



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101321736 B

(45) 授权公告日 2012. 04. 04

(21) 申请号 200680045169. 2

格雷厄姆·沃克

(22) 申请日 2006. 09. 27

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

(30) 优先权数据

0519950. 0 2005. 09. 30 GB

0602040. 8 2006. 02. 01 GB

代理人 张平元

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 05. 30

(51) Int. Cl.

C07D 235/26 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

A61K 31/4184 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2006/003590 2006. 09. 27

(56) 对比文件

WO 96/13262 A1, 1996. 05. 09, 权利要求 1.

US 3161645 A, 1964. 12. 15, 说明书第 3 页.

(87) PCT申请的公布数据

W02007/036715 EN 2007. 04. 05

审查员 戴年珍

(73) 专利权人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72) 发明人 布赖恩·布德齐克 戴维·G·库珀

伊恩·T·福布斯 文森佐·加齐亚

金坚 史东川 保罗·W·史密斯

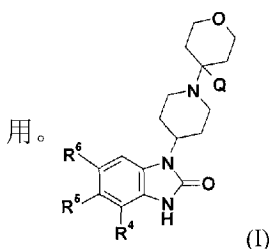
权利要求书 5 页 说明书 50 页

(54) 发明名称

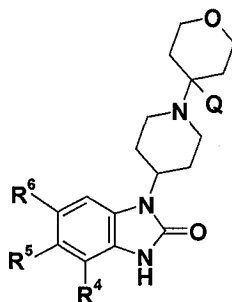
对 M_1 受体具有活性的化合物及其在医药中的用途

(57) 摘要

提供对 M_1 受体具有活性的化合物和式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物在医药中的用途, 其中 R^4 为氟, R^5 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基; 和 R^6 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基, 以及 Q 是氢或 C_{1-6} 烷基。该化合物预期在治疗如精神疾病和认知缺损的治疗中使用。



1. 式 (I) 化合物或其盐：



其中：

R⁴ 是氟；

R⁵ 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₆ 烷氧基；

R⁶ 选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、被一个或多个氟原子取代的 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₆ 烷氧基，以及

Q 是氢或 C₁₋₆ 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R⁵ 选自氢、氯、溴、氟、C₁₋₄ 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₄ 烷基、和 C₁₋₄ 烷氧基。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R⁵ 选自氢、氯、溴、氟、C₁₋₄ 烷基、被一个、两个或三个氟原子取代的 C₁₋₄ 烷基、和 C₁₋₄ 烷氧基。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R⁵ 选自氢、氯、溴、氟、甲基、乙基、甲氧基和三氟甲基。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R⁵ 为氢或氟。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R⁶ 选自氯、溴、氟、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基。

7. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R⁶ 选自氯、溴、氟、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基。

8. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R⁶ 选自氯、氟、甲基、甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基。

9. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R⁶ 选自氯、甲基和甲氧基。

10. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R⁶ 选自氯、氟、甲基、环丙基、甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基。

11. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R⁶ 选自甲基、氟、氯、甲氧基和环丙基。

12. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 Q 选自氢和甲基。

13. 根据权利要求 6 的化合物，其中 Q 选自氢和甲基。

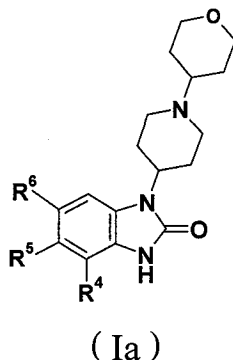
14. 根据权利要求 7 的化合物，其中 Q 选自氢和甲基。

15. 根据权利要求 8 的化合物，其中 Q 选自氢和甲基。

16. 根据权利要求 9 的化合物，其中 Q 选自氢和甲基。

17. 根据权利要求 10 的化合物，其中 Q 选自氢和甲基。

18. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 Q 选自氢和甲基。
19. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中 Q 为氢。
20. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 Q 为氢。
21. 根据权利要求 7 的化合物, 其中 Q 为氢。
22. 根据权利要求 8 的化合物, 其中 Q 为氢。
23. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 Q 为氢。
24. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 Q 为氢。
25. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 Q 为氢。
26. 根据权利要求 1 的化合物, 其为式 (Ia) 化合物:



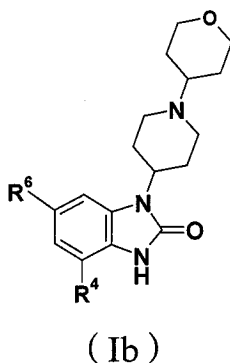
其中:

R^4 是氟;

R^5 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基; 以及

R^6 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基。

27. 根据权利要求 1 的化合物, 其为式 (Ib) 化合物:



其中:

R^4 是氟; 以及

R^6 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基。

28. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自:

4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

6-氯-4-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑

唑-2-酮

4-氟-6-甲氧基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪

唑-2-酮

4,5-二氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并

咪唑-2-酮

6-环丙基-4-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪

唑-2-酮

4,5-二氟-6-甲基-1-[1-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二

氢-2H-苯并咪唑-2-酮

及其盐。

29. 根据权利要求1的化合物,其为:

4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮。

30. 根据权利要求1的化合物,其为:

4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐。

31. 根据权利要求1的化合物,其为:

4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮单柠檬酸盐。

32. 根据权利要求1的化合物,其为:

4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮甲磺酸盐。

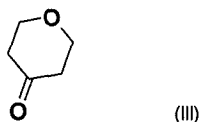
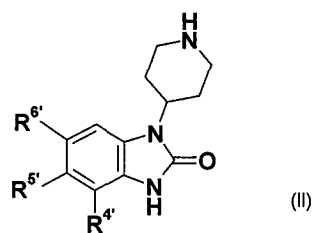
33. 药物组合物,其包含权利要求1-32中任一项的化合物及其可药用载体。

34. 权利要求1-32中任一项的化合物在制备用于治疗需要毒蕈碱 M1 受体激动的病症的药物中的用途。

35. 权利要求1-32中任一项的化合物在制备用于治疗精神疾病或认知缺损的药物中的用途。

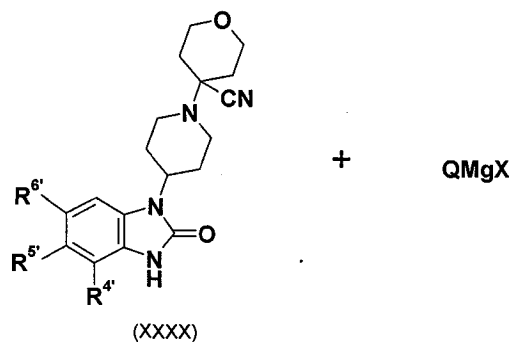
36. 制备权利要求1所定义的式(I)化合物或其盐的方法,该方法选自:

- 方法(A1),其包括在适合于还原烷基化作用的条件下,将式(II)化合物与式(III)化合物偶联,



其中, $R^{4'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^4 , $R^{5'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^5 , 且 $R^{6'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^6 ; 和

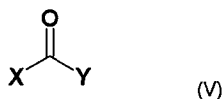
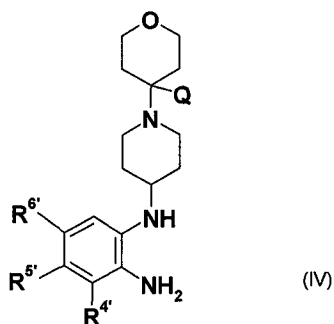
- 方法 (A2), 其包括式 (II) 化合物与式 (III) 化合物在氰化物源的存在下反应, 生成氰基中间体 (XXXX), 在适合于格氏反应的条件下, 其与烷基格氏试剂 $QMgX$ 反应生成式 (I) 化合物,



其中

$R^{4'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^4 , $R^{5'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^5 , $R^{6'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^6 , 且 Q 是氢或 C_{1-6} 烷基; 和

- 方法 (B), 其包括任选在惰性溶剂中, 任选在碱的存在下, 以及任选加热下, 将式 (IV) 化合物与式 (V) 化合物偶联,



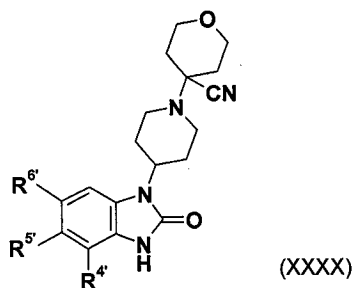
其中

$R^{4'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^4 , $R^{5'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^5 , $R^{6'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^6 , Q 是氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 X 和 Y 都代表离去基;

对于上述任何方法, 任选随后进行下列步骤:

- 除去任何保护基; 和 / 或
- 将式 (I) 化合物或其盐转化为另一种式 (I) 化合物或其盐。

37. 式 (XXXX) 化合物或其盐:



其中 $R^{4'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^4 , $R^{5'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^5 , $R^{6'}$ 是权利要求 1 中定义的 R^6 。

对 M₁ 受体具有活性的化合物及其在医药中的用途

[0001] 本发明涉及新的化合物、包含它们的药物组合物以及它们在治疗特别作为抗精神病药物中的用途。

[0002] 毒蕈碱乙酰胆碱受体是 G 蛋白偶联受体超家族的成员，其在中枢和外周神经系统中介导神经传递素乙酰胆碱的活动。已克隆 5 种毒蕈碱受体亚型，它们是 M₁-M₅。毒蕈碱 M₁ 受体主要在大脑皮层和海马体中表达，尽管它同时也在外周如外分泌腺中表达。

[0003] 在中枢神经系统中毒蕈碱受体，特别是 M₁ 受体，在介导高级认知活动中起着至关重要的作用。与认知缺损有关的疾病，例如阿尔茨海默氏病，和基底前脑的胆碱能神经元损失密切相关。此外，在动物模型中，中枢胆碱能通路阻滞或损伤会导致严重的认知缺损。

[0004] 胆碱能替代疗法很大程度上是基于乙酰胆碱脂酶抑制剂阻止内源性乙酰胆碱的分解。在临床上，这些化合物已显示认知衰退的症状的效力，但是会因为刺激外周毒蕈碱受体而增加副作用，包括胃肠蠕动的紊乱和恶心。

[0005] 精神分裂症多巴胺假说提出过量多巴胺能的刺激对于疾病症状有实质的作用。因此，多巴胺受体拮抗剂的使用可以减轻精神疾病症状。然而，传统的多巴胺受体拮抗剂能引起病人锥体外副作用 (EPS)，包括震颤和迟发性运动障碍。

[0006] M₁ 受体激动剂一直被寻求来用做认识衰退的对症治疗。近年来，许多研究小组已显示在大范围临床前病例中毒蕈碱受体激动剂起着非典型抗精神疾病样作用。毒蕈碱激动剂咕诺美林逆转许多多巴胺驱动性状，包括安非他明诱导大鼠运动，阿朴吗啡诱导小鼠攀爬，多巴胺激动剂在单侧 6-OH-DA 损伤的大鼠中驱动转向，以及安非他明引起猴子运动不安（无 EPS 易感性）。还发现它能抑制 A10 而不是 A9，在前额皮质和伏隔核 (nucleus accumbens)，多巴胺细胞兴奋、有条件抑制并诱导 c-fos 的表达，但在大鼠的纹状体中不存在。这些数据都表明非典型的抗精神疾病样性状。

[0007] 也已显示咕诺美林减轻精神疾病症状，如在阿尔茨海默氏病人的怀疑、幻觉和妄想。然而，由于药物的相对非选择性增加了剂量限制性的外周胆碱能的副作用。

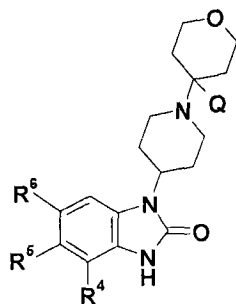
[0008] 选择性 M₁ 受体激动剂在改善精神疾病的认知和阳性症状中具有强力效力，该精神疾病如精神分裂症、情感分裂性精神障碍、精神分裂症样疾病、精神疾病性抑郁症、躁狂、急性躁狂、偏执狂和妄想症和认知缺损，其包括记忆障碍如阿尔茨海默氏病，而没有主要是通过 M₂ 和 M₃ 受体介导的外周胆碱能副作用。

[0009] M₁ 受体激动剂也适合用于与其他典型和非典型的精神疾病组合使用，其他活性物质如情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、锥体外副作用和增强认知的药物，从而改善精神疾病的治疗。

[0010] 我们已发现了可用于精神疾病治疗的新颖的化合物。

[0011] 因此在第一方面，本发明提供了式 (I) 化合物或其盐或其溶剂合物：

[0012]



[0013] 其中：

[0014] R^4 是氟；

[0015] R^5 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基；

[0016] R^6 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基，以及

[0017] Q 是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0018] 在此使用的术语“烷基”指包含指定数目碳原子的直链或支链烃链。例如， C_{1-6} 烷基指包含至少 1 个且至多 6 个碳原子的直链或支链烷基。 C_{1-3} 烷基指包括至少 1 个且至多 3 个碳原子的直链或支链烷基。在此使用的“烷基”的实例包括，但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丁基、异丙基、叔丁基或 1,1-二甲基丙基。

[0019] 在此使用的术语“烷氧基”指包含指定数目碳原子的直链或支链烷氧基团。例如， C_{1-6} 烷氧基指包括至少 1 个且至多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基团。在此使用的“烷氧基”的实例包括，但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丙-2-氧基、丁氧基、丁-2-氧基、2-甲基丙-1-氧基、2-甲基丙-2-氧基、戊氧基或己氧基。

[0020] 在此使用的术语“环烷基”指包含指定数目碳原子的非芳香烃环。例如， C_{3-6} 环烷基指包含至少 3 个且至多 6 个环碳原子的非芳香环。在此使用的“环烷基”的实例包括，但不限于环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0021] 在此使用的术语“卤素”（或者简写为卤）指元素氟、氯、溴和碘。卤素的实例为氟、氯和溴。

[0022] 在此使用的术语“溶剂合物”指由溶质（本发明的通式 (I) 化合物或其盐）与溶剂形成的可变计量的复合物。用于发明目的的溶剂不影响溶质的生物活性。合适溶剂的实例包括水、甲醇、乙醇及乙酸。如果使用的溶剂为水，该溶剂合物也可称为水合物。

[0023] 在此使用的术语“取代”指用指定的单个或多个取代基的取代，除另有所指以外可有多重取代。例如，在给定的被取代基团上可具有 1、2、3 或 4 个取代基。例如，如果 R^6 是 C_{1-6} 烷基，它可以被 1、2、3 或 4 个氟取代；如果 R^6 是 C_{1-6} 烷氧基，它可以被 1、2、3 或 4 个氟取代；例如， R^6 可以是 3 个氟取代的 C_{1-6} 烷基；以及 R^6 可以是 3 个氟取代的 C_{1-6} 烷氧基。

[0024] 在一个实施方案中， R^5 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、被 1、2 或 3 个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被 1、2 或 3 个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基。

[0025] 在一个实施方案中， R^5 选自氢、氯、溴、氟、 C_{1-4} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-4} 烷基，和 C_{1-4} 烷氧基。

[0026] 在一个实施方案中， R^5 选自氢、氯、溴、氟、 C_{1-4} 烷基、被 1、2 或 3 个氟原子取代的 C_{1-4}

烷基, 和 C_{1-4} 烷氧基。

[0027] 在一个实施方案中, R^5 选自氢、氯、溴、氟、甲基、乙基、甲氧基和三氟甲基。

[0028] 在一个实施方案中, R^5 选自氢或氟。

[0029] 在一个实施方案中, R^6 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、被 1、2 或 3 个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、被 1、2 或 3 个氟原子取代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被 1、2 或 3 个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基。

[0030] 在一个实施方案中, R^6 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基。

[0031] 在另一个实施方案中, R^6 选自氯、溴、氟、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基, 例如氯、氟、甲基、甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基。

[0032] 在另一个实施方案中, R^6 选自氯、甲基和甲氧基。

[0033] 在一个实施方案中, R^6 选自氯、溴、氟、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基。

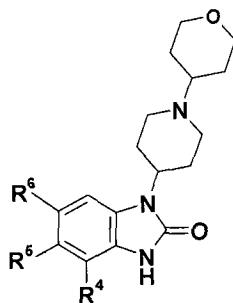
[0034] 在另一个实施方案中, R^6 选自氯、氟、甲基、环丙基、甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基。

[0035] 在一个实施方案中, R^6 选自甲基、氟、氯、甲氧基和环丙基。

[0036] 在本发明的一个实施方案中, Q 选自氢或 C_{1-3} 烷基。在另一个实施方案中, Q 选自氢、甲基、乙基和丙基。在一个实施方案中, Q 是氢或甲基。在一个实施方案中, Q 是氢。

[0037] 在本发明的另一个实施方案中, 提供了式 (Ia) 化合物:

[0038]



(Ia)

[0039] 其中:

[0040] R^4 是氟;

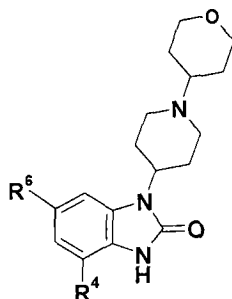
[0041] R^5 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基; 以及

[0042] R^6 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、被一个或多个氟原子取代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基,

[0043] 或其可药用盐或溶剂合物。

[0044] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (Ib) 化合物:

[0045]



(Ib)

[0046] 其中：

[0047] R⁴ 是氟；以及

[0048] R⁶ 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、被一个或多个氟原子取代的 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基和被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₆ 烷氧基，或其可药用盐或溶剂合物。

[0049] 式 (I) 的所有特征以及实施方案适用于式 (Ia) 和 (Ib) 化合物，除了在细节上已作必要改动。在下文中，式 (I) 化合物的所有引用包括式 (Ia) 和 (Ib) 化合物。

[0050] 应该意识到，用于医药中的式 (I) 盐应当是可药用的。合适的盐对于本领域技术人员是显而易见的，其包括如酸性盐 (acid salt)，例如钠、钾、钙、镁和四烷基铵等，或与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或氨基磺酸、磷酸形成的；以及与有机酸如琥珀酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、醋酸、羟乙磺酸、富马酸、谷氨酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、乳糖酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或萘磺酸形成的单或二元盐 (di-basicsalt)。盐的实例还包括三氟乙酸盐和甲酸盐。其它的非可药用盐，如草酸盐，也可用于在式 (I) 化合物的分离且包括在本发明的保护范围内。

[0051] 可以从溶剂如含水和有机溶剂中结晶或重结晶本发明的一些化合物。在此情况下可以生成溶剂合物。本发明在其范围内包括化学计量的溶剂合物，包括水合物以及包含可变量水的化合物，可以通过如冻干法处理进行制备。

[0052] 一些式 (I) 化合物可以与小于 1 当量（例如，0.5 当量的二元酸）或 1 当量或大于 1 当量的酸形成酸加成盐。本发明在其范围内包括所有其可能的化学计量和非化学计量形式。

[0053] 一些式 (I) 化合物可以立体异构的形式（如它们可以包含一个或多个不对称碳原子）存在。单个立体异构体（对映异构体和非对映体）和这些异构体的混合物包括在本发明的范围内。本发明也包含由式 (I) 表示的化合物单个异构体及其异构体的混合物，其中一个或多个手性中心处于相反位置。同样地，应该意识到，除了在式中显示的化合物外，式 (I) 化合物可以互变异构形式存在，它们同时也包括在本发明的范围内。

[0054] 本发明在它的范围内包括式 (I) 化合物所有可药用衍生物。在此使用的术语“可药用衍生物”指任何的式 (I) 化合物可药用盐、溶剂合物或前药如酯，其能够对接受者给药，提供（直接或间接地）式 (I) 化合物或其活性代谢物或残留物。这些衍生物对本领域技术人员是公知的，无需过度的试验。然而，将文献中 Burger's Medicinal Chemistry and DrugDiscovery, 第 5 版，卷 1: Principles and Practice 所教导的在此引入作为这些衍生物教导延伸的参考。

[0055] 本领域技术人员应该意识到,一些式(I)化合物的保护的衍生物,其在最终脱保护阶段之前制备,可能不具有药理学活性,但在一些情况下,经口服给药或肠胃外给药,然后在体内代谢形成具有药理学活性的本发明化合物。所述的衍生物因此被描述为“前药”。此外,本发明的一些化合物可以作为本发明其它化合物的前药。所有本发明化合物受保护的衍生物和前药包括在本发明的范围内。本发明化合物合适的保护基的实例在 *Drugs of Today*, 卷 19, Number 9, 1983, 第 499-538 页和在 *Topics in Chemistry*, 第 31 章第 306-316 页和在 H. Bundgaard, Elsevier 的“*Design of Prodrugs*”, 1985, 第 1 章(文献公开的内容在此引用作为参考)中所描述。本领域技术人员可以进一步意识到,一些部分,本领域技术人员公知的“前体部分”(pro-moieties),例如在 H. Bundgaard 在“*Design of Prodrugs*”(该文献公开内容在此引用作为参考)中所记载的,可放置在适当的官能团上,当本发明的化合物中存在所述的官能团的时候。本发明化合物合适的前药包括:酯、碳酸酯、半酯、磷酸酯、硝酸酯(nitro ester)、硫酸酯、亚砷、酰胺、氨基甲酸酯、偶氮化合物、磷酰胺、糖苷、醚、缩醛和缩酮。

[0056] 根据本发明的具体化合物包括在实施例部分明确例举和下文中命名的那些化合物其包括,但不限于:

[0057] 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0058] 6-氯-4-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0059] 4-氟-6-甲氧基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0060] 4,5-二氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0061] 6-环丙基-4-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0062] 4,5-二氟-6-甲基-1-[1-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0063] 及其盐和溶剂合物,例如任一种任何上述化合物的盐酸盐、三氟乙酸盐或甲酸盐。

[0064] 本发明盐的具体实例包括:

[0065] 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐

[0066] 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮单柠檬酸盐

[0067] 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮甲磺酸盐

[0068] 6-氯-4-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐

[0069] 4-氟-6-甲氧基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐

[0070] 4,5-二氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐

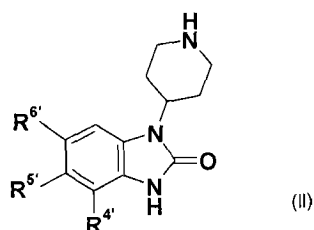
[0071] 6-环丙基-4-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐和

[0072] 4,5-二氟-6-甲基-1-[1-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐。

[0073] 在另外的实施方案中,本发明提供了一种制备式(I)化合物的一般方法(A1),其中 $Q = H$, 该方法包括:

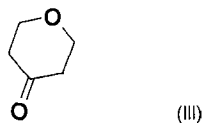
[0074] 将式(II)化合物

[0075]



[0076] 与式(III)化合物偶联

[0077]



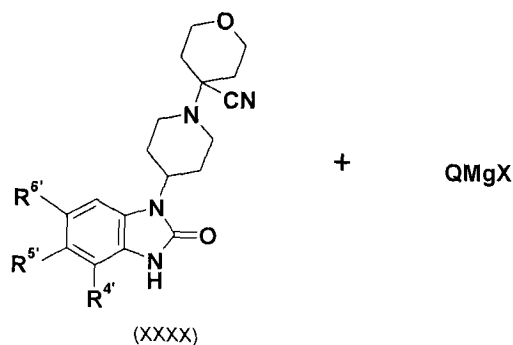
[0078] 其中

[0079] $R^{4'}$ 是上述定义的 R^4 或可转变为 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是上述定义的 R^5 或可转变为 R^5 的基团, 以及 $R^{6'}$ 是上述定义的 R^6 或可转变为 R^6 的基团。

[0080] 反应在适合于还原烷基化条件下进行。一般使用三乙酰氧基硼氢化钠在二氯乙烷中, 任选在三乙胺存在下和任选在四异丙醇钛存在下进行还原烷基化反应。或者, 氰基硼氢化钠可以作为还原剂在溶剂如甲醇或乙醇中使用, 或者在催化氢化条件下使用钯催化剂可以实现还原烷基化。在此外的变化中, 可以在如分子筛或硫酸镁的脱水条件缩合化合物(II)和(III), 并使用如硼氢化钠或用催化氢化来还原生成的亚胺或烯胺。

[0081] 当 $Q = C_{1-6}$ 烷基时, 需要改变一般方法(A1)。因此, 在一般方法(A2)中, 式(II)化合物可与式(III)化合物在氰化物源如氰化钾或丙酮氰醇存在下反应, 生成氰基中间体(XXXX), 其可与烷基格氏试剂 $QMgX$ 反应, 生成式(I)化合物。

[0082]



[0083] 其中

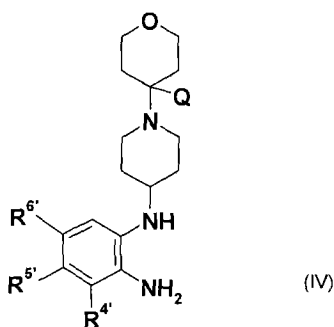
[0084] $R^{5'}$ 是上述定义的 R^5 或可转变为 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是上述定义的 R^6 或可转变为 R^6 的基团, $R^{4'}$ 是上述定义的 R^4 或可转变为 R^4 的基团, Q 是氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 X 是氯、溴或碘。

[0085] 使用类似于在文献 (Arch Pharm(Weinheim), 1987, 320(4), 348-361) 中描述的条件进行该反应。用氰化钾在 pH 3 的水中处理哌啶和酮成分或在高温下在二甲基乙酰胺中与丙酮氰醇反应生成加合物 (XXXX)。加合物 (XXXX) 与烷基格氏试剂 $QMgX$ 在醚或四氢呋喃中反应, 得到式 (I) 化合物。

[0086] 在另一个实施方案中, 本发明提供了制备式 (I) 化合物的一般方法 (B), 该方法包括:

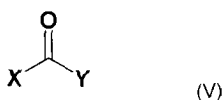
[0087] 将式 (IV) 化合物

[0088]



[0089] 与式 (V) 化合物偶联

[0090]



[0091] 其中

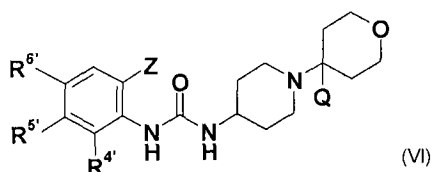
[0092] $R^{4'}$ 是上述定义的 R^4 或可转变为 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是上述定义的 R^5 或可转变为 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是上述定义的 R^6 或可转变为 R^6 的基团, Q 是氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 X 和 Y 都代表离去基。X 和 Y 可以是相同或不同的, 且实例为 Cl、PhO、EtO、咪唑。当 X 和 Y 都是 Cl 时, 即光气, 此试剂可原位例如从双光气或三光气中产生。

[0093] 使用标准方法如二胺 (IV) 与试剂 (V) 在惰性溶剂如二氯甲烷或甲苯或二甲基甲酰胺, 任选在碱如三乙胺或碳酸钾存在下和任选加热下进行上述反应。

[0094] 在另一个实施方案中, 本发明提供了制备式 (I) 化合物的一般方法 (C), 该方法包括:

[0095] 用钯或铜催化剂 (VII) 处理式 (VI) 化合物以实现分子内环化,

[0096]



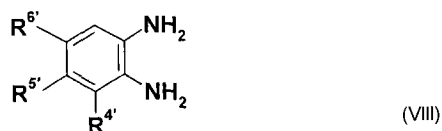
[0097] 其中 $R^{4'}$ 是上述定义的 R^4 或可转变为 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是上述定义的 R^5 或可转变为 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是上述定义的 R^6 或可转变为 R^6 的基团, Q 是氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 Z 是离去基如溴、碘、氯或三氟甲磺酸酯。

[0098] 使用如文献 (JACS, 2003, 125, 6653, Tet. Lett., 2004, 45, 8535 或 JACS, 2002, 124, 7421) 中所描述的不同的钯或铜试剂可进行环化反应。

[0099] 在另一个实施方案中, 本发明提供了一种制备式 (I) 化合物的一般方法 (D), 其方法包括:

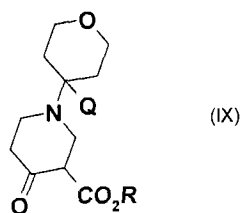
[0100] 式 (VIII) 化合物

[0101]



[0102] 与式 (IX) 化合物偶联

[0103]



[0104] 其中

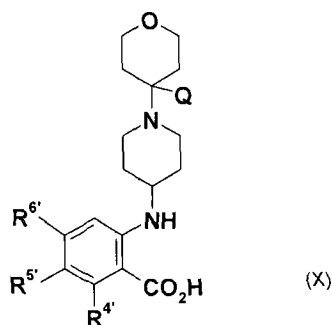
[0105] $R^{4'}$ 是上述定义的 R^4 或可转变为 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是上述定义的 R^5 或可转变为 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是上述定义的 R^6 或可转变为 R^6 的基团, Q 是氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 R 是 C_{1-5} 烷基。

[0106] 在类似于文献中对于类似方法的描述中的那些反应条件 (US 3161645) 进行该缩合和环化反应 (例如在惰性溶剂如二甲苯中加热), 然后用如在钯或 Raney 镍上催化氢化来还原哌啶双键。

[0107] 在另一个实施方案中, 本发明提供了一种制备式 (I) 化合物的一般方法 (E), 该方法包括:

[0108] 用叠氮基磷酸二苯酯 (diphenyl phosphonyl azide) 或其它试剂 / 试剂的组合与式 (X) 化合物反应以实现化合物 (X) 的 Curtius 重排,

[0109]



[0110] 然后分子内环化。

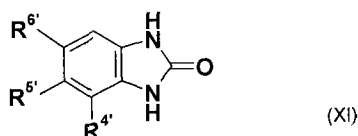
[0111] 其中 $R^{4'}$ 是上述定义的 R^4 或可转变为 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是上述定义的 R^5 或可转变为 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是上述定义的 R^6 或可转变为 R^6 的基团, Q 是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0112] 一般在惰性溶剂如甲苯中混合两种反应物通过任选加热进行 Curtius 重排。

[0113] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种制备式 (I) 化合物的一般方法 (F),该方法包括:

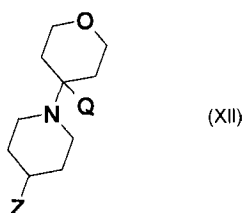
[0114] 将式 (XI) 化合物

[0115]



[0116] 与式 (XII) 化合物偶联

[0117]



[0118] 其中

[0119] $R^{4'}$ 是上述定义的 R^4 或可转变为 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是上述定义的 R^5 或可转变为 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是上述定义的 R^6 或可转变为 R^6 的基团, Q 是氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 Z 是氢或离去基如氯、溴或碘或烷基 / 芳基磺酸酯。

[0120] 烷基化反应 ($Z = \text{离去基}$) 可在标准烷基化反应或 Mitsunobu 反应 ($Z = \text{OH}$) 条件下进行。使用标准化烷基化条件,使用碱如氢氧化钠在惰性溶剂如二甲基甲酰胺中可将苯并咪唑酮中间体 (XI) 去质子化,然后任选加热下用烷基化试剂 (XII) 处理。在室温下,使用标准条件如三苯基膦和偶氮二羧酸二乙酯在惰性溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中与 (XII) $Z = \text{OH}$ 进行 Mitsunobu 反应。

[0121] $R^{6'}$ 至 R^6 的转化或 R^6 的相互转化按如下所述完成。

[0122] 例如,当 $R^{6'}$ 是卤素时,通过铜催化反应使用醇或氟磺酰(二氟)乙酸甲酯分别转化为烷氧基或三氟甲基。用有机金属试剂如烷基锡烷 (alkylstannane) 也可以转化为烷基。

[0123] 作为另一个实例,当 $R^{6'}$ 是羟基时,其可通过与烷基卤化物或磺酸酯反应转化至烷氧基,或在氟离子存在下,通过转化为黄原酸酯接着氧化从而转化为三氟甲氧基。

[0124] 作为另一个实例,当 $R^{6'}$ 是甲基时,其首先进行氯化或溴化,然后用氟化物(fluoride) 置换引入的卤素从而转化为三氟甲基。

[0125] 可以用类似于 $R^{6'}$ 至 R^6 的转化或 R^6 的相互转化的方法来完成 $R^{5'}$ 至 R^5 的转化或 R^5 的相互转化。

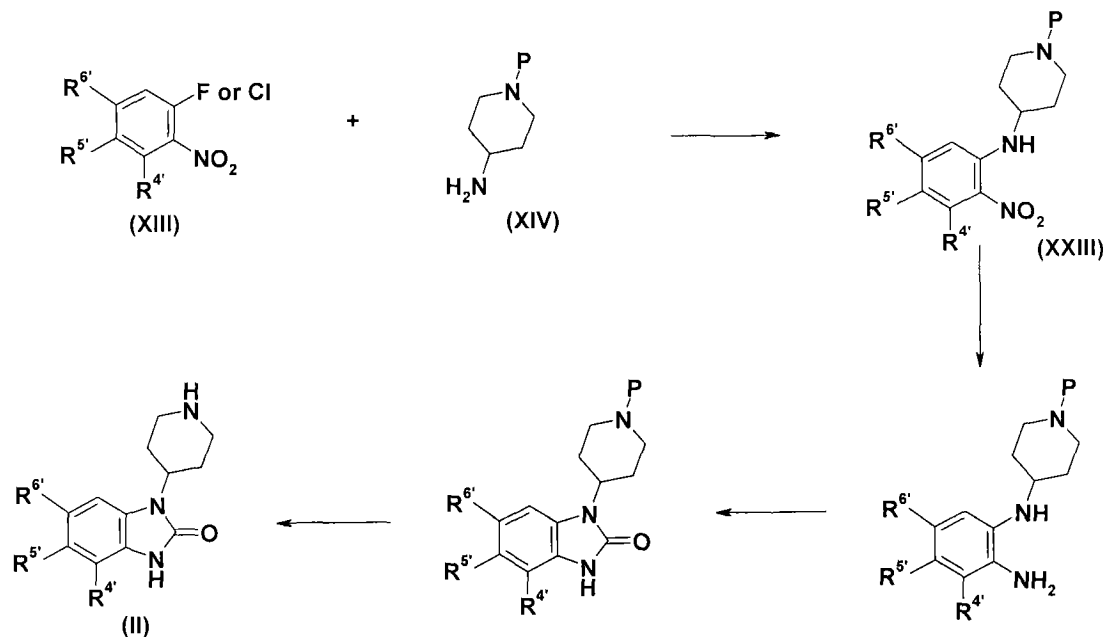
[0126] 可以用各种方法来完成 $R^{4'}$ 至 R^4 的转化;例如用氟化物来置换卤素基团,或用亲电的氟化物如 N- 氟代苯磺酰亚胺 (N-fluorobenzenesulfonimide) 氟化有机金属衍生物,或通过四氟硼酸重氮盐的分解。

[0127] 式 (II) 化合物在文献中通常是公知的,或者可以用许多不同的方法制备,例如:

[0128] (a) 用胺 (XIV) 置换邻氟或邻氯硝基苯中间体 (XIII) 得到 (XXIII),其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团,及 P 表示氮保护基如 Boc、乙酰基、三氟乙酰基、乙氧羰基、苄氧羰基,然后还原硝基,用光气或光气等同物环化,并使用标准的文献条件来脱保护哌啶氮(方案 1)。

[0129] 方案 1

[0130]

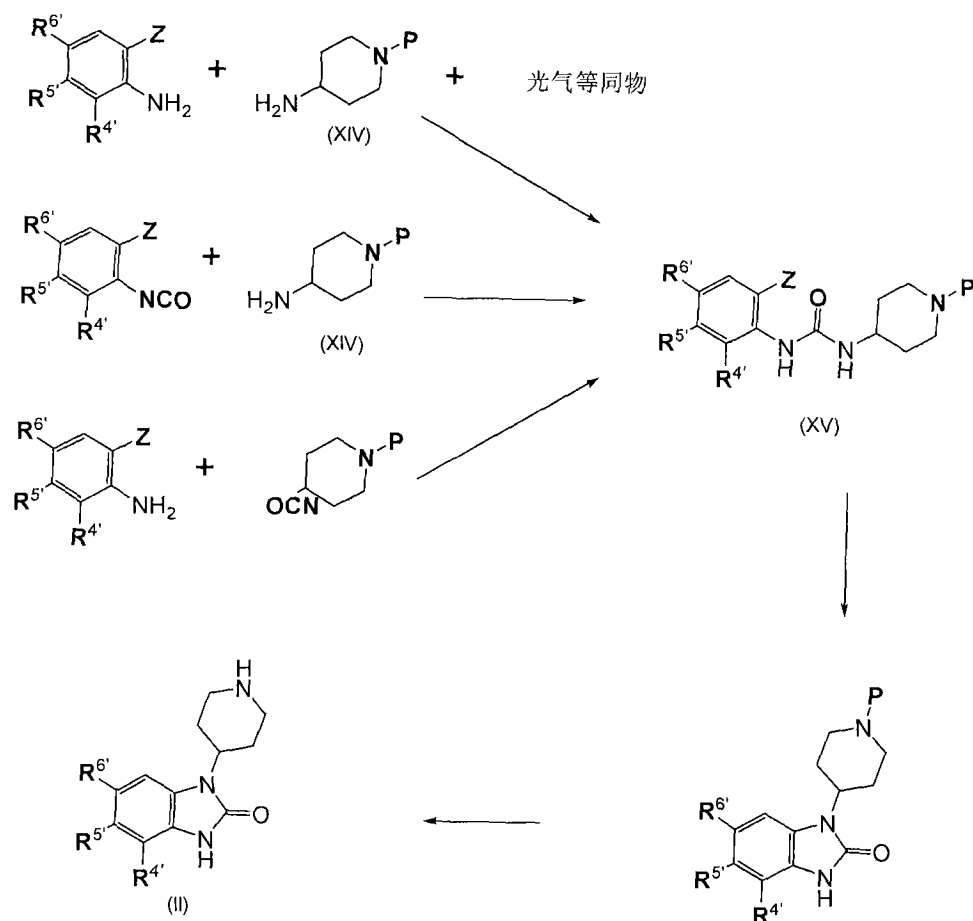


[0131] 式 (XIII) 化合物可以购买或用标准方法制备得到。式 (XIV) 化合物 (其中 P = Boc) 可以购买。

[0132] (b) 中间体 (XV) 进行金属催化环化,然后进行哌啶氮的脱保护,其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团,以及 P 表示氮保护基如 Boc、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基,以及 Z 代表离去基如溴、碘、氯或三氟甲磺酸酯。在方法 C 中概括了 Buchwald 环化的反应条件。可以用如方案 2 中例举的形成脲的任何经典的方法来制备脲 (XV)。该方法的起始原料可以购买或用标准方法制备。

[0133] 方案 2

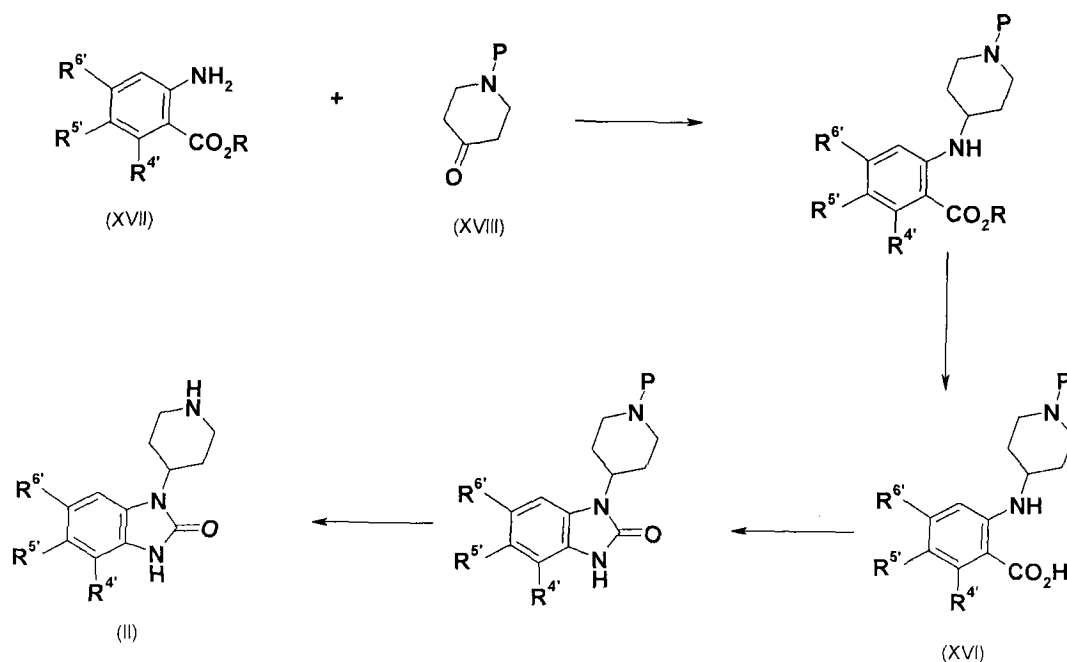
[0134]



[0135] (c) 中间体 (XVI) 的 Curtius 重排, 其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团, 以及 P 表示氮保护基如 Boc、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基, 以及 R 代表 H 或 C_{1-5} 烷基如甲基或乙基, 然后进行分子内环化和哌啶氮的脱保护 (方案 3)。邻氨基苯甲酸或酯的起始原料可以购买或用标准方法制备。可以购买哌啶酮起始原料 ($R = \text{Boc}$ 或苯甲基)。用以下方法 E 描述的条件可以实现 Curtius 重排。

[0136] 方案 3

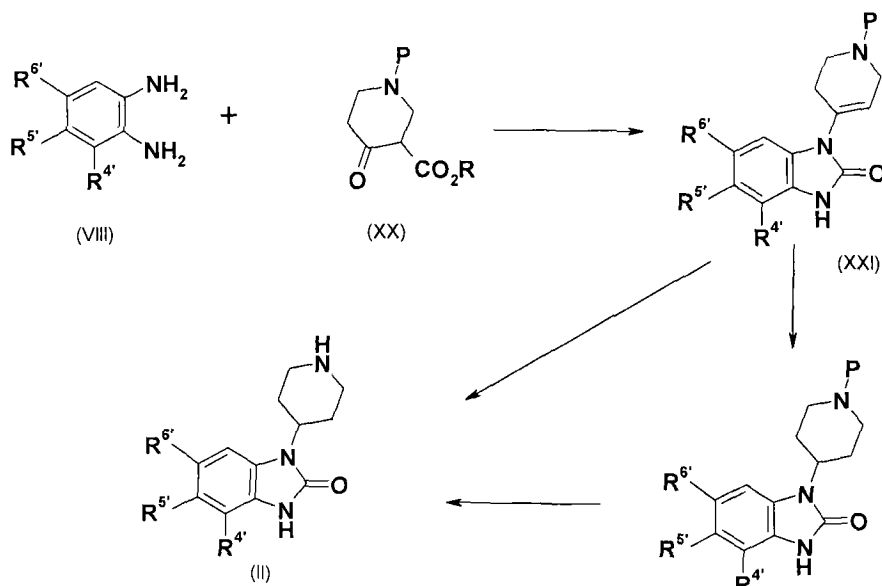
[0137]



[0138] (d) 邻苯二胺 (VIII) 与 3-烷氧羰基-4-哌啶酮 (XX) 缩合, 其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团, 以及 P 表示氮保护基如 Boc、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基, 以及 R 是 C_{1-5} 烷基 (方案 4), 通过高温惰性溶剂中加热, 得到四氢吡啶中间体 (XXI)。双键氢化和哌啶氮的脱保护可以分开或同时进行, 取决于保护基 P 的特性, 得到所需的产品 (II)。式 (VIII) 化合物可以购买或用标准方法制备。式 (XX) 化合物可以购买或用标准方法制备。

[0139] 方案 4

[0140]

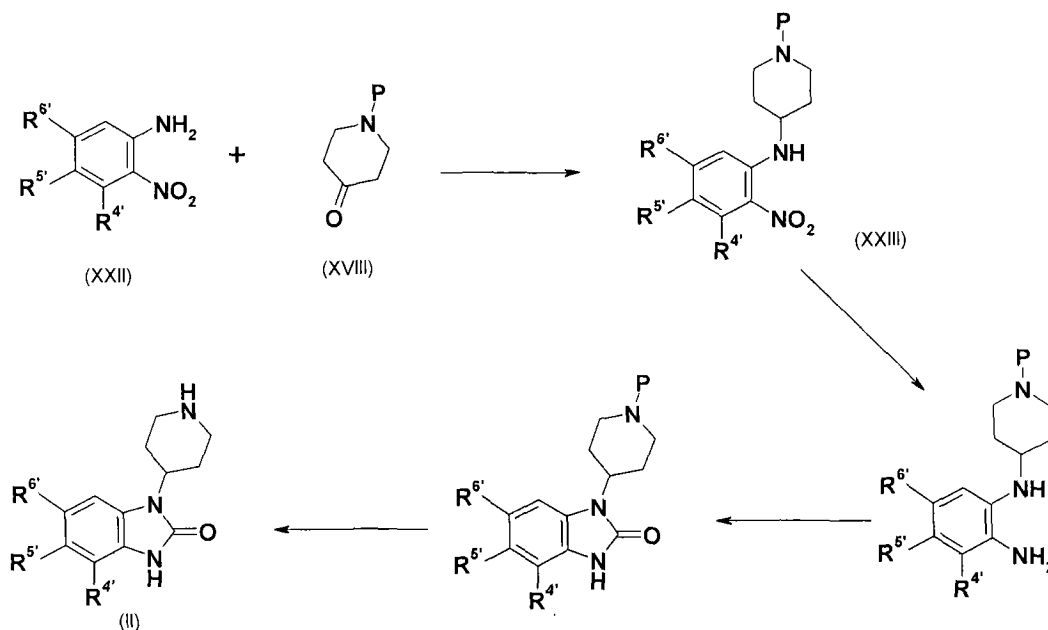


[0141] (e) 邻硝基苯胺 (XXII) 与 N-保护的 4-哌啶酮 (XVIII) 进行还原烷基化, 其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团, 以及 P 表示氮保护基如 Boc、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基, 使用如三乙酰氧基硼氢化钠, 得到中间体 (XXIII)。还原硝基, 然后用以上描述的

环化反应和脱保护,得到所需的产物 (II) (方案 5)。式 (XXII) 和 (XVII) 化合物可以购买或用标准方法制备。

[0142] 方案 5

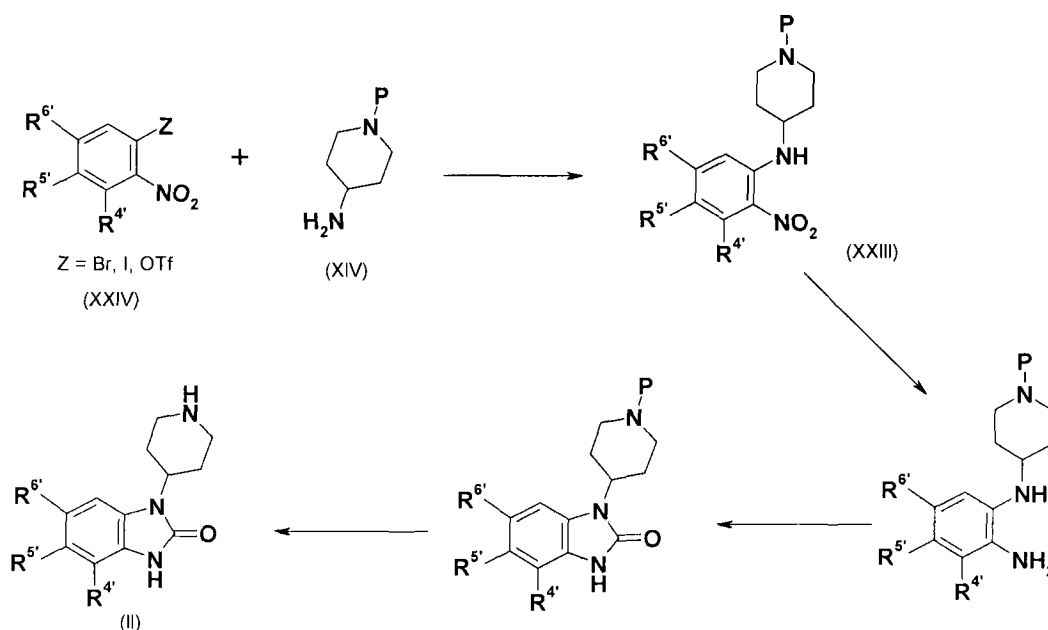
[0143]



[0144] (f) 在胺 (XIV) 和合适地被取代的硝基苯化合物 (XXIV) 之间的金属催化反应,其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团,以及 P 表示氮保护基如 Boc、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基,以及 Z 代表离去基如溴、碘、氯或三氟甲磺酸酯 (方案 6)。该方法得到式 (XXIII) 中间体,随后的反应类似于方案 5。式 (XXIV) 化合物可以购买或用标准方法制备。可以购买其中 $R = Boc$ 的式 (XIV) 化合物。

[0145] 方案 6

[0146]

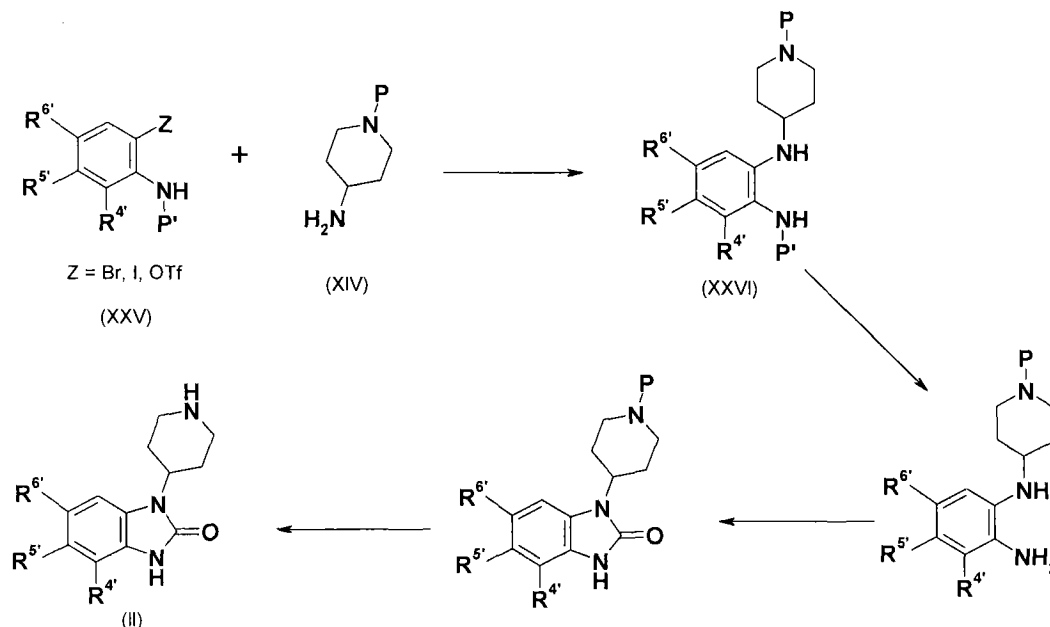


[0147] (g) 在胺 (XIV) 和被保护的苯胺 (XXV) 之间的金属催化反应,其中 $R^{4'}$ 是如前面定

义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团, 及 P 表示氮保护基如 Boc、乙酰基、三氟乙酰基、苄氧羰基, 和 Z 代表离去基如溴、碘、氯或三氟甲磺酸酯, 得到式 (XXVI) 中间体 (方案 7)。脱保护苯胺随后用方案 6 中的相同反应顺序, 得到的所需的中间体 (II)。式 (XXV) 化合物可以购买或用已知的方法如卤化苯胺基团的邻位来制备。可以购买其中 $R = \text{Boc}$ 的式 (XIV) 化合物。

[0148] 方案 7

[0149]



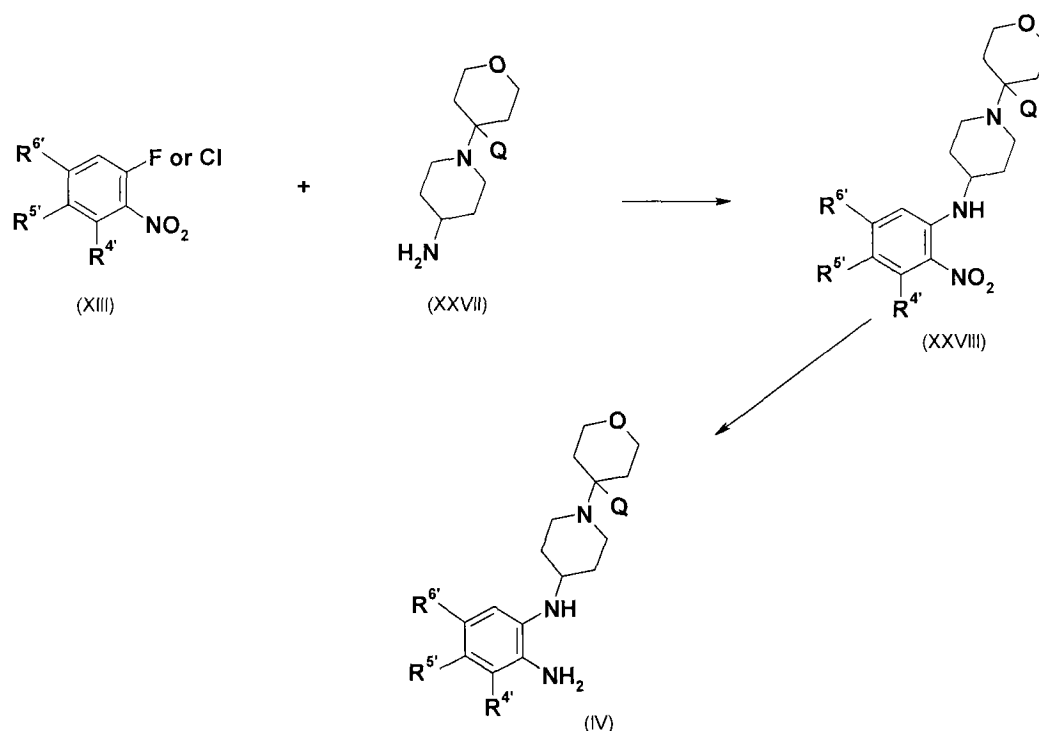
[0150] 可以购买式 (III) 化合物。

[0151] 式 (IV) 化合物可以购买或用许多不同的方法制备。

[0152] (h) 用胺 (XXVII) 置换邻氟或邻氯硝基苯中间体 (XIII) 得到 (XXIII) 化合物, 其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团, Q 是 H 或 C_{1-6} 烷基, 随后用标准条件如在钯或 Raney 镍上氢化进行还原硝基 (方案 8)。式 (XIII) 化合物可以购买或用标准方法制备。

[0153] 方案 8

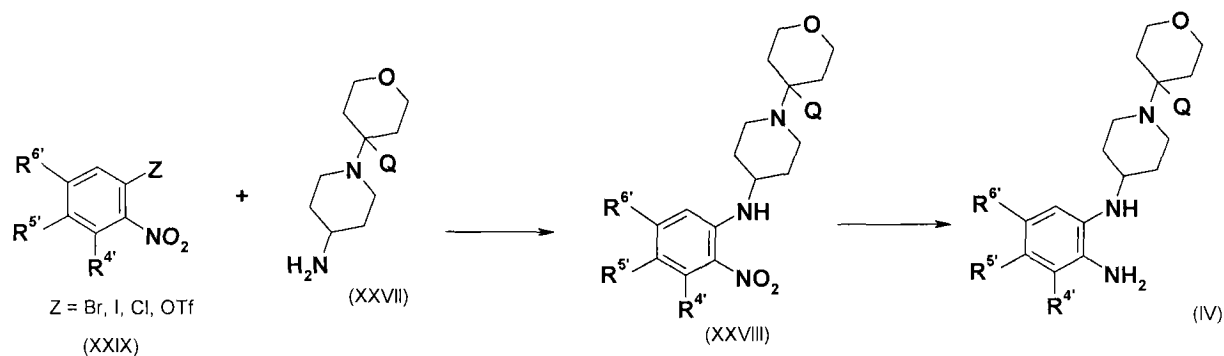
[0154]



[0155] (i) 用胺 (XXVII) 与邻位取代硝基苯 (XXIX) 进行金属催化反应, 得到化合物 (XXVIII), 其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团 (方案 9), 以及 Q 是 H 或 C_{1-6} 烷基, 随后使用方案 8 中列举的相同反应。式 (XXIX) 化合物可以购买或用标准方法制备。

[0156] 方案 9

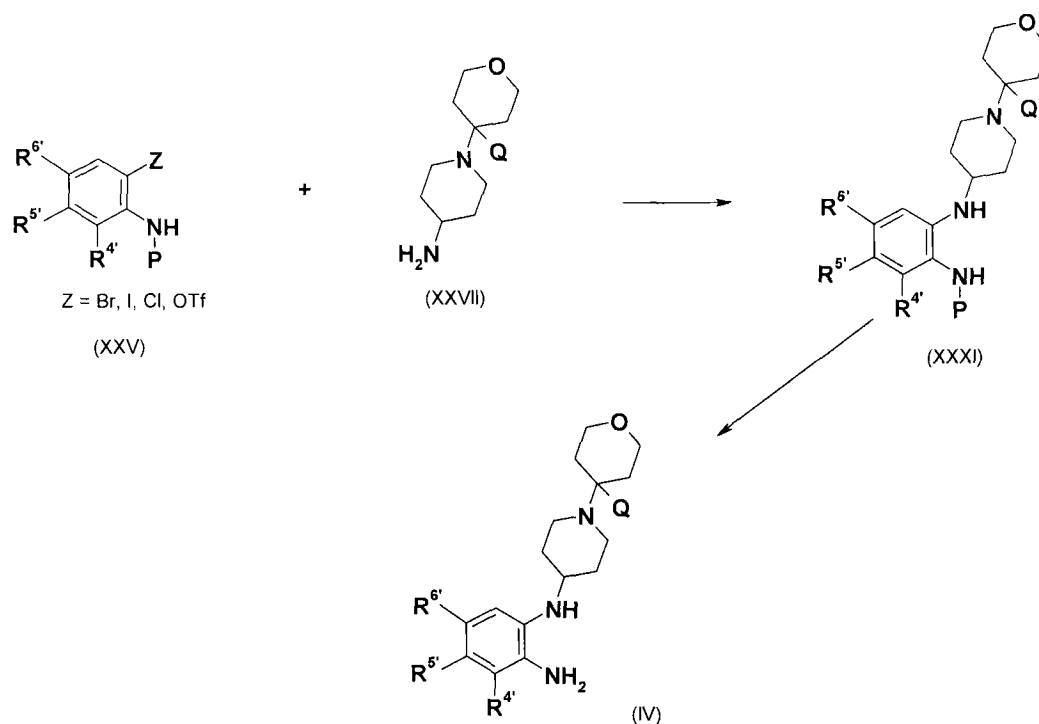
[0157]



[0158] (j) 用胺 (XXVII) 与保护的苯胺衍生物 (XXV) 进行金属催化反应, 其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团, 以及 Q 是 H 或 C_{1-6} 烷基, 以及 P 表示氮保护基如乙酰基、三氟乙酰基、Boc、邻苯二甲酰亚胺, 得到化合物 (XXXI) (方案 10), 随后进行苯胺基团的脱保护。式 (XXV) 化合物可以购买或用标准方法制备。

[0159] 方案 10

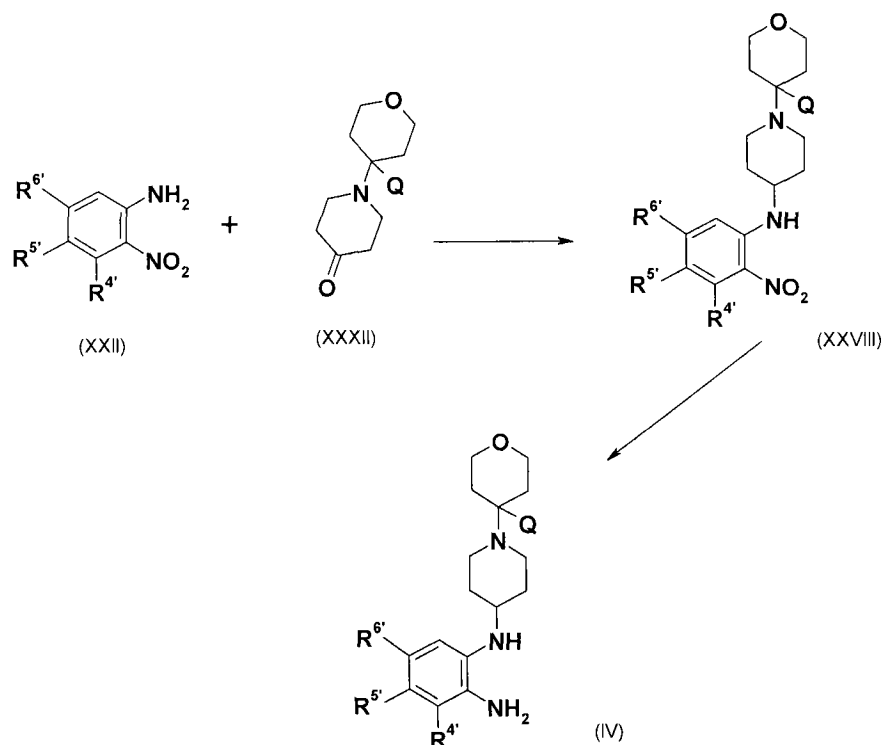
[0160]



[0161] (k) 邻硝基苯胺 (XXII) 与哌啶酮 (XXXII) 在二氯乙烷中用如三乙酰氧基硼氢化钠进行还原烷基化, 得到中间体 (XXVII), 其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团, Q 是 H 或 C_{1-6} 烷基, 使用如三乙酰氧基硼氢化钠在二氯乙烷中, 得到中间体 (XXVII) (方案 11)。使用如钯碳或 Raney 镍进行还原硝基, 得到所需的中间体 (IV)。

[0162] 方案 11

[0163]



[0164] 可以购买式 (V) 化合物如羰基二咪唑、光气、光气的甲苯溶液、双光气、三光气、氯

甲酸苯基酯、碳酸二乙酯。

[0165] (VI) 化合物可通过各种方法制备, 如方案 12 中所示的通过下列方法达到形成脬:

[0166] • 使用标准条件将两种胺 (XXXIV) 和 (XXVII) 与光气或光气等同物进行混合, 光气等同物包括羰基二咪唑、双光气、三光气、氯甲酸苯基酯

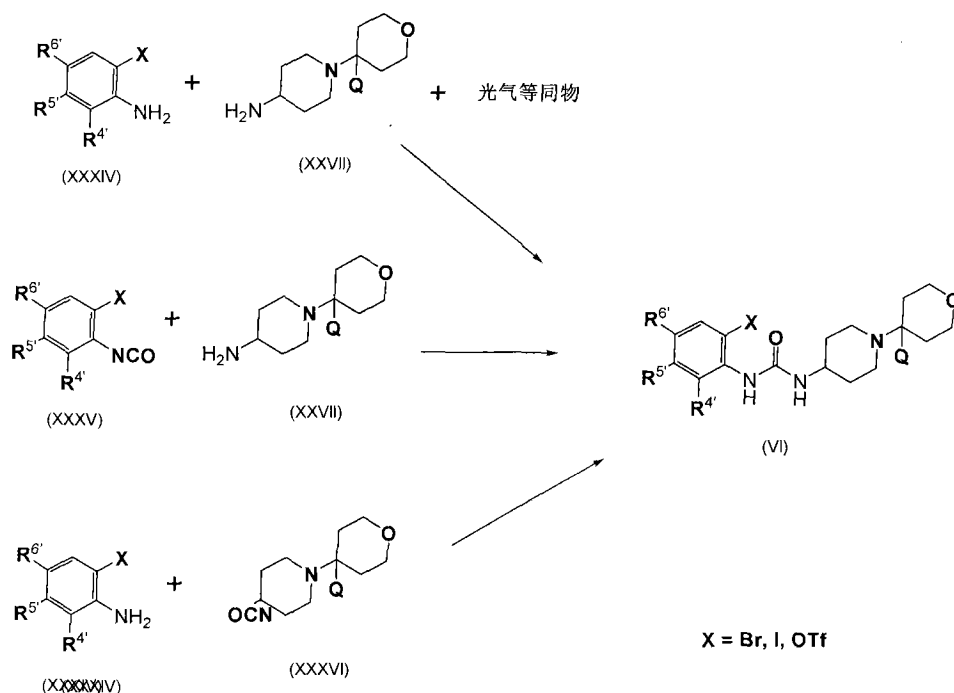
[0167] • 胺 (XXVII) 与异氰酸酯 (XXXV) 反应

[0168] • 胺 (XXXIV) 和异氰酸酯 (XXXVI) 反应

[0169] 用异氰酸酯形成的标准方法可以从相应的胺制备两种异氰酸酯 (XXXV) 和 (XXXVI), 其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团, Q 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

[0170] 方案 12

[0171]



[0172] 钯和铜催化剂 (VII) 可以购买或用文献 (参见方法 C 中的参考文献) 中描述的来制备。

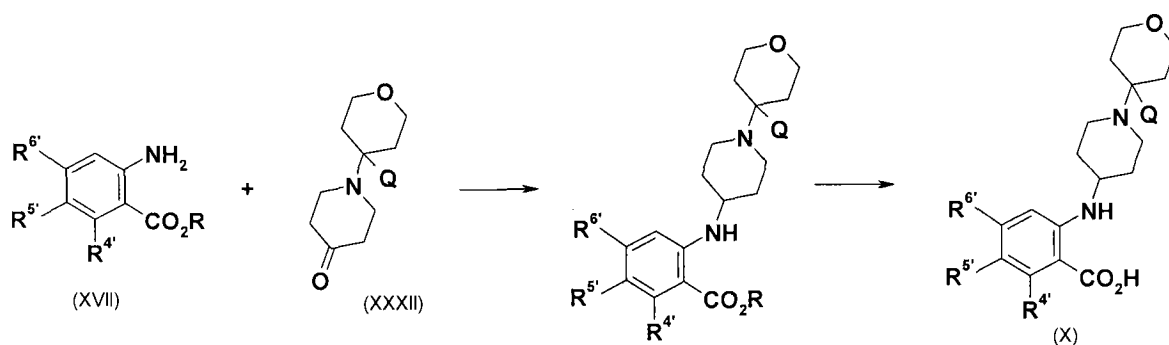
[0173] 式 (VIII) 化合物可以购买或用如单或二硝基苯前体的还原的已知文献路线制备。

[0174] 通过 3- 烷氧基羰基 -4- 哌啶酮与四氢吡喃 -4- 酮的还原烷基化可以制备式 (IX) 化合物。

[0175] 可用方案 13 所示的方法制备式 (X) 化合物, 其中 $R^{4'}$ 是如前面定义的 R^4 或可转化至 R^4 的基团, $R^{5'}$ 是如前面定义的 R^5 或可转化至 R^5 的基团, $R^{6'}$ 是如前面定义的 R^6 或可转化至 R^6 的基团, Q 是 H 或 C_{1-6} 烷基。邻氨基苯甲酸或酯 (XVII) 与酮 (XXXII) 进行还原烷基化, 随后如果合适, 进行酯的水解。

[0176] 方案 13

[0177]

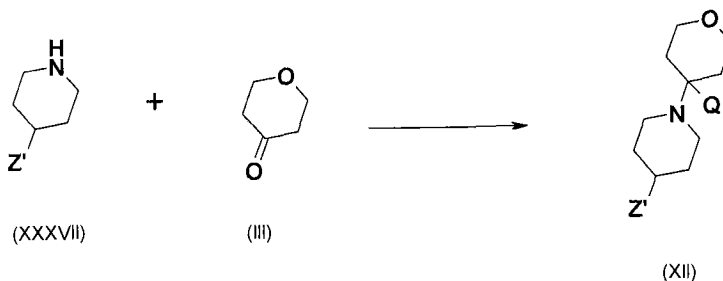


[0178] 式 (XI) 化合物可以购买或用文献方法制备。

[0179] 可用方案 14 所示的方法通过 (XXXVII) 与酮 (III) 的还原烷基化来制备式 (XII) 化合物, 其中 Z' 表示 Z 或用转化至 Z 的基团, 以及 Q = H。Z' 羟基至 Z = 氯或溴的转化可通过标准方法如用亚硫酸氯或三苯基膦 / 四溴化碳处理处理来实现。

[0180] 方案 14

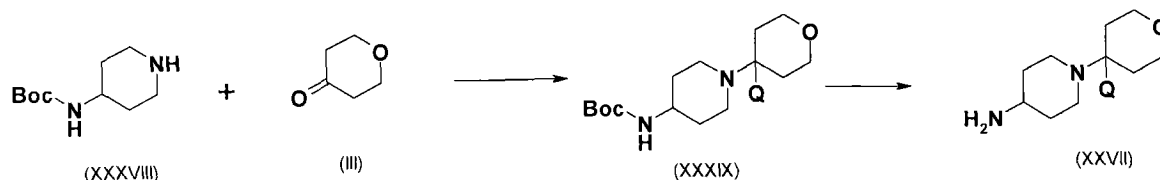
[0181]



[0182] 可用方案 15 所示的方法制备其中 Q = H 的式 (XXVII) 化合物。在二氯乙烷中用如三乙酰氧基硼氢化钠来进行市售胺 (XXXVIII) 与四氢吡喃-4-酮 (III) 的还原烷基化, 得到中间体 (XXXIX), 其使用 HCl 的乙醇溶液或三氟乙酸脱保护, 得到伯胺 (XXVII)。

[0183] 方案 15

[0184]



[0185] 式 (I) 化合物预期用于治疗精神疾病或认知缺损。

[0186] 用于描述本文所述适应症的术语按照 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第四版, 由 American Psychiatric Association 出版 (DSM-IV) 和 / 或 International Classification of Diseases, 第十版 (ICD-10) 进行分类。文中所涉及的各种病症的亚型都视为本发明的一部分。在下文所列疾病后面的括号中的数字指的是在 DSM-IV 中的分类码。

[0187] 在本发明的上下文中, 术语“精神疾病”包括: 精神分裂症, 包括下述亚型偏执型精神分裂症 (295.30)、瓦解型精神分裂症 (295.10)、紧张型精神分裂症 (295.20)、未分化型精神分裂症 (295.90) 和残余型精神分裂症 (295.60); 精神分裂症样精神障碍 (295.40); 情感分裂性精神障碍 (295.70) 包括下述亚型双相型和抑郁型; 妄想性精神障碍 (297.1) 包括下述亚型色情狂妄想、夸大妄想、嫉妒妄想、受迫害妄想、躯体妄想、混合型妄想和未指

明妄想；短期性精神失常（298.8）；分享性精神障碍（297.3）；躯体疾病（General Medical Condition）导致的精神障碍，包括下述亚型伴随妄想（With Delusions）和伴随幻觉（With Hallucinations）；物质引起的精神疾病，包括下述亚型伴随妄想（293.81）和伴随幻觉（293.82）；和未指明的精神障碍（298.9）；

[0188] 抑郁和心境障碍，包括严重抑郁发作、躁狂性发作、混合型发作和轻躁狂发作；抑郁症，包括严重抑郁症、情绪恶劣性抑郁症（300.4）、未指明的抑郁症（311）；双相性精神障碍，包括 I 型双相性精神障碍、二型双相性精神障碍（伴随轻躁狂发作的再发性严重抑郁发作）（296.89）、循环情感性精神障碍（301.13）和未指明双相性精神障碍（296.80）；其它心境障碍，包括躯体疾病所致心境障碍（293.83）（包括下述亚型伴随抑郁特征、伴随严重抑郁样发作、伴随狂躁特征和伴随混和特征）、物质引起的心境障碍（包括下述亚型伴随抑郁特征、伴随狂躁特征和伴随混和特征）和未指明的心境障碍（296.90）；

[0189] 焦虑障碍，包括社交焦虑障碍、恐慌发作、广场恐怖症、惊恐性障碍、没有惊恐性障碍病史的广场恐怖症（300.22）、特异恐怖（300.29）（包括下述亚型动物型、自然环境型、血液注射损伤型、情境型和其它类型）、社会恐怖症（300.23）、强迫性神经失调（300.3）、创伤后应激障碍（309.81）、急性应激障碍（308.3）、一般焦虑症（300.02）、躯体疾病所致焦虑症（293.84）、物质引起的焦虑症和未指明的焦虑症（300.00）；

[0190] 物质关联疾病，包括应用精神作用物质所致精神障碍，如物质依赖、物质渴求和物质滥用；物质引起的疾病，如物质中毒、物质戒断、物质引起的谵妄、物质引起的持续性痴呆、物质引起的持续性遗忘症、物质引起的精神障碍、物质引起的心境障碍、物质引起的焦虑症、物质引起的性功能障碍、物质引起的睡眠障碍和致幻剂引起的持久性知觉障碍（幻觉重现）；酒精相关疾病，如酒精依赖性（303.90）、酒精滥用（305.00）、酒精中毒（303.00）、戒酒（291.81）、酒精中毒性谵妄、酒精脱瘾性谵妄、酒精引起的持续性痴呆、酒精引起的持续性遗忘症、酒精引起的精神障碍、酒精引起的心境障碍、酒精引起的焦虑症、酒精引起的性功能障碍、酒精引起的睡眠障碍和未指明的酒精关联障碍（291.9）；安非他明（或安非他明类）关联疾病，如安非他明依赖（304.40）、安非他明滥用（305.70）、安非他明中毒（292.89）、安非他明停药（292.0）、安非他明中毒谵妄、安非他明引起的精神障碍、安非他明引起的心境障碍、安非他明引起的焦虑症、安非他明引起的性功能障碍、安非他明引起的睡眠障碍和未指明的安非他明引起的疾病（292.9）；咖啡因关联疾病，如咖啡因中毒（305.90）、咖啡因引起的焦虑症、咖啡因引起的睡眠障碍和未指明的咖啡因关联疾病（292.9）；大麻关联疾病，如大麻依赖（304.30）、大麻滥用（305.20）、大麻中毒（292.89）、大麻中毒谵妄、大麻引起的精神障碍、大麻引起的焦虑症和未指明的大麻关联疾病（292.9）；可卡因关联疾病，如可卡因依赖（304.20）、可卡因滥用（305.60）、可卡因中毒（292.89）、可卡因停药（292.0）、可卡因中毒谵妄、可卡因引起的精神障碍、可卡因引起的心境障碍、可卡因引起的焦虑症、可卡因引起的性功能障碍、可卡因引起的睡眠障碍和未指明的可卡因关联疾病（292.9）；致幻剂关联疾病，如致幻剂依赖（304.50）、致幻剂滥用（305.30）、致幻剂中毒（292.89）、致幻剂持续性知觉障碍（幻觉重现）（292.89）、致幻剂中毒谵妄、致幻剂引起的精神障碍、致幻剂引起的心境障碍、致幻剂引起的焦虑症和未指明的致幻剂关联疾病（292.9）；吸入剂关联疾病，如吸入剂依赖（304.60）、吸入剂滥用（305.90）、吸入剂中毒（292.89）、吸入剂中毒谵妄、吸入剂引起的持续性痴呆、吸入剂引起的精神障碍、吸入剂

引起的心境障碍、吸入剂引起的焦虑症和未指明的吸入剂关联疾病 (292. 9) ;尼古丁关联疾病,如尼古丁依赖 (305. 1)、尼古丁停药 (292. 0) 和未指明的尼古丁关联疾病 (292. 9) ;阿片样物质关联疾病,如阿片样物质依赖 (304. 00)、阿片样物质滥用 (305. 50)、阿片样物质中毒 (292. 89)、阿片样物质停药 (292. 0)、阿片样物质中毒谵妄、阿片样物质引起的精神障碍、阿片样物质引起的心境障碍、阿片样物质引起的性功能障碍、阿片样物质引起的睡眠障碍和未指明的阿片样物质关联疾病 (292. 9) ;苯环利定 (或苯环利定类) 关联疾病,如苯环利定依赖 (304. 60)、苯环利定滥用 (305. 90)、苯环利定中毒 (292. 89)、苯环利定中毒谵妄、苯环利定引起的精神障碍、苯环利定引起的心境障碍、苯环利定引起的焦虑症和未指明的苯环利定关联疾病 (292. 9) ;镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂关联疾病,如镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂依赖 (304. 10)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂滥用 (305. 40)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂中毒 (292. 89)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂停药 (292. 0)、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂中毒谵妄、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂停药谵妄、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂持续性痴呆、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂持续性遗忘症、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的精神障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的心境障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的焦虑症、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的性功能障碍、镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂引起的睡眠障碍和未指明的镇静剂、催眠剂或抗焦虑剂关联疾病 (292. 9) ;多种物质关联疾病,如多种物质依赖 (304. 80) ;和其它 (或未知) 物质关联疾病,如促同化激素类、硝酸酯吸入剂和氧化亚氮 ;

[0191] 睡眠障碍,包括原发性睡眠障碍,如睡眠失调,如原发性失眠 (307. 42)、原发性睡眠过度 (307. 44)、发作性睡眠 (347)、与呼吸有关的睡眠障碍 (780. 59)、昼夜节律睡眠障碍 (307. 45) 和未指明的睡眠失调 (307. 47) ;原发性睡眠障碍,如异态睡眠,如恶梦障碍 (307. 47)、夜惊症 (307. 46)、梦游症 (307. 46) 和未指明的异态睡眠 (307. 47) ;与其它精神障碍相关的睡眠障碍,如与其它精神障碍相关的失眠 (307. 42) 和与其它精神障碍相关的睡眠过度 (307. 44) ;躯体疾病导致的睡眠障碍 ;和物质引起的睡眠障碍,包括下述亚型失眠型、睡眠过度型、异态睡眠型和混合型 ;

[0192] 进食障碍,如神经性厌食症 (307. 1),包括下述亚型斋戒型和狂吃 / 催泻型 ;神经性贪食症 (307. 51),包括下述亚型催泻型和非催泻型 ;肥胖症 ;强迫进食障碍 ;和未指明的进食障碍 (307. 50) ;

[0193] 孤僻症 (299. 00) ;注意力缺陷 / 多动症,包括下述亚型注意力缺陷 / 多动症混合型 (314. 01)、注意力缺陷 / 多动症注意缺陷主型 (314. 00)、注意力缺陷 / 多动症多动型 (314. 01) 和未指明的注意力缺陷 / 多动症 (314. 9) ;多动症 ;分裂行为障碍,如行为紊乱,包括下述亚型儿童发作型 (321. 81)、青少年发作型 (312. 82) 和未指明的发作 (312. 89)、对立违抗性障碍 (313. 81) 和未指明的分裂行为障碍 ;和抽动障碍,如图雷特氏精神障碍 (307. 23) ;

[0194] 人格障碍,包括下述亚型偏执狂人格障碍 (301. 0)、精神分裂人格障碍 (301. 20)、分裂型人格障碍 (301. 22)、反社会人格障碍 (301. 7)、临界性人格障碍 (301. 83)、表演型人格障碍 (301. 50)、自恋性人格障碍 (301. 81)、回避型人格障碍 (301. 82)、依赖性人格障碍 (301. 6)、强迫观念与行为人格障碍 (301. 4) 和未指明的人格障碍 ;以及

[0195] 性功能障碍,包括性欲障碍,如机能减退的性欲障碍 (302. 71)、和性厌恶障碍 (302. 79) ;性唤起障碍,如女性性唤起障碍 (302. 72) 和男性勃起障碍 (302. 72) ;性高潮障

碍,如女性性高潮障碍(302.73)、男性性高潮障碍(302.74)和早泄(302.75);性交痛障碍,如性交困难(302.76)和阴道痉挛(306.51);未指明的性功能障碍(302.70);性欲倒错,如露阴癖(302.4)、恋物癖(302.81)、摩擦癖(302.89)、恋童症(302.2)、性虐待狂(302.83)、性施虐狂(302.84)、易装癖(302.3)、窥阴癖(302.82)和未指明的性欲倒错(302.9);性身份障碍,如儿童性身份障碍(302.6)和青少年或成人性身份障碍(302.85);和未指明的性功能障碍(302.9)。

[0196] 式(I)化合物同时预期用于提高认知,包括治疗自身认知缺损和治疗其它疾病的认知缺损如精神分裂症、双相性精神障碍、抑郁症、其它精神疾病和与认知缺损有关的精神疾病。

[0197] 在本发明的上下文中,术语认知缺损例如包括认知功能损伤的治疗,认知功能包括注意力、定位力(orientation)损伤、学习障碍、记忆(即记忆障碍、健忘症、遗忘障碍、短暂完全性遗忘综合征(transient global amnesia syndrome)和与年龄有关的记忆缺陷)和语言功能损伤;由中风、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、皮克病、与爱滋有关的痴呆或其它痴呆状态例如多发性硬化性痴呆、酒精性痴呆、与甲状腺功能减退(hypothyroidism)相关的痴呆、以及与其它变性疾病例如小脑萎缩和肌萎缩性脊髓侧索硬化症有关的痴呆引起的认知缺损;其它可引起认知下降的急性或亚急性病症,例如谵妄或抑郁(假性痴呆病症)损伤、头部创伤、与年龄相关的认知下降、中风、神经变性、药物诱导的病症、神经毒性剂、轻度认知缺损、与年龄相关的认知缺损、与孤独症相关的认知缺损、唐氏综合症、与精神疾病相关的认知缺损、以及与电惊厥治疗后相关的认知障碍;以及运动障碍例如帕金森氏病、精神安定药诱发的帕金森综合症、和迟发性运动障碍。

[0198] 本发明的治疗也可以在没有认知和/或记忆缺陷的健康人中作为记忆和/或认知增强剂。

[0199] 因此在另一方面,本发明提供了如上描述的式(I)化合物或其盐或溶剂合物,其用于治疗。

[0200] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物或其盐或溶剂合物,其用于治疗需要蕈毒碱 M_1 受体激动的病症。

[0201] 在另一方面,本发明提供了如上描述的式(I)化合物或其盐或溶剂合物,其用于治疗精神疾病。本发明也提供了如上描述的式(I)化合物或其盐或溶剂合物,其用于治疗认知缺损。

[0202] 在另一方面,本发明提供了如上描述的式(I)化合物或其盐或溶剂合物在制备用于治疗需要蕈毒碱 M_1 受体激动的病症的药物中的用途。

[0203] 在另一方面,本发明提供了如上描述的式(I)化合物或其盐或溶剂合物在制备用于治疗精神疾病的药物中的用途。本发明还提供了如上描述的式(I)化合物或其盐或溶剂合物在制备用于治疗认知缺损的药物中的用途。

[0204] 在另一方面,本发明提供了治疗需要蕈毒碱 M_1 受体激动的病症的方法,其包括向有此治疗需要的哺乳动物给药有效量的式(I)化合物或其盐或溶剂合物。

[0205] 在另一方面,本发明提供了治疗精神疾病的方法,其包括向有此治疗需要的哺乳动物给药有效量的式(I)化合物或其盐或溶剂合物。本发明还提供了治疗认知缺损的方法,其包括向有此治疗需要的哺乳动物给药有效量的式(I)化合物或其盐或溶剂合物。

[0206] 式 (I) 化合物和它们的盐和其溶剂合物也可与其它活性组分如典型和非典型的抗精神病药物、情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体外副作用 (extrapyramidal side effect) 的药物和认知增强剂组合以提供改善精神疾病的治疗。

[0207] 本发明的组合治疗是如辅助性给药。辅助性给药 (adjunctive administration) 是指以分开的药物组合物或装置 (devices) 的形式进行每个组分的连续 (coterminous) 或交错 (overlapping) 给药各种组分。上述使用两种或更多种治疗剂的治疗性给药方案通常被本领域技术人员所熟知, 以及在本文中称作辅助性治疗性给药; 也被称作补充性 (add-on) 治疗性给药。其中患者分开使用而不是连续或交错治疗性给药式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物与至少一种抗精神病药物、情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体外副作用药物或认知增强剂的任何以及全部治疗方案均在本发明范围之内。在本文所述辅助性治疗性给药的一个实施方案中, 通常使患者对治疗性给药一种或多种组分稳定一段时间后, 再接受其它组分的给药。对于正在接受至少一种抗精神病药物、情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体外副作用药物或认知增强剂给药的病人可以给药式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物, 作为辅助性治疗, 但在本发明范围内也包括向正在接受式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物的病人辅助治疗性给药至少一种抗精神病药物、情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体外副作用药物或认知增强剂。

[0208] 本发明的组合治疗 (combination therapies) 还可以同时给药。同时给药是指各单独成分被一起施用的治疗方案, 其中各单独成分可以为含有或包含两种组分的单一药物组合物或装置形式, 也可以为同时施用的各自含有一种组分的分开的组合物或装置形式。同时施用的这类分开的单组分的组合可以为分成几部分的试剂盒 (kit-of-parts) 形式。

[0209] 因此在另一方面, 本发明提供了治疗精神疾病的方法, 其通过向正在接受至少一种抗精神药的治疗性给药的哺乳动物辅助治疗性给药式 (I) 化合物。另一方面, 本发明还提供了式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物在制备用于治疗正在接受至少一种抗精神药的治疗性给药的患者的精神疾病的辅助治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物, 其用于辅助治疗性给药以治疗正在接受至少一种抗精神药的治疗性给药的患者的精神疾病。

[0210] 在另一方面, 本发明提供治疗精神疾病的方法, 其通过向正在接受治疗性给药式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物的患者辅助治疗性给药至少一种抗精神病药物。在另一方面, 本发明提供至少一种抗精神病药物在制备用于治疗正在接受治疗性给药式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物的患者的精神疾病的辅助治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供用于辅助治疗性给药的至少一种抗精神病药物, 其用于治疗正在接受治疗性给药式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物的患者的精神疾病。

[0211] 在另一方面, 本发明提供治疗精神疾病的方法, 其通过同时治疗性给药式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物与至少一种抗精神病药物。本发明还提供式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物和至少一种抗精神病药物的组合在制备用于通过同时治疗性给药以治疗精神疾病的药物中的用途。本发明还提供式 (I) 化合物或其盐在制备用于通过与至少一种抗精神病药物同时治疗性给药以治疗精神疾病中的药物中的用途。本发明还提供式 (I) 化合物或其盐, 其用于通过与至少一种抗精神病药物同时治疗性给药以治疗精神疾病。本发明还提供至少一种抗精神病药物在制备用于通过与式 (I) 化合物或其盐同时治疗性给药以治疗精

神疾病的药物中的用途。

[0212] 在另一方面,本发明提供一种用于治疗精神疾病的分成多部分的试剂盒,其包括用于同时治疗性给药的含有式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物的第一剂型,以及一种或多种各自含有抗精神病药物的其它剂型。

[0213] 在另一方面,本发明提供治疗精神疾病的方法,其包括向患者辅助治疗性给药本发明的化合物,其中该患者正在接受选自下列活性成分的治疗性给药:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0214] 在另一方面,本发明提供本发明的化合物在制备用于辅助治疗性给药以治疗患者的精神疾病中的药物中的用途,其中该患者正在接受选自下列活性成分的治疗性给药:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0215] 本发明也提供本发明的化合物在辅助治疗性给药以治疗患者中精神疾病中的用途,其中该患者正在接受选自下列活性成分的治疗性给药:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0216] 本发明还提供本发明的化合物的用途,其用于辅助治疗性给药以治疗患者中的精神疾病,其中该患者正在接受治疗性给药选自下列的活性成分:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0217] 在另一方面,本发明提供治疗精神疾病的方法,其包括向正在治疗性给药接受本发明的化合物的患者辅助治疗性给药选自下列的活性成分:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0218] 在另一方面,本发明提供选自下列的活性成分在制备用于辅助治疗性给药以治疗正在接受治疗性给药本发明的化合物的患者的精神疾病的药物中的用途:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0219] 本发明也提供选自下列的活性成分的用途:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂,其用于辅助治疗性给药以治疗患者中的精神疾病,其中该患者正在接受治疗性给药本发明的化合物。

[0220] 在另一方面,本发明提供治疗精神疾病的方法,其包括同时治疗性给药本发明的化合物组合有选自下列的活性成分:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0221] 本发明还提供本发明的化合物和选自下列的活性成分的组合在制备用于同时治疗性给药在治疗精神疾病中的药物中的用途:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0222] 本发明还提供本发明的化合物和选自下列的活性成分的组合在治疗精神疾病中用于同时治疗性给药中的用途:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0223] 本发明还提供本发明的化合物在制备用于与选自下列的活性成分同时治疗性给药的药物中的用途:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和认知增强剂。

[0224] 本发明还提供本发明的化合物的用途,其在治疗精神疾病中用于与选自下列的活性成分同时治疗性给药:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体束外副作用的药物和

认知增强剂。

[0225] 本发明还提供本发明的化合物,其在治疗精神疾病中用于与选自下列的活性成分同时治疗性给药:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂。

[0226] 本发明还提供选自下列的活性成分在制备用于与本发明的化合物同时治疗性给药在治疗精神疾病中的药物中的用途:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂。

[0227] 本发明还提供选自下列的活性成分用于与本发明的化合物用于同时治疗性给药在治疗精神疾病中的用途:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂。

[0228] 在另一方面,本发明提供用于治疗精神疾病的分成多部分的试剂盒,其包括用于同时治疗性给药的含有本发明的化合物的第一剂型和一种或多种其它的剂型,其各自包含选自下列的活性成分:情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药、用于锥体外副作用的药物和认知增强剂。

[0229] 在本发明中有用的抗精神疾病药的实例包括,但不限于:钠通道阻断剂;混合的 5HT/多巴胺受体拮抗剂;mGluR5 正向的调节剂;D3 拮抗剂;5HT6 拮抗剂;烟碱 α -7 调节剂;甘氨酸转运蛋白 GlyT1 抑制剂;D2 部分激动剂/D3 拮抗剂/H3 拮抗剂;AMPA 调节剂;NK3 拮抗剂如奥沙奈坦和他奈坦;非典型性抗精神疾病药,例如,氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮和氨磺必利;丁酰苯,如氟哌啶醇、匹莫齐特和氟哌利多;吩噻嗪类,如氯丙嗪、硫利达嗪、美索达嗪、三氟拉嗪、奋乃静、氟非那嗪、三氟美嗪(thiflupromazine)、丙氯拉嗪和醋奋乃静;噻吨类,如替沃噻吨和氯普噻吨;噻吩并苯并二氮杂茛菪;二苯并二氮杂茛菪;苯异噻唑;二苯并硫杂茛菪;咪唑啉酮;苯并异噻唑基-哌嗪;三嗪如拉莫三嗪;二苯并氧氮杂茛菪类,如洛沙平;二氢吲哚酮类,如吗茛酮;阿立哌唑;以及其具有抗精神疾病活性的衍生物。

[0230] 适合用于本发明中的抗精神病药物的商品名和厂商实例如下:氯氮平(可由 Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis 以商品名 CLOZARIL®购得);奥氮平(可由 Lilly 以商品名 ZYPREXA®购得);齐拉西酮(可由 Pfizer 以商品名 GEODON®购得);利培酮(可由 Janssen 以商品名 RISPERDAL®购得);富马酸喹硫平(可由 AstraZeneca 以商品名 SEROQUEL®购得);舍吲哚(可以商品名 SERLECT®购得);氨磺必利(可由 Sanofi-Synthelabo 以商品名 SOLIN®购得);氟哌啶醇(可由 Ortho-McNeil 以商品名 HALDOL®购得);氟哌啶醇癸酸酯(可以商品名 HALDOL decanoate®购得);氟哌啶醇乳酸酯(可以商品名 ALDOL®和 INTENSOL®购得);氯丙嗪(可由 SmithKline Beecham(GSK)以商品名 THORAZINE®购得);氟奋乃静(可由 Apothecon, Copley, Schering, Teva 和 American Pharmaceutical Partners, Pasadena 以商品名 PROLIXIN®购得);氟奋乃静癸酸酯(可以商品名 PROLIXIN decanoate®购得);氟奋乃静庚酸酯(可以商品名 PROLIXIN®购得);氟奋乃静盐酸盐(可以商品名 PROLIXIN®购得);替沃噻吨(可由 Pfizer 以商品名 NAVANE®购得);替沃噻吨盐酸盐(可以商品名 NAVANE®购得);三氟拉嗪(10-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基]-2-(三氟甲基)吩噻嗪二盐酸盐,可由 SmithKline Beckman 以商

品名 STELAZINE® 购得；奋乃静（可由 Schering 以商品名 TRILAFON® 购得）；奋乃静和阿米替林盐酸盐（可以商品名 ETRAFON TRILAFON® 购得）；硫利哒嗪（可由 Novartis, Roxane, HiTech, Teva 和 Alparma 以商品名 MELLARIL® 购得）；吗茛酮（可由 Endo 以商品名 MOBAN® 购得）；吗茛酮盐酸盐（可以商品名 MOBAN® 购得）；洛沙平（可由 Watson 以商品名 LOXITANE® 购得）；洛沙平盐酸盐（可以商品名 LOXITANE® 购得）；以及琥珀酸洛沙平（可以商品名 LOXITANE® 购得）。此外，还可以使用苯哌利多（Glanimon®）、培拉嗪（Taxilan®）或美哌隆（Eunerpan®）。

[0231] 其它合适的抗精神病药物包括丙嗪（以商品名 SPARINE® 购得），三氟美嗪（以商品名 VESPRIN® 购得），氯普噻吨（以商品名 TARACTAN® 购得），氟哌利多（以商品名 INAPSINE® 购得），醋奋乃静（以商品名 TINDAL® 购得），丙氯拉嗪（以商品名 COMPAZINE® 购得），甲氧异丁嗪（以商品名 NOZINAN® 购得），哌泊塞嗪（以商品名 PIPOTRIL® 购得），伊潘立酮，匹莫齐特和氟哌噻吨。

[0232] 通过商品名列于上面的抗精神病药物也可从其它供应商议图同的商品名购得。

[0233] 在本发明的另一方面，合适的抗精神疾病药包括奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齐拉西酮、他奈坦和奥沙奈坦。

[0234] 可用于本发明的治疗中的情绪稳定剂包括锂、钠丙戊酸盐 / 丙戊酸 / 双丙戊酸盐（divalproex）、卡马西平、拉莫三嗪、加巴喷丁、托吡酯、奥卡西平和噻加宾。

[0235] 可用于本发明的治疗中的抗抑郁药包括血清素拮抗剂、CRF-1 拮抗剂、Cox-2 抑制剂 / SSRI 双重拮抗剂；多巴胺 / 去甲肾上腺素 / 血清素三重再摄取抑制剂；NK1 拮抗剂；NK1 和 NK2 双重拮抗剂；NK1/SSRI 双重拮抗剂；NK2 拮抗剂；血清素激动剂（如异育亨宾碱、育亨宾和甲氧氯普胺）；血清素再摄取抑制剂（如西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、非莫西汀、咧达品、齐美定、帕罗西汀和舍曲林）；双重血清素 / 去甲肾上腺素再摄取抑制剂（如文拉法辛、瑞波西汀、度洛西汀和米那普仑）；去甲肾上腺素再摄取抑制剂（如瑞波西汀）；三环抗抑郁药（如阿米替林、氯米帕林、丙米嗪、马普替林、去甲替林和三甲丙咪嗪）；单胺氧化酶抑制剂（如异卡波肼、吗氯贝胺、苯乙肼和反苯环丙胺）；5HT3 拮抗剂（如奥坦西隆和格拉司琼）；和其它的（如安非他酮、阿米庚酸、文达法辛（radafaxine）、米安舍林、米尔塔扎平、萘法唑酮和曲唑酮）。

[0236] 可用于本发明的治疗中的抗焦虑药包括 V1b 拮抗剂、5HT7 拮抗剂和苯并二氮杂䓬类如阿普唑仑和劳拉西泮。

[0237] 可用于本发明的治疗中的用于锥体外副作用的药物包括抗胆碱能药（如苯脱品、二环己丙醇、丙环定和苯海索），抗组胺药（如苯海拉明）和多巴胺能药（如金刚烷胺）。

[0238] 可用于本发明的治疗中的认知增强剂包括实例胆碱酯酶抑制剂（如他克林、多奈哌齐、利伐斯的明和加兰他敏），H3 拮抗剂和毒蕈碱 M₁ 激动剂（如西维美林）。

[0239] 在一个实施方案中，用于与本发明的化合物组合使用的活性成分为非典型的抗精神病药物，如氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮或氨磺必利。

[0240] 在一个实施方案中，用于与本发明的化合物组合使用的活性成分为非典型的抗精神病药物，如氯丙嗪、硫利达嗪、美索达嗪、氟非那嗪、奋乃静、丙氯拉嗪、三氟拉嗪、替沃噻吨（thiothixine）、氟哌啶醇、三氟美嗪、匹莫齐特、氟哌利多、氯普噻吨、吗茛酮或洛沙平。

[0241] 在另一个实施方案中，用于与本发明的化合物组合使用的活性成分为情绪稳定

剂,如锂、钠丙戊酸盐 / 丙戊酸 / 双丙戊酸盐、卡马西平、拉莫三嗪、加巴喷丁、托吡酯、奥卡西平或噻加宾。

[0242] 在另一个实施方案中,用于与本发明的化合物组合使用的活性成分为抗抑郁药,如血清素激动剂(如异育亨宾碱、育亨宾或甲氧氯普胺);血清素再摄取抑制剂(如西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、非莫西汀、咧达品、齐美定、帕罗西汀或舍曲林);双重血清素 / 去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如文拉法辛、瑞波西汀、度洛西汀或米那普仑);去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如瑞波西汀);三环抗抑郁药(如阿米替林、氯米帕林、丙米嗪、马普替林、去甲替林或三甲丙咪嗪);单胺氧化酶抑制剂(如异卡波肼、吗氯贝胺、苯乙肼或反苯环丙胺);或其它的(如安非他酮、阿米庚酸、文达法辛、米安舍林、米尔塔扎平、萘法唑酮或曲唑酮)。

[0243] 在另一个实施方案中,用于与本发明的化合物组合使用的活性成分为抗焦虑药,如苯并二氮杂~~革~~如阿普唑仑或劳拉西泮。

[0244] 为了在医药中使用,本发明的化合物通常以标准药物组合物给药。因此,在另一方面本发明提供药物组合物,其包含如上所述的式(I)化合物或其盐或溶剂合物以及可药用载体。该药物组合物可在治疗上述任何疾病中使用。

[0245] 式(I)化合物可以通过任何方便的途径给药,例如,口服、非肠道(如静脉内)、口含(buccal)、舌下、鼻内、直肠或者经皮给药,相应地上述药物组合物亦是如此。

[0246] 如上所述的式(I)化合物或其盐或溶剂合物,当其通过口服很有效,可被配制成液体或固体形式,例如糖浆剂、混悬剂或乳剂、片剂、胶囊剂和锭剂。

[0247] 液体制剂通常由化合物或盐或溶剂合物的悬浮液或溶液在合适的载体中组成,适宜的液体载体例如含水溶剂如水、乙醇或甘油,或非水溶剂如聚乙二醇或油。所述制剂还可以含有助悬剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0248] 片剂形式的组合物可以使用任何常用于制备固体制剂的合适药物载体制备。这类载体的实例包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖、蔗糖和纤维素。

[0249] 胶囊剂形式的组合物可以采用常规包裹方法制备。例如,可以使用常规载体制备得到含有活性成分的小球后,将其填入硬明胶胶囊中;或者可以使用任何适合的药物载体例如含水树胶、纤维素、硅酸盐或油类制备得到分散体或混悬体后,将其填入软明胶胶囊中。

[0250] 典型的非肠道组合物由化合物或盐或溶剂合物在无菌含水载体或非肠道用油类中的溶液或悬浮液组成,这类载体或油类例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油。或者,这种溶液可以冻干后,在给药之前用适当的溶剂重新配制(reconstituted)。

[0251] 用于鼻内给药的组合物通常可以配制成气雾剂、滴剂、凝胶剂和粉剂形式。气雾剂通常含有活性物质在可药用含水或非水溶剂中的溶液或细悬浮液,同时它们通常以无菌的单剂量或多剂量保存在密闭容器中,所述密闭容器可以采取药筒形式,或者采取重新用雾化装置填充使用的形式。或者,所述密闭容器可以为单一分配装置,例如单剂量鼻内吸入剂或装备有计量阀的气雾剂分配器,一旦容器中的内含物耗尽后,这种分配器可以扔掉。如果所述剂型包括气雾剂分配器的话,则其中可以含有可以是压缩气体例如压缩空气的推进剂,或者有机推进剂,例如氟氯烃。所述气雾剂剂型还可以采取泵喷雾器形式。

[0252] 适合口含或舌下给药的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂,其中活性成分用载体例如糖和阿拉伯树胶、黄芪胶、或明胶和甘油配制。

[0253] 用于直肠给药的组合物通常为含有常规栓剂基质例如可可脂的栓剂形式。

[0254] 适合经皮给药的组合物包括软膏剂、凝胶剂和贴剂。所述组合物适合为例如片剂、胶囊剂或安瓿的单位剂型。

[0255] 口服给药用的各个剂量单位包含如 1-250 毫克(以及肠胃外给药的各个剂量单位包含如 0.1-25 毫克)作为游离碱计算的式(I)化合物或其盐。

[0256] 本发明的化合物通常可以通过每日给药方案进行给药(对于成人患者而言),例如按照游离碱计算,口服剂量为 1mg-500mg,如 10mg-400mg,如 10mg-250mg,或者静脉、舌下、或肌肉剂量为 0.1-100mg,如 0.1mg-50mg,如 1-25mg 的式(I)化合物或其盐,所述化合物每天给药 1-4 次。这些化合物适合施用持续一定时间的连续疗法,例如一周或更长时间。

[0257] 用于本发明辅助治疗的抗精神病药物组分也可酌情用碱或酸形式给药,或者合适时,用盐或其它衍生物形式给药。这里所描述的抗精神病药物或它们的盐或衍生物的所有溶剂合物和所有选择性的物理形态包括但不限于选择性的晶形、无定形和多晶型物,其也在本发明的范围内。在使用抗精神病药物情况下,例如,该晶型或衍生物是那些得到批准的包括上述的那些治疗性给药如单药治疗,但这里所有引用的抗精神病药物包括其全部盐或其它衍生物,以及其溶剂合物和选择性的物理形态。

[0258] 根据本发明用于辅助治疗性给药的式(I)化合物或其盐或溶剂合物和该抗精神病药物或它们的盐、衍生物或溶剂合物可以以纯的形式各自给药,但各自组分,例如,配制为任何合适药学上可接受和有效的组合物,其在体内提供各自成分的有效水平。各个组分最合适的药物组合物的选择在本领域技术人员掌握之中,各个组分可以是相同或不同的形式。合适的制剂包括但不限于片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、锭剂、栓剂、可重构的粉剂或液体制剂如口服或无菌的非经肠溶液或悬浮液。

[0259] 根据本发明,为了同时给药式(I)化合物和抗精神病药物的组合的组合物,式(I)化合物或其盐或溶剂合物和抗精神病药物和它们的盐、衍生物或溶剂合物可以以纯的形式一起给药,例如,但是组合的组分可被配制为任何合适药学上可接受和有效的组合物,其提供体内各自成分的有效水平。各个组分最合适的药物组合物的选择在本领域技术人员掌握之中。合适的制剂包括但不限于片剂、舌下片、口含组合物、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、锭剂、栓剂、可重构的粉剂或液体制剂如口服或无菌的非经肠溶液或悬浮液。

[0260] 为了得到辅助性给药的相容性,各种组分的组合物或组分的组合是如单剂量的形式。

[0261] 术语“治疗”包含预防,这里适于相关病症。

[0262] 生物试验方法

[0263] 在 M₁ 受体上进行 FLIRP 试验以测定激动 / 拮抗效力

[0264] 本发明化合物在功能性测试中表征,其中使用 FLIRP(荧光成像板读数器)技术,在稳定表达人毒蕈碱受体的 CHO 细胞中测定它们的活化胞内钙通路的能力。简言之,将 CHO-M1 细胞置于板(20,000/孔)中,并在 37°C 下生长过夜。除去培养基,根据厂商说明书加入含有 FLIRP Calcium 3 染料(Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA)的 30μL 负载缓冲液。在 37°C 下培养 45-60 分钟后,向 FLIRP 仪器上的各孔加入含测试化合物的 10μL 测

试缓冲液。监测钙响应以测定激动作用。然后将板再培养 10-15 分钟,加入含乙酰胆碱的 10 μ L 测试缓冲液。然后再监测钙响应以测定化合物对乙酰胆碱的拮抗作用。对每个化合物绘制在 M1 受体上激动和拮抗作用的浓度-响应曲线图。结果输入 ActivityBase 数据分析序组 (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ), 通过非线性曲线拟合分析曲线, 计算出最终的 pEC₅₀/pIC₅₀。

[0265] 在 M₁ 受体上进行 FLIRP 试验以测定激动剂内在活性

[0266] 为了测定 M1 激动剂化合物的内在活性 (intrinsic activity), 在短暂表达人毒蕈碱 M1 受体的 U2OS 细胞上进行 FLIPR 试验以表征本发明的化合物。简言之, 以 2×10^5 / 毫升细胞悬液具有 0.1% 病毒 / 细胞比率 (v/v), 将 U2OS 细胞用 M1BacMam 病毒转导。通过功能滴定, 在独立的实验中测定达到最佳测定部分激动剂的内在活性的病毒与细胞的比率。在悬浮液中与病毒混合后, 将细胞置于板 (10,000 / 孔) 中, 并在 37°C 下生长过夜。次日用如上所述对于 CHO-M1 细胞同样的试验方案来进行 FLIRP 试验。结果输入 ActivityBase 数据分析组, 通过非线性曲线拟合分析曲线, 计算最终的 pEC₅₀ 值。以在相同化合物板上通过加入乙酰胆碱诱导的最大 FLIRP 响应作为对照的百分比, 计算激动剂化合物内在活性, 并转化成 0-1 之间的分数。

[0267] #: Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z and Romanos, M A. (2004) Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery. *Receptors and Channels* 10 (3-4): 99-109

[0268] 本发明实施例的化合物在毒蕈碱 M1 受体上 pEC₅₀ > 6.0, 其内在活性 > 0.5。

[0269] 在 M₂₋₅ 受体上进行 FLIRP 试验以测定受体亚型的选择性

[0270] 为了测定本发明化合物对于其它毒蕈碱受体亚型的选择性, 在 FLIRP 试验中, 用稳定表达人毒蕈碱受体 M2, M3, M4 和 M5 的 CHO 细胞中来表征化合物。在 M2 和 M4 受体的情况下, 嵌合 G-蛋白 Gq α 5 共表达以将受体偶联至钙信号通路。简言之, 将细胞置于板 (20,000 / 孔) 中, 在 37°C 下生长过夜。次日用如上所述的对于 CHO-M1 细胞同样的实验方案来进行 FLIRP 实验。实验结果输入 ActivityBase 数据分析组, 通过非线性曲线拟合分析曲线, 计算出最终的 pEC₅₀/pIC₅₀。

[0271] 本发明实施例的化合物对于 M1 受体的选择性要强于 M2、M3、M4 和 M5 受体, 其典型的选择性 (pEC₅₀ 的比值) ≥ 10 -倍, 在某些情况下 ≥ 100 倍。

[0272] 本发明可以由以下非限制性实例进一步说明。

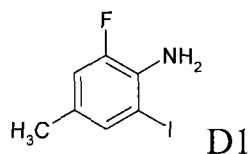
[0273] MDAP 意指质谱检测自动纯化 (mass-directed automated purification), 使用反相色谱法, 在 C-18 固定相上, 用乙腈 / 水 / 0.1% 甲酸洗脱。

[0274] SCX 意指由 Varian 提供的磺酸离子交换树脂。

[0275] 除非另外说明 (例如氢化反应), 所有的反应在氩气或可在氩气氛下进行。

[0276] 描述 1.2-氟-6-碘-4-甲基苯胺 (D1)

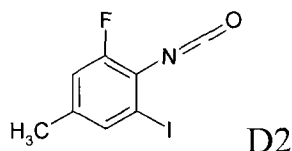
[0277]



[0278] 将 2-氟-4-甲基苯胺 (1.0 克, 8 毫摩尔) (购自 Avocado、Lancaster 或 Aldrich) 于冰乙酸 (10 毫升) 中的溶液用乙酸钠三水合物 (2.2 克, 16 毫摩尔) 处理, 然后用一氯化碘 (1.3 克) 处理。在室温下 30 分钟后, 加入碳酸氢钠 / 亚硫酸钠水溶液和乙醚, 干燥 (MgSO_4) 有机相, 蒸发并在硅胶上色谱分离, 使用 0-30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物 370 毫克。

[0279] 描述 2.1-氟-3-碘-2-异氰酸基(isocyanato)-5-甲基苯(D2)

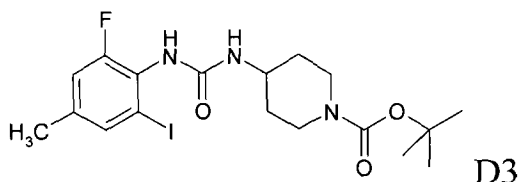
[0280]



[0281] 将 2-氟-6-碘-4-甲基苯胺(D1) (370 毫克, 1.5 毫摩尔)、三光气 (150 毫克, 0.05 毫摩尔) 和二噁烷 (3 毫升) 的混合物加热回流 1 小时 15 分钟, 然后冷却并蒸发, 得到粗标题化合物。

[0282] 描述 3.4-([[(2-氟-6-碘-4-甲基苯基)氨基]羰基]氨基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(D3)

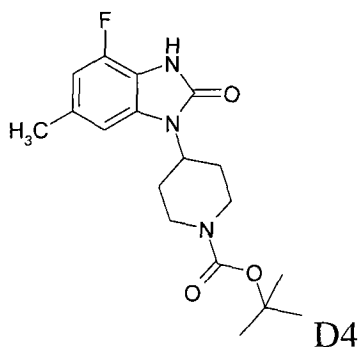
[0283]



[0284] 将描述 D2 中的 1-氟-3-碘-2-异氰酸基-5-甲基苯粗产物、4-氨基-1-N-Boc 哌啶 (200 毫克, 1 毫摩尔) 和二氯甲烷 (3 毫升) 的混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后直接用硅胶色谱纯化, 使用 0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。进一步用 MDAP (质谱检测自动纯化) 纯化, 得到标题化合物 300 毫克。

[0285] 描述 4.4-(4-氟-6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(D4)

[0286]



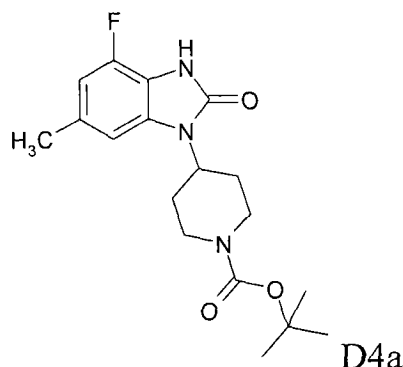
[0287] 在氩气氛中, 将二噁烷 (3 毫升)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (10% 摩尔, 0.0623 毫摩尔, ~ x50 毫克)、 Na^tBuO (2 当量, 1.26 毫摩尔, 121 毫克) 的混合物在室温下超声 10 分钟, 在室温下加入 4-([[(2-氟-6-碘-4-甲基苯基)氨基]羰基]氨基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(D3) (1 当量, 0.623 毫摩尔, 300 毫克), 在 80°C 下回流该混合物过夜。冷却反应混合物到室温, 倒入 NH_4Cl (饱和溶液), 用乙酸乙酯重复萃取得到的水溶

液；合并有机物， Na_2SO_4 干燥，过滤并蒸发溶剂，得到粗化合物（250 毫克），用 MDAP 纯化，得到标题化合物，30 毫克，11%。

[0288] ^1H NMR δ (DMSO, 400MHz) 1.44 (9H, s), 1.68 (2H, d 宽峰), 2.20 (2H, dddd), 2.32 (3H, s), 2.85 (2H, s 宽峰), 4.05 (2H, m 宽峰), 4.30 (1H, m 宽峰), 6.72 (1H, d), 6.90 (1H, s), 11.3 (1H, s 宽峰)。

[0289] 描述 4a. 放大步骤 4-(4-氟-6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D4a)

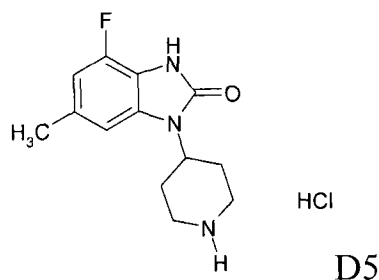
[0290]



[0291] 在氩气氛中，将双(3,5,3',5'-二甲氧基-二亚苄基丙酮)钼(0) (6%摩尔, 1.1 毫摩尔, 0.9 克)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(6%摩尔, 0.9 克)、 Na^tBuO (2 当量, 36 毫摩尔, ~3.5 克) 溶于二噁烷(40 毫升)中，该体系用氩气除气。该混合物在室温下搅拌 15 分钟，在室温下加入 4-([(2-溴-6-氟-4-甲基苯基) 氨基] 羰基) 氨基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D32) (7.7 克, 17.9 毫摩尔)，将混合物在 80°C 加热 1.5 小时，然后再加热至 100°C 另外 2 小时；然后冷却混合物至室温，用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤得到的有机相。 Na_2SO_4 干燥有机物，过滤并蒸发溶剂得到粗产物，其用色谱（乙酸乙酯-正己烷）纯化，得到浅灰色固体的标题化合物，4.3 克，70%， $M^+-H = 348$ 。

[0292] 描述 5. 4-氟-6-甲基-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D5)

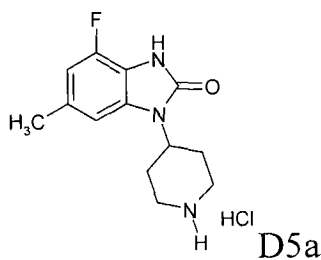
[0293]



[0294] 在室温下，将 4-(4-氟-6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 D4 (0.072 毫摩尔, 25 毫克) 溶于二氯甲烷 (5 毫升) 中，用 HCl (3ml, 4M 的二噁烷溶液) 处理；该混合物在室温下搅拌 2 小时。蒸发溶剂，得到为单盐酸盐的标题化合物， $M^+H = 250$ 。

[0295] 描述 5a. 放大步骤 4-氟-6-甲基-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D5a)

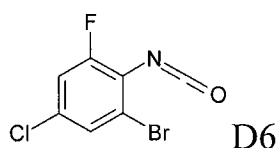
[0296]



[0297] 在室温下,将 4-(4-氟-6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (~ 12.3 毫摩尔,4.3 克) (D4a) 溶于二氯甲烷 / 甲醇 (50 毫升 / 20 毫升) 中,并用 HCl (10 当量,0.123 摩尔,~ 30ml,4M 的二噁烷溶液) 处理;该混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用乙醚研磨得到的固体,得到单盐酸盐的标题化合物 (3.5 克,约 12.3 毫摩尔棕色固体), $M^+H = 250$ 。

[0298] 描述 6.1-溴-5-氯-3-氟-2-异氰酸基苯 (D6)

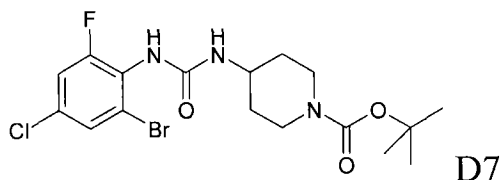
[0299]



[0300] 将 2-溴-4-氯-6-氟苯胺 (5 毫摩尔,1.125 克)、二(三氯甲基)碳酸酯 (1.7 毫摩尔,0.50 克) 和二噁烷 (10 毫升) 混合,并将该混合物在 100℃ 加热 15 分钟;然后冷却混合物至室温,过滤。浓缩滤液,得到含有标题化合物的产物混合物 (2.2 克), $M^+MeO = 283$ (LC-MS,在甲醇中进行)。

[0301] 描述 7.4-([[(2-溴-4-氯-6-氟苯基)氨基]羰基]氨基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D7)

[0302]

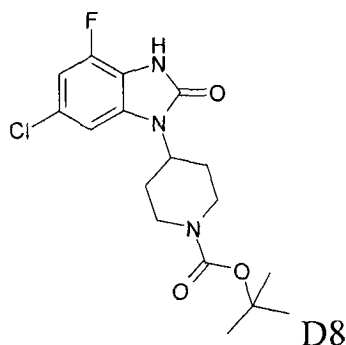


[0303] 将 1-溴-5-氯-3-氟-2-异氰酸基苯 (D6) (4.4 毫摩尔,1.1 克) 和 4-氨基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (1 当量,4.4 毫摩尔,0.88 克) 混合。在室温下经 1 小时将二氯甲烷 (5 毫升) 加入到混合物中。在室温下经 1 小时加入 THF (5 μl)。随后蒸发溶剂,用色谱纯化所得到的粗产物,得到标题化合物 0.6 克,30%。

[0304] 1H NMR (DMSO, 400MHz) 1.26 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.77 (2H, dd), 2.86 (2H, s 宽峰), 3.60 (1H, m), 4.03 (2H, d), 6.48 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.65 (1H, t), 7.78 (1H, s)。

[0305] 描述 8.4-(6-氯-4-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D8)

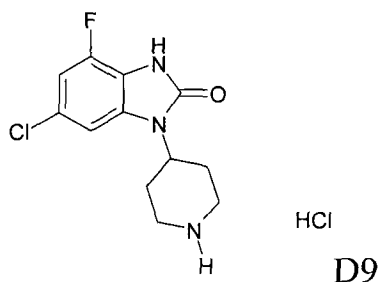
[0306]



[0307] 在氩气氛中,将 4-([(2-溴-4-氯-6-氟苯基)氨基]羰基)氨基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D7) (1.09 毫摩尔,0.493 克)、1,4-二噁烷 (4.4 毫升)、 Pd_2dba_3 (0.05 当量,0.054 毫摩尔,50 毫克)、BINAP (0.055 当量,0.059 毫摩尔,37 毫克)、 Na^tBuO (1.5 当量,1.63 毫摩尔,157 毫克) 混合,并在氩气氛中在 80°C 加热 4 天。冷却反应混合物至室温,用水中止,用乙酸乙酯萃取得到的水溶液。蒸发溶剂并用 MDAP 纯化粗产物。收集级分并蒸发溶剂,得到标题化合物,15 毫克,3%, $\text{M}^+-\text{H} = 368$ 。

[0308] 描述 9.6-氯-4-氟-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D9)

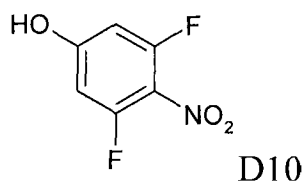
[0309]



[0310] 在室温下,将 4-(6-氯-4-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D8) (0.203 毫摩尔,75 毫克) 和 HCl (233 微升,4M 的二噁烷溶液) 混合,并搅拌 2 小时。蒸发溶剂,得到完全转化的单盐酸盐标题化合物, $\text{M}^++\text{H} = 270$ 。

[0311] 描述 10.4-硝基-3,5-二氟苯酚 (D10)

[0312]

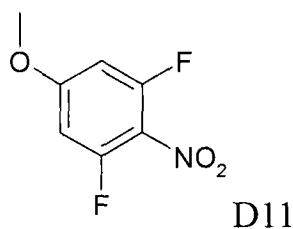


[0313] 在 0°C 下,用硝酸 (70%,0.7 毫升,10 毫摩尔) 处理 3,5-二氟苯酚 (1.3 克,10 毫摩尔) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中的溶液。移去冷却浴,30 分钟后在室温下用水洗涤该溶液,然后用 MgSO_4 干燥、过滤并蒸发。用硅胶层析法纯化该产物,使用 20-50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到标题化合物,440 毫克。

[0314] ^1H NMR δ (DMSO,400MHz) :6.7 (2H, d) 和 11.8 (1H, bs)。

[0315] 描述 11.4-硝基-3,5-二氟苯甲醚 (D11)

[0316]

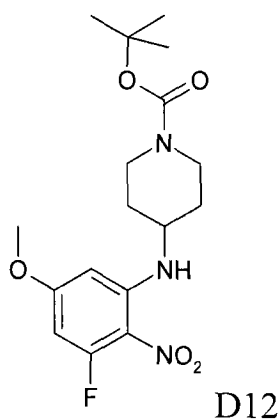


[0317] 在室温下,将 4-硝基-3,5-二氟苯酚 (D10) (440 毫克,2.5 毫摩尔)、碳酸钾 (600 毫克,4.6 毫摩尔)、碘甲烷 (1 毫升) 和二甲基甲酰胺 (5 毫升) 搅拌过夜,然后加入乙酸乙酯和水,用水洗涤该溶液,然后用 MgSO_4 干燥、过滤并蒸发,得到浅棕色油状的标题化合物,370 毫克。

[0318] ^1H NMR δ (DMSO, 400MHz) : 3.9 (3H, s) 和 7.1 (2H, d)。

[0319] 描述 12. 4-[(2-硝基-3-氟-5-甲氧基苯基)氨基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D12)

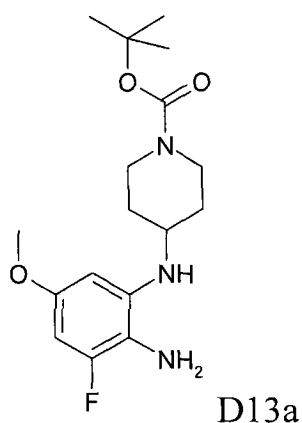
[0320]



[0321] 在室温下,将 4-硝基-3,5-二氟苯甲醚 (D11) (370 毫克,2 毫摩尔) 溶于干燥的二甲基甲酰胺 (3 毫升) 和二异丙基乙胺 (0.4 毫升) 中,然后加入 4-氨基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (400 毫克,2 毫摩尔)。在室温下搅拌该混合物 18 小时,然后冷却至室温,加入水和乙酸乙酯。用 MgSO_4 干燥有机层、过滤和蒸发,从乙醚结晶残余物,得到标题化合物,380 毫克, $M^+-H = 368$ 。

[0322] 描述 13a. 4-[(2-氨基-3-氟-5-甲氧基苯基)氨基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D13a)

[0323]

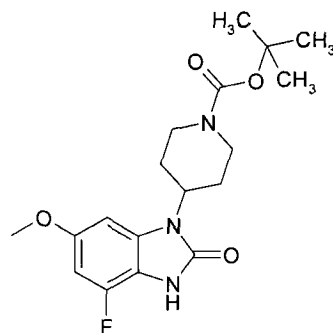


[0324] 在室温下,将 4-[(2-硝基-3-氟-5-甲氧基苯基)氨基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基

乙基酯 (D12) (380 毫克, 1 毫摩尔) 溶于乙醇 (10 毫升), 加入 Raney 镍 (1 毫升, 50% 水性悬浮液); 加热该混合物至 40℃, 滴加一水合肼 (0.5 毫升)。30 多分钟后, 冷却反应混合物至室温、滤过硅藻土并蒸发溶剂。该产物用硅胶色谱纯化, 使用 20-50% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到标题化合物, 250 毫克。M⁺-H = 340。

[0325] 描述 13b. 4-(4-氟-6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D13b)

[0326]

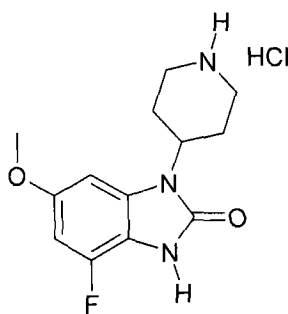


D13b

[0327] 在 50℃ 下, 将 4-[(2-氨基-3-氟-5-甲氧基苯基)氨基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D13a) (230 毫克, 0.7 毫摩尔)、羰基二咪唑 (150 毫克, 1.0 毫摩尔) 和四氢呋喃 (6 毫升) 的混合物加热 1 小时, 然后在二氯甲烷和水之间分配。有机层用硅胶色谱纯化, 使用含有 0.2M 氨的 0 至 10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱, 得到白色晶体的标题化合物, 120 毫克, 47%。M⁺-H = 364。

[0328] 描述 14. 4-氟-6-甲氧基-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D14)

[0329]

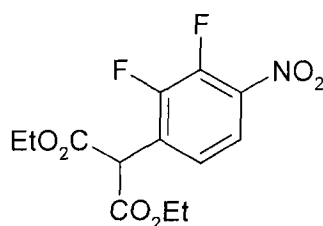


D14

[0330] 在室温下, 将 4-(4-氟-6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D13b) (120 毫克, 0.33 毫摩尔) 溶于甲醇 (2 毫升) 和二氯甲烷 (1 毫升) 中, 并用 HCl (1 毫升, 4M 的二噁烷溶液) 处理。混合物在室温下搅拌 4 小时, 然后蒸发, 得到标题化合物, 100 毫克。M⁺-H = 266。

[0331] 描述 15. 2-(2,3-二氟-4-硝基苯基)丙二酸二乙酯 (D15)

[0332]



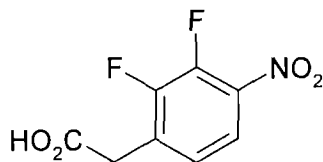
D15

[0333] 在 0℃ 下,向丙二酸二乙酯 (5.1 克,32 毫摩尔) 在 N- 甲基吡咯烷酮 (50ml) 的溶液中加入氢化钠 (1.6 克 ×60% 于油中),然后在 20℃ 下加入 2,3,4- 三氟硝基苯 (5.4 克,31 毫摩尔) 在 N- 甲基吡咯烷酮 (10ml) 的溶液。在室温下 2 小时后,将反应倒入氯化铵水溶液中,用乙酸乙酯萃取。(MgSO₄) 干燥、蒸发,产物的 10% 样品层析纯化 (20 克硅胶,使用 0-25% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱),得到 0.5 克的标题化合物和 2-(2,3- 二氟 -6- 硝基苯基) 丙二酸二乙酯的 1 : 1 混合物,其直接用于 D16。

[0334] ¹H NMR δ (DMSO,400MHz):1.2(6H, m),4.2(4H, m),5.45 和 5.6(1H,2s),7.5 和 7.8(1H,2m),8.1(1H, m)。

[0335] 描述 16. 2,3- 二氟 -4- 硝基苯基乙酸 (D16)

[0336]

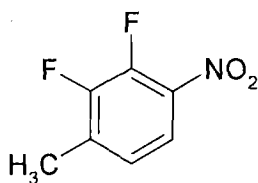


D16

[0337] 将 2-(2,3- 二氟 -4- 硝基苯基) 丙二酸二乙酯和 2-(2,3- 二氟 -6- 硝基苯基) 丙二酸二乙酯 (D15) (0.5 克) 的混合物与 11M 盐酸 (5 毫升) 加热回流过夜,然后蒸发,得到 320 毫克的标题化合物 (浅黄色的固体) 与 2,3- 二氟 -6- 硝基苯乙酸的 1 : 1 混合物。
M⁻-CO₂H = 172。

[0338] 描述 17. 2,3- 二氟 -4- 硝基甲苯 (D17)

[0339]



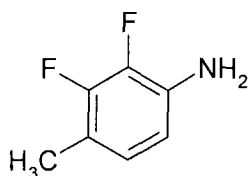
D17

[0340] 将 2,3- 二氟 -4- 硝基苯基乙酸和 2,3- 二氟 -6- 硝基苯基乙酸 (D16) 溶于二甲基甲酰胺 (100 毫升) 中并加入碳酸钾 (8.5)。在 50℃ 下搅拌 30 分钟后,将冷却的溶液在盐酸溶液和己烷之间分配。(MgSO₄) 干燥、蒸发,层析 (70 克硅胶胶柱,使用 0-5% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱),得到 3.2 克的标题化合物和 2,3- 二氟 -6- 硝基甲苯的 3 : 1 混合物。

[0341] ¹H NMR δ (DMSO,400MHz):2.4 和 2.5(3H, m),7.3 和 7.6(1H,2m),7.9(1H, m)。

[0342] 描述 18. 2,3- 二氟 -4- 甲基苯胺 (D18)

[0343]



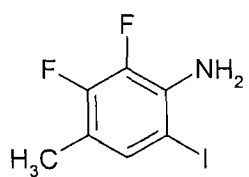
D18

[0344] 将从 D17 的 2,3-二氟-4-氨基甲苯和 2,3-二氟-6-硝基甲苯混合物 (3.2 克, 18 毫摩尔) 溶于乙醇 (50 毫升) 中, 并加入 Raney 镍 (5 毫升 × 50% 水悬浮液)。混合物加热至 40℃, 经 30 分钟分批加入水合肼 (3.7 毫升, 74 毫摩尔)。在 40℃ 下加热 1 小时后, 冷却混合物、过滤和蒸发, 残余物在 pH 9 下在二氯甲烷和水之间分配。干燥 (MgSO₄)、蒸发, 层析 (使用 0-25% 乙酸乙酯的己烷溶液), 得到 240mg 的标题化合物。

[0345] ¹H NMR δ (DMSO, 400MHz) : 2.5 (3H, m), 5.2 (2H, bs), 6.4 (1H, m), 6.7 (1H, m)。

[0346] 描述 19. 2,3-二氟-6-碘-4-甲基苯胺 (D19)

[0347]



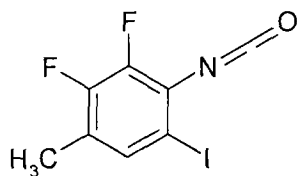
D19

[0348] 用乙酸钠三水合物 (440 毫克, 3.2 毫摩尔) 处理 2,3-二氟-4-甲基苯胺 (D18) (240 毫克, 1.7 毫摩尔) 于冰醋酸 (2 毫升) 中的溶液, 然后用一氯化碘 (300 毫克, 1.8 毫摩尔) 处理。在室温下 30 分钟后, 加入碳酸氢钠 / 亚硫酸钠溶液和乙醚, 干燥 (MgSO₄) 有机相并蒸发, 得到暗红胶状的标题化合物 (72%), 330 毫克。

[0349] ¹H NMR δ (DMSO, 400MHz) : 2.1 (3H, s), 5.2 (2H, bs), 7.3 (1H, d)。

[0350] 描述 20. 2,3-二氟-6-碘-4-甲基苯基异氰酸酯 (D20)

[0351]

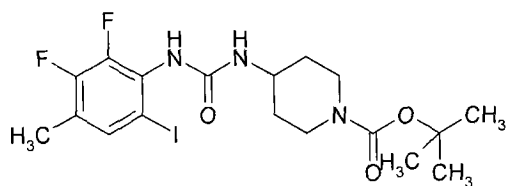


D20

[0352] 将 2,3-二氟-6-碘-4-甲基苯胺 (D19) (330 毫克, 1.2 毫摩尔)、三光气 (150 毫克, 0.5 毫摩尔) 和二噁烷 (5 毫升) 的混合物在 100℃ 加热 15 分钟, 然后冷却并蒸发, 得到粗产物标题化合物, 其直接用于下一步。

[0353] 描述 21. 4-([(2,3-二氟-6-碘-4-甲基苯基) 氨基] 羰基) 氨基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D21)

[0354]



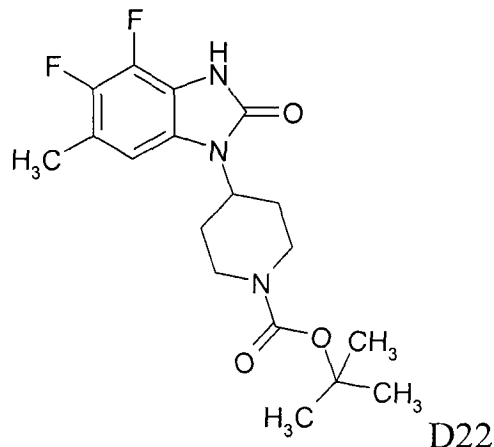
D21

[0355] 将粗产物 2,3-二氟-6-碘-4-甲基苯基异氰酸酯 (D20)、4-氨基-1-N-Boc 哌啶 (480 毫克) 和二氯甲烷 (毫升) 的混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后蒸发, 并直接在 20 克

硅胶上层析纯化,使用 10-50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到标题化合物,300 毫克。 $M^+H = 494$ 。

[0356] 描述 22. 4-(4,5-二氟-6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D22)

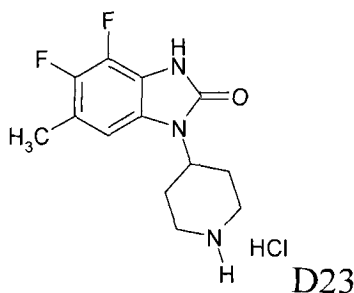
[0357]



[0358] 将 4-([(2,3-二氟-6-碘-4-甲基苯基) 氨基] 羰基) 氨基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D21) 溶于 1 毫升二噁烷中。在氩气氛中,将 1,4-二噁烷 (3 毫升)、 Pd_2dba_3 (35 毫克, 0.4 毫摩尔)、 Na^tBuO (120 毫克, 1.20 毫摩尔) 和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (21 毫克, 0.4 毫摩尔) 的混合物在室温下搅拌 10 分钟,然后加入 4-([(2,3-二氟-6-碘-4-甲基苯基) 氨基] 羰基) 氨基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 D21 (300 毫克),并在 80℃ 下加热混合物 2 小时。冷却反应混合物至室温,用 NH_4Cl (饱和溶液) 中止,用乙酸乙酯萃取、干燥 ($MgSO_4$)、蒸发,从乙醚结晶,得到 150 毫克的标题化合物。 $M^+H = 366$ 。

[0359] 描述 23. 4,5-二氟-6-甲基-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D23)

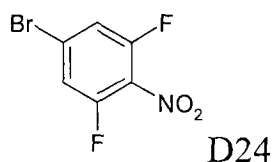
[0360]



[0361] 在室温下,将 4-(4,5-二氟-6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D22) (150 毫克, 0.4 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (5 毫升) 中,并用 HCl 的二噁烷 (1 毫升 $\times$ 4M) 溶液处理 4 小时。然后蒸发溶剂,得到标题化合物,120 毫克。 $M^+H = 268$ 。

[0362] 描述 24. 5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯 (D24)

[0363]

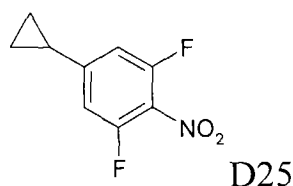


[0364] 向在 65℃下搅拌的高硼酸钠四水合物 (1.78 毫摩尔, 0.27 克) 于 10 毫升乙酸中的悬浮液中, 经 1 小时滴加 (4-溴-2,6-二氟苯基) 胺 (1.78 毫摩尔, 0.42 克, 1 当量) 于 5 毫升乙酸中的溶液。将反应在 65℃下加热 3 天。之后再加入高硼酸钠四水合物 (2 当量, 3.56 毫摩尔, 0.54 克)。3 小时后, 再次加入高硼酸钠四水合物 (1 当量, 1.78 毫摩尔, 0.27 克)。再次加入高硼酸钠四水合物 (3 当量, 5.34 毫摩尔, 0.81 克)。然后在 70℃回流和氩气保护下让反应过夜。然后冷却溶液至室温, 将其倒入冰上并用乙酸乙酯 (2×) 萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物。有机物用 MgSO_4 干燥、过滤并在减压下除去有机溶剂, 得到粗制品, 其用硅胶层析 (乙酸乙酯-4% 正己烷 96%) 纯化, 得到标题化合物, 0.29 克, 68%。

[0365] ^1H NMR δ (d^6 DMSO, 400MHz): 7.964 (2H, d)。

[0366] 描述 25. 5-环丙基-1,3-二氟-2-硝基苯 (D25)

[0367]

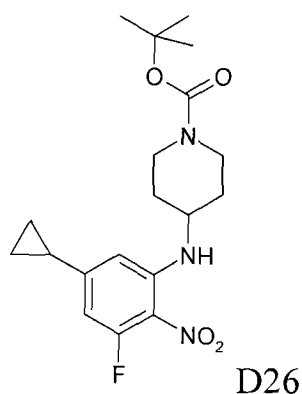


[0368] 将 5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯 (D24, 560 毫克, 2.35 毫摩尔)、环丙基硼酸 (1 当量, 2.35 毫摩尔, 0.2 克)、 K_3PO_4 (3 当量, 7.1 毫摩尔, 1.50 克)、NaBr (1 当量, 2.35 毫摩尔, 0.24 克) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (280 毫克) 加入到 3 毫升无水甲苯中, 该混合物在 160℃下用微波加热 40 分钟。然后将混合物倒入水 (10 毫升) 中, 并用乙酸乙酯 (3×20 毫升) 萃取。合并的有机物用 MgSO_4 干燥、过滤并蒸发溶剂, 得到 660 毫克棕色粗产品, 其用硅胶层析法 (5-20% 乙醚-40-60° 石油醚) 纯化该产品, 得到黄色油状的标题化合物, 300 毫克, 64%。

[0369] ^1H NMR δ (d^6 DMSO, 400MHz): 1.37 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2.55 (1H, m), 7.71 (2H, d)。

[0370] 描述 26. 4-[(5-环丙基-3-氟-2-硝基苯基)氨基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D26)

[0371]

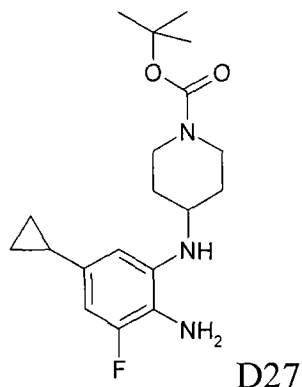


[0372] 在室温下, 向 4-氨基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (1 当量, 1.51 毫摩尔, 302 毫克) 在无水二甲基甲酰胺 (10 毫升) 的溶液中加入二异丙基乙胺 (1 当量, 1.51 毫摩尔, 0.26 毫升) 和 5-环丙基-1,3-二氟-2-硝基苯 (D25, 当量, 1.51 毫摩尔, 300 毫克), 将该

混合物在氩气氛中于 120℃ 下搅拌过夜。然后粗混合物冷却至室温并倒在水 (10 毫升) 中。用乙酸乙酯 (3×100 毫升) 萃取水溶液, 合并有机相, 用水和盐水交替地 (5×100 毫升) 洗涤、Na₂SO₄ 干燥、过滤并蒸发溶剂, 得到粗化合物, 用层析法纯化 (30% 乙酸乙酯 - 正己烷 60%), 得到 0.79 毫摩尔的标题化合物, 300 克, 52%, M⁺-H = 378。

[0373] 描述 27. 4-[(2-氨基-5-环丙基-3-氟苯基)氨基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D27)

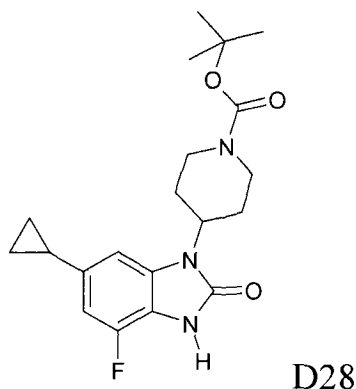
[0374]



[0375] 将 4-[(5-环丙基-3-氟-2-硝基苯基)氨基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D26, 0.8 毫摩尔, 300 毫克) 溶于甲醇 (15 毫升) 中, 通过 THALIS H-CUBE 装置 (购自 Asynt) 使用钯柱 (palladium cartridge) 将其还原。该方法得到 280 毫克的标题化合物, 完全转化, M⁺-COOC(CH₃)₃ = 250。

[0376] 描述 28. 4-(6-环丙基-4-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D28)

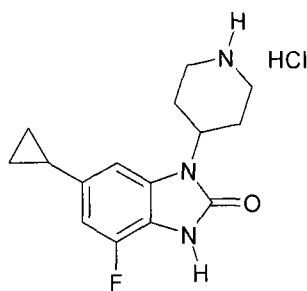
[0377]



[0378] 在室温下将 4-[(2-氨基-5-环丙基-3-氟苯基)氨基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D27, 0.80 毫摩尔, 280 毫克) 溶于 4 毫升四氢呋喃和 CDI (1,1'-(氧代甲烷二基)-双-1H-咪唑, 1,1'-(oxomethanediyl)bis-1H-imidazole) (2.5 当量, 2.0 毫摩尔, 0.33 克) 中, 将该混合物于氩气氛中 50℃ 下搅拌过夜。另外加入 CDI (1 当量, 0.13 克, 0.80 毫摩尔), 再回流该混合物 2 小时。混合物冷却至室温, 蒸发溶剂得到粗化合物, 层析 (乙酸乙酯 (50) - 正己烷 (50)) 纯化, 得到标题化合物, 102 毫克, 36%, M⁺-H = 374。

[0379] 描述 29. 6-环丙基-4-氟-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D29)

[0380]

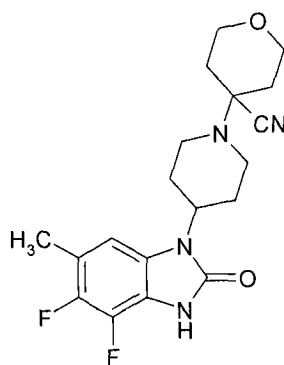


D29

[0381] 在室温下,将 4-(6-环丙基-4-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D28, 0.28 毫摩尔, 107 毫克) 溶于 1 毫升二氯甲烷中,并用 HCl (1 毫升, 4M 二噁烷溶液), 该混合物在室温下搅拌 3 小时。蒸发溶剂, 得到完全转化的标题化合物, 100 毫克, 0.32 毫摩尔, $M^+H = 276$ 。

[0382] 描述 30. 4,5-二氟-6-甲基-1-[1-(4-氰基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 (D30)

[0383]



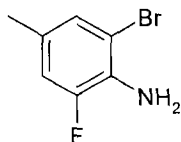
D30

[0384] 使用 SCX 将 4,5-二氟-6-甲基-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D23, 90 毫克, 0.3 毫摩尔) 转化为游离碱, 然后将其与四氢-4H-吡喃-4-酮 (100 毫克, 1.2 毫摩尔)、丙酮氰醇 (100 毫克, 1.2 毫摩尔)、硫酸镁 (0.33 克) 和二甲基乙酰胺 (1 毫升) 混合。将该混合物在缓慢的氩气流下于 60°C 下搅拌过夜, 然后在水和二氯甲烷之间分配。干燥并蒸发, 从乙醚中得到结晶的标题化合物, 70 毫克。

[0385] ^1H NMR δ (DMSO, 400MHz): 1.6-1.8 (4H, m), 2.1-2.4 (8H, m), 2.3 (3H, d), 3.2-3.5 (4H, m), 3.9 (1H, d), 4.2 (1H, m), 7.0 (1H, m)。

[0386] 描述 31. 2-溴-6-氟-4-甲基苯胺 (D31)

[0387]



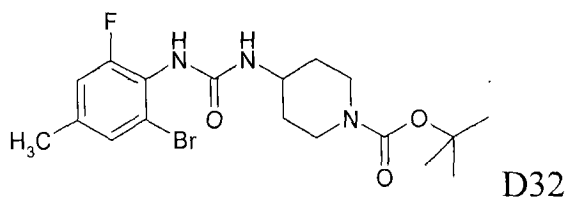
D31

[0388] 在 15°C 下于氩气中, 将 4-甲基-2-氟苯胺 (15 克, 0.12 摩尔) 于乙酸 (120 毫升) 中搅拌的溶液经 20 分钟用固体 N-溴代琥珀酰亚胺 (24 克, 0.135 摩尔) 分批处理, 然后温热至室温, 并搅拌 1 小时。该反应混合物用水 (500 毫升) 处理, 并用乙酸乙酯 (2×300 毫升) 萃取。合并的萃取物用水 (2×500 毫升), 然后用过量的 10% 的 Na_2CO_3 溶液 (400 毫升) 洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 乙酸乙酯溶液, 并在减压下浓缩, 得到暗红色油状的标题化合物 (24.0 克, 98%)。

[0389] ^1H NMR δ (CDCl_3 , 400MHz): 2.22 (3H, s), 3.95 (2H, br s), 6.78 (1H, d), 7.02 (1H, s)。

[0390] 描述 32.4-([[(2-溴-6-氟-4-甲基苯基)氨基]羰基]氨基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (D32)

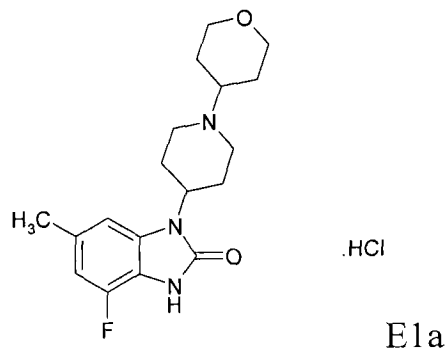
[0391]



[0392] 在室温下,将 2-溴-6-氟-4-甲基苯胺 (5.2 克, 25.5 摩尔) (D31) 溶于 1,4-二噁烷 (40 毫升) 中,并加入二(三氯甲基)碳酸酯 (9.3 毫摩尔, ~ 2.7 克),将该混合物 60℃ 加热 15 分钟,然后升至 100℃ 另外 15 分钟。然后将该混合物冷却至室温、过滤和充分蒸发溶剂;将粗产品在二氯甲烷 (40 毫升) 中重新溶解,在室温下非常缓慢地加入 4-氨基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (2 当量, 51 毫摩尔, ~ 10.2 克)。将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时,然后完全蒸发溶剂,然后将粗产品在减压下放置 10 分钟;再次加入二氯甲烷,过滤混合物得到固体,即第一批 (5.2 克) 所需的产物;从有机滤液中蒸发溶剂,得到的混合物再溶解在二氯甲烷中,并再次过滤,得到第二批 (1 克) 所需的产物;从有机滤液中蒸发溶剂,得到的混合物重新溶解在乙醚中,并再次过滤,用甲醇、然后用乙醚洗涤,得到第三批 (1.5 克) 所需的产物。合并三批产物,得到 7.7 克标题化合物, 70%, $M^+H = 432$ 。

[0393] 实施例 1a. 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (E1a)

[0394]



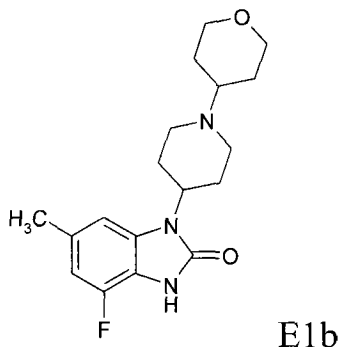
[0395] 将 4-氟-6-甲基-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D5) (0.072 毫摩尔, 21 毫克) 溶于二氯甲烷 (2 毫升) 和三乙胺 (3 当量, 0.216 毫摩尔, 30 微升) 中,加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (7 当量, 0.5 毫摩尔, 47 微升),并在室温下搅拌混合物 10 分钟;在室温下加入三乙酰氧基硼氢化钠 (7 当量, 0.5 毫摩尔, 106 毫克),然后将该混合物在室温下搅拌过夜。用 NaHCO_3 (饱和溶液) 中止反应混合物,并用二氯甲烷稀释;分离两相,蒸发有机溶剂得到粗制品。将得到的粗品溶于 1,2-二氯乙烷 (3 毫升) 和三乙胺 (3 当量, 0.216 毫摩尔, 30 微升),再次加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (7 当量, 0.5 毫摩尔, 47 微升),将该混合物在室温下搅拌 10 分钟;随后在室温下加入三乙酰氧基硼氢化钠 (7 当量, 0.5 毫摩尔, 106 毫克),在室温下搅拌混合物另外 3 小时。用 NaHCO_3 (饱和溶液) 中止反应混合物并用二氯甲烷稀释;分离两相,蒸发有机溶剂得到粗制品,其用层析法 (甲醇- NH_3 -二氯甲烷) 纯化,得到 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯

并咪唑-2-酮, 10 毫克, 42%, $M^+H = 334$, 用 1M HCl 的乙醚溶液将其变为盐酸盐。

[0396] 1H NMR δ (DMSO, 400MHz, 盐酸盐) 1.74 (2H, m), 1.91 (2H, d), 2.03 (2H, d), 2.34 (3H, s), 2.80 (2H, q), 3.17 (3H, m), 3.34 (2H, m), 4.00 (2H, dd), 4.56 (1H, m), 6.75 (1H, d), 7.31 (1H, s), 10.5 (1H, s 宽峰), 11.35 (1H, s 宽峰); 剩下的 1H 信号在谱图中不能辨别。

[0397] 实施例 1b. 使用另一种方法的放大步骤 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮游离碱 (E1b)

[0398]

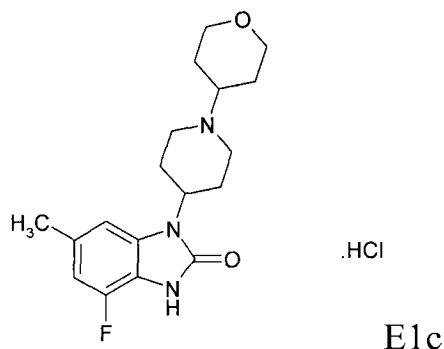


[0399] 在室温下, 将 4-氟-6-甲基-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 (12.5 毫摩尔, 3.6 克) (D5a) 溶于二氯甲烷 (50 毫升) 中, 按顺序加入二异丙基乙胺 (3 当量, 37.6 毫摩尔, ~6.4 毫升) 和四氢-4H-吡喃-4-酮 (4 当量, 50 毫摩尔, ~5 克); 在室温下, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3 当量, 37.6 毫摩尔, ~8 克), 并在室温下搅拌混合物过夜。用二氯甲烷 (100 毫升) 稀释该反应混合物, 并用 $NaHCO_3$ (饱和水溶液) 中止; 加入甲醇用来溶解有机层中产生的固体; 分离两相, 用二氯甲烷 (2 $\times$) 萃取水相; 合并的有机物用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥、过滤并蒸发溶剂, 得到 3.8 克, 92%。该物质用乙醚研磨, 过滤, 得到 3.8 克的标题化合物。将其溶于甲醇/DCM, 并加入 2 当量的 HCl (1M 的 Et_2O 溶液)。该混合物在室温下搅拌 10 分钟, 蒸发溶剂, 固体用 Et_2O 研磨, 得到另一批 3.8 克的淡灰色的固体。

[0400] 1H NMR δ (DMSO, 600MHz, 游离碱) 1.45 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.25 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (1H, m), 3.01 (2H, m), 3.33 (2H, t), 3.88 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.88 (1H, s) 和 11.3 (1H, bs)。

[0401] 实施例 1c. 放大步骤 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (E1c)

[0402]



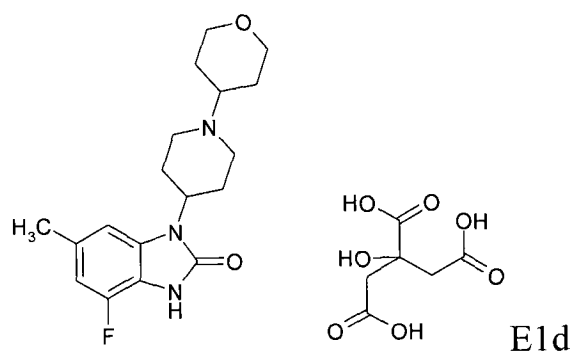
[0403] 将 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮游离碱 (102.73 毫摩尔, 34.25 克, 1wt) 悬浮在甲醇 (10 体积 342 毫升) 中。在 20 分钟内滴加 1M 的 HCl 的乙醚溶液 (154 毫升, 1.5 当量)。该浆液在环境温度下用磁

力搅拌 3 小时。蒸发溶剂并在乙醚 (14.5 体积, 500 毫升) 中研磨 20 分钟。倾轻倒出乙醚, 且该白色固体在 40℃ 高真空下干燥。发现残留的甲醇 (7% w/w, 由 NMR)。该固体在 40℃ 高真空下干燥。在乙醚 (14.5 体积, 500 毫升) 中研磨该固体, 过滤并再次在烘箱中, 40℃ / 高真空下干燥 4 小时, 然后在 60℃ 下过夜, 然后在 80℃ 下 2 小时。36.1 克, 95%。

[0404] ^1H NMR δ (DMSO, 600MHz, 盐酸盐) 1.69 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.67 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.57 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.52 (1H, m), 6.75 (1H, d), 7.15 (1H, bs), 9.95 (1H, m) 和 11.36 (1H, s)。

[0405] 实施例 1d. 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮单柠檬酸盐 (E1d)

[0406]

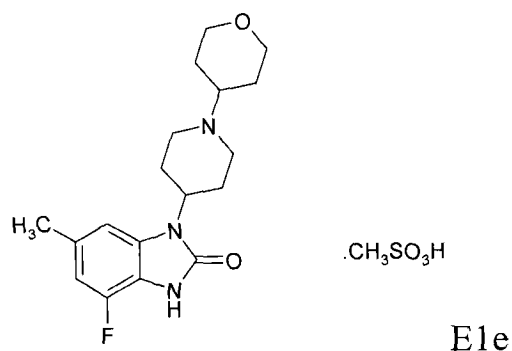


[0407] 将称重的 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮游离碱 (1.499 毫摩尔, 500 毫克, 1wt) 放入 250 毫升圆底烧瓶中, 加入柠檬酸 (1 当量, 1.499 毫摩尔, 288 毫克)。加入乙腈 (95 体积, 47.5 毫升) 得到白色浆液, 使用热气喷枪加热未达到溶解。将该浆液在氮气中于 35℃ 下磁力搅拌 4 天。将固体冷却, 并通过真空过滤分离, 用乙腈 (10 体积, 5 毫升) 洗涤。用母液加上乙腈 (29 体积, 14.5 毫升) 和加入的正丙醇 (22 体积, 11 毫升) 重新溶解该固体 (1.0 克, 未干燥)。该浆液在室温下搅拌过夜。通过真空过滤分离固体, 并用乙腈 (10 体积, 5 毫升) 洗涤。在 60℃ 下真空干燥该白色固体 25 小时。506 毫克, 64%。

[0408] ^1H NMR δ (DMSO, 400MHz, 柠檬酸盐) 1.60 (2H, m), 1.86 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.56 (2H, d), 2.64 (2H, d), 2.79 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.32 (4H, m), 3.98 (2H, dd), 4.33 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.93 (1H, m), 11.27 (3H, m) 和 11.29 (1H, s)。

[0409] 实施例 1e. 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮甲磺酸盐 (E1e)

[0410]



[0411] 将称重的 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二

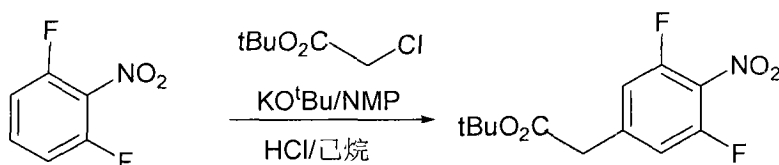
氢-2H- 苯并咪唑-2- 酮游离碱 (1.499 毫摩尔, 500 毫克, 1wt) 放入 250 毫升圆底烧瓶中, 加入乙腈 (95 体积, 47.5 毫升) 和正丙醇 (80 体积, 40 毫升), 得到白色浆液。将甲磺酸 (1 当量, 1.499 毫摩尔, 97 毫升) 吸至烧瓶中。使用热气喷枪加热烧瓶的内容物, 溶解浆液并形成白色沉淀。将该沉淀在氮气中于 35°C 下磁力搅拌 4 天。冷却至室温后, 通过真空过滤分离固体, 并用乙腈 (10 体积 5 毫升) 洗涤。白色固体在高真空 60°C 下干燥 25 小时。561 毫克, 87%, 白色固体。

[0412] ^1H NMR δ (DMSO, 500MHz, 甲磺酸盐) 1.69 (2H, m), 1.96 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.64 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.62 (2H, d), 3.98 (2H, d), 4.52 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.96 (1H, bs), 9.25 (1H, m) 和 11.36 (1H, s)。

[0413] 实施例 1f. 替代合成方法 4- 氟-6- 甲基-1-[1-(四氢-2H- 吡喃-4- 基)-4- 哌啶基]-1,3- 二氢-2H- 苯并咪唑-2- 酮

[0414] 阶段 1 : (3,5- 二氟-4- 硝基苯基)- 乙酸 1,1- 二甲基乙基酯的制备

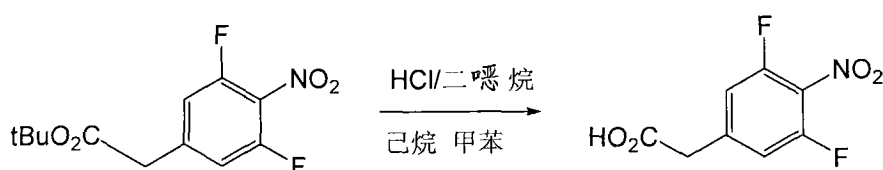
[0415]



[0416] 在氮气下, 将叔丁醇钾 (248 克) 于 NMP (2000 毫升) 中的混合物冷却至 -20°C。在 1.5 小时内, 在 -10°C 至 -20°C 下缓慢加入 2,6- 二氟硝基苯 (100 克) 和氯乙酸叔丁酯 (160 克) 于 NMP (2000 毫升) 中的混合物。30 分钟后, 另外再加入一份叔丁醇钾 (88 克)。将反应物质倒入 1600 毫升 2M HCl 和 1 千克碎冰中中止, 然后加入 2000 毫升己烷, 搅拌混合物 10 分钟。分离各层, 水层用己烷 (2×1500 毫升) 萃取。用饱和盐水 (2×1000 毫升) 洗涤合并的己烷层, 然后用无水硫酸钠干燥, 然后过滤并用 200 毫升己烷洗涤。然后蒸发溶液, 得到褐色液体的标题化合物 (152 克)。

[0417] 阶段 2 : (3,5- 二氟-4- 硝基苯基) 乙酸的制备

[0418]



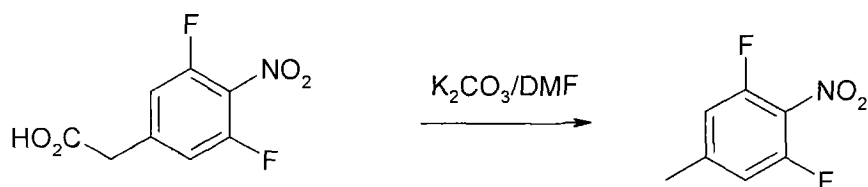
[0419] 将 (3,5-二氟-4-硝基苯基)- 乙酸 1,1- 二甲基乙基酯和 4M 的 HCl 的二噁烷 (1150 毫升) 溶液在约 25°C 下搅拌 18 小时。向混合物鼓入氮气 7 小时以上以除去过量的 HCl, 然后浓缩该混合物。蒸馏出甲苯 (300 毫升), 然后残余物与己烷 (300 毫升) 搅拌 10 分钟。倒出己烷, 残余物与己烷 (150 毫升) 搅拌 10 分钟, 然后倒出己烷。该残余物在约 25°C 下与甲苯 (450 毫升) 搅拌 2 小时。过滤该固体, 并用 1 : 1 甲苯 / 己烷 (300 毫升) 洗涤, 然后真空下干燥, 得到褐色粉末的标题化合物 (41.5 克)。

[0420] 300MHz NMR 在 DMSO- d_6 中。以 DMSO- d_5 在 2.5ppm 作为标准。

[0421] δ (ppm) : 3.78 (2H) s ; 7.44 (2H) d ;

[0422] 阶段 3 : 1,3- 二氟-5- 甲基-2- 硝基苯的制备

[0423]



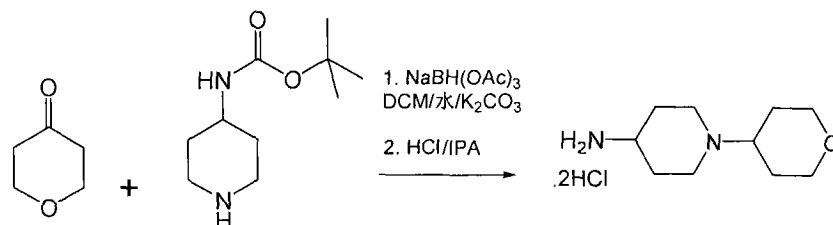
[0424] 将 (3,5-二氟-4-硝基苯基)乙酸 (41 克)、碳酸钾 (24.6 克) 和 DMF (205 毫升) 的混合物缓慢加热至约 50℃ 并保持 30 分钟。然后冷却反应至约 25℃ 并在 2M HCl (1025 毫升) 和己烷 (400 毫升) 中中止, 搅拌 10 分钟。分离各层, 水层用己烷 (400 毫升) 萃取。用饱和盐水 (2×200 毫升) 洗涤合并的己烷层, 然后用无水硫酸钠干燥, 浓缩该溶液, 得到低熔点固体的标题化合物 (26 克)。

[0425] 300MHz NMR 在 $CDCl_3$ 中。以 TMS 在 0.0ppm 作为标准。

[0426] δ (ppm): 2.44 (3H) s; 6.91 (2H) d。

[0427] 阶段 4: 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶胺二盐酸盐的制备

[0428]



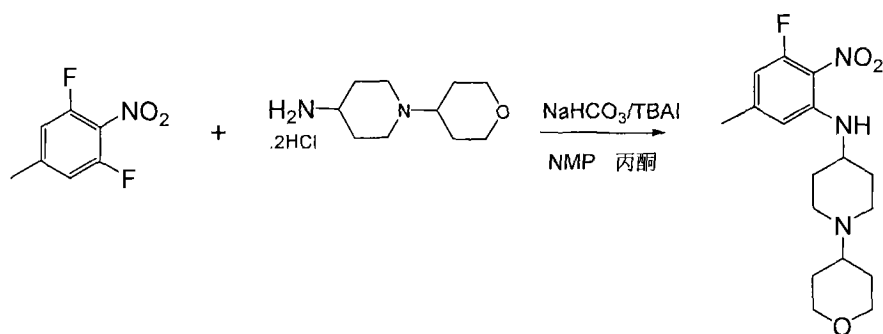
[0429] 向 (4-哌啶基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (50 克) 的溶液中加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (35.75 克) 于干燥 DCM (1000 毫升) 的溶液, 然后在约 25℃ 下经 10 分钟分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (141 克)。将该混合物在氮气保护下搅拌 30 小时, 然后冷却到 0℃。经 20 分钟分批加入水 (141 克), 然后加入饱和碳酸钾水溶液 (178 毫升) 和饱和盐水 (178 克, 在 178 毫升水中)。将该混合物在约 25℃ 下搅拌 10 分钟, 然后分离各层, 用饱和盐水 (3×214 毫升) 洗涤有机层。无水硫酸钠干燥后, 浓缩有机层并用 100 毫升异丙醇处理残余物, 然后再浓缩。将残余物与 11% HCl 的异丙醇 (200 毫升) 溶液一起缓慢加热至回流 2 小时, 然后冷却至约 25℃。过滤固体, 用乙醚 (100 毫升) 洗涤该浆液, 然后在真空下干燥, 得到标题产物 (43 克)。

[0430] 300MHz NMR 在 D_2O 中。以在 4.70ppm 的 HD0 信号作为标准。

[0431] δ (ppm): 1.72 (2H) m; 1.88 (2H) m; 1.99 (2H) m; 2.29 (2H) m; 3.08 (2H) m; 3.40 (4H) m; 3.65 (2H) m; 4.02 (2H) m。

[0432] 阶段 5: N-(3-氟-5-甲基-2-硝基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶胺的制备

[0433]



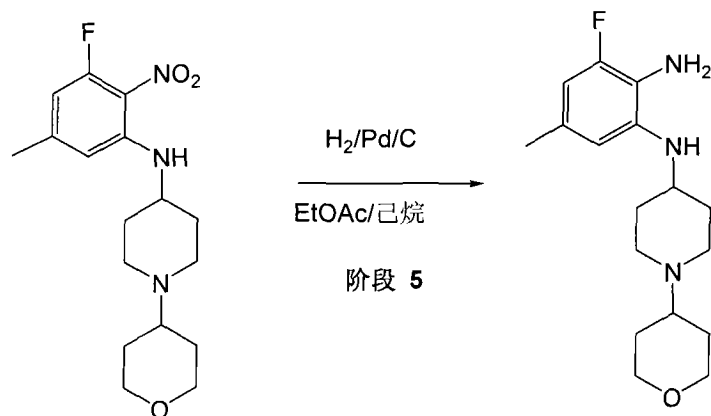
[0434] 将 1,3-二氟-5-甲基-2-硝基苯 (1 克)、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶胺二盐酸盐 (1.63 克)、碳酸氢钠 (1.94 克) 和四丁基碘化铵 (100 毫克) 于 NMP (15 毫升) 中的混合物在约 50℃ 下缓慢加热 3 小时。冷却到约 25℃ 后, 将反应混合物加入到乙酸乙酯 (15 毫升) 和饱和盐水 (15 毫升) 中。分离各层, 用乙酸乙酯 (15 毫升) 萃取水溶液。然后用饱和盐水 (4×4 毫升) 洗涤合并的乙酸乙酯层, 用 2 克无水硫酸钠干燥, 然后真空下浓缩。将残余物与乙腈 (4 毫升) 加热至约 60℃, 得到溶液, 然后冷却到 0-5℃ 并搅拌 1 小时。过滤固体, 用冰冷的乙腈 (2 毫升) 洗涤, 然后在 40-45℃ 真空下干燥, 得到橙色固体标题化合物 (0.83 克)。

[0435] 300MHz NMR 在 CDCl_3 中。以 TMS 在 0.0ppm 作为标准。

[0436] δ (ppm) : 1.62 (4H) m ; 1.76 (2H) m ; 2.05 (2H) m ; 2.30 (3H) s ; 2.42 (2H) m ; 2.51 (1H) m ; 2.88 (2H) m ; 3.390 (2H) m ; 3.49 (1H) m ; 4.05 (2H) m ; 6.23 (1H) d ; 6.36 (1H) s ; 7.51 (1H) m ;

[0437] 阶段 6 : (2-氨基-3-氟-5-甲基苯基) [1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基] 胺的制备

[0438]



[0439] 在氢气压力, 将 N-(3-氟-5-甲基-2-硝基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶胺 (10 克)、乙酸乙酯 (200 毫升) 和 10% Pd/C (1 克) 的混合物在约 30℃ 下搅拌 9 小时。过滤催化剂, 浓缩滤液。在室温下, 将残余物与乙酸乙酯 (20 毫升) 和己烷 (40 毫升) 搅拌 1 小时, 然后过滤, 在 50℃ 下干燥该固体, 得到固体标题化合物 (6.3 克)。

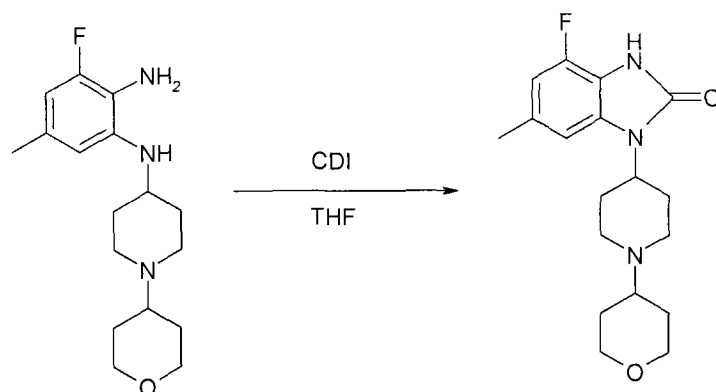
[0440] 300MHz NMR 在 CDCl_3 中。以 TMS 在 0.0ppm 作为标准。

[0441] δ (ppm) : 1.50 (2H) m ; 1.64 (2H) m ; 1.76 (2H) m ; 2.08 (2H) m ; 2.23 (3H) s ; 2.34 (2H) m ; 2.50 (1H) m ; 2.94 (2H) m ; 3.07 (2H) br s ; 3.27 (1H) m ; 3.38 (2H) m ; 4.02 (2H) m ; 6.23 (1H) s ; 6.32 (1H) d ;

[0442] 阶段 7 : 4-氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二

氢-2H-苯并咪唑-2-酮的制备

[0443]



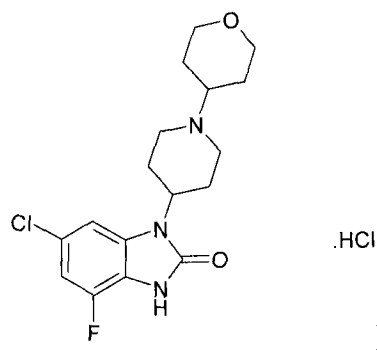
[0444] 将(2-氨基-3-氟-5-甲基苯基)[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]胺(0.5克)、N,N'-羰二咪唑(0.66克)和四氢呋喃(7毫升)的混合物加热至回流。30分钟后,加入四氢呋喃(3毫升),加热该混合物再回流1.5小时。过滤反应混合物并用四氢呋喃(10毫升)洗涤,然后在40-45℃真空下干燥固体,得到标题化合物(0.323克)。

[0445] 300MHz NMR 在 $\text{CDCl}_3 + \text{TFA} + 1$ 滴 $\text{DMSO}-d_6$ 中。以 TMS 在 0.0ppm 作为标准。

[0446] δ (ppm): 2.00 (2H) m; 2.12 (2H) m; 2.22 (2H) m; 2.37 (3H) s; 2.92 (2H) m; 3.24 (2H) m; 3.60 (3H) m; 3.87 (2H) m; 4.29 (2H) m; 4.63 (1H) m; 6.81 (1H) d; 6.84 (1H) s;

[0447] 实施例 2.6-氯-4-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (E2)

[0448]



E2

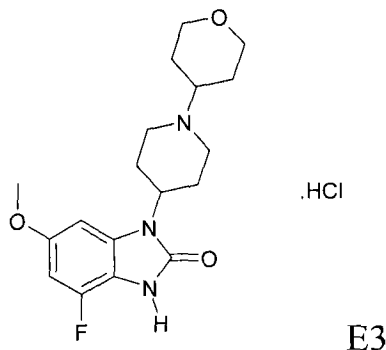
[0449] 将6-氯-4-氟-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D9) (0.36毫摩尔, 0.1克) 溶于二氯甲烷 (10毫升) 中, 在室温下加入三乙胺 (3当量, 1.08毫摩尔, 80微升)、四氢-4H-吡喃-4-酮 (4.5当量, 1.62毫摩尔, 162毫克)、三乙酰氧基硼氢化钠 (4.5当量, 1.62毫摩尔, 345毫克), 将该混合物在室温下搅拌2小时。在室温下另外加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (2当量, 0.72毫摩尔, 72微升)、三乙酰氧基硼氢化钠 (2当量, 0.72毫摩尔, 0.015克), 将该混合物在室温下再搅拌2小时。用水中止混合物, 并用氢氧化钠 (水溶液) 调节 pH 约为 10。从水相分离有机相 (通过疏水过滤), 蒸发有机溶剂得到粗产物, 其用层析 (甲醇- NH_3 -二氯甲烷) 纯化, 得到6-氯-4-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮, 15毫克, 11%, $M^+ + H = 354$ 或 356, 使用 1M HCl 的乙醚溶液将其转化为盐酸盐。

[0450] ^1H NMR (游离碱) δ (DMSO, 400MHz) 1.45 (2H, m), 1.68 (4H, t), 2.29 (4H, m),

3.00 (2H, d), 3.27 (2H, t), 3.89 (2H, dd), 4.10 (1H, m 宽峰), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, s), 11.6 (1H, s 宽峰); 剩余的 ^1H 信号在谱图中无法辨别。

[0451] 实施例 3. 4-氟-6-甲氧基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (E3)

[0452]

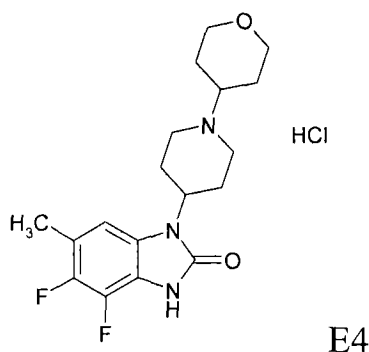


[0453] 将 4-氟-6-甲氧基-5-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D14) (100 毫克, 0.33 毫摩尔)、 $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.3 毫升, 1.0 毫摩尔) 和四氢-4H-吡喃-4-酮 (100 毫克, 1.0 毫摩尔, 0.3 毫升) 在室温下一起搅拌 1 小时; 加入无水甲醇 (2 毫升), 然后加入 NaBH_3CN (60 毫克, 1 毫摩尔), 在室温下搅拌该混合物 4 小时。然后用甲醇中止粗混合物, 其首先用 SCX 柱色谱接着用硅胶层析 (甲醇- NH_3 -二氯甲烷) 纯化。转化至盐酸盐, 得到标题化合物, 30 毫克, $\text{MH}^+ = 350$,

[0454] ^1H NMR (HCl 盐) (DMSO- d_6) δ : 1.75 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 10.82 (1H, bs) 和 11.40 (1H, s); 剩余的 ^1H 信号在谱图中无法辨别。

[0455] 实施例 4. 4,5-二氟-6-甲基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (E4)

[0456]



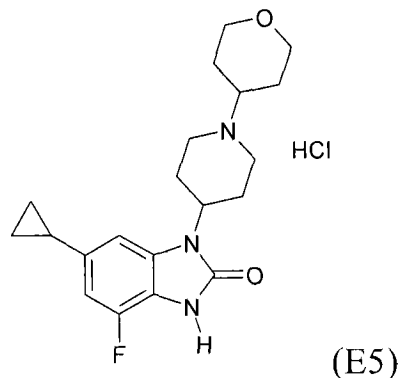
[0457] 在室温下, 将 4,5-二氟-6-甲基-1-(4-哌啶基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐 (D23) (120 毫克) 溶于二氯甲烷 (5 毫升) 和二异丙基乙胺 (0.2 毫升, 1.2 毫摩尔) 中, 并加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (0.2 毫升, 2.0 毫摩尔) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (250 毫克, 1.2 毫摩尔), 在室温下搅拌混合物 4 小时。该混合物在 pH 9 下在水/MDC 中分配, 干燥 (Mg_2SO_4), 蒸发, 并从乙醚中结晶, 用二氯甲烷洗涤得到标题化合物游离碱, 其转化为盐酸盐。用乙醚研磨, 得到 35 毫克盐酸盐。 $\text{MH}^+ = 352$,

[0458] ^1H NMR (HCl 盐) (DMSO) δ : 1.7 (2H, m), 2.0 (4H, m), 2.3 (3H, d, $J = 2\text{Hz}$), 2.8 (2H, m),

3.1 (3H, m), 4.0 (2H, bd), 4.5 (1H, m), 7.3 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 10.3 (1H, bs) 和 11.1 (1H, bs); 剩余的 1H 信号在谱图中无法辨别。

[0459] 实施例 5.6- 环丙基-4- 氟-1-[1-(4- 哌啶基)-4- 哌啶基]-1,3- 二氢-2H- 苯并咪唑-2- 酮盐酸盐 (E5)

[0460]

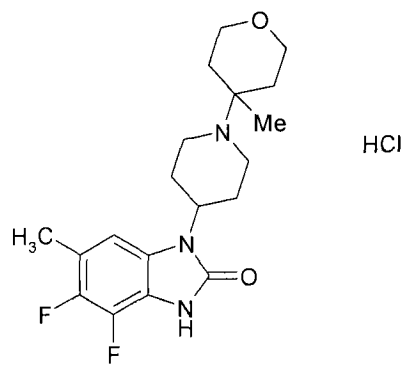


[0461] 在室温下,将 6- 环丙基-4- 氟-1-(4- 哌啶基)-1,3- 二氢-2H- 苯并咪唑-2- 酮盐酸盐 (D29, 0.28 毫摩尔, 86 毫克) 溶于 1,2- 二氯乙烷 (3 毫升) 中, 并加入三乙胺 (3 当量, 0.83 毫摩尔, 0.086 克)、四氢-4H- 吡喃-4- 酮 (7 当量, 1.99 毫摩尔, 0.2 克) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (3 当量, 0.83 毫摩尔, 0.052 克), 在室温下搅拌混合物过夜。用 NaHCO_3 (饱和溶液) 中止反应混合物, 二氯甲烷稀释, 然后用疏水过滤器分离两相, 再次用二氯甲烷洗涤。合并有机相并蒸发溶剂。得到粗产物, 其用层析 (甲醇- NH_3 - 二氯甲烷) 纯化, 得到标题化合物的游离碱, 100 毫克, 98%, $M^+ + H = 360$ 。在室温下, 将该物质溶于甲醇 (2 毫升), 并加入 HCl (3 当量, 0.046 毫升, 1M 的乙醚溶液), 并在室温下搅拌混合物 5 分钟。随后蒸发溶剂得到标题化合物, 90 毫克, 82%。

[0462] ^1H NMR δ ($d^6\text{DMSO}$, 400MHz, 单盐酸盐): 0.75 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.04 (2H, d), 2.84 (2H, q), 3.18 (4H, q), 3.44 (1H, m), 3.59 (2H, d), 3.99 (2H, m), 4.11 (1H, m 宽峰), 4.57 (1H, m), 6.63 (1H, d), 7.19 (1H, s), 10.85 (1H, s 宽峰), 11.30 (1H, s)。

[0463] 实施例 6.4,5- 二氟-6- 甲基-1-[1-(4- 甲基四氢-2H- 吡喃-4- 基)-4- 哌啶基]-1,3- 二氢-2H- 苯并咪唑-2- 酮盐酸盐 (E6)

[0464]



[0465] 将 3M 的甲基溴化镁在乙醚 (0.7 毫升, 2.0 毫摩尔) 中的搅拌溶液用 4,5- 二氟-6- 甲基-1-[1-(4- 氟基四氢-2H- 吡喃-4- 基)-4- 哌啶基]-1,3- 二氢-2H- 苯并咪

唑-2-酮 (D30, 70 毫克, 6.2 毫摩尔) 的四氢呋喃 (5 毫升) 溶液在室温下处理 2 小时, 然后倒入罗谢尔盐 (Rochelle salt) 的饱和水溶液中, 用二氯甲烷萃取。干燥 (MgSO_4) 有机层、蒸发并用层析 (10 克硅胶, 0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液, 含有 0.2M 氨) 纯化, 得到标题化合物 (35 毫克), 从乙醚中分离, 为盐酸盐, $\text{MH}^+ = 366$ 。

[0466] ^1H NMR (HCl 盐) δ (d^6DMSO): 1.4 (3H, s), 1.9 (4H, m), 2.1 (2H, m), 2.3 (3H, d, $J = 2\text{Hz}$), 2.8 (2H, m), 3.2 (2H, m), 3.9 (2H, m), 4.6 (1H, m), 7.5 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 10.3 (1H, bs) 和 11.6 (1H, s); 剩余的质子不能从谱图中解析出来。

[0467] 所有的 ^1H NMR 与所示结构一致。

[0468] 所有的出版物, 包括但不限于专利和专利申请, 在说明书中引用作为参考, 如同各个独立出版物具体地和分别地在此引用作为参考一样公开充分。

[0469] 本申请中说明书和权利要求组成部分可作为涉及任何在后要求优先权的基础。这些在后申请的权利要求可针对这里描述的任何特征或特征综合。它们可以采取产品、组合物、方法或用途权利要求的形式, 并可包括, 例如并且不限于, 一或多项下列权利要求。