[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07D471/04
C07D487/04
A61K 31/435

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95195385.0

[45]授权公告日 1999 年 11 月 24 日

[11]授权公告号 CN 1046726C

[22]申请日 95.7.26 [24]颁证日 99.8.21
[21]申请号 95195385.0
[30]优先权
[32]94.7.28 [33]CH [31]2391/94-9
[86]国际申请 PCT/EP95/02954 95.7.26
[87]国际公布 WO96/03405 德 96.2.8
[85]进入国家阶段日期 97.3.28
[73]专利权人 比克·古尔顿·劳姆贝尔格化学公司
地址 联邦德国康斯坦茨
[72]发明人 W·-A·西蒙 R·里德尔 S·波斯迪斯
H·-P·克利 G·格兰德勒 G·雷纳
J·森恩-比尔芬格 U·蒂博
[56]参考文献
EP268989 1988. 6.11 C07D471/04
EP308917 1989. 3.29 C07D471/04
审查员 吴顺华

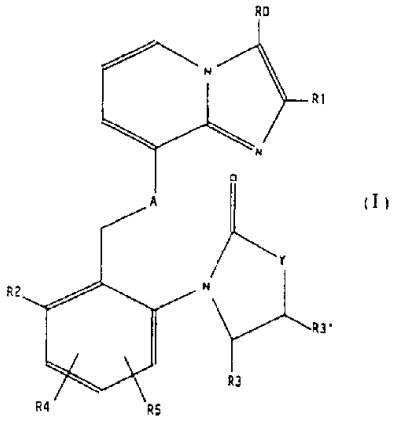
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 罗 宏 王景朝

权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 咪唑并吡啶-吡咯烷酮,其制法和药用

[57]摘要

本发明涉及式Ⅰ的化合物及其在治疗胃肠疾病中的应用,其中各取代基和符号 的意义如说明书中所述。

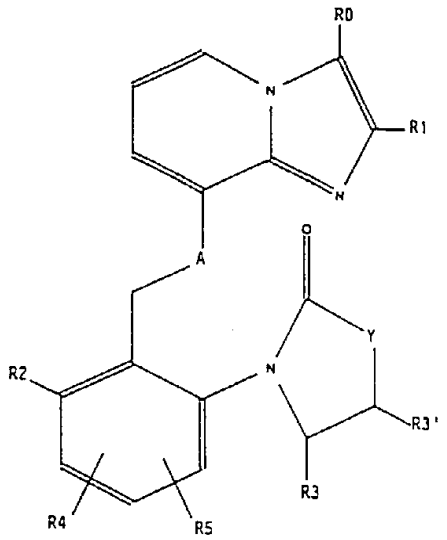


(Ⅰ)

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1. 式 I 的化合物或其盐，



(I)

其中:

R0 是 1－4C－烷基、羟甲基或卤素，

R1 是 1－4C－烷基，

R2 是 1－4C－烷基，

R3 是氢或 1－4C－烷基，

R3′ 是氢、1－4C－烷基或带有一个选自卤素、1－4C－烷氧基和 1－4C－烷氧基－1－4C－烷氧基的取代基的取代的 1－4C－烷基，

R4 是氢，

R5 是氢，

A 是 O 或 NH，和

Y 是 O 或 CH_2。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物或其盐，其中

R0 是甲基、羟甲基或氯，

R1 是甲基，

R2 是 1－4C－烷基，

R3 是氢或 1－4C－烷基，

R3′ 是氢、1－4C－烷基或者是带有一个选自 1－4C－烷氧基和 1－4C－烷氧基－1－4C－烷氧基的取代基的取代的 1－4C－烷基，

R4 是氢，

R5 是氢，

A 是O或NH，和

Y 是O或CH_2。

3. 权利要求1的式I化合物或其盐，其中

R0 是甲基、羟甲基或氯，

R1 是甲基，

R2 是1－4C－烷基，

R3 是氢或1－4C－烷基，

R3′ 是氢、1－4C－烷基、1－4C－烷氧基－1－4C－烷基或1－4C－烷氧基－1－4C－烷氧基－1－4C－烷基，

R4 是氢，

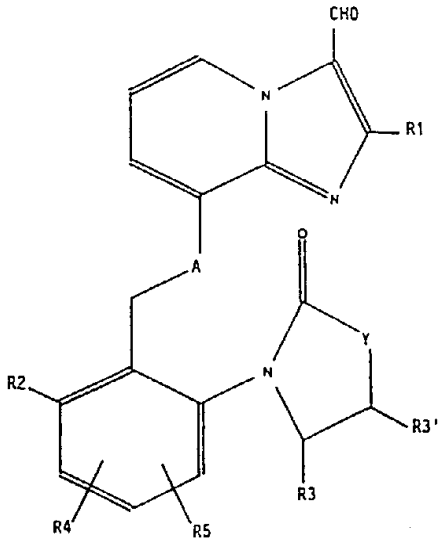
R5 是氢，

A 是O或NH，和

Y 是O 或CH_2。

4. 权利要求1的式I化合物和其盐的制备方法，其特征在于，

a） 为了制备其中R0是羟甲基的式I化合物，使式II的化合物还原，其中R1、R2、 R3、R3′、R4、R5、A和Y具有在权利要求1中所说明的意义，

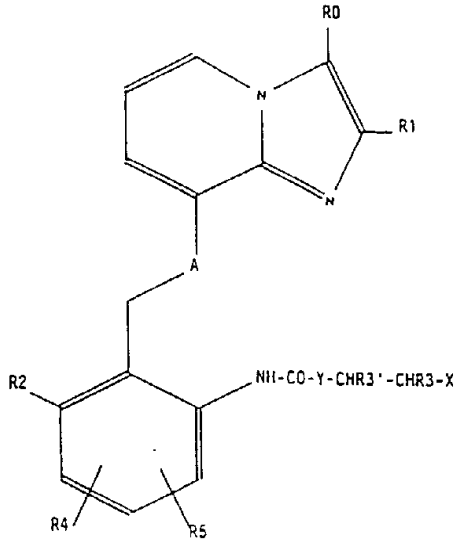


(II)

或者

b） 使式III的化合物在HX－解离的情况下环化，其中R0、R1、R2、 R3、R3′、R4、R5、A和Y具有在权利要求1

中所说明的意义，并且X代表一个适当的离去基团，



(III)

和

任选紧接着将所得到的化合物 I 转化为它们的盐，或者任选紧接着从所得到的盐中释放出化合物 I。

5. 含有权利要求 1 的化合物和/或其可药用盐与通用的制药助剂和/或赋形剂的药物。

6. 权利要求 1 的化合物和它们的可药用盐的应用，用于制备预防和治疗胃肠疾病的药物。

说　明　书

咪唑并吡啶－吡咯烷酮、其制法和药用

本发明的应用范围

本发明涉及新的咪唑并吡啶－吡咯烷酮，它在制药工业作为生物活性物质应用于药物的制备。

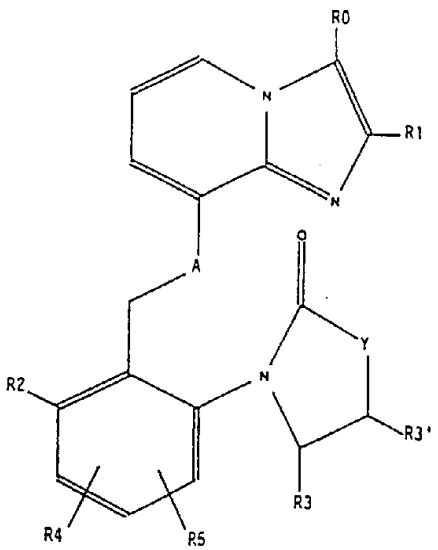
已知的技术背景

在欧洲专利申请 EP－A－0 033 094 中描述了咪唑并〔1,2－a〕吡啶，它们是在 8－位带一个芳基取代基，优选的是一个苯基－、噻吩基－、吡啶基－或者是一个被氯、氟、甲基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基或氰基取代的苯基残基，作为特别感兴趣的芳基残基在 EP－A－0 033 094 中列举的是残基苯基、O－或 P－氟苯基、P－氯苯基和 2,4,6－三甲基苯基，其中残基苯基、O－或 P－氟苯基和 2,4,6－三甲基苯基是特别优选的。在欧洲专利申请 EP－A－0 204 285、EP－A－0 228 006、EP－A－0 268 989 和 EP－A－0 308 917 中，描述了咪唑并〔1,2－a〕吡啶，它们是在 3－位带一个不饱和的脂肪族残基，特别是一个（被取代的）炔基残基。在欧洲专利申请 EP－A－0 266 890 中描述了咪唑并〔1,2－a〕吡啶，它们是在 8－位被一个链烯基－，烷基－或环烷基烷基残基取代。

本发明的说明

最近发现，下面详细描述的、特别是以 8－位的取代而区别于先有技术的化合物，具有惊人的和特别有利的特性。

本发明的目的是式 I 化合物和它们的盐，其中：



(I)

R0 是 1－4C－烷基、羟甲基、卤素或硫氰酸根，

R1 是 1－4C－烷基，

R2 是氢、1－4C－烷基、1－4C－烷氧基、卤素或三氟甲基，

R3 是氢或 1－4C－烷基，

R3′ 是氢、1－4C－烷基或具有一或两个相同或不同的、选自卤素、1－4C 烷氧基和 1－4C 烷氧基－1－4C 烷氧基的取代基的取代的 1－4C 烷基，

R4 是氢、1－4C－烷基、1－4C－烷氧基、卤素或三氟甲基，

R5 是氢、1－4C－烷基、1－4C－烷氧基或卤素，

A 是 O 或 NH，和

Y 是 O 或 CH_2。

1－4C－烷基是直链的或支链的、具有 1 至 4 个碳原子的烷基残基。举例来说是丁基－、异丁基－、仲丁基－、叔丁基－、丙基－、异丙基－、乙基－和特别是甲基残基。

卤素按本发明的意思是溴、氟和特别是氯。

1－4C－烷氧基代表一个氧原子，它结合着一个前面提到的 1－4C－烷残基。举例来说是甲氧基－和乙氧基残基。

1－4C－烷氧基－1－4C－烷氧基代表一个前面提到的 1－4C－烷氧基残基，它被一个另外的 1－4C－烷氧基所取代。例如甲氧基乙氧基残基。

作为盐，对于式 I 化合物，优选的是所有的酸加成盐均在考虑之列。特别提到的是在盖伦氏制药学上通常应用的无机酸和有机酸的药理学上可耐受的盐。例如在以工业规模制备本发明的化合物时，作为过程产物可能首先生成药理学上不可耐受的盐，它们可通过专家已知的方法转化为药理学上适合的盐。适合作为这种盐的是溶于水的和不溶于水的酸加成盐，其中的酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、醋酸、柠檬酸、D－葡糖酸、苯甲酸、2－（4－羟基苯甲酰基）－苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、草酸、酒石酸、亚甲双羟萘酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或 3－羟基－2－萘甲酸，期间在制备盐时，酸以等摩尔比或以非等摩尔比的量加入---取决于它是一元还是多元酸，并取决于希望得到哪种盐。

强调指出的化合物是这样的式 I 化合物和它们的盐，其中

R0 是 1－4C－烷基、羟甲基或卤素，

R1 是 1－4C－烷基，

R2 是 1－4C－烷基或卤素，

R3 是氢或 1－4C－烷基，

R3′ 是氢、1－4C－烷基或被选自卤素、1－4C 烷氧基和 1－4C 烷氧基－1－4C 烷氧基的取代基取代的 1－4C 烷基，

R4 是氢，

R5 是氢，

A 是 O 或 NH，和

Y 是 O 或 CH_2。

特别强调指出的化合物是这样的式 I 化合物和它们的盐，其中

R0 是甲基、羟甲基、氯或氟，

R1 是甲基，

R2 是 1－4C－烷基，

R3 是氢或 1－4C－烷基，

R3′ 是氢、1－4C－烷基或者是被选自 1－4C 烷氧基和 1－4C 烷氧基－1－4C 烷氧基的取代基取代的 1－4C 烷基，

R4 是氢，

R5 是氢，

A 是 O 或 NH，和

Y 是 O 或 CH_2。

优选的化合物是这样的式 I 化合物和它们的盐，其中，

R0 是甲基、羟甲基或氯，

R1 是甲基，

R2 是 1－4C－烷基，

R3 是氢或 1－4C－烷基，

R3′ 是氢、1－4C－烷基、1－4C－烷氧基－1－4C－烷基或 1－4C－烷氧基－1－4C－烷氧基－1－4C－烷基，

R4 是氢，

R5 是氢，

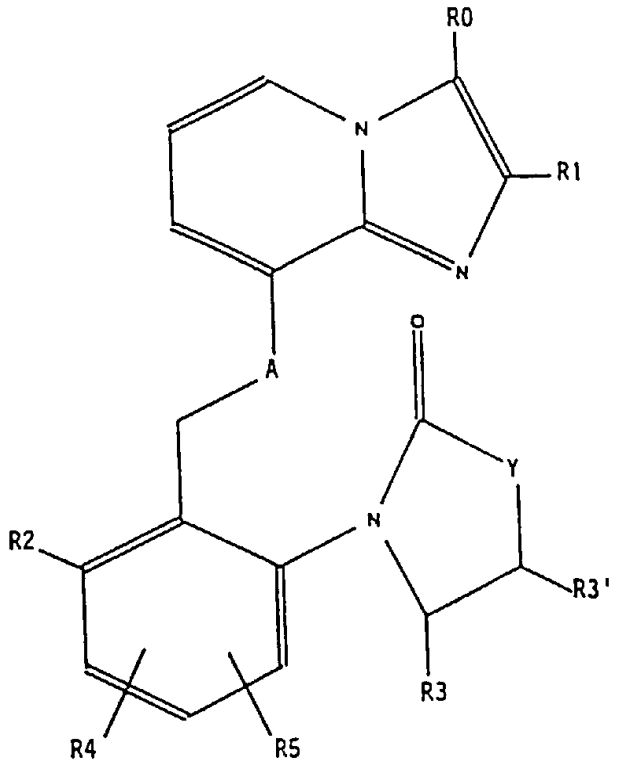
A 是 O 或 NH，和

Y 是 O 或 CH_2。

示例的本发明的化合物列在下面的表 1 中:

表 1

式 I 的化合物和在表 1 中列举的化合物的盐，其中 R1 = CH_3、R4 = H、R5 = H，其他取代基 - 和符号的含义如下:



(I)

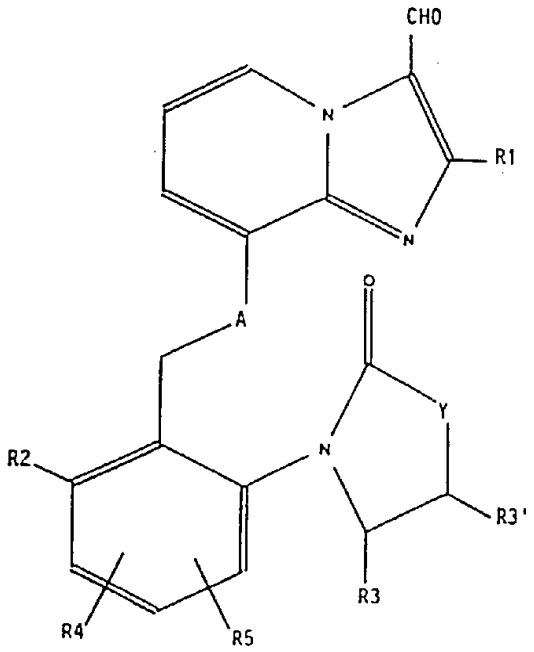
R0	R2	R3	R3'	A	Y
F	CH_3	H	H	NH	O
F	CH_3	H	H	NH	CH_2
F	CH_3	H	H	O	O
F	CH_3	H	H	O	CH_2
Cl	CH_3	H	H	O	O
Cl	CH_3	H	H	NH	CH_2
Cl	CH_3	H	H	O	CH_2
CH_3	Cl	H	H	NH	O
CH_2OH	Cl	H	H	NH	O
CH_3	Cl	H	H	O	O
CH_3	Cl	H	H	NH	CH_2
Cl	Cl	H	H	NH	CH_2
CH_2OH	CH_3	H	H	NH	CH_2
CH_3	CH_3	H	$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$	NH	O
CH_3	Cl	H	CH_2OCH_3	NH	O

式 I 化合物在键合取代基 R3 或 R3'的位置总是有一个手性中心。因

此，在手性化合物的情况下，本发明不仅包括纯的对映体和非对映体，而且也包括它们每一混合比例的混合物，包括外消旋物。

本发明的另外目的是制备式I化合物和它们的盐的方法。本方法的特征在于，

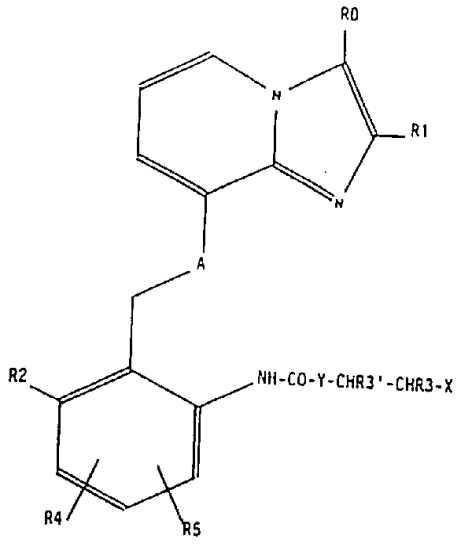
a） 为了制备其中R0为羟甲基的式I化合物，将式II的化合物还原，其中R1、R2、 R3、R3′、R4、R5、A和Y具有上面说明的意义，



(II)

或者

b） 将式III的化合物在HX－解离(Abspaltung)的情况下环化，其中R0、R1、R2、 R3、R3′、R4、R5、A和Y具有上面说明的意义，并且X为适当的离去基团，和



(III)

任选紧接着将所得到的化合物I转化为它们的盐，或者任选紧接着由

所得到的化合物 I 的盐中释放出化合物 I。

化合物 II 的还原用一种对于专家来说常用的方式进行，它是在惰性溶剂中，例如在低级脂肪醇中，例如应用合适的氢化物，如举例来说氢硼化钠，在所希望的情况下加入水来完成。

化合物 III 的环化作用是应用一种对于专家熟悉的方式来完成，例如像在下面所描述的，在惰性溶剂中和在酸结合剂（质子受体）存在的情况下进行。作为质子受体举例来说是碱金属氢氧化物，如氢氧化钠或氢氧化钾，或金属氢化物，如氢化钠。适合的离去基团是例如一个卤原子（优选的是氯或溴）或者是甲磺酰氧基。

那些反应条件对于反应的进行分别是必需的，这对于专家来说基于他们的专业知识是熟悉的。

本发明的物质的离析和提纯用已知的方法进行，例如，将溶剂在真空中蒸除并将得到的残留物用一种适合的溶剂重结晶，或者用通用的提纯方法，例如在适合的载体物质上用柱色层分析来处理。

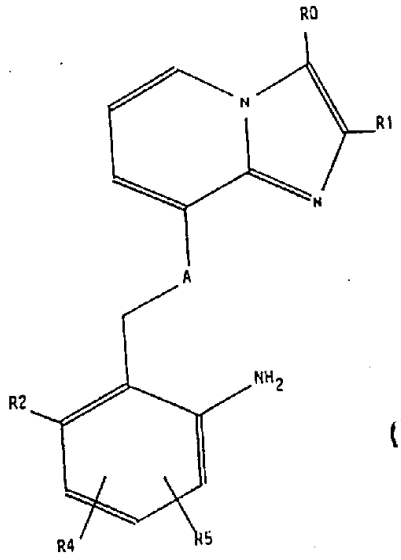
酸加成盐通过将游离碱溶解在一种含有所需的酸的、适合的溶剂中而得到，或者是紧接着将所需的酸加入到溶剂中，溶剂例如水、氯代烃，如二氯甲烷或氯仿，低级脂肪醇（乙醇、异丙醇），酮，如丙酮，或者醚，如 THF 或二异丙基醚。

盐通过过滤、再沉淀、用加成盐的非溶剂沉淀或者通过蒸发溶剂而获得。得到的盐可以通过碱化转化为游离碱，例如用氨水溶液转化，而游离碱也可以再转化为酸加成盐。用这种方法可以使不可药用酸加成盐转化为可药用酸加成盐。

起始化合物 II 通过化合物 III 的环化作用得到，其中 R0 是 CHO。

化合物 III 例如通过使化合物 IV 与化合物 Hal－CO－Y－CHR3′－CHR3－X 反应得到，其中在式 IV 中，R0、R1、R2、 R4、R5 和 A 具有上面所说明的意义，而在后一化合物中，R3、R3′、Y 和 X 具有上面所说明的意义，Hal 指卤原子（优选的是氯或溴）。

98.07.01



(IV)

起始化合物 IV 因 EP－A－0 268 989 和 EP－A－0 308 917 而为大家所知，而且它们可以用例如在那里所说明的类似的方法来制备。例如起始化合物 IV 可以用已知的方法，由相应的硝基化合物通过还原作用、或者是通过水解适合的 N－酰基衍生物来制备。

下面的实施例用于详细说明本发明化合物的制备。这些实施例特别也用于示范性说明式 I 化合物的制备以及所选出的起始化合物的制备。同样，没有明确说明其制备的其它的式 I 化合物以及其它的起始化合物可以用类似的方法、或者是用对于专家来说熟悉的方法应用常规的方法来制备。缩写 RT 代表室温，h 代表小时，min 代表分，Schmp 代表熔点，Kp 代表沸点、Zers 代表分解。

实施例

终产物

1.3－〔2－（2,3－二甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨基甲基）－3－甲基－苯基〕噁唑烷－2－酮

a）8－〔2－（2－氯乙氧羰基氨基）－6－甲基－苄氨基〕－2,3－二甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶

向在无水二氯甲烷（600ml）中的 8－（2－氨基－6－甲基－苄氨基）2,3－二甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶（19.65g，70mmol）的溶液中，在室温下，在大约 30 分钟的时间内滴入溶于二氯甲烷（40ml）的氯甲酸－2－氯乙酯（12.4g，81mmol）。然后在室温下搅拌 16 小时并紧接着用

碳酸氢钠溶液（4×200ml）提取。水相用二氯甲烷（200ml）提取，然后将结合的有机提取物用水（2×200ml）洗涤，用硫酸镁干燥、浓缩。剩留的粗产品（33.9g）直接用于例 1b 中的进一步反应。

b）3－〔2－（2,3－二甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基－苯基〕－噁唑烷－2－酮

向在无水乙醇（800ml）中的例 1a 的粗产品（33.8g）的溶液中，在用力搅拌下在大约 30 分钟的时间内一部分一部分的加入氢化钠（3.15g，80%，在石蜡中），然后在室温下再搅拌 30 分钟，紧接着一部分一部分地加入水（200ml），在旋转蒸发器中蒸去乙醇，吸取沉淀物，用水洗涤，在真空中干燥。粗产品在硅胶（洗脱剂：甲苯/二噁烷＝4：1）通过色层分析提纯，具有 R_f（比移值）＝0.15 的馏份浓缩后用乙酸乙酯/二异丙醚结晶，分离出标题化合物（13.6g，63%），为米色固体，熔点 139－140℃。

c）通过使溶解在丙酮中的标题化合物与甲磺酸反应，得到标题化合物的甲磺酸盐，熔点 232－235℃。

2. 3－〔2－（3－氯－2－甲基咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基－苯基〕－噁唑烷－2－酮

a）8－〔2－（2－氯乙氧基羰基氨基）－6－甲基－苄氨基〕－3－氯－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶

按照在例 1a 中所说明的方法，由 8－（2－氨基－6－甲基－苄氨基）－3－氯－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶（0.27g）和氯甲酸－2－氯乙酯（0.18g），在二氯甲烷（30ml）中得到标题化合物，为棕色的油，该产物直接用于例 2b 的进一步反应。

b）3－〔2－（3－氯－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基－苯基〕－噁唑烷－2－酮

按照在例 1b 中所说明的工作方法，由在无水的乙醇（20ml）中的粗产品 2a（0.37g）和氢化钠（0.45g，80%，在石蜡中），用乙酸乙酯/石油醚结晶后，得到标题化合物（70mg，21%），为米色固体，熔点 137－139℃。

3. 3－〔2－（3－羟甲基－2－甲基〕－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基－苯基〕－噁唑烷－2－酮

a）8－〔2－（2－氯乙氧基羰基氨基）－6－甲基－苄氨基〕－3－

甲酰基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶

按照在例 1a 中所说明的工作方法，由 8－（2－氨基－6－甲基－苄氨基）－3－甲酰基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶（2.03g）和氯甲酸－2－氯乙酯（1.01g）在二氯甲烷（120ml）中，得到标题化合物，为棕色的油，该产物直接用于例 3b 的进一步反应。

b）3－〔2－（3－甲酰基－2－甲基咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基－苯基〕－噁唑烷－2－酮

按照在例 1b 中所说明的工作方法，由粗产品 3a（0.12g）和氢化钠（0.01g，80%，在石蜡中）在无水乙醇（10ml）中，用乙酸乙酯/二异丙醚结晶后，得出标题化合物（80mg，73%），为米色固体，熔点 196－197℃。

c）3－〔2－（3－羟甲基－2－甲基咪唑并〔1,2－a〕吡啶－2－基氨甲基）－3－甲基苯基〕－噁唑烷－2－酮

3－〔2－（3－甲酰基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基苯基〕－噁唑烷－2－酮（0.18g，0.49mmol）和硼氢化钠（19mg，0.5mmol）在无水的乙醇（20ml）中的溶液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入水，（75ml），在旋转蒸发器蒸去乙醇并将带水的残留物用乙酸乙酯（3×50ml）提取，将有机提取物用水（50ml）洗涤，用硫酸镁使之干燥和浓缩。用二异丙醚结晶后，得到标题化合物（120mg，66%），为米色固体。熔点 152－157℃。

4. 3－〔2－（3－羟甲基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－氧基甲基）－3－甲基－苯基〕－噁唑烷－2－酮

a）8－〔2－（2－氯乙氧羰基氨基）－6－甲基－苄氧基〕－ 3－甲酰基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶

按照在例 1a 中所说明的工作方法，由在二氯甲烷（150ml）中的 8－（2－氨基－6－甲基－苄氧基）－3－甲酰基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶（2.36g）和氯甲酸－2－氯乙酯（1.3g），得到标题化合物，为棕色的油，该产物直接用于例 3b 的进一步反应。

b）3－〔2－（3－甲酰基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－氧基甲基）－3－甲基－苯基〕－噁唑烷－2－酮

按照在例 1b 中所说明的工作方法，由在无水乙醇（200ml）中的粗产品 4a（1.14g）和氢化钠（0.13g，80%，在石蜡中），用乙酸乙酯/二

异丙醚结晶后，得到标题化合物（0.7g，67％），为米色固体，熔点242－244℃。

c）3－〔2－（3－羟甲基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－氧基甲基）－3－甲基苯基〕－噁唑烷－2－酮

3－〔2－（3－甲酰基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－氧基甲基）－3－甲基苯基〕－噁唑烷－2－酮（1.39g，3.8mmol）和硼氢化钠（0.19g，4.75mmol）在无水乙醇（125ml）的溶液在室温下搅拌1.5小时。然后加入水（100ml），将乙醇在旋转蒸发器蒸去和将含水的残留物在4℃搅拌30分钟。滤出沉淀物，用冷水洗涤并在真空中干燥。标题化合物（1.28g，91％）为米色固体。熔点190－193℃。

5.5－氯甲基－3－〔2－（2,3－二甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基－苯基〕噁唑烷－2－酮

a）向591ml（1.14mol）在碳酰氯的甲苯（1.93mol/l）溶液中，在5－8℃在2小时内滴加150g（1.14mol）1,3－二氯丙醇和90.2g（1.14mol）吡啶的混合物并且在20℃再搅拌24小时，通入N_2气体，滤出盐酸吡啶，用水洗涤，用硫酸镁使之干燥，经过分馏后得到102g（47％）氯甲酸－（2－氯－1－氯甲基－乙酯），沸点140－145℃/18 mbar。

b）将由2.0g（7.13mmol）的8－（2－氨基－6－甲基苄氨基）－2,3－二甲基咪唑并〔1,2－a〕吡啶和1.5g（7.84mmol）前面的化合物在80ml的二氯甲烷中的溶液在室温下搅拌2天，将有机溶液用饱和的碳酸钠溶液和水洗涤，用硫酸镁使之干燥和在真空中浓缩，得到3.4g油状粗品8－{2－〔（2－氯－1－氯甲基乙氧基）羰基氨基〕－6－甲基－苄氨基}－2,3－二甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶，为油状，可投入下一个步骤使用。

c）向在30ml乙醇中的上述化合物的溶液中，在20℃滴加在4ml乙醇中的0.48g，85％的氢氧化钾并搅拌5小时，在真空中浓缩，与水混合，用二氯甲烷提取并且将用硫酸镁干燥有机层，并在真空中浓缩，将残留物与5ml乙醇混合并在冰浴中冷却，得到1.2g标题化合物。沸点141－143℃。

6.3－〔2－（2,3－二甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基－苯基〕－5－甲基－噁唑烷－2－酮－盐酸化物

a）类似例5a，由2－氯－1－丙醇和碳酰氯得到氯甲酸－（2－氯－1

-甲基乙酯）。沸点 55-56℃/17mbar。

b）类似例 5b，将 2.0g（7.13mmol）8-（2-氨基-6-甲基-苄氨基）-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶和 1.23g（7.85mmol）上面的化合物反应，得到 3.1g 粗品 8-{2-〔（2-氯-1-甲基乙氧基）羰基氨基〕-6-甲基-苄氨基}-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶，为非结晶形物质。

c）在室温下向在 15ml 乙醇中的 2.9g 的上面的化合物滴加在 15ml 乙醇中的 0.48g 85% 的 KOH 溶液并继续搅拌 12 小时，在真空中浓缩，与水混合，用二氯甲烷提取并且将用硫酸镁干燥有机层、并在真空中浓缩，将残留物与 0.3ml 浓盐酸和丙酮混合得到 1.5g 标题化合物。沸点 274-275℃（分解）。

7.3-〔2-（2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶-8-基氨甲基）-3-甲基-苯基〕-4-甲基-噁唑烷-2-酮

a）类似例 5b，由氯甲酸-（2-氯丙基酯）和 8-（2-氨基-6-甲基-苄氨基）-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶得到 8-〔2-（2-氯丙氧基羰基氨基）-6-甲基-苄氨基〕-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶。

b）类似例 5c，由上面的化合物和在乙醇中的氢氧化钾溶液得到 标题化合物。

8.3-〔2-（2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶-8-基氨甲基）-3-甲基-苯基〕-5-甲氧基甲基-噁唑烷-2-酮

a）类似例 5b，由氯甲酸-（1-氯甲基-2-甲氧基乙酯）（Helv. Chim. Acta. 44，105，1961）和 8-（2-氨基-6-甲基-苄氨基）-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶得到 8-〔2-（1-氯甲基-2-甲氧基乙氧基羰基氨基）-6-甲基-苄氨基〕-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶。

b）类似例 5c，由前面的化合物和在乙醇中的氢氧化钾溶液得到标题化合物。

9.1-〔2-（2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶-8-基氨甲基）-3-甲基-苯基〕-吡咯烷-2-酮

a）8-〔2-（4-氯丁酰氨基）-6-甲基-苄氨基〕-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶

向2.2g（7.85mmol）的8－（2－氨基－6－甲基苄氨基）－2,3－二甲基咪唑并〔1,2－a〕吡啶和0.63ml（7.85mmol）吡啶在30ml二氯甲烷中的溶液中，在0－5℃在搅拌下滴入0.88ml（7.85mmol）4－氯丁酰氯并在0－20℃再搅拌2小时。与水和碳酸氢钾混合至pH＝7、振摇萃取，用硫酸镁使有机层干燥并在真空中浓缩。将残留物用甲苯和石油醚（50/70℃）重结晶，得到2.6g（86％）标题化合物。熔点138－140℃。

b）1－〔2－（2,3－二甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基苯基〕－吡咯烷－2－酮

向在60ml乙醇中的2.4g（6.24mmol）前面的化合物的溶液中，在室温下滴入在15ml乙醇中的0.41g（6.25mmol）85％的KOH溶液，搅拌4小时。在真空中浓缩至约30ml，用水稀释和用乙酸乙酯多次振摇萃取。用硫酸镁使有机层干燥，在真空中浓缩和用二异丙醚使残留物结晶，得到2.0g（92％）标题化合物。熔点138－141℃。

10.1－〔2－（3－氯－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基氨甲基）－3－甲基－苯基〕－吡咯烷－2－酮

a）8－〔2－（4－氯丁酰基氨基）－6－甲基－苄氨基〕－3－氯－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶

按照在例9a）中所说明的工作方法，使8－（2－氨基－6－甲基－苄氨基）－3－氯－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶和4－氯丁酰氯反应，用乙酸乙酯/环己烷结晶后，得到标题化合物，为米色粉末，收率66％；熔点127－130℃。

b）1－〔2－（3－氯－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－8－基－氨甲基）－3－甲基－苯基〕－吡咯烷－2－酮

按照在例9b）中所说明的工作方法，使前面的化合物与氢氧化钾在乙醇中反应，随后用二异丙醚结晶，得到标题化合物，为米色粉末，收率77％；熔点265－267℃。

起始化合物

A1.3－氯－2－甲基－8－三甲基乙酰氨基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶

将由8－氨基－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶和三甲基乙酰氯制备出的5.0g（18.6mmol）熔点229－230℃的2－甲基－8－三甲基乙酰氨基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－盐酸化物溶解在醋酸（20ml）中，在15℃下慢慢导入氯气，直到反应根据DC－控制完成（约20分钟）。然后

将溶剂蒸去，残留物吸纳入乙酸乙酯/水中（各30ml），用饱和的碳酸氢钠溶液调节至碱性并提取。随后再次用乙酸乙酯（3×30ml）提取，合并有机提取物，用水（50ml）洗涤，通过硫酸镁干燥并浓缩。残留物在硅胶（洗脱剂：甲苯/二噁烷=9:1）通过色层分析纯化。在Rf=0.2馏份浓缩后得到标题化合物（4.1g，83%），为无色固体。熔点117-118℃。

A2. 8-氨基-3-氯-咪唑并〔1,2-a〕吡啶

将在60%的硫酸（25ml）中的3-氯-2-甲基-8-三甲基乙酰氨基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶（4.0g，15mmol）的悬浮液在100℃搅拌1小时。冷却至室温后加入水（100ml），并用10N氢氧化钠溶液调节至pH 10，然后用乙酸乙酯（3×50ml）提取，合并有机提取物，用水（50ml）洗涤，通过硫酸镁干燥和浓缩。残留物吸纳入沸腾的甲苯中，用硅胶净化，结晶，标题化合物以米色固体分离出，收率1.9g（70%），熔点126-127℃。

B1. 8-（6-甲基-2-硝基-苄氨基）-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶

向在100ml丙酮中的8-氨基-2,3-二甲基咪唑并〔1,2-a〕吡啶（14.7g）和6-甲基-2-硝基苄基氯（18.6g）的溶液中，在室温下加入15.0g碘化钠和31.0g碳酸钠，随后在回流下加热沸腾6小时。溶液冷却至室温并浓缩后，将残留物溶解在200ml乙酸乙酯和200ml水的混合物中，分离有机相。每次用乙酸乙酯100ml提取三次后，将合并的有机相通过硫酸镁干燥，然后浓缩至80ml。将12.1g标题化合物结晶为淡黄色固体，将母液浓缩。残留物在硅胶（洗脱剂：甲苯/二噁烷=6:1）经色层分析提纯后又得到14g结晶产物，两种馏份经过用乙酸乙酯重结晶，得到21.5g（76%）标题化合物，熔点160-162℃。

B2. 8-（6-甲基-2-硝基-苄氧基）-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶

将在丙酮（750ml）中的8-羟基-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶（7.46g，46mmol）、6-甲基-2-硝基苄基氯（9.35g，50.4mmol）、碳酸钠（11.24g，105mmol）和碘化钠（7.63g，50.4mmol）的悬浮液加热回流8小时。冷却至室温后，加入水（200ml），并将丙酮在旋转蒸发器蒸去，将带水的残留物随后在4℃搅拌30分钟，其后过滤浅棕色的沉淀物，用水洗涤并在真空中干燥。进一步的纯化是通过在硅胶（洗脱剂：

甲苯/二噁烷 = 5 : 1）的色层分析完成。将具有 Rf = 0.2 的馏份浓缩和用乙酸乙酯/环己烷重结晶，离析出标题化合物，为黄色固体，收率 8.31g（58%），熔点 168 - 171℃。

B3. 3 - 氯 - 2 - 甲基 - 8 - （6 - 甲基 - 2 - 硝基 - 苄氨基）- 咪唑并〔1, 2 - a 〕吡啶

由在丙酮（380ml）中的 8 - 氨基 - 3 - 氯 - 咪唑并〔1, 2 - a 〕吡啶（9.26g）、6 - 甲基 - 2 - 硝基苄基氯（10.5g）、碳酸钠（13.7g）和碘化钠（8.55g），按照在例 B1 所说明的工作方法，经过在硅胶（洗脱剂：甲苯/二噁烷 = 20 : 1）色层分析后，并用乙酸乙酯/环己烷结晶，得到 10.6g（63%）标题化合物，熔点 142 - 144℃。

B4. 8 - （2 - 叔丁氧基羰基氨基 - 6 - 甲基 - 苄氨基）- 2, 3 - 二甲基 - 咪唑并〔1, 2 - a 〕吡啶

由在丙酮（250ml）中的 8 - 氨基 - 2, 3 - 二甲基咪唑并〔1, 2 - a 〕吡啶（4.8g）、2 - 叔丁氧基羰基氨基 - 6 - 甲基苄基氯（9.2g）、碘化钠（5.5g）和碳酸钠（8.0g），应用类似例 B1 的方法，经过在硅胶（洗脱剂：甲苯/二噁烷 = 20 : 1）色层分析和用二异丙醚重结晶，得到 7.1g（62%）标题化合物，熔点 149 - 152℃。

B5. 8 - （2 - 叔丁氧基羰基氨基 - 6 - 甲基 - 苄氧基）- 2, 3 - 二甲基 - 咪唑并〔1, 2 - a 〕吡啶

由在丙酮（350ml）中的 8 - 羟基 - 2, 3 - 二甲基 - 咪唑并〔1, 2 - a 〕吡啶（1.6g）、2 - 叔丁氧基羰基氨基 - 6 - 甲基苄基氯（3.1g）、碘化钠（1.8g）和碳酸钠（2.7g），应用类似例 B1 的方法，经过在硅胶（洗脱剂：甲苯/二噁烷 = 5 : 1）色层分析后并用环己烷重结晶，得到 3.0g（78%）、熔点为 128 - 131℃的标题化合物。

B6. 8 - （2 - 叔丁氧基羰基氨基 - 6 - 甲基 - 苄氨基）- 3 - 甲酰基 - 2 - 甲基 - 咪唑并〔1, 2 - a 〕吡啶

由在丙酮（250ml）中的 8 - 氨基 - 3 - 甲酰基 - 2 - 甲基咪唑并〔1, 2 - a 〕吡啶（4.0g）、2 - 叔丁氧基羰基氨基 - 6 - 甲基苄基氯（7.0g）、碘化钠（4.1g）和碳酸钠（6.1g），应用类似例 B1 的方法，在硅胶（洗脱剂：甲苯/二噁烷 = 9 : 1）经过色层分析并用二异丙醚重结晶后，得到 7.3g（81%）、熔点为 210 - 212℃的标题化合物。

B7. 8 - （2 - 叔丁氧基羰基氨基 - 6 - 甲基 - 苄氧基）- 3 - 甲酰基 -

2-甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶

由在丙酮（400ml）中的3-甲酰基-8-羟基-2-甲基咪唑并〔1,2-a〕吡啶（2.4g）、2-叔丁氧基羰基氨基-6-甲基苄基氯（4.2g）、碘化钠（2.5g）和碳酸钠（3.7g），应用类似例B1的方法，用二异丙醚/乙酸乙酯重结晶后，得到4.4g（80%）、熔点为189-191℃的标题化合物。

C1. 8-（2-氨基-6-甲基-苄氨基）-2,3-二甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶

方法A:

在甲醇（5.5升）中的8-（6-甲基-2-硝基苄氨基）-2,3-二甲基咪唑并〔1,2-a〕吡啶（61g）用15g披钯碳（5%）作为催化剂在室温和大气压下氢化1.5小时。滤去催化剂和浓缩后，将残留物溶解在沸腾的乙酸乙酯（2.7升）中，冷却至室温，离析出51g（82%）标题化合物，熔点为206-208℃。

方法B:

将6.7g 8-（2-叔丁氧基羰基氨基-6-甲基苄氨基）-2,3-二甲基咪唑并〔1,2-a〕吡啶在25-30℃一份一份地加入到三氟乙酸（30ml）和苯甲醚（3ml）的混合物中。在室温下搅拌30分钟后，将溶液倒入100ml的冰水中，紧接着与75ml 6N的氢氧化钠混合。过滤沉淀物和在硅胶色层分析提纯（溶剂：甲苯/二噁烷=8:1），用乙酸乙酯重结晶后，得到3.1g（62%）标题化合物，熔点206-208℃。

C2. 8-（2-氨基-6-甲基-苄氨基）-3-甲酰基-2-甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶

按照例C1（方法B）所说明的工作方法，由8-（2-叔丁氧基羰基氨基-6-甲基-苄氨基）-3-甲酰基-2-甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶（3.6g）、三氟醋酸（15ml）和苯甲醚（5ml），经过在硅胶（洗脱剂：甲苯/二噁烷=9:1）色层分析和用乙酸乙酯/环己烷结晶，得到2.3g（76%）标题化合物，熔点为230-234℃。

C3. 8-（2-氨基-6-甲基-苄氧基）-3-甲酰基-2-甲基-咪唑并〔1,2-a〕吡啶

由8-（2-叔丁氧基羰基氨基-6-甲基苄氧基）-3-甲酰基-2-甲基咪唑并〔1,2-a〕吡啶（5.0g）和三氟醋酸（40ml），应用类似

例 C1（方法 B）的方法，得到 3.57g（96%）标题化合物，熔点为 144－150℃（分解）。

C4. 8－（2－氨基－6－甲基－苄氨基）－3－氯－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶－盐酸化物

将在甲醇（175ml）和二噁烷（175ml）中的 8－（2－硝基－6－甲基－苄氨基）－3－氯－2－甲基－咪唑并〔1,2－a〕吡啶（2.0g，6mmol）的溶液与 5%铂－炭催化剂混合并在室温和大气压下氢化 2 小时。2 小时后加入 2N 盐酸（5ml）并再次在同样条件下氢化 1 小时。然后将催化剂滤去，滤液用 2N 氢氧化钠调至 pH = 8.5 并将溶剂在旋转蒸发器蒸去。将残留物溶解在沸腾的乙酸乙酯（400ml）中，冷却至室温后加入二异丙醚（250ml）并在 4℃搅拌 30 分钟以使结晶作用完全。然后抽吸滤出沉淀物，用二异丙醚洗涤，在真空中干燥。离析出标题化合物（1.66g，92%），为米色固体，熔点为 243－246℃。

商业应用性

式 I 的化合物和它的盐具有很有价值的药理学特性，这种特性使它可以应用在商业上。这种化合物在温血动物中表现出特别是明显的胃酸分泌抑制作用和明显的胃和肠的保护作用。在这方面，本发明化合物的突出特性是高的作用选择性、比较长的作用持续时间、好的肠内的效应，基本上没有副作用和广阔的治疗范围。

关于“胃和肠保护”在这里可以理解为对于胃肠疾病的预防和治疗，特别是胃肠的炎症性的疾病和损伤（如胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、高酸的或药物引起的功能性胃疾病），这些疾病可以例如是通过微生物（例如幽门螺旋杆菌 Helicobacter pylori）、细菌毒素、药物（例如某些消炎药和抗风湿药）、化学制品（例如乙醇）、胃酸或应激状态造成的。本发明的化合物具有对于幽门螺旋杆菌的独特作用。

使人惊异的是，在用于确定抗溃疡和抗分泌作用的多种模型中，本发明的化合物明显地表现出超过目前技术水平的已知的化合物的优越的性能。基于这些特性，式 I 化合物和它们的药理学上适合的盐特别适用于人类医学和兽医学，它们特别是被应用于治疗和/或预防胃的和/或肠的疾病。

因此，本发明的另外目的是用于治疗和/或预防前面所提到的疾病的本发明的化合物。

同样，本发明包括本发明的化合物在药物制备中的应用，这种药物应用于治疗和/或预防前面提到的疾病。

另外，本发明包括本发明的化合物在治疗和/或预防前面提到的疾病中的应用。

本发明的再一个目的是含有一种或多种式I化合物和/或它们的可药用盐的药物。

药物是根据已知的、专家熟悉的方法制备。作为药物，是将本发明的药理上有效的化合物（＝生物活性物质）直接使用，或者更可取的是与适合的制药学的助剂或载体物质组合在一起、以片剂、糖衣药丸、胶囊、栓剂、硬膏（例如作为TTS）、乳剂、悬浮剂或溶剂的形式使用，其中，生物活性物质的含量有益的是在0.1和95％之间，通过适当选择助剂和赋形剂，可以实现准确适合于生物活性物质和/或所希望的作用位点的盖伦氏给药形式（例如持久释放形式或抗胃液的形式）。

适于配制所需的药物的助剂或载体物质对于专家来说，根据他们的专业知识是很熟悉的。除了溶剂、凝胶形成剂、栓剂、片剂辅助材料和其它的生物活性物质赋形剂外，还可以应用如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、除泡沫剂、矫味剂、防腐剂、增溶剂、加色剂或特别是渗透促进剂和络合物形成剂（例如环糊精）。

生物活性物质可以经口、胃肠外或经皮施用。

总体来说已证明，在人类医药中施用时，有效物质在经口给药时每日剂量约为0.01至约为20mg/kg体重，更可取的是0.05至5mg/kg体重，特别是0.1至1.5mg/kg体重，任选以多次给药的形式，优选是1至4次单一剂量给药，以达到所希望的效果。在胃肠外治疗中，可以以类似的或者是（特别是在将生物活性物质经静脉内给予）通常是以较低的剂量来应用。每次所要求的生物活性物质的最佳剂量和给药形式的确定，专家可以根据他们的专业知识很容易实现。

如果将按本发明的化合物和/或盐用于治疗上面提到的疾病，则可以在药物制剂中还含有一种或多种其它药物的药理学的活性成分，如抗酸药，例如氢氧化铝、铝酸镁；安定药，如苯杂二氮卓类（精神镇静药），例如安定、解痉药，例如比坦维林、卡米罗芬、抗胆碱能药，例如氧苯环亚胺、 Phencarbamid；局部麻醉药，如丁卡因、普鲁卡因；在有的情况下也可以含有酶、维生素或氨基酸。

在这里着重指出的特别是本发明的化合物与抑制酸分泌药物的组合，这些药物例如 H_2 - 阻滞剂（如西咪替丁、雷尼替丁），H^+/K^+-ATP 酶抑制剂（如奥美拉唑、pantoprazol），或者是此外与所谓的外周抗胆碱能药（如哌仑西平、替仑西平）以及与胃分泌素拮抗剂组合，以通过相加或超相加的作用加强主要作用和/或将副作用排除或减少，此外或者是与抗细菌有效的物质（如头孢菌素、四环素、萘啶酸、青霉素或铋盐）组合以防治幽门螺旋杆菌。

药理学

本发明的化合物的极好的胃保护作用和胃酸分泌抑制作用可以在动物实验模型的研究得到证实，在下面举出的模型中所研究的本发明的化合物是用号数表示的，这些号数相当于在实例中这些化合物的号数。

在大鼠胃灌注时分泌抑制作用的测试

在下列表 A 中表示，在活体内，通过静脉内给药的本发明化合物对于灌注大鼠胃通过五肽胃素（pentagastrin）刺激的酸分泌的影响。

表 A

号	剂量（μmol/kg），静脉内	酸分泌的抑制（%）
1b	3	100
9b	3	100

方法

麻醉的大鼠（CD - 大鼠，雌性，200 - 250g；1.5g/kg 肌肉注射乌拉坦）在气管切开后，通过一个上腹部正中切口将腹部打开，并将一个 PVC（聚氯乙烯）导管经口固定在食道中，而另外一个经幽门固定，使软管的端部刚好突进到胃腔中。由幽门引出的导管通过一个在右腹壁侧面的开口通向外面。

胃经彻底冲洗后（约 50 - 100ml），用 37℃温的生理盐水连续灌流（0.5ml/分，pH 6.8 - 6.9；Braun - Unita I）。在每隔 15 分钟接到的流出物中测定 pH - 值（pH - 计 632，玻璃电极 EA 147；ϕ = 5mm，Metrohm），并通过用新制备的 0.01N 的 NaOH 滴定至 pH7（Dosimat 665 Metrohm）来测定分泌的 HCl。

胃分泌的刺激作用是在手术结束后约 30 分钟（意即在测定 2 次前面的部分后）通过向静脉内持续滴注 1μg/kg（ = 1.65ml/h）五肽胃素（V. fem. Sin.）来进行。欲测试的物质是在五肽胃素－持续滴注开始后 60 分钟以 1ml/kg 的液体体积静脉内给予。

动物的体温是通过红外线－照射和加热垫（自动的无级调节，通过直肠温度探测器）保持在恒定的 37.8－38℃。

在表中，所指出的剂量是可以导致酸分泌最大约 100％的抑制率的剂量。