; C_{1-3} 烷基; 卤素或由烷基取代的或未取代的噻唑基, 如甲基
 噻唑基。 R^{13} 更佳是氢; 氯; 溴或甲基。 R^{13} 最佳是氯; 溴或甲基。

通常, R^{14} 是氢。

通常, R^{15} 是氢。

特别优选一种或多种这些优选化合物的组合。

在本发明的一般实施例中, 其中包括的是通式 I 的化合物或其药学上可接受的
 盐。

R^1 选自氢; 由卤素、羟基、氰基、甲硫基、苯基或 4-氯苯氧基取代的或未取代
 的 C_{1-10} 烷基; C_{3-6} 环烷基; 卤素; 酯; 酰氨基; 硝基; 氰基; 氨基; 苯基; 烷硫
 基; 烷磺酰基; 烷亚磺酰基; 由烷基取代的或未取代的杂环; 或胍;

R^2 选自氢; 由羟基、烷酰氨基或苯甲酰氨基取代的或未取代的 C_{1-4} 烷基; 卤素;
 酯; 氰基; 烷基氨基甲酸酯或[(N-甲氧基-N-甲基)氨基]羰基。

R^3 选自氢; 由羟基取代的或未取代的 C_{1-4} 烷基; 卤素; 酯或氰基;

R^4 选自氢; 由卤素取代的或未取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-4} 被卤素取代的链烯基或
 由叠氨基或/和卤素取代的或未取代的苯基;

R^{4a} 是氢;

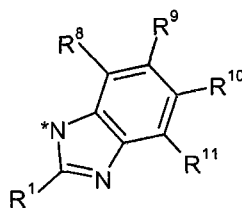
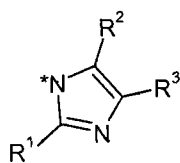
R^5 是氢;

R^6 选自氢或由羟基或叠氨基取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基;

R^7 是氢;

或 R^6 和 R^7 可连接在一起形成环丙基;

或 R^2 和 R^3 可与咪唑基环一起形成如下的 1H-苯并咪唑环。



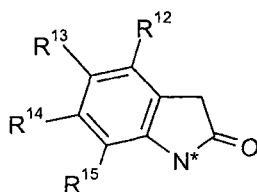
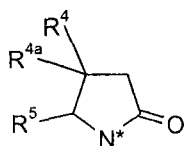
R⁸ 是氢；

R⁹ 选自氢；卤素；C₁₋₃ 烷基；烷氧基；

R¹⁰ 选自氢；卤素；氰基或由卤素取代的或未取代的 C₁₋₃ 烷基；或烷氧基；

R¹¹ 是氢；

或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮环。



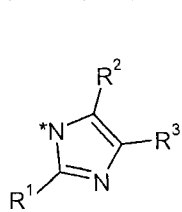
R¹² 选自氢 或卤素；

R¹³ 选自氢；C₁₋₃ 烷基；卤素；由烷基取代的或未取代的噻唑基，如甲基噻唑基；

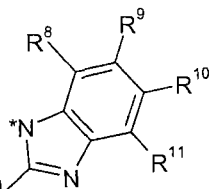
R¹⁴ 是氢；

R¹⁵ 是氢；

但必须满足 R⁴ 不同于氢，当



代表一通式的基团



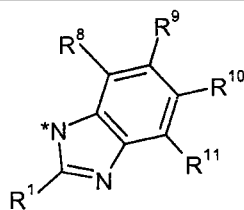
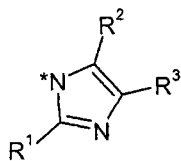
在本发明的较佳实施例中，其中包括的是通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。其中：

R¹ 选自氢；甲基；乙基；i-丙基；n-丙基；环丙基；n-丁基；i-丁基；t-丁基；1-乙基丙基；2,4,4-三甲基戊基；三氟甲基；2,2,2-三氟乙基；羟甲基；氯甲基；氰甲基；2-(甲硫基)乙基；氯；溴；硝基；氰基；氨基；氨基羰基；甲氧基羰基；甲硫基；甲亚硫酸基；甲磺酰基；苯基；2-呋喃基；3-呋喃基；1H-吡咯-2-基；1-甲基-1H-吡咯-2-基；2-噻吩基；1H-吡唑-3-基；1,2,3-噻二唑-4-基；或 1H-咪唑-2-基；

R² 选自氢；甲基；羟甲基；(乙酰氨基)甲基；(丙酰氨基)甲基；(苯甲酰氨基)甲基；(苯甲氧基羰基)氨基；氯；或氰基；

R³ 选自氢；羟甲基；氯；氰基；

或 R² 和 R³ 可与咪唑环一起形成如下的 1H-苯并咪唑环。



R⁸ 是氢；

R⁹ 选自氢；甲基；氯；甲氧基；

R¹⁰ 选自甲基；氢；三氟甲基；氟；氰基；或甲氧基；

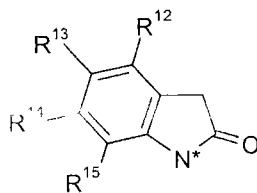
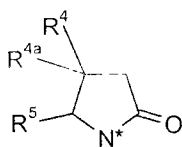
R¹¹ 是氢；

R⁴ 选自氢；n-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；4-氯苯基；4-氟苯基；3,5-二氟苯基；3,4-二氟苯基；3-氯-4-氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基；3-叠氮基-2,4-二氟苯基；或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。

R^{4a} 是氢；

R⁵ 是氢；

或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环。



R¹² 选自氢；氯；氟；

R¹³ 选自氢；氯；溴；甲基；

R¹⁴ 是氢；

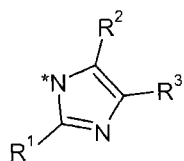
R¹⁵ 是氢；

R⁶ 选自氢；叠氮甲基；

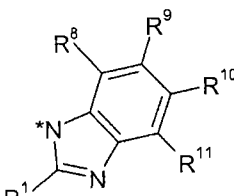
R⁷ 是氢；

或 R⁶ 和 R⁷ 连接在一起形成环丙基；

但必须满足 R⁴ 不同于氢，当



代表一通式的基团



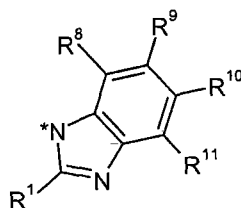
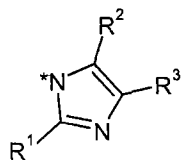
在本发明的一更佳实施例中，其中包括的是通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R¹ 选自氢；甲基；乙基；i-丙基；n-丙基；n-丁基；甲硫基；硝基；氰基；氨基；氯；或 1H-吡咯-2-基；

R² 选自氢；氯；氰基；

R³ 选自氢；氰基；

或 R² 和 R³ 可与咪唑环一起形成如下 1H-苯并咪唑环。



R⁸ 是氢；

R⁹ 是氢；

R¹⁰ 选自氢；三氟甲基；氟；氰基；

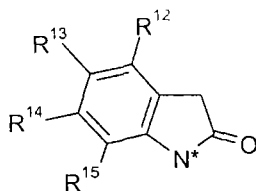
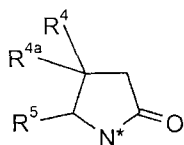
R¹¹ 是氢；

R⁴ 选自氢；n-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；4-氯苯基；4-氟苯基；3,5-二氟苯基；3,4-二氟苯基；3-氯-4-氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基；或3-叠氨基-2,4-二氟苯基；

R^{4a} 是氢；

R⁵ 是氢；

或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环。



其中

R¹² 是氢；

R¹³ 选自甲基；氯；溴；

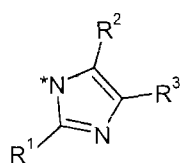
R¹⁴ 是氢；

R¹⁵ 是氢；

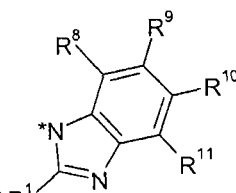
R⁶ 是氢；

R⁷ 是氢；

但必须满足 R⁴ 不同于氢 当



代表一通式 的基团



在本发明的一最佳实施例中，其中包括的是通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。其中：

R¹ 选自氢；甲基；甲硫基；硝基；氰基；氨基；氯；

R² 选自氢；氯；氰基；

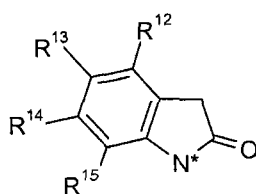
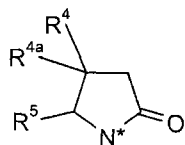
R³ 是氢；

R⁴ 选自 n-丙基；2,2-二氟乙基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；3,5-二氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基；3-叠氮基-2,4-二氟苯基；

R^{4a} 是氢；

R⁵ 是氢；

或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环。



R¹² 是氢；

R¹³ 选自氯；溴；甲基；

R¹⁴ 是氢；

R¹⁵ 是氢；

R⁶ 是氢；

R⁷ 是氢。

较佳化合物是：1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；4-(3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮；(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-(2,2-二氟乙基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-[[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[[2-(甲亚硫酰基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-叔丁基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[1-(1H-咪唑-1-基)环丙基]吡咯烷-2-酮；1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；1-[[2-(甲磺酰基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-羧酰胺；4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)

吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(4-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-{[2-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-羧酸甲酯; 1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-2-腈; 1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2,4-二氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈; 1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-{[2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈; (-)-1-{[2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈; (+)-1-{[2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈; (-)-1-{[2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈; (+)-1-{[2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)-1-吡咯烷基]甲基}-1H-咪唑-4-腈; (-)-1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈; (+)-1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈; (+)-1-{[2-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈; (-)-1-{[2-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈; (-)-1-{[2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈; (-)-1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈; 1-{[2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈; 1-[(5-甲基-2-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-乙基-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-溴-4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; (+)-1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈; 1-{[5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-{[4-((羟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-

2-酮; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基氨基甲酸苄酯; N-[(1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基)甲基]乙酰胺; N-[(1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基)甲基]苯甲酰胺; N-[(1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基)甲基]丙酰胺; 1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[(2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮; 1-[(2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[[2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氨基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(氯甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; {1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}乙腈; 1-[(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(6-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[6-甲基-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(6-甲氧基-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 2-丁基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[[2-[2-(甲硫基)乙基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氟-2-异丁基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[5-氟-2-(2,4,4-三甲基戊基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 2-环丙基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-(1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(3-呋喃基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-环丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-异丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-(1,2,3-噁二唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[[2-(1H-咪唑-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(2-呋喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-

4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-{{2-噻吩-2-基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基}甲基}吡咯烷-2-酮; 1-{{2-(3-呋喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-{{2-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-{{2-(1H-吡咯-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基}甲基}吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 4-氟-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 4-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-[(2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-脞; 和 1-[(5-氯-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-脞。

更佳化合物是: 1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮, 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-{{2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮; 4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(4-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-{{2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基}甲基}-1H-咪唑-2-脞; 1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-{{2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基}甲基}-1H-咪唑-4-脞; 1-{{2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基}甲基}-1H-咪唑-5-脞; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; (+)-1-{{2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基}甲基}-1H-咪唑-4-脞; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-

2-酮; 1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; (+)-1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 2-丁基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-[(5-氯-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

最佳化合物是: 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(2,2-二氟乙基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-[[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-2-腈; 1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; (+)-1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈; 5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-[(5-氯-2-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

最好的化合物是: (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮。

本发明的“药学上可接受的盐”包括能够形成通式 I 的化合物的治疗上有活性的

、无毒性的酸式或碱式盐。

一种通式 I 的化合物的酸式加成盐，其游离态以碱基存在且可以通过用一种适合的酸处理该游离碱得到，该适合的酸为一无机酸，如，一氢卤酸如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或一有机酸，如，乙酸、三氟乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、P-甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、P-氨基水杨酸、双羟萘酸等。

含有酸性原子的通式 I 的化合物通过与适合的有机碱和无机碱一起处理，可以转变成它们的治疗上有活性的、无毒性的碱加成盐形式，如，金属或胺盐。适合的碱盐形式包括，如，铵盐、碱和碱土金属盐，如，锂、钠、钾、镁、钙盐等，与有机碱形成的盐，如，N-甲基-D-葡萄糖胺、哈胺盐，以及与氨基酸形成的盐，如，精氨酸、赖氨酸等。

反过来说，通过与一种适合的碱或酸处理，盐形式可以转变成自由形式。

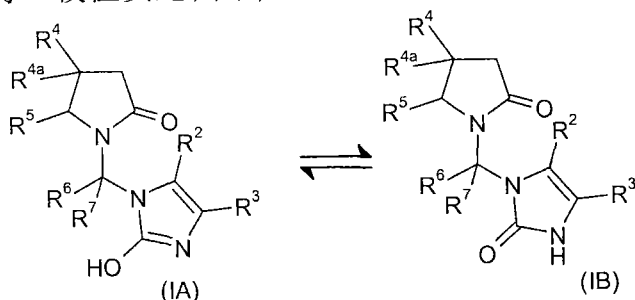
通式 I 的化合物及其盐可以以一种溶剂合物存在，其包括在本发明的范围内。这种溶剂合物包括例如氢氧化物、醇化物及其类似物。

许多通式 I 的化合物和它们的一些中间体，在其结构上至少有一种手性中心。这个手性中心可以是一个 R 或 S 构象，所述的 R 或 S 符号与 Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30 中所述的规则一致。

本发明还涉及所有立体异构型，如通式 I 的化合物或其混合物的对映异构体和非对映异构体形式（包括所有可能的立体异构体的混合物）。

通式 I 的一些化合物还以互变异构形式存在，这种形式尽管没有在以上通式中明确解释，但包括在本发明的范围内。

在另一较佳实施例中，本发明还涉及通式为 IA 及其互变异构体 IB 的化合物。



关于本发明，参考一种或多种化合物意指包含以每一种可能的同质异构体化合物及其混合物，除非特别指出某种同质异构体形式。

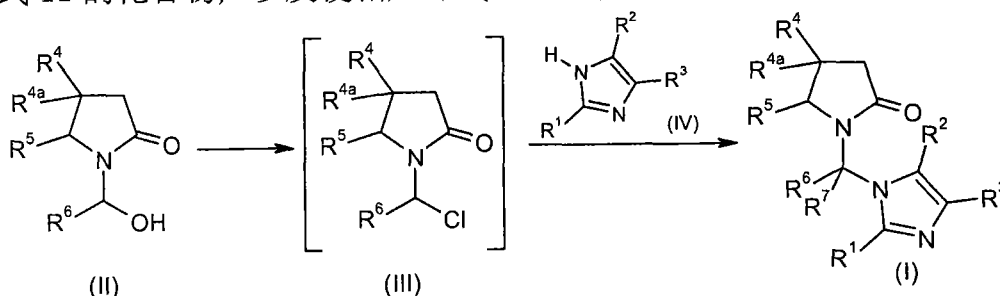
根据本发明的化合物可以不同的多晶型物存在。尽管没有在以上的通式中明确叙述，这些形式还是包括在本发明的范围中。

本发明还包括通式 I 的化合物在其范围内的药物前体形式及其各种各样的子范围和子群。

根据本发明的通式 I 的化合物可通过近似常规方法制备，这已为合成有机化学

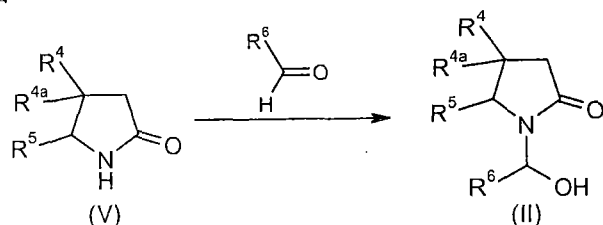
领域的技术人员所熟悉。

A. 根据一实施例，通式 I 的一些化合物，其中， R^7 是 H，可以按下式通过氯化通式 II 的化合物，以及使相应通式 III 的衍生物与通式 IV 的一咪唑反应制备。



这种反应可以用纯亚硫酸氯(或任何其他氯化剂如, HCl、POCl₃、PCl₅.....)或其于甲苯中在温度范围为 20 至 80 °C 之间进行。

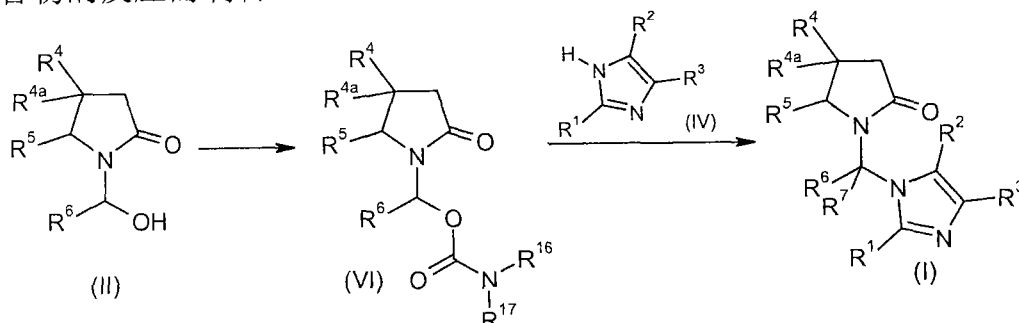
根据下式，通式 II 的化合物可经一通式 V 的化合物与一般式 R^6CHO 的醛基羟化而制备。



这个反应可以在一酸或一碱如 CF₃CO₂H 或 NaOH 的参与下，通过加热吡咯烷酮衍生物与一醛(或其合成的等同产物，如果是甲醛，则如低聚甲醛)进行。

通式 V 吡咯烷酮用文献所述的常规方法(参见例如: Goulliaev A. H., Monster J. B., Vedso M., Senning A., Org. Prep. Proceed. Int. (1995), 27, 273-303), 或国际专利申请 WO 01/62726 所述的方法合成。

B. 根据另一实施例，通式 I 的一些化合物，式中 R^7 是 H，可按下式通过使通式 II 的化合物转化为相应的通式 VI 的氨基甲酸酯以及这种氨基甲酸酯与通式 IV 的一化合物的反应而制备：



式中 R^{16} 和 R^{17} 分别选自氢; C₁₋₂₀ 烷基; 芳基或一起形成杂环; R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^6 有如上所述的相同限定。

氨基甲酸酯 VI 的合成反应可通过所属技术领域的技术人员公知的常规方法或在 US 3, 903, 110 中所述的方法进行。

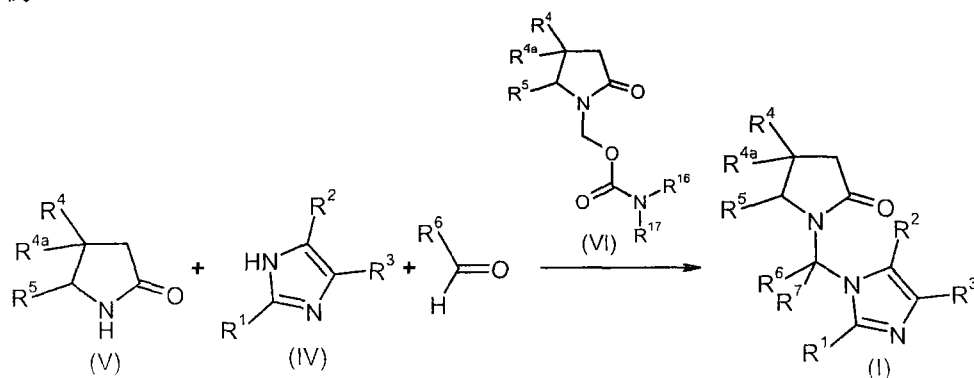
氨基甲酸酯 VI 与通式 IV 的一咪唑衍生物的反应可以用以下三种不同的方法进行

行:

- 化学计量方法, 其包括在一惰性溶剂如乙腈中, 在一常规设备里以回流温度或在微波照射下(100 W 照射通常足够起始氨基甲酸酯 VI 的完全消耗)使氨基甲酸酯 VI 与一过量的亲核试剂 IV 混合(通常用 2.2 eq 以保证起始氨基甲酸酯 VI 的完全消耗);

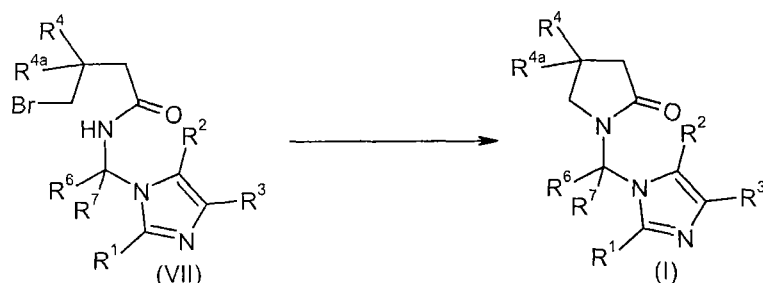
- 催化方法, 其包括在催化量的氨基甲酸酯 VI 的参与下, 在一常规设备(要求所用溶剂回流)或在微波照射下(通常 100 W 照射足以保证起始氨基甲酸酯 VI 的完全消耗), 加热一化合物 II 和一稍过量的亲核试剂 IV(通常要求 1.2 eq)混合物(注意 II 和 VI 的吡咯烷酮部分可以不同)。

- 一催化方法的另一种方法, 按照下式, 原位生成化合物 II 和以一步反应制备化合物 I:



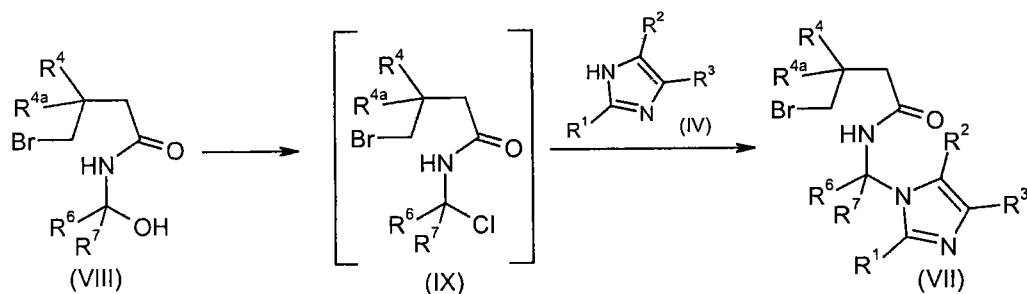
这个反应可以用一稍微过量的亲核试剂 IV (通常要求 1.2 eq), 一过量的醛 R^6CHO (通常要求 4 eq) 和氨基甲酸酯 VI 作为催化剂 (通常用 10 mol %, 但催化剂的量可很容易减少) 在一惰性溶剂如乙腈中, 在微波照射下(100 W 照射通常足以确保起始吡咯烷酮 V 的完全消耗)进行。应当注意, 还可使用反应混合物的常规加热及微波照射。N,N-二取代氨基甲酰氯也可以用作催化剂取代氨基甲酸酯 VI。

C. 根据另一实施例, 通式 I 的一些化合物, 式中 R^6 和 R^7 连接在一起形成一 C_{3-6} 环烷基, R^5 是氢, 按照下式, 它们可通过环化一通式 VII 的化合物制备:



这个反应可在一惰性溶剂中(如 DMF), 在温度为 $20^{\circ}C$ 至 $100^{\circ}C$ 下用碳酸钾作为碱进行。

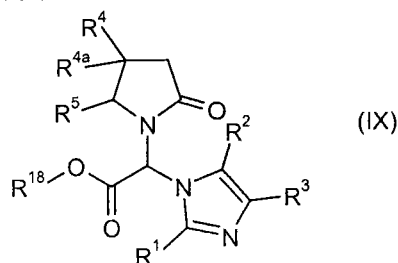
通式 VII 的化合物按照下式可通过氯化一通式 VIII 的化合物以及通式 IX 的相应衍生物与通式 IV 的咪唑反应制备:



这个反应可如 A 中所述进行。

通式 VII 的化合物可用所属领域的技术人员公知的方法制备。

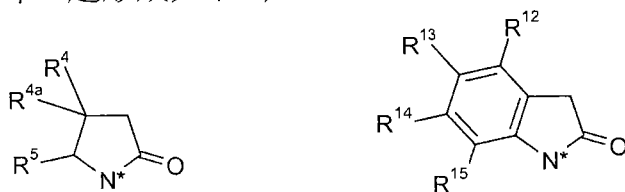
D. 根据另一实施例，通式 I 的一些化合物，式中 R^6 是酰氨基或 CH_2OH ，可通过转化一通式 (IX) 的化合物制备。



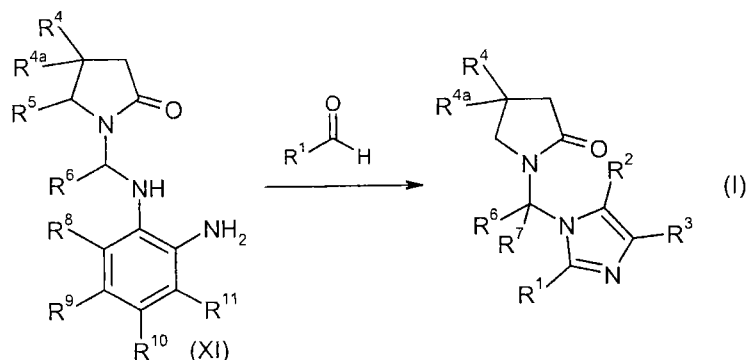
式中 R^{18} 是一 C_{1-4} 烷基，较佳为甲基或乙基。

这些转化可根据所属领域的技术人员公知的任何方法进行。

E. 根据另一实施例，通式 I 的一些化合物，式中 R^7 是 H， R^4 、 R^{4a} 和 R^5 与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下 1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮环，

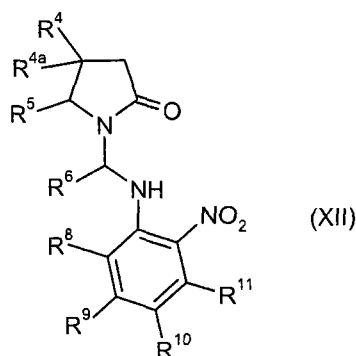


按照下式，可通过一通式 (XI) 的化合物与一般式 R^1CHO 的一醛反应而制备：



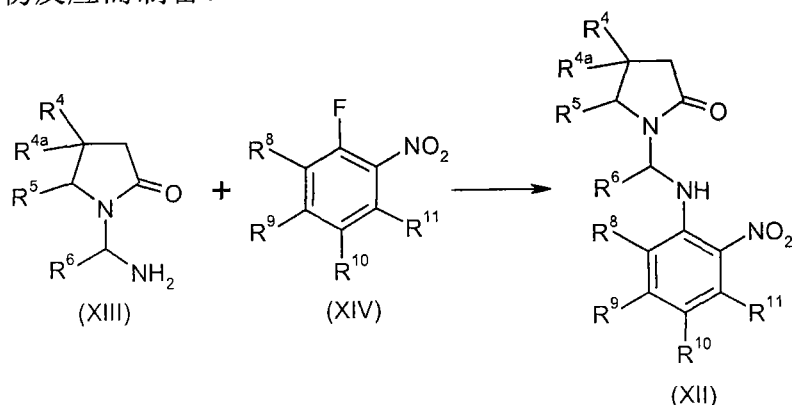
这个反应可根据所属领域的技术人员公知的任何方法进行。

通式 (XI) 的化合物可通过通式 XII 的一化合物还原而制备。



这个反应可根据所属领域的技术人员公知的任何方法进行。

按照下式，通式 XII 的化合物可通过通式 XIII 的一氨基衍生物与通式 XIV 的一化合物反应而制备：



这个反应可根据所属领域的技术人员公知的任何方法进行。

根据所属领域的技术人员公知的任何方法，通式 XIII 的化合物可从相应的通式 III 的化合物中得到。

F. 根据另一实施例，通式 I 的一些化合物可通过以下功能团转化而制备：

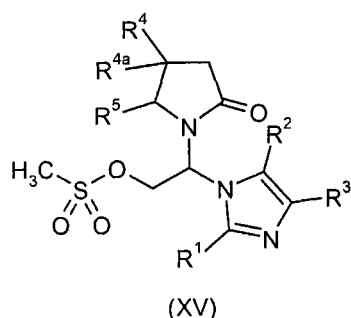
(a) 通式 I 的化合物，式中 R^4 是 $-\text{CH}=\text{CF}_2$ ，可由相应的通式 I 的化合物，式中 R^4 是 $-\text{CH}_2-\text{CBrF}_2$ ，通过用一碱处理而制备；

(b) 甲硫-咪唑衍生物可在 MeOH 中用 NaIO_4 氧化，以合成通式 I 的相应的甲亚硫酰基-咪唑衍生物；

(c) 通式 I 的 1H-咪唑-2-羧酸烷酯衍生物可转化为相应的酰氨或相应的醇；

(d) 通式 I 的硝基-咪唑衍生物可在 Pd/C 的参与下，根据所属领域的技术人员公知的任何方法，用氢还原成相应的氨基-咪唑衍生物；

(e) 通式 I 的化合物，式中 R^6 是 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 可从相应的通式 I 的化合物，式中 R^6 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ，用通式 (XV) 的一甲磺酸酯中间体制备；



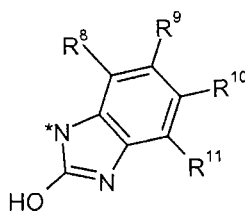
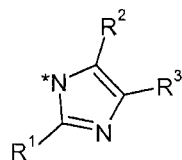
(f) 通式 I 的化合物, 式中 R^2 和/或 R^3 是 $-NHCOR^{19}$, R^{19} 是一烷基或一芳基, 在所属领域的技术人员公知的任何条件下 (如在叠氮磷酸二苯酯和三乙胺的作用下, 以及用一醇 ($R^{19}OH$) 原位急冷, 如 Kim D., Weinreb S. M., J. Org. Chem. (1978), 43, 125 所述), 可通过相应的酸经库尔提斯重排反应而制备, 相应的酸中, 至少一个取代的 R^2 或 R^3 是 $-COOH$ 。

(g) 通式 I 的化合物, 式中 R^2 和/或 R^3 是 $-CH_2NHCOR^{20}$, R^{20} 是一烷基或一芳基, 可通过相应酰胺 (R^2 和/或 R^3 是 $-CONH_2$) 或腈 (R^2 和/或 R^3 是 $-CN$) 选择性还原成通式 I 的氨基甲基衍生物 (R^2 和/或 R^3 是 $-CH_2NH_2$), 以及在所属领域的技术人员公知的任何条件下与一酸式氯化物反应而制备;

(h) 通式 I 的化合物, 式中 R^2 和/或 R^3 是酰氨基, 可通过相应的酸活化, 酸中 R^2 和/或 R^3 是 $-COOH$, 以及在所属领域的技术人员公知的任何条件下与伯胺或仲胺反应而制备;

(i) 通式 I 的化合物, 式中 R^2 和/或 R^3 是 $-CH_2OH$, 可通过相应的化合物, 其中至少一个取代的 R^2 或 R^3 是 $-CH_2OSiMe_2tBu$, 在所属领域的技术人员公知的任何条件下, 如在室温下与在 THF 中的 $n-Bu_4NF$ 反应。这些转化可根据所属领域的技术人员公知的任何方法进行。

G. 根据另一实施例, 通式 I 的一些化合物, 其中 R^2 和 R^3 与咪唑环一起形成如下 1H-苯并咪唑环

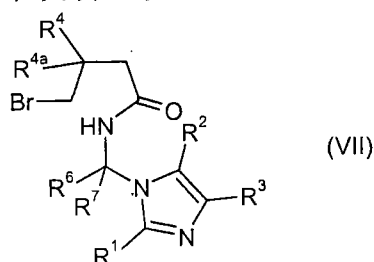


可通过通式 (XI) 的一化合物与羰基二咪唑反应而制备。这个反应可根据所属领域的技术人员公知的任何方法进行。

在另一实施例, 本发明涉及如下通式 II 的中间体合成: 4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 1-(羟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-(羟甲基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(4-氯-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(4-氟-苯

基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 1-羟甲基-4-(2,3,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮; 1-羟甲基-4-(2,3,4-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(3,4-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 1-羟甲基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮; 4-(3-叠氮基-2,4,6-三氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 5-氯-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮; 1-(羟甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 4-氯-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮; 4-氟-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮; 5-溴-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮; 1-羟甲基-5-甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和 1-羟甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮。

在另一实施例, 本发明还涉及通式 VII 的中间体合成



式中 R^6 和 R^7 连接在一起形成一 C_{3-6} 环烷基; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{4a} 有如上所述的相同的限定;

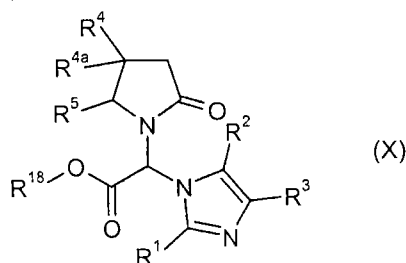
或 R^2 和 R^3 可与咪唑环一起形成如下的 1H-苯丙咪唑环



式中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 有如上所述的相同的限定。

在另一实施例, 本发明还涉及通式 VII 的如下中间体合成: 4-溴-N-(1-咪唑-1-基-环丙基)-丁酰胺。

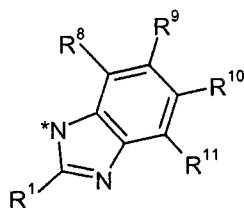
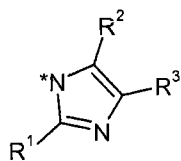
在另一实施例, 本发明还涉及通式 X 的中间体合成



式中 R^{18} 是一 C_{1-4} 烷基;

R^1 、 R^2 和 R^3 有如上所述的相同的限定;

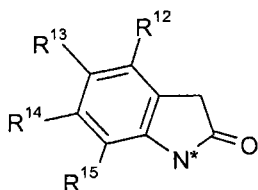
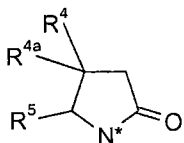
或 R^2 和 R^3 可与咪唑环一起形成如下的 1H-苯丙咪唑环



式中 R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 有如上所述的相同的限定；

以及 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 有如上所述的相同的限定；

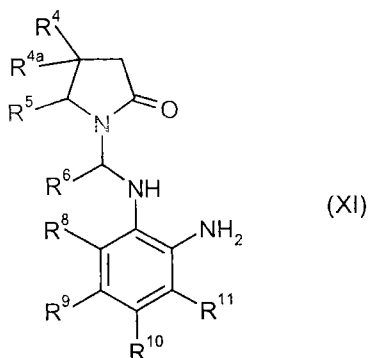
或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下的 1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



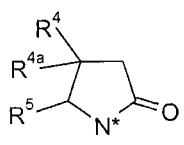
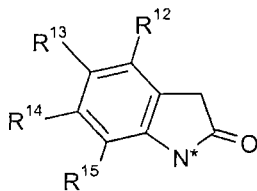
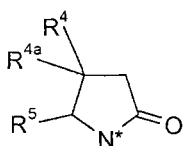
式中 R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 有如上所述的相同的限定。

在另一实施例，本发明涉及通式 X 的如下中间体合成：咪唑-1-基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯。

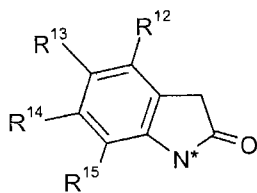
在另一实施例，本发明还涉及通式 XI 的中间体合成



式中 R⁴、R^{4a}、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 有如上所述的相同的限定；或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下 1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



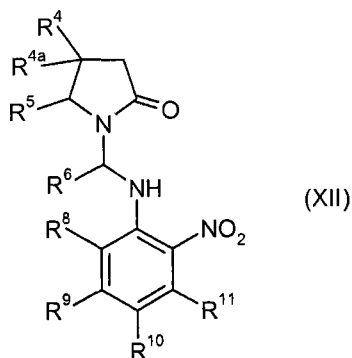
代表一通式的基团



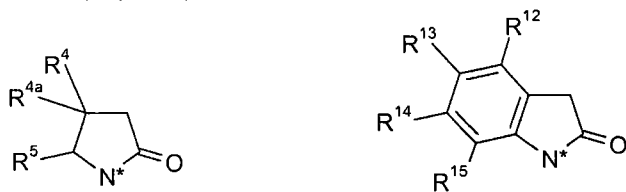
式中 R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 有如上所述的相同的限定。

在另一实施例，本发明涉及通式 XI 的如下中间体合成：(2-氨基苯基){(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)甲基}胺。

在另一实施例，本发明还涉及通式 XII 的中间体合成



式中 R⁴、R^{4a}、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 有如上所述的相同的限定；或 R⁴、R^{4a} 和 R⁵ 可与 2-氧-1-吡咯烷环一起形成如下 1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



式中 R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 有如上所述的相同的限定。

在另一实施例，本发明涉及通式 XII 的如下中间体合成：(2-硝基苯基) {(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基) 甲基} 胺。

在另一实施例，本发明涉及如下中间体合成：1-(4-甲氧基-苯甲基)-5-氧-吡咯烷-3-甲醛；4-(2,2-二氟-乙基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-吡咯烷-2-酮；4-(2,2-二氟-乙基)-吡咯烷-2-酮，4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-吡咯烷-2-酮；(4-溴-2,6-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基-二氮烯；6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮)-苯甲醛；3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮)-苯基]-丙烯酸乙酯；3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮)-苯基]-4-硝基-丁酸乙酯；4-[2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮)-苯基]-吡咯烷-2-酮；4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-吡咯烷-2-酮；4-溴-N-(1-羟基-环丙基)-丁酰胺；羟基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯和 1-氨基甲基-4-丙基-吡咯烷-2-酮。

业已发现，通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐可用于各种各样的药理失调。例如，根据本发明的化合物可用于治疗癫痫、抽搐异常和惊厥。

这些化合物也可以用于治疗帕金森氏病。也可以用于治疗因多巴胺替代治疗而引起的运动障碍，因使用安定药而诱发的迟缓运动障碍或亨廷顿氏舞蹈病。

本发明还涉及在制备治疗和预防以下疾病的药物中通式 I 的化合物的应用，这些疾病有癫痫、癫痫发生、抽搐异常、惊厥、帕金森氏病、因多巴胺替代治疗而引起的运动障碍、因使用安定药而诱发的迟缓运动障碍、亨廷顿氏舞蹈病和其他神经失调，这种神经失调包括双相型障碍、躁狂、抑郁、焦虑、注意缺陷多动障碍 (ADHD)、偏头痛、三叉神经和其他神经痛、慢性疼痛、神经性疼痛、脑缺血、心律失常、肌强直、可卡因滥用、中风、肌阵挛、震颤、原发性震颤、单纯性或复合性痉挛、图雷特综合征、下肢不宁综合征和其他运动障碍、新生儿脑出血、肌萎缩性

侧索硬化、痉挛状态和其他退化性疾病、支气管哮喘、哮喘状况和过敏性支气管炎、哮喘综合征、支气管超敏反应和支气管痉挛综合征以及过敏性和血管舒缩性鼻炎和鼻结膜炎。

另外，本发明的化合物还可用于治疗其他神经性失调，包括双相型障碍、躁狂、抑郁、焦虑、注意缺陷多动障碍(ADHD)、偏头痛、三叉神经和其他神经痛、慢性疼痛、神经性疼痛、脑缺血、心律失常、肌强直、可卡因滥用、中风、肌阵挛、震颤、原发性震颤、单纯性或复合性痉挛、图雷特综合征、下肢不宁综合征和其他运动障碍、新生儿脑出血、肌萎缩性侧索硬化、痉挛状态和其他退化性疾病、支气管哮喘、哮喘状况和过敏性支气管炎、哮喘综合征、支气管超敏反应和支气管痉挛综合征以及过敏性和血管舒缩性鼻炎和鼻结膜炎。

因此，本发明还涉及如上限定的用作一种药物的通式 I 的一化合物或其一药学上可接受的盐。

在另一方面，本发明还涉及通式 I 的一化合物或其一药学上可接受的盐在制备治疗如上所述的神经失调和其他失调的药物中的应用。

本发明特别涉及通式 I 的一化合物或其一药学上可接受的盐在制备治疗癫痫、帕金森氏病、运动障碍、偏头痛、震颤、原发性震颤、双相型障碍、慢性疼痛、神经性疼痛或支气管性、哮喘性或过敏性疾病的药物中的应用。

本发明的方法包括将本发明的一化合物，以有效剂量施加给如上所述疾病或功能失调的哺乳动物(较佳为人类)以减轻或预防功能失调或疾病。

本发明的化合物方便以任何适合的单位剂量给药，包括但不限于一种每单位剂量含有 3-3000 mg，较佳 25 到 500 mg 的活性成分。

本文所使用的术语“治疗”包括治病性治疗和预防性治疗。

“治病”意指在功能失调或疾病的当前症状的治疗中有功效。

“预防”意指预防一种功能失调或疾病的发生或复发。

本文所使用的术语“癫痫”指一种慢性神经性疾病，其特征在於无缘无故地、复发性癫痫性抽搐。一个癫痫性抽搐就是一些脑神经的异常和过度同步放电的表现；它的临床表现突然、短暂。本文所使用的术语“癫痫”还指一种脑功能障碍，其特征在於周期性抽搐发作。当正常脑被一些病症如高热或中毒激发时，抽搐可以是“非癫痫性的”，当没有明显刺激引起时，抽搐也可以是“癫痫性的”。

本文所使用的术语“抽搐”是指一种行为的短暂间隔，其因为失调的、同步的和有节律的多数脑神经激发。

术语“帕金森氏综合征”涉及一种特征为行动缓慢(运动徐缓)、僵化和/或震颤的综合征。帕金森氏综合征可在各种疾病中见到，最常见的是先天性的震颤麻痹(即帕金森氏病)，还可见于以下精神分裂症、与毒素/药物接触和头部受伤的治疗中。帕金森氏病的初级病理被广泛理解为脑中从黑质到纹状体的多巴胺能投射的退行性病变。这导致多巴胺替代药物(如，L-3, 4-二羟苯基丙胺酸(L-多巴)和多巴受体激动

剂)作为帕金森氏病的症状治疗的广泛使用,这种治疗已经成功地提高了帕金森氏病病人的生活质量。然而,多巴胺替代疗法,特别是对长时间治疗有一些限制。其中的问题包括,抗帕金森的治疗功效消退,以及一定范围的副作用的出现,如明显的异常无意识活动如,运动障碍。

术语“运动障碍”定义为患者一些无意识动作异常的发展。这多见于亨廷顿病人、经慢性多巴胺替代治疗的帕金森氏病人以及经精神抑制药慢性治疗的精神分裂症病人。运动障碍作为一个整体,其特征不在于患者一些无意识动作异常的发展。引起运动障碍的一种情况可能是作为帕金森氏病人或其他基底神经节运动失调多巴胺替代治疗的副作用。

本文所使用的术语“偏头痛”意指特征为复发性头痛的一种失调,在强度、频率和持续时间上变化很大。这种头痛一般发生在一侧,且通常与食欲减退、恶心、呕吐、畏声和/或畏光有关。有一些病例,他们因为神经性或情感干扰或与之有关前来就医。偏头痛可以持续4小时至大约72小时,国际头痛协会(IHS,1988)将偏头痛分为有先兆的偏头痛(经典偏头痛)和无先兆的偏头痛(普通偏头痛)两种主要偏头痛类型。有先兆的偏头痛包括特征的视觉、感觉、话语或运动症状的头痛期。如果缺乏这些症状,头痛称为无先兆的偏头痛。

根据精神障碍诊断和统计手册第4版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV TM), American Psychiatry Association, Washington, DC, 1994),本文所使用的术语“双相型障碍”指那些分类为情感障碍的失调。双相型障碍一般指特征为自发性激发、重复(即至少两次)发作、病人兴奋过度、活动和情感显着受到干扰,这种干扰包括在一些情况下情感高昂和能量与活动增加(躁狂或轻度躁狂),以及在另一些情况下情感低落和能量与活动减少(抑郁)。双相型障碍在DSM-IV中分成四种主要类型(双相I型障碍、双相II型障碍、躁狂抑郁精神病和非特异性双相型障碍)。

本文所使用的术语“躁狂发作”是指一段明显时间内有异常和持久地高昂、膨胀或易怒情感,且伴有强制性说话和精神运动的激动症状。

本文所使用的术语“轻度躁狂”是指一种较低程度、非极度的躁狂发作。

本文所使用的术语“主要抑郁发作”是指至少2周内的一段时间内,情绪压抑或对几乎所有活动的兴趣或乐趣丧失,且伴有注意力不能集中和精神运动迟缓的症状。

本文所使用的术语“混合发作”是指一段时间(持续至少1周)内,指征与几乎每天的躁狂发作和主要抑郁发作相符合。

本文所使用的术语“慢性疼痛”指作为一种不同于急性疼痛的疾病进程渐渐被识别的病情。常规定义为持续超过治愈的正常时间的疼痛,当病人认为疼痛在可预见的将来是他们生活中的持久部分,疼痛也可考虑为慢性的。很可能慢性疼痛综合征主要部分包括一种神经性成分,通常比急性躯体疼痛难以治疗。

本文所使用的术语“神经性疼痛”指疼痛当没有可识别的刺激存在时，起源于在有害刺激下的神经的病理变化，即会有一种疼痛的错误感觉，换句话说，它出现于疼痛系统开放且不能关闭。

术语“痉挛”指常见和经常失能性神经失调。经常与行动不利相关，该行动不利包括强迫性的强制性障碍、注意缺陷多动障碍和冲动控制。痉挛是无意识、突然、快速、重复、无节律的固定不变的活动或发声。痉挛有明显的各种各样的形式，其各有不同的持续时间和复杂程度。单纯运动痉挛是短暂的快速的的活动，经常仅仅包括一组肌肉的活动。而复杂运动痉挛是包括一组单纯运动痉挛或一种更协调的活动系列的突然活动。单纯发声痉挛包括声音如音节、短语、重复其他人的话和重复自己的话。

在听源性发作模型中可以测定作为抗痉挛药物的通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的活性。这个实验的目的是根据对易受声音影响的老鼠—一种反射性发作的基因型动物模型中诱导的听源性发作评估一种化合物的抗痉挛潜力。在这个初步产生了癫痫模型中，发作未用电学或化学刺激而激发，其发作类型至少部分类似于发生在人类的临床症状(Löscher W. & Schmidt D., *Epilepsy Res.* (1998), 2, 145-181; Buchhalter J. R., *Epilepsia* (1993), 34, S31-S41)。根据通式 I 的化合物所得到的结果显示出很强的药学效果。

潜在抗痉挛活性的另一种测定指出其与左乙拉西坦结合位点(LBS)有密切关系，如下文所述。如在美国专利申请 10/308,163 和 60/430,372 中提出，LBS 已经被确定属于 SV2 蛋白质家族。正如本文所使用，参照“LBS”可理解为包括参照 SV2。

在上述的任何测定中的活性当然可以以相关技术领域的技术人员对具体指标公知的方式和/或在一般的临床试验设计中的适合的临床试验进行测定。

对于治疗疾病，通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐可以以一种有效的每日剂量给药，以及使用一种药物组合物的形式给药。

因此，本发明的另一个实施例涉及含有有效量的通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一种药物组合物，该组合物与一种药学上可接受的稀释剂或载体结合。

为了制备根据本发明的一种药物组合物，通式 I 的一个或多个化合物或其一药学上可接受的盐最开始与一药学上的稀释剂或载体通过有经验的技术人员公知的常规药学混合技术混合。

根据给药途径，适合的稀释剂和载体有各种各样的形式，如，口服、直肠、非肠道或鼻内给药。

包括本发明的化合物的药物组合物可以如，口服给药、非肠道给药，即静脉内给药、肌肉或皮下给药、鞘内给药、吸入或鼻内给药。

适合口服给药的药物组合物可以是固体或液体，也可以如，是一种片剂、丸剂、糖衣丸、凝胶胶囊、溶液、糖浆、口香糖及其类似物的形式。

最后，活性成分可以与一惰性稀释剂或一无毒的药学上可接受的载体如淀粉或

乳糖混合。或者，这些药物组合物也可以含有一如

微结晶纤维素、黄耆胶或凝胶的粘合剂、一如褐藻酸的分解质、一如硬脂酸镁的润滑剂、一如胶状二氧化硅的助流剂、一如蔗糖或糖精的甜味剂、一染色剂或一如薄荷油或甲基水杨酸盐的调味剂。

本发明还预期组合物可以以一种可控制的方式释放活性物质。可用作非肠道给药的药物组合物是常规形态如水溶液或油溶液或悬浮液，一般装在安瓿、一次性注射器、玻璃或塑料小管或静脉滴注容器里。

除活性成分之外，这些溶液或悬浮液还可含有一消毒的稀释剂，如注射用水、生理盐水溶液、油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂、抗菌剂如苯甲醇，抗氧化剂如抗坏血酸维生素 C 或亚硫酸钠、螯合剂如乙二胺-四-乙酸、缓冲剂如醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐，以及调节黏度的溶剂，如，氯化钠或葡萄糖。

用药剂师常用的方法制备这些药物剂型。

药物组合物活性成分的量的浓度范围很大，取决于各种因素如病人的性别、年龄、体重和病情，也取决于给药方法。因此，通式 I 的化合物在口服组合物中的数量相对于组合物的总重量至少是 0.5%，且可达 80%。

依照本发明，业已发现，通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐可以单独给药或与其他药物活性成分结合给药。可用于与本发明的化合物组合的附加的化合物，其非限制性实施例是抗病毒药、解痉药(如，巴氯芬)、止呕药、抗躁狂情感稳定剂、止痛剂(如，阿司匹林、布洛芬、扑热息痛)、麻醉性止痛剂、局部麻醉药、鸦片类止痛剂、锂盐、抗抑郁药(如，米塞林、氟西汀、曲拉唑酮)、三环类抗抑郁药(如，丙咪嗪、去甲丙咪嗪)、抗痉挛药(如，丙戊酸、立痛定、苯妥英)、安定药(如，利培酮、氟哌啶醇)、精神抑制药、苯二氮品(如，安定、氯安定)、吩噻嗪(如，氯丙嗪)、钙通道阻断剂、安非他明、氯压定、利多卡因、美西律、辣椒素、咖啡因、喹硫平、5-羟色胺拮抗剂、 β -阻断剂、抗心律不齐药、曲坦、麦角菌衍生物和三环癸胺。

本发明特别感兴趣的是通式 I 的至少一种化合物或其一种药学上可接受的盐和受 GABAA 受体介导的引起神经阻滞的至少一种化合物的组合。通式 I 的化合物对受 GABAA 受体介导的引起神经阻滞的化合物有潜在作用，在很多病例中，能够在减少有害影响的风险下，有效治疗疾病和失调。

受 GABAA 受体介导的引起神经阻滞的化合物包括如下：苯二氮品、巴比妥酸盐、类固醇以及抗惊厥药如，2-丙基戊酸钠、氨基烯酸，噻加宾或其药学上可接受的盐。

苯二氮品包括 1,4-苯二氮品，如安定和氯安定，以及 1,5-苯二氮品，如氯巴占。较佳化合物是氯安定。

巴比妥酸盐包括苯巴比妥和戊巴比妥。较佳化合物是苯巴比妥。

类固醇包括促肾上腺皮质激素如乙酸替可沙肽，等等。

抗惊厥药包括乙内酰脲(苯妥英、乙妥英等)、1,3-氧氮杂环戊烷(三甲双酮等)、琥珀酰亚胺(乙琥胺等等)、苯乙酰胺(苯乙酰胺、乙酰苯丁胺等)、磺胺类药(舒噻嗪、乙酰唑胺等)、氨基丁酸(如 γ -氨基- β -羟基丁酸等)、丙戊酸钠及其衍生物、立痛定等等。

较佳化合物包括丙戊酸、丙戊酰胺、丙戊酸酯、丙戊酸钠、半丙戊酸钠、双丙戊酸钠, 氯安定、苯巴比妥、氨基烯酸、噻加宾、三环癸胺。

对于较佳口服组合物, 每日剂量在3至3000毫克(mg)的通式I化合物的范围内。

在非肠道给药的组合物中, 通式I的化合物的量至少是组合物总重量的0.5%(重量), 且可以达到33%(重量)。较佳非肠道给药的组合物, 剂量单位在3至3000 mg的通式I化合物的范围内。

每日剂量可以在通式I的化合物的剂量单位的较宽范围内, 一般在3至3000 mg。然而, 对特殊病例可以调节特定剂量, 这取决于个体情况以及医生的判断。

本发明提供的LBS结合化合物和其标记衍生物在测定待测化合物(如, 一种潜在的药物)与LBS受体的结合能力中可用作标准和试剂。

本发明提供的LBS配体的标记衍生物也可用作正电子放射X线断层摄影术(PET)或单光子发射计算机化X射线分层造影(SPECT)的放射性示踪剂。

因此, 本发明还提供一些标记配体, 其作为筛选发现潜在的药剂的化学库工具, 特别是治疗和预防本文叙述的疾病的药物, 基于与LBS/SV2蛋白质更加有效的结合, SV2蛋白质局限在组织中并成为纯化的SV2蛋白质的特性。SV2蛋白质包括SV2A、SV2B和SV2C, 其中SV2A是抗发作药物左乙拉西坦及其类似物的结合位点。SV2的异形体SV2A、SV2B或SV2C可以从任何哺乳动物包括人、大鼠或小鼠的组织中得到, 特别是脑。这些异形体也可以是异种表达, 克隆任何哺乳动物, 包括人、大鼠和小鼠, 并用作测定。筛选方法包括暴露脑膜, 如, 哺乳动物或人脑膜, 或表达SV2蛋白质或其片段的细胞系, 特别是SV2A, 但对于一假定的试剂包括SV2B和SV2C, 以及包括带有通式I的标记化合物的脑膜或蛋白质或片段以及该试剂。这种方法还包括测定通式I的化合物与蛋白质的结合是否受假定的试剂的抑制, 以此鉴别蛋白质的结合伴侣。因此, 筛选测定法可以鉴定与LBS/SV2相互作用的新药或新化合物。本发明还提供SV2/LBS的光敏化配体。这种方法还包括带有通式I的标记化合物的SV2的异形体SV2C的结合测定。当SV2异形体SV2A以与LBS相同的亲和力结合一系列左乙拉西坦派生的配体, 异形体SV2C表现出选择性地结合这些配体的一些子集, 以及特别对通式I的化合物有较高的亲和力。

标记配体还可以用作评估SV2蛋白质在溶解、纯化和层析后的构象状态的工具。标记配体可以直接或间接地标记。适合的标记实例包括一放射性标记如 ^3H 、一荧光标记、一酶、镎、生物素和这种类型测定的其他常规标记。一本发明的这方面所用的特别佳的标记化合物是 $[\text{}^3\text{H}]\text{-}(+)\text{-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮}$ ($[\text{}^3\text{H}]\text{-化合物 7}$)。

附图说明(在所有的图中(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮称为“化合物 7”,而“化合物 Z”代表(2S)-2-[4-(3-叠氮苯基)-2-氧吡咯烷-1-基]丁酰胺(参见 PCT 专利申请 WO 01/62726 中的化合物 86)。L059 指的是(S)-(-)- α -乙基-2-氧-1-吡咯烷乙酰胺,即已知的左乙拉西坦的国际非独占名称。

图 1 所示为 $[^3\text{H}]$ -化合物 7 与大鼠脑膜的饱和结合曲线。Y-轴代表与自由放射性配体结合比例: B/F(fmol/测定/nM), X-轴代表结合放射性配体: B (fmol/测定)。Bmax = 9.2 pmol/mg 蛋白质, Kd = 13 nM。

图 2a 和 2b 所示为竞争性结合曲线,图中显示出化合物 7 与 LBS 结合的亲和力比左乙拉西坦大约高 30 倍。Y-轴代表结合的 $[^3\text{H}]$ -化合物 7 (%对照), X-轴代表 Log [药物](M)。待测药物是左乙拉西坦(2a)和化合物 7(2b)。

图 3 所示为 $[^3\text{H}]$ -化合物 7 标记的膜蛋白凝胶电泳。Y-轴代表在凝胶层中的放射性活性(DPM), X-轴代表凝胶层数。图中的每个数字和箭头代表分子量标准(KD)的位置和大小。

图 4 所示为用大鼠脑膜进行涂层的 SPA 小珠的化合物 7 和化合物 7 所作的 IC₅₀ 图。Y-轴代表结合的 $[^3\text{H}]$ -化合物 7(DPM/测定), X-轴代表 Log [药物](M)。待测药物是化合物 7(重复实验)。

图 5 所示为两种放射性配体($[^3\text{H}]$ -化合物 7 和 $[^3\text{H}]$ -化合物 A 与带有 SV2C 短暂转染的 COS-7 细胞的结合。Y 轴代表结合的 CPM。X 轴上,第一对条形图(标记为“1”)代表特异结合表达 hSV2C 的细胞,以 $[^3\text{H}]$ -化合物 7 作为探针(A = $[^3\text{H}]$ -单独, B = $[^3\text{H}]$ -化合物 7 加过量的左乙拉西坦,取代特异性结合探针)。第二对条形图(标记为“2”)是在未转染的细胞里进行相同的实验(A 和 B 有如上相同的意义),图中没有显示出特异性结合。最后一对条形图(标记为“3”)显示出 hSV2C 转染的细胞没有特异性结合,探针是 $[^3\text{H}]$ -化合物 Z (C = $[^3\text{H}]$ -化合物 Z 单独, D= $[^3\text{H}]$ -化合物 Z 加过量的左乙拉西坦)。

图 6 所示为 IC₅₀ 图,其对比两种不同的配体与人 SV2A 和 SV2C 的结合,用 $[^3\text{H}]$ -化合物 7 作为放射性配体。Y-轴代表结合的 $[^3\text{H}]$ -化合物 7(%对照), X-轴代表 Log [药物](M)。所示还有化合物 7 结合 hSV2A (X)和 hSV2C(□),以及化合物 Z 结合 hSV2A (■)和 hSV2C (◇)的 IC₅₀ 曲线。应当注意,化合物 Z 对 hSV2A 和 hSV2C 的不同亲和力,以及化合物 7 对 hSV2A 和 hSV2C()的相同亲和力。

本发明的筛选测定包括鉴定竞争结合 LBS(特别是 SV2A)的试剂或化合物的方法。通式 I 的标记化合物在测定筛选结合 LBS(特别是 SV2A)的新化合物或试剂中,可用作本发明的方法的探针。这种测定实施例中,配体可不经修饰或可经各种各样的修饰使用;例如,通过标记,如共价或非共价结合直接或间接提供一可测信号的一部分。在这些测定的任何一种中,材料可直接或间接标记。可能的直接标记包括

标记基团如：放射性标记，其包括但不限于 $[^3\text{H}]$ 、 $[^{32}\text{P}]$ 、 $[^{35}\text{S}]$ 或 $[^{125}\text{I}]$ ；

酶如过氧化物酶和碱性磷酸酶；以及荧光标记，其能够监控荧光强度、波长移动或荧光偏振变化，这种荧光标记包括但不限于荧光素和玫瑰精。可能的间接标记包括一种组分的生物素化，然后结合偶合以上标记基团之一的抗生物素蛋白或用抗配体的抗体。如果化合物附着在一固体支架上，化合物还可以包括间隔基或连接基。为了鉴定与本发明的结合 LBS (特别是 SV2A) 的标记配体竞争或相互作用的试剂或化合物，可使用完整细胞、含有 SV2A 或完整 SV2 蛋白质的细胞片段或膜片段或含有 SV2 蛋白质的 LBS 的片段。在以 L059 或其一类似物或其一衍生物孵育之前、同时或之后，这些试剂或化合物可以用细胞、膜、SV2 蛋白质或片段孵育。本发明的测定可以任何适合的形式改进或准备，包括高通量筛选测定 (HTS)，监控 L059 或其衍生物或类似物与 SV2 或 SV2 蛋白质的 LBS 的结合。为了在给定的时间内使鉴定的化合物数量达到最大化，在许多测定化合物库的药物筛选程序中最好是高通量测定。这些筛选测定可以用完整细胞、含有 SV2 及无细胞或无膜系统的细胞片段或膜片段，如，可以纯化的或半纯化的蛋白质得到。用含有 SV2 或纯化的 SV2 蛋白质和肽的膜片段测定的优点是，待测化合物的细胞毒性和/或生物利用率一般可以忽略不计。该测定代替主要集中在药物对分子靶上的作用，明显体现在，如，两分子之间的结合抑制。可以订出该测定检测待测试剂或化合物抑制本发明的标记配体对 SV2 或含有 LBS 的 SV2 片段或 L059 的片段，或其衍生物或类似物，以及对 SV2 或含有 LBS 的 SV2 片段的结合能力。复杂构成的抑制可经许多种技术检测，如过滤测定法、闪烁板法 (Perkin Elmer)、亲和闪烁测定法 (SPA, Amersham Biosciences)。对于高通量筛选法 (HTS)，亲和闪烁测定法是一种很有效的方法，用生物膜涂层微球体，且不要分离或洗涤步骤。本发明描述了通式 I 的化合物用作探针，用低通量和高通量，对 SV2 蛋白质的异形体 SV2C 进行测定的方法。另外，配体对 SV2C 和 SV2A 的差异结合显示出有可能鉴定特异化合物的异形体，可用于选择性地使 SV2A 或 SV2C 作为目标的疾病治疗。为 SV2 研究的配体可直接或间接地标记。标记可以是任何一个化学部分，如 ^3H 、一荧光标记、一生物素或一酶。标记配体也可用于在 SV2 溶解、纯化和层析后评估构象状态。而且，本发明提供了配体光敏性，可在生物样品中标记和检测。光敏性配体还可用于从组织、分离的细胞、亚细胞部分和膜中定位和纯化 SV2。光敏性还可用作 LBS 配体结合片段的交叉结合和鉴定。

具体实施方式

本文提供如下实施例进行说明。

除非另有规定，在实施例中，化合物的性质根据如下方法鉴定：

NMR 光谱在一 BRUKER AC 250 Fourier Transform NMR 分光计上记录，分光计安装在一 Aspect 3000 计算机上，一 5mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 双探头或 BRUKER DRX 400 FT NMR 安装在一 SG Indigo² 计算机上，以及一 5 mm 反几何 $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ 三探头。在溶液 DMSO-d_6 (或 CDCl_3) 中研究化合物，探针温度为 313 K 或 300 K，浓度为 20 mg/ml。

以 DMSO-d₆ (或 CDCl₃) 的氘信号锁住仪器。化学位移以 ppm 表示并将 TMS 作为内在标准, 自 TMS 向低磁场方向飘移。

HPLC 分析用如下系统之一进行:

— Agilent 1100 系列 HPLC 系统, 装一 INERTSIL ODS 3 C18, DP 5 μm, 250 X 4.6 mm 柱。从 100 % 溶剂 A (乙腈、水、H₃PO₄ (5/95/0.001, v/v/v)) 至 100 % 溶剂 B (乙腈、水、H₃PO₄ (95/5/0.001, v/v/v)) 在 6 min 内梯度洗脱, 然后在 100 % B 停留 4 min。流速设定在 2.5 ml/min。层析温度为 35 °C。

— HP 1090 系列 HPLC 系统, 装一 HPLC Waters Symetry C18, 250 X 4.6 mm 柱。从 100 % 溶剂 A (MeOH、水、H₃PO₄ (15/85/0.001M, v/v/M)) 至 100 % 溶剂 B (MeOH、水、H₃PO₄ (85/15/0.001 M, v/v/M)) 在 10 min 内梯度洗脱, 然后在 100 % B 中停留 10 min。流速设定 1 ml/min。层析温度为 40 °C。

LC/MS 模式的质谱测量如下:

HPLC 条件

用一 WATERS Alliance HPLC 系统进行分析, 装一 INERTSIL ODS 3, DP 5 μm, 250 X 4.6 mm 柱。

从 100 % 溶剂 A (乙腈、水、TFA (10/90/0.1, v/v/v)) 至 100 % 溶剂 B (乙腈、水、TFA (90/10/0.1, v/v/v)) 在 7 min 内梯度洗脱, 然后在 100 % B 中停留 4 min。流速设定在 2.5 ml/min, 分离出 1/25, 在 API source 之前使用。

MS 条件

样品以大约 250 μgr/ml 的浓度溶解在乙腈/水中, 70/30, v/v。用一 FINNIGAN (San Jose, CA, USA) LCQ 离子阱质谱仪进行 API 光谱 (+ 或-)。APCI source 在 450 °C 下操作, 毛细管加热器温度为 160 °C。ESI source 在 3.5 kV 下操作, 毛细管加热器温度为 210 °C。

在 DIP/EI 模式的质谱测量如下进行: 在 5 min 内从 50 °C 至 250 °C 内加热探针, 进行样品蒸发。用一 FINNIGAN (San Jose, CA, USA) TSQ 700 串列式四质谱仪记录 EI (电子冲击) 光谱。源温度设定在 150 °C。

在一 TSQ 700 串列式四质谱仪 (Finnigan MAT, San Jose, CA, USA) 以 GC/MS 模式与一气相色谱模型 3400 (Varian, Walnut Creek, CA, USA) 进行质谱测量, 该气相色谱内安装有一分离/不分离注射器和一 DB-5MS 熔融硅柱 (15 m x 0.25 mm I. D., 1 μm), 该柱来自 J&W Scientific (Folsom, CA, USA)。氦 (纯度 99.999 %) 用作载体气。注射器 (CTC A200S autosampler) 和传送路径分别在 290 和 250 °C 下进行。样品 (1 μl) 以不分离模式注入, 温箱温度设定如下: 50 °C 5 min, 升高至 280 °C (23 °C/min), 然后停留 10 min。TSQ 700 分光计用电子冲击 (EI) 或化学电离 (CI/CH₄) 模式 (质量范围 33 - 800, 扫描时间 1.00 sec)。源温度设定在 150 °C。

在一 Perkin-Elmer 341 偏振器上记录特定的旋转。在 25 °C 下, 在 1 % MeOH 溶液中记录旋转角度。对某些分子, 溶剂是 CH₂Cl₂ 或 DMSO 取决于溶解度。

在一 Büchi 535 或 545 Tottoli-型溶解计上测定熔点，熔点没有纠正，或在一 Perkin Elmer DSC 7 上设置温度。

准备的层析分离在硅胶 60 Merck 上进行，颗粒大小 15-40 μm ，参见 1.15111.9025，用 Novasep 轴向压缩柱(80 mm i.d.)，流速在 70 和 150 ml/min 之间。硅胶和溶剂混合物的量在单独程序中说明。

准备的手性层析分离在一 DAICEL Chiralpak AD 20 μm ，100*500 mm 柱中进行，使用一内部建成的仪器，与各种较低的醇和 C5 至 C8 的线性、支链或环状链烷混合物在 ± 350 ml/min 下进行分离。溶剂混合物在单独程序中说明。

在实施例中使用如下缩写：

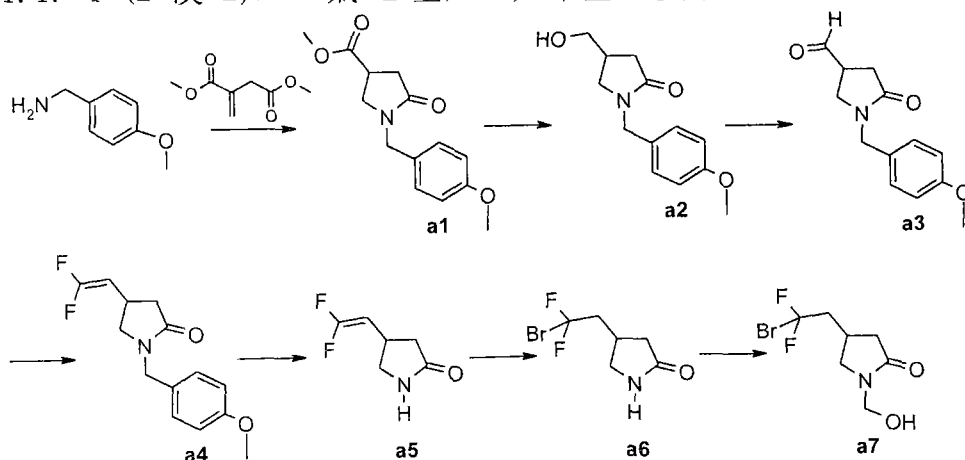
AcOEt	乙酸乙酯
CH ₃ CN	乙腈
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
NBS	N-溴琥珀酸亚胺
NCS	N-氯琥珀酸亚胺
NIS	N-碘琥珀酸亚胺
TFA	三氯乙酸
THF	四氢呋喃

如下实施例说明了通式 I 所包括的化合物怎样合成。

实施例 1. 4-取代 1-羟甲基吡咯烷-2-酮的合成

起始材料吡咯烷酮用如文献(参见例如：Goulliaev, A. H.; Monster, J. B.; Vedso, M.; Senning, A. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1995, 27, 273-303)中描述的常规方法或 PCT 专利申请 W001/62726-A2 中描述的方法合成。

1.1. 4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮 a7。



1.1.1. 1-(4-甲氧基-苯甲基)-5-氧-吡咯烷-3-羧酸甲酯 a1 的合成

在一 250 ml 三颈长颈瓶中，安装上磁棒搅拌器和回流冷凝器，在惰性气体下，

10 g (73 mmol, 1 eq) 4-甲氧基-苯甲酰胺和 12.7 g (81 mmol, 1.1 eq) 衣康酸二甲酯溶解于 100 ml 的 MeOH。混合物回流 10 h, 在 4 h 内渐渐冷却到 20 °C, 浓缩至干燥。在一 250 ml 三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器和 Rashig 柱以及蒸馏臂, 在惰性气体下, 未加工的中间体和 0.69 g (7.30 mmol, 0.1 eq) 的 2-羟基嘧啶溶解于 200 ml 的甲苯。混合物回流, 形成的甲醇蒸馏 8 h, 直到收集物中没有甲醇。蒸馏锅中温度达到 112 °C。混合物冷却, 浓缩至干燥, 得到未加工的酯。在硅胶柱层析中纯化 (AcOEt/n-己烷: 1/1 (v/v)) 得到纯化酯 **a1** (16.48 g, 85.9 %)。

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$) δ (ppm): 2.40-2.60 (m, 2H); 3.25-3.50 (m, 3H); 3.60 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.20 (1H, d, J 13.8); 4.35 (1H, d, J 13.8); 6.87 (2H, d, J 7.4); 7.15 (2H, d, J 7.4)。

1.1.2. 4-羟甲基-1-(4-甲氧基-苯甲基)-吡咯烷-2-酮 **a2** 的合成。

在一 250 ml 三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器和回流冷凝器, 在惰性气体下, 在 120 ml 的 EtOH 中 8.48 g (32 mmol, 1 eq) 的 1-(4-甲氧基-苯甲基)-5-氧-吡咯烷-3-羧酸甲酯 **a1** 溶液冷却到 0 °C。固体 NaBH_4 (3.6 g, 96 mol, 3 eq) 在 1.5 h 内渐渐加入, 过程中温度维持在 2 和 4 °C。2 h 后, 温度上升到 12 °C, 维持 1 h, 然后再降低到 2-4 °C。 NH_4Cl (240 ml) 的饱和溶液在 1 h 内成滴加入, 然后加入 120 ml 的丙酮, 混合物在室温下过夜。混合物用 CH_2Cl_2 萃取 (3 次), 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 得到未加工的醇, 用硅胶柱层析纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/05 (v/v)) 得到纯化的醇 **a2** (4.3 g, 57 %)。

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$) δ (ppm): :2.15 (1H, dd, J 7.4); 2.40-2.60 (m, 2H); 2.95 (1H, dd, J 3.7; 9.2); 3.25-3.50 (m, 3H 与溶剂信号一起); 3.70 (s, 3H); 4.20 (1H, d, J 13.8); 4.35 (1H, d, J 13.8); 4.65 (1H, t, J 4.6); 6.87 (2H, d, J 7.4); 7.20 (2H, d, J 7.4)。

1.1.3. 1-(4-甲氧基-苯甲基)-5-氧-吡咯烷-3-甲醛 **a3** 的合成。

在一三颈长颈瓶中, 在氩下, 4-羟甲基-1-(4-甲氧基-苯甲基)-吡咯烷-2-酮 **a2** (4.3 g, 0.018 mol) 和 Et_3N (8.9 ml) 在 CH_2Cl_2 (25 ml) 中的溶液冷却到 -10 °C。嘧啶- SO_3 (10.1 g, 0.064 mol, 3.5 eq) 慢慢加入, 温度上升到 1 °C。在 -10 °C 3 h 后, 用水 (100 ml) 熄灭反应, 用 CH_2Cl_2 萃取 (3 次)。有机相用 1M 的 KHSO_4 溶液, 水, 盐水按次序洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤, 在真空中蒸发, 得到未加工的醛 **a3** (3.2 g, 87 %)。与甲苯共沸蒸馏数次进行干燥, 以此用于下一步反应中。

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$) δ (ppm): : 2.45-2.60 (m, 2H); 3.25-3.55 (m, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.30 (2H, s); 6.80 (2H, d, J 7.4); 7.20 (2H, d, J 7.4); 9.60 (s, 1H)。

1.1.4. 4-(2,2-二氟-乙烯基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-吡咯烷-2-酮 **a4** 的合成。 在一三颈长颈瓶中, 在氩下, $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}$ (11.53 ml, 0.063 mol) 在 -78 °C (一

白色沉淀物出现)加入在 THF (30 ml) 中的 CF_2Br_2 (6.6 g, 0.031 mol) 溶液中, 加热到室温。一 1-(4-甲氧基-苯甲基)-5-氧-吡咯烷-3-甲醛 **a3** (3.7 g, 0.016 mol) 在 THF (30 ml) 中的溶液成滴加入到预先形成的磷盐中。1h 后, 反应混合物通过 C 盐过滤并在真空中浓缩。反应混合物用己烷稀释, 盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 在真空中浓缩, 得到未加工的石蜡, 在硅胶($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/01 (v/v)) 上用柱层析纯化以得到 2.45 g 的二氟乙烯基衍生物 **a4** (58%)。

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$) δ (ppm): : 2.15 (1H, dd, J 15.0; 7.5); 2.42-2.55 (1H, m + 溶剂信号); 2.93 (1H, dd, J 10.0; 7.5); 2.97-3.10 (1H, m); 3.35 (1H, dd, J 10.0; 7.5); 3.71 (s, 3H); 4.24 (1H, d, J 15.0); 4.27 (1H, d, J 15.0); 4.60 (1H, ddd, J 25.0; 7.5, 2.5); 6.86 (2H, d, J 7.4); 7.12 (2H, d, J 7.4)。

1.1.5. 4-(2,2-二氟-乙烯基)-吡咯烷-2-酮 **a5** 的合成。

在一 200 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 硝酸铵铈 (cerium ammonium nitrate) (11.2 g, 0.02 mol, 3 eq) 加入一 4-(2,2-二氟-乙烯基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-吡咯烷-2-酮 **a4** (1.8 g, 6.8 mmol) 在 MeCN/水 (分别是 70 ml/110 ml) 中的溶液在 4 °C 冷却。在 10 °C 5 h 后, 反应混合物用水稀释, 以 AcOEt 萃取, 在 MgSO_4 上干燥, 并在真空中浓缩。残留物用甲苯稀释, 固体过滤, 溶剂蒸发。残留物在硅胶($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/01 (v/v)) 上用层析法纯化, 得到 A1 部分 (0.5 g 所需的化合物) 和 B 部分 (0.7 g 的合成中间体和起始材料混合物)。B 部分再与如上的硝酸铵铈 (CAN: 0.78 g, MeCN (30 ml), 水 (50 ml)) 反应, 纯化后得到另一 A2 部分 (0.3 g)。A1 + A2 部分放在一起得到被痕量 4-甲氧苯甲酸污染的 0.8 g 的 4-(2,2-二氟-乙烯基)-吡咯烷-2-酮 **a5** (81%)。

LC/MS (MH^+): 148。

1.1.6. 4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-吡咯烷-2-酮 **a6** 的合成。

在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 0.1 g 的 4-(2,2-二氟-乙烯基)-吡咯烷-2-酮 **a5** (0.6 mmol) 在 HBr (62% w/w 溶于水, 10 ml) 中在回流下加热 0.75 h。反应混合物冷却到室温, 用水稀释, 以 CH_2Cl_2 (3 次) 萃取, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤和在真空中浓缩, 得到 0.076 g 的 4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-吡咯烷-2-酮 **a6** (49%)。

GC/MS (M^+): 227/229。

1.1.7. 4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮 **a7** 的合成。

如下实施例是一吡咯烷-2-酮衍生物的羟甲基化的代表。

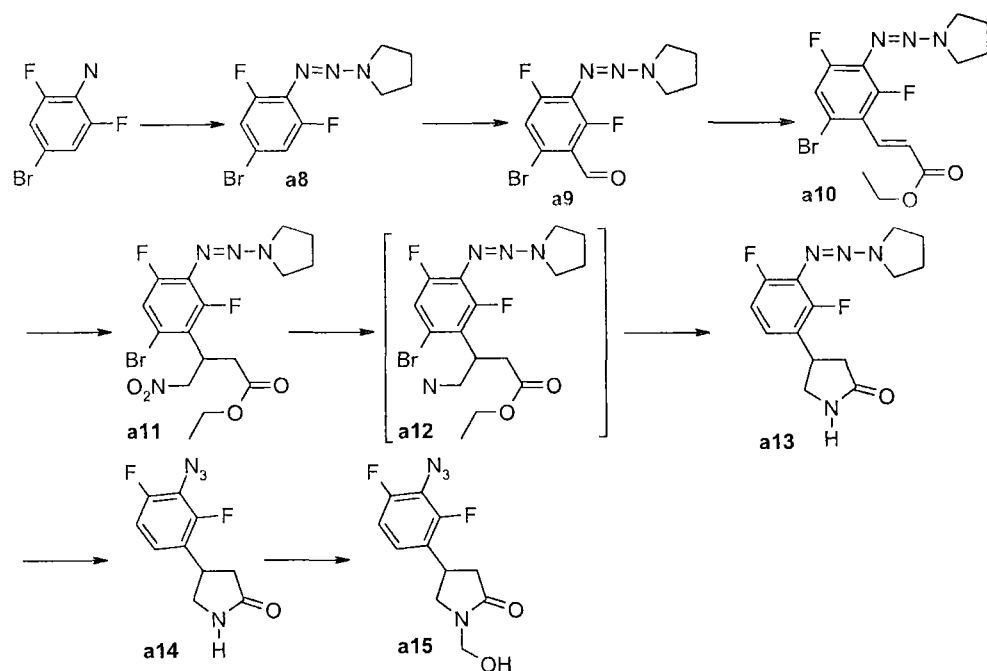
在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 溶液 4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-吡咯烷-2-酮 **a6** (0.46 g, 2 mmol)、多聚甲醛 (0.12 g) 和 TMSCl (10 ml) 在 60 °C 下加热 1 h。反应混合物蒸发得到 4-(2-溴-2,2-二氟-乙

基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮 **a7** (0.48 g, 92 %)。

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$) δ (ppm) : 2.10-2.23 (1H, m); 2.40-2.80 (4H, m + 溶剂信号); 3.21 (1H, dd, J 10.0; 7.5); 3.57 (1H, dd, J 10.0; 7.5); 4.53 (1H, d, J 10.0); 4.60 (1H, d, J 10.0)。

如下化合物可根据同样方法合成: 1-(羟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 1-羟甲基-4-丙基-吡咯烷-2-酮; 1-羟甲基-4-苯基-吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(4-氯-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(4-氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 1-羟甲基-4-(2,3,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮; 1-羟甲基-4-(2,3,4-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 4-(3,4-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮; 1-羟甲基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮和 4-(3-叠氮基-2,4,6-三氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮。

1.2. 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮 **a15** 的合成。



1.2.1. (4-溴-2,6-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基-二氮烯 **a8** 的合成。

在一 200 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, HCl (13 M, 10 ml) 在 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 下加到一溶于醚的 4-溴-2,6-二氟苯胺 (5.45 g, 0.026 mol) 的溶液中。小心加入溶于水 (8 ml) 的 NaNO_2 (3.62 g, 0.056 mol), 温度保持 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 以下。保持 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 0.5 h 后, 反应混合物很快分离, 有机层加到吡咯烷 (8.8 ml) 和 KOH (2M, 66 ml) 溶液中, $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 下冷却。温度上升到最高 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 。混合物可以允许达到 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h 后, 与醚萃取, 有机层在 MgSO_4 上干燥, 过滤和在真空中浓缩。未加工的三氮烯在硅胶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{己烷}$: 30/70 (v/v)) 上进行层析纯化, 得到 5.46 g 的 (4-溴-2,6-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基-二氮烯 **a8** (73 %)。

GC/MS ($M^+\bullet$): 289/291

1.2.2. 6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯甲醛 **a9** 的合成。

在一 200 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 在 THF (50 ml) 中的 (4-溴-2,6-二氟-苯基)-吡咯烷-1-基-二氮烯 **a8** (6.06 g, 0.021 mol.) 加到二异丙酰胺 (2 M 溶于 THF, 12.5 ml) 溶液中, 在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下冷却。在这个温度下 2 h 后, 干燥的 DMF (3.2 ml) 加入到绿色溶液。1 h 后, 再将之倒入水中 (200 ml), 与醚萃取 (3 x 200 ml), 有机相在 MgSO_4 上干燥, 过滤和在真空中浓缩得到未加工的醛 **a9** (6.62 g, 99 %)。

GC/MS ($M^+\bullet$): 317/319。

1.2.3. 3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-丙烯酸乙酯 **a10** 的合成。

在一 0.3 l 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器和液滴漏斗, 在惰性气体下, 6.62 g (20.8 mmol, 1 eq) 的 6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯甲醛 **a9** 溶于 THF (100 ml) 并冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 。(三苯基亚磷基)乙酸乙酯 (9.43 g, 1.3 eq) 在有效搅拌下加入, 温度上升到 $10\text{ }^\circ\text{C}$ 。混合物在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下保持搅拌一小时, 然后在室温下过夜。混合物浓缩至干燥, 残留物悬浮于二乙醚, 过滤除去氧化三苯磷, 过滤物浓缩至干燥。残留物在硅胶 (CH_2Cl_2 /戊烷: 50/50 (v/v)) 上用 PrepLC 纯化, 得到 4.17 g 的纯的 3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-丙烯酸乙酯 **a10** (47 %)。

GC/MS ($M^+\bullet$): 387/389。

1.2.4. 3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-4-硝基-丁酸乙酯 **a11** 的合成。

在一 500 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上回流冷凝器、磁棒搅拌器和液滴漏斗, 在惰性气体下, 10.14 g (26 mmol, 1 eq) 的 3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-丙烯酸乙酯 **a10** 溶于 25 ml 的硝基甲烷。然后在有效搅拌下滴入式加入二氮杂双环十一碳烯 (4 ml, 1 eq), 温度保持在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 以下 (冰/水浴)。深红色混合物在室温下搅拌过夜。混合物用二乙醚稀释, 用 1N HCl 洗涤, 水相用乙醚萃取两次。结合有机相在硫酸镁上干燥, 过滤浓缩至干燥, 得到 12.6 g 的未加工的硝基酯。残留物在硅胶 (CH_2Cl_2 /戊烷: 50/50 (v/v)) 上进行层析纯化, 得到 10.6 g 的 3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-4-硝基-丁酸乙酯 **a11** (91 %)。

LC/MS (MH^+): 449/451。

1.2.5. 4-[2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-吡咯烷-2-酮 **a13** 的合成。

在一 500 ml 压力瓶中, 在惰性气体下, 6.29 g (14 mmol) 的 3-[6-溴-2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-4-硝基-丁酸乙酯 **a11** 和 Et_3N (5.9 ml) 溶解于 120 ml 的乙醇。6 g 的预先干燥 (3 次, 乙醇) 雷内镍悬浮液加入, 混合物在一

帕尔加氢器中最高 20 psi H₂ 压力下氢化(强烈放热反应, 需要冰/水冷却)。将混合物除气, 在一 C 盐/苏长岩垫上过滤, 在真空中浓缩过滤物, 得到 6.2 g 的未加工产物。按如上所述在一帕尔加氢器中以最高 40 psi H₂ 压力再次氢化 0.75 h 除去溴, 用 0.59 g 的 Pd/C 取代雷内镍。未加工的氨基酯在硅胶(CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH: 94.5/5/0.5 (v/v/v))上进行层析纯化, 得到 3.6 g 的 4-氨基-3-[2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-4-硝基-丁酸乙酯 **a12** (76 % 产率), 用于下一步反应中。

LC/MS (MH⁺): 341。

在一 100 ml 的长颈瓶中, 安装上回流冷凝器和磁棒搅拌器, 1.03 g (3 mmol) 的氨基酯 **a12** 溶于 10 ml 的甲苯, 混合物回流 16 h。溶液浓缩至干燥, 得到 0.82 g (92 %) 的纯的 4-[2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-吡咯烷-2-酮 **a13**。

GC/MS (M^{+•}): 294。

1.2.6. 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-吡咯烷-2-酮 **a14** 的合成。

在一 25 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 室温下将 NaN₃ (0.133 g, 2 mmol) 加入到一 4-[2,4-二氟-3-(吡咯烷-1-基-偶氮基)-苯基]-吡咯烷-2-酮 **a13** (0.2 g, 0.68 mmol) 和 HCl (1 N, 10 ml) 的溶液中。1.5 h 后, 反应混合物用 NaOH (1N, 10 ml) 熄灭, 以 CH₂Cl₂ (3 次) 萃取, 有机层在 MgSO₄ 上干燥, 过滤和在真空中浓缩, 得到未加工的 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-吡咯烷-2-酮 **a14**, 用于下一步反应中。

GC/MS (M^{+•}): 238。

1.2.7. 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮 **a15** 的合成。

如下实施例代表一吡咯烷-2-酮衍生物的羟甲基化。

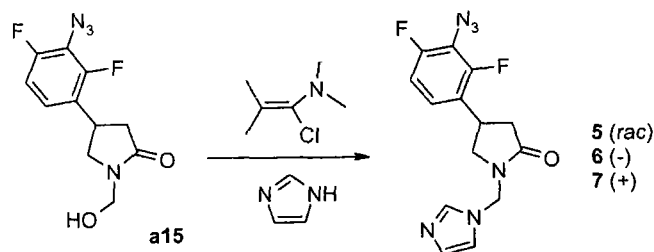
在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 溶于 EtOH (20 ml) 中的 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-吡咯烷-2-酮 **a14** (1.84 g, 7.73 mmol)、甲醛 (35 % w/w 溶于水, 2.3 g) 和 NaOH (0.015 g) 的溶液在 60 °C 下加热 3 h。反应混合物与甲苯共沸蒸发和干燥, 得到未加工的醇, 将其在硅胶(CH₂Cl₂/MeOH: 98/02 (v/v))上层析纯化, 得到 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮 **a15** (1.64 g, 79 %)。

GC/MS (M^{+•}): 268。

实施例 2. 从 1-羟甲基-吡咯烷-2-酮合成 1-咪唑-1-基甲基-吡咯烷-2-酮。

2.1. 用 α -氯烯胺合成 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-1-咪唑-1-基甲基-吡咯烷-2-酮。

如下实施例代表一些 1-咪唑-1-基甲基-吡咯烷-2-酮衍生物的合成。



在一 100 ml 的三颈长颈瓶中，安装上磁棒搅拌器，在惰性气体下，在 0 °C 下将蒸馏的四甲基-氯-烯胺 (1.1 ml, 8.5 mmol) 加到溶于 CH₂Cl₂ (45 ml) 的 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮 **a15** (1.9 g, 7.08 mmol) 溶液中。3.5 h 后，混合物通过一导管转移到第二个三颈长颈瓶中，此瓶中安装磁棒搅拌器，在惰性气体下，室温下含有溶于 CH₂Cl₂ (45 ml) 的咪唑 (2.4 g, 35.4 mmol) 溶液。温度升高到 28 °C，出现沉淀物。1 h 后，反应混合物过滤，在真空中蒸发，用 CH₂Cl₂ 稀释，有机层用水洗涤，在 MgSO₄ 上干燥，过滤和在真空中蒸发。残留物在硅胶 (CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH: 93.5/06/0.5 (v/v)) 上层析纯化，得到 4-(3-叠氮基-2,4-二氟-苯基)-1-咪唑-1-基甲基-吡咯烷-2-酮 **5** (1.66 g, 75%)。外消旋物用制备手性层析法 (Chiralpak AD, 汽油/EtOH) 溶解，对映体在甲苯和 AcOEt 中连续结晶，得到两种白色固体对映体 **6** (首先洗脱出来) 和 **7** (第二洗脱出来) (0.5 g 和 0.45 g)。

LC/MS (MH⁺): 319。

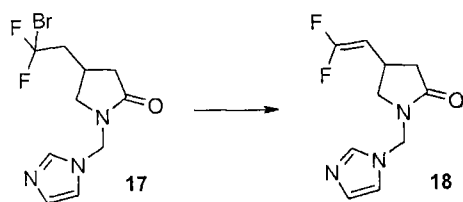
或者，当得到异构体混合物时 (外消旋体，区域异构体，.....)，化合物可经制备 HPLC 在硅胶上或手性相上纯化。

2.2. 用亚硫酸氯合成 1-[(4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)-吡咯烷-2-酮 **72**。

替代方法 2.1，也可以经一相似反应得到 1-咪唑-1-基甲基-吡咯烷-2-酮衍生物，即室温下羟甲基衍生物与亚硫酸氯在甲苯中反应 16 h，然后室温下用氯甲基衍生物与咪唑在 Et₃N 的参与下结束反应。例如，1-羟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮与亚硫酸氯反应得到 1-[(4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)-吡咯烷-2-酮 **72**

LC/MS (MH⁺): 330/332。

2.3. 功能性基团转换合成 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮 **18**。



在一 50 ml 的三颈长颈瓶中，安装上磁棒搅拌器，在惰性气体下，4-(2-溴-2,2-二氟-乙基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮 **17** (0.16 g, 0.52 mmol) 和二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.1 ml, 0.62 mmol) 溶于 CHCl₃ (0.5 ml) 室温下搅拌过

夜。反应混合物过滤，在真空中蒸发，用 CH_2Cl_2 稀释，有机层用水洗涤，在 MgSO_4 上干燥，过滤和在真空中蒸发。残留物在硅胶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 93.5/06/0.5 (v/v/v)) 上层析纯化得到 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮 **18** (0.092 g, 80 %), 即一种溶于 THF 的顺丁烯二酸盐结晶。

LC/MS (MH^+): 228.

或者, 也可使用其他功能团转换合成咪唑-1-基甲基-吡咯烷-2-酮衍生物:

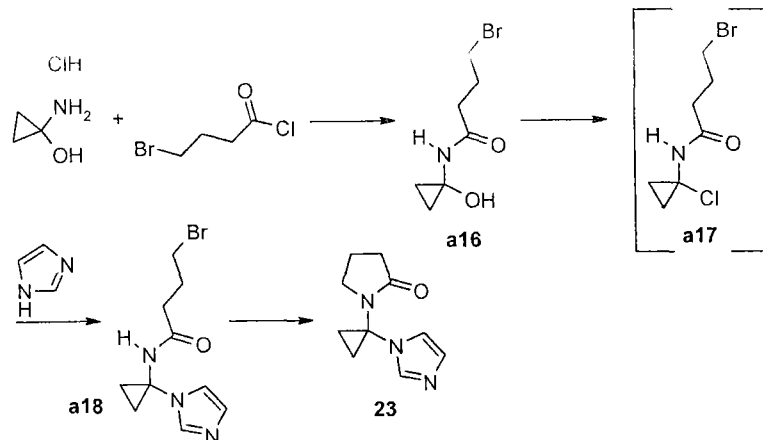
(a) 甲硫基-咪唑衍生物可用溶于 MeOH 的 NaIO_4 氧化(如 1-{[2-(甲亚硫酸基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮 **21** 的合成);

(b) 1H-咪唑-2-羧酸甲酯可转换到相应的酰胺(与在 MeOH 中的胺反应; 如, 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-2-羧酰胺 **26** 的合成)或转换到相应的醇(在 MeOH 中的 NaBH_4 还原; 如, 1-{[2-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮 **37** 的合成);

(c) 硝基-咪唑可以在 Pd/C 的参与下用氢还原成相应的氨基-咪唑(如, 1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **42** 的合成)。

这种转换在有机合成领域中的任何熟练技术人员的能力范围内。

实施例 3. 1-[1-(1H-咪唑-1-基)环丙基]吡咯烷-2-酮 **23** 的合成



3.1. 4-溴-N-(1-羟基-环丙基)-丁酰胺 **a16** 的合成。

在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 将 4-溴-丁酰-氯 (1.69 g, 9.13 mmol) 加到一悬浮液盐酸 1-氨基环丙醇 (1.0 g, 9.13 mmol; 根据 Matthes, D.; Buechling, U. in Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) 1983, 316, 598-608 中的方法合成) 和 Et_3N (2.21 g, 0.022 mol. 在干 THF 中 (20 ml, 0 °C)). 4h 后, 反应混合物在干冰下过夜, 然后加入另一部分 4-溴-丁酰-氯 (0.34 g) 和 Et_3N (0.44 g)。室温下 2h 后, 反应混合物冷却到 0 °C, 过滤和在真空中浓缩得到未加工的 4-溴-N-(1-羟基-环丙基)-丁酰胺 **a16**, 无需任何进一步纯化, 用于下一步反应中。

3.2. 4-溴-N-(1-咪唑-1-基-环丙基)-丁酰胺 **a18** 的合成。

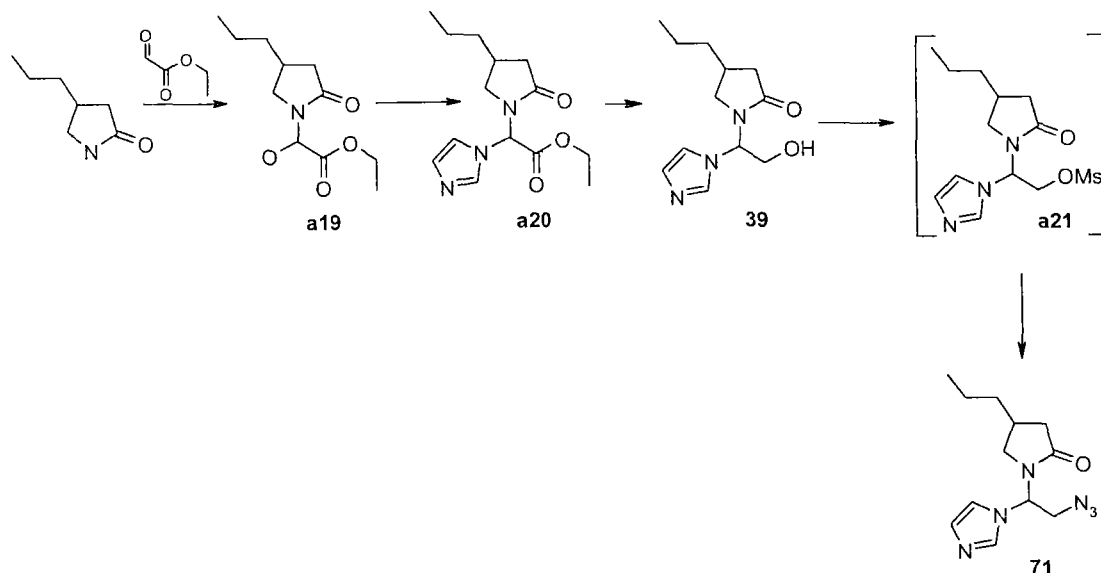
在一 50 ml 的三颈长颈瓶中，安装上磁棒搅拌器，在惰性气体下，将亚硫酰氯 (2.72 g, 0.023 mmol) 加到溶于 CHCl_3 (20 ml) 的未加工的 4-溴-N-(1-羟基-环丙基)-丁酰胺 **a16** (2.3 g, 9.13 mmol) 中。室温下 3 h 后，浅橙色反应混合物蒸发，在 THF (5 ml) 中稀释，加到另一 50 ml 的三颈长颈瓶中，此瓶中安装上磁棒搅拌器，在惰性气体下，含有室温下溶于 THF (20 ml) 的咪唑 (0.622 g, 9.1 mmol) 和 Et_3N (2.8 g) 溶液。6h 后，反应混合物冷却到 0 °C，过滤和在真空中浓缩得到未加工的 4-溴-N-(1-咪唑-1-基-环丙基)-丁酰胺 **a18** (2.76 g)，无需任何进一步纯化，用于下一步反应中。

3.3. 1-[1-(1H-咪唑-1-基)环丙基]吡咯烷-2-酮 **23** 的合成。

在一 50 ml 的三颈长颈瓶中，安装上磁棒搅拌器，在惰性气体下，未加工的 4-溴-N-(1-咪唑-1-基-环丙基)-丁酰胺 **a18** (2.76 g)、 K_2CO_3 (1.26 g, 9.1 mmol) 和 KI (0.0075 g) 溶于 DMF (25 ml) 在 60 °C 下加热 3 h，在 80 °C 下加热 17 h，冷却到室温，在真空中浓缩。反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释，过滤和在真空中浓缩得到未加工的吡咯烷酮 (1.7 g)。残留物在硅胶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/4.5/05 (v/v/v)) 上层析纯化，与盐酸在醚 (1 eq) 里处理并在 MeCN 里再结晶后得到一盐酸盐，1-[1-(1H-咪唑-1-基)环丙基]吡咯烷-2-酮 **23** (0.033 g, 7.5 %)。

LC/MS (MH^+): 192。

实施例 4. 咪唑-1-基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯的合成和衍生。



4.1. 羟基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯 **a19** 的合成。

在一 250 ml 的三颈长颈瓶中，安装上磁棒搅拌器，在惰性气体下，混合物 4-丙基-吡咯烷-2-酮 (0.5 g, 3.9 mmol) 和乙醛酸乙酯 (50 % 溶于甲苯, 2.4 ml, 11 mmol) 溶于丙酮，在 60 °C 下加热 6h，然后加入另一部分乙醛酸乙酯 (0.4 ml)。在 50 °C 下 17 h 后，反应混合物在真空中浓缩得到未加工的羟基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯 **a19** (2.02 g)。无需任何进一步纯化，用于下一步反应中。

$^1\text{H NMR}_{\delta\text{H}}$ (250 MHz, CDCl_3): 0.92 (3H, t, J 7.5); 1.25–1.50 (7H, m); 2.10–2.25 (1H, m); 2.25–2.50 (1H, m); 2.58 (1H, dd, J 10.0; 7.5); 2.85 (1H, dd, J 10.0; 7.5 对一非对映异构体); 3.17 (1H, dd, J 7.5; 7.5 对一非对映异构体); 3.20 (1H, dd, J 10.0; 7.5 对一非对映异构体); 3.63 (1H, dd, J 7.5; 7.5 对一非对映异构体); 4.32 (2H, q, J 7.5); 5.75 (1H, s)。

4.2. 咪唑-1-基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯 **a20** 的合成。

在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 未加工的羟基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯 **a19** (0.901 g, 3.9 mmol) 和羰基-二咪唑 (0.95 g, 5.9 mmol) 溶于 MeCN (20 ml) 在室温下反应 48 h 并在真空中浓缩。反应混合物用 HCl (0.1 M) 稀释, 用 CH_2Cl_2 萃取。然后用固体 Na_2CO_3 将水层碱化到 pH 9, 用 CH_2Cl_2 萃取, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤和在真空中浓缩。此残留物用硅胶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 96/3.6/0.04 (v/v/v)) 层析纯化得到咪唑-1-基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯 **a20** (0.8 g, 82%)。

LC/MS (MH^+): 280。

4.3. 1-(2-羟基-1-咪唑-1-基-乙基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **39** 的合成。

在一 500 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 在 0 °C 下将 NaBH_4 (1.92 g, 0.05 mol) 按份加到在干 EtOH (200 ml) 中的溶液咪唑-1-基-(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基)-乙酸乙酯 **a20** (9.4 g, 0.034 mol)。2.5 h 后, 反应混合物用 NH_4Cl 的饱和溶液小心结束且温度升高到 10 °C。蒸发溶剂至干燥, 残留物用硅胶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/05 (v/v)) 层析纯化得到 1-(2-羟基-1-咪唑-1-基-乙基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **39** (5.47, 68%)。

LC/MS (MH^+): 238。

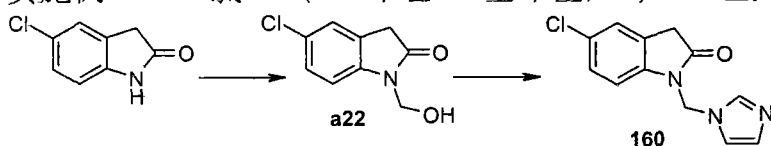
4.4. 1-(2-叠氮基-1-咪唑-1-基-乙基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **71** 的合成。

在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 在 0 °C 将甲磺酰氯 (0.36 g, 3.2 mmol) 加到一溶于 CH_2Cl_2 (10 ml) 的 1-(2-羟基-1-咪唑-1-基-乙基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **39** (0.5 g, 2.1 mmol) 和 Et_3N (0.59 ml) 溶液中。在 0 °C 1 h 后, 白色悬浮液与饱和 K_2CO_3 处理, 以 CH_2Cl_2 萃取, 有机层在 MgSO_4 上干燥, 过滤和在真空中浓缩得到甲磺酰盐 **a21**, 以此用于下一步反应中。

在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 未加工的甲磺酰盐 **a21** (0.6 g, 0.002 mol)、 NaN_3 (0.178 g, 0.002 mol) 和 NaI (0.017 g) 溶于 MeCN (5 ml), 在 60 °C 下加热 1.5 h, 室温下过夜, 在 60 °C 下加热另外 4 h, 冷却到室温下并在真空中浓缩。反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 过滤和在真空中浓缩得到未加工的叠氮化物, 在硅胶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/4.5/0.05 (v/v/v)) 上层析纯化得到 1-(2-叠氮基-1-咪唑-1-基-乙基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **71** (0.29 g, 51%)。

LC/MS (MH^+): 263。

实施例 5. 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮 **160** 的合成。



5.1. 5-氯-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 **a22** 的合成。

在一高压灭菌器里, 5-氯-1,3-二氢-吡啶-2-酮(5 g, 0.029 mol)、多聚甲醛(1.07 g)和甲苯(60 ml)加热到 120 °C 4h。混合物冷却到室温, 以醚萃取, 过滤得到白色晶体 5-氯-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 **a22**(4.03 g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (δ_{H} , 250 MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$): 3.61 (2H, s); 5.04 (2H, d); 6.26 (1H, t); 7.08 (1H, d); 7.29-7.34 (2H, m)。

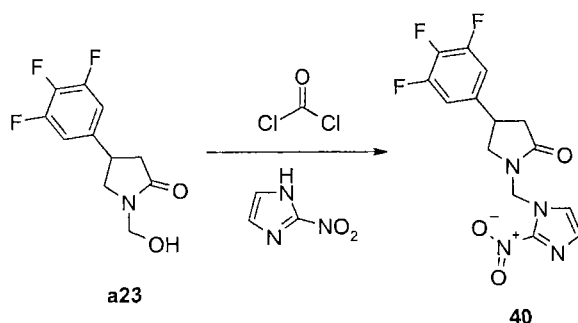
如下化合物也可经相同方法合成: 1-(羟甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 4-氯-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮; 4-氟-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮; 5-溴-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮; 1-羟甲基-5-甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和 1-羟甲基-5-(2-甲基-噁唑-4-基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮。

5.2. 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮 **160** 的合成。

在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 未加工的 5-氯-1-羟甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 **a22** (4.0 g, 24 mmol) 和羰基-二咪唑(4.26 g, 26.31 mmol)溶于 MeCN (20 ml)在室温下反应 1 h 并在真空中浓缩。残留物在硅胶($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 96/3.6/0.4 (v/v))上层析纯化得到 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮 **160** (2.82 g, 56%)。

LC/MS (MH^+): 248/250。

实施例 6. 4-(3,4,5-三氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮 **40** 的合成。



合成 1-(羟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮 **a23** 如实施例 1 中所述。

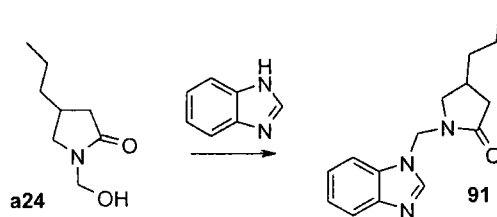
LC/MS (MH^+): 246。

在一 100 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 室温下光气(20% 溶于甲苯(重量), 0.95 eq, 2.02 mmol, 1g)成滴加入一溶于 THF (30 ml)的 2-硝基咪唑(2.5 eq, 5.1 mmol, 0.577 g)和三乙胺(3 eq, 6.1 mmol, 0.628 g, 0.85

ml)的溶液。0.5 h 后, 室温下溶于 THF (5 ml) 的 1-羟甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮 **a23** (1 eq, 2.1 mmol, 0.5 g)成滴加入。4 h 后, 未加工的混合物倒入用冰冷却的饱和碳酸钠混合物中。萃取后 (AcOEt), 将累积的有机层干燥 (MgSO₄)、过滤和溶剂蒸发, 未加工的混合物在硅胶(二氯甲醇/甲醇: 98/2 (v/v))上闪光层析纯化, 在 AcOEt 中再结晶, 得到 1-(2-硝基-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮 **40** (138 mg, 20.3%)。

LC/MS (MH⁺): 341。

实施例 7. 1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **91** 的合成。



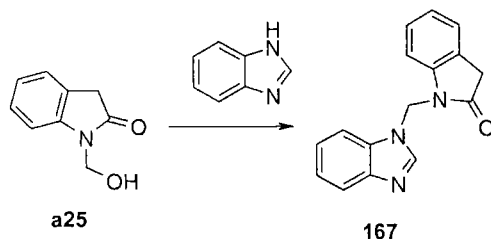
合成 1-(羟甲基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **a24** 如实施例 1 中所述。

LC/MS (MH⁺): 158。

在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 溶液 1-(羟甲基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **a24** (2.5 mmol, 400 mg) 和苯并咪唑 (1 eq, 2.5 mmol, 300 mg) 溶于乙酸 (20 ml) 在回流下加热过夜。冷却后, 在真空压力下去除乙酸, 未加工的产物在硅胶上用制备层析纯化, 在二异丙基醚 (16%) 中再结晶后得到 1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **91**。

LC/MS (MH⁺): 258。

实施例 8. 1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮 **167** 的合成。



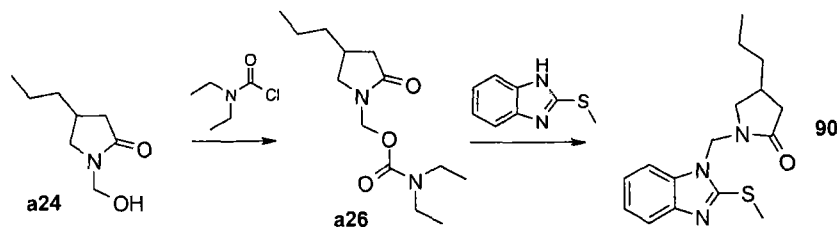
合成 1-(羟甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮 **a25** 如实施例 1 中所述。

¹H NMR (250 MHz, C₂D₆S₀) δppm: 3.60 (2H, s); 5.10 (2H, s); 6.20 (1H, s (宽)); 6.25-7.40 (4H, m)。

溶液 1-(羟甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮 **a25** (1 eq, 3.06 mmol, 500 mg)、苯并咪唑 (4 eq, 12.26 mmol, 1.45g) 和羰基二咪唑 (1 eq, 3.06 mmol, 500 mg) 溶于乙腈 (3 ml) 在一微波设备 (CEM discover) 中照射 10 分钟 (100 w)。在减压下乙腈蒸发后, 未加工的产物经反相制备 HPLC 纯化, 在二异丙基醚中再结晶后得到 203 mg 的 1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮 **167** (25%)。

LC/MS (MH^+): 263。

实施例 9. 1-[[2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **90** 的合成。



9.1. (2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)二乙基氨基甲酸甲酯 **a26** 的合成。

室温下 1-(羟甲基)-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **a24** (4 g, 25.44 mmol) 和三乙胺 (1.2 eq, 30.53 mmol, 3.089 g; 4.26ml) 溶于 25 ml 的二氯甲醇的溶液成滴加到溶于二氯甲烷 (5 ml) 的二乙基氨基甲酰氯 (1.1 eq, 27.99 mmol, 3.795 g, 3.55 ml) 溶液中。未加工的混合物在惰性气体下搅拌反应过夜。然后水解 (15 ml 的水)，萃取 (CH_2Cl_2)，结合的有机层干燥 ($MgSO_4$)，减压下过滤，溶剂蒸发，得到 (2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)二乙基氨基甲酸甲酯 **a26** (100%)，使用时无需进一步纯化。

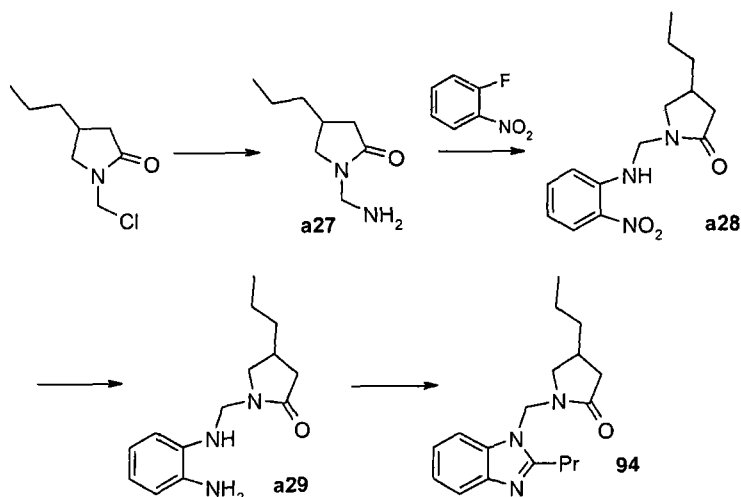
1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.93 (3H, t); 1.22 (6H, q); 1.4 (4H, m); 2.10 (1H, dd); 2.34 (1H, quint); 2.53 (1H, dd); 3.20 (1H, dd); 3.45 (4H, m); 3.65 (1H, dd), 4.78 (2H, q)。

9.2. 1-[[2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **90** 的合成。

溶于乙腈 (4 ml) 的 (2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)二乙基氨基甲酸甲酯 **a26** (1 eq, 3.18 mmol, 0.5 g) 和 2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑 (1.25 eq, 3.90 mmol, 0.64 g) 溶液在回流下加热 42 h。在减压下蒸发溶剂，反相制备层析纯化，得到 390 mg 的 1-[[2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **90** (HPLC 纯度 (U.V.): 85%; 产率: 40.3%)。

LC/MS (MH^+): 262。

实施例 10. 1-[(2-丙基-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **94** 的合成。



10.1. 1-氨基甲基-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **a27** 的合成。

溶于甲苯的 1-氯甲基-4-丙基-吡咯烷-2-酮 (41.34 g, 0.235 mol) (350 ml) 溶液在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下成滴加到液态氨 (300 ml) 中。在加入的最后, 温度慢慢上升到室温, 未加工的混合物中氨在室温下蒸馏过夜。过滤未加工的溶液, 继而蒸发, 得到 55 g 的未加工产物 **a27**, 使用时无需进一步纯化。

LC/MS (MH^+): 157。

10.2. (2-硝基苯基) {(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基) 甲基} 胺 **a28** 的合成。

混合物 1-氨基甲基-4-丙基-吡咯烷-2-酮 **a27** (1 eq, 17.09 mmol, 2.67 g)、2-氟-硝基苯 (1 eq, 17.09 mmol, 2.411 g, 1.802 ml) 和三乙胺 (1.1 eq, 18.8 mmol, 1.902 g, 2.62 ml) 溶于二氧杂环乙烷 (20 ml) 回流 48 h。冷却后, 未加工的混合物过滤, 二氧杂环乙烷在真空压力下蒸馏。残留物在反相制备层析下纯化, 得到 (2-硝基苯基) {(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基) 甲基} 胺 **a28** (2.747 g, 58%)。

LC/MS (MH^+): 278。

10.3. (2-氨基苯基) {(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基) 甲基} 胺 **a29** 的合成。

将木炭上的钯 (10% 重量) 加到溶于水和甲醇 (1/1 (v/v), 35 ml) 的 (2-硝基苯基) {(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基) 甲基} 胺 **a28** (1 eq, 2.747 g, 9.905 mmol) 和 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ (5 eq, 49.9 mmol, 3.123 g) 溶液中。所得到的浆状物在室温下保持搅拌 16 小时, 然后在 C 盐上过滤, 蒸发未加工的混合物, 得到 (2-氨基苯基) {(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基) 甲基} 胺 **a29** (2.232 g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.86 (3H, t); 1.20–1.35 (4H, m); 2.05 (1H, dd); 2.25 (1H, quint); 2.50 (1H, dd); 2.94 (1H, dd), 3.37 (2H, s); 3.43 (1H, dd); 4.14 (1H, s); 4.73 (2H, s), 6.70–6.84 (4H, m)。

10.4. 1-[(取代的-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **94** 的合成。

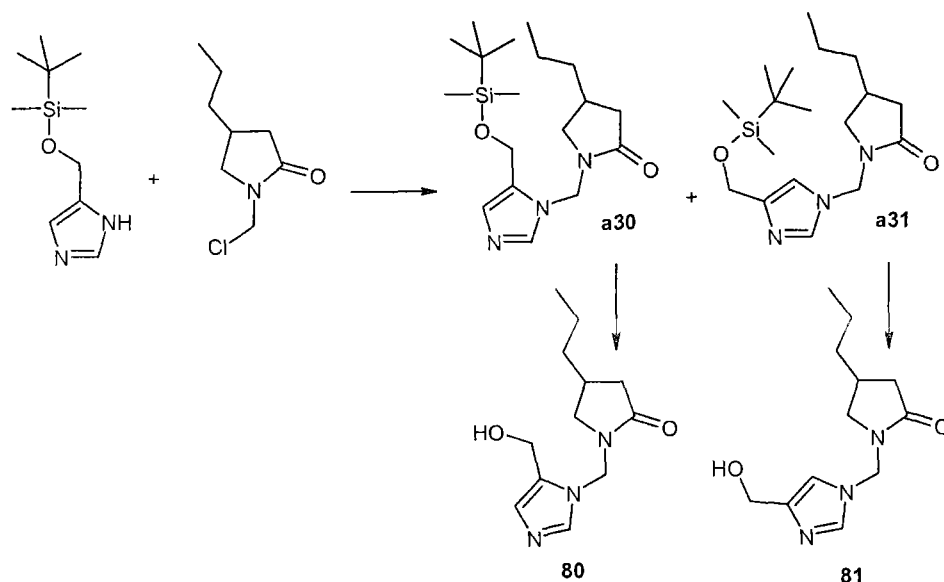
在一 50 ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 溶液 (2-氨基苯基) {(2-氧-4-丙基-吡咯烷-1-基) 甲基} 胺 **a29** (1 eq, 0.69 mmol, 170 mg)、丙

醛(1.4 eq, 0.966 mmol, 56 mg, 71 μ l)、乙酸(0.3 ml)和二氧杂环乙烷(4 ml)在 65 $^{\circ}$ C 下加热 40 h。冷却到室温后,在真空压力下去除溶剂,未加工的产物在制备薄层层析下纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 96/3.6/0.4),得到 1-[(2-丙基)-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **94** (65 mg, 33%)。

LC/MS (MH^+): 300。

实施例 11. 1-[[5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **80** 和 1-[[4-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **81** 的合成。

11.1. 1-[[5-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **a30** 和 1-[[4-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **a31** 的合成。



在一 500 ml 的三颈长颈瓶中,安装上磁棒搅拌器,在惰性气体下,将溶于干 DMF(10 ml)的 4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-咪唑(21.9 g, 0.109 mol)在 0 $^{\circ}$ C 下加入溶于干 DMF(280 ml)的 NaH 悬浮液中。0.5 h 后,溶于 DMF (10 ml)的 4-丙基-1-氯甲基-吡咯烷-2-酮(12.08 g, 0.0687 mol, 来自 4-丙基-1-羟甲基-吡咯烷-2-酮,见步骤 2.1) 0 $^{\circ}$ C 下成滴加入,室温下搅拌 3.5 h。1 h 后,将反应混合物过滤,在真空中蒸发,用 CH_2Cl_2 稀释,有机层用水洗涤并在 MgSO_4 上干燥,在真空中过滤蒸发。残留物在硅胶($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 93.5/06/0.5 (v/v))上层析纯化,两种区域异构体用手相层析分离,得到 1-[[5-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **a30** (8.9 g)和 1-[[4-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **a31** (7.45 g)。

化合物 **a30**: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): 0.02 (6H, s); 0.82-0.87 (12H, m);

1.17-1.37 (4H, m); 2.05 (1H, dd); 2.22-2.32 (1H, m); 2.49 (1H, dd); 2.91 (1H, dd); 3.49 (1H, dd); 4.63 (1H, s); 5.38 (2H, s); 6.84 (1H, s); 7.53 (1H, s)。

化合物 **a31**: $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 0.15 (6H, s); 0.88-0.91 (12H, m); 1.20-1.45 (4H, m); 2.08 (1H, dd); 2.25-2.40 (1H, m); 2.52 (1H, dd); 2.90 (1H, dd); 3.43 (1H, dd); 4.67 (1H, s); 5.28 (1H, d); 5.32 (1H, d); 6.90 (1H, s); 7.49 (1H, s)。

11.2 1-{[5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮 **80** 的合成。

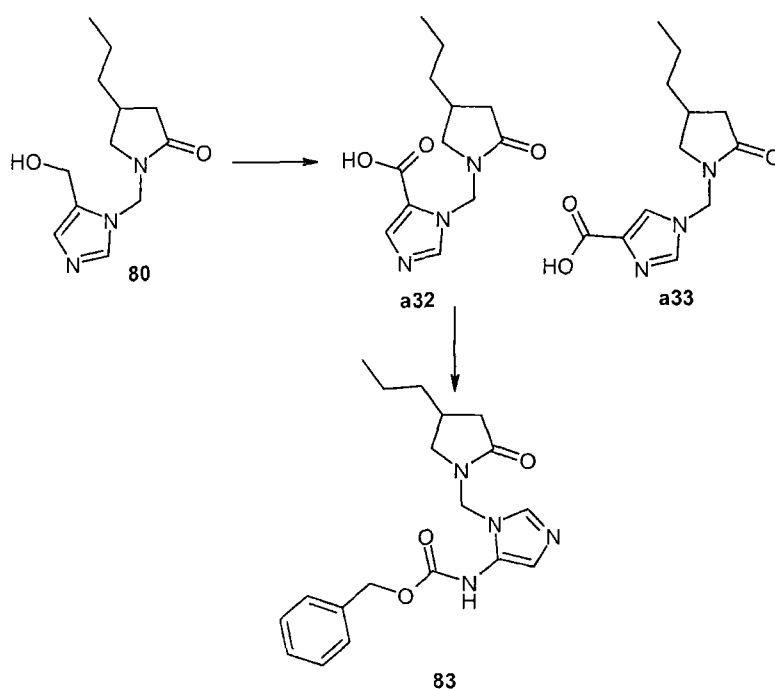
在一 250ml 的三颈长颈瓶中, 安装上磁棒搅拌器, 在惰性气体下, 1-[5-(叔丁基(二甲基)硅烷氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **a30** (0.5 g, 0.0014 mol) 在一混合物 AcOH/THF/水 (9ml/3ml/3ml) 中在 80 °C 下加热 9 h, 然后室温下搅拌过夜, 在真空中浓缩。残留物在与甲苯进行共沸蒸馏下干燥, 在硅胶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 上层析纯化, 固体从 AcOEt 中再结晶, 得到 1-{[5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮 **80** (0.114 g, 35 %)。

LC/MS (MH^+): 238。

或者, 用非常类似的步骤从 1-{[4-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮 **a31** 中得到 1-{[4-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮 **81**。

LC/MS (MH^+): 238。

实施例 12. 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基氨基甲酸苄酯 **83** 的合成。



12.1 75/25 混合物 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-羧

酸 **a32** 和 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-羧酸 **a33** 的合成。

在一 250ml 的三颈长颈瓶中，安装上磁棒搅拌器，在惰性气体下，溶于 $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 缓冲液(10 ml)和 MeCN (10 ml)的混合物 1-[[5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **80** (0.5 g, 0.0014 mol)在 60 °C 下加热。加入 N-氧化四甲基哌啶(0.131 g, 0.83 mmol)，然后同时加入 NaClO_2 (1.17 g, 0.013 mol 溶于 2 ml 的水)和 NaClO (0.155 g, 0.0021 mol 溶于 1 ml 的水)。在 60 °C 下 17 h 后，反应混合物冷却到室温，酸化至 pH 5.5，在真空中浓缩。所得的固体用 CH_2Cl_2 萃取并在真空中浓缩。一部分(0.15 g)未加工的酸在硅胶(AcOEt/MeOH)上层析纯化，分别得到 0.57 g 的一 75/25 油状混合物 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-羧酸 **a32** 和 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-羧酸 **a33**。

LC/MS (MH^+): 252。

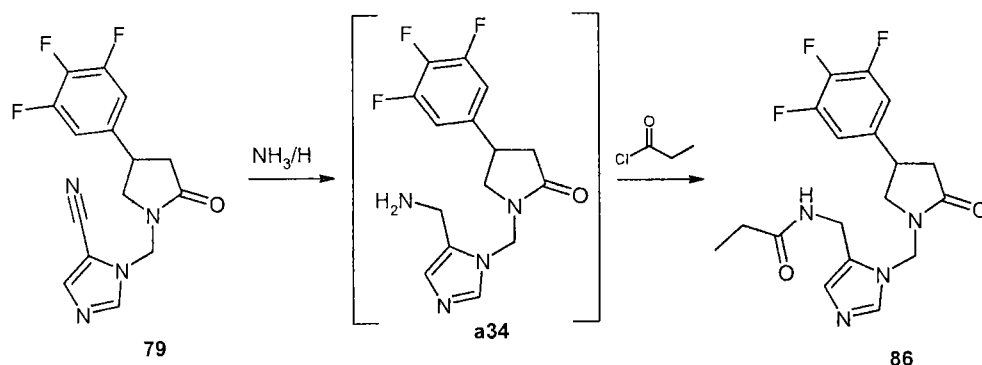
12.2 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基氨基甲酸苄酯 **83** 的合成。

在一三颈长颈瓶中，在氩气下，溶于甲苯(5 ml)的 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-羧酸 **a32** (0.35 g, 1.39 mmol，与甲苯共沸蒸馏预先干燥)，叠氮磷酸二苄酯(0.58 g, 2.1 mmol)和 Et_3N (0.29 ml)溶液在 40 °C 下与气化 N_2 加热。温度在 40 °C 保持 4 h，加入苯甲醇 (0.301 g, 0.21 mmol)。溶液在 90 °C 下加热 1 h，冷却到室温，搅拌 48 h，在 90 °C 下加热 1 h 并在真空中浓缩。未加工的氨基甲酸酯在硅胶($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)上层析纯化，得到一种灰白色固体 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基氨基甲酸苄酯 **83** (0.011 g)。

LC/MS (MH^+): 357。

实施例 13. N-[(1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-基)甲基]丙酰胺 **86** 的合成。

13.1 1-(5-氨基甲基-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮 **a34** 的合成。



在一 250 ml 的帕尔设备中，将 Pd/C (0.1 g, 10 % w/w) 加到一溶于 NH_3/MeOH

(3 M, 30 ml)的对映体上纯的(+)-1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈 **79** (0.2 g, 0.624 mmol)溶液中, 悬浮液在氢压(50 psi)下搅拌 6 h。反应混合物在真空中浓缩, 溶解于 AcOEt, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤和在真空中浓缩, 得到 0.14 g 的未加工的 1-(5-氨基甲基-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮 **a34**, 以此用于下一步反应中。

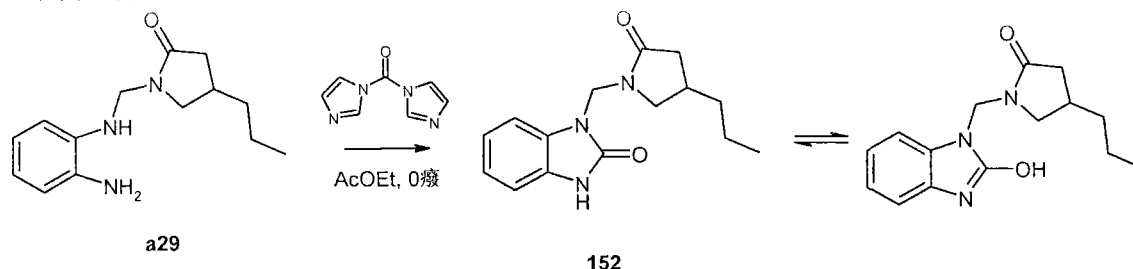
LC/MS (MH⁺): 325。

13.2 N-[(1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基)甲基]丙酰胺 **86** 的合成。

在一三颈长颈瓶中, 在氩气下, 在 0 °C 下将丙酰氯(0.0134 ml)加入溶于 CH₂Cl₂(3 ml)的 1-(5-氨基甲基-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-吡咯烷-2-酮 **a34**(0.050 g, 0.15 mmol)和 Et₃N (0.29 ml)溶液中。1 h 后, 反应混合物用冰水冷却, 用 CH₂Cl₂ 萃取, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤和在真空中蒸发。未加工的反应混合物在硅胶上反相层析纯化得到 N-[(1-{[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基)甲基]丙酰胺 **86**(37.2 mg)。

LC/MS (MH⁺): 381。

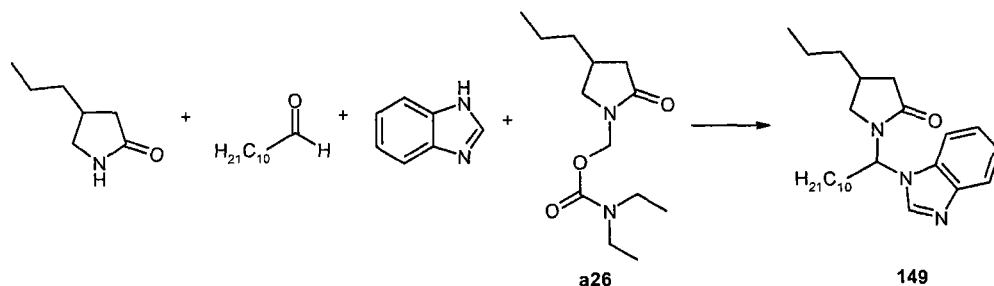
实施例 14. 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 **152** 的合成。



在搅拌和惰性气体下, 在 0 °C 将溶于 AcOEt (10 ml)的二苯胺 **a29** (0.3 g, 1.21 mmol)溶液慢慢加入一溶于 AcOEt (30 ml)的羰基二咪唑(2.43 mmol, 0.393 g)溶液中。在这个温度下反应 16 小时, 未加工的有机层用 HCl 1 N 洗涤, 然后用 NaCl 饱和溶液洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 在减压下过滤和蒸发。残留物在硅胶(二氯甲醇/甲醇/10 % NH₄OH: 99/0.9/0.1)上层析纯化, 然后再结晶(CH₂Cl₂/己烷)得到一白色固体 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1,3-二氢-2H-苯丙咪唑-2-酮 **152** (220 mg, 67 %)。

LC/MS (MH⁺): 274。

实施例 15. 1-[1-(1H-苯丙咪唑-1-基)十一烷基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **149** 的合成。



混合物 4-丙基-吡咯烷酮 (2 mmol, 254 mg)、十一烷基醛 (8 mmol, 1.651 ml)、苯丙咪唑 (2.2 mmol, 260 mg) 和 N,N-二乙基氨基甲酸酯衍生物 **a26** (0.2 mmol, 51 mg) 溶于 2 ml 的乙腈在一微波设备 (CEM Discover, Pmax: 150 W, Tmax: 110 °C) 里加热 1 小时。冷却后溶剂在减压下蒸发, 未加工的产物反相层析 (乙腈/水) 纯化, 得到 1-[1-(1H-苯丙咪唑-1-基) 十一烷基]-4-丙基吡咯烷-2-酮 **149** (135 mg, 17%)。

表 I 显示了在列中的标题为“构象”的立体化学信息: 第一列显示是否一化合物没有固相中心 (非手性), 是否是一纯的对映体 (纯)、一外消旋体或一可能以不同比例 (混合) 的两种立体异构体的混合物; 第二列包括对已知中心的立体化学排列, 然后是用在“IUPAC 名称”列里的 IUPAC 数目。单独的数字表明在中心的两种构象的存在。用‘R’或‘S’表示的数字表明中心的已知绝对构象。用‘§’表示的数字在中心仅有一个但未知的绝对构象的存在。前面的字母 (A, B) 是鉴别同样结构的各种不同的对映体的方法。表 1 也显示了合成的盐的类型 (如果不是自由碱基)、化合物的 IUPAC 名称、在质谱分析中观察到的离子峰和手性化合物的光学旋转。

n°	构象	盐	IUPAC 名称	MH ⁺ (M ⁺)	alpha
1	非手性	盐	1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮	166	
2	外消旋		1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮	242	
3	外消旋		4-(3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮	337	
4	外消旋		1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮	208	
5	外消旋		4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮	319	
6	纯	A-4§	(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮	319	-15.43
7	纯	B-4§	(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮	319	+17.41
8	外消旋		1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4,5-二腈	258	
9	外消旋		1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4,5-二羧酸二甲酯	324	
10	外消旋		1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基] 4-丙基吡咯烷-2-酮	236	
11	外消旋		1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	250	
12	外消旋		1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	222	
13	外消旋		1-[(2-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基] 4-丙基吡咯烷-2-酮	284	
14	外消旋		4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮	250	
15	纯	顺丁烯二酸盐	(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮	208	+6.64
16	纯	顺丁烯二酸盐	(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮	208	-6.70
17	外消旋		4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮	308/310	
18	外消旋		4-(2,2-二氟乙基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮	228	
19	外消旋		4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基)吡咯烷-2-酮	276/278	
20	外消旋		1-[[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	254	
21	混合物		1-[[2-(甲亚硫酸酯基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	270	
22	外消旋		1-[(2-叔丁基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	264	
23	非手性	HCl	1-[1-(1H-咪唑-1-基)环丙基]吡咯烷-2-酮	192	
24	外消旋		1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮	202	
25	外消旋		1-[[2-(甲磺酰基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	286	
26	外消旋		1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-羧酰胺	251	

n°	构象	盐	IUPAC 名称	MH ⁺ (M ⁺)	alphaD
27	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基)吡咯烷-2-酮	260	
28	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮	296	
29	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基)吡咯烷-2-酮	260	
30	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基)吡咯烷-2-酮	278	
31	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基)吡咯烷-2-酮	278	
32	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基)吡咯烷-2-酮	294/296	
33	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	4-(4-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基)吡咯烷-2-酮	276	
34	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮	296	
35	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮	296	
36	外消旋	4 顺丁烯二酸盐	1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮	296	
37	外消旋	4 HCl	1-[[2-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	238	
38	外消旋	4	1-[[2-(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-羧酸甲酯	266	
39	混合物	A-4\$, 1	1-[2-羟基-1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	238	
40	外消旋	4	1-[[2-(硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮	341	
41	外消旋	4	1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-2-腈	321	
42	外消旋	4	1-[[2-氨基-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	223	
43	外消旋	4	1-[[2,4-二氯-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮	364/366/368	
44	混合物	A-4\$ (20%) B-4\$ (80%)	1-[[5-氯-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮	330/332	
45	外消旋	4	1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈	321	
46	外消旋	4	1-[[2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈	321	
47	纯	B-4\$	(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮	242	+0.264
48	纯	A-4\$	(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮	242	-0.299
49	外消旋	4	1-[[2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈	(320)	

n°	构象	盐	IUPAC 名称	MH ⁺ (M ⁺)	alphaD
50	纯	A-4§	(-)-1-([2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-5-腈	(320)	-16.12
51	纯	B-4§	(+)-1-([2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-5-腈	(320)	+16.51
52	纯	B-4§	(-)-1-([2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-4-腈	(320)	-15.17
53	纯	A-4§	(+)-1-([2-氧-4-(2,3,4-三氟苯基)-1-吡咯烷基]甲基)-1H-咪唑-4-腈	(320)	+16.03
54	纯	A-4§	(-)-1-([2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-4-腈	(320)	-13.56
55	纯	B-4§	(+)-1-([2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-4-腈	(320)	+15.02
56	纯	A-4§	(+)-1-([2-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-4-腈	321	+12.79
57	纯	B-4§	(-)-1-([2-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-4-腈	321	-11.70
58	纯	A-4§	(+)-1-([2-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-5-腈	321	+13.37
59	纯	B-4§	(-)-1-([2-氧-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-5-腈	321	-12.91
60	纯	A-4§	(-)-1-([2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-4-腈	321	-0.19
61	纯	A-4§	(-)-1-([2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-5-腈	(320)	-11.87
62	纯	A-4§	1-([2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-5-腈	(320)	
63	纯	B-4§	1-([2-氧-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基)-1H-咪唑-5-腈	321	
64	外消旋	4	1-[(5-甲基-2-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	298	
65	外消旋	4	1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-羧酸甲酯	266	
66	外消旋	4	1-[(5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基] 4-丙基吡咯烷-2-酮	222	
67	外消旋	4	1-[(5-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	284	
68	外消旋	4	1-[(2-乙基-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	250	
69	外消旋	4	1-[(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	236	
70	外消旋	4	1-[(2-氧-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮	330/332	
71	混合物	A-4§, 1	1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	263	
72	纯	A-4§	1-[(4-氧-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮	330/332	
73	外消旋	4	1-[(2-溴-4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	354/356/358	
74	外消旋	4	1-[(4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	276/278	
75	外消旋	4	1-[(4,5-二氯-2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	290/292	

n°	构象	盐	IUPAC 名称	MH ⁺ (M ⁺)	alphaD
76	外消旋	4	1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	242/244	
77	外消旋	4	4-丙基-1-[(2,4,5-三溴-1H-咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮	442/444/446	
78	外消旋	4	1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	253	
79	纯	B-4§	(+)-1-[(2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-脞	321	+12.57
80	外消旋	4	1-[(5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	238	
81	外消旋	4	1-[(4-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	238	
82	外消旋	4	N-甲氧基-N-甲基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-脞	295	
83	外消旋	4	1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基氨基甲酸酯	357	
84	纯	A-4§	N-[(1-[(2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基)甲基]乙酰胺	367	
85	纯	A-4§	N-[(1-[(2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基)甲基]苯甲酰胺	429	
86	纯	A-4§	N-[(1-[(2-氧-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基)甲基]丙酰胺	381	
88	外消旋	4	{1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基}氨基甲酸丙酯	309	
89	非手性	-	1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮	215	
90	非手性	-	1-[(2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮	262	
91	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮	258	
92	外消旋	4	1-[(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	272	
93	外消旋	4	4-丙基-1-[(2-噻唑-2-基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮	335	
94	外消旋	4	4-丙基-1-[(2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮	300	
95	外消旋	4	1-[(2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	300	
96	外消旋	4	4-丙基-1-[(2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮	326	
97	外消旋	4	1-[(2-苯基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	334	
98	外消旋	4	1-[(2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	304	
99	外消旋	4	1-[(2-氨基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	273	
100	外消旋	4	N-[(1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基)胍]	315	
101	外消旋	4	1-[(2-(羟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	288	

n°	构象	盐	IUPAC 名称	MH ⁺ (M ⁺)	alphaD
102	外消旋	4	1-[[2-(氯甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	306/308	
103	外消旋	4	{1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}乙腈	297	
104	外消旋	4	1-[(2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	398/400	
105	外消旋	4	1-[(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	288	
106	外消旋	4	1-[(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	272	
107	外消旋	4	1-[(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	286	
108	外消旋	4	1-[(2-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	368	
109	外消旋	4	1-[(6-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	292/294	
110	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈	325	
111	外消旋	4	CF ₃ COOH 2-苯甲基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈	373	
112	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	354	
113	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(2-苯甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	416	
114	外消旋	4	CF ₃ COOH 4-丙基-1-[[2-(1H-吡咯-2-基)-1-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮	323	
115	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	318	
116	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(2-环己基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	358	
117	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(2-苯甲基-6-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	362	
118	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[[6-甲基-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	337	
119	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(6-甲氧基-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	330	
120	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-噻唑-3-基-1H-苯并咪唑-5-腈	360	
121	外消旋	4	CF ₃ COOH 2-丁基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈	339	
122	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[[2-[2-(甲硫基)乙基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	400	
123	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(5-氟-2-异丁基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	332	
124	混合物	4,2	CF ₃ COOH 1-[[5-氟-2-(2,4,4-三甲基戊基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	388	
125	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[[6-甲基-2-(2-苯乙基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	376	
126	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[(2-庚基-6-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	370	
127	外消旋	4	CF ₃ COOH 1-[[6-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	384	

n°	构象	盐	IUPAC 名称	MH ⁺ (M ⁺)	alphaD
128	外消旋	CF ₃ COOH	2-环丙基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈	323	
129	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-噻烷-4-基-1H-苯并咪唑-5-腈	360	
130	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-(1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-5-腈	349	
131	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	316	
132	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-(5-氧-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	404/406	
133	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(5-氧-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	318	
134	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-(3-咪唑基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	354	
135	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(6-甲氧基-2-噻吩-3-基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	370	
136	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(6-甲氧基-2-(1-甲氧基-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	368	
137	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(6-甲氧基-2-(4-甲氧基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	368	
138	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-环丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	328	
139	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-(3,5-二甲氧基噻唑-4-基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	399	
140	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-异丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	330	
141	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-腈	367	
142	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-(1H-咪唑-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	392	
143	混合物	2,4	1-[(5-氟-2-四氢呋喃-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	346	
144	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(5-氟-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	358	
145	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	390/392	
146	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(2-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	358	
147	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	367	
148	外消旋	CF ₃ COOH	1-[(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	288	
149	混合物	4,1	1-[1-(1H-苯并咪唑-1-基)十一烷基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	398	
150	外消旋	4	6-甲氧基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	304	

n°	构象	盐	IUPAC 名称	MH ⁺ (M ⁺)	alphaD
151	外消旋	4	6-甲基-1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	288	
152	外消旋	4	1-[(2-氧-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮	274	
153	外消旋	4	1-[(2-(2-吡喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	392	
154	外消旋	4	4-丙基-1-[(2-噻吩-2-基-5-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮	408	
155	外消旋	4	1-[(2-(3-呋喃基)-5-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	392	
156	外消旋	4	1-[(2-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮	366	
157	外消旋	4	4-丙基-1-[(2-(1H-吡咯-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮	391	
158	非手性	-	1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮	214	
159	非手性	-	5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮	293	
160	非手性	-	5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮	248/250	
161	非手性	-	4-氟-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮	232	
162	非手性	-	4-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮	248/250	
163	非手性	-	1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮	(227)	
164	非手性	-	1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮	311	
165	非手性	-	1-[(2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-腈	(238)	
166	非手性	-	1-[(2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈	(238)	
167	非手性	-	1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮	263	
168	非手性	-	1-[(5-氯-2-氧-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈	273	

实施例 16 LBS 结合测定

[LBS 代表 Levetiracetam Binding Site cf. M. Noyer 等人, Eur. J. Pharmacol. (1995), 286, 137-146.]

在竞争性结合实验中, 一种化合物的抑制常数(K_i)可以经测量一种放射性配体与各种浓度的未标记待测物质在平衡状态下的单浓度结合来测定。待测物质抑制 50% 的放射性配体特异性结合的浓度称为 IC_{50} 。平衡分离常数 K_i 与 IC_{50} 成比例, 并用 Cheng 和 Prusoff 方程式来计算(Cheng Y. 等人, Biochem. Pharmacol. (1972), 22, 3099-3108)。

通常浓度范围包含 6 log 单位及可变的步骤(0.3 至 0.5 log)。以单或双重实验进行测定, 每个 K_i 测定在待测物质的两种不同样本中进行。

200-250g 雄性 Sprague-Dawley 大鼠的大脑皮层, 用一 Potter S 均化器(1,000 rpm 下 10 次冲击; Braun, Germany)在 20 mmol/l Tris-HCl(pH 7.4)、250 mmol/l 蔗糖(缓冲液 A)中搅拌均匀化; 所有操作在 4 °C 下进行。均化物在 30,000 g 下离心 15 分钟。未加工的膜小球重新悬浮在 50 mmol/l Tris-HCl(pH 7.4)(缓冲液 B), 然后在 37 °C 下孵育 15 分钟, 30,000 g 离心 15 分钟, 用同样的缓冲液洗涤两次。最后小球重新悬浮于缓冲液 A 中, 蛋白质浓度范围为 15 至 25 mg/ml, 贮存在液氮中。

膜(150-200 μ g 的蛋白质/测定)在 4 °C 下在 0.5 ml 的 50 mmol/l Tris-HCl 缓冲液(pH 7.4)中孵育 120 分钟, 缓冲液中含有 2 mmol/l $MgCl_2$, 1 至 2×10^{-9} mol/l 的 [3H]-2-[4-(3-叠氮苯基)-2-氧-1-吡咯烷基]丁酰胺, 增加待测物质的浓度。非特异性结合测定(NSB)在一参考物质的浓度(如 10^{-3} mol/l 左乙拉西坦)参与下, 限定为观察到的残基结合。该参考物质基本上结合所有受体。膜结合放射性配体和自由配体通过玻璃纤维过滤器快速过滤分离(相当于 Whatman GF/C 或 GF/B; VEL, Belgium), 该过滤器预先浸泡在 0.1% 聚乙烯亚胺和 10^{-3} mol/l 左乙拉西坦中, 以减少非特异性结合。样本和过滤器用至少 6 ml 的 50 mmol/l Tris-HCl (pH 7.4) 缓冲液漂洗。每种样品的整个过滤过程不超过 10 秒。在过滤器上得到的放射性在 β -计数器(Tri-Carb 1900 或 TopCount 9206, Camberra Packard, Belgium, 或任何其他等同计数器)上用液体闪烁计数法计数。根据一套描述依照重量定律假定独立非相互作用受体的分布的几种结合模型的方程式, 用计算机化非线性曲线拟合方法进行数据分析。

实施例 17. 声音-敏感小鼠的动物模型。

本实验的目的是评估一种化合物在声音-敏感的小鼠中的抗惊厥效力，这种模型是一种普通的反射性抽搐的动物模型。在这个初级广义癫痫的模型中，无需电或化学刺激即可引发抽搐，抽搐类型至少部分是相似于发生在人类的抽搐的临床症状 (Löscher W. & Schmidt D., *Epilepsy Res.* (1998), 2, 145-181; Buchhalter J. R., *Epilepsia* (1993), 34, S31-S41)。

使用雄性或雌性遗传声音-敏感小鼠 (14-28 g; N=10)，该小鼠来自 DBA 种，最初由声学生理学实验室(巴黎)的 Dr. Lehmann 选择，从 1978 年起在 UCB Pharma Sector 管理单位繁殖。实验设计分成几个组，其中一组小鼠用赋形剂对照，其他组则用待测化合物的不同剂量。化合物在声源性抽搐诱发之前 60 分钟经腹膜内给药。给药剂量范围用对数梯度，一般在 1.0×10^{-5} mol/kg 和 1.0×10^{-3} mol/kg 之间，但是如果需要的话，也可检测较低或较高剂量。

检测时，在一消声的房间里，小鼠放在小笼中，每笼一只小鼠。30 秒的定位后，通过装在每个笼上的扩音器给予 30 秒的声音刺激 (90 dB, 10-20 kHz)。在这个时间间隔里，观察小鼠，记录到抽搐活动的 3 相的出现，分别称为乱跑、阵挛性和强直性惊厥。计算分别克服乱跑、阵挛性和强直性惊厥的小鼠比例。

对于活性化合物，计算其 ED_{50} 值，即相对对照组产生 50 % 的保护的剂量，在 95% 的可信度下，用 Probit 分析 (SAS/STAT® 软件，版本 6.09, PROBIT 程序) 在抽搐活动中的 3 相中每一相中克服的小鼠比例。

实施例 18. 用于结合研究的 [3H]-(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮 ([3H]-化合物 7) 的发展。

左乙拉西坦或 L059 已经显示与优先位于脑中一特异结合位点结合 (左乙拉西坦结合位点或 LBS: Noyer M. 等人, *Euro. J. Pharmacol.* (1995), 286, 137-146)。然而， [3H]-L059 显示仅仅对这个位点只有微摩尔的结合力，使得它不合作更深的特性分析。这个实施例描述了 [3H]-化合物 7 的结合性质。结合实验在 4 °C 下用未加工的大鼠脑膜进行，如 Noyer M. 等人 (*Euro. J. Pharmacol.* (1995), 286, 137-146) 所述。在平衡研究中的孵育时间为 120 min。 [3H]-化合物 7 (25 Ci/mmol) 在 0.5 ml 的含有 2 mM Mg^{2+} 的 Tris-HCl (pH 7.4) 缓冲液中的浓度是 0.4 nM。图 1 显示了 [3H]-化合物 7 与结合位点的均一密度的标记一致的饱和结合曲线。 K_D 和 B_{max} 分别是 13 nM 和 9 pmol/mg 蛋白质。 B_{max} 与用 [3H]-L059 作放射配体在相似的膜制备中估计的值相似 (5 pmol/mg 蛋白质)。竞争性结合曲线显示了化合物 7 与

LBS 结合的亲和力比 L059 大约高 30-倍(图 2)。根据饱和结合曲线测定, 化合物 7 (7.5)的 pK_i 与 $[^3H]$ -化合物 7 的 K_D 一致(图 2)。

实施例 19. 在大鼠脑膜中用 $[^3H]$ -(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮($[^3H]$ -化合物 7)进行 LBS 的光标记。

这个实施例提供了一种在生物样品中标记 SV2A/LBS 及其探测的光活性配体。这种配体设计成与叠氮苯基基序交联于 LBS/SV2A, 在 UV 光的照射下与蛋白质能形成一个共价复合物。图 3 显示了 $[^3H]$ -化合物 7 的一个典型实验, 经照射的大鼠脑膜在 SDS-PAGE 上装样。在凝胶切片和放射性计数后, 发现放射标记与一 90-kDa 的蛋白质结合。

实施例 20. 发现更多有效 LBS/SV2 配体的筛选测定。

为了鉴别与 LBS/SV2 蛋白质相互作用的化合物或试剂, SV2 转染的细胞或脑膜暴露于所有化合物库中的一潜在的结合伴侣和标记化合物 7。细胞或脑膜在 4 °C 下孵育 2 小时, 然后快速过滤, 与闪烁液一起转移到一闪烁计数小管, 对 3H 衰变发射进行计数。用剂量反应曲线和 IC_{50} 测定进一步分析发现与探针竞争结合在 LBS/SV2 的化合物。或者, 标记化合物 7 与用含膜的 SV2A/LBS 包被过的小球体可用在亲和闪烁测定法(SPA, Amersham Biosciences)中。典型的 HTS 测定在 96 孔板与包被有大鼠脑膜的小珠进行。简单地说, $[^3H]$ -化合物 7 (9 nM) 与大鼠脑膜(100 μ g)的竞争性结合用 WGA SPA 珠和待测药物以 200 μ l 的总测量体积在 25°C 下在含有 2 mM $MgCl_2$ 和 1 % DMSO 50 mM 的 Tris-HCl (pH 7.4)中作用 2 h, 然后进行 β 计数。在 1 mM L059 中测量非特异性结合。图 4 中的数据 displays 化合物 7 的效力示意图, 其来自 $[^3H]$ -化合物 7 且在 96 孔板中包被有小珠, 与在 1 % DMSO 中用过滤结合测定的研究一致。

实施例 21. 与 SV2A 对比, SV2C 选择性地结合于 $[^3H]$ -(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮($[^3H]$ -化合物 7)。

两种 $[^3H]$ -L059 衍生物以相似的亲和力与人 SV2A 的结合检测显示了对 SV2C 的差异结合。在标准条件下(参见如上) $[^3H]$ -化合物 Z 显示了与 COS-7 细胞中表达的 SV2C 缺乏结合, 而与 SV2A 结合良好。相反, 在相同条件下 $[^3H]$ -化合物 7 与表达的 SV2C 结合良好(图 5)。这两种配体与 SV2C 的差异结合, 需要用 $[^3H]$ -化合物 7

作为标记探针测定 SV2A 和 SV2C 未标记的配体的 ID_{50} 来确定(图 6)。可以看到, 化合物 Z 和化合物 7 对 SV2A 显示了相似的亲和力。另外, 化合物 7 对 SV2A 和 SV2C 显示了相似的亲和力。然而, 化合物 Z 对 SV2C 显示了比对 SV2A 较弱的亲和力。这表明标记化合物 Z 用作探针对 SV2C 的亲和力差, 而标记化合物 7 是一用于对 SV2C 的配体筛选的较佳探针。

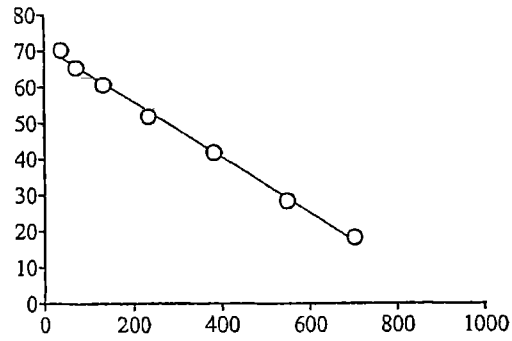


图 1a

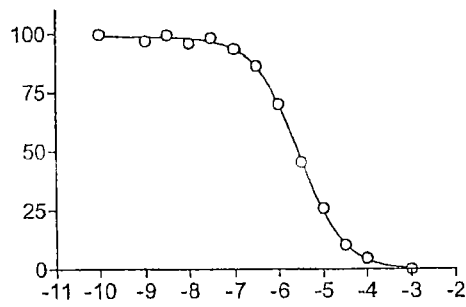


图 2a

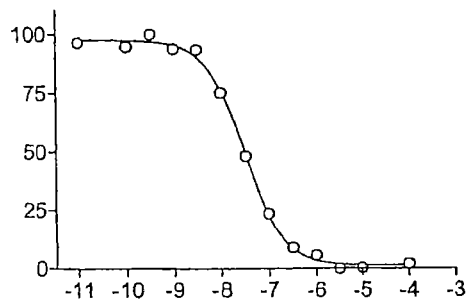


图 2b

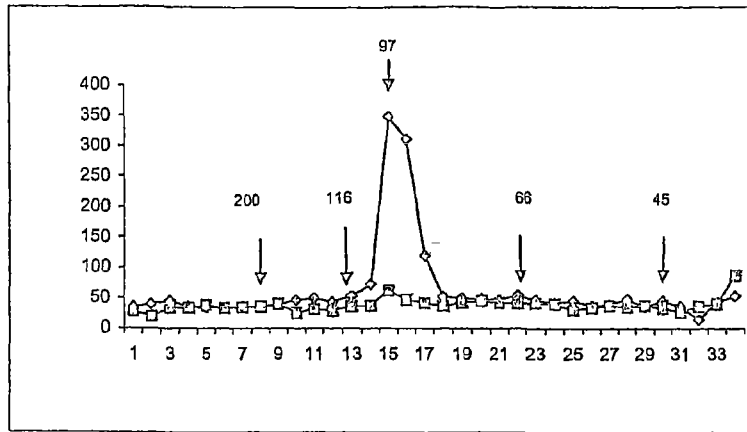


图 3

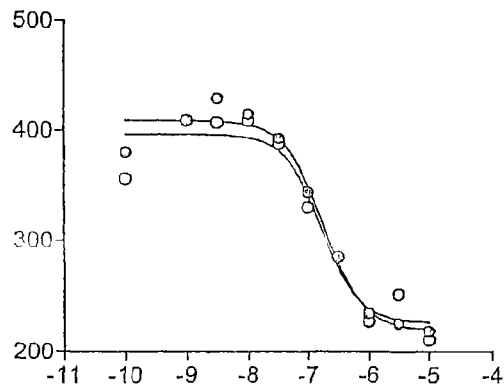


图 4

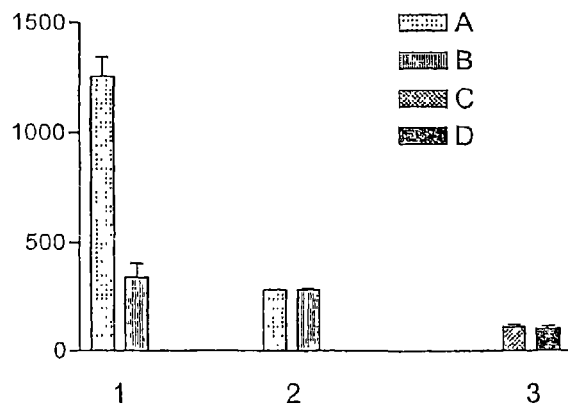


图 5

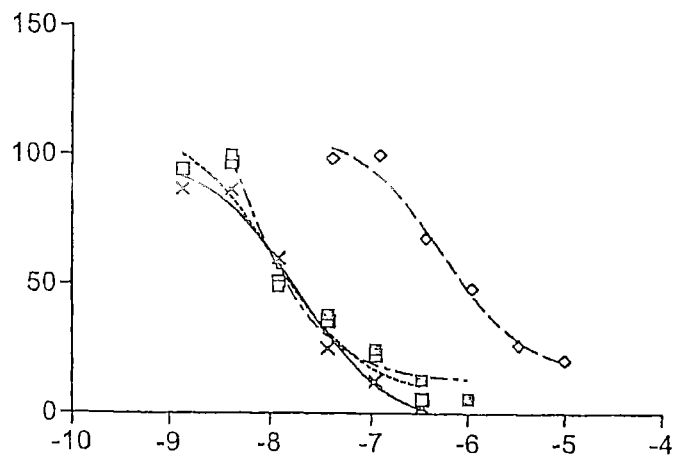


图 6