



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1968946 B

(45) 授权公告日 2011.12.21

(21) 申请号 200580019734.3

内田力 上木达生

(22) 申请日 2005.06.01

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

(30) 优先权数据

代理人 袁志明

177488/2004 2004.06.15 JP

60/607,035 2004.09.02 US

60/607,008 2004.09.02 US

60/607,048 2004.09.02 US

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.12.15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2005/001825 2005.06.01

(87) PCT申请的公布数据

W02005/123718 EN 2005.12.29

(56) 对比文件

CN 1178524 A, 1998.04.08, 权利要求 1, 14.

WO 94/00449 A1, 1994.01.06, 全文.

WO 93/18027 A1, 1993.09.16, 权利要求 12, 说明书第 11 页 E13-15.

EP 0309423 A2, 1989.03.29, 全文.

(73) 专利权人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

审查员 徐奇

(72) 发明人 安藤幸司 井口聪 村濑德晃

村田好德 沼田丰治 曾根大纪

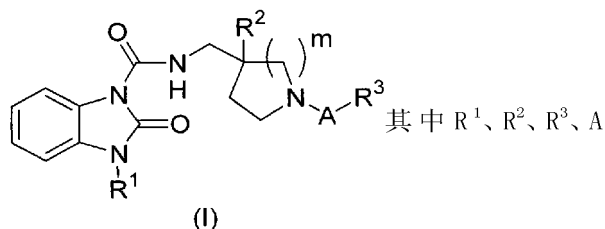
权利要求书 2 页 说明书 58 页

(54) 发明名称

苯并咪唑酮羧酸衍生物

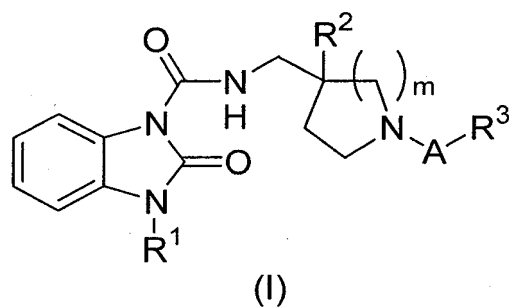
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的化合物:



及 m 各如本文中所述,或其药学上可接受的盐或其溶剂合物,以及含该化合物的组合物,以及该化合物在治疗由 5-HT₄受体活性介导的疾病状况如(但不限于)胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激综合征(IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔兹海默氏病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经学疾病、疼痛、心血管疾病(如心力衰竭及心律失常)、糖尿病及呼吸暂停综合征。

1. 下式的化合物,



或其药学上可接受的盐,其中:

A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基,该亚烷基被 2 个选自具有 1 至 3 个碳原子的烷基取代,其中所述 2 个取代基可与它们所连接的碳原子一起形成任选含一个 O 原子的 3- 至 6- 元环;

R¹ 为异丙基;

R² 为氢原子或羟基;

R³ 为羧基或四唑基;并且

m 为整数 2。

2. 根据权利要求 1 的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R² 为氢原子;并且

所述 2 个取代基是偕取代基。

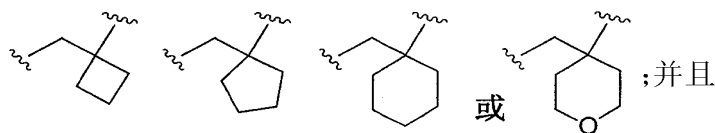
3. 根据权利要求 1 的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R¹ 为异丙基;

R² 为氢原子;

R³ 为羧基或四唑基;

A 为



m 为整数 2。

4. 根据权利要求 1 的化合物,该化合物选自:

4- {[4-([[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基] 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基} 四氢 -2H- 吡喃 -4- 羧酸;

1- {[4-([[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基] 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基} 环己烷羧酸;

1- {[4-([[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基] 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基} 环戊烷羧酸;

1- {[4-([[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基] 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基} 环丙烷羧酸;

1- {[4- 羟基 -4-([[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨

基 } 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基 } 环己烷羧酸 ;

1- { [4- ({ [(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基 } 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基 } 环丁烷羧酸 ;

或其药学上可接受的盐。

5. 药物组合物,其包含根据权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

苯并咪唑酮羧酸衍生物

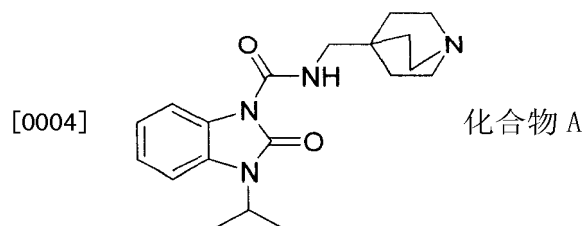
技术领域

[0001] 本发明涉及苯并咪唑酮羧酸衍生物。这些化合物具有选择性 5-HT₄ 受体激动活性。本发明还涉及包含上述衍生物的药物组合物、用于治疗由 5-HT₄ 受体活性,尤其是 5-HT₄ 受体激动活性介导的疾病的治疗方法和用途。

背景技术

[0002] 总的说来,已发现 5-HT₄ 受体激动剂可用于治疗多种多样的疾病,如胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激综合征 (IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔兹海默氏病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经学疾病、疼痛、心血管疾病、心力衰竭、心律失常、糖尿病及呼吸暂停综合征 (见 TiPS, 1992, 13, 141 ; Ford A. P. D. W. 等人, Med. Res. Rev. , 1993, 13, 633 ; Gullikson G. W. 等人, Drug Dev. Res. , 1992, 26, 405 ; Richard M. Eglén 等人, TiPS, 1995, 16, 391 ; Bockaert J. 等人, CNS Drugs, 1, 6 ; Romanelli M. N. 等人, Arzneimittelforsch. / Drug Res. , 1993, 43, 913 ; Kaumann A. 等人, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm., 1991, 344, 150 ; 以及 Romanelli M. N. 等人, Arzneimittelforsch. / Drug Res. , 1993, 43, 913)。

[0003] WO 94/00449 公开了作为 5-HT₄ 激动剂或拮抗剂及 / 或 5-HT₃ 拮抗剂的苯并咪唑酮化合物。尤其,公开了以下式表示的化合物作为实例 10 :



[0005] 目前需要提供为良好药物候选物的新颖 5-HT₄ 激动剂。尤其是,优选的化合物应与 5-HT₄ 受体强效结合,同时对其他受体几乎不显示亲和性,并且显示作为激动剂的功能性活性。它们应从胃肠道充分的吸收、在代谢上稳定且具有有利的药物动力学性质。当靶向中枢神经系统的受体时,则它们应可自由地穿过血脑屏障,并且当选择性地靶向外周神经系统中的受体时,则它们不应穿过血脑屏障。它们应无毒且证明几乎没有副作用。再者,理想的药物候选物应以稳定、非-吸水性及容易配制的物理形式存在。

发明内容

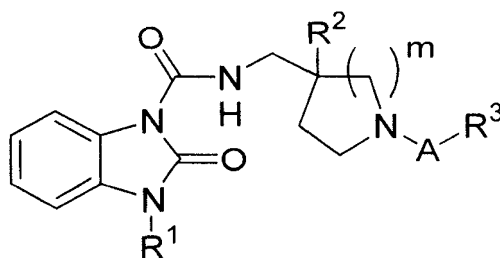
[0006] 在本发明中,已发现 (1) 以哌啶 / 吡咯烷环置换咪唑环提高了对 5-HT₄ 受体的亲和性,和 / 或 (2) 导入羧基部分降低了对多非利特的亲和性,使得防止 QT 延长。

[0007] 因此,现在令人意外地发现,本发明化合物相比较于现有技术,具有更强的选择性 5-HT₄ 激动活性和 / 或提高的多非利特亲和性,并且因此可用于治疗由 5-HT₄ 活性介导的疾病状况,如胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激综合征 (IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔兹

海默氏病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经学疾病、疼痛、心血管疾病、心力衰竭、心律失常、糖尿病及呼吸暂停综合征（尤其是因阿片类物质给药引起）。

[0008] 本发明提供下式 (I) 的化合物：

[0009]



(I)

[0010] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中

[0011] A 为具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基，该亚烷基未被取代或被 1 至 4 个独立地选自由卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代，其中任意 2 个非卤素取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 3-、4-、5- 或 6- 元环；

[0012] R¹ 为异丙基或环戊基；

[0013] R² 为氢原子、卤素原子或羟基；

[0014] R³ 为羧基、四唑基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基；并且

[0015] m 为整数 1 或 2。

[0016] 本发明的一个实施方案提供如上所述的式 (I) 化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0017] A 为具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基，该亚烷基未被取代或被 1 至 4 个独立地选自由卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代，其中任意 2 个非卤素取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 6- 元环；

[0018] R¹ 为异丙基或环戊基；

[0019] R² 为氢原子、卤素原子或羟基；

[0020] R³ 为羧基、四唑基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或 5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基；并且

[0021] m 为整数 1 或 2。

[0022] 本发明的一个实施方案提供如上所述的式 (I) 化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0023] A 为具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基，该亚烷基被 1 至 4 个独立地选自由卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代，其中任意 2 个非卤素取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 5- 元环；

[0024] R¹ 为异丙基或环戊基；

[0025] R^2 为氢原子、卤素原子或羟基；

[0026] R^3 为羧基、四唑基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基；并且

[0027] m 为整数 1 或 2。

[0028] 在本发明的一个实施方案提供如上所述的式 (I) 化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0029] A 为具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基，该亚烷基被 1 至 4 个独立地选自由卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代，其中任意 2 个非卤素取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 3 至 4-元环；

[0030] R^1 为异丙基或环戊基；

[0031] R^2 为氢原子、卤素原子或羟基；

[0032] R^3 为羧基、四唑基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基或5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基；并且

[0033] m 为整数 1 或 2。

[0034] 而且，本发明提供式 (I) 化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂合物（各如本文所述）在制造用于治疗由 5-HT₄ 受体活性，尤其是 5-HT₄ 激动活性介导的疾病状况的药物中的用途。

[0035] 优选地，本发明亦提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物（各如本文所述）在制造用于治疗选自胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激综合征 (IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔兹海默氏病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经学疾病、疼痛、心血管疾病、心力衰竭、心律失常、糖尿病及呼吸暂停综合征的疾病的药物中的用途。

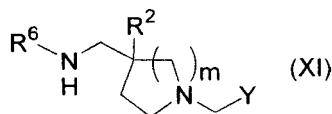
[0036] 而且，本发明提供药物组合物，它包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物（各如本文所述），以及用于该化合物的药学上可接受的载体。

[0037] 再者，本发明提供一种治疗哺乳动物受治疗者中由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病状况的方法，该方法包括对需要该治疗的哺乳动物给予治疗有效量的各如本文所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0038] 由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病状况的实例包括（但不限于）胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激综合征 (IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔兹海默氏病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经学疾病、疼痛、心血管疾病、心力衰竭、心律失常、糖尿病及呼吸暂停综合征。

[0039] 而且，本发明提供式 (XI) 的化合物：

[0040]



[0041] 或其盐，其中：

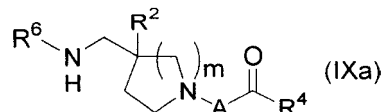
[0042] R^2 为氢原子、羟基或卤素原子；

[0043] R^6 为氢原子或氨基 - 保护基；

[0044] Y 为具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基、具有 2 至 8 个碳原子的二烷基氨基、咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、琥珀酰亚氨基或磺酰基；并且 m 为 1 或 2。

[0045] 而且，本发明提供式 (IXa) 的化合物：

[0046]



[0047] 或其盐，其中：

[0048] A 为具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基，该亚烷基未被取代或被 1 至 4 个独立地选自卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基 - 烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基 - 烷基组成的组的取代基取代，其中任意 2 个非卤素取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 3 至 6- 元环；

[0049] R^2 为氢原子、羟基或卤素原子；

[0050] R^3 为羟基或羧基 - 保护基；

[0051] R^6 为氢原子或氨基 - 保护基；并且

[0052] m 为 1 或 2。

[0053] 本发明的化合物可显示较低的毒性、良好的吸收、分布、良好的溶解性、较低的蛋白质结合亲和性、较低的药物 - 药物相互作用及良好的代谢稳定性。

具体实施方式

[0054] 在本发明的化合物中：

[0055] 当 A 为具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基时，其可为直链基，并且实例包括（但不限于）亚甲基、亚乙基、三亚甲基及四亚甲基。这些中优选亚甲基及亚乙基，并且最优选者为亚乙基。

[0056] 当 A 的取代基为具有 1 至 4 个碳原子的烷基时，其可为直链或支链基，并且实例包括（但不限于）甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基及叔丁基。这些中优选者为具有 1 至 3 个碳原子的烷基；更优选者为甲基、乙基、丙基及异丙基；并且最优选者为甲基及乙基。

[0057] 当 Y 的取代基为具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基时，此代表被所述烷基取代的氧原子，并且实例包括（但不限于）甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基及叔丁氧基。这些中，优选者为具有 1 至 2 个碳原子的烷基；并且更优选者为甲氧基。

[0058] 当 Y 的取代基为具有 2 至 8 个碳原子的二烷基氨基时，此代表被两个所述烷基取代的氨基，并且实例包括（但不限于）二甲氨基、N- 甲基 -N- 乙基氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、二丁氨基、二异丁氨基及 N, N- 二 (1- 甲基丙基) 氨基。这些中，优选者为具有 2 至 4 个碳原子的二烷基氨基；更优选者为二甲氨基、N- 甲基 -N- 乙基氨基及二乙氨基。

[0059] 当 A 的取代基为具有 1 至 4 个碳原子的羟基 - 烷基时，其可为直链或支链基，并且实例包括（但不限于）羟甲基、2- 羟乙基、1- 羟乙基、3- 羟丙基、2- 羟丙基、2- 羟基 -1- 甲

基乙基、4-羟丁基、3-羟丁基、2-羟丁基、3-羟基-2-甲基丙基及 3-羟基-1-甲基丙基。这些中,优选者为具有 1 至 3 个碳原子的羟基-烷基;更优选者为羟甲基、2-羟乙基及 2-羟丙基,并且最优选者为羟甲基及 2-羟乙基。

[0060] 当 A 的取代基为具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基时,其可为直链或支链基,并且实例包括(但不限于)甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、1-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、3-乙氧基丙基、2-甲氧基丙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、4-甲氧基丁基、4-乙氧基丁基、3-甲氧基丁基、2-甲氧基丁基、3-甲氧基-2-甲基丙基及 3-甲氧基-1-甲基丙基。这些中,优选者为具有 2 至 4 个碳原子的烷基氧基-烷基;更优选者为甲氧基甲基、2-甲氧基乙基及 3-甲氧基丙基;并且最优选者为 2-甲氧基乙基及 3-甲氧基丙基。

[0061] 当任意 2 个非-卤素取代基可与它们所连接的碳原子一起形成任选含有至少一选自 N、O 及 S 的杂原子的 3、4、5 或 6-元环时,该环可为环烷基或杂环基,并且实例包含环丙基、环戊基、环丁基、环己基、甲基环丙基、乙基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环己基、羟基环丙基、羟基环丁基、羟基环戊基、羟基环己基、甲氧基环丙基、甲氧基环丁基、甲氧基环戊基、甲氧基环己基、四氢呋喃基及四氢吡喃基,优选为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基环己基及四氢吡喃基,并且最优选为环丁基、环戊基、环己基及四氢吡喃基。

[0062] 当 R^6 为氨基-保护基时,其代表能够被用化学方法如氢解、水解、电解或光解而裂解的保护基,并且该氨基-保护基被描述在由 T. W. Greene 等人 (John Wiley & Sons, 1999) 编辑的有机合成保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis) 中,并且实例包括(但不限于)苄基、 $C_2H_5O(C=O)-$ 、 $CH_3(C=O)-$ 、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、苄基氧基羰基及叔丁氧基羰基。这些基团中,优选者为叔丁氧基羰基。

[0063] 当 R^4 为羧基-保护基时,其代表能够被用化学方法如氢解、水解、电解或光解而裂解的保护基,并且该羧基-保护基描述在由 T. W. Greene 等人 (John Wiley & Sons, 1999) 编辑的有机合成保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis) 中,并且实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、甲氧基甲氧基、2,2,2-三氯乙氧基、苄基氧基、二苯基甲氧基、三甲基硅烷基氧基、叔丁基二甲基硅烷基氧基及烯丙氧基,这些基团中,优选者为叔丁氧基、甲氧基或乙氧基。

[0064] 当 R^1 及 A 的取代基代表卤素原子时,这些可为氟、氯、溴或碘原子,这些中,优选者为氟或氯原子。

[0065] 本文中所述的术语“治疗”是指治愈、减轻及预防性治疗,包括逆转、减轻、预防该术语适用的障碍或疾病状况或者障碍或疾病状况的一种或多种症状,或抑制其进展。

[0066] 本文中所述的冠词“一”是指所指对象的单数和复数形式二者,除非另有说明。

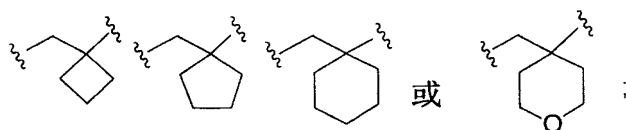
[0067] 优选类别的本发明化合物为各如本文所述的式 (I) 的那些化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0068] (A) R^1 为异丙基;

[0069] (B) R^2 为氢原子、氟原子或羟基;

[0070] (C) R^2 为氢原子;

[0071] (D) R^3 为羧基或四唑基;



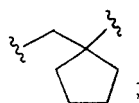
[0083] (N)A 为

[0084]



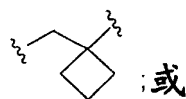
[0085] (O)A 为

[0086]



[0087] (P)A 为

[0088]



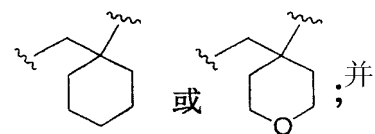
[0089] (Q)m 为整数 2。

[0090] 本发明特别优选的化合物为式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中

[0091] (R) R^1 为异丙基； R^2 为氢原子、氟原子或羟基； R^3 为羧基或四唑基；A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基，该亚烷基未被取代或被 1 至 2 个独立地选自由卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代，其中任意 2 个非卤素取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 6-元环；并且 m 为整数 2；

[0092] (S) R^1 为异丙基； R^2 为氢原子； R^3 为羧基或四唑基；A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基，该亚烷基被 2 个独立地选自由卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的偕取代基取代，其中该偕取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 6-元环；并且 m 为整数 2；

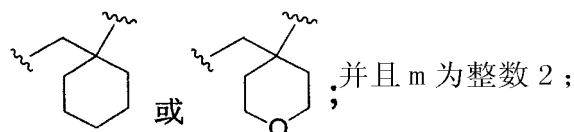
[0093] (T) R^1 为异丙基； R^2 为氢原子； R^3 为羧基或四唑基；A 为



且 m 为整数 2；

[0094] (U) R^1 为异丙基； R^2 为氢原子、氟原子或羟基； R^3 为羧基；A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基，该亚烷基未被取代或被 1 至 2 个独立地选自由卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代，其中任意 2 个非卤素偕取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 6-元环；并且 m 为整数 2；

[0095] (V) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子、氟原子或羟基; R^3 为羧基; A 为



[0096] (W) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子、氟原子或羟基; R^3 为羧基或四唑基; A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基, 该亚烷基被 2 个独立地选自具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代, 其中任意 2 个该取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 5-元环; 并且 m 为整数 2;

[0097] (X) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子; R^3 为羧基或四唑基; A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基, 该亚烷基被 2 个独立地选自具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的偕取代基取代, 其中该偕取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 5-元环; 并且 m 为整数 2;

[0098] (Y) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子; R^3 为羧基或四唑基; A 为 ; 并且 m 为整数 2;

[0099] (Z) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子、氟原子或羟基; R^3 为羧基; A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基, 该亚烷基被 2 个独立地选自具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代, 其中任意 2 个该取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 5-元环; 并且 m 为整数 2;

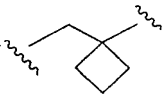
[0100] (AA) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子、氟原子或羟基; R^3 为羧基; A 为 ; 并且 m 为整数 2;

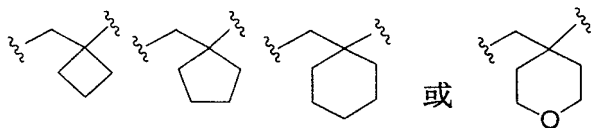
[0101] (AB) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子、氟原子或羟基; R^3 为羧基或四唑基; A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基, 该亚烷基被 2 个独立地选自具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代, 其中该取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 3 至 4-元环; 并且 m 为整数 2;

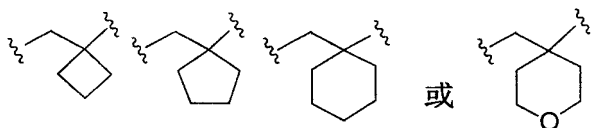
[0102] (AC) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子; R^3 为羧基或四唑基; A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基, 该亚烷基被 2 个独立地选自具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的偕取代基取代, 其中该偕取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 3 至 4-元环; 并且 m 为整数 2;

[0103] (AD) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子; R^3 为羧基或四唑基; A 为 ; 并且 m 为整数 2;

[0104] (AE) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子、氟原子或羟基; R^3 为羧基; A 为具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基, 该亚烷基被 2 个独立地选自卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代, 其中任意 2 个非-卤素取代基可与它们连接的碳原子一起形成任选含至少一个选自 N、O 及 S 的杂原子的 3 至 4-元环; 并且 m 为整数 2;

[0105] (AF) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子、氟原子或羟基; R^3 为羧基; A 为 ; 并且 m 为整数 2;

[0106] (AG) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子、氟原子或羟基; R^3 为羧基; A 为 ; 且 m 为整数 2;

[0107] (AH) R^1 为异丙基; R^2 为氢原子; R^3 为羧基或四唑基; A 为 ; 且 m 为整数 2。

[0108] 本发明的一个实施方案提供选自以下化合物组成的组的化合物:

[0109] 4-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸;

[0110] 1-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}环己烷羧酸;

[0111] 1-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}环戊烷羧酸;

[0112] 1-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}环丙烷羧酸;

[0113] 1-{{[4-羟基-4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}环己烷羧酸;

[0114] 1-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}环丁烷羧酸; 以及

[0115] 其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0116] 本发明的一个实施方案提供由选自以下化合物组成的组的化合物:

[0117] 4-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸;

[0118] 1-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}环己烷羧酸;

[0119] 及其药学上可接受的盐及溶剂合物。

[0120] 本发明的一个实施方案提供选自以下化合物组成的组的化合物:

[0121] 1-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}环戊烷羧酸;

[0122] 及其药学上可接受的盐及溶剂合物。

[0123] 本发明的一个实施方案提供选自以下化合物组成的组的化合物：

[0124] 1-[[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环丙烷羧酸；

[0125] 1-[[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸；

[0126] 及其药学上可接受的盐及溶剂合物。

[0127] 式(I)化合物的药学上可接受的盐包含其酸加成盐及碱盐(包含二盐)。

[0128] 适用的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。实例包含乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐(naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、葡萄糖二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐及三氟乙酸盐。

[0129] 适用的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包含铝盐、精氨酸盐、二苄基乙二胺盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨基丁三醇盐及锌盐。

[0130] 关于适用盐的评论,见 Stahl 及 Wermuth 的“药物用盐手册:性质、选择及用途(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection, and Use)”(Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002)。式(I)化合物的药学上可接受的盐可通过将式(I)化合物根据需与所需的适用酸或碱的溶液混合在一起而轻易地制备。盐可从溶液中沉淀且通过过滤收集,或可通过蒸发溶剂而回收。盐中的离子化程度可从完全离子化变化至几乎未离子化。

[0131] 本发明的化合物可以非溶剂合的形式和溶剂合的形式存在。在本文中使用术语“溶剂合物”描述包含本发明的化合物和一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如,乙醇)的分子络合物。当该溶剂为水时,使用术语“水合物”。

[0132] 本发明的药学上可接受的溶剂合物包含水合物及其中的结晶溶剂可同位素取代,例如 D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO 的溶剂合物。

[0133] 包含在本发明范围中的是络合物例如包合物,药物-主体包含配合物,其中,对照于上述的溶剂合物,药物和主体以化学计量或非化学计量的量存在。也被包括的是包含二种或更多种以化学计量或非化学计量的量存在的有机和/或无机成分的药物的配合物。所得络合物可是离子化的、部分离子化的或非离子化的。关于这类络合物的综述,参见 J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288(1975 年 8 月)。

[0134] 以下所有提到式(I)化合物及其药学上可接受的衍生物包括提到其盐、溶剂合物和络合物及其盐的溶剂合物和络合物。

[0135] 术语“本发明的化合物”除非另有说明,否则是指前文定义的式(I)化合物、下文定义的多晶型物、前药及其异构体(包含旋光、几何及互变体异构体),以及同位素标示的式(I)化合物。

[0136] 所谓的式(I)化合物的“前药”也在本发明的范围内。因此某些本身具有很小的

或没有药理活性的式 (I) 化合物的衍生物当给予至身体内或身体上时,可转化成具有所要活性的式 (I) 的化合物,例如,通过水解裂解。该衍生物称为“前药”。关于前药使用的进一步信息可在“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,第 14 册,ACS Symposium Series (T. Higuchi 和 W Stella) 和“Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (E B Roche 编辑, American Pharmaceutical Association) 中找到。

[0137] 根据本发明的前药可以(例如)通过用本领域的技术人员已知的如例如 H Bundgaard 描述在“Design of Prodrugs”(Elsevier, 1985) 中描述的被作为“前药部分”的某些部分,取代存在于式 (I) 化合物中的适当官能度来生产。

[0138] 根据本发明的一些前药的例子包括:

[0139] (i) 在式 (I) 的化合物包含羧酸官能度 ($-\text{COOH}$) 的情形下,其酯,例如,以 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基置换氢;

[0140] (ii) 在式 (I) 的化合物包含醇官能度 ($-\text{OH}$) 的情形下,其醚,例如,以 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰氧基甲基置换氢;和

[0141] (iii) 在式 (I) 的化合物包含伯或仲氨基官能度 ($-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}$, 其中 $\text{R} \neq \text{H}$) 的情形下,其酰胺,例如,以 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷酰基置换一个或两个氢。

[0142] 根据前述例子和其它前药类型的例子的置换基团的进一步例子可在上述参考文献中找到。

[0143] 最后,式 (I) 的某些化合物本身可用作式 (I) 其它化合物的前药。

[0144] 包含一个或多个不对称碳原子的式 (I) 化合物可存在二种或更多种立体异构体。在式 (I) 化合物包含烯基或亚烯基的情形下,几何顺式 / 反式 (或 Z/E) 异构体是可能的。在化合物包含例如酮或肟基或芳族部分的情况下,可发生互变异构现象(‘互变异构现象’)。依此单一化合物可显现超过一个类型的异构现象。

[0145] 包含在本发明范围中的是式 (I) 化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变异构形式,包括显示超过一个类型的异构现象的化合物和其一个或多个的混合物。也被包括的是酸加成盐或碱盐,其中抗衡离子为旋光活性的,例如, D- 乳酸盐或 L- 赖氨酸,或外消旋的,例如, DL- 酒石酸盐或 DL- 精氨酸。

[0146] 顺式 / 反式异构体可通过本领域的技术人员已知的常规技术,例如,色谱法和分级结晶法分离。

[0147] 用于单个对映异构体的制备 / 分离的常规技术包括从适当的旋光纯前体的手性合成或使用(例如)手性高效液相色谱法 (HPLC) 拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。

[0148] 或者,外消旋物(或外消旋前体)可与适当旋光活性化合物(例如,醇)或,在式 (I) 化合物包含酸性或碱部分的情形中,与酸或碱例如酒石酸或 1- 苯基乙胺反应。所得非对映混合物可通过色谱法和 / 或分级结晶法分离并且非对映体的一个或两个通过本领域的技术人员熟知的方法可转化成对应的纯对映异构体。

[0149] 本发明的手性化合物(和其手性前体)可使用色谱法,典型地 HPLC,在不对称树脂上用由烃(典型地庚烷或己烷)组成的流动相,包含从 0 到 50% 的异丙醇,典型地从 2% 到 20%,以及从 0 到 5% 的烷基胺,典型地是 0.1% 二乙胺,以富集对映体形式获得。浓缩洗出液提供富集的混合物。

[0150] 立体异构聚集物可通过本领域的技术人员已知的常规技术分离 – 参见, 例如, E L Eliel 的“有机化合物的立体化学 (Stereochemistry of Organic Compounds)” (维斯, 纽约, 1994)。

[0151] 本发明包括所有药学上可接受的式 (I) 化合物的同位素标记的化合物, 其中一个或多个原子被具有相同原子序数, 但原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子置换。

[0152] 适合包含在本发明化合物中的同位素的例子包括氢的同位素, 例如 ^2H 和 ^3H ; 碳的同位素, 例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ; 氯的同位素, 例如 ^{36}Cl ; 氟的同位素, 例如 ^{18}F ; 碘的同位素, 例如 ^{123}I 和 ^{125}I ; 氮的同位素, 例如 ^{13}N 和 ^{15}N ; 氧的同位素, 例如 ^{15}O , ^{17}O 和 ^{18}O ; 磷的同位素, 例如 ^{32}P ; 以及硫的同位素, 例如 ^{35}S 。

[0153] 某些同位素标记的式 (I) 化合物, 例如结合了放射性同位素的那些, 可用于药物和 / 或底物组织分布研究。放射性同位素氟, 也就是, ^3H , 和碳-14, 也就是, ^{14}C , 鉴于他们容易结合和检测的现成方法而特别适用于此目的。

[0154] 被更重的同位素例如氘, 也就是, ^2H 取代, 可提供由更大代谢稳定性导致的某些治疗优点, 例如在活体内半衰期增加或减少剂量需求和因此, 在某些情况中可以是优选的。

[0155] 用发射正电子的同位素, 例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 取代, 可适用于检查底物受体占有度的正电子发射断层扫描术 (PET) 研究。

[0156] 同位素标记的式 (I) 化合物通常可通过本领域的技术人员已知的常规技术或类似于在所附实施例及制备中所述的方法类似的方法, 使用适合的同位素标记的试剂取代前面所采用的非同位素标记的试剂而制得。

[0157] 所有式 (I) 的化合物均可通过以下所示的通用方法中所述的程序或通过实施例部分及制备部分中所述的特定方法, 或通过其常规改进方法来制备。除其中所用的任何新颖中间体外, 本发明亦涵盖用于制备式 (I) 化合物的这些方法的任一种或多种。

[0158] 一般合成

[0159] 本发明化合物可通过制备该类化合物熟知的各种方法, 如按照如下方法 A 至 G 中所示的方法进行制备。

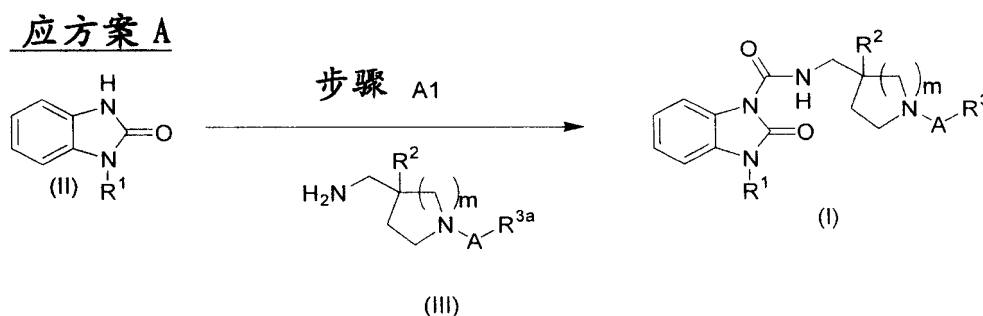
[0160] 以下方法 A 及 B 说明了式 (I) 化合物的制备。方法 C 至 G 说明了各种中间体的制备。

[0161] 除非另外说明, 以下方法中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、m 及 A 均如上所定义。下文中所用的术语“保护基”意指羟基、羧基或氨基 – 保护基, 其选自 T. W. Greene 等人编辑的有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis) (John Wiley & Sons, 1999) 中所述的典型羟基、羧基或氨基 – 保护基。以下一般合成中所有原料均为市售或通过本领域的技术人员已知的惯用方法获得, 如 European Journal of Medicinal Chemistry, 12(1), 87-91; 1977, 并且将其公开内容并入本文供参考。

[0162] 方法 A

[0163] 该方法说明式 (I) 化合物的制备。

[0164]



[0165] 在反应方案 A 中, R^{3a} 为如上所定义的 R^3 或式 $-C(=O)-R^4$ 基, 其中 R^4 为羧基保护基。

[0166] 本文中所用的术语“羧基-保护基”意指能通过化学方法裂解的保护基, 如氢解、水解、电解或光解, 并且该羧基保护基方法叙述于 T. W. Greene 等人 (John Wiley & Sons, 1999) 出版的有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis) 中。惯用的羧基-保护基包括 (但不限于) 甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、甲氧基甲氧基、2,2,2-三氯乙氧基、苄基氧基、二苯基甲氧基、三甲基硅烷基氧基、叔丁基二甲基硅烷基氧基及烯丙氧基。这些基团中, 优选叔丁氧基、甲氧基或乙氧基。

[0167] 步骤 A1

[0168] 在该步骤中, 期望的本发明式 (I) 化合物通过以式 (III) 的化合物使式 (II) 的化合物羰基化来制备。式 (II) 的化合物为商购。式 (III) 的化合物可依据以下所列的方法 C 制备。

[0169] 反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制, 只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂 (至少某种程度上) 即可。适用溶剂的实例包括 (但不限于) 卤化的烃, 如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及 1,2-二氯乙烷, 芳族烃如苯、甲苯及硝基苯; 醚类如二乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃及二噁烷; 及酰胺如 N, N-二甲基甲酰胺及 N, N-二甲基乙酰胺。这些溶剂中优选二氯甲烷。

[0170] 对所用羰基化剂的性质同样没有特别限制, 并且该类反应中通常使用的任何羰基化剂可相等地用于本文中。该羰基化剂的实例包括 (但不限于) 咪唑衍生物如 N, N'-羰基二咪唑 (CDI); 氯甲酸酯如氯甲酸三氯甲酯及氯甲酸 4-硝基苯酯; 尿素及三光气。这些中优选者为氯甲酸 4-硝基苯酯。

[0171] 该反应可在广温度范围中进行, 并且精确的反应温度对本发明并不重要。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而, 方便地是在约 -78°C 至约 120°C 的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化, 尤其是反应温度及所用原料及溶剂的性质。然而, 只要反应在上面所列优选条件下进行, 约 5 分钟至约 24 小时的时间一般将足够。

[0172] 若 R^{3a} 为式 $-C(=O)-R^4$ 基, 进行去保护反应将获得羧基。该反应详述于 T. W. Greene 等人的有机合成的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), 369-453, (1999) 中, 该公开并入本文供参考。以下列举涉及保护叔丁基的一般反应。

[0173] 去保护反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制, 只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂 (至少某种程度上) 即可。适用溶剂的实例包括 (但不限于) 卤化的烃, 如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及 1,2-二氯乙烷,

以及芳族烃如苯、甲苯及硝基苯。这些溶剂中优选者为卤化的烃。

[0174] 去保护反应在酸存在下进行。对所用酸的性质同样没有特别的限制,并且该类反应中通常使用的任何酸可相等地用于本文中。该酸的实例包括(但不限于):酸如盐酸、乙酸、对-甲苯磺酸或三氟乙酸。这些中优选者为三氟乙酸。

[0175] 去保护反应可在自由基去除剂存在下进行,对所用自由基去除剂的性质同样没有特别限制,并且该类反应中惯用的自由基去除剂可等地用于本文中。该自由基去除剂的实例包括(但不限于):HBr、二甲基亚砷或 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$ 。这些中优选者为 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$ 。

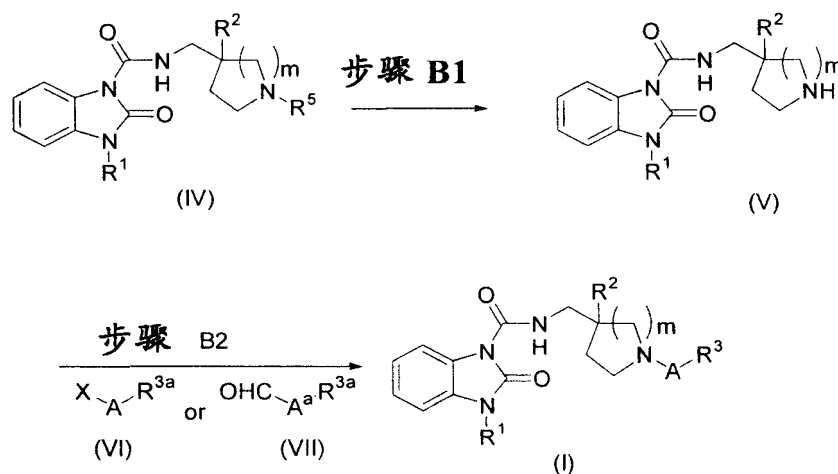
[0176] 去保护反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不重要。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 0°C 至约 100°C ,更优选在约 0°C 至约 50°C 的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料及溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约5分钟至约24小时,更优选约1小时至约24小时的时间一般将足够。

[0177] 方法 R

[0178] 本方法说明所需式(I)化合物的另一种制备方法。

[0179] 反应方案 R

[0180]



[0181] 在反应方案 B 中, R^{3a} 如以上定义, R^5 为氨基-保护基, A^a 如上面定义的 A 或具有 1 至 3 个碳原子的亚烷基,该亚烷基未被取代或被 1 至 4 个独立地选自由卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基组成的组的取代基取代,其中该取代基的 2 个可任选与碳原子一起形成 3 至 6 元环,并且 X 为卤素原子如碘原子、氯原子或溴原子。

[0182] 本文中所用的术语“氨基-保护基”意指能通过化学方法裂解的保护基,如氢解、水解、电解或光解,并且该氨基保护基被叙述于 T. W. Greene 等人 (John Wiley & Sons, 1999) 出版的有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis) 中。惯用的氨基-保护基包括(但不限于)苄基、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$ 、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、苄基氧基羰基及叔丁氧基羰基。这些基中优选者为叔丁氧基羰基。

[0183] 步骤 B1

[0184] 在该步骤中,式(V)的化合物通过使式(IV)的化合物(其可通过例如与方法A中所述自式(II)化合物制备式(I)化合物类似的方法制备)去保护制备。该去保护方法被叙述于T.W.Greene等人[有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis),494-653,(1999)]中,该公开并入本文供参考。以下列举涉及保护叔丁氧基羰基的典型方法。

[0185] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度上)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于)卤化的烃,如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及1,2-二氯乙烷,以及醇如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇及丁醇。这些溶剂中优选者为醇。

[0186] 该反应在过量的酸存在下进行。对所用酸的性质同样没有特别的限制,并且该类反应中惯用的任何酸可相等地用于本文中。该酸的实例包括(但不限于):酸如盐酸或三氟乙酸。这些中优选者为盐酸。

[0187] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不重要。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约0℃至约100℃的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛变化,尤其是反应温度及所用原料及溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约5分钟至约24小时的时间通常将足够。

[0188] 步骤B2

[0189] 在该步骤中,期望的式(I)化合物通过使如步骤B1中所述而制备的式(V)化合物与式(VI)化合物偶合(B2-a),或通过使式(V)的化合物与式(VII)的化合物还原性氨基化(B2-b)来制备。

[0190] (B2-a)与式(V)化合物的偶合:

[0191] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度上)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于)卤化的烃,如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及1,2-二氯乙烷;醚类如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃及二噁烷;胺如N-甲基吗啉、三乙胺、三丙基胺、三丁基胺、二异丙基乙胺、二环己基胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、吡啶、4-吡咯烷基吡啶、N,N-二甲基苯胺及N,N-二乙基苯胺;及酰胺如N,N-二甲基甲酰胺及N,N-二甲基乙酰胺。这些中优选者为N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷。

[0192] 反应在碱存在下进行。对所用碱的性质同样没有特别限制,并且该类反应中惯用的任何碱可相等地用于本文中。该碱的实例包括(但不限于):胺如N-甲基吗啉、三乙胺、三丙胺、三丁基胺、二异丙基乙胺、二环己基胺、N-甲基哌啶、吡啶、4-吡咯烷基吡啶、甲基吡啶、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、2,6-二(叔丁基)-4-甲基吡啶、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)及1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU);碱金属氢化物如氢化锂、氢化钠及氢化钾;及碱金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾。这些中优选者为二异丙基乙胺。

[0193] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不重要。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约0℃至约120℃

的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料及溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约 5 分钟至约 48 小时的时间通常将足够。

[0194] (B2-b) 还原性氨基化:

[0195] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度上)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于)卤化的烃,如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及 1,2-二氯乙烷;醚类如二乙醚、二异丙基醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃及二噁烷;醇如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇及丁醇;乙酸及水。这些溶剂中优选者为卤化的烃。

[0196] 反应在还原试剂存在下进行。对所用还原试剂的性质同样没有特别限制,并且该类反应中惯用的任何还原试剂可相等地用于本文中。该还原试剂的实例包括(但不限于):硼氢化钠、氰基硼氢化钠及三乙酰氧基硼氢化钠。这些中优选者为三乙酰氧基硼氢化钠。反应所需还原试剂的量亦可依许多因素广泛的改变,尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而,只要反应在优选的条件下进行,还原试剂与原料 1 比 3 的化学当量比通常将足够。

[0197] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不重要。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 -20°C 至约 60°C 的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约 5 分钟至约 24 小时的时间通常将足够。

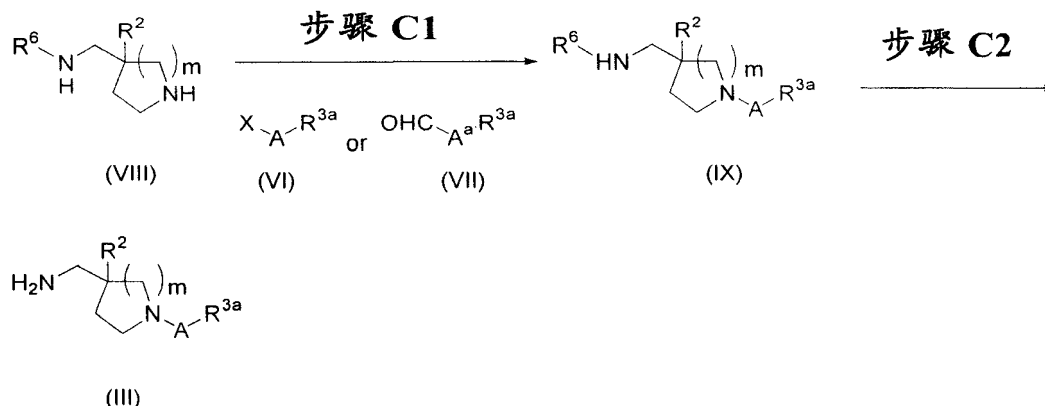
[0198] 若 R^{3a} 为式 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ 基,则进行去保护反应将获得羧基。该反应可在如方法 A 的步骤 A1 中所述的相同条件下进行。

[0199] 方法 C

[0200] 该方法说明式 (III) 化合物的制备。

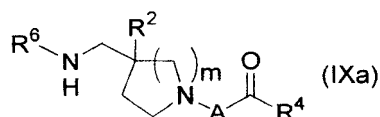
[0201] 反应方案 C

[0202]



[0203] 在反应方案 C 中, X 、 A 、 A^a 、 R^{3a} 及 R^6 均如以上定义。因此,当 R^{3a} 为 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ 时,上述式 (IX) 化合物如下。

[0204]



[0205] 步骤 C1

[0206] 在该步骤中,式 (IX) 的化合物通过使式 (VIII) 的化合物与式 (VI) 的化合物偶合或通过以式 (VII) 的化合物使式 (VIII) 的化合物还原性氨基化来制备。式 (VIII) 的化合物可依据以下所列方法 F 及 G 制备或商购。

[0207] 步骤 C2

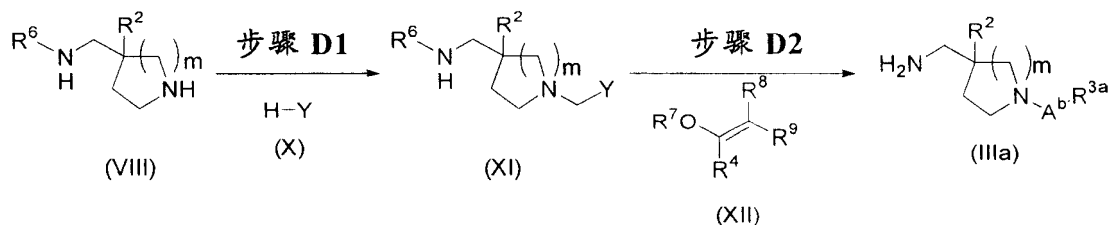
[0208] 在该步骤中,式 (III) 的化合物通过使如步骤 C1 中所述而制备的式 (IX) 化合物去保护来制备。该反应可在如方法 B 的步骤 B1 中所述相同的条件下进行。

[0209] 方法 D

[0210] 该方法说明式 (IIIa) 化合物的制备。

[0211] 反应方案 D

[0212]



[0213] 在反应方案 D 中, R^{3a} 、 R^4 、 R^6 及 Y 各如上所述的定义, 并且 R^7 为硅烷基如叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三乙基硅烷基或三甲基硅烷基, 优选为三甲基硅烷基; R^8 及 R^9 独立代表卤素原子、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、具有 1 至 4 个碳原子的羟基-烷基和具有 2 至 6 个碳原子的烷氧基-烷基, 其中 R^8 及 R^9 可任选与其连接的碳原子一起形成 3 至 6-元环; A^b 为如上述定义的 A, 条件为不包含亚甲基及经取代的亚甲基。

[0214] 步骤 D1

[0215] 在该步骤中,式 (XI) 的化合物通过使式 (VIII) 的化合物与式 (X) 的化合物在低聚甲醛存在下缩合来制备。式 (VIII) 的化合物可依据方法 F 和 G 制备或商购。

[0216] 若 Y 不为烷氧基, 则反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制, 只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂 (至少某种程度上) 即可。适用溶剂的实例包括 (但不限于): 卤化的烃, 如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及 1, 2-二氯乙烷; 及醇如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇及丁醇。这些中优选者为二氯甲烷或乙醇。

[0217] 该反应可在广温度范围中进行, 并且精确的反应温度对本发明并不关键。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而, 通常, 方便的是在约 0°C 至约 120°C 的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛变化, 尤其是反应温度及所用原料及溶剂的性质。然而, 只要反应在上面所列优选条件下进行, 约 5 分钟至约 48 小时的时间一般将足够。

[0218] 步骤 D2

[0219] 在该步骤中,式 (IIIa) 的化合物通过使式 (XI) 的化合物与式 (XII) 的化合物经曼尼希反应来制备。

[0220] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于):卤化的烃,如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及1,2-二氯乙烷;醚如二乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃及二噁烷;腈类如乙腈及苯腈;及酰胺如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺及六甲基磷酸三酰胺。这些溶剂中,优选者为二氯甲烷。

[0221] 该反应在路易斯酸存在下进行。对所用路易斯酸的性质同样没有特别限制,并且该类型反应中通常使用的任何路易斯酸可相等地用于本文中。该路易斯酸的实例包括(但不限于): BF_3 、 AlCl_3 、 FeCl_3 、 MgCl_2 、 AgCl 、 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ 及 SnCl_4 。这些中,优选者为 $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ 、 MgCl_2 或 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

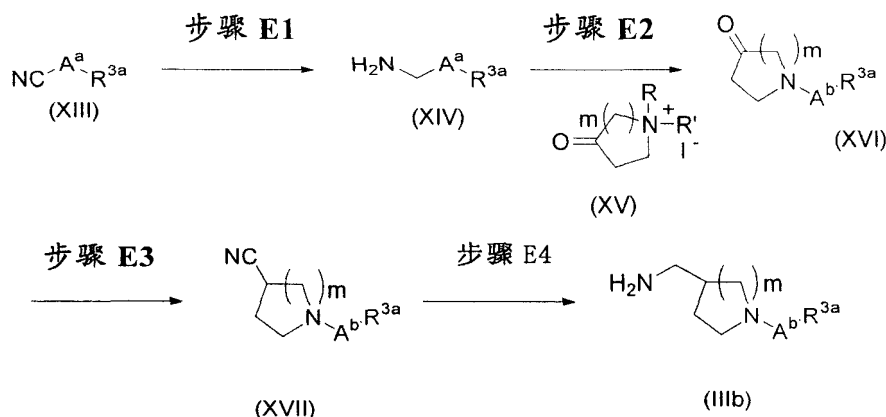
[0222] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不关键。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 0°C 至约 100°C 的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约5分钟至约24小时的时间一般将足够。

[0223] 方法 E

[0224] 该方法说明式(III)化合物(其中 R^2 为氢原子且A为 A^b)的制备。

[0225] 反应方案 E

[0226]



[0227] 在反应方案 E 中, A^a 、 A^b 及 R^{3a} 各如以上的定义,各 R 及 R' 均为具有 1 至 4 个碳原子的烷基,优选为甲基,或芳烷基如苄基或苯乙基,优选为苄基。

[0228] 步骤 E1

[0229] 在该步骤中,式 (XIV) 的化合物通过使式 (XIII) 化合物(商购)的氰基还原来制备。

[0230] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于):醚类如二乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃及二噁烷;芳族烃如苯、甲苯及硝基苯;及醇如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇及丁醇。这些中优选者为甲醇。

[0231] 该反应在还原试剂存在下进行。对所用还原试剂的性质同样没有特别限制,并且该类反应中惯用的任何还原试剂可相等地用于本文中。该还原试剂的实例包括(但不限

于):金属硼氢化物如硼氢化钠及氰基硼氢化钠;氢气与催化剂如钨-炭、铂及阮内镍的组合;及氢化物化合物如氢化锂铝及氢化二异丁基铝。这些中,优选者为阮内镍。

[0232] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不重要。优选的是的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 0℃至约 100℃的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约 5 分钟至约 24 小时的时间通常将足够。

[0233] 步骤 E2

[0234] 在该步骤中,式 (XVI) 的化合物通过使可商外购的式 (XV) 化合物与式 (XIV) 化合物反应来制备。

[0235] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于):水及醇如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇及丁醇。这些中优选者为水及乙醇的混合物。

[0236] 该反应在碱存在下进行。对所用碱的性质同样没有特别限制,并且该类反应中惯用的任何碱可相等地用于本文中。该碱的实例包括(但不限于):碱金属氢氧化物如氢氧化锂、氢氧化钠及氢氧化钾;碱金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾及碱金属碳酸盐,如碳酸锂、碳酸钠及碳酸钾。这些中优选者为碳酸钾。

[0237] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不关键。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 0℃至约 120℃的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约 5 分钟至约 24 小时的时间通常将足够。

[0238] 步骤 E3

[0239] 在该步骤中,式 (XVII) 的化合物通过使式 (XVI) 化合物的羰基在对-甲苯磺酰基甲基异氰化物存在下转化成氰基而制备。

[0240] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于):醚类如二乙醚、二异丙基醚、乙二醇二甲基醚、四氢呋喃及二噁烷;及醇如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇及丁醇。这些中优选者为乙二醇二甲基醚与乙醇的混合物。

[0241] 该反应在碱存在下进行。同样对所用碱的性质并没有特别限制,并且该类反应中惯用的任何碱可相等地用于本文中。该碱的实例包括(但不限于):碱金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠及叔丁醇钾。这些中优选者为叔丁醇钾。

[0242] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不关键。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 0℃至约 100℃的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约 5 分钟至约 24 小时的时间通常将足够。

[0243] 步骤 E4

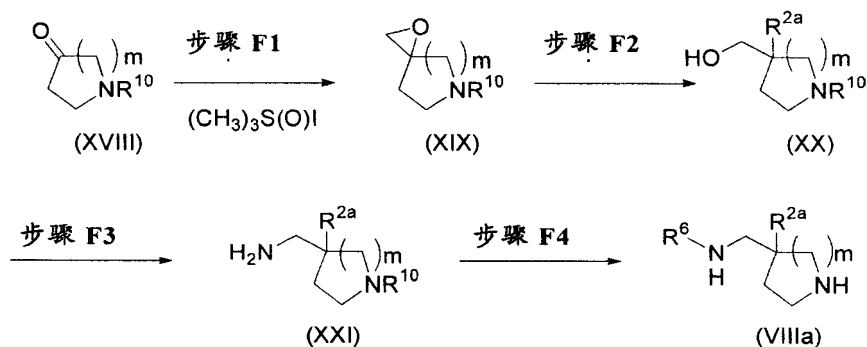
[0244] 在该步骤中,式 (IIIb) 的化合物通过使式 (XVII) 化合物的氰基还原来制备。该反应可在如方法 E 的步骤 E1 中所述相同条件下进行。

[0245] 方法 F

[0246] 该方法说明式 (VIII) 化合物 (其中 R^2 为卤素原子) 的制备。

[0247] 反应方案 F

[0248]



[0249] 在反应方案 F 中, R^{2a} 为卤素原子; R^6 定义如上, 并且 R^{10} 为氨基保护基, 优选为苯甲酰基。

[0250] 步骤 F1

[0251] 在该步骤中, 式 (XIX) 的化合物通过使式 (XVIII) 化合物的羰基转化成环氧基来制备。

[0252] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制, 只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂 (至少某种程度) 即可。适用溶剂的实例包括 (但不限于): 酰胺如甲酰胺、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺及六甲基磷三酰胺; 亚砜如二甲基亚砜或环丁砜。这些溶剂中优选者为二甲基亚砜。

[0253] 该反应在碱存在下进行。对所用碱的性质同样没有特别限制, 并且该类反应中惯用的任何碱可相等地用于本文中。该碱的实例包括 (但不限于): 碱金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠及叔丁醇钾; 及碱金属碳酸盐, 如碳酸锂、碳酸钠及碳酸钾。这些中优选者为叔丁醇钾。

[0254] 该反应可在广温度范围中进行, 并且精确的反应温度对本发明并不关键。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而, 通常, 方便的是在约 0°C 至约 100°C, 更优选在约 10°C 至约 50°C 的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化, 尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而, 只要反应在上面所列优选条件下进行, 约 5 分钟至约 24 小时, 更优选约 60 分钟至约 12 小时的时间通常将足够。

[0255] 步骤 F2

[0256] 在该步骤中, 式 (XX) 的化合物通过使卤化氢与式 (XIX) 的化合物反应来制备。

[0257] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制, 只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂 (至少某种程度) 即可。适用溶剂的实例包括 (但不限于): 醚类如二乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃及二噁烷; 酰胺如甲酰胺、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺及六甲基磷三酰胺。这些溶剂中优选者为四氢呋喃。

喃。

[0258] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不关键。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 0℃至约 100℃,更优选约 10℃至约 50℃的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约 5 分钟至约 24 小时,更优选约 60 分钟至约 12 小时的时间通常将足够。

[0259] 步骤 F3

[0260] 在该步骤中,式 (XXI) 通过使式 (XX) 的化合物与叠氮化钠 (F3-a) 反应,接着使叠氮基 (F3-b) 还原来制备。

[0261] (F3-a) 与叠氮化钠反应

[0262] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于):卤化的烃,如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及 1,2-二氯乙烷;醚类如二乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃及二噁烷;酰胺如甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺及六甲基磷三酰胺;及亚砷如二甲基亚砷及环丁砷。这些溶剂中优选者为 N,N-二甲基甲酰胺。

[0263] 添加叠氮化钠之前,通过添加试剂如三氟甲烷磺酰氯、甲烷磺酰氯及甲苯磺酰氯,将羟基转化成离去基团,如甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基及 4-甲基苯基磺酰基。这些试剂中,优选者为甲烷磺酰氯。

[0264] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不关键。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 0℃至约 120℃的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料及溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约 5 分钟至约 24 小时的时间一般将足够。

[0265] (F3-h) 还原:

[0266] 该反应可在如方法 E 的步骤 E1 中所述的相同的条件下进行。

[0267] 步骤 F4

[0268] 在该步骤中,式 (VIIIa) 的化合物通过将氨基保护基 R⁶ 导入伯氨基中 (F4-a),并且使仲氨基的氨基保护基 R¹⁰ 选择性的去保护 (F4-b) 来制备。

[0269] (F4-a) 氨基保护基的导入:

[0270] 该反应由 T. W. Greene 等人, [有机合成的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), 494-653, (1999)] 详述,该公开并入本文供参考。以下列举涉及保护基团叔丁氧基羰基的典型反应。

[0271] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于):水、醚类如二乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃及二噁烷;及亚砷如二甲基亚砷及环丁砷。这些溶剂中优选者为四氢呋喃。

[0272] 该反应一般在试剂存在下进行。对所用试剂的性质同样没有特别限制,并且该类反应中惯用的任何试剂可相等地用于本文中。该试剂的实例包括(但不限于):碳酸二叔

丁酯及 1-(叔丁氧基羰基)苯并三唑。这些中,优选者为碳酸二叔丁酯。

[0273] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不重要。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 0℃ 至约 120℃,更优选约 20℃ 至约 80℃ 的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约 5 分钟至约 24 小时,更优选约 60 分钟至约 12 小时的时间通常将足够。

[0274] (F4-b) 去保护

[0275] 该方法由 T. W. Greene 等人,有机合成的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis, 494-653, (1999) 详述,该公开并入本文供参考。以下列举在氢气及催化剂如钯-炭或铂的组合存在下,涉及苯甲酰基保护基的典型方法。

[0276] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于):卤化的烃,如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及 1,2-二氯乙烷;醇如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇及丁醇;及醚类如二乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃及二噁烷。这些溶剂中优选者为甲醇。

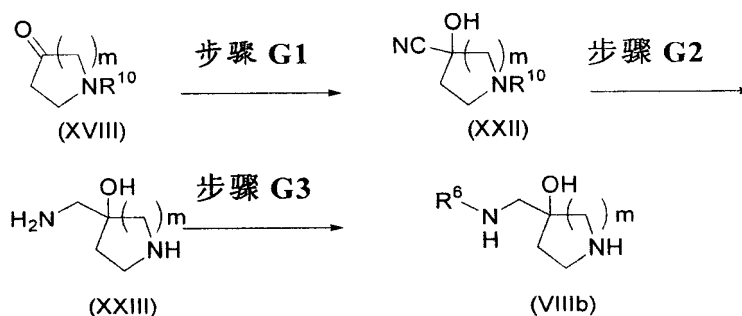
[0277] 该反应可在广温度范围中进行,并且精确的反应温度对本发明并不重要。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而,通常,方便的是在约 0℃ 至约 120℃ 的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化,尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而,只要反应在上面所列优选条件下进行,约 5 分钟至约 24 小时的时间通常将足够。

[0278] 方法 G

[0279] 该方法说明其中 R^2 为羟基的式 (VIII) 化合物的制备。

[0280] 反应方案 G

[0281]



[0282] 在反应图 G 中, R^6 及 R^{10} 各如以上定义。

[0283] 步骤 G1

[0284] 在该步骤中,式 (XXII) 化合物通过使式 (XVIII) 化合物(商购)的羰基与三甲基硅烷基氰化物反应来制备。

[0285] 该反应通常且优选在溶剂存在下进行。对使用的溶剂的性质并没有特别的限制,只要对涉及的反应或试剂没有负面作用且它可溶解试剂(至少某种程度)即可。适用溶剂的实例包括(但不限于):芳族烃如苯、甲苯及硝基苯;卤化的烃如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及 1,2-二氯乙烷;醚类如二乙醚、二异丙基醚、乙二醇二甲基醚、四氢呋喃及二噁烷;

腈类如乙腈及苯腈；及醇如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇及丁醇。这些中优选者为甲苯。

[0286] 该反应在试剂存在下进行。对所用试剂的性质同样没有特别限制，并且该类反应中惯用的任何试剂可相等地用于本文中。该试剂的实例包括（但不限于）：路易斯酸如 BF_3 、 AlCl_3 、 FeCl_3 、 AgCl 、 ZnI_2 、 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ 及 SnCl_4 ；碱如 CaO ；醚如 18-冠状醚-6；酸如 Amberlite XAD-4 树脂。这些中优选者为 ZnI_2 。

[0287] 该反应可在广温度范围中进行，并且精确的反应温度对本发明并不关键。优选的反应温度会随着溶剂的性质及原料等因素而定。然而，通常，方便的是在约 0°C 至约 100°C 的温度下进行该反应。反应所需时间亦随着许多因素广泛的变化，尤其是反应温度及所用原料与溶剂的性质。然而，只要反应在上面所列优选条件下进行，约 5 分钟至约 24 小时的时间通常将足够。

[0288] 步骤 G2

[0289] 在该步骤中，式 (XXIII) 的化合物通过将式 (XXII) 化合物的氰基转化成氨基，接着使氨基-保护基 R^{10} 去保护来制备。该反应可在如方法 E 步骤 E1 及方法 F 步骤 F4 中所述相同条件下进行。

[0290] 步骤 G3

[0291] 在该步骤中，式 (VIIIb) 的化合物通过式 (XXIII) 化合物的氨基的保护及去保护来制备。该反应可在如方法 F 步骤 F4 中所述相同条件下进行。

[0292] 式 (I) 化合物及上述的制备方法中的中间体可经惯用的程序，如蒸馏、再结晶或色谱法纯化来分离和纯化。

[0293] 打算用于药物用途的本发明化合物可以结晶或无定形产品给予。他们可通过该方法例如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥以例如，如固体塞、粉末或薄膜形式获得。微波或辐射频率干燥可用于此目的。

[0294] 他们可单独地或与一种或多种本发明的其它化合物组合或与一种或多种其它药物（或其任何组合）组合给予。通常，他们将以与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂结合的制剂的形式给予。术语“载体”或“赋形剂”使用在本文中用以描述本发明化合物以外的任何成分。赋形剂的选择很大程度上将取决于多种因素例如特殊的给药模式、赋形剂对溶解度和稳定性的影响和剂型的性质。

[0295] 适合于本发明化合物的递送的药物组合物和他们的制备方法对本领域的技术人员是显而易见的。该组合物和他们的制备方法可发现于（例如）Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 19 版本 (Mack 出版公司, 1995)。

[0296] 口服给药

[0297] 本发明的化合物可口服地给予。口服地给予可包括吞咽，使得化合物进入胃肠道，或可采用经颊或舌下给予，通过该途径化合物可直接地从嘴进入血流内。

[0298] 适合于口服给予的制剂包括固体制剂例如片剂，包含粒子、液体、或粉末的胶囊、糖锭（包括液体-充填的）、咀嚼锭，多-和纳-粒子、凝胶剂、固溶液、脂质体、薄膜剂（包括粘膜粘附的）、卵形剂 (ovule)、喷雾剂和液体制剂。

[0299] 液体制剂包括例如悬浮液、溶液、糖浆和酏剂。该制剂可以作为软或硬胶囊中的填充剂使用和典型地包含载体，例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或适当的油和一种或多种乳化剂和 / 或悬浮剂。液体制剂也可以通过固体的重构（例如，从小药包）制

备。

[0300] 本发明的化合物也可以快速溶解、快速崩解剂型例如由 Liang 和 Chen 描述于 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 (2001) 中的那些被使用。

[0301] 对于片剂剂型,视剂量而定,药物可占剂型的约 1 重量%至约 80 重量%,更典型地占剂型的约 5 重量%至约 60 重量%。除药物以外,片剂通常包含崩解剂。崩解剂的例子包括淀粉羟乙酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基取代的羟丙基纤维素、淀粉、预胶化淀粉和藻酸钠。通常,崩解剂将占剂型的约 1 重量%至约 25 重量%,优选占约 5 重量%至约 20 重量%。

[0302] 粘合剂通常用来赋予片剂制剂的粘着品质。适当粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖、聚乙二醇、天然和合成胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂也可包含稀释剂,例如乳糖(单水合物、喷雾干燥单水合物、无水等等)、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素、淀粉和磷酸氢钙二水合物。

[0303] 片剂也可任选地包含表面活性剂,例如硫酸月桂基酯钠和聚山梨酯 80,和助流剂例如二氧化硅和滑石。当存在时,表面活性剂可占片剂的约 0.2 重量%至约 5 重量%,助流剂可占片剂的约 0.2 重量%至约 1 重量%。

[0304] 片剂通常也包含润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、反丁烯二酸硬脂酸钠,及硬脂酸镁与硫酸月桂基酯钠的混合物。润滑剂通常占片剂的约 0.25 重量%到约 10 重量%,优选从约 0.5 重量%到约 3 重量%。

[0305] 其它可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂、防腐剂和味道-掩蔽剂。

[0306] 典型片剂包含至多约 80% 药物,约 10 重量%到约 90 重量%粘合剂,约 0 重量%到约 85 重量%稀释剂,约 2 重量%到约 10 重量%崩解剂,和约 0.25 重量%到约 10 重量%润滑剂。

[0307] 片剂掺合物可直接地压缩或通过滚筒压缩形成片剂。片剂掺合物或掺合物的部分或者可在制片之前被湿式-、干式-、或熔化-制粒、熔化凝结、或挤出。最后制剂可包含一层或多层且可经包衣或未经包衣;其甚至可装入胶囊。

[0308] 片剂的配制由 H. Lieberman 和 L. Lachman 讨论于“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 第 1 册”, Marcel Dekker, 纽约, 1980 (SIBN 0-8247-6918-X)

[0309] 口服给予的固体制剂可配制成即释的和/或调释的。调释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、控制-、靶向和程序化释放。

[0310] 为了本发明目的的适当调释的制剂描述在美国专利第 6,106,864 号中。其它适当的释放技术例如高能量分散体和渗透及涂布粒子的细节发现于 Verma 等人的 Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)。使用口香糖以实现控制释放描述在 WO 00/35298 中。

[0311] 肠胃外给药

[0312] 本发明的化合物也可直接地给予至血流内、至肌肉内,或至内部器官中。用于胃肠外给予的适当方法包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内和皮下。胃肠外给予的适当装置包括针(包括微针)注射器、无针注射器和输注技术。

[0313] 胃肠外制剂典型地为水溶液,其可包含赋形剂例如盐,碳水化合物和缓冲剂(优

选约 3 到约 9 的 pH),但是,对于一些应用,他们可更合适地配制成无菌非水溶液或与适当媒介物例如无菌无热原水合并使用的干燥形式。

[0314] 胃肠外制剂在无菌条件下的制备,例如,通过冷冻干燥,可使用本领域的技术人员熟知的标准药物技术轻易地完成。

[0315] 使用于胃肠外溶液的制剂中的式 (I) 化合物的溶解度可通过使用适当配制技术,例如并入溶解度-提高剂来增加。

[0316] 用于胃肠外给予的制剂可配制成即释的和/或调释的。调释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、控制-、靶向和程序化释放。因此本发明的化合物可配制成用于以提供活性化合物的调释的植入储库形式给药的固体、半固体、或触变液体。该制剂的例子包括药物涂布的斯腾特固定模和 PGLA 微球。

[0317] 局部给药

[0318] 本发明的化合物也可局部地给予到皮肤或粘膜,也就是,通过皮肤或透皮给药。用于此目的的典型制剂包括凝胶剂、水凝胶剂、洗液、溶液、霜剂、软膏、扑粉、敷料、泡沫、薄膜剂、皮肤贴片、糯米纸囊剂、植入物、海绵、纤维、绷带和微乳液。也可使用脂质体。典型的载体包括醇、水、矿物油、液体石蜡、白凡士林、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可掺入渗透增强剂-参见,例如,Finin 和 Morgan 的 JPharm Sci,88(10),955-958(1999 年 10 月)。

[0319] 其它局部给予的装置包括通过电穿孔法、离子电渗疗法、超声导入法(phonophoresis)、超声导入(sonophoresis)和微针或无针(例如 Powderject™、Bioject™等)注射递送。

[0320] 局部给予的制剂可配制成即释的和/或调释的。调释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、控制-、靶向和程序化释放。

[0321] 吸入/鼻内给药

[0322] 本发明的化合物也可鼻内给予或通过吸入给予,典型地以干粉的形式(或单独,以混合物,例如,与乳糖的干掺合物形式,或以混合的成分粒子,例如,与磷脂,例如磷脂酰胆碱混合)从干粉吸入器或以气溶胶喷雾从加压容器、泵、喷雾器、雾化器(优选使用电液气动式(electrohydrodynamics)产生细雾的雾化器),或喷雾器给药,使用或不使用适当的推进剂,例如 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。为了鼻内使用,粉末可包含生物粘着剂,例如,去乙酰壳多糖或环糊精。

[0323] 加压容器、泵、喷雾器、雾化器、或喷雾器包含本发明化合物的溶液或悬浮液,其包含例如乙醇、乙醇水溶液、或适合于活性成分的分散、溶解化、或延长释放的替代剂,作为溶剂的推进剂和任选表面活性剂,例如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸,或寡聚乳酸。

[0324] 在使用于干粉或悬浮液制剂之前,将药物产物微粉化成适合于通过吸入递送的大小(典型地少于 5 微米)。这可通过任何适当粉碎方法,例如螺旋喷射碾磨、流化床喷射碾磨、形成纳粒子的超临界流体处理、高压均化、或喷雾干燥而实现。

[0325] 用于吸入器或吹入器中的胶囊(利用(例如)明胶或羟丙基甲基纤维素做成)、泡眼和药筒可配制成包含本发明的化合物、适当粉基质例如乳糖或淀粉和效能修正剂例如 L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁的粉末混合物。乳糖可为无水或单水合物的形式,优选为后者。其它适当的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。

[0326] 适合使用于使用电流体动力学装置产生细雾的雾化器中的溶液制剂每次驱动可包含约 1 微克到约 20 毫克的本发明化合物且驱动体积可从约 1 微升变化到约 100 微升。典型的制剂可包含式 (I) 的化合物、丙二醇、灭菌水、乙醇和氯化钠。可用以代替丙二醇的替代溶剂包括甘油和聚乙二醇。

[0327] 适当的矫味剂,例如薄荷醇和左薄荷醇或甜味剂,例如糖精或糖精钠,可加至该打算用于吸入/鼻内给予的本发明的制剂中。用于吸入/鼻内给药的制剂可使用例如 (DL-乳酸-共乙醇酸) (PLGA) 配制成即释的和/或调释的。调释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、控制-、靶向和程序化释放。

[0328] 若为干粉吸入剂及气溶胶,则计量单位由输送计量量的阀决定。本发明的单位通常经安排给予含约 1 至约 100 微克式 (I) 化合物的计量剂量或“吹气剂量 (puff)”。总的每日剂量一般在约 50 微克至约 20 毫克之间,其可以单一剂量或以全天多次(经常)分开的剂量给药。

[0329] 直肠/阴道内给药

[0330] 本发明的化合物可通过直肠或阴道给予,例如,以栓剂、阴道栓、或灌肠剂的形式。可可脂为传统的栓剂基质,但是如适当可使用各种替代品。

[0331] 用于直肠/阴道给药的制剂可配制成即释的和/或调释的。调释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、控制-、靶向和程序化释放。

[0332] 眼睛/耳朵给药

[0333] 本发明的化合物也可直接地给予到眼睛或耳朵,典型地于以等张、pH-调节、灭菌盐水中的微粉化悬浮液或溶液的滴液形式。适合眼和耳给予的其它制剂包括软膏、生物可分解(例如可吸收性凝胶海绵、胶原)和非生物可分解(例如硅氧烷)植入物、糯米纸囊剂、镜片和粒子或小囊系统,例如囊泡剂(niosomes)或脂质体。聚合物例如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸、纤维聚合物,例如,羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素,或杂多醣聚合物,例如,gellan 胶,可与防腐剂,例如苯扎氯铵掺合在一起。该制剂也可通过离子电渗疗法递送。

[0334] 用于眼/耳给药的制剂可配制成即释的和/或调释的。调释制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、控制-、靶向和程序化释放。

[0335] 其它技术

[0336] 本发明的化合物可与可溶性大分子实体,例如环糊精和其适当的衍生物或含聚乙二醇的聚合物组合,以便在以任何上述给药模式中使用改良他们的溶解度、溶出速率、遮掩味道、生物利用度和/或稳定性。

[0337] 药物-环糊精络合物,例如,被发现通常可使用于大部分的剂型和给药路径。包含络合物和非包含络合物两者都可使用。作为与药物的直接络合的替代,可使用环糊精作为辅助添加剂,也就是作为载体、稀释剂、或增溶剂。最常使用于这些目的是 α -、 β -和 γ -环糊精,其例子可发现于国际专利申请号 WO 91/11172、WO 94/02518 和 WO 98/55148 中。

[0338] 部件的药剂盒(kit)

[0339] 只要可能想要给予活性化合物的组合,例如,为了治疗特定疾病或病况的目的,在本发明的范围内的是,二种或更多种药物组合物,至少其中的一种包含根据本发明的化合物,可方便地组合成适合于组合物共给予的药剂盒的形式。

[0340] 因此本发明的药剂盒包含二种或更多种分开的药物组合物,至少其中的一种包含根据本发明的式 (I) 化合物,和用于分开地保留该组合物的装置,例如容器、分开的瓶,或分开箔袋。该类药剂盒的例子为用于包装片剂、胶囊等等的熟悉的泡眼包装。

[0341] 本发明的药剂盒特别地适合于给予不同剂型,例如口服和胃肠外,用于以不同的剂量间隔给予该分开的组合物,或用于逐步增加 (titrating) 彼此分开的组合物。为有助于顺应性,药剂盒典型地包含给药的说明和可提供有所谓的记忆辅助装置。

[0342] 剂量

[0343] 对于向人类患者的给药,本发明化合物的每日总剂量一般在约 0.05 毫克至约 100 毫克之间,当然依给药模式而定,优选在约 0.1 毫克至约 50 毫克之间,并且更优选在约 0.5 毫克至约 20 毫克之间。例如,口服给药可能需要的每日总剂量为约 1 毫克至约 20 毫克之间,但静脉内剂量可能仅须要约 0.5 毫克至约 10 毫克。每日总剂量可以单一剂量或分开的剂量给药。

[0344] 这些剂量是以体重约 65 公斤至约 70 公斤的平均人类为基础。医师可轻易的决定体重落在该范围外的受治疗者如婴儿及年长者的剂量。

[0345] 联合疗法

[0346] 如上所述,本发明化合物呈现出 5-HT₄ 激动剂活性。本发明的 5-HT₄ 激动剂可适用与至少一种其它药理学活性剂或化合物联用,尤其是在治疗胃食管反流病中。例如,5-HT₄ 激动剂,尤其是上述定义的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物可与一种或多种选自以下的药理学活性剂联合,同时、依序或分开地给药:

[0347] (i) 组织胺 H₂ 受体拮抗剂,例如雷尼替丁、拉呋替丁、尼扎替丁、西米替丁、法莫替丁及罗沙替丁;

[0348] (ii) 质子泵抑制剂,例如奥美拉唑、艾美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、替那拉唑、伊那拉唑 (ilaprazole) 及兰索拉唑;

[0349] (iii) 酸泵拮抗剂,例如缩拉雷占 (soraprazan)、类凡雷占 (revaprazan) (YH-1885)、AZD-0865、CS-526、AU-2064 及 YJA-20379-8;

[0350] (iv) 口服抗酸混合物,例如 Maalox[®]、Aludrox[®] 及 Gaviscon[®];

[0351] (v) 粘膜保护基,例如聚普瑞锌、依卡贝特钠、瑞巴派特、替普瑞酮、西曲酸酯、硫糖铝、氯匹林 (chloropylline)-铜及普劳诺托;

[0352] (vi) GABA_B 激动剂,例如巴氯芬及 AZD-3355;

[0353] (vii) α₂ 激动剂例如可乐定、美托美定、洛非西定、莫索尼定、替扎尼定、胍法辛、胍那苄、他利克索及右美托咪定;

[0354] (viii) 花黄素衍生物例如茶碱、氨茶碱及多索茶碱;

[0355] (ix) 钙通道阻断剂,例如阿雷地平、拉西地平、法罗地平 (falodipine)、阿折地平、克林地平、洛美利嗪、地尔硫草、戈洛帕米、依福地平、尼索地平、安氯地平、乐卡地平、贝凡洛尔、尼卡地平、伊拉地平、贝尼地平、维拉帕米、尼群地平、巴尼地平、普罗帕酮、马尼地平、苄普地尔、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平及法舒地尔;

[0356] (x) 苯并二氮杂草激动剂,例如地西泮、扎来普隆、唑吡坦、卤沙唑仑、氯硝西泮、普拉西泮、夸西泮、氟他唑仑、三唑仑、氯甲西泮、咪达唑仑、托非索泮、氯巴占、氟硝西泮及

氟托西洋；

[0357] (xi) 前列腺素类似物例如前列腺素、米索前列醇、天普替尼 (treprostinil)、依索普天醇 (esoprostenol)、拉坦前列素、依洛前列素、贝前列素、恩前列素、异丁司特及奥扎格雷；

[0358] (xii) 组织胺 H_3 激动剂例如 R- α -甲基组织胺及 BP-294；

[0359] (xiii) 抗胃剂例如抗-促胃液素疫苗、伊曲谷胺及 Z-360；

[0360] (xiv) 5-HT₃ 拮抗剂例如多拉司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、阿扎司琼、雷莫司琼、米氮平、格拉司琼、托烷司琼、E-3620、昂丹司琼及哌地司琼；

[0361] (xv) 三环类抗抑郁剂例如丙米嗪、阿米替林、氯米帕明、阿莫沙平及洛非帕明；

[0362] (xvi) GABA 激动剂例如嘉巴喷丁、托吡酯、西洛西洋、氯硝西洋、普罗加胺、溴替唑仑、佐匹克隆、普加巴林和依佐匹克隆 (eszopiclone)；

[0363] (xvii) 阿片类物质镇痛剂例如吗啡、海洛因、氢吗啡酮、羟吗啡酮、左啡诺、左诺啡烷、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因、可待因、二氢可待因、羟考酮、氢可酮、右丙氧芬、纳美芬、烯丙吗啡、纳洛酮、纳曲酮、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡及喷他佐辛；

[0364] (xviii) 生长抑素类似物例如奥曲肽、AN-238 及 PTR-3173；

[0365] (xix) Cl 通道活化剂例如卢必普斯酮 (lubiprostone)；

[0366] (xx) 选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂例如舍曲林、依他普仑、氟西汀、奈法唑酮、氟伏沙明、西酞普兰、米那普仑、帕罗西汀、文拉法辛、曲马多、西布曲明、度洛西汀、降文拉法辛 (desvenlafaxine) 及达泊西汀；

[0367] (xxi) 抗胆碱能药例如双环胺及莨菪碱；

[0368] (xxii) 泻药例如 Trifyba[®]、Fybogel[®]、Konsyl[®]、Isogel[®]、Regulan[®]、Celevac[®] 及 Normacol[®]；

[0369] (xxiii) 纤维产品例如 Metamucil[®]；

[0370] (xxiv) 解痉药例如美贝维林；

[0371] (xxv) 多巴胺拮抗剂例如甲氧氯普胺、多潘立酮及左舒必利；

[0372] (xxvi) 胆碱能药例如新斯的明；

[0373] (xxvii) AChE 抑制剂例如加兰他敏、美曲膦酯、利凡斯的明、依托必利及多奈哌齐；

[0374] (xxviii) 速激肽 (NK) 拮抗剂，尤其是 NK-3、NK-2 和 NK-1 拮抗剂，例如奈帕坦特、沙雷度坦、他奈坦；

[0375] (α R, 9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮芳辛并[2,1-g][1,7]萘啶-6-13-二酮 (TAK-637), 5-[[2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-吗啉基]甲基]-1, 2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (MK-869), 拉奈匹坦、达匹坦以及

[0376] 3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基]甲基氨基]-2-苄基-哌啶 (2S, 3S)。

[0377] 评价生物活性的方法；

[0378] 通过以下程序测定本发明化合物的 5-HT₄ 受体结合亲和性。

[0379] 人类 5-HT₄ 结合 (1)

[0380] 制备人类 5-HT_{4(d)} 转染的 HEK293 细胞且使其于内部 (in-house) 生长。将收集的细胞悬浮于补充了蛋白酶抑制剂混合液 (Boehringer, 1 : 1000 稀释) 的 50mM HEPES (pH 7.4, 4℃), 并且使用设置在全动力下的手持式 Polytron PT 1200 破裂仪在冰上均化 30 秒。匀浆在 40,000xg 及 4℃ 下离心 30 分钟。接着将粒状沉淀物再悬浮在 50mM HEPES (pH 7.4, 4℃) 中且以相同方式再离心一次。将最终粒状沉淀物再悬浮于适当体积的 50mM HEPES (pH 7.4 在 25℃) 中、均化、等分样且储存在 -80℃ 下直到使用。使用 BCA 蛋白质分析试剂盒 (PIERCE) 及 ARV0sx 板读取机 (Wallac) 使等分样的膜级分进行蛋白质浓度测定。

[0381] 对于结合实验而言, 在室温下以 25 微升的 [³H]-GR113808 (Amersham), 最终 0.2nM 及 150 微升的膜匀浆及 WGA-SPA 珠 (Amersham) 悬浮溶液 (10 微克蛋白质及 1 毫克 SPA 珠 / 孔) 培养 25 微升的试验化合物 60 分钟。由 1 μM GR113808 (Tocris) 在最终浓度下测定非特异性结合。通过在 1000rpm 下离心来终止培养。

[0382] 受体结合的放射性通过以 MicroBeta 板计数器 (Wallac) 计数进行量化。

[0383] 实施例的所有化合物均显示出 5HT₄ 受体亲和性。

[0384] 人类 5-HT₄ 结合 (2)

[0385] 制备人类 5-HT_{4(d)} 转染的 HEK293 细胞且使其于内部生长。将收集的细胞悬浮于补充了蛋白酶抑制剂混合液 (Boehringer, 1 : 1000 稀释) 的 50mM Tris 缓冲液 (pH 7.4, 4℃) 中, 并且使用设置在全动力下的手持式 Polytron PT 1200 破裂仪在冰上均化 30 秒。匀浆在 40,000×g 及 4℃ 下离心 10 分钟。接着将粒状沉淀物再悬浮在 50mM Tris 缓冲液 (pH 7.4, 4℃) 中且以相同方式再离心一次。将最终粒状沉淀物再悬浮于含 10mM MgCl₂ 的适当体积的 50mM Tris 缓冲液 (pH 7.4, 25℃) 中、均化、等分样且储存在 -80℃ 下直到使用。使用 BCA 蛋白质分析试剂盒 (PIERCE) 及 ARV0sx 板读取机 (Wallac) 对等分样的膜级分进行蛋白质浓度测定。

[0386] 对于结合实验而言, 在室温下以 50 微升的 [³H]5-HT (Amersham, 最终 8.0nM) 及 400 微升膜匀浆 (300 微升蛋白质 / 管) 培养 50 微升的试验化合物 60 分钟。通过 50 μM GR113808 (Tocris) 在最终浓度下测定非特异性结合。使用 BRANDEL 收集器, 通过以 0.2% PEI 浸泡的玻璃纤滤纸上快速真空过滤来终止所有培养, 接着以 50mM Tris 缓冲液 (pH 7.4, 25℃) 洗涤三次。用液体闪烁计数法, 利用 Packard LS 计数器量化受体结合的放射性。

[0387] 实施例的所有化合物均显示出 5HT₄ 受体亲和性。

[0388] 人类 5-HT_{4(d)} 转染的 HEK293 细胞中激动剂 - 诱发的 cAMP 升高

[0389] 在内部建立人类 5-HT_{4(d)} 转染的 HEK293 细胞。该细胞在 37℃ 及 5% CO₂ 下于补充有 10% FCS、20mM HEPES (pH 7.4)、200 微克 / 毫升潮霉素 B (Gibco)、100 单位 / 毫升青霉素及 100 微克 / 毫升链霉素的 DMEM 中生长。细胞成长至 60-80% 汇合。在以化合物处理之前一天, 透析的 FCS (Gibco) 正常替换, 并且使细胞培养过夜。化合物在 96-孔板 (12.5 微升 / 孔) 中制备。以 PBS/1mM EDTA 收集细胞、离心且以 PBS 洗涤。分析开始时, 将细胞粒状沉淀物以 1.6×10⁵ 细胞 / 毫升的浓度, 再悬浮于补充有 20mM HEPES、10 μM 帕吉林 (Sigma) 及 1mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (Sigma) 的 DMEM 中, 并且在室温下静置 15 分钟。反应通过将细胞添加到板 (12.5 微升 / 孔) 中而起始。在室温下培养 15 分钟后, 添加 1% Triton X-100 终止反应 (25 微升 / 孔), 并且使板在室温下静置 30 分钟。依据厂商的操作说明进行

均匀时间解析的基于荧光的 cAMP (Schering) 检测。使用 ARVO_{sx} 多重标识计数器 (Wallac) 测量 HTRF (激发 320nm, 发射 665nm/620nm, 延迟时间 50 μ s, 窗口时间 400 μ s)。基于各孔在 620nm 及 665nm 下的荧光强度的比例分析数据, 接着使用 cAMP 标准曲线进行 cAMP 定量。将由各化合物诱出的 cAMP 产生的增强标准化成由 1000nM 5-羟色胺 (Sigma) 产生的 cAMP 量。

[0390] 实施例的所有化合物均显示 5HT₄ 受体激动活性。

[0391] 人类多非利特结合

[0392] 制备人类 HERG 转染的 HEK293S 细胞且使之于内部生长。将收集的细胞悬浮于 50mM Tris-HCl (pH 7.4, 4°C) 中, 并且使用设置在全动力下的手持式 Polytron PT 1200 破裂仪在冰上均化 20 秒。匀浆在 48,000 $\times$ g 及 4°C 下离心 20 分钟。接着使粒状沉淀物再悬浮、均化且以相同方式再离心一次。将最终粒状沉淀物再悬浮于适当体积的 50mM Tris-HCl、10mM KCl、1mM MgCl₂ (pH 7.4, 4°C) 中、均化、等分样且储存在 -80°C 下直到使用。使用 BCA 蛋白质分析试剂盒 (PIERCE) 及 ARVO_{sx} 板读取机 (Wallac) 使等分样的膜级分进行蛋白质浓度测定。

[0393] 在总体积 200 微升的 96-孔板中进行结合分析。在室温下以 20 微升的 [³H]-多非利特 (Amersham, 最终 5nM) 及 160 微升膜匀浆 (25 微克蛋白质) 培养 20 微升的试验化合物 60 分钟。用 10 μ M 多非利特在最终浓度下测定非特异性结合。使用 Skatron 细胞收集器以 50mM Tris-HCl、10mM KCl、1mM MgCl₂ (pH 7.4 在 4°C), 通过用 0.5% 预浸泡的 GF/B Betaplate 过滤器上快速真空过滤来终止培养。过滤器经干燥, 置于样品袋中且填充闪烁液 Betaplate Scint。以 Wallac Betaplate 计数器计数与过滤器结合的放射性。

[0394] Caco-2 渗透性

[0395] 依据 Shiyin Yee, Pharmaceutical Research, 763 (1997) 中所述的方法测量 Caco-2 渗透性。

[0396] 使 Caco-2 细胞在过滤器支撑器 (Falcon HTS 多孔插入系统) 上生长 14 天。从顶端及基底外侧隔室二者中除去培养基, 并且在 37°C 下于摇床水浴中, 以 50 循环/分钟, 以预加温的 0.3 毫升顶端缓冲液及 1.0 毫升基底外侧缓冲液预培养单层。顶端缓冲液由汉克氏平衡的盐溶液 (Hanks Balanced Salt Solution)、25mM D-葡萄糖一水合物、20mM MES 生物缓冲液、1.25mM CaCl₂ 及 0.5mM MgCl₂ (pH 6.5) 组成。基底外侧缓冲液由汉克氏平衡的盐溶液、25mM D-葡萄糖一水合物、20mM HEPES 生物缓冲液、1.25mM CaCl₂ 及 0.5mM MgCl₂ (pH 7.4) 组成。预培养结束时, 除去培养基且将含试验化合物溶液 (10 μ M) 的缓冲液添加于顶端隔室中。在 1 小时时将插入物移到含新鲜基底外侧缓冲液的孔中。缓冲液中的药物浓度以 LC/MS 分析进行测量。

[0397] 流动速率 (F, 质量/时间) 由接收器侧上基质的累积表现的斜率计算, 并且表观渗透性系数 (P_{app}) 系由以下方程式计算。

[0398] $P_{app} (\text{cm/sec}) = (F \cdot VD) / (SA \cdot MD)$

[0399] 其中 SA 为传送的表面积 (0.3cm²), VD 为供体体积 (0.3 毫升), MD 为在 t = 0 时在供体侧上的药物总量。所有数据代表 2 次插入的平均值。单层整合度由 Lucifer Yellow 传送进行测定。

[0400] 人类肝脏微粒体 (HLM) 的半衰期

[0401] 在 37℃ 下于 96- 深孔板上, 以含 3.3mM MgCl_2 及 0.78 毫克 / 毫升 HLM(HL101) 的 100mM 磷酸钾缓冲液 (Ph 7.4) 培养试验化合物 ($1 \mu\text{M}$)。将反应混合物分成二组, 非 -P450 及 P450 组。NADPH 仅添加于 P450 组的反应混合物中。在 0、10、30 及 60 分钟的时间点收集 P450 组样品的等分样, 其中 0 分钟时点是指 NADPH 添加于 P450 组反应混合物中的时间。在 -10 及 65 分钟时间点时收集非 -P450 组的等分样。收集的等分样以含内标的乙腈溶液萃取。沉淀的蛋白质以离心 (2000rpm, 15 分钟) 旋转沉降。以 LC/MS/MS 系统测量上清液中的化合物浓度。

[0402] 通过将化合物 / 内标的峰面积比的自然对数对时间作图, 获得半衰期值。通过点的最佳拟合线的斜率产生代谢的速率 (k)。此可使用以下方程式转化成半衰期值。

[0403] 半衰期 = $\ln 2/k$

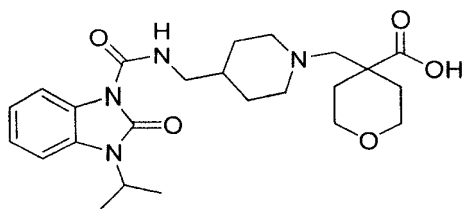
[0404] 实施例

[0405] 在以下非限制性实施例中举例说明本发明, 其中除非另有说明, 否则所有试剂均可商购, 所有操作均在室温下或环境温度下进行, 也就是说, 在约 18-25℃ 之间, 溶剂的蒸发使用旋转蒸发器, 在减压条件下以至多约 60℃ 的浴温进行; 通过薄层色谱法 (tlc) 监控反应, 并且仅为举例说明而给出反应时间; 提供的熔点 (m. p.) 未经校正 (多晶型可能得到不同的熔点); 通过以下技术的至少一种确认所有分离化合物的结构及纯度: tlc (Merck 硅胶 60 F_{254} 预涂覆的 TLC 板或 Merck $\text{NH}_2\text{F}_{254\text{S}}$ 预涂覆的 HPTLC 板), 质谱法、核磁共振 (NMR)、红外线吸收光谱 (IR) 或微量分析。仅为举例说明的目的而给出收率。急骤柱色谱法使用 Merck 硅胶 60 (230-400 网目 ASTM) 或 Fuji Silysia Chromatorex[®] DU3050 (氨基型, 30-50 微米) 进行。低解析质谱数据 (EI) 以 Integrity (Waters) 质谱仪或 Automass 120 (JEOL) 质谱仪获得。低解析质谱数据 (ESI) 以 ZMD2 (Waters) 质谱仪或 Quattro II (Micromass) 质谱仪获得。NMR 数据在 270MHz (JEOL JNM-LA 270 光度计) 或 300MHz (JEOL JNM-LA300) 下, 使用氘化的氯仿 (99.8% D) 和二甲基亚砜 (99.9% D) 作为溶剂 (除非另有说明), 相对于作为内标的四甲基硅烷 (TMS), 以每百万份数 (ppm) 测定; 所用的常规简写为: s = 单峰, d = 双重峰, t = 三重峰, q = 四重峰, m = 多重峰, br. = 宽峰等。IR 光谱用 Shimadzu 红外光谱仪 (IR-470) 测量。旋光度使用 JASCO DIP-370 数字旋光仪 (Japan Spectroscopic Co., Ltd.) 测量。化学符号具有其常用的含义; b. p. (沸点); m. p. (熔点); l (升), ml (毫升), g (克), mg (毫克), mol (摩尔), mmol (毫摩尔), eq (当量)。粉末 X 射线衍射 (PXRD) 图案使用装配有自动进样交换器、 $2\theta - \theta$ 测角器、光束发散裂口、二级单发色器及闪烁计数器的 Rigaku RINT-TTR 粉末 X- 射线衍射仪测定。通过将粉末充填于铝制样品承载器上制备样品用于分析。样本通过 60.00rpm 旋转, 并且在室温下以 Cu-K α 辐射用 4° / 分钟扫描。

[0406] 实施例 1:

[0407] 4-{{4-({[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基} 甲基) 哌啶 -1- 基} 甲基} 四氢 -2H- 吡喃 -4- 羧酸

[0408]



[0409] 步骤 1.4- 氰基四氢-2H- 吡喃-4- 羧酸叔丁酯

[0410] 在 0℃ 及 N₂ 中, 于含 NaH (17.7 克, 0.443 摩尔) 的 DMF (200 毫升) 搅拌悬浮液中滴加含氰基乙酸叔丁酯 (25.0 克, 0.177 摩尔) 的 DMF (100 毫升)。使混合物升温至环境温度且搅拌 1 小时。接着, 将双 (2- 溴乙基) 醚 (49.3 克, 0.177 摩尔) 添加于混合物中, 并且使所得混合物在 90℃ 下搅拌 24h。冷却至 0℃ 后, 混合物以水 (100 毫升) 猝灭。蒸发除去挥发性成分, 残留物以 EtOAc- 甲苯 (1 : 2, 500 毫升) 及水 (500 毫升) 的混合物沉淀。有机相以水 (500 毫升) 洗涤三次, 以 Na₂SO₄ 干燥, 经过滤且蒸发。固体以己烷洗涤且真空干燥, 获得 19.0 克 (57%) 白色结晶标题化合物。

[0411] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.96(2H, dt, J = 3.9Hz, 12.3Hz), 3.73(2H, dt, J = 2.6Hz, 12.3Hz), 2.20-1.94(4H, m), 1.52(9H, s)。

[0412] 步骤 2. 4-(氨基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯

[0413] 含 4-氰基四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯 (18.95 克, 0.0897 摩尔, 步骤 1) 及阮内镍 (1.00 克) 的甲醇 (200 毫升) 混合物在室温下氢化 (3atm) 12h。接着, 使混合物经硅藻土垫过滤, 并且真空浓缩滤液, 获得 16.01 克 (83%) 黄色糖浆状标题化合物。

[0414] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.86(2H, dt, $J = 4.1\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.48(2H, dt, $J = 2.5\text{Hz}, 11.5\text{Hz}$), 2.75(2H, s), 2.03(2H, br d, $J = 10.7\text{Hz}$), 1.55-1.35(13H, m, 包含 9H, s, 1.49ppm)。

[0415] 步骤 3. 4-[(4-氧代哌啶-1-基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯

[0416] 于含 4-(氨基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯(8.00 克,0.0372 摩尔,步骤 2)及 K_2CO_3 (0.51 克,0.0372 摩尔)的 EtOH-H₂O(2 : 1,240 毫升)回流混合物中滴加含 1-乙基-1-甲基-4-氧代哌啶鎓碘化物(12.0 克,0.0445 摩尔,有机化学期刊(J. Org. Chem.)1995,60,4324-4330)的 EtOH-H₂O(2 : 1,150 毫升),并且使所得混合物在相同温度(回流)下搅拌 1h。冷却至室温后,真空除去溶剂。将残留物倒入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 毫升)中,并且以 CH_2Cl_2 (200 毫升三次)萃取混合物。萃取液经 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残留物在硅胶柱上以己烷/乙酸乙酯(3 : 1 至 2 : 1)洗脱进行色谱法,获得 10.77 克(98%)无色糖浆状标题化合物。

[0417] MS (ESI) m/z : 298 (M+H)⁺.

[0418] ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.84(2H, br d, $J = 11.4\text{Hz}$), 3.50(2H, dt, $J = 2.0\text{Hz}, 11.7\text{Hz}$), 2.85(4H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.61(2H, s), 2.39(4H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.05(2H, d, $J = 11.5\text{Hz}$), 1.75-1.45(11H, m, 包含 9H, s, 1.49ppm)。

[0419] 步骤 4. 4-[(4-氰基吡啶-1-基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯

[0420] 在 0℃ 下于含 4-[(4-氧代哌啶-1-基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯 (8.77 克, 0.0295 摩尔, 步骤 3) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (250 毫升) 搅拌溶液中添加对-甲苯磺酰基甲基异氰化物 (11.51 克, 0.0590 摩尔)、EtOH (3.96 毫升, 0.0678 摩尔) 及

t-BuOK (11.58 克, 0.1032 摩尔)。使所得混合物在 50℃ 下搅拌 16h。冷却后, 将反应混合物倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (200 毫升) 中, 并且混合物以 CH₂Cl₂ (200 毫升 × 3 次) 萃取。萃取液经 Na₂SO₄ 干燥且浓缩。残留物在硅胶柱上以己烷 / 乙酸乙酯 (2 : 1) 洗脱进行色谱法, 获得 5.76 克 (63%) 黄色糖浆状标题化合物。

[0421] MS (ESI) m/z : 309 (M+H⁺)。

[0422] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.81 (2H, dt, J = 3.1Hz, 11.0Hz), 3.48 (2H, dt, J = 2.1Hz, 11.7Hz), 2.76-2.64 (2H, m), 2.64-2.52 (1H, m), 2.50-2.35 (4H, m, 包含 2H, s, 2.46ppm), 1.98 (2H, br d, J = 11.9Hz), 1.92-1.70 (4H, m), 1.65-1.40 (11H, m, 包含 9H, s, 1.47ppm)。

[0423] 步骤 5.4- {[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯

[0424] 使含 4-[4-(4-氰基哌啶-1-基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯 (5.76 克, 0.0187 摩尔, 步骤 4) 及阮内镍 (3.00 克) 的甲醇 (100 毫升) 混合物在室温下氢化 (3atm) 12h。接着, 使混合物经硅藻土垫过滤且真空浓缩滤液, 获得 5.72 克 (98%) 黄色糖浆状标题化合物。

[0425] MS (ESI) m/z : 313 (M+H⁺)。

[0426] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.80 (2H, dt, J = 3.1Hz, 11.5Hz), 3.49 (2H, dt, J = 2.1Hz, 12.2Hz), 2.80 (2H, br d, J = 11.5Hz), 2.58-2.40 (4H, m, 包含 2H, s, 2.43ppm), 2.15 (2H, br t, J = 7.3Hz), 1.98 (2H, br d, J = 13.7Hz), 1.70-1.40 (16H, m, 包含 9H, s, 1.47ppm), 1.30-1.10 (2H, m)。

[0427] 步骤 6.4- {[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯

[0428] 使含对-硝基苯基氯甲酸酯 (4.14 克, 0.0205 摩尔)、1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 (3.62 克, 0.0205 摩尔, 药物化学期刊 (J. Med. Chem.) 1999, 42, 2870-2880) 及 Et₃N (7.81 毫升, 0.0560 摩尔) 的 CH₂Cl₂ (100 毫升) 混合物在室温下搅拌 4h。接着, 添加 4-[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯 (5.72 克, 0.0187 摩尔, 步骤 5), 并且使所得混合物在室温下搅拌 24h。反应混合物以饱和 NaHCO₃ 水溶液 (300 毫升) 稀释, 以 CH₂Cl₂ (300 毫升) 萃取三次。合并的萃取液以 Na₂SO₄ 干燥且浓缩。残留物在 NH-硅胶柱上以己烷 / 乙酸乙酯 (1 : 1) 洗脱进行色谱法, 获得 9.83 克 (100%) 黄色糖浆状标题化合物。

[0429] MS (ESI) m/z : 515 (M+H)⁺。

[0430] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.90 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.31-8.21 (1H, m), 7.25-7.10 (3H, m), 4.80-4.60 (1H, m), 3.80 (2H, dt, J = 3.1Hz, 11.5Hz), 3.49 (2H, dt, J = 1.7Hz, 11.4Hz), 3.28 (2H, t, J = 6.4Hz), 2.81 (2H, brd, J = 10.4Hz), 2.44 (2H, s), 2.16 (2H, t, J = 10.4Hz), 1.98 (2H, d, J = 12.4Hz), 1.81-1.20 (22H, m, 包含 6H, d, J = 7.1Hz, 1.56ppm 及 9H, s, 1.47ppm)。

[0431] 步骤 7.4- {[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸

[0432] 在 0℃ 下于含 4-[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸叔丁酯 (3.67 克, 7.13 毫摩尔, 步骤 6) 的 THF (80 毫升) 搅拌溶液中添加浓 HCl (40 毫升), 并且使所得混合物在

室温下搅拌 20h。浓缩混合物除去溶剂且将残留物倒入饱和 NaHCO_3 水溶液中。混合物以 CH_2Cl_2 萃取三次,有机层以 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂获得残留物,使之在硅胶柱上以 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 10) 洗脱进行色谱法,获得 3.01 克 (92%) 标题化合物。使产物自 THF 再结晶,获得白色结晶状标题化合物 (0.893 克)。

[0433] MS (ESI) m/z : 459 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0434] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.99 (1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.30–8.15 (1H, m), 7.25–7.105 (3H, m), 4.80–4.60 (1H, m), 3.95–3.70 (4H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.14 (2H, br d, $J = 12.0\text{Hz}$), 2.65–2.45 (4H, m, 包含 2H, s, 2.59ppm), 1.92 (4H, t, $J = 13.8\text{Hz}$), 1.85–1.40 (11H, m, 包含 6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1.57ppm)。

[0435] m. p. : 176°C。

[0436] IR (KBr) ν : 3281, 2947, 1720, 1688, 1611, 1595, 1547, 1481, 1447, 1375, 1200, 1159, 1136, 1105, 760 cm^{-1} 。

[0437] $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$ 的计算值 : C, 62.86 ; H, 7.47 ; N, 12.22。实测值 : C, 62.77 ; H, 7.42 ; N, 12.16。

[0438] 合成 4-[[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸的另一路径叙述如下。

[0439] 步骤 8. [[1-(乙氧基甲基)哌啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0440] 在环境温度下于含 (哌啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯 (7.0 克, 33 毫摩尔) 的乙醇 (19 毫升) 搅拌溶液中添加低聚甲醛 (1.2 克, 39 毫摩尔) 及碳酸钾 (5.4 克, 39 毫摩尔)。使混合物在环境温度下搅拌 4h。混合物经过滤且以乙醇 (50 毫升) 洗涤滤饼。蒸发除去挥发性成分, 获得白色粉末状标题化合物 8.9 克 (定量)。

[0441] ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 4.60 (1H, brs), 4.07 (2H, s), 3.49 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.08–2.83 (4H, m), 2.50–2.36 (2H, m), 1.75–1.60 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.52–1.35 (1H, m), 1.19 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.31–1.12 (2H, m)。

[0442] 步骤 9. [甲氧基(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲氧基](三甲基)硅烷

[0443] 在 0°C 下及氮气中, 于含二异丙基胺 (1.6 克, 0.016 摩尔) 的四氢呋喃 (4 毫升) 搅拌溶液中滴加正丁基锂 (己烷中 1.59M, 9.2 毫升, 0.014 摩尔), 并且搅拌 20 分钟。接着, 使反应混合物冷却至 -40°C, 添加含四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯 (1.9 克, 0.013 摩尔) 及三甲基硅烷基氯 (2.0 毫升, 0.015 摩尔) 的四氢呋喃 (1 毫升), 并且使所得混合物于 3h 内逐渐升温至室温。蒸发除去挥发性成份, 残留物经以己烷洗涤的硅藻土垫过滤。真空干燥滤液, 获得 2.9 克 (定量) 的透明黄色油状标题化合物。

[0444] ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3.64–3.59 (4H, m), 3.52 (3H, s), 2.24 (2H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 2.15 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 0.22 (9H, s)。

[0445] 步骤 10. 4-[(4-[[叔丁氧基羰基]氨基]甲基]哌啶-1-基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸酯

[0446] 在 0°C 下于含 [[1-(乙氧基甲基)哌啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (4 克, 14 毫摩尔, 步骤 8) 及 [甲氧基(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲氧基](三甲基)硅烷 (2.9 克, 13 毫摩尔, 步骤 9) 的二氯甲烷 (30 毫升) 搅拌溶液中滴加三甲基硅烷基三氟甲烷磺酸酯 (0.24 毫升, 1.3 毫摩尔), 并且使所得混合物在室温下搅拌 12h。反应混合物以饱和碳酸氢

钠水溶液 (150 毫升) 猝灭, 以二氯甲烷 (30 毫升 $\times$ 2) 萃取, 并且合并的有机层以硫酸钠干燥。除去溶剂获得残留物, 使该残余物在硅胶柱上以乙酸乙酯 / 己烷 (1 : 1) 洗脱进行色谱法, 获得 6.3 克 (64%) 透明无色油状标题化合物。

[0447] MS (ESI) m/z : 371 (M+H)⁺。

[0448] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.57 (1H, br s), 3.84-3.78 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.49-3.41 (2H, m), 2.99-2.95 (2H, m), 2.73-2.68 (2H, m), 2.47 (2H, s), 2.19-2.11 (2H, m), 2.06-2.01 (2H, m), 1.61-1.51 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.24-1.11 (2H, m)。

[0449] 步骤 11. 4-[(4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸

[0450] 在室温下于含 4-[(4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯 (6.47 克, 17.5 毫摩尔, 步骤 10) 的 MeOH (32 毫升) 溶液中添加 5N NaOH 水溶液 (10 毫升) (放热)。使所得溶液在 60°C 下搅拌 7h, 接着于冰冷却浴中冷却至 5-10°C。于该溶液中添加 5N HCl (10 毫升), 并且浓缩所得溶液 (pH 值约为 6)。于残留物中添加 2-丙醇 (80 毫升)。浓缩该溶液。于残留物中添加 2-丙醇 (80 毫升) 且再度浓缩。残留物以 EtOH (80 毫升) 稀释, 并且使混合物在室温下搅拌 2h。使之经硅藻土垫 (5.0 克) 过滤除去 NaCl。硅藻土垫以 EtOH (20 毫升) 洗涤且浓缩合并的滤液。残留物中添加 CH₃CN (40 毫升) 且浓缩。该程序的过程中发现形成白色沉淀物。于残留物中添加 CH₃CN (40 毫升), 并且使所得悬浮液在室温下搅拌 2h。该混合物经过滤且所得固体以 CH₃CN (10 毫升) 洗涤, 接着减压干燥, 获得 4.1 克 (65%) 白色粉末状标题化合物。

[0451] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.66 (1H, m), 3.93-3.82 (3H, m), 3.15-2.99 (4H, m), 2.58 (2H, s), 2.58-2.45 (2H, m), 1.98-1.76 (4H, m), 1.55-1.35 (6H, m), 1.44 (9H, s)。

[0452] mp 129°C。

[0453] 步骤 12. 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸 4-甲基苯磺酸酯

[0454] 在 N₂ 下于 300 毫升 3-颈圆底烧瓶中加入 4-[(4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸 (10 克, 28 毫摩尔, 步骤 11), 并且在室温下倒入含 p-TsOH H₂O (16 克, 84 毫摩尔) 的 IPA (150 毫升) 溶液。所得混合物在 60°C 下及 N₂ 中搅拌 7h, 并且于 2h 内在播晶种的同时缓慢滴加 Et₃N (8.6 毫升, 62 毫摩尔)。添加 Et₃N 过程中会形成白色沉淀物。所得白色悬浮液在 60°C 下搅拌 3h, 在 50°C 下搅拌 5h 且在室温下搅拌 10h。悬浮液经过滤且所得固体以 IPA (100 毫升) 洗涤, 在 50°C 下干燥 5h, 获得 10.5 克 (87%) 白色粉末状标题化合物。

[0455] ¹H-NMR (D₂O) δ 7.54 (2H, d, J = 7.4Hz), 7.22 (2H, J = 7.4Hz), 3.80-3.65 (2H, m), 3.55-3.40 (4H, m), 3.20-2.75 (6H, m), 2.24 (3H, s), 1.90-1.80 (6H, m), 1.55-1.35 (4H, m)。

[0456] mp 247°C。

[0457] 步骤 13. 4-[[4-[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基]哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-羧酸

[0458] 含 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 (1.0 克, 5.7 毫摩尔) 及氯甲酸 4-硝基苯酯 (1.14 克, 5.7 毫摩尔) 的 CH₂Cl₂ (20 毫升) 混合物在室温下及 N₂ 中搅拌 5 分钟。于该混合物中缓慢添加 Et₃N (1.7 毫升, 12.5 毫摩尔), 并且在室温下将产生的混合物添

加于含 4-{{[4-((氨基甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸 4-甲基苯磺酸酯 (2.4 克, 5.7 毫摩尔, 步骤 12) 的 CH_2Cl_2 (15 毫升) 混合物中。所得混合物在室温下搅拌 2h。混合物以 0.5N HCl 水溶液 (100 毫升) 洗涤, 并且有机层以饱和 NaHCO_3 水溶液 (75 毫升) 洗涤, 接着浓缩有机层。残留物以 EtOAc (75 毫升) 稀释, 并且浓缩至约 15 毫升。产物播晶后, 使该混合物在室温下搅拌 30 分钟。该程序的过程中, 形成固体且过滤该混合物。所得固体以 EtOAc (10 毫升) 洗涤, 在 50°C 下真空干燥, 获得 1.9 克 (73%) 白色固态标题化合物。

[0459] 步骤 14. 4-{{[4-(([(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基)甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸苯磺酸酯

[0460] 在室温下于含 4-{{[4-(([(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基)甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸 (750 毫克, 步骤 13) 的 CH_3CN (5 毫升) 悬浮液中添加含苯磺酸单水合物 (288 毫克) 的 CH_3CN (5 毫升) 溶液。所得混合物在室温下搅拌 2 天, 并且经浓缩。残留物经干燥, 获得 909 毫克 (90%) 固态标题化合物。

[0461] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9.10 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 8.11 (1H, dt, $J=8.0, 0.8\text{Hz}$), 7.88-7.76 (2H, m), 7.46-7.36 (3H, m), 7.32 (1H, dt, $J=8.0, 0.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, td, $J=7.8, 1.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, td, $J=7.8, 1.4\text{Hz}$), 4.70 (1H, 六重峰, $J=6.9\text{Hz}$), 3.85-3.55 (5H, m), 3.50-3.38 (4H, m), 3.23-3.05 (2H, m), 2.15-1.90 (5H, m), 1.78-1.58 (5H, m), 1.55 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$)。

[0462] mp 223°C 。

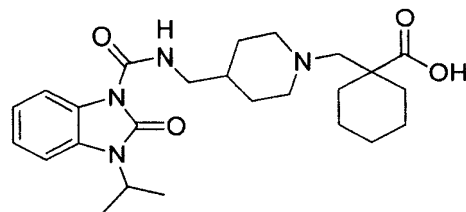
[0463] $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ 的计算值: C, 58.42; H, 6.54; N, 9.08。实测值: C, 58.50; H, 6.51; N, 9.11。

[0464] PXRD (2θ (+/-0.1): 5.3, 12.6, 21.4, 21.9)。

[0465] 实施例 2:

[0466] 1-{{[4-(([(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基)甲基)哌啶-1-基]甲基}环己烷羧酸

[0467]



[0468] 步骤 1. 4-氰基环己烷羧酸叔丁酯

[0469] 用类似于实施例 1 步骤 1 中所示的方法, 使用 1,5-二溴戊烷制备标题化合物。

[0470] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (2H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 1.85-1.57 (7H, m), 1.50 (9H, s), 1.35-1.15 (1H, m)。

[0471] 步骤 2. 1-(氨基甲基)环己烷羧酸叔丁酯

[0472] 用类似于实施例 1 步骤 2 中所示的方法制备标题化合物。

[0473] MS (ESI) m/z : 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0474] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.69(2H, s), 2.02(2H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 1.65–1.05(19H, m, 包括 9H, s, 1.47ppm)。

[0475] 步骤 3. 1-[(4- 氧代哌啶 -1- 基) 甲基] 环己烷羧酸叔丁酯

[0476] 用类似于实施例 1 步骤 3 中所示的方法制备标题化合物。

[0477] $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z}$:296 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0478] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.84(4H, t, $J = 6.1\text{Hz}$) 2.57(2H, s), 2.38(4H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.04(2H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 1.65–1.15(17H, m, 包括 9H, s, 1.47ppm)。

[0479] 步骤 4. 1-[(4- 氰基哌啶 -1- 基) 甲基] 环己烷羧酸叔丁酯

[0480] 用类似于实施例 1 步骤 4 中所示的方法制备标题化合物。

[0481] $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z}$:307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0482] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.53–2.66(2H, m), 2.53–2.48(1H, m), 2.48–2.30(4H, m, 包括 2H, s, 2.41ppm), 1.97(2H, d, $J = 12.5\text{Hz}$), 1.92–1.70(4H, m), 1.65–1.10(19H, m, 包括 9H, s, 1.45ppm)。

[0483] 步骤 5. 1-[[4-((氨基甲基) 哌啶 -1- 基) 甲基] 环己烷羧酸叔丁酯

[0484] 用类似于实施例 1 步骤 5 中所示的方法制备标题化合物。

[0485] $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z}$:311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0486] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.81(2H, d, $J = 11.37\text{Hz}$), 2.55(2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 2.39(2H, s), 2.11(2H, t, $J = 11.0\text{Hz}$), 2.03–1.85(5H, m), 1.65–1.10(21H, m, 包括 9H, s, 1.45ppm)。

[0487] 步骤 6. 1-[[4-(([(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基) 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基] 环己烷羧酸叔丁酯

[0488] 用类似于实施例 1 步骤 6 中所示的方法制备标题化合物。

[0489] $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z}$:513 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0490] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.89(1H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 8.33–8.20(1H, m), 7.23–7.10(3H, m), 4.80–4.60(1H, m), 3.27(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.82(2H, d, $J = 11.5\text{Hz}$), 2.39(2H, s), 2.12(2H, t, $J = 11.4\text{Hz}$), 1.97(2H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 1.73–1.10(28H, m, 包括 6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1.56ppm 及 9H, s, 1.45ppm)。

[0491] 步骤 7. 1-[[4-(([(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基) 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基] 环己烷羧酸

[0492] 用类似于实施例 1 步骤 7 中所示的方法制备标题化合物。

[0493] $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z}$:457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0494] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.98(1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.28–8.18(1H, m), 7.25–7.10(3H, m), 4.80–4.60(1H, m), 3.34(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.11(2H, d, $J = 11.9\text{Hz}$), 2.61(2H, s), 2.48(2H, t, $J = 12.2\text{Hz}$), 2.05–1.20(21H, m, 包括 6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1.57ppm)。

[0495] m. p. :151 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0496] $\text{IR}(\text{KBr})\nu$:3291, 2930, 1732, 1690, 1545, 1481, 1373, 1298, 1202, 1134, 762 cm^{-1} 。

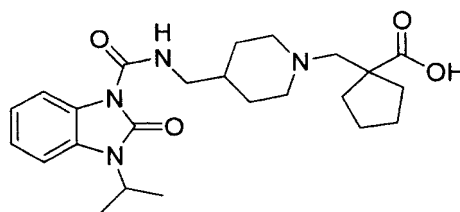
[0497] $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ 的计算值 :C, 65.76 ;H, 7.95 ;N, 12.27。实测值 :C, 65.41 ;H, 8.18 ;N, 12.18。

[0498] 实施例 3

[0499] 1-[[4-(([(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基) 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基] 环己烷羧酸叔丁酯

甲基)哌啶-1-基]甲基}环戊烷羧酸

[0500]



[0501] 步骤 1. 1-(碘甲基)环戊烷羧酸甲酯

[0502] 在 N_2 中及维持在 -10°C 下,于含 $\text{HN}(\text{iPr})_2$ (1.31 毫升,9.36 毫摩尔)的 THF (5 毫升)搅拌溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ (己烷中 1.58M,5.43 毫升,8.58 毫摩尔),并且使混合物在 -10°C 下搅拌 1h。接着,在 0°C 下于该混合物中滴加含环戊烷羧酸甲酯 (1.00 克,7.80 毫摩尔)的 THF (3 毫升)溶液,并且使混合物在 0°C 下搅拌 2h。最后,在 0°C 下于该混合物中添加 CH_2I_2 (0.628 毫升,7.80 毫摩尔),并且使所得混合物在室温下搅拌 16h。反应混合物以饱和 NH_4Cl 水溶液 (50 毫升)猝灭,以 Et_2O (75 毫升)萃取二次,并且合并的有机层以盐水 (75 毫升)洗涤。有机层以 Na_2SO_4 干燥,经过滤且浓缩。除去溶剂获得残留物,使之在硅胶柱上以 EtOAc /己烷 (1 : 20-1 : 10)洗脱进行色谱法,获得 1.085 克 (52%) 无色油状标题化合物。

[0503] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.73 (3H, s), 3.42 (2H, s), 2.30-2.15 (2H, m), 1.80-1.55 (6H, m)。

[0504] 步骤 2. 1-[(4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊烷羧酸甲酯

[0505] 含 1-(碘甲基)环戊烷羧酸甲酯 (5.52 克,0.0206 摩尔,步骤 1)、(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯 (8.83 克,0.0412 摩尔)及 iPr_2NEt (10.76 毫升,0.0618 摩尔)的 N -甲基吡咯烷酮 (70 毫升)混合物在 120°C 下搅拌 24h。冷却后,反应混合物以饱和 NaHCO_3 水溶液 (200 毫升)稀释,以 AcOEt (200 毫升)萃取三次,并且合并的有机层以水 (200 毫升)及盐水 (200 毫升)洗涤。有机层以 Na_2SO_4 干燥,经过滤且浓缩。除去溶剂获得残留物,使之在硅胶上以 EtOAc /己烷 (1 : 1)洗脱进行色谱法,获得 4.91 克 (67%) 黄色糖浆状标题化合物。

[0506] $\text{MS}(\text{ESI})m/z$:355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0507] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 4.58 (1H, br s), 3.66 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.77 (2H, br d, $J = 11.5\text{Hz}$), 2.55 (2H, s), 1.70-1.50 (9H, m), 1.44 (9H, s), 1.25-1.08 (2H, m)。

[0508] 步骤 3. 1-[(4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊烷羧酸甲酯

[0509] 使含 1-[(4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊烷羧酸甲酯 (1.16 克,3.27 毫摩尔,步骤 2)的 CH_2Cl_2 (25 毫升)及三氟乙酸 (5 毫升)溶液在室温下搅拌 1.5h。反应混合物再经浓缩,并且以饱和 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升)碱化,以 CHCl_3 (100 毫升)萃取五次。合并的萃取液经干燥且浓缩,获得 0.831 克 (100%) 黄色糖浆标题化合物。

[0510] $\text{MS}(\text{ESI})m/z$:255 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0511] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.66 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 11.5\text{Hz}$), 2.62-2.50 (4H, m), 2.15-1.98 (4H, m), 1.80-1.40 (9H, m), 1.30-1.05 (2H, m)。

[0512] 步骤 4. 1-[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊烷羧酸甲酯

[0513] 用类似于实施例 1 步骤 6 中所示的方法制备标题化合物。

[0514] MS(ESI)m/z :457 (M+H)⁺。

[0515] ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.94(1H, t, J = 5.7Hz), 8.28-8.20(7.25-7.10(3H, m), 4.80-4.60(1H, m), 3.66(3H, s), 3.27(2H, t, J = 6.4Hz), 2.84(2H, d, J = 11.6Hz), 2.62(2H, s), 2.20-2.00(4H, m), 1.75-1.50(15H, m, 包括 6H, d, J = 7.0Hz, 1.56ppm), 1.40-1.20(2H, m)。

[0516] 步骤 5. 1-[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊烷羧酸

[0517] 使含 1-[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊烷羧酸甲酯 (1.33 克, 2.90 毫摩尔, 步骤 4) 的 4 N-HCl (6 毫升) 及乙酸 (6 毫升) 混合物在回流下搅拌 18h。冷却后, 反应混合物经浓缩且以 NaHCO₃ 水溶液 (100 毫升) 碱化, 以 CH₂Cl₂ (150 毫升) 萃取三次。合并的萃取液以 Na₂SO₄ 干燥, 经过滤且浓缩。残留物在硅胶柱上以 MeOH/CH₂Cl₂ (1 : 10) 洗脱进行色谱法, 获得 1.12 克 (85%) 白色固态标题化合物。粗化合物自 EtOAc×2 再结晶, 并且在 50℃ 下真空干燥 2 天, 获得 610 毫克白色结晶标题化合物。

[0518] MS(ESI)m/z :443 (M+H)⁺。

[0519] m. p. :165℃。

[0520] IR(KBr) v :3271, 2934, 1736, 1684, 1607, 1558, 1483, 1454, 1379, 1358, 1298, 1209, 1167, 1097, 758cm⁻¹。

[0521] ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.00(1H, t, J = 5.5Hz), 8.30-8.18(1H, m), 7.25-7.10(3H, m), 4.80-4.60(1H, m), 3.34(2H, t, J = 11.0Hz), 2.32-2.17(2H, m), 2.00-1.30(17H, m, 包括 6H, d, 7.0Hz, 1.57ppm)。

[0522] C₂₄H₃₄N₄O₄ · 0.2H₂O 的计算值 :C, 64.61 ;H, 7.77 ;N, 12.56。实测值 :C, 64.34 ;H, 7.79 ;N, 12.48。

[0523] 合成 1-[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊烷羧酸的另一路径叙述如下。

[0524] 步骤 6. 1-[4-([[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊烷羧酸甲酯

[0525] 依据实施例 1 步骤 10 中所述程序, 使用 [亚环戊基(甲氧基)甲氧基](三甲基)硅烷 (合成 (Synthesis), 1982, 1, 58-60) 代替 [甲氧基(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲氧基](三甲基)硅烷制备标题化合物。

[0526] MS(ESI)m/z :355 (M+H)⁺。

[0527] ¹H-NMR(CDCl₃) δ 4.58(1H, br s), 3.66(3H, s), 2.97(2H, t, J = 6.3Hz), 2.77(2H, br d, J = 11.5Hz), 2.55(2H, s), 2.18-1.95(4H, m), 1.70-1.50(9H, m), 1.44(9H, s), 1.25-1.08(2H, m)。

[0528] 步骤 7. 1-[4-([[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊烷羧酸

[0529] 在室温下于含 1-[4-([[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环戊

烷羧酸甲酯 (2.8 克, 8.0 毫摩尔, 步骤 6) 的 MeOH (11 毫升) 溶液中添加 2N NaOH 水溶液 (6 毫升) (放热)。所得溶液在 70°C 下搅拌 4h, 接着于冰冷却浴中冷却至 5-10°C。于该溶液中滴加 5N HCl 水溶液 (6 毫升)。浓缩所得溶液 (pH 值约为 6) 且于残留物中添加 2- 丙醇 (40 毫升)。浓缩该溶液, 于残留物中添加 CH₃CN (40 毫升)。所得混合物在室温下搅拌 2h, 使之经硅藻土垫 (5.0 克) 过滤除去 NaCl。浓缩滤液获得 2.4 克 (定量) 白色固态标题化合物。

[0530] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 6.90-6.75 (1H, m), 2.95-2.80 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 6.4Hz), 2.58 (2H, s), 2.25-2.05 (2H, m), 2.05-1.85 (2H, m), 1.65-1.50 (6H, m), 1.50-1.25 (3H, m), 1.37 (9H, s), 1.20-0.95 (2H, m)。

[0531] mp 150°C。

[0532] 步骤 8.1- {[4-(氨基甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基} 环戊烷羧酸 4- 甲基苯磺酸酯

[0533] 在室温下于 100 毫升 2- 颈圆底烧瓶中, 于含 1-[4- {[(叔丁氧基羰基) 氨基] 甲基} 哌啶 -1- 基] 甲基] 环戊烷羧酸 (5 克, 14.7 毫摩尔, 步骤 7) 的 THF (25 毫升) 混合物中添加含 p-TsOH H₂O (8.4 克, 44 毫摩尔) 的 THF (25 毫升) 溶液。所得混合物在 70°C 下及 N₂ 中搅拌 3h, 并且冷却至室温。于该溶液中缓慢滴加 Et₃N (6 毫升, 44 毫摩尔)。添加 Et₃N 过程中会形成白色沉淀物, 并且使所得混合物在室温下搅拌 14h。悬浮液经过滤且所得固体以 THF (10 毫升) 洗涤, 在 50°C 下干燥 5h, 获得 5.9 克 (97%) 白色固态标题化合物。

[0534] ¹H-NMR (D₂O) δ 7.51 (2H, J = 8.2Hz), 7.19 (2H, J = 8.2Hz), 3.38 (2H, d, J = 11.0Hz), 3.09 (2H, d, J = 2.6Hz), 2.88 (2H, t, J = 12.1Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.6Hz), 2.21 (3H, s), 1.94-1.75 (5H, m), 1.61-1.27 (9H, m)。

[0535] 步骤 9.1- {[4- {[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基} 甲基] 哌啶 -1- 基] 甲基} 环戊烷羧酸

[0536] 使含 1- 异丙基 -1,3- 二氢 -2H- 苯并咪唑 -2- 酮 (10 克, 56.8 毫摩尔) 及氯甲酸 4- 硝基苯酯 (11.4 克, 56.8 毫摩尔) 的 CH₂Cl₂ (150 毫升) 混合物在室温下搅拌 5 分钟。于该混合物中缓慢添加 Et₃N (17.4 毫升, 125 毫摩尔), 并且在室温下将所得混合物添加于含 1-[4-(氨基甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基} 环戊烷羧酸 4- 甲基苯磺酸酯 (23.4 克, 56.8 毫摩尔, 步骤 8) 的 CH₂Cl₂ (75 毫升) 混合物中。搅拌 10 分钟后, 添加 Et₃N (7.9 毫升, 56.8 毫摩尔), 并且使所得混合物在室温下搅拌 2h。混合物以 1N HCl 水溶液 (100 毫升) 洗涤。有机层于 50°C 下浓缩, 直到约 5vol 为止, 并且在 80°C 下以丙酮 (50 毫升 × 3) 置换直到约 5vol 为止。在 80°C 下于该混合物中添加 H₂O (100 毫升), 并且所得混合物在 100°C 下浓缩。冷却至 50°C 后, 将 20% N, N- 二甲基氨基乙醇水溶液 (100 毫升) 添加于该混合物中, 并且发现固体。所得混合物于冰冷浴中冷却, 并且使之在该温度下搅拌 18h。混合物经过滤且所得固体以 H₂O (100 毫升) 洗涤, 在 50°C 下真空干燥, 获得 17.9 克 (71%) 白色固态标题化合物。

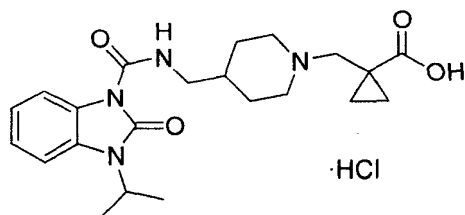
[0537] mp. 166°C

[0538] PXRD (2 θ (+/-0.1): 4.4, 8.8, 13.2, 17.6)。

[0539] 实施例 4

[0540] 1-[4- {[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基} 甲基] 哌啶 -1- 基] 甲基} 环丙烷羧酸盐

[0541]



[0542] 步骤 1. 1-[4-{{(叔丁氧基羰基)氨基}甲基}哌啶-1-基)甲基]环丙烷羧酸叔丁酯

[0543] 依据实施例 3 步骤 1 中所述的程序,使用环丙烷羧酸叔丁酯(J. Organomet. Chem., 1983, 252, 267-274)代替环戊烷羧酸甲酯制备 1-(碘甲基)环丙烷羧酸叔丁酯(包含原料, 3:2 混合物)。不需进一步纯化用于下一步骤中。

[0544] 用类似于实施例 3 步骤 2 中所示的方法制备标题化合物。

[0545] MS(ESI) m/z :369(M+H)⁺。

[0546] ¹H NMR(CDCl₃) δ 4.59(1H, br s), 2.99(2H, d, J = 5.9Hz), 2.89(2H, br d, J = 11.5Hz), 2.57(2H, s), 2.00(2H, t, J = 11.7Hz), 1.62(2H, d, J = 12.9Hz), 1.55-1.35(1H, m), 1.44(9H, s), 1.42(9H, s), 1.30-1.15(2H, m), 1.13(2H, dd, J = 3.8Hz, 6.6Hz), 0.74(2H, dd, J = 3.5Hz, 6.3Hz)。

[0547] 步骤 2. 1-{{4-(氨基甲基)哌啶-1-基}甲基}环丙烷羧酸叔丁酯

[0548] 用类似于实施例 3 步骤 3 中所示方法制备标题化合物。

[0549] MS(ESI) m/z :269(M+H)⁺。

[0550] ¹H NMR(CDCl₃) δ 2.96(2H, br d, J = 11.5Hz), 2.60-2.50(4H, m), 2.00(2H, t, J = 11.4Hz), 1.75-1.35(14H, m, 包括 2H, br d, J = 9.6Hz, 1.66ppm 及 9H, s, 1.43ppm), 1.33-1.16(2H, m), 1.13(2H, dd, J = 4.0Hz, 6.9Hz), 0.74(2H, dd, J = 3.8Hz, 6.6Hz)。

[0551] 步骤 3. 1-{{4-({(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基}氨基}甲基)哌啶-1-基}甲基}环丙烷羧酸叔丁酯

[0552] 用类似于实施例 3 步骤 4 中所示方法制备标题化合物。

[0553] MS(ESI) m/z :471(M+H)⁺。

[0554] ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.91(1H, br t, J = 5.5Hz), 8.32-8.20(1H, m), 7.25-7.10(3H, m), 4.80-4.60(1H, m), 3.30(2H, t, J = 6.4Hz), 2.91(2H, br d, J = 11.6Hz), 2.57(2H, s), 2.01(2H, br t, J = 9.5Hz), 1.73(2H, brd, J = 12.1Hz), 1.67-1.50(10H, m, 包括 6H, d, J = 7.0Hz, 1.56ppm), 1.43(9H, s), 1.34-1.20(2H, m), 1.12(2H, dd, J = 4.0Hz, 7.0Hz), 0.73(2H, dd, J = 3.9Hz, 6.8Hz)。

[0555] 步骤 4. 1-{{4-({(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基}氨基}甲基)哌啶-1-基}甲基}环丙烷羧酸盐盐酸盐

[0556] 用类似于实施例 1 步骤 7 中所示方法制备标题化合物。

[0557] MS(ESI) m/z :415(M+H)⁺。

[0558] m. p.:206°C。

[0559] IR(KBr)ν:2936, 2700, 1732, 1688, 1556, 1485, 1383, 1359, 1182, 1164, 758cm⁻¹。

[0560] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.86(1H, t, J = 6.3Hz), 8.07(1H, dd, J = 1.0Hz, 7.8Hz), 7.45(1H, d, J = 7.1Hz), 7.22(1H, dt, J = 1.3Hz, 7.6Hz), 7.15(1H, dt, J = 1.2Hz, 7.7Hz),

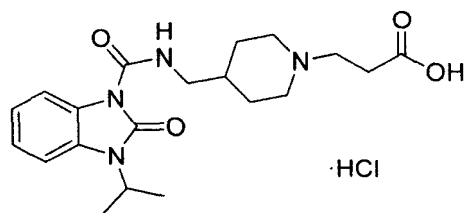
4.95-4.60 (1H, m), 3.70-3.10 (6H, m), 3.10-2.90 (2H, m), 1.86 (3H, m, 包括 2H, d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1.86ppm), 1.70-1.53 (2H, m), 1.49 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.35-1.15 (4H, m)。

[0561] $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 的计算值 :C, 58.13 ;H, 6.96 ;N, 12.33. 实测值 :C, 57.93 ;H, 6.97 ;N, 12.18。

[0562] 实施例 5

[0563] 3-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]丙酸盐盐酸盐

[0564]



[0565] 步骤 1. 4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0566] 在室温下于含 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 (J. Med. Chem. 1999, 42, 2870-2880) (3.00 克, 17.02 毫摩尔) 及三乙胺 (7.12 毫升, 51.06 毫摩尔) 的 70 毫升四氢呋喃搅拌溶液中添加含三光气 (5.15 克, 17.02 毫摩尔) 的 14 毫升四氢呋喃。使反应混合物回流 19h。混合物再冷却至室温, 添加含 4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (J. Prugh, L. A. Birchenough 及 M. S. Egbertson, Synth. Commun., 1992, 22, 2357-60) (3.28 克, 15.32 毫摩尔) 的 10 毫升四氢呋喃。反应混合物再回流 24h。再经冷却且以 50 毫升饱和 NaHCO_3 水溶液碱化, 并且以 100 毫升乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取液以盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥且浓缩。残留物经急骤色谱法 (洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯 = 5/1 至 1/2), 获得 3.99 克 (62%) 无色油状标题化合物。

[0567] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.04-8.88 (1H, m), 8.83-8.20 (^1H , m), 7.26-7.10 (3H, m), 4.80-4.60 (^1H , m), 4.28-4.02 (2H, m), 3.32 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.82-2.60 (2H, m), 1.94-1.10 (5H, m), 1.57 (6H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, s)。

[0568] 步骤 2. 3-异丙基-2-氧代-N-(哌啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0569] 使含 4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.992 克, 9.58 毫摩尔) 的 50 毫升含 10% 盐酸的甲醇及 10 毫升浓盐酸的溶液在室温下搅拌 18h。接着浓缩混合物且以 Na_2CO_3 水溶液碱化, 以 CHCl_3 (100 毫升) 萃取三次。合并的萃取液经干燥且浓缩。残留物经急骤色谱法 (NH-硅胶, 洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{甲醇} = 100/1$), 获得 2.272 克 (75%) 无色油状标题化合物。

[0570] $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z}$: 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0571] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.93 (^1H , br), 8.32-8.22 (^1H , m), 7.24-7.02 (3H, m), 4.80-4.61 (^1H , m), 3.31 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.20-3.05 (2H, m), 2.79-2.54 (2H, m), 1.84-1.52 (3H, m), 1.57 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.36-1.13 (2H, m)。

[0572] 步骤 3. 3-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]

氨基 } 甲基) 哌啶 -1- 基] 丙酸叔丁酯

[0573] 使含 3- 异丙基 -2- 氧代 -N-(哌啶 -4- 基甲基)-2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 甲酰胺 (0.50 克, 1.58 毫摩尔, 步骤 2)、丙烯酸叔丁酯 (0.340 毫升, 2.37 毫摩尔) 及 iPrNEt (0.275 毫升, 2.37 毫摩尔) 的 THF (20 毫升) 混合物回流 18h。冷却后, 反应混合物以饱和 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升) 稀释, 以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 萃取三次。合并的萃取液以 Na_2SO_4 干燥, 经过滤且浓缩。残留物在硅胶柱上以 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:20 $\rightarrow$ 1:10) 洗脱, 接着在 NH- 硅胶上以 EtOAc/ 己烷 (1:5 $\rightarrow$ 1:2) 洗脱进行色谱法, 获得 0.111 克 (16%) 无色糖浆状标题化合物。

[0574] MS (ESI) m/z : 445 (M+H)⁺。

[0575] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.94 (1H, br s), 8.30-8.20 (1H, m), 7.25-7.11 (3H, m), 7.11-7.00 (1H, m), 4.80-4.62 (1H, m), 3.31 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 2.95 (2H, br t, $J = 11.6\text{Hz}$), 2.68 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.43 (2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 2.03 (2H, br t, $J = 11.4\text{Hz}$), 1.98-1.82 (1H, m), 1.79 (2H, d, $J = 12.1\text{Hz}$), 1.56 (6H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.50-1.30 (11H, m, 包括 9H, s, 1.44ppm)。

[0576] 步骤 4.3-[4-({[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基 } 甲基) 哌啶 -1- 基] 丙酸盐酸盐

[0577] 用类似于实施例 1 步骤 7 中所示的方法制备标题化合物。

[0578] MS (ESI) m/z : 389 (M+H)⁺。

[0579] IR (KBr) ν : 2939, 2637, 1724, 1682, 1542, 1466, 1373, 1217, 1194, 953, 762 cm^{-1} 。

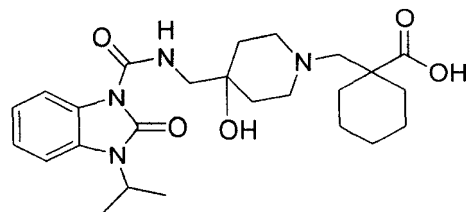
[0580] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86 (1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J = 0.8\text{Hz}, 7.7\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, dt, $J = 1.3\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, dt, $J = 1.0\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 4.75-4.60 (1H, m), 3.70-3.10 (6H, m), 2.93 (2H, br t, $J = 11.2\text{Hz}$), 2.85-2.70 (2H, m), 1.95-1.75 (3H, m, 包括 2H, d, $J = 11.5\text{Hz}$, 1.87ppm), 1.65-1.40 (8H, m, 包括 6H, d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1.49ppm)。

[0581] $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C, 54.68; H, 7.02; N, 12.75。实测值: C, 54.67; H, 6.88; N, 12.70。

[0582] 实施例 6

[0583] 1-({[4- 羟基 -4-({[(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基 } 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基} 环己烷羧酸

[0584]



[0585] 步骤 1.1-(碘甲基) 环己烷羧酸甲酯

[0586] 用类似于实施例 3 步骤 1 中所示的方法制备标题化合物。

[0587] ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.73 (3H, s), 3.32 (2H, s), 2.20-2.05 (2H, m), 1.70-1.20 (8H, m)。

[0588] 步骤 2.1-[4-({[(叔丁氧基羰基) 氨基] 甲基}-4- 羟基哌啶 -1- 基) 甲基] 环

己烷羧酸甲酯

[0589] 用类似于实施例 3 步骤 2 中所示的方法,使用 [(4- 羟基哌啶 -4- 基) 甲基] 氨基甲酸叔丁酯 (Chem. Pharm. Bull., 2002, 50 (9) 1187-1194) 及 1-(碘甲基) 环己烷羧酸甲酯 (实施例 6 的步骤 1) 制备标题化合物。

[0590] MS (ESI) m/z : 385 (M+H)⁺。

[0591] ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.86 (1H, br s), 3.66 (3H, s), 3.11 (2H, d, J = 6.3Hz), 2.55-2.45 (6H, m), 2.03 (2H, br d, J = 10.4Hz), 1.70-1.15 (18H, m, 包括 9H, s, 1.44ppm)。

[0592] 步骤 3. 1- { [4- (氨基甲基) -4- 羟基哌啶 -1- 基] 甲基 } 环己烷羧酸甲酯

[0593] 用类似于实施例 3 步骤 3 中所示的方法制备标题化合物。

[0594] MS (ESI) m/z : 285 (M+H)⁺。

[0595] ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.66 (3H, s), 2.61 (1H, br s), 2.57-2.45 (5H, m), 2.35-2.11 (3H, m), 2.04 (2H, br d, J = 11.5Hz), 1.65-1.45 (6H, m), 1.45-1.20 (4H, m)。

[0596] 步骤 4. 1- { [4- 羟基 -4- ({ [(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基 } 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基 } 环己烷羧酸甲酯

[0597] 用类似于实施例 3 步骤 4 中所示的方法制备标题化合物。

[0598] MS (ESI) m/z : 487 (M+H)⁺。

[0599] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.12 (1H, t, J = 5.6Hz), 8.30-8.20 (1H, m), 7.25-7.10 (3H, m), 4.80-4.65 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.54 (2H, d, J = 5.9Hz), 2.60-2.45 (6H, m), 2.03 (2H, br d, J = 9.1Hz), 1.75-1.47 (12H, m), 1.47-1.15 (6H, m)。

[0600] 步骤 5. 1- { [4- 羟基 -4- ({ [(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基 } 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基 } 环己烷羧酸

[0601] 用类似于实施例 3 步骤 5 中所示的方法制备标题化合物。

[0602] MS (ESI) m/z : 473 (M+H)⁺。

[0603] m. p. : 184°C。

[0604] IR (KBr) ν : 3437, 3273, 2943, 1732, 1688, 1601, 1533, 1479, 1452, 1371, 1134, 978, 762 cm⁻¹。

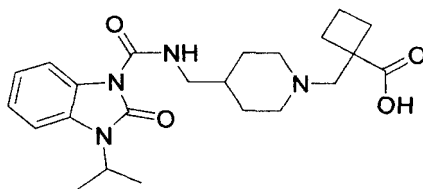
[0605] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.94 (1H, t, J = 5.6Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.4Hz), 4.75-4.58 (1H, m), 4.59 (1H, s), 2.47 (2H, s), 4.00-3.00 (6H, m), 1.86 (2H, d, J = 11.4Hz), 1.60-1.10 (18H, m, 包括 6H, d, J = 6.9Hz, 1.49ppm)。

[0606] C₂₅H₃₆N₄O₅ • 0.5H₂O 的计算值 : C, 62.35 ; H, 7.74 ; N, 11.63。实测值 : C, 62.52 ; H, 7.70 ; N, 11.66。

[0607] 实施例 7

[0608] 1- { [4- ({ [(3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 基) 羰基] 氨基 } 甲基) 哌啶 -1- 基] 甲基 } 环丁烷羧酸

[0609]



[0610] 步骤 1. 1-[(4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸甲酯

[0611] 在环境温度下,于含(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(12.8克,60毫摩尔)即1-甲酰基环丁烷羧酸甲酯(2.13克,15毫摩尔, Davis, CharlesR.; Swenson, Dale C.; Burton, Donald J., J. Org. Chem., 1993, 58, 6843)的四氢呋喃搅拌混合物中添加乙酸(8.6毫升,150毫摩尔)。30分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(12.7克,60毫摩尔)添加于混合物中。接着,使混合物加热至60℃ 2h。

[0612] 冷却后,将反应混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液中。水层以二氯甲烷萃取三次。合并的有机相以盐水洗涤,以MgSO₄干燥且浓缩。残留物在硅胶柱上以己烷/乙酸乙酯(1:1)洗脱进行色谱法,获得4.25克(83%)白色固态标题化合物。

[0613] MS(ESI)m/z:341(M+H⁺)。

[0614] ¹H-NMR(CDCl₃) δ:3.69(3H, s), 2.96(2H, t, J = 6.2Hz), 2.75(2H, d, J = 11.4Hz), 2.67(2H, s), 2.37-2.46(2H, m), 1.78-2.05(6H, m), 1.45-1.65(2H, m), 1.43(9H, s), 1.09-1.21(2H, m)。

[0615] 步骤 2. 1-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸甲酯

[0616] 依据实施例3步骤3中所述程序,自1-[(4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸甲酯(实施例7的步骤1)制备标题化合物。

[0617] MS(ESI)m/z:241(M+H⁺)。

[0618] ¹H-NMR(CDCl₃) δ:3.67(3H, s), 2.72-2.78(2H, m), 2.66(2H, s), 2.54(2H, d, J = 6.2Hz), 2.34-2.47(2H, m), 1.79-2.04(8H, m), 1.54-1.64(2H, m), 1.05-1.35(3H, m)。

[0619] 步骤 3. 1-[[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸甲酯

[0620] 依据实施例1步骤6中所述程序,由1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮和1-[(4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸甲酯(实施例7的步骤2)制备标题化合物。

[0621] ¹H-NMR(CDCl₃) δ:8.92-8.86(1H, m), 8.28-8.24(1H, m), 7.20-7.12(3H, m), 4.75-4.62(1H, m), 3.70(3H, s), 3.27(2H, t, J = 6.4Hz), 2.85-2.72(2H, m), 2.68(2H, s), 2.47-2.35(2H, m), 2.05-1.92(4H, m), 1.92-1.76(2H, m), 1.71-1.61(2H, m), 1.56(6H, d, J = 7.0Hz), 1.32-1.17(2H, m)。

[0622] MS(ESI)m/z:443(M+H⁺)。

[0623] 步骤 4. 1-[[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸

[0624] 依据实施例3步骤5中所述程序,自1-[[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸甲酯(实

施例 7 的步骤 3) 制备标题化合物。

[0625] IR(KBr) ν : 3293, 2979, 2937, 2875, 1732, 1687, 1610, 1548, 1479, 1375, 1298, 1203, 1099, 761, 704 cm^{-1} 。

[0626] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.02–8.95 (1H, m), 8.26–8.22 (1H, m), 7.22–7.12 (3H, m), 4.76–4.62 (1H, m), 3.33 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.10–3.00 (2H, m), 2.77 (2H, s), 2.58–2.48 (2H, m), 2.44–2.24 (2H, m), 1.92–1.79 (2H, s), 1.99–1.80 (5H, m), 1.56 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.50–1.33 (3H, m)。

[0627] MS(ESI) m/z : 429 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0628] $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 的计算值: C, 64.46; H, 7.53; N, 13.07。实测值: C, 64.47; H, 7.43; N, 12.93。

[0629] 合成 1-[[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸的另一路径叙述如下。

[0630] 步骤 5. 1-[[4-({[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基}哌啶-1-基)甲基]环丁烷羧酸乙酯

[0631] 依据实施例 1 步骤 10 中所述的程序, 使用 [亚环丁基(乙氧基)甲氧基](三甲基)硅烷 (Chem. Commun., 1971, 136–137) 取代 [甲氧基(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲氧基](三甲基)硅烷制备标题化合物。

[0632] MS(ESI) m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0633] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.55 (1H, br), 4.17 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.96 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.76 (2H, d, $J = 11.4\text{Hz}$), 2.48–2.33 (2H, m), 2.05–1.80 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.25 (3H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.40–1.05 (7H, m)。

[0634] 步骤 6. 1-[[4-({[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基}哌啶-1-基)甲基]环丁烷羧酸

[0635] 含 1-[[4-({[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基}哌啶-1-基)甲基]环丁烷羧酸乙酯 (4.2 克, 11.9 毫摩尔, 步骤 5)、2N NaOH (18 毫升) 及 EtOH (12 毫升) 的混合物在 50°C 下加热 4h。所得溶液在冰浴中冷却, 并且添加 2N HCl (约 19 毫升) 直到混合物的 pH 约 5–6 为止。全部以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}$ (3 : 1, 30 毫升 $\times$ 3) 萃取。合并的有机层经干燥 (Na_2SO_4) 且过滤。浓缩滤液获得 3.8 克 (98%) 黄色固态标题化合物。

[0636] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4.08 (1H, m), 3.20–3.10 (2H, m), 3.08–2.99 (2H, m), 2.91 (2H, s), 2.60–2.38 (4H, m), 2.35–2.16 (2H, m), 2.05–1.76 (6H, m), 1.65 (1H, m), 1.44 (9H, s)。

[0637] mp 160°C。

[0638] 步骤 7. 1-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸 4-甲基苯磺酸酯

[0639] 在 N_2 下于 500 毫升 3-颈圆底烧瓶中, 使含 1-[[4-({[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基}哌啶-1-基)甲基]环丁烷羧酸 (30 克, 92 毫摩尔, 步骤 6) 的 THF (150 毫升) 混合物在室温下搅拌 10 分钟。在室温下于该悬浮液中添加含 p-TsOH $\cdot$ H_2O (52.4 克, 276 毫摩尔) 的 THF (150 毫升) 溶液。在该温度下搅拌 10 分钟后, 使所得溶液在回流条件下加热 3h。冷却至室温后, 于 1h 内在播晶种的同时非常缓慢地添加 Et_3N (28.1 毫升, 202 毫摩尔)。添加 Et_3N 的过程中形成白色沉淀物。所得白色悬浮液在室温下搅拌 6h, 经过滤且所得的固体以

THF (100 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 在 50℃ 下干燥 5h, 获得 35 克 (96%) 白色粉末状标题化合物。

[0640] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 7.40 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.28-3.00 (4H, m), 2.80-2.57 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.18-1.97 (2H, m), 1.85-1.58 (8H, m), 1.36-1.12 (2H, m)。

[0641] mp: 210℃。

[0642] 步骤 8. 1-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基]环丁烷羧酸

[0643] 使含 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 (486 毫克, 2.8 毫摩尔) 及氯甲酸 4-硝基苯酯 (556 毫克, 2.8 毫摩尔) 的 CH_2Cl_2 (10 毫升) 混合物在室温下搅拌 5 分钟。于该混合物中缓慢添加 Et_3N (0.84 毫升, 6.1 毫摩尔), 并且该混合物变成溶液。在室温下将该溶液添加于含 1-[4-({[(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基}环丁烷羧酸 4-甲基苯磺酸酯 (1.1 克, 2.8 毫摩尔, 步骤 7) 的 CH_2Cl_2 (5 毫升) 混合物中。搅拌 10 分钟后, 添加 Et_3N (0.38 毫升, 2.8 毫摩尔), 并且使所得混合物在室温下搅拌 2h。该混合物以 0.5N HCl 水溶液 (10 毫升) 及饱和 NaHCO_3 水溶液 (10 毫升) 洗涤, 接着浓缩有机层。在室温下于残留物中添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (15 毫升) 及庚烷 (15 毫升), 并且使之在该温度下搅拌 6h。发现固体且过滤该混合物。所得固体以 H_2O 及庚烷洗涤。经干燥后获得白色固态粗的物质 (1.0 克, 82%)。该粗物质 (4.0 克) 自甲苯 (36 毫升) 再结晶纯化, 获得 2.6 克白色固态标题化合物 (66%)。

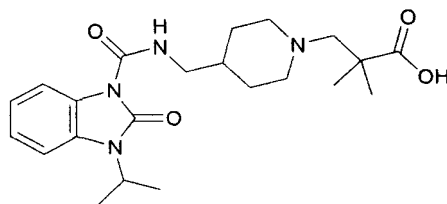
[0644] mp. 173℃。

[0645] PXRD (2θ (+/-0.1): 10.8, 16.9, 18.9, 26.5)。

[0646] 实施例 8:

[0647] N-({[1-(2-氧基羰基-2-甲基丙基)哌啶-4-基]甲基}-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0648]



[0649] 步骤 1. [{1-(2-苄基氧基羰基-2-甲基丙基)哌啶-4-基}甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0650] 在环境温度下, 于含 (哌啶-4-基甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (38.8 克, 181 毫摩尔) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (100 毫升) 搅拌溶液中添加 3-氯新戊酸苄酯 (14.2 克, 124 毫摩尔, 由 3-氯新戊酰氯 (25.6 克, 165 毫摩尔) 及苄基醇 (19.6 克, 181 毫摩尔) 制备)、乙基二异丙基胺 (64.0 克, 495 毫摩尔) 及碘化钠 (27.1 克, 181 毫摩尔)。所得混合物在 120℃ 下搅拌 14h。蒸发除去挥发性成分, 并且所得残留物在硅胶柱上以己烷/乙酸乙酯 (1:1) 洗脱进行色谱法, 获得 640 毫克 (1%) 淡黄色油状标题化合物。

[0651] MS (ESI) m/z : 405 ($M+H^+$)。

[0652] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.43-7.23 (5H, m), 5.10 (2H, s), 4.58 (1H, brt), 2.95 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.46 (2H, br s), 2.06 (2H, m), 1.57-1.36 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.12 (2H, m),

1.17 (6H, s)。

[0653] 步骤 2. N-({1-(2-苄基氧基羰基-2-甲基丙基)哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0654] 在室温下于含 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 (J. Med. Chem. 1999, 42, 2870-2880) (411 毫克, 2.33 毫摩尔) 及三乙胺 (1.00 毫升, 7.17 毫摩尔) 的二氯甲烷 (20.0 毫升) 搅拌混合物中添加氯甲酸 4-硝基苯酯 (470 毫克, 2.33 毫摩尔)。所得混合物在室温下搅拌 2h。于该混合物中添加含 1-(2-苄基氧基羰基-2-甲基丙基)-4-氨基甲基哌啶盐酸盐 {由浓缩 [1-(2-苄基氧基羰基-2-甲基丙基)哌啶-4-基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯 (实施例 1 的步骤 1) (640 毫克, 1.49 毫摩尔) 及含 10% HCl 的 MeOH (20.0 毫升) 的混合物制备} 及三乙胺 (1.00 毫升, 7.17 毫摩尔) 的二氯甲烷 (5.00 毫升) 悬浮液。所得混合物在室温下搅拌 13h 且于混合物中添加 0.5M NaOH 水溶液。混合物以二氯甲烷萃取。萃取液以 0.5M NaOH 水溶液及盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥且真空浓缩。残留物经制备型薄层色谱法 (硅胶, 以二氯甲烷/甲醇 (10 : 1) 洗脱) 纯化, 获得 508 毫克 (63%) 淡黄色油状标题化合物。

[0655] MS (ESI) m/z : 507 ($M+H^+$)。

[0656] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.89 (1H, br t, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.26 (1H, m), 7.43-7.05 (8H, m), 5.10 (2H, s), 4.70 (1H, 七重峰, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.26 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.48 (2H, br s), 2.11 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.56 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.18 (6H, s)。

[0657] 步骤 3. N-({1-(2-氧基羰基-2-甲基丙基)哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0658] 在室温下及氢气中使含 N-({1-(2-苄基氧基羰基-2-甲基丙基)哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺 (实施例 8 的步骤 2) (418 毫克, 0.825 毫摩尔) 及 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (58.0 毫克) 的甲醇 (80 毫升) 混合物搅拌 12h。在硅藻土垫上过滤催化剂, 并且减压蒸发滤液。所得固体以己烷- CH_2Cl_2 再结晶, 获得 285 毫克 (84%) 无色固态标题化合物。

[0659] MS (ESI) m/z : 417 ($M+H^+$)。

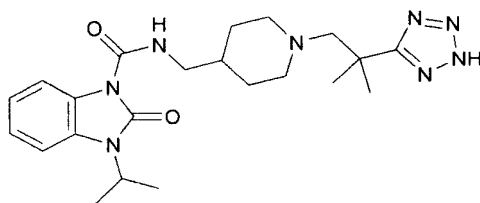
[0660] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (1H, br t, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.12 (1H, m), 4.65 (1H, 七重峰, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.20 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.44 (2H, br s), 2.18 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.47 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.20 (2H, m), 1.04 (6H, s)。未发现相当于羧酸的讯号。

[0661] $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 的计算值 : C, 63.17 ; H, 7.76 ; N, 13.39。实测值 : C, 62.78 ; H, 7.74 ; N, 13.11。

[0662] 实施例 9 :

[0663] N-({1-(2-四唑-2-甲基丙基)哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0664]



[0665] 步骤 1. 2-苄基- α , α -二甲基-2H-四唑-5-乙酸, 乙酯

[0666] 在环境温度下于含 α , α -二甲基四唑-5-乙酸, 乙酯 (J. Med. Chem. 1996, 39, 2354-2366) (6.87 克, 37.3 毫摩尔) 及 K_2CO_3 (12.3 克, 89.0 毫摩尔) 的丙酮 (200 毫升) 搅拌混合物中添加苄基溴 (4.45 毫升, 37.4 毫摩尔)。所得混合物在 50°C 下搅拌 18h 且减压浓缩。所得残留物在硅胶柱上以己烷 / 乙酸乙酯 (10 : 1) 洗脱进行色谱法, 获得 6.14 克 (60%) 无色油状标题化合物。

[0667] MS (ESI) m/z : 275 ($M+H^+$)。

[0668] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.23 (5H, m), 5.73 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.70 (6H, s), 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0669] 步骤 2. 2-苄基- α , α -二甲基-2H-四唑-5-乙醛

[0670] 在 -78°C 下于含 2-苄基- α , α -二甲基-2H-四唑-5-乙酸乙酯乙醛 (实施例 9 的步骤 1) (6.14 克, 22.4 毫摩尔) 的二氯甲烷 (100 毫升) 搅拌混合物中添加 DIBAL (甲苯中 1.0M, 50.0 毫升, 50.0 毫摩尔)。所得混合物在 -78°C 下搅拌 4h。于反应混合物中添加 DIBAL (甲苯中 1.0M, 25.0 毫升, 25.0 毫摩尔), 并且使所得混合物在 -78°C 下搅拌 8h。于该混合物中添加 2M HCl 水溶液 (100 毫升) 及饱和 NH_4Cl 水溶液 (20 毫升)。分离有机层, 以硫酸镁干燥且减压浓缩。所得残留物在硅胶柱上以己烷 / 乙酸乙酯 (10 : 1) 洗脱进行色谱法, 获得 3.45 克 (67%) 无色油状标题化合物。

[0671] MS (ESI) m/z : 231 ($M+H^+$)。

[0672] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.68 (1H, s), 7.45-7.23 (5H, m), 5.74 (2H, s), 1.56 (6H, s)。

[0673] 步骤 3. [{1-(2-(2-苄基四唑)-2-甲基丙基) 哌啶-4-基} 甲基] 氨基甲酸叔丁酯

[0674] 于含 2-苄基- α , α -二甲基-2H-四唑-5-乙醛 (实施例 9 的步骤 2) (1.28 克, 5.56 毫摩尔) 及 (哌啶-4-基甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.40 克, 11.2 毫摩尔) 的四氢呋喃 (300 毫升) 搅拌溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (5.90 克, 27.8 毫摩尔) 及 AcOH (1.67 克, 27.8 毫摩尔)。所得混合物在 60°C 下搅拌 9 小时且减压浓缩。于搅拌的残留油及固体中添加饱和 $NaHCO_3$ 水溶液及二氯甲烷。分离有机层, 以硫酸镁干燥且减压浓缩。所得残留物在硅胶柱上以己烷 / 乙酸乙酯 (1 : 1) 洗脱进行色谱法, 获得 830 毫克 (35%) 无色油状标题化合物。

[0675] MS (ESI) m/z : 429 ($M+H$) $^+$ 。

[0676] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43-7.23 (5H, m), 5.72 (2H, s), 4.50 (1H, brt), 2.91 (2H, m), 2.58 (2H, br s), 2.49 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.68-1.14 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.38 (6H, s), 1.00 (2H, m)。

[0677] 步骤 4. N-({1-(2-(2-苄基四唑)-2-甲基丙基) 哌啶-4-基} 甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0678] 依据实施例 8 步骤 2 中所述程序, 自 1- 异丙基 -1,3- 二氢 -2H- 苯并咪唑 -2- 酮及 [{1-(2-(2- 苄基四唑)-2- 甲基丙基) 哌啶 -4- 基} 甲基] 氨基甲酸叔丁酯 (实施例 9 的步骤 3) 制备标题化合物。

[0679] MS (ESI) m/z : 531 ($M+H^+$)。

[0680] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.86 (1H, br t, $J = 5.7$ Hz), 8.26 (1H, m), 7.43-7.08 (8H, m), 5.72 (2H, s), 4.70 (1H, 七重峰, $J = 7.0$ Hz), 3.21 (2H, m), 2.59 (2H, br s), 2.51 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.65-1.32 (3H, m), 1.56 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.38 (6H, s), 1.10 (2H, m)。

[0681] 步骤 5. N-({1-(2- 甲基 -2- 四唑丙基) 哌啶 -4- 基} 甲基)-3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 甲酰胺

[0682] 依据实施例 8 步骤 3 中所述程序, 自 N-({1-(2-(2- 苄基四唑)-2- 甲基丙基) 哌啶 -4- 基} 甲基)-3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 甲酰胺 (实施例 9 的步骤 4) 制备标题化合物。

[0683] MS (ESI) m/z : 441 ($M+H^+$)。

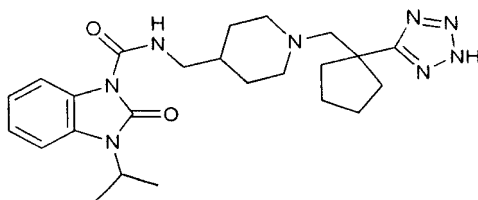
[0684] ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.77 (1H, br t, $J = 5.9$ Hz), 8.04 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.11 (1H, m), 4.63 (1H, 七重峰, $J = 7.0$ Hz), 3.15 (2H, m), 2.54 (2H, br s), 2.43 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.60-1.25 (3H, m), 1.45 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (6H, s), 1.14 (2H, m)。未发现相当于四唑的讯号。

[0685] $C_{22}H_{32}N_8O_4 \cdot 0.95H_2O$ 的计算值 : C, 57.74 ; H, 7.47 ; N, 24.48。实测值 : C, 58.03 ; H, 7.43 ; N, 24.10。

[0686] 实施例 10 :

[0687] N-({1-(2- 环戊基 -2- 四唑乙基) 哌啶 -4- 基} 甲基)-3- 异丙基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -1- 甲酰胺

[0688]



[0689] 步骤 1. α - 环戊基四唑 -5- 乙酸, 乙酯

[0690] 在环境温度下于含 1- 氰基 -1- 环戊烷羧酸乙酯 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 369-374) (6.19 克, 37.0 毫摩尔) 的 1,4- 二噁烷 (100 毫升) 搅拌溶液中添加 nBu_3SnN_3 (12.3 克, 37.0 毫摩尔)。所得混合物回流 15h 且减压浓缩。于所得残留物中添加含 4M HCl 的 1,4- 二噁烷 (50 毫升), 并且减压浓缩。所得油状物以己烷洗涤二次, 获得黄色油状标题化合物的粗产物, 其未进一步纯化用于下一步骤中。

[0691] 步骤 2. 2- 苄基 - α - 环戊基 -2H- 四唑 -5- 乙酸, 乙酯

[0692] 依据实施例 9 的步骤 1 中所述程序, 自 α - 环戊基四唑 -5- 乙酸, 乙酯 (实施例 10 的步骤 1) 制备标题化合物。

[0693] MS (ESI) m/z : 301 ($M+H^+$)。

[0694] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.23 (5H, m), 5.73 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J = 7.1$ Hz),

2.55-2.35 (4H, m), 1.88-1.56 (4H, m), 1.12 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$)。

[0695] 步骤 3. 2-苄基- α -环戊基-2H-四唑-5-乙醛

[0696] 依据实施例 9 的步骤 2 中所述程序, 自 2-苄基- α -环戊基-2H-四唑-5-乙酸, 乙酯 (实施例 10 的步骤 2) 制备标题化合物。

[0697] MS (ESI) m/z : 257 ($M+H^+$)。

[0698] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.71 (1H, s), 7.50-7.30 (5H, m), 5.74 (2H, s), 2.45-2.18 (4H, m), 1.85-1.66 (4H, m)。

[0699] 步骤 4. [{1-(2-(2-苄基四唑)-2-环戊基乙基) 哌啶-4-基} 甲基] 氨基甲酸叔丁酯

[0700] 依据实施例 9 的步骤 3 中所述程序, 自 2-苄基- α -环戊基-2H-四唑-5-乙醛 (实施例 10 的步骤 3) 制备标题化合物。

[0701] MS (ESI) m/z : 455 ($M+H^+$)。

[0702] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43-7.23 (5H, m), 5.72 (2H, s), 4.67 (1H, brt), 2.88 (2H, m), 2.66 (2H, br s), 2.48 (2H, m), 2.24 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.78-1.48 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.37 (2H, m), 1.23 (1H, m), 0.94 (2H, m)。

[0703] 步骤 5. N-({1-(2-苄基四唑)-2-环戊基乙基) 哌啶-4-基} 甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0704] 依据实施例 8 的步骤 2 中所述程序, 自 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮及 [{1-(2-(2-苄基四唑)-2-环戊基乙基) 哌啶-4-基} 甲基] 氨基甲酸叔丁酯 (实施例 10 的步骤 4) 制备标题化合物。

[0705] MS (ESI) m/z : 557 ($M+H^+$)。

[0706] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.85 (1H, br t, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.26 (1H, m), 7.43-7.08 (8H, m), 5.73 (2H, s), 4.70 (1H, 七重峰, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.19 (2H, m), 2.70 (2H, br s), 2.53 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.15-1.35 (11H, m), 1.56 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.07 (2H, m)。

[0707] 步骤 6. N-({1-(2-环戊基-2-四唑乙基) 哌啶-4-基} 甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0708] 依据实施例 8 的步骤 3 中所述程序, 自 N-({1-(2-苄基四唑)-2-环戊基乙基} 哌啶-4-基) 甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺 (实施例 10 的步骤 5) 制备标题化合物。

[0709] MS (ESI) m/z : 467 ($M+H^+$)。

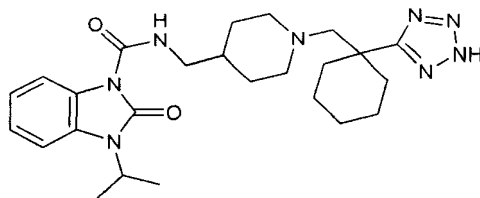
[0710] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (1H, br t, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.04 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.11 (1H, m), 4.64 (1H, 七重峰, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.14 (2H, m), 2.63 (2H, br s), 2.54 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.68-0.96 (9H, m), 1.46 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$)。未发现相当于四唑的讯号。

[0711] $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_4 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O} \cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的计算值: C, 55.83; H, 7.08; N, 21.26。实测值: C, 55.71; H, 7.48; N, 20.86。

[0712] 实施例 11:

[0713] N-({1-(2-环己基-2-四唑乙基) 哌啶-4-基} 甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0714]

[0715] 步骤 1. α -环己基四唑-5-乙酸, 乙酯

[0716] 依据实施例 10 的步骤 1 中所述程序, 自 1-氰基-1-环己烷羧酸, 乙酯 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 369-374) 制备标题化合物。

[0717] 步骤 2. 2-苄基- α -环己基-2H-四唑-5-乙酸, 乙酯[0718] 依据实施例 9 的步骤 1 中所述程序, 自 α -环己基四唑-5-乙酸, 乙酯 (实施例 11 的步骤 1) 制备标题化合物。[0719] MS (ESI) m/z : 315 ($M+H^+$)。[0720] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.23 (5H, m), 5.75 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.36-2.16 (4H, m), 1.70-1.44 (6H, m), 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz)。[0721] 步骤 3. 2-苄基- α -环己基-2H-四唑-5-乙醛[0722] 依据实施例 9 的步骤 2 中所述程序, 自 2-苄基- α -环己基-2H-四唑-5-乙酸, 乙酯 (实施例 11 的步骤 2) 制备标题化合物。[0723] MS (ESI) m/z : 271 ($M+H^+$)。[0724] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.55 (1H, s), 7.45-7.25 (5H, m), 5.75 (2H, s), 2.34-2.16 (2H, m), 2.14-1.94 (2H, m), 1.70-1.32 (6H, m)。

[0725] 步骤 4. [1-(2-(2-苄基四唑)-2-环己基乙基)哌啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[0726] 依据实施例 9 的步骤 3 中所述程序, 自 2-苄基- α -环己基-2H-四唑-5-乙醛 (实施例 11 的步骤 3) 制备标题化合物。[0727] MS (ESI) m/z : 469 ($M+H$) $^+$ 。[0728] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43-7.23 (5H, m), 5.74 (2H, s), 4.55 (1H, brt), 2.87 (2H, m), 2.62-1.05 (17H, m), 2.49 (2H, br s), 1.43 (9H, s), 0.93 (2H, m)。

[0729] 步骤 5. N-({1-(2-(2-苄基四唑)-2-环己基乙基)哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0730] 依据实施例 8 的步骤 2 中所述程序, 自 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮及 [1-(2-(2-苄基四唑)-2-环己基乙基)哌啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (实施例 11 的步骤 4) 制备标题化合物。

[0731] MS (ESI) m/z : 571 ($M+H^+$)。[0732] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.86 (1H, br t, $J = 5.7$ Hz), 8.26 (1H, m), 7.43-7.08 (8H, m), 5.73 (2H, s), 4.70 (1H, 七重峰, $J = 7.0$ Hz), 3.18 (2H, m), 2.51 (2H, br s), 2.45-1.15 (17H, m), 1.56 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.04 (2H, m)。

[0733] 步骤 6. N-({1-(2-环己基-2-四唑乙基)哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0734] 依据实施例 8 的步骤 3 中所述程序, 自 N-({1-(2-(2-苄基四唑)-2-环己基乙基)

哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(实施例11的步骤5)制备标题化合物。

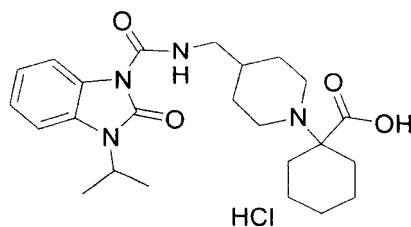
[0735] MS(ESI) m/z :481(M+H)⁺。

[0736] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.76(1H, br t, J = 5.9Hz), 8.04(1H, m), 7.41(1H, m), 7.18(1H, m), 7.12(1H, m), 4.64(1H, 七重峰, J = 7.0Hz), 3.14(2H, m), 2.38(2H, br s), 2.33-2.10(4H, m), 1.98(2H, m), 1.65-0.96(13H, m), 1.46(6H, d, J = 7.0Hz)。未发现相当于四唑的讯号。

[0737] 实施例12:

[0738] 1-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]环己烷羧酸盐盐酸盐

[0739]



[0740] 步骤1. 1-(4-氧代哌啶-1-基)环己烷羧酸叔丁酯

[0741] 用类似于实施例1步骤3中所示的方法,使用1-氨基环己烷羧酸叔丁酯(Kenner等人, J. Chem. Soc., 1965, 6239, 6243)制备标题化合物。

[0742] MS(ESI) m/z :282(M+H)⁺。

[0743] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :2.92(4H, t, J = 5.9Hz), 2.41(4H, t, J = 6.0Hz), 2.01-1.89(2H, m), 1.76-1.62(4H, m), 1.45(9H, s), 1.53-1.33(4H, m)。

[0744] 步骤2. 1-(4-氰基哌啶-1-基)环己烷羧酸叔丁酯

[0745] 用类似于实施例1步骤4中所示的方法,使用1-(4-氧代哌啶-1-基)环己烷羧酸叔丁酯制备标题化合物。

[0746] MS(ESI) m/z :293(M+H)⁺。

[0747] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :2.94-2.85(2H, m), 2.67-2.56(1H, m), 2.55-2.42(2H, m), 1.96-1.72(6H, m), 1.70-1.23(8H, m), 1.48(9H, s)。

[0748] 步骤3. 1-[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]环己烷羧酸叔丁酯

[0749] 用类似于实施例1步骤5中所示的方法,使用1-(4-氰基哌啶-1-基)环己烷羧酸叔丁酯制备标题化合物。

[0750] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :3.07-3.18(2H, m), 2.55(2H, d, J = 6.4Hz), 2.15-1.94(4H, m), 1.47(9H, s), 1.76-1.19(13H, m), 1.19-1.03(2H, m)。

[0751] MS(ESI) m/z :297(M+H)⁺。

[0752] 步骤4. 1-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]环己烷羧酸叔丁酯

[0753] 用类似于实施例1步骤6中所示的方法,使用1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮及1-(4-氰基哌啶-1-基)环己烷羧酸叔丁酯制备标题化合物。

[0754] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :8.97-8.86(1H, m), 8.29-8.24(1H, m), 7.21-7.11(3H, m), 4.78-4.64(1H, m), 3.29(2H, t, J = 6.2Hz), 3.19-3.09(2H, m), 2.16-2.05(2H, m),

2.04-1.93 (2H, m), 1.83-1.73 (2H, m), 1.56 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.70-1.39 (2H, m), 1.38-1.16 (7H, m)。

[0755] MS (ESI) m/z : 499 ($M+H^+$)。

[0756] 步骤 5. 1-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]环己烷羧酸盐

[0757] 在室温下于含 1-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]环己烷羧酸叔丁酯 (400 毫克, 0.802 毫摩尔) 的二氯甲烷 (5 毫升) 搅拌溶液中添加三氟乙酸 (5 毫升, 65.2 毫摩尔)。12h 后, 减压除去挥发性成分。于残留物中添加含 4N HCl 的二噁烷 (5.0 毫升), 并且搅拌 10 分钟。接着, 减压除去挥发物。残留物在二乙醚/乙醇中沉淀, 获得 370 毫克无色粉末状标题化合物。

[0758] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.94-8.82 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.27-7.10 (2H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 3.71-3.19 (7H, m), 2.98-2.81 (2H, m), 2.38-2.26 (2H, m), 1.98-1.53 (10H, m), 1.49 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.38-1.03 (2H, m)。

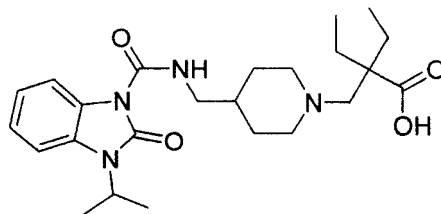
[0759] MS (ESI) m/z : 443 ($M+H^+$)。

[0760] $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C, 55.97; H, 7.63; N, 10.88。实测值 C, 55.61; H, 7.51; N, 10.48。

[0761] 实施例 13:

[0762] 2-乙基-2-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}丁酸

[0763]



[0764] 步骤 1. 2-[(4-{{[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基}哌啶-1-基}甲基)-2-乙基丁酸甲酯

[0765] 用类似于实施例 7 的步骤 1 中所示的方法, 使用 2-乙基-2-甲酰基丁酸甲酯 (Okano, K.; Morimoto, T.; Sekiya, M. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1985, 3, 119) 制备标题化合物。

[0766] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.62-4.48 (1H, br), 3.65 (3H, s), 3.01-2.93 (2H, m), 2.73-2.65 (2H, m), 2.46 (2H, s), 2.13-2.02 (2H, m), 1.73-1.50 (6H, m), 1.44 (9H, s), 1.28-1.10 (3H, m), 0.76 (6H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)。

[0767] MS (ESI) m/z : 357 ($M+H^+$)。

[0768] 步骤 2. 2-乙基-2-{{[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]甲基}丁酸甲酯

[0769] 依据实施例 8 的步骤 2 中所述程序, 自 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮及 2-[(4-{{[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基}哌啶-1-基}甲基)-2-乙基丁酸甲酯 (实施例 13 的步骤 1) 制备标题化合物。

[0770] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.92-8.86 (1H, m), 8.28-8.23 (1H, m), 7.20-7.12 (3H, m), 4.77-4.61 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.75-2.66 (2H, m), 2.47 (2H, s), 2.16-2.05 (2H, m), 1.72-1.49 (10H, m), 1.38-1.21 (5H, m), 0.76 (6H, d, $J = 7.5\text{Hz}$)。

[0771] MS (ESI) m/z : 459 ($M+H^+$)。

[0772] 步骤 3. 2-乙基-2-[[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]丁酸

[0773] 依据实施例 3 的步骤 5 中所述程序, 自 2-乙基-2-[[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]甲基]丁酸甲酯 (实施例 13 的步骤 3) 制备标题化合物。

[0774] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.03-8.94 (1H, m), 8.27-8.21 (1H, m), 7.20-7.12 (3H, m), 4.76-4.63 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.16-3.05 (2H, m), 2.60 (2H, s), 2.55-2.38 (2H, m), 1.94-1.38 (2H, m), 1.80-1.38 (15H, m), 0.88 (6H, d, $J = 7.5\text{Hz}$)。

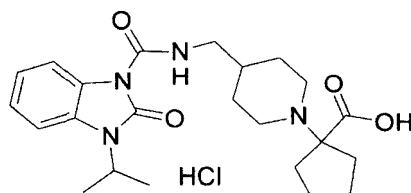
[0775] MS (ESI) m/z : 445 ($M+H^+$)。

[0776] $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 的计算值 : 59.48 ;H, 7.78 ;N, 11.56。实测值 : C, 59.38 ;H, 7.74 ;N, 11.29。

[0777] 实施例 14 :

[0778] 1-[4-([[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基]甲基)哌啶-1-基]环戊烷羧酸盐盐酸盐

[0779]



[0780] 步骤 1. 1-(4-氧代哌啶-1-基)环戊烷羧酸叔丁酯

[0781] 用类似于实施例 1 步骤 3 中所示的方法, 使用 1-氨基环戊烷羧酸叔丁酯 (WO 9105796) 制备标题化合物。

[0782] MS (ESI) m/z : 268 ($M+H^+$)。

[0783] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.93 (4H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.41 (4H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.39-2.26 (2H, m), 1.85-1.54 (8H, m), 1.46 (9H, s)。

[0784] 步骤 2. 1-(4-氰基哌啶-1-基)环戊烷羧酸叔丁酯

[0785] 用类似于实施例 1 步骤 4 中所示的方法, 使用 1-(4-氧代哌啶-1-基)环戊烷羧酸叔丁酯制备标题化合物。

[0786] MS (ESI) m/z : 279 ($M+H^+$)。

[0787] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.94-2.82 (2H, m), 2.67-2.49 (3H, m), 2.33-2.21 (2H, m), 1.96-1.72 (5H, m), 1.70-1.40 (6H, m), 1.48 (9H, s)。

[0788] 步骤 3. 1-[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]环戊烷羧酸叔丁酯

[0789] 用类似于实施例 1 步骤 5 中所示的方法, 使用 1-(4-氰基哌啶-1-基)环戊烷羧酸叔丁酯制备标题化合物。

[0790] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.07-2.95 (2H, m), 2.60-2.52 (2H, m), 2.41-1.19 (4H, m),

1.76-1.62 (4H, m), 1.61-1.40 (12H, m), 1.19-1.03 (2 H, m)。

[0791] MS (ESI) m/z : 283 ($M+H^+$)。

[0792] 步骤 4. 1-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]环戊烷羧酸叔丁酯

[0793] 用类似于实施例 1 步骤 6 中所示的方法, 使用 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮及 1-[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]环戊烷羧酸叔丁酯制备标题化合物。

[0794] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.96-8.84 (1H, m), 8.29-8.22 (1H, m), 7.21-7.11 (3H, m), 4.77-4.56 (1H, m), 3.29 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.07-2.94 (2H, m), 2.37-2.17 (4H, m), 1.82-1.63 (6H, m), 1.56 (6H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.61-1.49 (2H, m), 1.38-1.16 (3H, m)。

[0795] MS (ESI) m/z : 485 ($M+H^+$)。

[0796] 步骤 5. 1-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]环戊烷羧酸盐盐酸盐

[0797] 用类似于实施例 12 的步骤 5 中所示方法, 使用 1-[4-({[(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基]氨基}甲基)哌啶-1-基]环戊烷羧酸叔丁酯制备标题化合物。

[0798] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.91-8.82 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.26-7.09 (2H, m), 4.74-4.56 (1H, m), 3.60-3.00 (6H, m), 2.26-2.10 (4H, m), 1.96-1.57 (9H, m), 1.49 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$)。

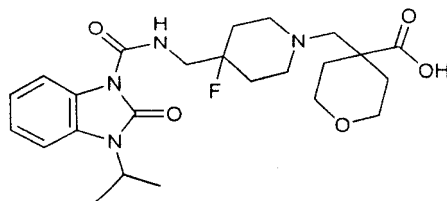
[0799] MS (ESI) m/z : 429 ($M+H^+$)。

[0800] $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$ 的计算值: C, 59.41; H, 7.15; N, 12.05。实测值: C, 59.14; H, 7.22; N, 11.82。

[0801] 实施例 15:

[0802] N-({1-[4-氧基羰基四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0803]



[0804] 步骤 1. 四氢吡喃-4-基-羧酸苄酯

[0805] 使含四氢吡喃-4-基-羧酸 (910 毫克, 6.99 毫摩尔) 及 SOCl_2 (5.0 毫升) 的混合物在 60°C 下搅拌 1h, 并且真空浓缩。在环境温度下于残留物中添加苄基醇 (1.52 克, 14.1 毫摩尔) 及四氢呋喃 (5.0 毫升)。使所得混合物在环境温度下搅拌 13h, 并且真空浓缩。残留物经制备性薄层色谱法 (硅胶, 以己烷/乙酸乙酯 (2:1) 洗脱) 纯化, 获得 1.08 克 (70%) 淡黄色油状标题化合物。

[0806] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45-7.25 (5H, m), 5.13 (2H, s), 3.95 (2H, m), 3.42 (2H, m), 2.59 (1H, m), 1.94-1.68 (4H, m)。

[0807] 步骤 2. 4-碘甲基四氢吡喃-4-基-羧酸苄酯

[0808] 依据实施例 3 的步骤 1 中所述程序,自四氢吡喃-4-基-羧酸苄酯(实施例 15 的步骤 1)制备标题化合物。

[0809] ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.45–7.25 (5H, m), 5.19 (2H, s), 3.80 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.31 (2H, s), 2.18 (2H, m), 1.56 (2H, m)。

[0810] 步骤 3. N-苯甲酰基-4-叔丁氧基羰基氨基甲基-4-氟哌啶

[0811] 使含 N-苯甲酰基-4-氨基甲基-4-氟哌啶(J. Med. Chem. 1999, 42, 1648–1660) (3.54 克, 15.0 毫摩尔)及二碳酸二叔丁酯(4.91 克, 22.5 毫摩尔)的甲醇(80 毫升)混合物在室温下搅拌 15h, 并且真空浓缩。所得残留物在硅胶柱上以己烷/乙酸乙酯(1 : 1)洗脱进行色谱法, 获得 4.52 克(89%)无色油状标题化合物。

[0812] MS(ESI) m/z : 337 (M+H) $^+$ 。

[0813] ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.55–7.25 (5H, m), 5.16 (1H, br t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.51 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.55–3.00 (4H, m), 2.10–1.25 (4H, m), 1.43 (9H, s)。

[0814] 步骤 4. 4-叔丁氧基羰基氨基甲基-4-氟哌啶

[0815] 使含 N-苯甲酰基-4-叔丁氧基羰基氨基甲基-4-氟哌啶(实施例 15 的步骤 3) (4.42 克, 13.1 毫摩尔)、NaOH(2.62 克, 65.5 毫摩尔)、 H_2O (9.00 毫升)及乙醇(90.0 毫升)的混合物回流 15h, 并且真空浓缩。向所得残留物中添加水及氯仿。分离有机层, 以硫酸镁干燥且减压浓缩。所得固体以己烷- CH_2Cl_2 再结晶, 获得 1.77 克(58%)无色固态标题化合物。

[0816] MS(ESI) m/z : 233 (M+H) $^+$ 。

[0817] ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.93 (1H, m), 3.30 (2H, dd, $J = 21.5, 6.3\text{Hz}$), 2.91 (4H, m), 1.88–1.34 (4H, m), 1.45 (9H, s), 未发现相当于氨基的讯号。

[0818] 步骤 5. ({1-[(4-苄氧基羰基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基]-4-氟哌啶-4-基} 甲基) 氨基甲酸叔丁酯

[0819] 依据实施例 3 的步骤 2 中所述程序, 自 4-叔丁氧基羰基氨基甲基-4-氟哌啶(实施例 15 的步骤 4) 及 4-碘甲基四氢吡喃-4-基-羧酸苄酯(实施例 15 的步骤 2) 制备标题化合物。

[0820] MS(ESI) m/z : 465 (M+H) $^+$ 。

[0821] ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.45–7.25 (5H, m), 5.16 (2H, s), 4.78 (1H, br t), 3.80 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.23 (2H, dd, $J = 21.9, 6.3\text{Hz}$), 2.64–2.32 (4H, m), 2.52 (2H, s), 2.08 (2H, m), 1.90–1.35 (6H, m), 1.45 (9H, s)。

[0822] 步骤 6. N-({1-[(4-苄氧基羰基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基]-4-氟哌啶-4-基} 甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0823] 依据实施例 1 的步骤 6 中所述程序, 自 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮及 ({1-[(4-苄氧基羰基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基]-4-氟哌啶-4-基} 甲基) 氨基甲酸叔丁酯(实施例 15 的步骤 5) 制备标题化合物。

[0824] MS(ESI) m/z : 567 (M+H) $^+$ 。

[0825] ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.08 (1H, br t, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.25 (1H, m), 7.46–7.06 (8H, m), 5.16 (2H, s), 4.71 (1H, 七重峰, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.80 (2H, m), 3.54 (2H, dd, $J = 20.9, 6.0\text{Hz}$),

3.46 (2H, m), 2.65-2.36 (4H, m), 2.53 (2H, br s), 2.08 (2H, m), 1.88-1.44 (6H, m), 1.56 (6H, d, $J = 7.0$ Hz)。

[0826] 步骤 7. N-({1-[(4-氧基羰基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

[0827] 依据实施例 1 的步骤 3 中所述程序, 自 N-({1-[(4-苄基氧基羰基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]-4-氟哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺 (实施例 15 的步骤 6) 制备标题化合物。

[0828] MS (ESI) m/z : 477 (M+H)⁺。

[0829] ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.93 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.02 (1H, m), 6.93 (1H, m), 4.49 (1H, 七重峰, $J = 7.0$ Hz), 3.65-3.36 (6H, m), 3.15-2.82 (4H, m), 2.80 (2H, br s), 1.98-1.70 (6H, m), 1.35 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.34 (2H, m)。未发现相当于酰胺及羧酸的讯号。

[0830] 所有出版物, 包括 (但不限于) 本申请中所引用的颁发专利、专利申请及期刊论文各以其全文并入本文供参考。

[0831] 虽然上文已参考公开的实施方案描述了本发明, 但本领域的技术人员可轻易了解详细的特定实验仅是本发明的举例说明。应了解, 可以在不偏离本发明的精神下进行各种改进。因此, 仅用下面的权利要求限定本发明。