



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101884629 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 21

(21) 申请号 201010167153. 7

A61P 1/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2003. 10. 15

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

301876/02 2002. 10. 16 JP

066336/03 2003. 03. 12 JP

WO 0124777 A1, 2001. 04. 12, 实施例 1-2.

涂序金等. 丙烯酸树脂在药物制剂中的应用. 《药学进展》. 1992, 第 16 卷 (第 1 期), 第 42 页表 1.

(62) 分案原申请数据

200380103935. 2 2003. 10. 15

审查员 田小藕

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 秋山洋子 仓泽卓 坂东博人

永原直树

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

A61K 9/36 (2006. 01)

A61K 9/30 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 9/52 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61K 31/444 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书140页

(54) 发明名称

控释制剂

(57) 摘要

通过例如将其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂以及形成凝胶的聚合物包入胶囊中的方式, 本发明提供了一种其中活性成分被控制释出的控释制剂, 这种控释制剂通过延缓或者减缓在胃肠道中的迁移而延时释出活性成分。所述片剂、颗粒剂或细颗粒剂具有形成在含有活性成分的核心颗粒上的控释包衣层。

1. 一种其中活性成分被控制释出的片剂或颗粒剂,所述片剂或颗粒剂含有:
含兰索拉唑或其盐或其旋光异构体作为活性成分的核芯颗粒;以及
由 pH 决定可溶性的控释包衣层,它含有两种类型的具有不同释出特性的聚合物质的混合物,并且该两种类型的聚合物质为甲基丙烯酸共聚物 S 和甲基丙烯酸共聚物 L,所述聚
合物质在 6.0-7.5 的 pH 范围内是可溶的,
其中在形成在核芯颗粒上的中间层上形成该由 pH 决定可溶性的控释包衣层。
2. 根据权利要求 1 的片剂或颗粒剂,其中该活性成分是兰索拉唑。
3. 根据权利要求 1 的片剂或颗粒剂,其中该活性成分是兰索拉唑的 R- 旋光异构体。
4. 根据权利要求 1 的片剂或颗粒剂,其中该活性成分是兰索拉唑的 S- 旋光异构体。
5. 根据权利要求 1-4 中任意一项的片剂或颗粒剂,它含有:在含活性成分的核芯颗粒上具有的肠溶衣层、在所述肠溶衣层上的含崩解剂的崩解层以及在所述崩解层上的控释包衣层。
6. 根据权利要求 2-4 中任意一项的片剂或颗粒剂,它用形成凝胶的聚合物包衣。
7. 根据权利要求 5 的片剂或颗粒剂,它用形成凝胶的聚合物包衣。
8. 根据权利要求 1 的片剂或颗粒剂,其中通过两种或更多种类型的控释包衣层控制活性成分的释出,并且最外面的控释包衣层在比其里面的控释包衣层更高的 pH 下是可溶的。
9. 根据权利要求 8 的片剂或颗粒剂,其中里面的控释包衣层在 6.0-7.0 的 pH 范围内是可溶的,最外面的控释包衣层在 7.0 以上的 pH 下是可溶的。
10. 根据权利要求 8 的片剂或颗粒剂,其中里面的控释包衣层在 6.5-7.0 的 pH 范围内是可溶的,最外面的控释包衣层在 7.0 以上的 pH 下是可溶的。
11. 根据权利要求 8 的片剂或颗粒剂,其中最外面的控释包衣层的厚度为 100 μm 或更小。
12. 根据权利要求 9 的颗粒剂,其中该控释颗粒剂的粒子大小为 100-1,500 μm 。
13. 根据权利要求 1 的片剂或颗粒剂,其中基于核芯颗粒计算,包衣材料的用量为 20% 至 100%。
14. 根据权利要求 1 的片剂或颗粒剂,其中所述由 pH 决定可溶性的控释包衣层在 pH6.5 以上且在 7.2 以下溶解。
15. 根据权利要求 1-4 和 8-14 中任一项的颗粒剂,其中,所述颗粒剂为细颗粒剂。
16. 根据权利要求 5 所述的颗粒剂,其中,所述颗粒剂为细颗粒剂。
17. 根据权利要求 6 所述的颗粒剂,其中,所述颗粒剂为细颗粒剂。
18. 根据权利要求 7 所述的颗粒剂,其中,所述颗粒剂为细颗粒剂。
19. 胶囊剂,它含有根据权利要求 1 的片剂或颗粒剂。
20. 根据权利要求 19 所述的胶囊剂,其中,所述颗粒剂为细颗粒剂。
21. 胶囊剂,它含有根据权利要求 1 的片剂或颗粒剂和含兰索拉唑或其盐或其旋光异构体的肠溶包衣片剂或颗粒剂。
22. 根据权利要求 21 所述的胶囊剂,其中,所述颗粒剂为细颗粒剂。
23. 一种延时释出胶囊剂,它含有根据权利要求 2-5 中任意一项的片剂或颗粒剂和形成凝胶的聚合物。
24. 根据权利要求 23 所述的胶囊剂,其中,所述颗粒剂为细颗粒剂。

控释制剂

[0001] 本申请是国际申请日为 2003 年 10 月 15 日的申请号为 2003801039352 的中国发明专利申请“控释制剂”的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种控释制剂,尤其是含有其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂以及形成凝胶的聚合物的胶囊剂,这种胶囊剂延迟了在胃肠道中的迁移速度。

背景技术

[0003] 口服制剂是药物制剂中使用最普遍的剂型。为了改善 QOL,最近几年已经开发出很多种通过每天给药一次或两次来维持药物效力的口服给药制剂。在每天给药一次或两次后具有持久药物效力动力学的化合物可以通过想方设法按照其自身化合物的合成手段合成得到,同时为了通过剂型创新设计出控释制剂,人们作了相当大的尝试以改变其动力学。对于口服控释制剂剂型,已经开发出各种不同的控释系统并投入应用,例如通过控释包衣层控制释出或通过基质控制化合物的扩散、通过侵蚀基质(基质材料)控制化合物的释出、根据 pH 控制化合物的释出以及根据时间控制化合物的释出(其中化合物在经过确定的滞后时间之后释出)。据信通过综合利用上述控释系统和控制在胃肠道中的迁移速度,可以进一步延长持久性。

[0004] 含有具有对酸不稳定性的药物作为活性成分的制剂需要进行肠溶包衣,具有对酸不稳定性的药物例如为具有质子泵抑制剂(下文中有时称作 PPI)作用的苯并咪唑化合物。也就是说,含有具有质子泵抑制作用的苯并咪唑化合物的组合物需要在小肠中快速崩解,因此该组合物优选制成表面积比片剂更宽的颗粒剂或细颗粒剂,从而更容易进行快速崩解或溶解。对于片剂的情形,理想的是降低片剂的大小(例如参见 JP-A 62-277322)。

[0005] 口服给药之后,片剂、颗粒剂或细颗粒剂通过胃肠道进行迁移,先后向胃、十二指肠、空肠、回肠以及结肠释出活性成分。在此期间,活性成分在各吸收位置被吸收。设计控释制剂的目的在于通过以某种方式延迟活性成分的释出而控制这种吸收作用。据认为,通过联合控释系统以及同时借助于控制胃肠道中迁移速度的手段例如粘附能力、浮动能力等,可以进一步延长持久性。这些现有技术公开在 WO 01/89483、JP-A 2001-526213、USP 6,274,173、USP 6,093,734、USP 4,045,563、USP 4,686,230、USP 4,873,337、USP 4,965,269、USP 5,021,433 等文献中。

[0006] 发明公开

[0007] (发明目的)

[0008] 本发明目的在于提供一种其中活性成分被控制释出的控释制剂,它通过延缓(staying)或者减缓(slowly)胃肠道中的迁移而延时释出活性成分。

[0009] (发明概述)

[0010] 也就是说,本发明提供了:

[0011] (1) 一种胶囊剂,它含有其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂以及

形成凝胶的聚合物；

[0012] (2) 根据上述 (1) 的胶囊剂,其中活性成分的释出通过形成在含有活性成分的核心颗粒 (core particle) 上的控释包衣层控制；

[0013] (3) 根据上述 (2) 的胶囊剂,其中该控释包衣层含有由 pH 决定可溶性的聚合物 (pH-dependently soluble polymer)；

[0014] (4) 根据上述 (2) 的胶囊剂,其中该控释包衣层是控制扩散层；

[0015] (5) 根据上述 (1) 的胶囊剂,其中活性成分的释出通过将活性成分分散于含有片剂、颗粒剂或细颗粒剂的控释基质中控制；

[0016] (6) 根据上述 (3) 或 (4) 的胶囊剂,其中所述其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂具有形成在含活性成分的核心颗粒上的含崩解剂的崩解层以及形成在所述崩解层上的控释包衣层,并且活性成分的释出在一定的滞后时间之后开始；

[0017] (7) 根据上述 (3)-(6) 中任意一项的胶囊剂,其中所述其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂用形成凝胶的聚合物包衣；

[0018] (8) 根据上述 (7) 的胶囊剂,它进一步还含有形成凝胶的聚合物；

[0019] (9) 根据上述 (1)-(7) 中任意一项的胶囊剂,它含有两种类型的具有使活性成分不同释出特性的片剂、颗粒剂或细颗粒剂；

[0020] (10) 根据上述 (9) 的胶囊剂,它含有具有在 pH 为大约 5.5 时释出活性成分的肠溶衣的片剂、颗粒剂或细颗粒剂以及具有在 pH 为大约 6.0 或以上时 释出活性成分的控释包衣层的片剂、颗粒剂或细颗粒剂；

[0021] (11) 根据上述 (1)、(7) 或 (8) 的胶囊剂,其中该形成凝胶的聚合物为其 5% 水溶液在 25°C 的粘度为大约 3,000MPa·s 的聚合物；

[0022] (12) 根据上述 (1)、(7) 或 (8) 的胶囊剂,其中该形成凝胶的聚合物为分子量为 400,000-10,000,000 的聚合物；

[0023] (13) 根据上述 (2)-(4) 或 (6) 中任意一项的胶囊剂,其中该控释包衣层是含有一种或多种类型的选自下面的聚合物的层:羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯氯化物共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羟丙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯以及聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯；

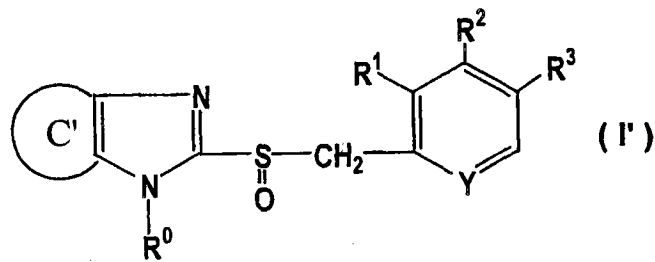
[0024] (14) 根据上述 (13) 的胶囊剂,其中该控释包衣层由两种或更多种类型的层构成；

[0025] (15) 根据上述 (1) 的胶囊剂,其中该控释颗粒剂和细颗粒剂的粒子大小为大约 100-1,500 μm；

[0026] (16) 根据上述 (1) 的胶囊剂,其中该活性成分是质子泵抑制剂 (PPI)；

[0027] (17) 根据 (16) 的胶囊剂,其中该 PPI 是由式 (I') 代表的咪唑化合物或其盐或其旋光异构体 (optically active isomer)；

[0028]



[0029] 其中环 C' 是任选被取代的苯环或任选被取代的芳香单杂环, R⁰ 是氢原子、任选被取代的芳烷基、酰基或酰氧基, R¹、R² 和 R³ 相同或不同且为氢原子、任选被取代的烷基、任选被取代的烷氧基或任选被取代的氨基, Y 代表氮原子或 CH;

[0030] (18) 根据上述 (17) 的胶囊剂, 其中该咪唑化合物是兰索拉唑 (lansoprazole);

[0031] (19) 根据上述 (17) 的胶囊剂, 其中 PPI 是兰索拉唑的 R- 旋光异构体;

[0032] (20) 根据上述 (1)、(7) 或 (8) 中任意一项的胶囊剂, 其中该形成凝胶的聚合物是一种或多种类型的选自下面的物质: 聚环氧乙烷 (PEO, 分子量: 400, 000-10, 000, 000)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素 (CMC-Na)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟乙基纤维素以及羧乙烯基聚合物;

[0033] (21) 根据上述 (1)、(7) 或 (8) 中任意一项的胶囊剂, 其中该形成凝胶的聚合物是聚环氧乙烷 (分子量: 400, 000-10, 000, 000);

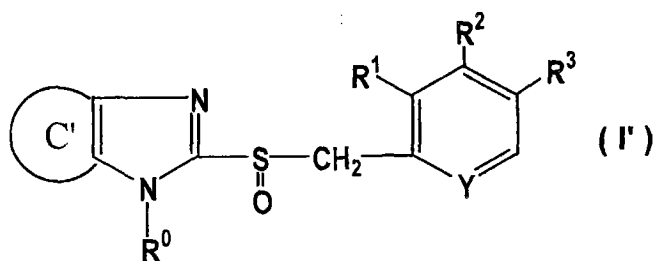
[0034] (22) 根据上述 (1) 或 (8) 的胶囊剂, 其中该形成凝胶的聚合物以粉末、细颗粒或颗粒的形式加入;

[0035] (23) 根据上述 (3) 的胶囊剂, 其中该由 pH 决定可溶性的聚合物是甲基丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸共聚物;

[0036] (24) 一种其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂, 所述片剂、颗粒剂或细颗粒剂含有

[0037] 含由式 (I') 代表的咪唑化合物或其盐或其旋光异构体作为活性成分的核芯颗粒;

[0038]



[0039] 其中环 C' 是任选被取代的苯环或任选被取代的芳香单杂环, R⁰ 是氢原子、任选被取代的芳烷基、酰基或酰氧基, R¹、R² 和 R³ 相同或不同且为氢原子、任选被取代的烷基、任选被取代的烷氧基或任选被取代的氨基, Y 代表氮原子或 CH; 以及

[0040] 由 pH 决定可溶性的控释包衣层, 它含有一种类型的聚物质或者两种或更多种类型的具有不同释出特性的聚物质的混合物, 该聚物质选自羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、甲基丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸 - 丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、羟丙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯以及虫胶, 所述聚物质

在 6.0-7.5 的 pH 范围内是可溶的；

[0041] (25) 根据上述 (24) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中在形成在核芯颗粒上的中间层上形成该由 pH 决定可溶性的控释包衣层；

[0042] (26) 胶囊剂，它含有根据上述 (24) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂；

[0043] (27) 胶囊剂，它含有根据上述 (24) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂和含有由式 (I') 代表的化合物的肠溶包衣片剂、颗粒剂或细颗粒剂；

[0044] (28) 根据上述 (24) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中该活性成分是兰索拉唑；

[0045] (29) 根据上述 (24) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中该活性成分是兰索拉唑的 R- 旋光异构体；

[0046] (30) 根据上述 (24) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中该活性成分是兰索拉唑的 S- 旋光异构体；

[0047] (31) 根据上述 (24) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中该活性成分是兰索拉唑的衍生物；

[0048] (32) 根据上述 (24) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中该活性成分是兰索拉唑的 R- 旋光异构体的衍生物；

[0049] (33) 根据上述 (24)、(25) 或 (28)-(32) 中任意一项的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，它含有在含活性成分的核芯颗粒上具有的肠溶衣层、在所述肠溶衣层上的含崩解剂的崩解层以及在所述崩解层上的控释包衣层；

[0050] (34) 根据上述 (28)-(33) 中任意一项的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，它用形成凝胶的聚合物包衣；

[0051] (35) 一种延时释出胶囊剂，它含有根据上述 (28)-(33) 中任意一项的片剂、颗粒剂或细颗粒剂和形成凝胶的聚合物；

[0052] (36) 根据上述 (24) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中通过两种或更多种类型的控释包衣层控制活性成分的释出，并且最外面的控释包衣层在比其里面的控释包衣层更高的 pH 下是可溶的；

[0053] (37) 根据上述 (36) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中里面的控释包衣层在 6.0-7.0 的 pH 范围内是可溶的，最外面的控释包衣层在 7.0 或以上的 pH 下是可溶的；

[0054] (38) 根据上述 (36) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中里面的控释包衣层在 6.5-7.0 的 pH 范围内是可溶的，最外面的控释包衣层在 7.0 或以上的 pH 下是可溶的；

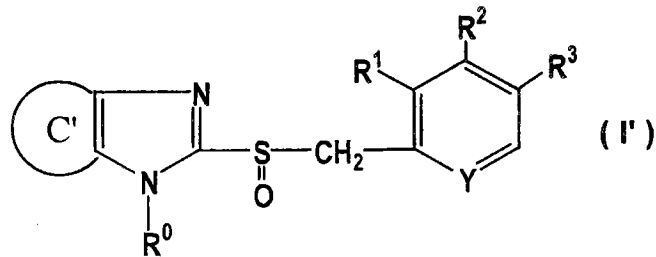
[0055] (39) 根据上述 (36) 的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，其中最外面的控释包衣层的厚度为 100 μm 或更小；

[0056] (40) 根据上述 (36) 的颗粒剂或细颗粒剂，其中该控释颗粒剂或细颗粒剂的粒子大小为大约 100-1,500 μm ；

[0057] (41) 一种胶囊剂，它含有

[0058] (i) 其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂；所述片剂、颗粒剂或细颗粒剂含有含由式 (I') 代表的咪唑化合物或其盐或其旋光异构体作为活性成分的核芯颗粒；

[0059]



[0060] 其中环 C' 是任选被取代的苯环或任选被取代的芳香单杂环, R⁰ 是氢原子、任选被取代的芳烷基、酰基或酰氧基, R¹、R² 和 R³ 相同或不同且为氢原子、任选被取代的烷基、任选被取代的烷氧基或任选被取代的氨基, Y 代表氮原子或 CH, 和

[0061] 由 pH 决定可溶性的控释包衣层, 它含有一种类型的聚物质或者两种或更多种类型的具有不同释出特性的聚物质的混合物, 该聚物质选自羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羟丙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯以及虫胶, 所述聚物质在 6.0-7.5 的 pH 范围内是可溶 (soluble) 的; 以及

[0062] (ii) 含有含活性成分的核芯颗粒和肠溶衣的片剂、颗粒剂或细颗粒剂, 所述肠溶衣在不低于 5.0 或不高于 6.0 的 pH 范围下溶解从而释出活性成分;

[0063] (42) 根据上述 (41) 的胶囊剂, 其中在中间层上形成该由 pH 决定可溶性的控释包衣层, 在含有活性成分的核芯颗粒上形成中间层;

[0064] (43) 根据上述 (41) 的胶囊剂, 其中该活性成分是兰索拉唑;

[0065] (44) 根据上述 (41) 的胶囊剂, 其中该活性成分是兰索拉唑的 R- 旋光异构体;

[0066] (45) 根据上述 (41) 的胶囊剂, 其中该活性成分是兰索拉唑的 S- 旋光异构体;

[0067] (46) 根据上述 (41) 的胶囊剂, 其中该含有活性成分的核芯颗粒含有碱式无机盐的稳定剂;

[0068] (47) 根据上述 (41) 的胶囊剂, 该其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂中的由 pH 决定可溶性的控释包衣层在不低于 6.5 或不高于 7.0 的 pH 范围下溶解;

[0069] (48) 根据上述 (47) 的胶囊剂, 其中由 pH 决定可溶性的控释包衣层含有两种或更多种类型的具有不同释出特性的甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物; 以及

[0070] (49) 根据上述 (41) 的胶囊剂, 它进一步还含有形成凝胶的聚合物。

[0071] (发明详述)

[0072] 本发明涉及一种含有其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂的药物组合物, 或者一种含有上述片剂、颗粒剂或细颗粒剂和延迟消化道迁移速度的形成凝胶的聚合物的药物组合物。本发明的药物组合物可以就是所述片剂、颗粒剂或细颗粒剂本身, 或含有片剂、颗粒剂或细颗粒剂和形成凝胶的聚合物的混合物形式, 或者填充在胶囊中的胶囊剂, 特别优选胶囊剂。目前已经清楚表明, 通过综合考虑这些因素显著延长了口服后血液含量的持久性。

[0073] 本发明“其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂”中的活性成分的控制释出是通过将片剂、颗粒剂或细颗粒剂中的活性成分用控制活性成分释出的层进行包衣、或者通过将活性成分分散于控释基质中完成的。另外, 本发明“其中活性成分被控制释

出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂”还包括用在大约 5.5 的 pH 下溶解的常见肠溶衣包衣的片剂、颗粒剂或细颗粒剂,以及含有这些颗粒剂或细颗粒剂的片剂。

[0074] 另一方面,当在本说明书中提及“控释包衣层”时,它是指具有进一步延迟或延长活性成分释出功能的包衣层,例如在比常见肠溶衣高的 pH 范围下(常见肠溶衣在大约 5.5 的 pH 下溶解)溶解的由 pH 决定可溶性的包衣层、以及自身不溶解的控制扩散层,其通过在层中的小孔释出活性成分。它并不包括常见的肠溶衣以及在大约 5.5 的 pH 下溶解、迅速溶解于肠液并释出活性成分的涂层。另外,这里所提及的 pH 是指 Mcilvaine 溶液或 Clark-Lubs 溶液的 pH。在下文中,由 pH 决定可溶性的包衣层的 pH 是指所述溶液的 pH。

[0075] “控释包衣层”中的包衣层包括膜形式的包衣层和那些具有较大厚度的包衣层。另外,所述包衣层不仅包括对内核或内层进行完全包衣的包衣层,还包括其中部分内核或内层没有被覆盖但是大部分内核或内层被包衣的包衣层(覆盖了内核或内层表面的至少大约 80% 或更多的包衣层,优选完全覆盖表面)。

[0076] 消化道对本发明药物组合物中的活性成分的吸收通过两种类型的系统控制,它们分别利用(1)通过控释片剂、颗粒剂或细颗粒剂控制活性成分的释出以及(2)通过形成凝胶的聚合物使片剂、颗粒剂或细颗粒剂保持长时间存在于消化道中,或者综合这两方面因素。在本发明的药物组合物中,该含有形成凝胶的聚合物的组合物当被口服给药时其通过该形成凝胶的聚合物迅速吸收消化道中的水分而形成粘性凝胶,然后片剂、颗粒剂或细颗粒剂被保留在凝胶表面上或保留在凝胶中经消化道慢慢迁移。在控制活性成分释出的同时,活性成分连续地或以脉动的形式从片剂、颗粒剂或细颗粒剂中通过控释系统释出,这样一来就达到了延时吸收和获得药物疗效的目的。

[0077] 通过长时间控制释出以保证治疗有效水平长期持久的上述系统具有这些优势:其在低剂量给药时仍然是治疗有效的,同时还降低了因最初血液浓度等升高而引起的副作用,以及减少了给药次数。

[0078] 形成凝胶的聚合物可以是这样一种聚合物,其通过与水接触迅速形成高度粘性的凝胶从而延长了在消化道中的保留时间。这类形成凝胶的聚合物优选为在 25°C 其 5% 水溶液的粘度为大约 3000MPa·s 或更大的聚合物。另外一般来说,该形成凝胶的聚合物通常优选为分子量为大约 400000-10000000 的聚合物。为了制备得到制剂,对于形成凝胶的聚合物而言优选粉末状、粒状或细粒状的聚合物。形成凝胶的聚合物包括聚环氧乙烷(PEO,例如 PolyoxWSR 303(分子量:7000000)、Polyox WSR 凝结剂(分子量:5000000)、PolyoxWSR 301(分子量:4000000)、Polyox WSR N-60K(分子量:2000000)、和 Polyox WSR 205(分子量:600000);Dow Chemical Co.,Ltd. 制造)、羟丙基甲基纤维素(HPMC, Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、和 Metlose90SH30000;Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd. 制造)、羧甲基纤维素(CMC-Na, Sanlose F-1000MC)、羟丙基纤维素(HPC,例如 HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd. 制造)、羟乙基纤维素(HEC)、羧乙烯基聚合物(HIVISWAKO(R) 103、104 和 105, Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造;CARBOPOL 943, Goodrich Co., Ltd. 制造)、壳聚糖、藻酸钠、胶质(pectin)等。它们可以单独使用或者以含有至少两种或更多种按照适当比例混合的粉末的混合物形式使用。特别地,优选使用 PEO、HPMC、HPC、CMC-Na、羧乙烯基聚合物等作为形成凝胶的聚合物。

[0079] 其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂的一种优选剂型包括其中

含有至少一种活性成分的核芯颗粒用控释包衣层包衣的片剂、颗粒剂或细颗粒剂以及含有这些颗粒剂或细颗粒剂的片剂。为了制备这类具有核芯的片剂、颗粒剂或细颗粒剂，核芯颗粒可以使用片剂、颗粒剂或细颗粒剂，在该片剂、颗粒剂或细颗粒剂中将活性成分涂布在为惰性载体的核芯上，所述惰性载体例如 NONPAREIL (NONPAREIL-101 (粒径：850-710、710-500 和 500-355)、NONPAREIL-103 (粒径：850-710、710-500、和 500-355)、NONPAREIL-105 (粒径：710-500、500-355 和 300-180)；Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 和 Celphere (CP-507 (粒径：500-710)、和 CP-305 (粒径：300-500)；Asahi Kasei Corporation 制造)；或者利用这些颗粒剂或细颗粒剂制备得到的片剂；或者通过利用活性成分和通常用于制剂的赋形剂进行制粒而得到的颗粒。例如，它们可以按照在 JP-A 63-301816 中公开的方法制备。例如，当核芯颗粒是通过将活性成分涂布在惰性载体的核芯上制备得到时，该含有活性成分的核芯颗粒可以使用例如离心流体床制粒机 (CF-mini, CF-360, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 或离心流化包衣制粒机 (POWREX MP-10) 等通过湿法制粒制备得到。另外，通过在惰性载体上利用喷雾等手段在加入含粘合剂的溶液同时将活性成分进行撒粉，这样也可以完成涂布。制造装置并无限制，优选例如在后面的包衣步骤中使用离心流体床制粒机等。活性成分的涂布可以按照两步法通过联合使用上述两种装置进行涂布而完成。如果不使用惰性载体的话，核芯颗粒的制备可以使用制粒赋形剂例如乳糖、白糖、甘露醇、玉米淀粉和结晶纤维素以及活性成分，使用粘合剂例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、Macrogol、Pullronic F68、阿拉伯树胶、明胶和淀粉，如果需要的话，加入崩解剂例如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol, FMC International Co., Ltd. 制造)、聚乙烯吡咯烷酮以及低取代的羟丙基纤维素，同时使用搅拌制粒机、湿法挤压制粒机、流化床制粒机等。

[0080] 具有满意大小的颗粒可以通过将所得到的颗粒或细颗粒进行筛分而得到。核芯颗粒可以使用轴式压缩机等通过干法制粒制备得到。使用粒子大小为 50 μm 至 5mm、优选为 100 μm 至 3mm、更优选为 100 μm 至 2mm 的颗粒。

[0081] 通过上述方法得到的含活性成分的核芯颗粒可以被进一步包衣得到中间包衣层，这样的颗粒可用作核芯颗粒。当活性成分为对酸不稳定的药物例如 PPI 等时，从提高药物稳定性的角度出发，优选存在该中间包衣层是为了隔断含有活性成分的核芯颗粒与控释包衣层之间的直接接触。中间层可以由多层组成。

[0082] 用于中间层的包衣材料包括通过适当混合聚合材料和糖类而得到的包衣材料，其中聚合材料例如低取代的羟丙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (例如 TC-5 等)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基纤维素和羟乙基甲基纤维素，糖类例如蔗糖 [纯化的蔗糖 (研磨成粉状 (糖粉)、未研磨成粉状) 等]、淀粉糖类例如玉米淀粉、乳糖、糖醇 (D-甘露醇、赤藻糖醇等)。为了得到下文中所述的制剂，如果需要的话可以向该中间包衣层中适当地加入赋形剂 (例如掩蔽剂 (氧化钛等) 和抗静电剂 (氧化钛、滑石等))。

[0083] 基于 1 重量份含活性成分的颗粒计算，中间包衣层的包衣用量通常为大约 0.02 重量份至大约 1.5 重量份，优选为大约 0.05 重量份至大约 1 重量份。包衣可以按照常规方法进行。例如，优选将中间包衣层的各组分用纯化水稀释，再以液体形式喷雾包衣。然后优选在喷施粘合剂例如羟丙基纤维素的同时进行包衣。

[0084] 对于包含在本发明药物组合物中的控释片剂、颗粒剂或细颗粒剂，优选将上述核

芯颗粒用由 pH 决定而溶解 / 洗脱控制释出的包衣材料进行包衣, 优选制备得到具有控释包衣层的片剂、颗粒剂或细颗粒剂、或者含有这些控释颗粒剂或细颗粒剂的片剂。在这里, “由 pH 决定的”是指包衣材料只有在超过特定的 pH 值环境下才溶解 / 洗脱出来释出活性成分。常用肠溶衣在大约为 5.5 的 pH 下洗脱出来从而引发药物的释出, 本发明的包衣材料优选为在更高 pH 下溶解 (优选 pH 在 6.0 或以上而在 7.5 或以下, 更优选 pH 在 6.5 或以上而在 7.2 以下) 并且更有利地控制药物在胃部释出。

[0085] 作为用于根据 pH 来控制药物活性成分释出的包衣材料, 可以使用聚合物例如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HP-55、HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 制造)、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素 (CMC, Freund Industrial Co., Ltd. 制造)、甲基丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit L100 (甲基丙烯酸共聚物 L) 或 Eudragit S100 (甲基丙烯酸共聚物 S); Rohm Co. 制造)、甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物 (Eudragit L100-55 (干燥的甲基丙烯酸共聚物 LD) 或 Eudragit L30D-55 (甲基丙烯酸共聚物 LD); Rohm Co. 制造)、甲基丙烯酸 - 丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (Eudragit FS30D, Rohm Co. 制造)、羟丙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯 (HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 制造)、聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯和虫胶。片剂、颗粒剂或细颗粒剂可以含有两种或更多种类型的具有使活性成分不同程度地释出特性的控释包衣层。作为上述包衣材料的聚合物可以单独用来包衣, 也可以联合至少两种或更多种类型的聚合物用来包衣, 或者使用至少两种或更多种类型的聚合物进行连续包衣得到多层包衣。理想的情况是, 包衣材料单独使用或者如果需要的话联合使用并且保证该聚合物优选在 pH 为 6.0 或以上、更优选在 pH 为 6.5 或以上、进一步更优选在 pH 为 6.75 或以上溶解。另外更理想的情况是, 联合使用在 pH 为 6.0 或以上可溶解的聚合物和在 pH 为 7.0 或以上可溶解的聚合物, 此外更理想的情况是, 按照 1 : 0.5 至 1 : 5 的比例联合使用在 pH 为 6.0 或以上可溶解的聚合物和在 pH 为 7.0 或以上可溶解的聚合物。

[0086] 另外如果需要的话, 可以使用增塑剂例如聚乙二醇、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、三醋精 (triacetin) 和柠檬酸三乙酯, 稳定剂等进行包衣。基于核芯颗粒计算, 包衣材料的用量为 5% 至 200%, 优选为 20% 至 100%, 更优选为 30% 至 60%。理想的情况是, 活性成分从由此得到的使活性成分控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂中洗脱出来的速率为在 pH 6.0 的溶液中、持续 5 小时后为 10% 或更少, 在 pH 6.8 的溶液中、持续 1 小时后为 5% 或更少, 而持续 8 小时后为 60% 或更多。

[0087] 该控释片剂、颗粒剂或细颗粒剂 (在后文中有时简称控释颗粒剂) 可以是其中在由此得到的使活性成分控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂上用一种与水接触后具有粘性的材料包衣的片剂、颗粒剂或细颗粒剂, 其中与水接触后具有粘性的材料例如聚环氧乙烷 (PEO, 例如 Polyox WSR 303 (分子量 : 7000000)、Polyox WSR 凝结剂 (分子量 : 5000000)、Polyox WSR 301 (分子量 : 4000000)、Polyox WSR N-60K (分子量 : 2000000)、和 Polyox WSR 205 (分子量 : 600000) ; Dow Chemical Co., Ltd. 制造)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC, Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000 ; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 制造)、羧甲基纤维素 (CMC-Na, Sanlose F-1000MC)、羟丙基纤维素 (HPC, 例如 HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd. 制造)、羟乙基纤维素 (HEC)、羧乙烯基聚合物 (HIVISWAKO (R) 103、104、105 ; Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造 ; CARBOPOL 943, Goodrich Co., Ltd. 制造)、壳

聚糖、藻酸钠和果胶。

[0088] 该控释颗粒剂可以为其中含有活性成分的核芯颗粒被扩散控制层包衣的形式,该扩散控制层具有通过扩散而控制活性成分释出的作用。用于扩散控制层的材料包括丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯氯化物(trimethylammoniumethyl methacrylate chloride)共聚物(Eudragit RS(甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物RS)或Eudragit RL(甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物RL);Rohm Co. 制造)、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit NE30D,Rohm Co. 制造)、乙基纤维素等。另外,用于扩散控制层的上述材料可以按照适当的比例混合,也可以按照确定的比例与亲水性成孔物质混合使用,亲水性成孔物质例如 HPMC、HPC、羧乙烯基聚合物、聚乙二醇 6000、乳糖、甘露醇和有机酸。

[0089] 另外,为了制备得到其中活性成分被控制在确定的滞后时间之后开始释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂,通过在涂布上述扩散控制层之前用溶胀性物质例如崩解剂包衣而在含有活性成分的核芯颗粒与控释包衣层之间得到一崩解层。例如,优选首先在核芯颗粒上用溶胀性物质例如交联carmellose钠(Ac-Di-Sol,FMC International Co. 制造)、carmellose钙(ECG 505,GotokuChemicals Co. 制造)、CROSSPOVIDON(ISP Inc.)和低取代的羟丙基纤维素(L-HPC,Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd. 制造)包衣,然后将所得到的包衣颗粒用扩散控制层第二次包衣,其中扩散控制层通过按照确定的比例混合一种或更多种类型的选自下面的聚合物和亲水性成孔物质而制备得到:丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯氯化物共聚物(Eudragit RS或Eudragit RL;Rohm Co. 制造)、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物(EudragitNE30D,Rohm Co. 制造)、乙基纤维素等;亲水性成孔物质例如 HPMC、HPC、羧乙烯基聚合物、聚乙二醇 6000、乳糖、甘露醇和有机酸。第二次包衣材料可以是根据 pH 释出活性成分的肠溶性聚合物,例如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55、HP-50;Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd. 制造)、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素(CMEC;Freund Industrial Co.,Ltd. 制造)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(Eudragit L100(甲基丙烯酸共聚物L)或Eudragit S100(甲基丙烯酸共聚物S);Rohm Co. 制造)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55(干燥的甲基丙烯酸共聚物LD)或EudragitL30D-55(甲基丙烯酸共聚物LD);Rohm Co. 制造)、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit FS30D;Rohm Co. 制造)、羟丙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS;Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd. 制造)、聚乙烯基乙酸酯和虫胶。基于核芯颗粒计算,包衣材料的用量为1%至200%,优选为20%至100%,更优选为30%至60%。

[0090] 如果需要的话,可以使用增塑剂例如聚乙二醇、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、三醋精和柠檬酸三乙酯,稳定剂等进行包衣。该控释片剂、颗粒剂或细颗粒剂可以是其中在由此得到的使活性成分控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂上用一种与水接触后具有粘性的材料包衣的片剂、颗粒剂或细颗粒剂,其中与水接触后具有粘性的材料例如聚环氧乙烷(PEO,例如PolyoxWSR 303(分子量:7000000)、Polyox WSR 凝结剂(Coagulant)分子量:5000000)、Polyox WSR 301(分子量:4000000)、Polyox WSR N-60K(分子量:2000000)、和Polyox WSR 205(分子量:600000);Dow Chemical Co.,Ltd. 制造)、羟丙基甲基纤维素(HPMC, Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000;Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd. 制造)、羧甲基纤维素(CMC-Na, Sanlose F-1000MC)、羟丙基纤维素

(HPC, 例如 HPC-H, NipponSoda Co., Ltd. 制造)、羟乙基纤维素 (HEC)、羧乙基聚合物 (HIVISWAKO(R) 103、104、105 ;Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造 ;CARBOPOL 943, Goodrich Co., Ltd. 制造)、壳聚糖、藻酸钠和果胶。

[0091] 在含有两种或更多种类型的具有使活性成分不同程度地释出特性的控释包衣层的片剂、颗粒剂或细颗粒剂中,可以在所述控释包衣层之间形成一含有活性成分的包衣层。这些在控释包衣层之间的含有活性成分的多层结构形式包括按照下述方法制备得到的片剂、颗粒剂或细颗粒剂:将活性成分在其中活性成分被本发明的控释包衣层控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂上包衣,接着再用本发明的控释包衣层包衣。

[0092] 其中至少一种活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂的另一形式可以是其中活性成分被分散在控释基质中的片剂、颗粒剂或细颗粒剂。制备这些控释片剂、颗粒剂或细颗粒剂可以通过将活性成分均匀分散在疏水性载体例如蜡类如硬化蓖麻油、硬化油菜籽油、硬脂酸和硬脂醇和聚甘油脂肪酸酯中而制备。基质为其中活性成分被均匀分散于载体中的组合物形式。如果需要的话,可以将那些常用于制备药物的赋形剂例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉和结晶纤维素与活性成分一起分散。另外,聚氧乙烯氧化物、交联丙烯酸聚合物 (HIVISWAKO(R) 103、104 和 105, CARBOPOL)、HPMC、HPC、壳聚糖等的粉末因通过与水接触而形成粘性凝胶,所以也可以将其与活性成分和赋形剂一起分散于基质中。

[0093] 对于其制备方法,它们可以通过例如喷雾干燥、喷雾冷却和熔融制粒的方法制备。

[0094] 该控释片剂、颗粒剂或细颗粒剂可以是其中在由此得到的使活性成分控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂上用一种与水接触后具有粘性的材料包衣的片剂、颗粒剂或细颗粒剂,其中与水接触后具有粘性的材料例如聚环氧乙烷 (PEO, 例如 Polyox WSR 303 (分子量:7000000)、Polyox WSR 凝结剂 (分子量:5000000)、Polyox WSR 301 (分子量:4000000)、Polyox WSR N-60K (分子量:2000000)、和 Polyox WSR 205 (分子量:600000); Dow Chemical Co., Ltd. 制造)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC, Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000 ;Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 制造)、羧甲基纤维素 (CMC-Na, Sanlose F-1000MC)、羟丙基纤维素 (HPC, 例如 HPC-H, NipponSoda Co., Ltd. 制造)、羟乙基纤维素 (HEC)、羧乙基聚合物 (HIVISWAKO(R) 103、104、105 ;Wako Pure Chemical Industries Ltd. 制造 ;CARBOPOL 943, Goodrich Co., Ltd. 制造)、壳聚糖、藻酸钠和果胶。上述与水接触后具有粘性的材料可以共存于一种制剂例如胶囊剂中,也可以用于包衣。

[0095] 其中活性成分被控制释出的本发明片剂、颗粒剂或细颗粒剂可以为同时具有上述各种类型的控释包衣层、控释基质等的形式。

[0096] 至于其中活性成分被控制释出的片剂、颗粒剂或细颗粒剂的大小,可以使用粒子大小为 50 μm 至 5mm、优选为 100 μm 至 3mm、更优选为 100 μm 至 2mm 的颗粒。最优选粒子大小为大约 100 μm 至 1500 μm 的颗粒剂或细颗粒剂。

[0097] 另外,还可以使用各种添加剂例如用于制备制剂的赋形剂 (例如葡萄糖、果糖、乳糖、蔗糖、D-甘露醇、赤藻糖醇、多元醇 (multitol)、海藻糖、山梨糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、小麦淀粉、米淀粉、结晶纤维素、硅酸酐、偏磷酸钙、沉积碳酸钙、硅酸钙等), 粘合剂 (例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、部分 α -淀粉、 α -淀粉、藻酸钠、普鲁士兰 (pullulan)、阿拉伯树胶粉末、明胶

等),崩解剂(例如低取代的羟丙基纤维素、carmellose、carmellose 钙、羧甲基淀粉钠、交联carmellose 钠、交联聚乙烯吡咯烷酮(crosspovidon)、羟丙基淀粉等),调味剂(例如柠檬酸、抗坏血酸、酒石酸、苹果酸、阿斯巴甜糖、丁磺氨钾、thaumatin、糖精钠、甘草甜素二钾盐(glycyrrhizin dipotassium)、谷氨酸钾、5'-肌苷酸钠、5'-鸟苷酸钠等),表面活性剂(例如多溶剂(多溶剂 80 等)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、十二烷基硫酸钠等),芳香剂(例如柠檬油、橙子油、薄荷醇、薄荷油等),润滑剂(例如硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、十八烷基富马酸钠、硬脂酸、滑石、聚乙二醇等),着色剂(例如氧化钛、可食用黄 5 号、可食用蓝 2 号、氧化铁(III)、黄铁(III)氧化物等),抗氧化剂(例如抗坏血酸钠、L-半胱氨酸、硫酸氢钠等),掩蔽剂(例如氧化钛等),以及抗静电剂(例如滑石、氧化钛等)。

[0098] 对于所用的原材料的粒子直径没有特殊限制,从加工和给药角度考虑,优选直径为大约 500 μm 或更小的粒子。

[0099] 由此得到的片剂、颗粒剂或细颗粒剂可以就这样混合有保留在胃肠道中的形成凝胶的聚合物因而给药,或者通过将其填入胶囊中而制成胶囊剂。相对于控释片剂、颗粒剂或细颗粒剂而言,保留在消化道中的形成凝胶的聚合物为 0.1% 至 100%,优选为 2% 至 50%,更优选为 10% 至 40%,进一步更优选为 10% 至 35%。

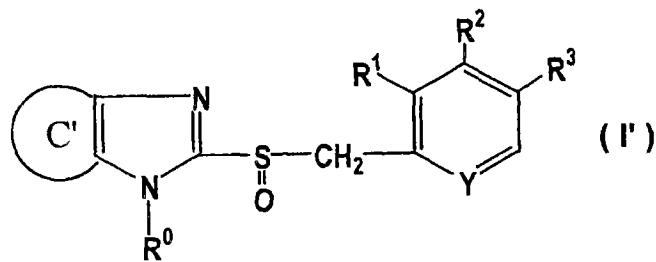
[0100] 由此得到的本发明药物组合物借助于控释系统而具有延时的药物活性,其治疗效果保持至少 6 小时,优选 8 小时,更优选 12 小时,进一步优选 16 小时。

[0101] 对于活性成分并无特殊限制,不论该药物活性领域均可加以应用。实例有抗炎药例如吲哚美辛(indomethacin)和对乙酰氨基酚(acetaminophen),止痛药例如吗啡,心血管拮抗剂例如地西洋(diazepam)和diltiazepam,抗组胺药例如马来酸氯苯那敏(chlorophenylamine melete),抗肿瘤药例如氟尿嘧啶(flourouracil)和阿柔比星(aclarubicin),麻醉药例如咪达唑仑(midazolam),抗止血药例如麻黄碱(ephedrine),利尿药例如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)和速尿灵(furosemide),支气管扩张药例如茶碱(theophylline),镇咳药例如可待因(codeine),抗心律失常药(antiarrhythmic)例如奎尼丁(quinidine)和dizoxin,抗糖尿病药例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、吡格列酮(pioglitazone)和曲格列酮(troglitazone),维生素类例如维生素 C,抗惊厥药例如phenitoin,局部麻醉药例如利多卡因(lidocaine),肾上腺皮质激素类例如氢化可的松,中枢神经有效药例如eisai,降血脂药例如pravastatin,抗生素类例如阿莫西林和头孢氨苄,消化道镇吐(exitomotory)药例如莫沙必利(mosapride)和西沙必利(cisapride),胃炎、症状性胃食管反流疾病和胃溃疡以及十二指肠溃疡的治疗药物 H2 阻滞药例如法莫替丁(famotidine)、雷尼替丁(ranitidine)和西咪替丁(cimetidine),以及以兰索拉唑及其旋光异构体(R-异构体和S-异构体,优选R-异构体(在下文中有时称作化合物A))、奥美拉唑(rabeprazole)及其旋光异构体(S-异构体:S奥美拉唑)、雷贝拉唑(rabeprazole)及其旋光异构体、泮托拉唑(pantoprazole)及其旋光异构体等为代表的苯并咪唑质子泵抑制剂(protonpump inhibitor, PPI),以及以tenatoprazole等为代表的咪唑并吡啶PPI。

[0102] 根据本发明,该制剂具有极好的药物疗效持久性,它含有PPI例如由下述通式(I')代表的对酸不稳定的咪唑化合物如兰索拉唑及其旋光异构体、尤其是由下述通式(I)代表的对酸不稳定的苯并咪唑化合物、以及相应由下述通式(II)或(III)代表的相对酸稳定的咪唑衍生物(前药型PPI)或其盐或其旋光异构体作为活性成分。其结果是给药

的顺应性得到改善同时还提高了治疗效果。

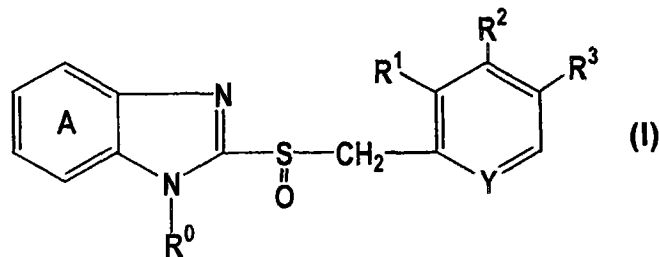
[0103]



[0104] 其中环 C' 表示任选具有取代基的苯环或任选具有取代基的芳香单杂环; R⁰ 表示氢原子、任选具有取代基的芳烷基、酰基或酰氧基, R¹、R² 和 R³ 相同或不同且分别表示氢原子、任选具有取代基的烷基、任选具有取代基的烷氧基或任选具有取代基的氨基, Y 表示氮原子或 CH。

[0105] 在由上述式 (I') 代表的化合物中, 其中环 C' 是任选具有取代基的苯环的化合物具体地由下述通式 (I) 代表。

[0106]

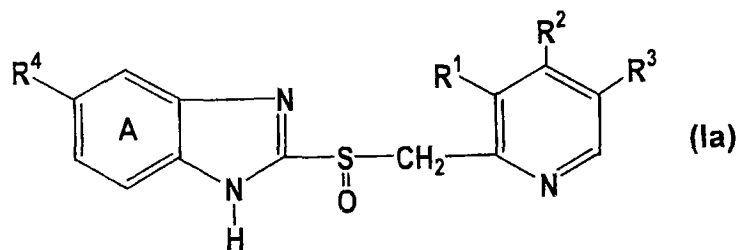


[0107] 也就是说, 在式 (I) 中, 环 A 表示任选具有取代基的苯环, R⁰、R¹、R²、R³ 和 Y 具有与上述式 (I') 中相同的含义。

[0108] 在上述式 (I) 中, 优选的化合物是这样的化合物, 其中环 A 是可具有选自卤素原子、任选被卤代的 C₁₋₄ 烷基、任选被卤代的 C₁₋₄ 烷氧基和 5- 或 6- 元杂环基团中的取代基的苯环; R⁰ 是氢原子、任选被取代的芳烷基、酰基或酰氧基; R¹ 是 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氧基 -C₁₋₆ 烷氧基或者二 -C₁₋₆ 烷基氨基; R² 是氢原子、C₁₋₆ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷氧基或任选被卤代的 C₁₋₆ 烷氧基; R³ 是氢原子或 C₁₋₆ 烷基, 以及 Y 是氮原子。

[0109] 特别地, 优选的化合物是由式 (Ia) 代表的化合物;

[0110]



[0111] 其中 R¹ 表示 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基; R² 表示可被卤代或可被 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷氧基; R³ 表示氢原子或 C₁₋₃ 烷基, 以及 R⁴ 表示氢原子、任选被卤代的 C₁₋₃ 烷氧基或吡咯基 (pyrrolyl) (例如 1-、2- 或 3- 吡咯基)。

[0112] 在式 (Ia) 中, 特别优选这样的化合物, 其中 R¹ 是 C₁₋₃ 烷基; R² 是任选被卤代的 C₁₋₃ 烷氧基; R³ 是氢原子以及 R⁴ 是氢原子或任选被卤代的 C₁₋₃ 烷氧基。

[0113] 在由上述式 (I) 代表的化合物 ((后文称作化合物 (I)) 中, 由环 A 代表的“任选具有取代基的苯环”上的“取代基”包括例如卤素原子、硝基、任选具有取代基的烷基、羟基、任选具有取代基的烷氧基、芳基、芳氧基、羧基、酰基、酰氧基、5- 至 10- 元杂环基等。苯环可以被大约 1-3 个上述取代基取代。当取代基数目为 2 或更多时, 每个取代基可以相同或不同。在这些取代基中, 优选卤素原子、任选具有取代基的烷基、任选具有取代基的烷氧基等。

[0114] 卤素原子包括氟、氯、溴原子等。其中优选氟。

[0115] 对于“任选具有取代基的烷基”中的“烷基”, 例如例举 C_{1-7} 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基等)。对于“任选具有取代基的烷基”上的“取代基”, 例如可以例举卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等)、 C_{1-6} 烷氧羰基 (例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基等)、氨基甲酰基等, 取代基的数目可以为大约 1-3。当取代基数目为 2 或更多时, 每个取代基可以相同或不同。

[0116] “任选具有取代基的烷氧基”中的“烷氧基”包括例如 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基等) 等。“任选具有取代基的烷氧基”上的“取代基”可例举上述“任选具有取代基的烷基”上的“取代基”, 取代基的数目是相同的。

[0117] “芳基”包括例如 C_{6-14} 芳基 (例如苯基、1- 萘基、2- 萘基、联苯基、2- 蒎基等) 等。

[0118] “芳氧基”包括例如 C_{6-14} 芳氧基 (例如苯氧基、1- 萘氧基、2- 萘氧基等) 等。

[0119] “酰基”包括例如甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基等。

[0120] “烷基羰基”包括 C_{1-6} 烷基羰基 (例如乙酰基、丙酰基等) 等。

[0121] “烷氧羰基”包括例如 C_{1-6} 烷氧羰基 (例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基等) 等。

[0122] “烷基氨基甲酰基”包括 $N-C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基 (例如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基等)、 $N, N-$ 二 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基 (例如 $N, N-$ 二甲基氨基甲酰基、 $N, N-$ 二乙基氨基甲酰基等) 等。

[0123] “烷基亚磺酰基”包括例如 C_{1-7} 烷基亚磺酰基 (例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基等) 等。

[0124] “烷基磺酰基”包括例如 C_{1-7} 烷基磺酰基 (例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基等) 等。

[0125] “酰氧基”包括例如烷基羰氧基、烷氧基羰氧基、氨基甲酰氧基、烷基氨基甲酰氧基、烷基亚磺酰氧基、烷基磺酰氧基等。

[0126] “烷基羰氧基”包括 C_{1-6} 烷基羰氧基 (例如乙酰氧基、丙酰氧基等) 等。

[0127] “烷氧基羰氧基”包括例如 C_{1-6} 烷氧基羰氧基 (例如甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基等) 等。

[0128] “烷基氨基甲酰氧基”包括 C_{1-6} 烷基氨基甲酰氧基 (例如甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基等) 等。

[0129] “烷基亚磺酰氧基”包括例如 C_{1-7} 烷基亚磺酰氧基 (例如甲基亚磺酰氧基、乙基亚磺酰氧基、丙基亚磺酰氧基、异丙基亚磺酰氧基等) 等。

[0130] “烷基磺酰氧基”包括例如 C_{1-7} 烷基磺酰氧基 (例如甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、丙基磺酰氧基、异丙基磺酰氧基等) 等。

[0131] 5- 至 10- 元杂环基包括例如含有除碳原子之外还含有一个或多个（例如 1-3 个）选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的 5- 至 10- 元（优选 5- 或 6- 元）杂环基。具体实例包括 2- 或 3- 噻吩基、2-,3- 或 4- 吡啶基、2- 或 3- 呋喃基、1-,2- 或 3- 吡咯基、2-,3-,4-,5- 或 8- 喹啉基、1-,3-,4- 或 5- 异喹啉基、1-,2- 或 3- 咪唑基。其中,优选 5- 或 6- 元杂环基例如 1-,2- 或 3- 吡咯基。

[0132] 环 A 优选为苯环,该苯环可具有 1 或 2 个选自卤素原子、任选被卤代的 C_{1-4} 烷基、任选被卤代的 C_{1-4} 烷氧基和 5- 或 6- 元杂环基的取代基。

[0133] 在上述式 (I') 中,由环 C' 代表的“任选被取代的芳香单杂环（芳香性单环杂环）”中的“芳香单杂环”包括例如 5- 至 6- 元芳香单杂环例如呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、1,2,3- 噁二唑、1,2,4- 噁二唑、1,3,4- 噁二唑、呋咱 (furazane)、1,2,3- 噻二唑、1,2,4- 噻二唑、1,3,4- 噻二唑、1,2,3- 三唑、1,2,4- 三唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪以及三嗪。对于由环 C' 代表的“芳香单杂环”,尤其优选为由上述环 A 代表的“可具有取代基的苯环”和“任选具有取代基的吡啶环”。由环 C' 代表的“任选具有取代基的吡啶环”可以在可取代位置具有 1-4 个与由上述环 A 代表的“可具有取代基的苯环”所列举的相同取代基。

[0134] 对于其中“任选具有取代基的芳香单杂环”中的“芳香单杂环”与咪唑环稠合的位置并无特殊限制。

[0135] 在上述式 (I') 或 (I) 中,由 R^0 代表的“任选具有取代基的芳烷基”中的“芳烷基”包括例如 C_{7-16} 芳烷基（例如 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基,如苯甲基和苯乙基等）等。“任选具有取代基的芳烷基”上的“取代基”实例包括与上述“任选具有取代基的烷基”上的“取代基”相同的那些取代基,取代基的数目为 1 至大约 4。当取代基数目为 2 或更多时,各个取代基可以相同或不同。

[0136] 由 R^0 代表的“酰基”包括例如被描述为上述环 A 上的取代基的“酰基”。

[0137] 由 R^0 代表的“酰氧基”包括例如被描述为上述环 A 上的取代基的“酰氧基”。

[0138] 优选 R^0 是氢原子。

[0139] 在上述式 (I') 或 (I) 中,由 R^1 、 R^2 或 R^3 代表的“任选具有取代基的烷基”包括被描述为上述环 A 上的取代基的“任选具有取代基的烷基”。

[0140] 由 R^1 、 R^2 或 R^3 代表的“任选具有取代基的烷氧基”包括被描述为上述环 A 上的取代基的“任选具有取代基的烷氧基”。

[0141] 由 R^1 、 R^2 或 R^3 代表的“任选具有取代基的氨基”包括例如氨基、单- C_{1-6} 烷基氨基（例如甲基氨基、乙基氨基等）、单- C_{6-14} 芳基氨基（例如苯基氨基、1- 萘基氨基、2- 萘基氨基等）、二- C_{1-6} 烷基氨基（例如二甲基氨基、二乙基氨基等）、二- C_{6-14} 芳基氨基（例如二苯基氨基等）等。

[0142] 优选 R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基和二- C_{1-6} 烷基氨基。进一步优选 R^2 是 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

[0143] 优选 R^2 是氢原子、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基或任选被卤代的 C_{1-6} 烷氧基。进一步优选 R^3 是 C_{1-3} 烷氧基,其可任选被卤代或可任选被 C_{1-3} 烷氧基取代。

[0144] 优选 R^3 是氢原子或 C_{1-6} 烷基。进一步优选 R^3 是氢原子或 C_{1-3} 烷基（尤其是氢原子）。

[0145] 优选 Y 是氮原子。

[0146] 对于化合物 (I) 的具体实例,可以例举下面的化合物:2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(兰索拉唑)、2-[[[3,5-二甲基-4-甲氧基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-5-甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐、5-二氟甲氧基-2-[[[3,4-二甲氧基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑等。

[0147] 在这些化合物中,尤其优选兰索拉唑、也就是 2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

[0148] 本发明除了应用于上述苯并咪唑化合物的 PPI 之外,还优选应用于咪唑并吡啶化合物的 PPI。对于咪唑并吡啶化合物,例如可以例举 tenatoprazole。

[0149] 另外,包括咪唑并吡啶化合物在内的上述化合物 (I) 和化合物 (I') 可以是外消旋、以及旋光化合物例如 R- 异构体和 S- 异构体。例如特别优选旋光化合物如兰索拉唑的旋光化合物,也就是 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑和 (S)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑用于本发明中。另外,对于兰索拉唑而言,通常优选兰索拉唑 R- 异构体和兰索拉唑 S- 异构体、结晶,但是因为它们是通过后文所描述的制备方法以及碱式无机盐得以稳定并进而得到中间层,因此其无定形形式与其结晶形式一样也可以使用。

[0150] 化合物 (I') 和化合物 (I) 的盐优选为可药用盐,例如可提及与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与碱性氨基酸形成的盐等。

[0151] 与无机碱形成的优选盐包括例如碱金属盐例如钠盐和钾盐;碱土金属盐例如钙盐和镁盐;铵盐等。

[0152] 与有机碱形成的盐的优选实例包括例如与烷基胺(三甲胺、三乙胺等)、杂环胺(吡啶、甲基吡啶等)、链烷醇胺(乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等)、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺等形成的盐。

[0153] 与碱性氨基酸形成的盐的优选实例包括例如与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。

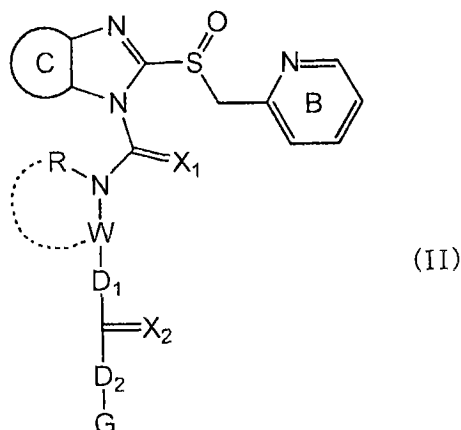
[0154] 在这些盐中,优选碱金属盐和碱土金属盐。尤其优选钠盐。

[0155] 化合物 (I') 或 (I) 可以按照已知方法制备,按照公开在例如 JP-A 61-50978、USP 4628098、JP-A 10-195068、WO 98/21201、JP-A 52-62275、JP-A 54-141783 等文献中的方法、或者与其类似的方法制备。另外,旋光化合物 (I) 可以通过旋光拆解法(分级重结晶法、手性柱法、非对映异构体法、利用微生物或酶的方法等)和不对称氧化法等制备。此外,兰索拉唑 R- 异构体可以根据描述在例如 WO 00-78745、WO 01/83473 等文献中的制备方法制备。

[0156] 用于本发明中的具有抗肿瘤活性的苯并咪唑化合物优选兰索拉唑、奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、来明拉唑、tenatoprazole(TU-199) 等、或其旋光化合物和其可药用盐。优选兰索拉唑或其旋光化合物,尤其是 R- 异构体。兰索拉唑或其旋光化合物,尤其是 R- 异构体优选为结晶形式,但是也可以是无定形形式。另外,它们也适用于上述 PPI 的前药。

[0157] 这些优选前药的实例除了包括在化合物 (I) 或 (I') 中的前药之外,还包括由下述通式 (II) 和 (III) 代表的化合物。

[0158]



[0159] 在由上式 (II) 代表的化合物 (后文称作化合物 (II)) 中, 环 B 表示“任选具有取代基的吡啶环”。

[0160] 由环 B 代表的“任选具有取代基的吡啶环”中的吡啶环可以在其可取代位置上具有 1-4 个取代基。对于取代基, 可以提及例如卤素原子 (例如氟、氯、溴、碘等)、任选具有取代基的烃基 (例如具有 1-6 个碳原子的烷基等, 如甲基、乙基、正丙基等)、任选具有取代基的氨基 (例如氨基; 被具有 1-6 个碳原子的烷基单取代或二取代的氨基等, 例如甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基等)、酰胺基 (例如 C_{1-3} 酰基氨基等, 如甲酰胺、乙酰胺等)、任选具有取代基的低级烷氧基 (例如具有 1-6 个碳原子的烷氧基如甲氧基、乙氧基、2, 2, 2-三氟乙氧基、3-甲氧基丙氧基等)、低级亚烷基二氧基 (例如 C_{1-3} 亚烷基二氧基等, 如亚甲二氧基、亚乙二氧基等) 等。

[0161] 对于由环 B 代表的“任选具有取代基的吡啶环”上可以具有的取代基, 可以提及例如卤素原子 (例如氟、氯、溴、碘等)、低级烷基 (例如具有 1-6 个碳原子的烷基如甲基、乙基、丙基等)、低级链烯基 (例如具有 2-6 个碳原子的链烯基如乙烯基、烯丙基等)、低级链炔基 (例如具有 2-6 个碳原子的链炔基如乙炔基、炔丙基等)、环烷基 (例如具有 3-8 个碳原子的环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等)、低级烷氧基 (例如具有 1-6 个碳原子的烷氧基如甲氧基、乙氧基等)、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、低级烷酰基 (例如甲酰基; C_1-C_6 烷基羰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基等)、低级烷酰氧基 (例如甲酰氧基; C_1-C_6 烷基羰氧基如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基等)、低级烷氧基羰基 (例如 C_1-C_6 烷氧基羰基如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基等)、芳基烷氧羰基 (例如 C_7-C_{11} 芳基烷氧羰基如苄氧羰基等)、芳基 (例如具有 6-14 个碳原子的芳基如苯基、萘基等)、芳氧基 (例如具有 6-14 个碳原子的芳氧基如苯氧基、萘氧基等)、芳基羰基 (例如 C_6-C_{14} 芳基羰基如苯甲酰基、萘甲酰基等)、芳基羰氧基 (例如 C_6-C_{14} 芳基羰氧基如苯甲酰氧基、萘甲酰氧基等)、任选具有取代基的氨甲酰基 (例如氨甲酰基; 被具有 1-6 个碳原子的烷基单取代或二取代的氨甲酰基等, 如甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基等)、任选具有取代基的氨基 (例如氨基; 被具有 1-6 个碳原子的烷基单取代或二取代的氨基等, 如甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基等) 等, 其中对于取代基的数目和取代基的位置没有特殊限制。

[0162] 虽然对于由环 B 代表的“任选具有取代基的吡啶环”上的取代基数目和取代基位置没有特殊限制, 但是优选 1-3 个上述取代基在吡啶环的 3-、4- 和 5- 位上进行取代。

[0163] 对于由环 B 代表的“任选具有取代基的吡啶环”，优选为 3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基。

[0164] 在本发明中，与咪唑部分稠合的环 C 代表“任选具有取代基的苯环”或“任选具有取代基的芳香单杂环”。其中，优选前者。

[0165] 由环 C 代表的“任选具有取代基的苯环”中的苯环可以在可取代位置上具有 1-4 个取代基。对于取代基，可以提及例如卤素原子（例如氟、氯、溴、碘等）、任选具有取代基的烷基（例如选自甲基、乙基、正丙基等的具有 1-6 个碳原子的烷基等）、任选具有取代基的氨基（例如氨基；被具有 1-6 个碳原子的烷基单取代或二取代的氨基等，例如甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基等）、酰胺基（例如 C₁₋₃ 酰基氨基等，如甲酰胺、乙酰胺等）、任选具有取代基的低级烷氧基（例如具有 1-6 个碳原子的烷氧基如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等）、低级亚烃基二氧基（例如 C₁₋₃ 亚烃基二氧基等，如亚甲基二氧基、亚乙基二氧基等）等。

[0166] 对于由环 C 代表的“任选具有取代基的苯环”上可以具有的取代基，可以提及例如卤素原子（例如氟、氯、溴、碘等）、低级烷基（例如具有 1-6 个碳原子的烷基如甲基、乙基、丙基等）、低级链烯基（例如具有 2-6 个碳原子的链烯基如乙烯基、烯丙基等）、低级链炔基（例如具有 2-6 个碳原子的链炔基如乙炔基、炔丙基等）、环烷基（例如具有 3-8 个碳原子的环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等）、低级烷氧基（例如具有 1-6 个碳原子的烷氧基如甲氧基、乙氧基等）、硝基、氰基、羟基、硫羟基（thiol group）、羧基、低级烷酰基（例如甲酰基；C₁-C₆ 烷基羰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基等）、低级烷酰氧基（例如甲酰氧基；C₁-C₆ 烷基羰氧基如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基等）、低级烷氧基羰基（例如 C₁-C₆ 烷氧基羰基如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基等）、芳基烷氧羰基（例如 C₇-C₁₇ 芳基烷氧羰基如苄氧羰基等）、芳基（例如具有 6-14 个碳原子的芳基如苯基、萘基等）、芳氧基（例如具有 6-14 个碳原子的芳氧基如苯氧基、萘氧基等）、芳基羰基（例如 C₆-C₁₄ 芳基羰基如苯甲酰基、萘甲酰基等）、芳基羰氧基（例如 C₆-C₁₄ 芳基羰氧基如苯甲酰氧基、萘甲酰氧基等）、任选具有取代基的氨甲酰基（例如氨甲酰基；被具有 1-6 个碳原子的烷基单取代或二取代的氨甲酰基等，如甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基等）、任选具有取代基的氨基（例如氨基；被具有 1-6 个碳原子的烷基单取代或二取代的氨基等，如甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基等）等，其中对于取代基的数目和取代基的位置没有特殊限制。

[0167] 对于由环 C 代表的“任选具有取代基的苯环”，优选为苯环。

[0168] 对于由环 C 代表的“任选具有取代基的芳香单杂环”中的“芳香单杂环”，可以提及例如 5- 或 6- 元芳香单杂环等，例如呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、1,2,3- 噁二唑、1,2,4- 噁二唑、1,3,4- 噁二唑、呋咱、1,2,3- 噻二唑、1,2,4- 噻二唑、1,3,4- 噻二唑、1,2,3- 三唑、1,2,4- 三唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪等。对于由环 C 代表的“芳香单杂环”，尤其优选为吡啶环。它可以在其可取代位置上具有 1-4 个与由环 C 代表的“任选具有取代基的苯环”上的取代基相类似的取代基。

[0169] 对于“任选具有取代基的芳香单杂环”中的“芳香单杂环”与咪唑部分稠合的位置没有特殊限制。

[0170] 在本发明中，X₁ 和 X₂ 分别代表氧原子和硫原子。优选 X₁ 和 X₂ 同时代表氧原子。

[0171] 在本发明中，W 代表“任选具有取代基的二价链烃基”或者式：

[0172] $-W_1-Z-W_2-$

[0173] 其中 W_1 和 W_2 各自是二价链烃基或化学键, Z 是二价基团例如“任选具有取代基的二价环状烃基”、“任选具有取代基的二价杂环基团”、氧原子、 SO_n 其中 n 是 0、1 或 2、或者 $>N-E$ 其中 E 是氢原子、任选具有取代基的烃基、任选具有取代基的杂环基团、低级烷酰基、低级烷氧基羰基、低级芳烷氧基羰基、硫代氨甲酰基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氨磺酰基、单-低级烷基氨磺酰基、二-低级烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基羰基、或者任选具有取代基的氨甲酰基, 当 Z 是氧原子、 SO_n 或 $>N-E$ 时, W_1 和 W_2 各自是“二价链烃基”。 W 尤其优选为“任选具有取代基的二价链烃基”。

[0174] 对于由 W 代表的“任选具有取代基的二价链烃基”中的“二价链烃基”以及由 W_1 和 W_2 代表的“二价链烃基”, 可以提及例如 C_{1-6} 亚烷基 (例如亚甲基、亚乙基、亚丙基等)、 C_{2-6} 亚链烯基 (例如亚乙烯基等)、 C_{2-6} 亚链炔基 (例如亚乙炔基) 等。对于 W 而言, 该二价链烃基可以在其可取代位置上具有 1-6 个与由环 C 代表的“任选具有取代基的苯环”上的取代基相类似的取代基。

[0175] 对于由 W 代表的“任选具有取代基的二价链烃基”中的“二价链烃基”以及由 W_1 和 W_2 代表的“二价链烃基”, 优选为亚甲基和亚乙基。对于 W , 尤其优选为亚乙基。当 Z 是氧原子、 SO_n 或 $>N-E$ (n 和 E 定义同上) 时, 由 W_1 表示的“二价链烃基”优选为具有 2 个或更多个碳原子的烃基。

[0176] 对于由 Z 代表的“任选具有取代基的二价环状烃基”中的“环状烃基 (烃环)”, 可以提及例如脂族环烃、芳族环烃等, 优选具有 3-16 个碳原子的脂族环烃、芳族环烃, 它们可以在其可取代位置上具有 1-4 个与由环 C 代表的“任选具有取代基的苯环”上的取代基相类似的取代基。关于烃环, 可使用例如环烷烃、环烯烃、芳香烃等。

[0177] 对于由 Z 代表的“任选具有取代基的二价环状烃基”中的环烷烃, 优选例如低级环烷烃等, 通常使用例如 C_{3-10} 环烷烃等, 如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、双环 [2.2.1] 庚烷、金刚烷等。

[0178] 对于由 Z 代表的“任选具有取代基的二价环状烃基”中的环烯烃, 优选例如低级环烯烃等, 通常使用例如 C_{4-9} 环烯烃等, 如环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯等。

[0179] 对于由 Z 代表的“任选具有取代基的二价环状烃基”中的芳香烃, 优选例如 C_{6-14} 芳香烃等, 例如苯、萘、菲等, 通常使用例如亚苯基。

[0180] 对于由 Z 代表的“任选具有取代基的二价杂环基团”中的杂环, 可以提及含有 1-3 种 (优选 1 或 2 种) 选自氧原子、硫原子和氮原子等中的至少 1 个 (优选 1-4, 更优选 1 或 2 个) 杂原子作为成环原子 (环原子) 的 5- 至 12- 元“芳香杂环”或“饱和或不饱和非芳香杂环”等, 它们可以在其可取代位置上具有 1-4 个与由环 C 代表的“任选具有取代基的苯环”上的取代基相类似的取代基。

[0181] 对于由 Z 代表的“任选具有取代基的二价杂环基团”中的芳香杂环, 可以提及芳香单杂环、芳香稠杂环等。

[0182] 对于“芳香单杂环”, 可以提及例如 5- 或 6- 元芳香单杂环等, 例如呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、呋咱、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪等。

[0183] 对于“芳香稠杂环”，可以提及例如 8- 至 12- 元芳香稠杂环等，例如苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、吡啶、异吡啶、1H- 吡啶、苯并咪唑、苯并噁唑、1,2- 苯并异噁唑、苯并噻唑、1,2- 苯并异噻唑、1H- 苯并三唑、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、喹喔啉、2,3- 二氮杂萘、萘啶、嘌呤、蝶啶、咪唑、咪唑啉、吡啶、吩噻嗪、吩噻嗪、吩噻嗪、吩噻嗪、吩噻嗪、菲啶、菲咯啉、中氮茛、吡咯并 [1,2-b] 哒嗪、吡唑并 [1,5-a] 吡啶、咪唑并 [1,2-a] 吡啶、咪唑并 [1,5-a] 吡啶、咪唑并 [1,2-b] 哒嗪、咪唑并 [1,2-a] 噻啶、1,2,4- 三唑并 [4,3-a] 吡啶、1,2,4- 三唑并 [4,3-b] 哒嗪等。

[0184] 对于由 Z 代表的“任选具有取代基的二价杂环基团”中的饱和或不饱和非芳香杂环，可以提及例如 3- 至 8- 元（优选 5- 或 6- 元）饱和或不饱和（优选饱和的）非芳香杂环（脂肪族杂环）等，例如氧杂环丙烷 (oxylane)、氮杂环丁烷 (azetidene)、氧杂环丁烷 (oxetane)、硫杂环丁烷 (thietane)、吡咯烷 (pyrrolidine)、四氢呋喃 (tetrahydrofuran)、四氢噻吩 (tetrahydrothiophene)、哌啶 (piperidine)、四氢吡喃 (tetrahydropyran)、四氢噻喃 (tetrahydrothiopyran)、吗啉 (morpholine)、硫代吗啉 (thiomorpholine)、哌嗪 (piperazine)、氮杂环庚烷 (azepane)、氧杂环庚烷 (oxepane)、硫杂环庚烷 (thiene)、氧氮杂环庚烷 (oxazepane)、硫氮杂环庚烷 (thiazepane)、氮杂环辛烷 (azocane)、氧杂环辛烷 (oxocane)、硫杂环辛烷 (thiocane)、氧氮杂环辛烷 (oxazocane)、硫氮杂环辛烷 (thiazocane) 等。

[0185] 这些基团可以氧代的，即可以是例如 2- 氧代氮杂环丁烷、2- 氧代吡咯烷、2- 氧代哌啶、2- 氧代氮杂环庚烷、2- 氧代氮杂环辛烷、2- 氧代四氢呋喃、2- 氧代四氢吡喃、2- 氧代四氢噻吩、2- 氧代噻烷 (2-oxothiane)、2- 氧代哌嗪、2- 氧代氧杂环庚烷、2- 氧代氧氮杂环庚烷、2- 氧代硫杂环庚烷、2- 氧代硫氮杂环庚烷、2- 氧代氧杂环辛烷、2- 氧代硫杂环辛烷、2- 氧代氧氮杂环辛烷、2- 氧代硫氮杂环辛烷等。

[0186] 由 Z 代表的“任选具有取代基的二价环状烃基”中的“环状烃基”或者“任选具有取代基的二价杂环基团”中的“杂环基团”中的两个化学键可以出现在任意可能的位置。

[0187] 由 E 代表的“任选具有取代基的烃基”和“任选具有取代基的杂环基团”定义如下。

[0188] 对于由 E 代表的“低级烷酰基”，可以使用例如甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基等，如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基等。

[0189] 对于由 E 代表的“低级烷氧基羰基”，使用例如 C_{1-6} 烷氧基羰基等，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基等。

[0190] 对于由 E 代表的“芳烷氧基羰基”，使用例如 C_{7-11} 芳烷氧基羰基等，如苄氧基羰基等。

[0191] 对于由 E 代表的“低级烷基亚磺酰基”，使用例如 C_{1-6} 烷基亚磺酰基等，如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等。

[0192] 对于由 E 代表的“低级烷基磺酰基”，使用例如 C_{1-6} 烷基磺酰基等，如甲基磺酰基、乙基磺酰基等。

[0193] 对于由 E 代表的“单 - 低级烷基氨磺酰基”，使用利用单 - C_{1-6} 烷基氨磺酰基等，如甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基等。

[0194] 对于由 E 代表的“二 - 低级烷基氨磺酰基”，使用例如二 - C_{1-6} 烷基氨磺酰基等，如二甲基氨磺酰基、二乙基氨磺酰基等。

[0195] 对于由 E 代表的“芳基氨磺酰基”，使用例如 C_{6-10} 芳基氨磺酰基等，如苯基氨磺酰基

基、萘基氨磺酰基等。

[0196] 对于由 E 代表的“芳基亚磺酰基”，使用例如 C₆₋₁₀ 芳基亚磺酰基等，如苯基亚磺酰基、萘基亚磺酰基等。

[0197] 对于由 E 代表的“芳基磺酰基”，使用例如 C₆₋₁₀ 芳基磺酰基等，如苯基磺酰基、萘基磺酰基等。

[0198] 对于由 E 代表的“芳基羰基”，使用例如 C₆₋₁₀ 芳基羰基等，如苯甲酰基、萘甲酰基等。

[0199] 对于由 E 代表的“任选具有取代基的氨甲酰基”，为例如式 -CONR₂R₃ 基团等，其中 R₂ 和 R₃ 各自是氢原子、任选具有取代基的烃基或任选具有取代基的杂环基团，在式 -CONR₂R₃ 中 R₂ 和 R₃ 可以与相邻的氮原子成环。

[0200] 在本发明中，R 是“任选具有取代基的烃基”或“任选具有取代基的杂环基团”，R 可以与 W 相连。其中，优选为任选具有取代基的 C₁₋₆ 烃基，尤其优选为低级 (C₁₋₆) 烷基。由 R 代表的“任选具有取代基的烃基”和“任选具有取代基的杂环基团”定义如下。对于其中 R 和 W 相连的情形在下面 给出了详细说明。

[0201] 在本发明中，D₁ 和 D₂ 各自是化学键、氧原子、硫原子或者 > NR₁，在式中，R₁ 是氢原子或任选具有取代基的烃基。然而，本发明排除了其中 D₁ 和 D₂ 均为化学键的情形。在其余情形中，优选 D₁ 和 D₂ 为化学键或氧原子，尤其优选 D₁ 为氧原子、D₂ 为氧原子或化学键。由 R₁ 代表的“任选具有取代基的烃基”定义如下。

[0202] 在本发明中，G 是“任选具有取代基的烃基”或“任选具有取代基的杂环基团”。其中，优选为任选具有取代基的 C₁₋₆ 烃基或者任选具有取代基的饱和杂环基团，该杂环基团含有 1-4 个选自氧原子、硫原子和氮原子中的杂原子作为成环原子。对于 G，在其余情形中，优选为任选具有取代基的 C₁₋₆ 烃基或者任选具有取代基的饱和含氧杂环基团，该杂环基团含有 1-3 个选自氧原子、硫原子和氮原子中的杂原子作为成环原子。由 G 代表的“任选具有取代基的烃基”和“任选具有取代基的杂环基团”定义如下。

[0203] 对于由上述 E、R、R₁ 和 G 代表的“任选具有取代基的烃基”中的“烃基”可以提及例如饱和或不饱和的脂族烃基、饱和或不饱和的脂环烃基、饱和或不饱和的脂环族 - 脂族烃基、芳香烃基、芳香性饱和或不饱和的脂环烃基等，优选那些具有 1-16 个、更优选 1-6 个碳原子的上述基团。其具体实例包括烷基、链烯基、链炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基和芳烷基等。

[0204] “烷基”优选为例如低级烷基 (C₁₋₆ 烷基) 等，通常使用例如 C₁₋₆ 烷基等，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1- 乙基丙基、己基等。对于 R，优选为低级烷基 (C₁₋₆ 烷基)，尤其优选为甲基。

[0205] “链炔基”优选为例如低级链炔基等，通常使用例如 C₂₋₇ 链炔基等，如乙烯基、1- 丙烯基、烯丙基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、2,2- 二甲基 - 戊 -4- 烯基等。

[0206] “链炔基”优选为例如低级链炔基等，通常使用例如 C₂₋₆ 链炔基等，如乙炔基、丙炔基、1- 丙炔基等。

[0207] “环烷基”优选为例如低级环烷基等，通常使用例如 C₃₋₁₀ 环烷基等，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环 [2.2.1] 庚基和金刚烷基等。

[0208] “环烯基”优选为例如低级环烯基，通常使用例如 C₃₋₁₀ 环烯基等，如环 丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、双环 [2.2.1] 庚 -5- 烯 -2- 基等。

[0209] “环烷基烷基”优选为例如低级环烷基烷基等,通常使用例如 C_{4-9} 环烷基烷基等,如环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基和环己基乙基等。

[0210] “环烯基烷基”优选为例如低级环烯基烷基等,通常使用例如 C_{4-9} 环烯基烷基等,如环戊烯基甲基、环己烯基甲基、环己烯基乙基、环己烯基丙基、环庚烯基甲基、环庚烯基乙基和双环 [2.2.1] 庚-5-烯-2-基甲基等。

[0211] “芳基”优选为例如 C_{6-14} 芳基等,例如苯基、1-萘基、2-萘基、联苯基、2-蒎基等,通常使用例如苯基等。

[0212] “芳烷基”含有定义同上的“芳基”作为芳基部分、以及定义同上的“烷基”作为烷基部分。其中,优选为例如 C_{6-14} 芳基- C_{1-6} 烷基,通常使用例如苄基、苄乙基等。

[0213] 对于由上述 E、R、 R_1 和 G 代表的“任选具有取代基的烃基”中的“烃基”上可以具有的取代基,使用例如卤素原子(例如氟、氯、溴、碘等)、硝基、氰基、羟基、巯基、磺基(sulfo)、磺酸基(sulphino)、磷酸基(phosphono)、任选被卤代的低级烷基(例如 C_{1-6} 烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1-乙基丙基、己基等,单-、二-或三-卤代- C_{1-6} 烷基,如氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、5,5,5-三氟戊基、6,6,6-三氟己基等,等)、氧代基、脒基、亚氨基、亚烷基二氧基(例如 C_{1-3} 亚烷基二氧基等,如亚甲二氧基、亚乙二氧基等)、低级烷氧基(例如 C_{1-6} 烷氧基等,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、己氧基等)、任选卤代的低级烷氧基(例如单-、二-或三-卤代- C_{1-6} 烷氧基等,如氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯代甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-溴乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、4,4,4-三氟丁氧基、5,5,5-三氟戊氧基、6,6,6-三氟己氧基等)、低级烷基硫基(alkylthio)(例如 C_{1-6} 烷基硫基等,如甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、异丁基硫基、戊基硫基、己基硫基等)、羧基、低级烷酰基(例如甲酰基; C_{1-6} 烷基羰基等,如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基等)、低级烷酰氧基(例如甲酰氧基; C_{1-6} 烷基羰氧基等,如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基等)、低级烷氧基羰基(例如 C_{1-6} 烷氧基羰基等,如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基等)、芳烷氧基羰基(例如 C_{7-11} 芳烷氧基羰基等,如苄氧羰基等)、硫代氨基甲酰基、低级烷基亚磺酰基(例如 C_{1-6} 烷基亚磺酰基等,如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等)、低级烷基磺酰基(例如 C_{1-6} 烷基磺酰基等,如甲基磺酰基、乙基磺酰基等)、氨基磺酰基、单低级烷基氨基磺酰基(例如单- C_{1-6} 烷基氨基磺酰基等,如甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基等)、二-低级烷基氨基磺酰基(例如二- C_{1-6} 烷基氨基磺酰基等,如二甲基氨基磺酰基、二乙基氨基磺酰基等)、芳基氨基磺酰基(例如 C_{6-10} 芳基氨基磺酰基等,如苯基氨基磺酰基、萘基氨基磺酰基等)、芳基(例如 C_{6-10} 芳基等,如苯基、萘基等)、芳氧基(例如 C_{6-10} 芳氧基等,如苯氧基、萘氧基等)、芳基硫基(例如 C_{6-10} 芳基硫基等,如苯硫基、萘基硫基等)、芳基亚磺酰基(例如 C_{6-10} 芳基亚磺酰基等,如苯基亚磺酰基、萘基亚磺酰基等)、芳基磺酰基(例如 C_{6-10} 芳基磺酰基等,如苯基磺酰基、萘基磺酰基等)、芳基羰基(例如 C_{6-10} 芳基羰基等,如苯甲酰基、萘甲酰基等)、芳基羰氧基(例如 C_{6-10} 芳基羰氧基等,如苯甲酰氧基、萘甲酰氧基等)、任选被卤代的低级烷基羰基氨基(例如任选被卤代的 C_{1-6} 烷基羰基氨基等,如乙酰基氨基、三氟乙酰基氨基等)、任选具有取代基的氨基甲酰基(例如式- $CONR_2R_3$ 的基团,其中 R_2 和 R_3 各自是氢原子、任选具有取代基的烃基或任选具有取代基的杂环基团,在

式 $-\text{CONR}_2\text{R}_3$ 中 R_2 和 R_3 可以与相邻的氮原子成环)、任选具有取代基的氨基(例如式 $-\text{NR}_2\text{R}_3$ 的基团,其中 R_2 和 R_3 定义同上,在式 $-\text{NR}_2\text{R}_3$ 中 R_2 和 R_3 可以与相邻的氮原子成环)、任选具有取代基的脲基(例如式 $-\text{NHCONR}_2\text{R}_3$ 的基团,其中 R_2 和 R_3 定义同上,在式 $-\text{CONR}_2\text{R}_3$ 中 R_2 和 R_3 可以与相邻的氮原子成环)、任选具有取代基的酰胺基(carboxamide)(例如式 $-\text{NR}_2\text{COR}_3$ 的基团,其中 R_2 和 R_3 定义同上)、任选具有取代基的磺酰胺基(例如式 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 的基团,其中 R_2 和 R_3 定义同上)、任选具有取代基的杂环基团(同 R_2 和 R_3 定义)等。

[0214] 对于 R_2 和 R_3 代表的“任选具有取代基的烃基”中的“烃基”可以提及低级烷基(例如具有 1-6 个碳原子的烷基,如甲基、乙基、丙基等)、低级链烯基(例如具有 2-6 个碳原子的链烯基,如乙烯基、烯丙基等)、低级链炔基(例如具有 2-6 个碳原子的链炔基,如乙炔基、丙炔基等)、环烷基(例如具有 3-8 个碳原子的环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等)、环烯基(例如具有 3-8 个碳原子的环烯基,如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等)、环烷基烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基- C_1 - C_6 烷基,如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基等)、环烯基烷基(例如 C_3 - C_8 环烯基- C_1 - C_6 烷基,如环丁烯基甲基、环戊烯基甲基、环己烯基甲基等)、芳基(例如具有 6-14 个碳原子的芳基,如苯基、萘基等)、芳烷基(例如 C_6 - C_{14} 芳基- C_1 - C_6 烷基,如苄基、萘基甲基、等)等。

[0215] 对于由 R_2 和 R_3 代表的“任选具有取代基的杂环基团”中的“杂环基团”,可以提及含有 1 或 2 种 1-4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的 5- 至 12- 元单环或稠合杂环基团等,如吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、2- 氧氮杂环庚烷基(2-oxazepinyl)、咪唑基、十氢异喹啉基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、吗啉基等。对于 R_2 和 R_3 代表的“任选具有取代基的烃基”和“任选具有取代基的杂环基团”上的取代基,可以提及例如卤素原子(例如氟、氯、溴、碘等)、低级烷基(例如具有 1-6 个碳原子的烷基如甲基、乙基、丙基等)、低级链烯基(例如具有 2-6 个碳原子的链烯基如乙烯基、烯丙基等)、低级链炔基(例如具有 2-6 个碳原子的链炔基如乙炔基、炔丙基等)、环烷基(例如具有 3-8 个碳原子的环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等)、低级烷氧基(例如具有 1-6 个碳原子的烷氧基如甲氧基、乙氧基等)、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、低级烷酰基(例如甲酰基; C_1 - C_6 烷基羰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基等)、低级烷酰氧基(例如甲酰氧基; C_1 - C_6 烷基羰氧基如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基等)、低级烷氧基羰基(例如 C_1 - C_6 烷氧基羰基如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基等)、芳基烷氧羰基(例如 C_7 - C_{17} 芳基烷氧羰基如苄氧羰基等)、芳基(例如具有 6-14 个碳原子的芳基如苯基、萘基等)、芳氧基(例如具有 6-14 个碳原子的芳氧基如苯氧基、萘氧基等)、芳基羰基(例如 C_6 - C_{14} 芳基羰基如苯甲酰基、萘甲酰基等)、芳基羰氧基(例如 C_6 - C_{14} 芳基羰氧基如苯甲酰氧基、萘甲酰氧基等)、任选具有取代基的氨甲酰基(例如氨甲酰基;被具有 1-6 个碳原子的烷基单取代或二取代的氨甲酰基等,如甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基等)、任选具有取代基的氨基(例如氨基;被具有 1-6 个碳原子的烷基单取代或二取代的氨基等,如甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基等)等。对于取代基的数目和位置没有特殊限制。

[0216] 对于由 R_2 和 R_3 与相邻的氮原子形成的环,可以提及例如吡咯烷、哌啶、高哌啶(homopiperidino)、吗啉、哌嗪、四氢喹啉、四氢异喹啉等。

[0217] 由上述 E、R、 R_1 和 G 代表的“任选具有取代基的烃基”中的“烃基”可以在该烃基可取代位置上具有 1-5 个、优选 1-3 个前述取代基,其中当取代基数目不少于 2 时,每个取

代基相同或不同。

[0218] 对于由上述 E、R 和 G 代表的“任选具有取代基的杂环基团”中的“杂环基团”，可以提及含有 1-3 种（优选 1 或 2 种）至少 1 个（优选 1-4 个，更优选 1-3 个）选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子作为成环原子（环原子）的 5- 至 12- 元芳香杂环基团和饱和或不饱和的杂环基团等。如上所述，对于由 G 代表的“任选具有取代基的杂环基团”中的“杂环基团”，优选为含有 1-4 个、更优选 1-3 个选自氧原子、硫原子和氮原子等的杂原子作为环原子的饱和含氧杂环基团，尤其优选为 5- 至 12- 元饱和含氧杂环基团等。

[0219] 对于“芳香杂环基团”，可以提及芳香单杂环基团、芳香性稠合杂环基团。

[0220] 对于“芳香单杂环基团”，可以提及例如 5- 或 6- 元芳香单杂环基团等，如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、呋咱基、1,2,3- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,3- 三唑基、1,2,4- 三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基以及三嗪基

[0221] 对于“芳香稠合杂环基团”，可以提及例如 8- 至 12- 元芳香稠合杂环基团（优选前述 5- 或 6- 元芳香单杂环与苯环相稠合的杂环基团、或者两种相同或不同的前述 5- 或 6- 元芳香单杂环中的杂环基团相稠合的杂环基团）等，如苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、1H- 吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2- 苯并异噁唑基、苯并噻唑基、1,2- 苯并异噻唑基、1H- 苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹喔啉基、2,3- 二氮杂萘基、萘啶基、嘌呤基、蝶啶基、咪唑基、 α - 咪唑基、 β - 咪唑基、 γ - 咪唑基、吡啶基、吩噁嗪基、吩噻嗪基、吩嗪基、吩噻噁基 (phenoxathiinyl)、噻蒎基、菲啶基、菲咯啉基、中氮茛基、吡咯并 [1,2-b] 哒嗪基、吡唑并 [1,5-a] 吡啶基、咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、咪唑并 [1,5-a] 吡啶基、咪唑并 [1,2-b] 哒嗪基、咪唑并 [1,2-a] 嘧啶基、1,2,4- 三唑并 [4,3-a] 吡啶基、1,2,4- 三唑并 [4,3-b] 哒嗪基等。

[0222] 对于“饱和或不饱和的非芳香杂环基团”，可以提及例如 3- 至 8- 元（优选 5- 或 6- 元）饱和或不饱和的（优选饱和的）非芳香杂环基团（脂族杂环基团），如 氧杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基 (thiolanyl)、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基 (thianyl)、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基 (thiepanyl)、氧氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基、硫杂环辛烷基、氧氮杂环辛烷基、硫氮杂环辛烷基等。这些基团可以是氧代的，其实例包括 2- 氧代氮杂环丁烷基、2- 氧代吡咯烷基、2- 氧代哌啶基、2- 氧代氮杂环庚烷基、2- 氧代氮杂环辛烷基、2- 氧代四氢呋喃基、2- 氧代四氢吡喃基、2- 氧代四氢噻吩基、2- 氧代四氢噻喃基、2- 氧代哌嗪基、2- 氧代氧杂环庚烷基、2- 氧代氧氮杂环庚烷基、2- 氧代硫杂环庚烷基、2- 氧代硫氮杂环庚烷基、2- 氧代氧杂环辛烷基、2- 氧代硫杂环辛烷基、2- 氧代氧氮杂环辛烷基、2- 氧代硫氮杂环辛烷基等。优选 5- 元非芳香杂环基团如 2- 氧代吡咯烷基。

[0223] 对于由上述 E、R 和 G 代表的“任选具有取代基的杂环基团”中的“杂环基团”可以具有的取代基，使用例如那些与由上述 E、R、R₁ 和 G 代表的“任选具有取代基的烃基”上的“取代基”相类似的取代基等。

[0224] 由上述 E、R 和 G 代表的“任选具有取代基的杂环基团”中的“杂环基团”可以在杂环基团上的可取代位置具有 1-5 个、优选 1-3 个取代基，当取代基数目为 2 或更多时，这些

取代基相同或不同。

[0225] 对本发明化合物中 R 和 W 之间的连接 (bond) 说明如下。当 R 和 W 相连时,对 R 和 W 之间的连接位置并无特殊限制,只要 R 和 W 相连。R 的可连接位置为前述对 R 定义中“任选具有取代基的烃基”中的“烃基”和“取代基”上的可连接位置、以及前述对 R 定义中“任选具有取代基的杂环基团”中的“杂环基团”和“取代基”上的可连接位置。

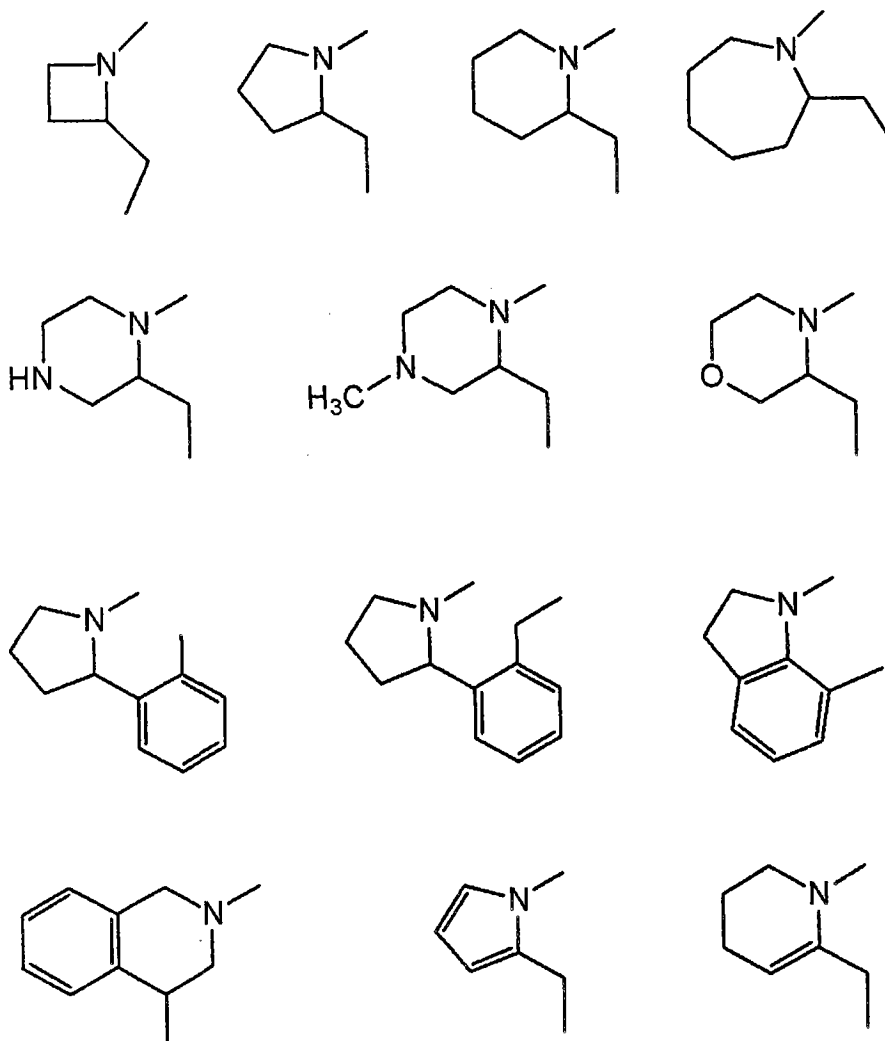
[0226] 对于 W 的可连接位置,可以提及前述对 W 定义中“任选具有取代基的二价链烃基”中的“二价链烃基”上的可连接位置、前述对 W_1 和 W_2 定义中“二价链烃基”上的可连接位置、前述对环 Z 定义中“任选具有取代基的环烃”中的“环烃”上的可连接位置、以及前述对环 Z 定义中“任选具有取代基的杂环基团”中的“杂环基团”上的可连接位置。

[0227] R 和 W 可以在其各个可连接位置相连,从而可以与相邻的氮原子一起形成环。对于这类环,可以提及例如饱和的含氮环(如氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、高哌啶等)、不饱和的含氮环(例如四氢吡啶等)、芳香含氮环(例如吡咯等)、含有除了与 R 和 W 相邻的氮原子之外还含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的杂环(例如哌嗪、吗啉等)、稠合环(例如吲哚、吲哚因(indoline)、异吲哚、异吲哚因、四氢喹啉、四氢异喹啉等)等。其中,优选 4- 至 7- 元环。

[0228] 由 R 和 W 在其各个可连接位置上与相邻的氮原子一起相连形成的环可以在其可取代位置上具有 1-4 个取代基。当取代基数目为 2 或更多时,这些取代基相同或不同。对于取代基,可以提及对 R 定义中“任选具有取代基的烃基”和“任选具有取代基的杂环基团”上的取代基、以及对 W 定义中“任选具有取代基的二价链烃基”上的取代基。具体地说,可以提及卤素原子(例如氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基等,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1- 乙基丙基、己基等。

[0229] R 和 W 之间的连接,可以形成例如

[0230]



[0231] 等,但是所形成的环并不仅仅限于上述环。它们可以具有如上定义的取代基,并且对于本领域普通技术人员而言,应该理解它们还可以具有异构体。

[0232] 在本发明中, X 代表离去基团,例如卤素原子、苯并三唑基、(2,5-二氧吡咯烷-1-基)氧基等。其中,优选卤素原子,例如氟、氯、溴、碘等,尤其优选氯。

[0233] 在本发明中, M 代表氢原子、金属阳离子或季铵离子。

[0234] 在本发明中,“金属阳离子”可以例举碱金属离子(例如 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Cs^+ 等),优选 Na^+ 。

[0235] 在本发明中,“季铵离子”可以例举四甲基铵离子、四乙基铵离子、四丙基铵离子、四丁基铵离子等,优选四丁基铵离子。

[0236] 在化合物(II)中,可以在分子中酸性基团和无机碱或有机碱等之间形成可药用碱式盐,以及在分子中碱性基团和无机酸或有机酸等之间形成可药用酸加成盐。

[0237] 化合物(II)的无机碱式盐的实例包括与碱金属(例如钠、钾等)、碱土金属(例如钙等)、氨等形成的盐等,化合物(II)的有机碱式盐的实例包括与二甲胺、三乙胺、哌嗪、吡咯烷、哌啶、2-苯乙胺、苄胺、乙醇胺、二乙醇胺、吡啶、三甲基吡啶等形成的盐等。

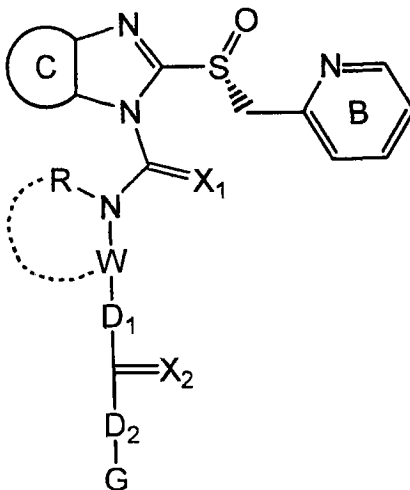
[0238] 化合物(II)的酸加成盐包括无机酸盐(例如盐酸盐、硫酸盐、溴酸盐、磷酸盐等)、有机酸盐(例如乙酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等)等。

[0239] 本发明的化合物 (II) 包括水合物。“水合物”的实例包括 0.5 水合物至 5.0 水合物。其中, 优选 0.5 水合物、1.0 水合物、1.5 水合物以及 2.0 水合物。

[0240] 本发明化合物 (II) 包括外消旋体和旋光化合物。对于旋光化合物, 优选其中一种对映体为对映体过量 (e. e.) 不少于 90% 的化合物, 更优选其中一种对映体为对映体过量不少于 99% 的化合物。

[0241] 对于旋光形式, 优选由下式代表的 (R)-形式:

[0242]



[0243] 其中各符号定义如上。对于包括在化合物 (II) 中的优选化合物, 可以提及例如下面的具体化合物。这些化合物可以提及

[0244] 2-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基乙酸酯、

[0245] 2-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基三甲基乙酸酯、

[0246] 2-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基环己烷羧酸酯、

[0247] 2-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基苯甲酸酯、

[0248] 2-[甲基 [[2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基苯甲酸酯、

[0249] 2-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基 4- 甲氧基苯甲酸酯、

[0250] 2-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基 3- 氯苯甲酸酯、

[0251] 2-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基 3,4- 二氟苯甲酸酯、

[0252] 2-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基 4- 三氟甲氧基苯甲酸酯、

[0253] 2-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1-基] 羰基] 氨基] 乙基 4- 氟苯甲酸酯、

- [0254] 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯、
- [0255] 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 2-吡啶羧酸酯、
- [0256] 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基甲氧基乙酸酯、
- [0257] 乙基 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、
- [0258] 异丙基 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、
- [0259] 异丙基 2-[甲基[[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、
- [0260] 苄基 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、
- [0261] 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基四氢吡喃-4-基碳酸酯、
- [0262] 2-甲氧乙基 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、
- [0263] 2-[乙基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、
- [0264] 2-[异丙基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、
- [0265] 乙基 2-[异丙基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、
- [0266] 2-[环己基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、
- [0267] 2-[环己基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸乙酯、
- [0268] 2-[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](苯基)氨基]乙基乙酸酯、
- [0269] 2-[[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](苯基)氨基]乙基乙酸酯、
- [0270] 叔丁基 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]-3-吡啶基]甲基碳酸酯、
- [0271] 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]苄基乙酸酯、
- [0272] 2-[[2-(乙酰氧基)乙基][[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、
- [0273] [(2S)-1-[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、

酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]-2-吡咯烷基]甲基乙酸酯、

[0274] [甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙酸乙酯、

[0275] 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基苯甲酸酯、

[0276] 3-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丙基苯甲酸酯、

[0277] 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基四氢吡喃-4-基碳酸酯、

[0278] 乙基 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、

[0279] 乙基 2-[甲基[[(S)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、

[0280] 乙基 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯、

[0281] 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基乙酸酯、

[0282] 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](苯基)氨基]乙基乙酸酯、

[0283] 4-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丁基乙酸酯、

[0284] 乙基 4-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丁基碳酸酯、

[0285] 乙基 3-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丙基碳酸酯、

[0286] 3-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丙基碳酸酯、

[0287] 3-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丙烷-1,2-二基二碳酸酯、

[0288] 二乙基 3-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丙烷-1,2-二基双碳酸酯、

[0289] 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基 3-氯苯甲酸酯、

[0290] 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、

[0291] 2-乙氧乙基 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、

[0292] 3-甲氧丙基 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、

[0293] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 N,N-二甲基甘氨酸酯、

[0294] S-[2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基]硫代乙酸酯、

[0295] 乙基 2-[2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙氧基]乙基碳酸酯、

[0296] 乙基 2-[甲基[[2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙氧基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、

[0297] 乙基 2-[[[5-甲氧基-2-[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯、

[0298] 2-[[[5-甲氧基-2-[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](苯基)氨基]乙基乙酸酯、

[0299] 乙基 2-[[[(S)-5-甲氧基-2-[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯、

[0300] 乙基 2-[[[2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯、

[0301] 2-[[[2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](苯基)氨基]乙基乙酸酯、

[0302] 2-[[[5-(二氟甲氧基)-2-[[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基乙酸乙酯、

[0303] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 1-甲基哌啶-4-羧酸酯、

[0304] 2-[[4-(氨基羰基)苯基][(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、

[0305] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 1-甲基-4-哌啶基碳酸酯、

[0306] 2-[[4-(氨基羰基)苯基][2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、

[0307] (-)-乙基 2-[[[5-甲氧基-2-[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯以及

[0308] (+)-乙基 2-[[[5-甲氧基-2-[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯、及其盐等。

[0309] 在这些化合物中,优选下面的化合物及其盐。

[0310] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、

[0311] 乙基 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、

[0312] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、

酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基四氢吡喃-4-基碳酸酯、

[0313] 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基四氢吡喃-4-基碳酸酯、

[0314] 乙基 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯、

[0315] 乙基 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯、

[0316] 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基乙酸酯、

[0317] 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯、

[0318] 乙基 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯、

[0319] 乙基 2-[[[(S)-5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯、

[0320] 乙基 2-[[[2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯、以及

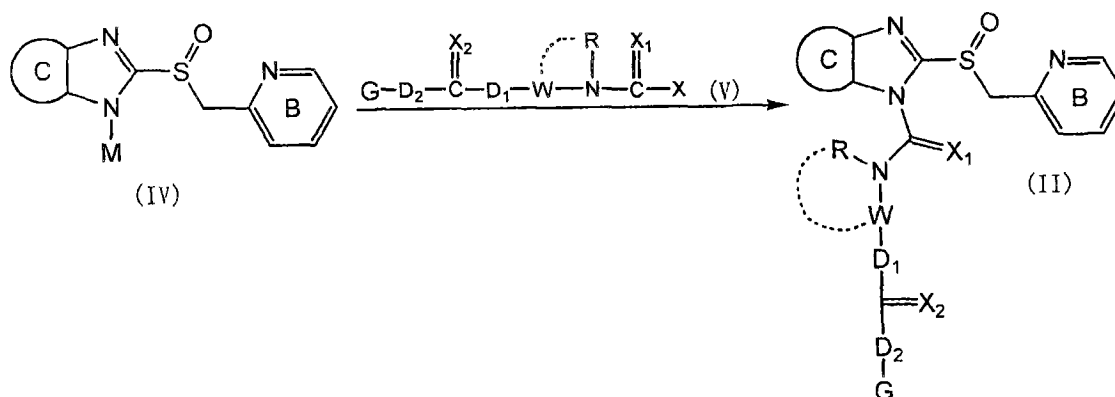
[0321] 2-[[[5-(二氟甲氧基)-2-[[[3,4-二甲氧基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基乙酸乙酯。

[0322] 化合物 (II) 可以按照下面的方法 A 或 B 制备。

[0323] (方法 A)

[0324] 化合物 (II) 或其盐可以通过将化合物 (IV) 或其盐与化合物 (V) 或其盐在碱存在或不存在下进行缩合得到。这里的化合物 (IV) 的盐和化合物 (V) 的盐可以例举化合物 (II) 的上述盐。可以提及例如酸加成盐如无机酸盐(如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐等)、有机酸盐(如乙酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等)等。

[0325]



[0326] 其中各符号定义如上。方法 A 的反应通常在溶剂中进行,可以适当地选择那些不会抑制方法 A 的反应的溶剂。这种溶剂的实例包括醚类(例如二噁烷、四氢呋喃、二乙醚、叔丁基甲基醚、二异丙醚、乙二醇二甲醚等)、酯类(例如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等)、卤代烃类(例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烯、1,2-二氯乙烷等)、烃类(例如正己

烷、苯、甲苯等)、酰胺类(例如甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、酮类(例如丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮等)、腈类(例如乙腈、丙腈等)等、以及二甲亚砜、环丁砜、六甲基磷酰胺、水等,它们可以单独使用或者作为混合溶剂使用。对于所用溶剂的用量并无特殊限制,只要反应混合物可以进行搅拌,相对于1摩尔化合物(IV)或其盐而言,所用溶剂的用量通常为2-至100-倍重量、优选为5-至50-倍重量的用量。

[0327] 相对于1摩尔化合物(IV)或其盐而言,所用化合物(IV)或其盐的用量通常为1-10摩尔,优选为1-3摩尔。方法A的反应在大约为0°C至100°C、优选20°C至80°C的温度范围下进行。

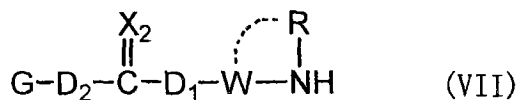
[0328] 方法A的反应时间随化合物(IV)、(V)或其盐和溶剂的类型、反应温度等改变而变化,通常为1分钟至96小时,优选为1分钟至72小时,更优选为15分钟至24小时。

[0329] 方法A中的碱例如无机碱(例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸氢钠等)、叔胺(例如三乙胺、三丙基胺、三丁基胺、环己基二甲基胺、吡啶、二甲基吡啶、 γ -三甲基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、4-二甲氨基吡啶等);环氧烷烃类(例如环氧丙烷、环氧氯丙烷等)等。相对于1摩尔化合物(V)或其盐而言,所用碱的用量通常为1摩尔至10摩尔,优选为1摩尔至3摩尔。

[0330] 化合物(IV)或其盐可以根据在JP-A-61-50978、USP 4,628,098等中描述的方法或者与其类似的方法制备。

[0331] 化合物(V)或其盐可以根据本身已知的方法或者与其类似的方法制备。例如,当X是氯原子时,化合物(V)可以通过将由式(VII)代表的化合物或其盐:

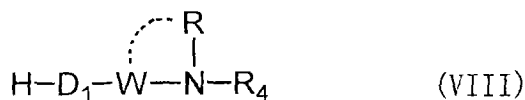
[0332]



[0333] 其中各符号定义如上,与碳酸酐、氯甲酸三氯甲酯、双(三氯甲基)碳酸酯、二氯硫化碳等在酸清除剂存在下、在溶剂(例如四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷等)中进行反应得到。或者,化合物(V)也可以根据描述在SyntheticCommunications,第17卷,第1887页(1987)中的方法或者与其类似的方法将氨基甲酸乙酯用磷酐处理得到,其中氨基甲酸乙酯通过将化合物(VII)或其盐与氯甲酸乙酯反应得到。对于化合物(VII)的盐,可以提及例如酸加成盐如无机酸盐(如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐等)、有机酸盐(如乙酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等)等。

[0334] 对于这里使用的酸清除剂,可以提及例如无机碱(例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸氢钠等)、叔胺(例如三乙胺、三丙基胺、三丁基胺、环己基二甲基胺、吡啶、二甲基吡啶、 γ -三甲基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、4-二甲氨基吡啶等)。化合物(VII)及其盐可以根据本身已知的方法或者与其类似的方法制备。例如,当D₁不是化学键时,化合物(VII)可以通过将由式(VIII)代表的化合物或其盐:

[0335]



[0336] 其中R₄是氢原子或氮保护基,其余符号定义如上,与由式(IX)代表的羧酸或硫羧

酸或其反应活性衍生物（例如酸酐、卤化物等）、或其盐：

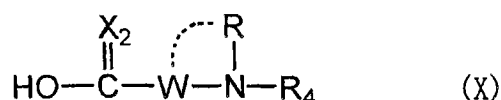
[0337]



[0338] 其中各符号定义如上，在适宜溶剂（例如乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺等）中进行缩合，如果需要的话随后脱保护得到。对于化合物 (VIII) 的盐，例如酸加成盐如无机酸盐（如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐等）、有机酸盐（如乙酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等）等。

[0339] 另外，当 D_1 是化学键时，化合物 (VII) 可以通过将式 (X) 代表的羧酸或硫羧酸或其反应活性衍生物（例如酸酐、卤化物等）、或其盐：

[0340]



[0341] 其中各符号定义如上，与由 $\text{G-D}_2\text{-H}$ 代表的化合物在适宜溶剂（例如乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺等）中进行缩合，如果需要的话随后脱保护得到。对于化合物 (X) 的盐，可以提及例如酸加成盐如无机酸盐（如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐等）、有机酸盐（如乙酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等）等，与碱金属（例如钠、钾等）、碱土金属（例如钙等）、氨等形成的盐等，以及例如与有机碱如二乙胺、三乙胺、哌嗪、吡咯烷、哌啶、2-苯乙胺、苄胺、乙醇胺、二乙醇胺、吡啶、三甲基吡啶等形成的盐。

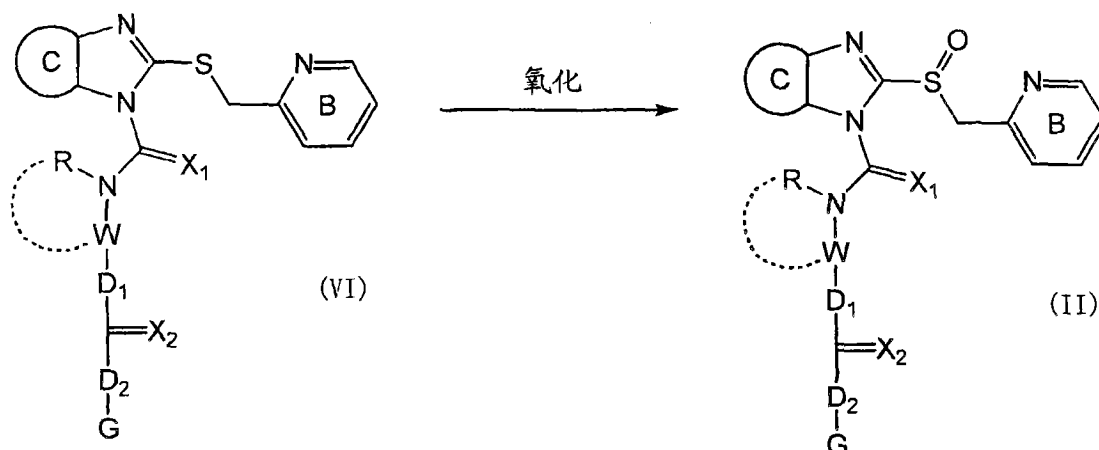
[0342] 对于式 (VIII) 和式 (X) 中由 R_4 代表的保护基，使用例如乙酰基、 C_{1-6} 烷基羰基（如乙酰基、乙基羰基等）、苄基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、烷氧羰基、 C_{7-10} 芳烷基羰基（例如苄基羰基等）、三甲基苄基等。这些基团可以被 1-3 个卤素原子（例如氟、氯、溴等）、硝基等取代。

[0343] 对于除去保护基的方法，使用本身已知的方法或者与其类似的方法，例如使用一种利用酸、碱、还原、UV 光、醋酸钯等的方法等。

[0344] （方法 B）

[0345] 化合物 (II) 及其盐可以通过将化合物 (VI) 或其盐经过氧化反应得到。

[0346]



[0347] 其中各符号定义如上。

[0348] 方法 B 的反应可以使用氧化剂完成,例如硝酸、过氧化氢、过氧酸、过氧酸酯、臭氧、四氧化二氮、亚碘酰苯、N-氯代琥珀酰亚胺、1-氯代苯并三唑、叔丁基次氯酸酯、二氮杂二环[2.2.2]辛烷-溴复合物、偏高碘酸钠、二氧化硒、二氧化锰、铬酸、硝酸铈铵、溴、氯、磺酰氯、单过氧邻苯二甲酸镁等。所用氧化剂的用量通常为 0.5 摩尔至 2 摩尔、优选 0.8 摩尔至 1.2 摩尔每摩尔化合物 (VI) 或其盐。氧化反应可以使用上述的氧化剂例如过氧化氢和过氧酸在催化剂例如醋酸钒、氧化钒乙酰丙酮化物、四异丙氧基钛等存在下进行。

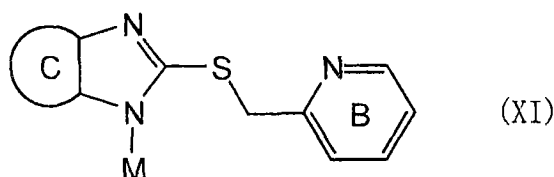
[0349] 方法 B 的反应通常在对上述氧化反应呈惰性的溶剂中进行。这种“惰性溶剂”的实例包括水、醇类(例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等)、酮类(例如丙酮、甲乙酮等)、腈类(例如乙腈、丙腈等)、酰胺类(例如甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺等)、醚类(例如二乙醚、叔丁基甲基醚、二异丙醚、二噁烷、四氢呋喃等)、亚砷类(例如二甲亚砷等)以及极性溶剂(例如环丁砜、六甲基磷酸胺等),它们可以单独使用或者作为其混合溶剂使用。“惰性溶剂”通常按照为化合物 (VI) 或其盐的 1- 至 100 倍重量的用量的使用。

[0350] 反应温度通常为 -80°C 至 80°C , 优选为 0°C 至 30°C 。

[0351] 反应时间通常为 1 分钟至 6 小时, 优选为 15 分钟至 1 小时。

[0352] 作为方法 B 中的起始原料, 化合物 (VI) 可以通过与方法 A 类似的反应、利用例如由下式 (XI) 代表的化合物而不是化合物 (IV) 制备得到:

[0353]



[0354] 其中各符号定义如上。

[0355] 化合物 (XI) 可以根据描述在下述参考文献中的方法或者与其类似的方法合成得到: JP-A-61-50978、JP-A-54-141783、JP-A-61-22079、JP-A-1-6270、JP-A-63-146882。

[0356] 化合物 (VI) 的盐可以例举化合物 (II) 的上述盐, 它们是酸加成盐如无机酸盐(如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐等)、有机酸盐(如乙酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等)等。

[0357] 由上述方法 A 或 B 制备得到的化合物 (II) 或其盐可以从反应混合物中通过本身

已知的分离方法（例如浓缩法、减压浓缩法、溶剂萃取法、结晶法、重结晶法、相转移法、色谱法等）进行分离和纯化。由于通过上述方法 A 或 B 得到的化合物 (II) 及其盐包括其任意的异构体,通过例如将化合物 (II) 或其盐经旋光拆分、或者将化合物 (VI) 或其盐进行不对称氧化可以得到光学纯的化合物 (II) 及其盐。

[0358] 光学拆分的方法包括本身已知的方法,例如分级重结晶法、手性柱法、非对映异构体法等等。不对称氧化包括本身已知的方法,例如描述在 W096/02535 中的方法等。

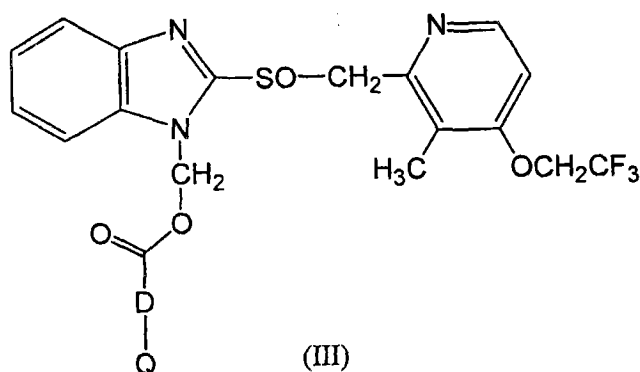
[0359] “分级重结晶法”包括这样一种方法,在该方法中形成在外消旋物和旋光化合物 [例如 (+)-苦杏仁酸、(-)-苦杏仁酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙胺、(-)-1-苯乙胺、辛可宁、(-)-辛可宁、番木鳖碱等] 之间的盐,该盐通过分级重结晶法分离,如果需要的话,可以经过中和步骤得到游离的光学异构体。

[0360] “手性柱法”包括这样一种方法,在该方法中将外消旋物或其盐填充到柱上进行光学异构体分离(手性柱)。在液相色谱法中,例如通过将外消旋物加入至手性柱例如 ENANTIO-OVM(Tosoh Corporation 生产)、DAICELCHIRAL 系列(Daicel Corporation 生产)等中,然后在水、缓冲液(例如磷酸盐缓冲液)、有机溶剂(例如己烷、乙醇、甲醇、异丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙胺、三乙胺等)、或者它们的溶剂混合物中展开,从而分离出光学异构体。在气相色谱法中,例如使用手性柱如 CP-Chirasil-DeX CB(GL Science 生产)等分离光学异构体。

[0361] “非对映异构体法”包括这样一种方法,在该方法中将外消旋物和旋光试剂进行反应得到非对映异构混合物,然后将其经常规分离手段(例如分级重结晶法、色谱法等)得到任意一种非对映异构体,再经过化学反应(例如酸水解、碱水解、氢解等)切除掉旋光试剂基团,从而得到所需的旋光异构体。所述“旋光试剂”包括例如旋光有机酸如 MTPA[α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯乙酸]、(-)-薄荷氧基乙酸等、旋光的烷氧基甲基卤化物如(1R-内)-2-(氯甲氧基)-1,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚烷等等。

[0362] 另外,由下述通式 (III) 或其盐代表的苯并咪唑化合物也被提及作为前述前药的具体实例。

[0363]



[0364] 在上述式 (III) 中, D 表示氧原子或化学键、Q 表示任选具有取代基的烃基。

[0365] 由 Q 代表的“任选具有取代基的烃基”中的“烃基”包括脂族或芳香烃基,这里所述的脂族烃基是指饱和或不饱和的、直链、支链或环状烃基。烃基优选为具有 1-14 个碳原子的烃基,可以例举例如 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 链炔基、C₃₋₈ 环烷基和 C₆₋₁₄ 芳基。优选为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基和 C₆₋₁₄ 芳基,在上述所有基团中最优选 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₈ 环烷基。

[0366] 上述“烷基”为直链或支链烷基,优选为具有 1-6 个碳原子的烷基 (“ C_{1-6} 烷基”),可以例举例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、1-甲基丙基、正己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丙基、2-乙基丁基等。优选具有 1-4 个碳原子的烷基。在这些基团中, Q 中优选为甲基、乙基、异丙基和叔丁基,尤其优选为叔丁基。

[0367] 上述“ C_{2-6} 链烯基”为直链或支链的具有 2-6 个碳原子的链烯基。其实例包括乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基、叔丁烯基、正戊烯基、异戊烯基、新戊烯基、1-甲基丙烯基、正己烯基、异己烯基、1,1-二甲基丁烯基、2,2-二甲基丁烯基、3,3-二甲基丁烯基、3,3-二甲基丙烯基、2-乙基丁烯基等。优选为具有 2-4 个碳原子的链烯基,尤其优选为乙烯基、正丙烯基和异丙烯基。

[0368] 上述“ C_{2-6} 链炔基”为直链或支链的具有 2-6 个碳原子的链炔基。其实例包括乙炔基、正丙炔基 (1-丙炔基)、异丙炔基 (2-丙炔基)、正丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、叔丁炔基、正戊炔基、异戊炔基、新戊炔基、1-甲基丙炔基、正己炔基、异己炔基、1,1-二甲基丁炔基、2,2-二甲基丁炔基、3,3-二甲基丁炔基、3,3-二甲基丙炔基、2-乙基丁炔基等。优选为具有 2-3 个碳原子的链炔基,尤其优选为乙炔基、1-丙炔基和 2-丙炔基。

[0369] 上述“ C_{3-8} 环烷基”为具有 3-8 个碳原子的环烷基。其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。优选为具有 5-7 个碳原子的环烷基,其中优选为环戊基、环己基和环庚基。尤其优选为环己基。

[0370] 上述“芳基”为单环或稠合多环芳香烃基,优选为具有 6-14 个碳原子的芳香烃基 (“ C_{6-14} 芳基”)。其实例包括苯基、萘基、蒽基、菲基和芘基。优选为具有 6-10 个碳原子的芳香烃基, Q 中尤其优选为苯基。

[0371] 上述“烃基”可以被取代,取代基的实例包括例如芳基、羟基、卤素、任选被卤代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{7-12} 芳烷氧基、 C_{1-5} 烷氧羰基、任选被卤代的 C_{1-6} 烷基、可以被 C_{1-6} 烷基取代的氨基等。

[0372] “任选具有取代基的烷基”上的取代基实例包括例如 C_{6-14} 芳基、羟基、卤素、可以被 1-5 个卤素取代的烷氧基、 C_{7-12} 芳烷氧基、 C_{1-5} 烷氧羰基等。所述取代基的数目为 1-5,优选为 1-3。

[0373] “任选具有取代基的芳基”上的取代基实例包括卤素、可以被 1-5 个卤素取代的烷基、芳基、羟基、可以被 1-5 个卤素取代的烷氧基、 C_{7-12} 芳烷氧基、 C_{1-5} 烷氧羰基等。所述取代基的数目为 1-5,优选为 1-3。

[0374] 上述“ C_{1-6} 烷基”、“ C_{2-6} 链烯基”和“ C_{2-6} 链炔基”可以被取代,取代基的实例包括 (i) C_{6-14} 芳基、(ii) 羟基、(iii) 卤素、(iv) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷氧基、(v) C_{7-12} 芳烷氧基、(vi) C_{1-5} 烷氧羰基、(vii) 酰氨基、(viii) 可以被 C_{1-6} 烷基取代的氨基等,其中优选为 (i)-(vii)。所述取代基的数目为 1-5,优选为 1-3。

[0375] 上述“ C_{3-8} 环烷基”和“ C_{6-14} 芳基”可以被取代,取代基的实例包括 (i) C_{6-14} 芳基、(ii) 羟基、(iii) 卤素、(iv) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷氧基、(v) C_{7-12} 芳烷氧基、(vi) C_{1-5} 烷氧羰基、(vii) 可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、(viii) 可以被 C_{1-6} 烷基取代的氨基等,其中尤其优选为 (i)-(vii)。所述取代基的数目为 1-5,优选为 1-3。

[0376] 在式 (III) 中, Q 优选为可以具有选自下述基团中的取代基的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯

基和 C_{2-6} 链炔基：(i) C_{6-14} 芳基、(ii) 羟基、(iii) 卤素、(iv) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷氧基、(v) C_{7-12} 芳烷氧基、(vi) C_{1-6} 烷氧羰基、(vii) 酰氨基，或者 Q 为可以具有选自下述基团中的取代基的 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-14} 芳基：(i) C_{6-14} 芳基、(ii) 羟基、(iii) 卤素、(iv) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷氧基、(v) C_{7-12} 芳烷氧基、(vi) C_{1-5} 烷氧羰基、以及 (vii) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷基。

[0377] Q 更优选为 (1) 可以具有 1-5 个选自下述基团中的取代基的 C_{1-6} 烷基：(i) C_{6-14} 芳基、(ii) 羟基、(iii) 卤素、(iv) 可以被 1-5 个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、(v) C_{7-12} 芳烷氧基和 (vi) C_{1-6} 烷氧羰基，或者 (2) 可以具有 1-5 个选自下述基团中的取代基的 C_{6-14} 芳基：(i) 卤素、(ii) 可以被 1-5 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、(iii) C_{6-14} 芳基、(iv) 羟基、(v) 可以被 1-5 个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、(vi) C_{7-12} 芳烷氧基和 (vii) C_{1-5} 烷氧羰基。

[0378] Q 进一步更优选为可以具有选自下述基团中的取代基的 C_{1-6} 烷基：(i) C_{6-14} 芳基、(ii) 羟基、(iii) 卤素、(iv) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷氧基、(v) C_{7-12} 芳烷氧基、(vi) C_{1-5} 烷氧羰基、(vii) 酰氨基；或者 Q 为可以具有选自下述基团中的取代基的 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-14} 芳基：(i) C_{6-14} 芳基、(ii) 羟基、(iii) 卤素、(iv) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷氧基、(v) C_{7-12} 芳烷氧基、(vi) C_{1-5} 烷氧羰基、以及 (vii) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷基。

[0379] 其中 Q 优选为可以被 C_{6-14} 芳基取代的 C_{1-6} 烷基或者 C_{6-14} 芳基，Q 尤其优选为苯基、甲基或叔丁基。

[0380] 在化合物 (III) 中，分子中的酸性基团可以与无机盐或有机盐等形成可药用碱式盐，而分子中的碱性基团可以与无机盐或有机盐等形成可药用酸加成盐。

[0381] 本发明化合物 (III) 的一种优选形式包括这样一种化合物，在该化合物中 D 为化学键、Q 为任选具有取代基的烷基或任选具有取代基的芳基。

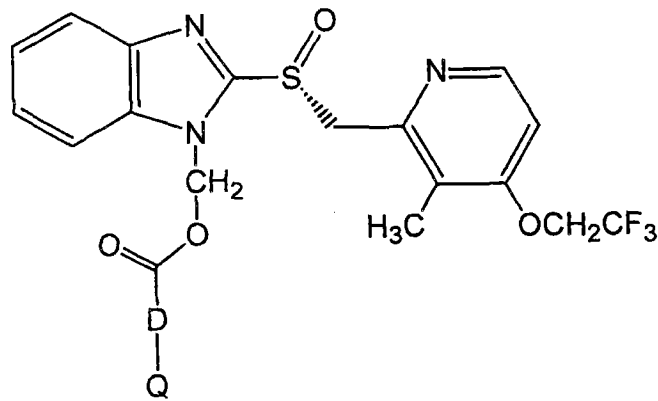
[0382] 化合物 (III) 的无机碱式盐的实例包括例如与碱金属（例如钠、钾等）、碱土金属（例如钙等）、氨等形成的盐等，化合物 (III) 的有机碱式盐的实例包括例如与二乙胺、三乙胺、哌嗪、吡咯烷、哌啶、2-苯乙胺、苄胺、乙醇胺、二乙醇胺、吡啶、三甲基吡啶等形成的盐。

[0383] 化合物 (III) 的酸加成盐包括例如无机酸盐（如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐等）、有机酸盐（如乙酸盐、三氟乙酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等）等。

[0384] 本发明的化合物 (III) 包括水合物。所述“水合物”包括 0.5 水合物 -5.0 水合物。其中，优选为 0.5 水合物、1.0 水合物、1.5 水合物和 2.0 水合物。

[0385] 本发明化合物 (III) 包括外消旋化合物和旋光化合物。对于旋光化合物，优选其中一种对映体为对映体过量 (e. e.) 不少于 90% 的化合物，更优选其中一种对映体为对映体过量不少于 99% 的化合物。对于旋光形式，优选由下式代表的 (R)- 异构体：

[0386]



[0387] 其中各符号定义如上。

[0388] 化合物 (III) 可以通过本身已知的方法制备, 或者通过公开在例如 JP-A2002-187890、WO 02/30920 等中的方法或者与其类似的方法制备。另外, 旋光化合物 (III) 可以通过旋光拆分方法 (分级重结晶法、手性柱法、非对映异构体法、利用微生物或酶的方法等) 和不对称氧化法等得到。对于 PPI 的其它苯并咪唑衍生物, 本发明可以应用于公开在 WO 03/27098 中的化合物。

[0389] 尽管用于本发明中的由通式 (I')、(I)、(II) 和 (III) 代表的活性成分的混合用量随活性成分的类型和剂量改变而变化, 但是相对于本发明片剂或颗粒剂总量而言, 活性成分的用量为例如大约 1 重量%至大约 60 重量%, 优选为大约 1 重量%至大约 50 重量%, 进一步优选为大约 8 重量%至大约 40 重量%。当活性成分是苯并咪唑化合物 PPI 时, 尤其是兰索拉唑时, 其用量为大约 8 重量%至大约 40 重量%。

[0390] 在含有咪唑 PPI、尤其是由通式 (I') 或 (I) 代表的苯并咪唑 PPI 例如兰索拉唑或其旋光化合物 (R- 异构体等) 和由式 (II) 和 (III) 代表的咪唑衍生物 PPI 的胶囊剂情形中, 两种或更多种类型的具有不同释出特性的片剂、颗粒剂或细颗粒剂 (例如两种类型的颗粒剂, 如其中活性成分释出相对迅速的颗粒剂以及其中活性成分延时释出的颗粒剂) 可以利用各自具有不同释出特性和条件的控释包衣层进行混合填充。另外, 两种类型的所述控释包衣层可以以两层或更多层的形式层叠在相应的颗粒剂和细颗粒剂中。通过制备下面这样一种制剂 (优选为胶囊剂): 它除了含有具有本发明的控释包衣层和可保留在消化道中的形成凝胶的聚合物的片剂、颗粒剂或细颗粒剂之外, 还含有具有位于含上述活性成分的核芯颗粒上的中间层以及位于所述中间层上的唯一一层肠溶衣的颗粒剂 (也就是在本发明上述控释颗粒剂或细颗粒剂中, 其中活性成分的释出相对迅速的颗粒剂); 或者通过同时服用含有具有本发明的控释层的片剂、颗粒剂或细颗粒剂和可保留在消化道中的形成凝胶的聚合物以及一种只含有具有常见肠溶衣的颗粒剂的制剂, 通过上述两种手段都可以提供这样一种制剂, 这种制剂在服用后更早的时间使血药浓度升高从而显示出药物效能, 然后通过使控释颗粒剂的药物效能显示出来而维持这种药物效能。另外, 当被填充的这种片剂 (在情形中, 优选小尺寸的片剂)、颗粒剂或细颗粒剂具有足够的控制释出能力时, 本发明的胶囊剂可以不必始终含有这种形成凝胶的聚合物。胶囊剂的制备可以仅仅使用控释片剂、颗粒剂或细颗粒剂, 也可以联合使用控释片剂、颗粒剂或细颗粒剂和只具有肠溶衣的快速释放型颗粒剂。在上述联合制剂和联合给药情形中, 可以制备得到这样一种制剂, 通过这种制剂优选在更早的时间升高血药浓度以获得药物效果并达到第一最高血药浓度, 然后通过从其中药物的释出受到控制的颗粒剂中释出活性成分而达到第二最高血药浓度,

也就是说显示出两个最高峰。另外,该控释制剂例如上述的本发明控释胶囊剂以及其中活性成分释出相对迅速的常见胶囊剂可以同时服用或者相隔一定的间隔服用。通过这种联合给药方法可以在长时间内维持活性成分的高血药浓度。

[0391] 常见肠包衣胶囊剂可以例如根据描述在 JP-A 63-301826 中的方法制备。另外,优选根据描述在 JP-A 62-277322 中的方法制备得到一种稳定的制剂。

[0392] 另外,这种含有较高浓度的兰索拉唑或其旋光形式等、并且足够稳定的颗粒剂可以按照下面的方法制备。也就是说,使用已知的制粒方法例如流体床制粒法(如离心流体床制粒法)、流化制粒法和搅拌制粒法(如流体床流化制粒法),可以制备得到这样的颗粒剂,该颗粒剂具有活性成分层、形成在所述活性成分层上的中间层以及形成在所述中间层上的肠包衣层,其中基于该颗粒剂和作为稳定剂的碱性无机盐的总量计算,所述活性成分层含有大约 10 重量%至大约 40 重量%的兰索拉唑等,平均颗粒直径为大约 600 μm 至大约 2500 μm 。

[0393] 具体地说,活性成分层可以例如通过在向核芯颗粒上喷施粘合溶液例如羟丙基纤维素等的同时,用含有咪唑 PPI、碱金属盐、赋形剂、崩解剂等的隔离粉末将核芯颗粒包衣而制备得到。对于所述核芯颗粒,可以例举通过用玉米淀粉(25 重量份)按照本身已知的方法将蔗糖(75 重量份)包衣而制备得到的 Nonpareil、以及使用结晶纤维素的球状核芯颗粒等。另外,核芯颗粒本身也可以是上述药物的活性成分。通常所述颗粒剂的平均大小为 14-80 目。

[0394] 对于核芯颗粒中的“芯”,可以例举蔗糖和淀粉的球状制粒产物、结晶纤维素的球状制粒产物、结晶纤维素和乳糖的球状制粒产物等。

[0395] 可以将包衣层相对于核芯颗粒的比例确定在一定范围内,以使得能够控制活性成分的洗脱特性和颗粒剂的颗粒大小。例如,基于 1 重量份的核芯颗粒计算,包衣层通常为大约 0.2 重量份至大约 5 重量份,优选为大约 0.1 重量份至大约 5 重量份。

[0396] 然后,按照常规方法在所得到的活性成分层上形成中间层。例如将中间层的组分用纯净水等稀释,然后混合物以液体形式将活性成分层喷雾包衣。此时,优选在喷施粘合剂例如羟丙基纤维的同时将该活性成分层包衣。中间层的实例包括例如其中将糖类例如蔗糖(纯化白糖(研磨成粉(糖粉)和未研磨成分的)等)、淀粉糖例如玉米淀粉、乳糖、蜂蜜和糖醇(D-甘露醇、赤藻糖醇等)和聚合基质材料例如低取代的羟丙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(如 TC-5 等)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基纤维素和羟乙基甲基纤维素适当地混合在一起得到的层。如果需要的话,还可以适当地向中间包衣层中加入那些用于制备制剂的赋形剂(例如掩蔽剂(氧化钛等))和抗静电剂(氧化钛、滑石等)。

[0397] 基于 1 重量份的含苯并咪唑 PPI 的颗粒剂计算,中间包衣层的包衣用量通常为例如大约 0.02 重量份至大约 1.5 重量份,优选为大约 0.05 重量份至大约 1 重量份。

[0398] 另外,这种含有较高浓度的兰索拉唑或其旋光形式等、并且足够稳定的颗粒剂可以按照常规方法通过在中间包衣层上形成肠包衣层而制备得到。对于肠包衣层,使用例如缓释基质材料如含水肠溶性聚合物基质材料如纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯(CAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯氯化物共聚物(Eudragit RS 或 RL;Rohm Co. 制造)、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit NE30D;Rohm Co. 制造)、羧甲基乙基纤

纤维素和虫胶；增塑剂如水溶性聚合物、柠檬酸三乙酯、聚乙二醇（聚乙二醇 6000（商标名：Macrogol 6000 等）、乙酰化甘油一酸酯、三醋精和蓖麻油。它们可以单独使用或者混合两种或更多种使用。

[0399] 基于肠包衣之前的颗粒剂总量计算，肠包衣层的包衣用量为大约 10 重量%至大约 70 重量%，优选为大约 10 重量%至大约 50 重量%，更优选为大约 15 重量%至大约 30 重量%。

[0400] 在片剂的情形中，例如将苯并咪唑化合物、赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等混合通过挤压直接得到片剂，或者将按照与上述颗粒剂相同的方法制备得到的颗粒剂挤压成片剂。另外，作为替代方式，可以使用商购得到的多层压片机利用粒状颗粒制备得到两层片剂。

[0401] 在本发明制剂中，含有由通式 (I') 代表的苯并咪唑化合物例如兰索拉唑及其旋光形式的 PPI、前述由通式 (I) 代表的所有苯并咪唑 PPI 化合物、以及前药类型的咪唑化合物衍生物的 PPI（尤其是由上述通式 (II) 和 (III) 代表的化合物及其旋光化合物）的制剂具有极好的体内抗溃疡效果、胃液分泌抑制效果、黏膜保护效果、抗螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 效果等，并且由于具有低毒性因而可用作药物。特别地，由于由上述通式 (II) 代表的咪唑化合物对酸稳定，因此不需要制备供口服的肠溶性制剂，从而降低了制备肠溶性制剂的成本，并且由于制剂的尺寸变小，使得吞咽困难的患者尤其是老年人和儿童可以很容易地进行给药。另外，由于其吸收比肠溶性制剂迅速，因而很快就显示出胃液分泌抑制效果，并且由于它在体内慢慢转化为其初始化合物，因此它具有缓释能力因而可用作抗溃疡剂等。本发明化合物 (I') 或其盐的 PPI 化合物具有较低的毒性，因而可以以单独的化合物形式或者根据本身已知的方法通过与可药用载体进行混合而得到药物组合物的形式安全地口服或非肠道给药（例如局部、直肠、静脉给药），药物组合物也就是例如制剂，如片剂（包括糖衣片剂和薄膜衣片剂）、散剂、颗粒剂、胶囊剂（包括软胶囊剂）、内用口服崩解片剂、液体剂、注射剂、栓剂、缓释剂和搽剂。

[0402] 为了治疗或预防消化道溃疡（例如胃溃疡、十二直肠溃疡、边缘性溃疡等）、Zollinger-Ellison 综合症、胃炎、反流性食管炎、无食管炎的有症状胃食管反流疾病（有症状的 GERD）、NUD（非溃疡性消化不良）、胃癌（包括伴随着因白介素 -1 的基因多态性而引起白介素 -1 β 生成增加的胃癌）、胃 MALT 淋巴瘤等；根除螺杆菌，抑制由消化道溃疡引起的上消化道出血、急性应激性溃疡和出血性胃炎；抑制由入侵应激引起的上消化道出血（由术后需要精心照顾的大手术引起的应激，以及由脑血管意外、头部损伤、多器官失调以及需要精心照料的各种烧伤引起的应激），以及治疗和预防由非甾体抗炎药引起的溃疡；治疗和预防由术后应激引起的胃液分泌过多和溃疡等，可以向哺乳动物（例如人、猴、羊、马、狗、猫、兔、鼠等）口服施用本发明的片剂、颗粒剂或细颗粒剂。为了根除螺杆菌等，本发明的颗粒剂和胶囊剂可以与其其它的活性成分（例如 1-3 种活性成分）联合使用。

[0403] “其它活性成分”的实例包括例如抗菌药如抗螺杆菌活性物质、咪唑化合物和喹诺酮化合物、以及铋盐。特别地，优选通过联合本发明的颗粒剂和胶囊剂与抗菌药而得到的药物。其中，优选与抗菌药例如抗螺杆菌活性物质和咪唑化合物联合。抗螺杆菌活性物质的实例包括例如青霉素抗生素（如阿莫西林 (amoxicillin)、苄青霉素 (benzylpenicillin)、哌拉西林 (piperacillin)、美西林 (mecillinam) 等）、头孢抗生素

(例如头孢克肟 (cefixime)、cephachlor 等)、大环内酯抗生素 (例如红霉素抗生素如红霉素和克拉霉素)、四环抗生素 (例如四环素、米诺环素、链霉素等)、氨基糖苷抗生素 (例如庆大霉素、阿米卡星等)、亚胺培南 (imipenem) 等。尤其优选青霉素抗生素、大环内酯抗生素等。

[0404] “咪唑化合物”的实例包括例如甲硝唑、咪康唑等。“铋盐”的实例包括例如乙酸铋、柠檬酸铋等。还优选“喹诺酮化合物”的抗菌药,例如可以例举氧氟沙星 (ofloxacin)、环丙沙星 (ciproxacin) 等。特别地,为了根除抗螺杆菌,优选联合使用本发明的颗粒剂和胶囊剂与青霉素抗生素 (例如阿莫西林等) 和 / 或红霉素抗生素 (例如克拉霉素等)。

[0405] 另外,在兰索拉唑的情形中,含 15mg 结晶兰索拉唑的胶囊剂过去通常被填充在 3 号胶囊中,含 30mg 的胶囊剂过去通常被填充在 1 号胶囊中。然而,通过形成中间层、混入碱式无机盐稳定剂以及进一步控制颗粒剂的颗粒大小而不降低活性成分和制剂的稳定性,出人意料地发现这样可以得到含有高浓度的活性成分的颗粒剂。这样一来,由于可以降低非活性成分的其他组分的用量,因此含 15mg 的胶囊剂可以被缩小成 4 号至 5 号胶囊,而含 30mg 的胶囊剂可以被缩小成 3 号至 5 号胶囊。

[0406] 另外,1 号至 3 号胶囊还可用于含 60mg 的胶囊剂。

[0407] 另外,在兰索拉唑的旋光化合物的情形中,3 号至 5 号胶囊、2 号至 4 号胶囊以及 1 号至 3 号胶囊可分别用于含 30mg、40mg 和 60mg 的胶囊剂。

[0408] 例如,由于含 60mg 兰索拉唑或兰索拉唑 R- 异构体的胶囊剂含有高浓度的活性成分,因此将该胶囊剂缩小化,实际上这很容易完成,并且这适合用于治疗尤其包括 Zollinger-Ellison 综合症在内的酸分泌过多症状。

[0409] 每日剂量因症状的程度、给药对象的年龄、性别、体重、给药时间、时间间隔、活性成分的类型不同而不同,并且对其没有特殊限制。例如,当该药物作为抗溃疡剂向成人 (60kg) 口服给药时,其剂量为活性成分达到大约 0.5 至 1500mg/ 日,优选为大约 5 至 150mg/ 日。含有上述苯并咪唑或咪唑化合物的制剂可以一天一次或者一天 2-3 次分开服用。

[0410] 另外,为了提高本发明的固体制剂在存储或运输时的稳定性,还可以使包装的形式稳定化。例如,通过利用例如抑制氧气和湿气渗入的包装、替代气体的包装 (也就是替代气体而不是氧气的包装)、真空包装以及用去氧剂密封的包装的包装形式,可以提高含有本发明的苯并咪唑或咪唑化合物的胶囊制剂的稳定性。利用上述包装形式,通过降低与该固体制剂发生直接接触的氧气量从而使其稳定性得到提高。当被密封入去氧剂时,这种药物固体制剂 被填入氧气渗入材料,然后其余包装就可以与该包装一起完成。

实施例

[0411] 下面通过参考各种参考实施例、合成实施例、实施例以及试验实施例对本发明进行详细说明。本发明并不受这些实施例限制。

[0412] 在下面的制剂实施例中使用的玉米淀粉、羟丙基纤维素 (HPC-L)、聚乙二醇 6000 以及氧化钛与日本药典第 14 版修订版的原料一致。

[0413] 在下面的参考实施例和合成实施例中,室温是指大约 15-30°C。

[0414] ¹H-NMR 谱利用 CDCl₃、DMSO-d₆ 和 CD₃OD 作为溶剂、使用 VarianGemini-200 和 Mercury-300 测得;数据以化学位移 δ (ppm) 示出,以四甲基硅烷为内标。

[0415] 本说明书中的其余符号具有下面的含义。

[0416] s :单峰

[0417] d :双峰

[0418] t :三重峰

[0419] q :四重峰

[0420] m :多重峰

[0421] br :宽峰

[0422] bs :宽单峰

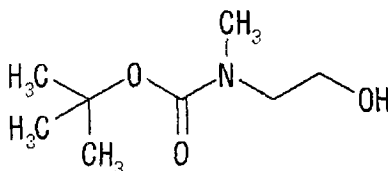
[0423] bm :宽多重峰

[0424] J :耦合常数

[0425] 参考实施例 1

[0426] 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0427]



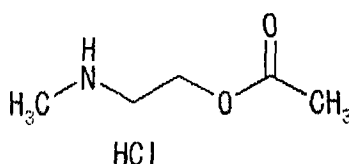
[0428] 在冰水冷却下,向 2-(甲基氨基)乙醇(30.04g)和乙酸乙酯(90mL)的混合物中逐滴加入含有重碳酸二叔丁酯(di-tert-butyl dicarbonate)(87.30g)和乙酸乙酯(10mL)的混合物中。室温搅拌 2 小时后,混合物减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(150mL)中,用水洗涤(100mL),无水硫酸镁干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物(66.19g)。

[0429] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:1.47(9H, s), 2.92(3H, s), 3.40(2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.72-3.80(2H, m)。

[0430] 参考实施例 2

[0431] 2-(甲基氨基)乙基乙酸酯盐酸盐

[0432]



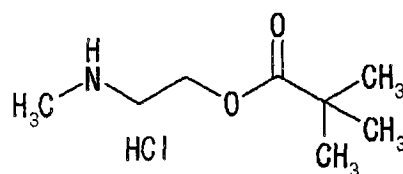
[0433] 在冰水冷却下,向 2-(甲基氨基)乙醇(1.50g)和乙酸乙酯(20mL)的混合物中加入重碳酸二叔丁酯(4.37g)。冰水冷却下搅拌 1.5 小时后,加入乙酸酐(2.08mL)、吡啶(1.78mL)和 4-二甲基氨基吡啶(0.12g)。室温搅拌 2 小时后,向反应混合物中加入乙酸乙酯(50mL),混合物用水(50mL)、5%柠檬酸水溶液(50mL)和饱和盐水(50mL)洗涤。无水硫酸镁干燥后,混合物减压浓缩。向残余物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(20mL),混合物室温搅拌 2 小时。加入二乙醚(10mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物(2.93g)。

[0434] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$:2.07(3H, s), 2.53(3H, s), 3.12-3.17(2H, m), 4.24-4.30(2H, m), 9.29(2H, br)。

[0435] 参考实施例 3

[0436] 2-(甲基氨基)乙基三甲基乙酸酯盐酸盐

[0437]



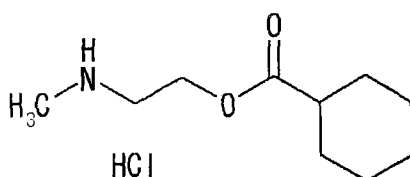
[0438] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g) 和乙酸乙酯 (15mL) 的混合物中加入三乙胺 (1.67mL) 和三甲基乙酰氯 (1.35mL) 的混合物,再逐滴加入乙酸乙酯 (5mL)。室温搅拌 2 小时后,加入吡啶 (1.62mL),混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (50mL),混合物用水 (50mL)、5%柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,向残余物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL)。室温搅拌 2 小时后,加入二乙醚 (10mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.65g)。

[0439] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.18 (9H, s), 2.56 (3H, s), 3.17 (2H, t, $J = 10.5\text{Hz}$), 4.22-4.28 (2H, m), 9.19 (2H, br)。

[0440] 参考实施例 4

[0441] 2-(甲基氨基)乙基环己烷甲酸酯盐酸盐

[0442]



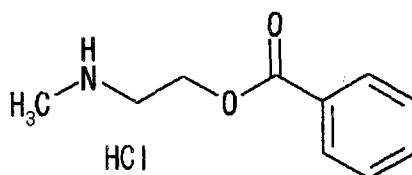
[0443] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g) 和乙酸乙酯 (20mL) 的混合物中加入吡啶 (0.97mL) 和 4-二甲氨基吡啶 (催化用量),再逐滴加入环己烷碳酰氯 (1.60mL)。室温搅拌 2 小时后,加入吡啶 (0.65mL) 和环己烷碳酰氯 (0.58mL),混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (50mL),混合物用水 (50mL)、5%柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,向残余物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL)。室温搅拌 2 小时后,加入二乙醚 (10mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.88g)。

[0444] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.10-1.45 (5H, m), 1.54-1.73 (3H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.29-2.42 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.12-3.18 (2H, m), 4.23-4.29 (2H, m), 9.23 (2H, br)。

[0445] 参考实施例 5

[0446] 2-(甲基氨基)乙基苯甲酸酯盐酸盐

[0447]



[0448] 在冰水冷却下,向 2-(甲基氨基)乙醇 (30.04g) 和乙酸乙酯 (90mL) 的混合物中逐滴加入含有重碳酸二叔丁酯 (87.30g) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物中。室温搅拌 1 小时后,

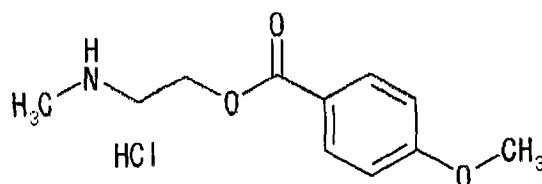
在冰水冷却下加入苯甲酰氯 (61.8g) 和吡啶 (38.8mL)。室温搅拌 1 小时后, 过滤除去固体。固体用乙酸乙酯洗涤 (100mL), 合并滤液 和洗涤液, 将其用水 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤。无水硫酸镁干燥后, 混合物减压浓缩。残余物溶解于乙酸乙酯 (100mL) 中, 加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (200mL), 混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入二乙醚 (100mL), 通过过滤收集固体。该固体用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤两次, 在 60°C 下减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (57.4g)。

[0449] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J = 9.9\text{Hz}$), 7.51-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 9.26 (2H, bs)。

[0450] 参考实施例 6

[0451] 2-(甲基氨基)乙基 4-甲氧基苯甲酸酯盐酸盐

[0452]



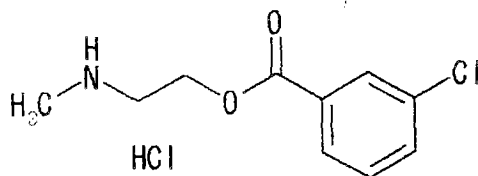
[0453] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物中加入 4-甲氧基苯甲酰氯 (1.88g) 和吡啶 (0.97mL)。室温搅拌 14 小时后, 加入 4-甲氧基苯甲酰氯 (0.70g) 和吡啶 (0.97mL), 混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (80mL), 混合物用水 (20mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物溶解于乙酸乙酯 (10mL) 中, 加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (10mL)。室温搅拌 1 小时后, 加入二乙醚 (20mL), 通过过滤收集析出的固体。该固体用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤两次, 在 60°C 下减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.99g)。

[0454] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.48 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.06 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 9.04 (2H, bs)。

[0455] 参考实施例 7

[0456] 2-(甲基氨基)乙基 3-氯苯甲酸酯盐酸盐

[0457]



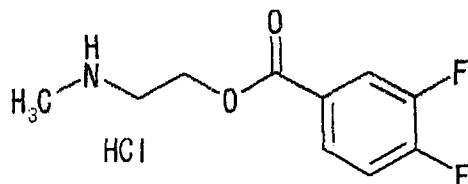
[0458] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物中加入 3-氯苯甲酰氯 (1.92g) 和吡啶 (0.97mL)。室温搅拌 1 小时后, 混合物在 60°C 下搅拌 6 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (80mL), 混合物用水 (20mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 向残余物中加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (10mL)。室温搅拌 22 小时后, 加入二乙醚 (15mL), 通过过滤收集析出的固体。该固体用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤两次, 在 60°C 下减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (2.01g)。

[0459] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.63 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.60 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.15 (1H, s), 9.07 (2H, bs)。

[0460] 参考实施例 8

[0461] 2-(甲基氨基)乙基 3,4-二氟苯甲酸酯盐酸盐

[0462]



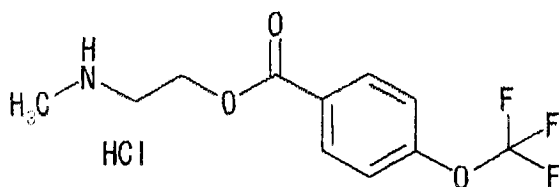
[0463] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物中加入 3,4-二氟苯甲酰氯 (1.77g) 和吡啶 (0.97mL)。室温搅拌 3 天后,向反应混合物中加入乙酸乙酯 (80mL)。混合物用水 (20mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,向残余物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL)。室温搅拌 4 小时后,混合物减压浓缩。残余物用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤,在 60°C 下减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (2.05g)。

[0464] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.53 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.25 (1H, m), 9.25 (2H, bs)。

[0465] 参考实施例 9

[0466] 2-(甲基氨基)乙基 4-三氟甲氧基苯甲酸酯盐酸盐

[0467]



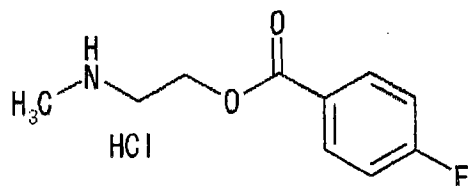
[0468] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.30g) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物中加入 4-三氟甲氧基苯甲酰氯 (1.83g) 和吡啶 (0.72mL)。混合物在 60°C 下搅拌 25 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (60mL),混合物用水 (30mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,向残余物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL)。在室温下搅拌 14.5 小时后,混合物减压浓缩。残余物用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤两次,在 60°C 下减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.83g)。

[0469] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.63 (3H, s), 3.31 (2H, m), 4.54 (2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 8.24 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 9.02 (2H, bs)。

[0470] 参考实施例 10

[0471] 2-(甲基氨基)乙基 4-氟苯甲酸酯盐酸盐

[0472]



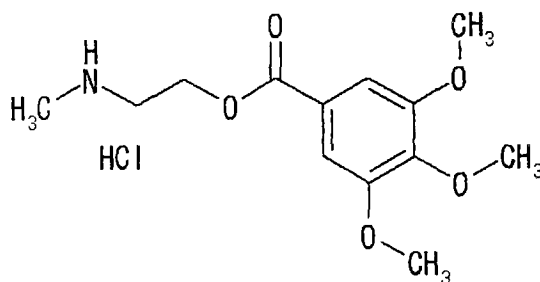
[0473] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物中加入 4-氟苯甲酰氯 (1.74g) 和吡啶 (0.97mL)。混合物在室温下搅拌 6.5 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (80mL), 然后混合物用水 (30mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (30mL)、水 (30mL) 和饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 向残余物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL)。室温搅拌 1 小时后, 通过过滤收集析出的固体。固体用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤两次, 在 60°C 下减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.89g)。

[0474] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.62 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.52 (2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.34-7.44 (2H, m), 8.16-8.24 (2H, m), 9.18 (2H, bs)。

[0475] 参考实施例 11

[0476] 2-(甲基氨基)乙基 3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯盐酸盐

[0477]



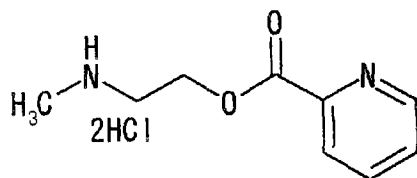
[0478] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物中加入 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯 (2.54g) 和吡啶 (0.97mL)。在 60°C 下搅拌 14 小时后, 加入 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯 (1.30g)、吡啶 (0.97mL) 和乙酸乙酯 (10mL), 混合物在 60°C 下搅拌 24 小时。反应混合物过滤, 滤液中加入乙酸乙酯 (50mL) 和水 (30mL)。分层后, 乙酸乙酯层用 1N 盐酸 (30mL)、水 (30mL)、硫酸铜 (II) 水溶液 (30mL)、水 (30mL) 以及饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1 洗脱)。向纯化产物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL)。在室温下搅拌 4 小时后, 混合物减压浓缩。加入甲苯 (10mL), 混合物减压浓缩。将残余物悬浮于乙酸乙酯中, 过滤固体。用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤后, 固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.79g)。

[0479] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.61 (3H, s), 3.28-3.35 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.87 (6H, s), 4.48-4.54 (2H, m), 7.40 (2H, s), 9.43 (2H, br)。

[0480] 参考实施例 12

[0481] 2-(甲基氨基)乙基 2-吡啶羧酸酯二盐酸盐

[0482]



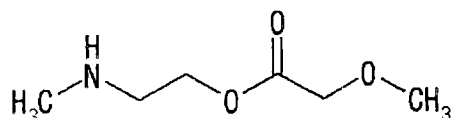
[0483] 在冰水冷却下,向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.75g)、2-吡啶碳酰氯盐酸盐(2.67g)、吡啶(1.21mL)以及 4-二甲基氨基吡啶(0.122g)在四氢呋喃的溶液(100mL)中逐滴加入三乙胺(2.09mL)。混合物在室温下搅拌 6 小时。向反应混合物中加入(200mL),混合物用乙酸乙酯(150mL)萃取。有机层连续用 5%硫酸铜(II)水溶液(100mL)、水(100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)和乙醇(100mL)中,加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(15mL)。混合物在室温下搅拌 1 小时。通过过滤收集析出的固体,用乙酸乙酯(100mL)洗涤两次,在 60°C 下减压干燥得到为白色固体的标题化合物(1.08g)。

[0484] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.62(3H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.35(2H, m), 4.63(2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 5.26(1H, bs), 7.77-7.84(1H, m), 8.14-8.18(1H, m), 8.36-8.40(1H, m), 8.70-8.90(1H, m), 9.48(2H, br)。

[0485] 参考实施例 13

[0486] 2-(甲基氨基)乙基甲氧基乙酸酯

[0487]



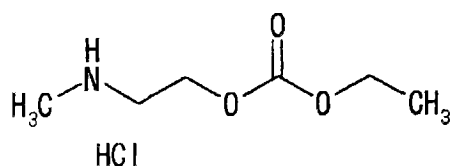
[0488] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.75g)和乙酸乙酯(10mL)的混合物中加入甲氧基乙酰氯(1.20g)和吡啶(0.97mL)。在室温下搅拌 3 小时后,向反应混合物中加入乙酸乙酯(70mL)。混合物用水(20mL)、饱和碳酸氢钠溶液(20mL)和水(20mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于乙酸乙酯(5mL)中,加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(10mL)。室温搅拌 1 小时后,混合物减压浓缩。向残余物中加入水(60mL)和二乙醚(30mL)。搅拌后,分离水层并取出。水层用碳酸氢钠碱化,并用乙酸乙酯(40mL)萃取两次。乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥,减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物(1.00g)。

[0489] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): 2.40(1H, bs), 3.06(3H, s), 3.44(3H, s), 3.57(2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.75-3.82(2H, m), 4.13(2H, s)。

[0490] 参考实施例 14

[0491] 乙基 2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐

[0492]



[0493] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.75g)和乙酸乙酯(20mL)的混合物中加入吡啶(0.97mL)和 4-二甲基氨基吡啶(催化用量),然后再逐

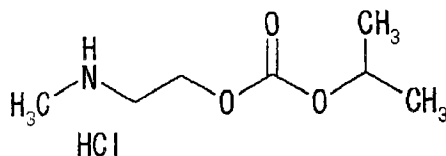
滴加入氯甲酸乙酯 (1.25mL)。混合物在室温下搅拌过夜,加入乙酸乙酯 (50mL)。混合物用水 (50mL)、5%柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,向残余物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL)。室温搅拌 2 小时后,加入二乙醚 (10mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.66g)。

[0494] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.23 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.54 (3H, s), 3.16-3.22 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.32-4.37 (2H, m), 9.25 (2H, br)。

[0495] 参考实施例 15

[0496] 异丙基 2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐

[0497]



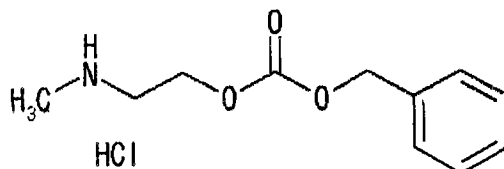
[0498] 在冰水冷却下,向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (3.50g) 和乙酸乙酯 (20mL) 的混合物中加入氯甲酸异丙酯 (1.35g) 和吡啶 (1.94mL)。在冰水冷却下搅拌 3.5 小时,加入氯甲酸异丙酯 (1.84g),混合物在室温下搅拌 2.5 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (120mL),混合物用水 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,向残余物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL)。室温搅拌 2 小时后,通过过滤收集析出的固体。固体用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤,在 60°C 下减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.38g)。

[0499] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.25 (6H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 2.56 (3H, s), 3.20 (2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.32 (2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.80 (1H, m), 8.95 (2H, bs)。

[0500] 参考实施例 16

[0501] 苄基 2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐

[0502]



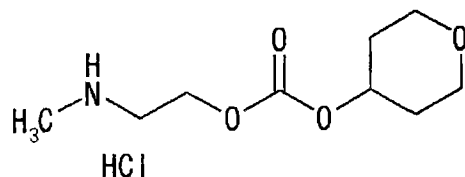
[0503] 向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g) 和乙酸乙酯 (20mL) 的混合物中加入吡啶 (0.97mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (催化用量),然后再逐滴加入氯甲酸苄基酯 (1.57mL)。在室温下搅拌 2 小时后,加入吡啶 (0.65mL) 和氯甲酸苄基酯 (1.28mL)。在室温下搅拌 5 天后,在冰水冷却下加入吡啶 (0.81mL),然后再慢慢逐滴加入氯甲酸苄基酯 (1.43mL) 在乙酸乙酯中的溶液 (5mL)。室温搅拌 2 小时后,向混合物中加入乙酸乙酯 (50mL),用水 (50mL)、5%柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,向残余物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL)。室温搅拌 2 小时后,加入二乙醚 (10mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.99g)。

[0504] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.55 (3H, s), 3.21 (2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.37 (2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 7.30-7.50 (5H, m), 9.07 (2H, br)。

[0505] 参考实施例 17

[0506] 2-(甲基氨基)乙基四氢吡喃-4-基碳酸酯盐酸盐

[0507]



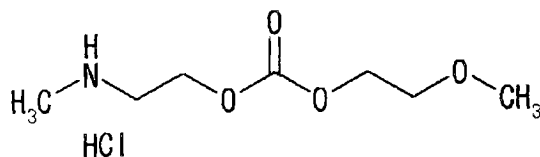
[0508] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(2.97g)的四氢呋喃溶液(40mL)中逐滴加入吡啶(2.43mL)的四氢呋喃的溶液(10mL)。在冰水冷却下搅拌10分钟后,慢慢逐滴加入四氢吡喃-4-醇(1.91g)的四氢呋喃溶液(20mL)。室温搅拌2小时后,混合物减压浓缩,向残余物中加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)。分离乙酸乙酯层并取出,用0.2N盐酸(20mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩得到四氢吡喃-4-基氯甲酸酯(1.53g)。向在参考实施例1中得到的2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.40g)和四氢呋喃(20mL)的混合物中加入吡啶(0.78mL),再逐滴加入前面所得到的四氢吡喃-4-基氯甲酸酯(1.53g)的四氢呋喃溶液(10mL),混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩后,加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。残余物用5%柠檬酸水溶液(50mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱纯化(连续用乙酸乙酯:己烷=4:1,3:2洗脱)。将所得到的无色油状物(2.03g)溶解于二乙醚(2mL)中,加入4N氯化氢-乙酸乙酯溶液(5mL)。在室温下搅拌30分钟,加入二乙醚(10mL),混合物搅拌过夜。通过过滤收集析出的固体,减压干燥得到为白色固体的标题化合物(1.20g)。

[0509] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.50-1.65(2H, m), 1.87-1.98(2H, m), 2.54(3H, s), 3.20(2H, m), 3.40-3.50(2H, m), 3.74-3.83(2H, m), 4.36(2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.72-4.83(1H, m), 9.32(2H, br)。

[0510] 参考实施例 18

[0511] 2-甲氧基乙基 2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐

[0512]



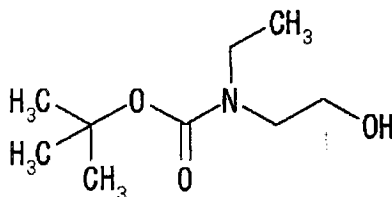
[0513] 向在参考实施例1中得到的2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.75g)和乙酸乙酯(20mL)的混合物中慢慢逐滴加入吡啶(1.62mL)和2-甲氧基乙基氯甲酸酯(2.77g)的乙酸乙酯溶液(5mL),混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩后,加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。混合物用5%柠檬酸水溶液(50mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于二乙醚(2mL)中,加入4N氯化氢-乙酸乙酯溶液(5mL)。在室温下搅拌30分钟,加入二乙醚(10mL),混合物搅拌过夜。通过过滤收集析出的固体,减压干燥得到为白色固体的标题化合物(1.56g)。

[0514] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.54(3H, s), 3.19(2H, m), 3.26(3H, s), 3.52-3.57(2H, m), 4.20-4.25(2H, m), 4.33-4.39(2H, m), 9.26(2H, br)。

[0515] 参考实施例 19

[0516] 乙基 (2- 羟乙基) 氨基甲酸叔丁酯

[0517]



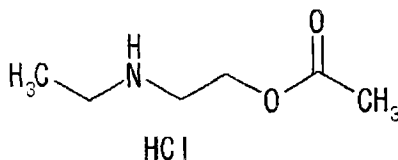
[0518] 在冰水冷却下,向 2-(乙氨基)乙醇 (8.91g) 和乙酸乙酯 (100mL) 的混合物中加入二-叔丁基二碳酸酯 (21.8g)。在室温下搅拌 3 天,混合物用饱和盐水 (100mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (19.0g)。

[0519] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.11 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 3.27 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.37 (2H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.73 (2H, q, $J = 5.2\text{Hz}$)。

[0520] 参考实施例 20

[0521] 2-(乙氨基)乙基乙酸酯盐酸盐

[0522]



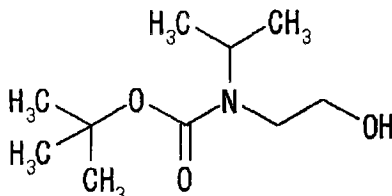
[0523] 向在参考实施例 19 中得到的乙基 (2- 羟乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.89g) 和乙酸乙酯 (20mL) 的混合物中加入乙酸酐 (1.04mL)、吡啶 (0.89mL) 和 4- 二甲基氨基吡啶 (0.061g)。在室温下搅拌 3 小时,加入乙酸乙酯 (50mL),混合物用水 (50mL)、5% 柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤。无水硫酸镁干燥后,混合物减压浓缩。向残余物中加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (10mL),混合物在室温下搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯 (10mL) 和二乙醚 (20mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (1.54g)。

[0524] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.22 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.07 (3H, s), 2.95 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.15 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 4.24-4.30 (2H, m), 9.17 (2H, br)。

[0525] 参考实施例 21

[0526] 2- 羟乙基 (异丙基) 氨基甲酸叔丁酯

[0527]



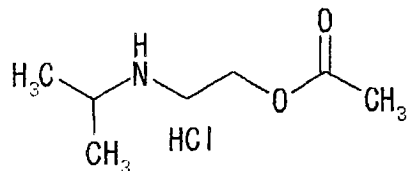
[0528] 向 2-(异丙基氨基)乙醇 (10.0g) 的四氢呋喃溶液 (30mL) 中加入二-叔丁基二碳酸酯 (22.2g),混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入水 (100mL)。混合物用乙酸乙酯 (200mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (100mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (21.21g)。

[0529] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:1. 12 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 3. 30 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 3. 71 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 3. 80-4. 30 (1H, m)。

[0530] 参考实施例 22

[0531] 2-(异丙基氨基)乙基乙酸酯盐酸盐

[0532]



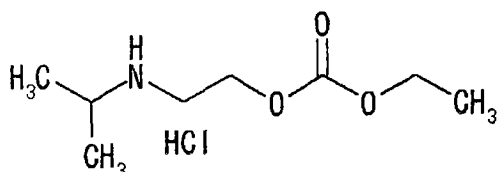
[0533] 向在参考实施例 21 中得到的 2-羟乙基(异丙基)氨基甲酸叔丁酯 (5.0g) 的四氢呋喃溶液 (15mL) 中加入吡啶 (6.0mL) 和乙酸酐 (2.79mL), 混合物在室温下搅拌 18 小时。反应混合物减压浓缩, 向残余物中加入水 (50mL), 混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用 5% 柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得到的无色油状物溶解于 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL) 中, 混合物在室温下搅拌 1 小时。通过过滤收集析出的固体, 减压干燥得到为无色固体的标题化合物 (3.14g)。

[0534] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$:1. 25 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2. 08 (3H, s), 3. 10-3. 40 (3H, m), 4. 29 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 9. 11 (2H, br)。

[0535] 参考实施例 23

[0536] 乙基 2-(异丙基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐

[0537]



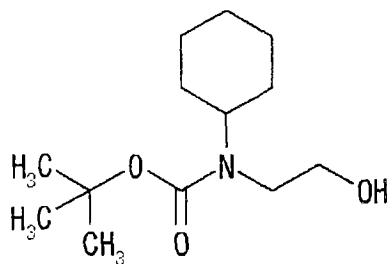
[0538] 向在参考实施例 21 中得到的 2-羟乙基(异丙基)氨基甲酸叔丁酯 (5.0g) 的四氢呋喃溶液 (15mL) 中加入吡啶 (6.0mL) 和乙基氯甲酸酯 (2.81mL), 混合物在室温下搅拌 18 小时。反应混合物减压浓缩, 向残余物中加入 (50mL), 混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用 5% 柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 混合物减压浓缩。将所得到的无色油状物溶解于 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL) 中, 混合物在室温下搅拌 1 小时。通过过滤收集析出的固体, 减压干燥得到为无色固体的标题化合物 (3.34g)。

[0539] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$:1. 20-1. 30 (9H, m), 3. 10-3. 40 (3H, m), 4. 17 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 4. 37 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 9. 13 (2H, br)。

[0540] 参考实施例 24

[0541] 环己基(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0542]



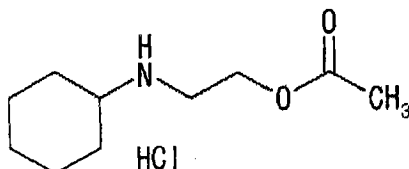
[0543] 向 2-(环己基氨基)乙醇 (14.3g) 的乙醇溶液 (200mL) 中逐滴加入二-叔丁基碳酸酯 (21.8g)。在室温下搅拌 2 天, 混合物减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中, 用水 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (24.2g)。

[0544] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26-1.39 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.61-1.81 (6H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.66-3.90 (2H, br)。

[0545] 参考实施例 25

[0546] 2-(环己基氨基)乙基乙酸酯盐酸盐

[0547]



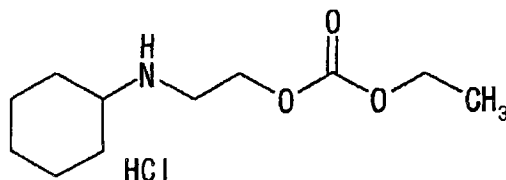
[0548] 在冰水冷却下, 向在参考实施例 24 中得到的环己基 (2-羟乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.43g) 的四氢呋喃溶液 (50mL) 中加入吡啶 (1.05mL)、乙酸酐 (1.23mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.122g), 混合物在室温下搅拌 12 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (100mL), 混合物连续用饱和碳酸氢钠溶液 (100mL)、5% 硫酸铜 (II) 溶液 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。混合物减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (15mL) 中, 加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (15mL)。在室温下搅拌 3 小时, 加入二异丙醚 (20mL), 通过过滤收集析出的固体得到为白色固体的标题化合物 (1.78g)。

[0549] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.05-2.03 (10H, m), 2.07 (3H, s), 2.90-3.10 (1H, m), 3.17 (2H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 4.29 (2H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 9.19 (2H, br)。

[0550] 参考实施例 26

[0551] 乙基 2-(环己基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐

[0552]



[0553] 在冰水冷却下, 向在参考实施例 24 中得到的环己基 (2-羟乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.43g) 的四氢呋喃溶液 (50mL) 中加入吡啶 (1.45mL)、乙基氯甲酸酯 (1.71mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.122g), 混合物在室温下搅拌 15 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (100mL), 混合物连续用饱和碳酸氢钠溶液 (100mL)、5% 硫酸铜 (II) 水溶液 (100mL)、水 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。混合物减压浓缩, 残余物溶解于乙酸

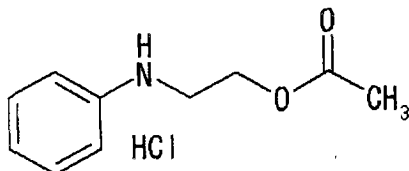
乙酯 (15mL) 中。加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (15mL)。在室温下搅拌 3 小时, 加入二异丙醚 (20mL), 通过过滤收集析出的固体得到为白色固体的标题化合物 (2.12g)。

[0554] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.01-2.08 (10H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.90-3.10 (1H, m), 3.21 (2H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.39 (2H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 9.27 (2H, br)。

[0555] 参考实施例 27

[0556] 2- 苯胺乙基乙酸酯盐酸盐

[0557]



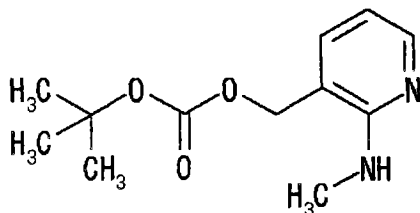
[0558] 在冰水冷却下, 向 2- 苯胺乙醇 (137g) 的四氢呋喃溶液 (700mL) 中加入吡啶 (97.1mL)、乙酸酐 (113.2mL) 和 4- 二甲基氨基吡啶 (12.22g), 混合物在室温下搅拌 20 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (1L), 混合物连续用水 (1L)、饱和碳酸氢钠溶液 (1L)、5% 硫酸铜 (II) 水溶液 (1L) 和饱和盐水 (1L) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 再减压蒸发。在冰水冷却下, 向所得到的残余物的乙酸乙酯 (700mL) 溶液中加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (250mL), 通过过滤收集析出的固体得到为白色固体的标题化合物 (156g)。

[0559] $^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) : 2.11 (3H, s), 3.71-3.76 (2H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 7.49-7.64 (5H, m)。

[0560] 参考实施例 28

[0561] 叔丁基 [2-(甲基氨基)-3- 吡啶基] 甲基碳酸酯

[0562]



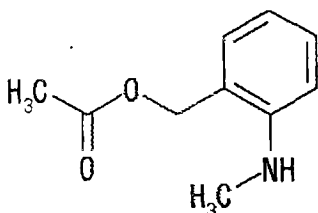
[0563] 向 [2-(甲基氨基)-3- 吡啶基] 甲醇 (2g : 根据描述在 W0 01/32652 中的方法合成) 的四氢呋喃溶液 (50mL) 中加入重碳酸二叔丁酯 (3.48g) 和 4- 二甲基氨基吡啶 (0.18g), 混合物回流 1 小时。向反应混合物中加入水 (30mL), 用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。所得到的有机层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。通过减压浓缩得到的残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 5 洗脱) 得到为白色固体的标题化合物 (1.51g)。

[0564] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.49 (9H, s), 3.02 (3H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.99 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 6.55 (1H, dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J = 7.0, 1.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J = 5.0, 1.8\text{Hz}$)。

[0565] 参考实施例 29

[0566] 2-(甲基氨基) 苄基乙酸酯

[0567]



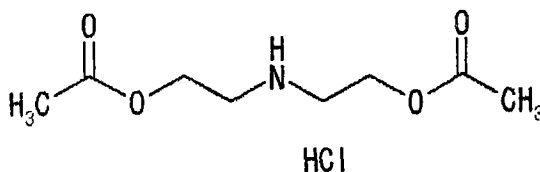
[0568] 向 [2-(甲基氨基)苯基] 甲醇 (1.37g : 根据描述在 WO 01/32652 中的方法合成) 的四氢呋喃溶液 (50mL) 中加入吡啶 (1.05mL)、乙酸酐 (1.23mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.18g), 混合物在室温下搅拌 8 小时。向反应混合物中加入水 (100mL), 混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。有机层连续用 5% 硫酸铜 (II) 水溶液 (50mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂, 所得到的残余物通过快速硅胶柱色谱纯化 (连续用乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 5、1 : 3 洗脱) 得到为白色固体的标题化合物 (0.38g)。

[0569] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.08 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.40 (1H, br), 5.08 (2H, s), 6.64-6.74 (2H, m), 7.17-7.32 (2H, m)。

[0570] 参考实施例 30

[0571] 2-[(2-乙酰氧乙基)氨基]乙基乙酸酯盐酸盐

[0572]



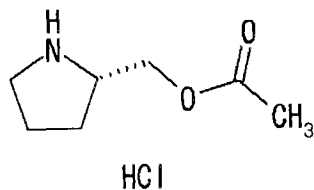
[0573] 在冰水冷却下, 向 2,2'-亚氨基二乙醇 (2.10g) 和乙酸乙酯 (20mL) 的混合物中加入二叔丁基二碳酸酯 (4.37g)。在冰水冷却下, 搅拌 1.5 小时后, 加入乙酸酐 (2.08mL)、吡啶 (1.78mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.12g)。室温搅拌 2 小时后, 向反应混合物中加入乙酸乙酯 (50mL), 混合物用水 (50mL)、5% 柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤。无水硫酸镁干燥后, 混合物减压浓缩。向残余物中加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (20mL), 混合物在室温下搅拌 2 小时。加入二乙醚 (10mL), 通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (6.18g)。

[0574] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.07 (6H, s), 3.23 (4H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 4.27-4.33 (4H, m), 9.40 (2H, br)。

[0575] 参考实施例 31

[0576] (S)-2-吡咯烷基甲基乙酸酯盐酸盐

[0577]



[0578] 在冰水冷却下, 向 (S)-2-吡咯烷基甲醇 (1.01g) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物中加入二叔丁基二碳酸酯 (2.18g)。在冰水冷却下搅拌 1 小时后, 加入乙酸酐 (1.04mL)、吡啶 (0.89mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.061g)。在室温下搅拌 1 小时后, 向反应混合物中加入

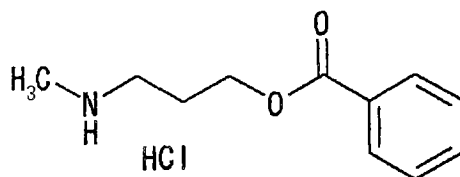
乙酸乙酯 (50mL), 混合物用水 (50mL)、5% 柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤。无水硫酸镁干燥后, 混合物减压浓缩。向残余物中加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (10mL), 混合物在室温下搅拌 1 小时。加入二乙醚 (10mL), 通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为浅褐色固体的标题化合物 (1.68g)。

[0579] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.56-2.10 (4H, m), 2.06 (3H, s), 3.05-3.24 (2H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 11.8, 8.1\text{Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J = 11.8, 4.1\text{Hz}$), 9.21 (1H, br), 9.87 (1H, br)。

[0580] 参考实施例 32

[0581] 3-(甲基氨基)丙基苯甲酸酯盐酸盐

[0582]



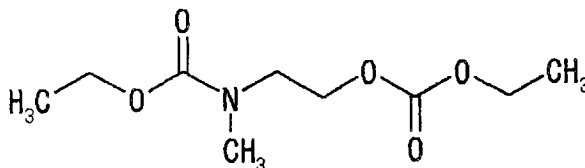
[0583] 在冰水冷却下, 向 3-氨基-1-丙醇 (0.75g) 和乙酸乙酯 (2.25mL) 的混合物中加入重碳酸二叔丁酯 (2.18g) 的乙酸乙酯溶液 (0.25mL)。在室温下搅拌 21.5 小时后, 加入苯甲酰氯 (1.30mL)、吡啶 (0.98mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.012g)。在室温下搅拌 5 小时后, 向反应混合物中加入乙酸乙酯 (32.5mL), 混合物用水 (12.5mL) 和饱和盐水 (12.5mL) 洗涤。无水硫酸镁干燥后, 混合物减压浓缩。将残余物溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 加入甲基碘 (5mL)。在冰水冷却下加入 60% 氢化钠 (0.4g)。在室温下搅拌 3 小时后, 反应混合物倾入冷水冷却后的氯化铵溶液 (60mL) 中。混合物用二乙醚 (80mL) 萃取, 饱和盐水 (30mL) 洗涤。无水硫酸镁干燥后, 混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 乙烷 = 2 : 1, 然后乙酸乙酯、然后丙酮: 乙酸乙酯 = 1 : 9) 得到为无色油状物的 3-[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]丙基苯甲酸酯 (2.52g)。加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (10mL), 混合物在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入乙酸乙酯 (10mL), 通过过滤收集析出的固体。用二乙醚 (10mL) 洗涤后, 固体减压干燥得到为无色固体的标题化合物 (1.73g)。

[0584] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.02-2.16 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.05 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 4.35 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 7.51 (2H, m), 7.65-7.73 (1H, m), 8.01 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 8.95 (2H, br)。

[0585] 参考实施例 33

[0586] 乙基 2-[(乙氧羰基)(甲基)氨基]乙基碳酸酯

[0587]



[0588] 向 2-(甲基氨基)乙醇 (100g) 的乙酸乙酯溶液 (1000mL) 中加入吡啶 (222mL), 然后再在冰水冷却下、于 2 小时内逐滴加入乙基氯甲酸酯 (240mL)。滴加结束后, 反应混合物在室温下搅拌 18 小时。加入水 (300mL), 分离乙酸乙酯层并用 1N 盐酸 (200mL) 和饱和盐水

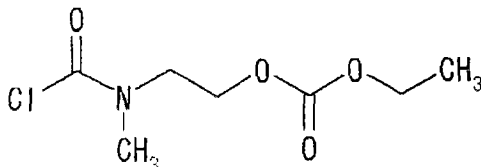
(200mL) 洗涤。无水硫酸钠干燥后,混合物减压浓缩,残余物减压蒸发得到为无色馏分的标题化合物 (180g),其沸点为 95-100°C (压力:0.1-0.2mmHg)。

[0589] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.20-1.40 (6H, m), 2.97 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 4.05-4.35 (6H, m)。

[0590] 参考实施例 34

[0591] 乙基 2-[(氯羰基)(甲基)氨基]乙基碳酸酯

[0592]



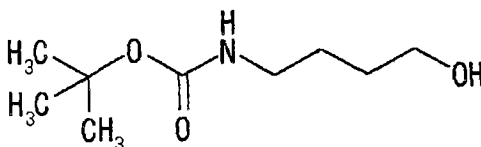
[0593] 向在参考实施例 33 中得到的乙基 2-[(乙氧羰基)(甲基)氨基]乙基碳酸酯 (150g) 的乙腈溶液 (1000mL) 中加入磷酸氯 (200mL), 混合物回流 4 天。反应混合物减压浓缩, 残余物中搅拌分批加入水 (500mL)-冰 (700g)-乙酸乙酯 (300mL) 混合物。搅拌 1 分钟后, 加入饱和盐水 (500mL), 混合物用乙酸乙酯 (500mL) 萃取。乙酸乙酯层连续用饱和盐水 (300mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (300mL) 和饱和盐水 (300mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物减压蒸发得到为无色馏分的标题化合物 (77g), 其沸点为 100-105°C (压力: 0.1-0.2mmHg)。

[0594] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.33 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.12 (3Hx0.4, s), 3.22 (3Hx0.6, s), 3.68 (2Hx0.6, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.78 (2Hx0.4, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.23 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.30-4.40 (2H, m)。

[0595] 参考实施例 35

[0596] 4-羟丁基氨基甲酸叔丁酯

[0597]



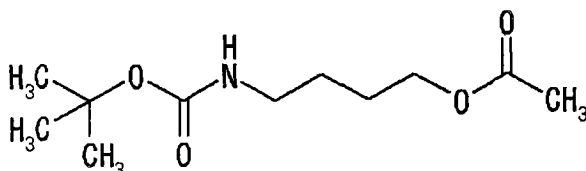
[0598] 在冰水冷却下, 向 4-氨基丁醇 (3.57g) 和乙酸乙酯 (9mL) 的混合物中逐滴加入二-叔丁基二碳酸酯 (8.73g) 和乙酸乙酯 (1mL) 的混合物。在室温下搅拌 24 小时后, 混合物减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中, 混合物用水 (50mL)、1N 盐酸 (40mL)、水 (30mL) 和饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (7.54g)。

[0599] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.44 (9H, s), 1.47-1.61 (4H, m), 3.07-3.22 (2H, m), 3.61-3.76 (2H, m), 4.62 (1H, bs)。

[0600] 参考实施例 36

[0601] 4-[(叔丁氧羰基)氨基]丁基乙酸酯

[0602]



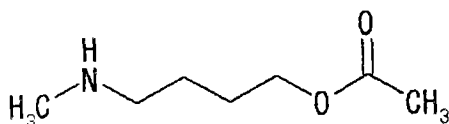
[0603] 向在参考实施例 35 中得到的 4-羟丁基氨基甲酸叔丁酯 (3.83g) 和乙酸乙酯 (20mL) 的混合物中加入吡啶 (1.80mL) 和乙酸酐 (2.27g), 混合物在室温下搅拌 19 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (100mL), 混合物用水 (50mL)、硫酸铜水溶液 (30mL)、水 (30mL) 和饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (4.55g)。

[0604] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.44 (9H, s), 1.51-1.69 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.15 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.55 (1H, bs)。

[0605] 参考实施例 37

[0606] 4-(甲基氨基)丁基乙酸酯盐酸盐

[0607]



HCl

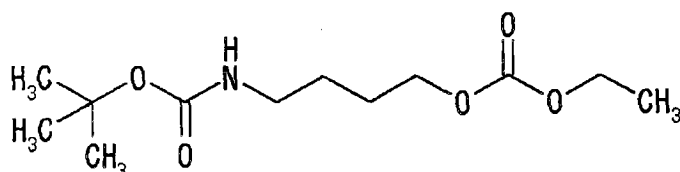
[0608] 在冰水冷却下, 向在参考实施例 36 中得到的 4-[(叔丁氧羰基)氨基]丁基乙酸酯 (4.50g) 和甲基碘 (4.85mL) 的 N,N -二甲基甲酰胺溶液 (20mL) 中加入氢化钠 (60% 的油溶液, 0.94g)。在室温下搅拌 4 小时后, 反应混合物倾入氯化铵冰水溶液中。混合物用二乙醚 (120mL) 萃取, 二乙醚层用饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 9 洗脱)。向纯化后的产物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (20mL), 混合物在室温下搅拌 2 小时。加入二乙醚 (40mL), 通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (2.28g)。

[0609] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.58-1.70 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.82-2.90 (2H, m), 4.00 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.90 (2H, br)。

[0610] 参考实施例 38

[0611] 乙基 4-[(叔丁氧羰基)氨基]丁基碳酸酯

[0612]



[0613] 在冰水冷却下, 向在参考实施例 35 中得到的 4-羟丁基氨基甲酸叔丁酯 (3.71g) 和乙酸乙酯 (20mL) 的混合物中加入吡啶 (1.71mL) 和乙基氯甲酸酯 (2.55g), 混合物在室温下搅拌 24 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (100mL), 混合物用水 (50mL)、硫酸铜水溶液 (30mL)、水 (30mL) 和饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (4.92g)。

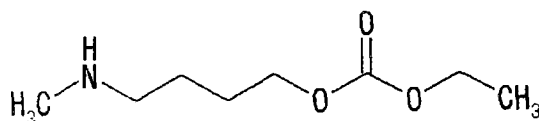
[0614] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.31 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.46-1.80 (4H, m), 3.15 (2H,

m), 4.11-4.25(4H, m), 4.54(1H, bs)。

[0615] 参考实施例 39

[0616] 乙基 4-(甲基氨基)丁基碳酸酯盐酸盐

[0617]



HCl

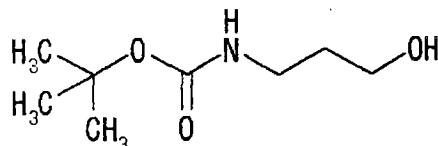
[0618] 在冰水冷却下,向在参考实施例 38 中得到的乙基 4-[(叔丁氧羰基)氨基]丁基碳酸酯 (4.90g) 和甲基碘 (4.67mL) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (20mL) 中加入氢化钠 (60% 的油溶液, 0.90g)。在室温下搅拌 6 小时后,反应混合物倾入氯化铵冰水溶液中,用二乙醚 (120mL) 萃取、二乙醚层用饱和盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:9 洗脱)。向纯化后的产物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (20mL),混合物在室温下搅拌 2 小时。加入二乙醚 (40mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (2.86g)。

[0619] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.21(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.51-1.73(4H, m), 2.50(3H, s), 2.82-2.94(2H, m), 4.05-4.15(4H, m), 8.88(2H, br)。

[0620] 参考实施例 40

[0621] 3-羟丙基氨基甲酸叔丁酯

[0622]



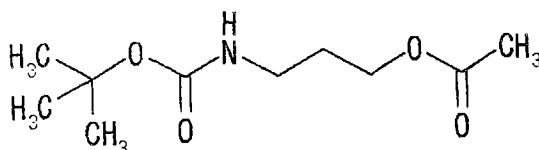
[0623] 在冰水冷却下,向 3-氨基丙醇 (7.51g) 和乙酸乙酯 (30mL) 的混合物中逐滴加入二-叔丁基二碳酸酯 (21.8g) 和乙酸乙酯 (3mL) 的混合物。在室温下搅拌 22 小时,混合物减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中,用水 (80mL)、1N 盐酸 (60mL)、水 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (16.01g)。

[0624] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.45(9H, s), 1.62-1.70(2H, m), 3.24(2H, q, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.66(2H, q, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.73(1H, bs)。

[0625] 参考实施例 41

[0626] 3-[(叔丁氧羰基)氨基]丙基乙酸酯

[0627]



[0628] 向在参考实施例 40 中得到的 3-羟丙基氨基甲酸叔丁酯 (8.00g) 和乙酸乙酯 (50mL) 的混合物中加入吡啶 (4.06mL) 和乙酸酐 (5.13g),混合物在室温下搅拌 21 小时。

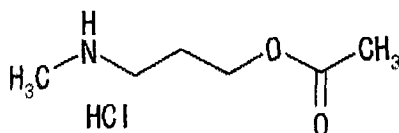
向反应混合物中加入乙酸乙酯 (200mL), 混合物用水 (100mL)、硫酸铜水溶液 (40mL)、水 (60mL) 和饱和盐水 (60mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (8.34g)。

[0629] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.44(9H, s), 1.77-1.86(2H, m), 2.06(3H, s), 3.20(2H, q, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.12(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.67(1H, bs)。

[0630] 参考实施例 42

[0631] 3-(甲基氨基)丙基乙酸酯盐酸盐

[0632]



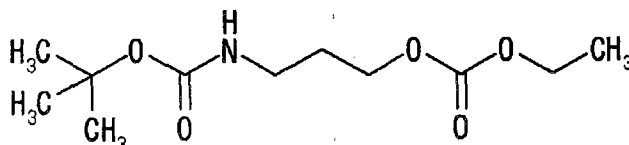
[0633] 在冰水冷却下, 向在参考实施例 41 中得到的 3-[(叔丁氧羰基)氨基]丙基乙酸酯 (17.28g) 和甲基碘 (19.8mL) 的 N,N -二甲基甲酰胺溶液 (80mL) 中加入氢化钠 (60% 的油溶液, 3.82g)。在室温下搅拌 15 小时, 反应混合物倾入氯化铵冰水溶液中, 用二乙醚 (300mL) 萃取。二乙醚层用饱和盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 8 洗脱)。向纯化后的产物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (40mL), 混合物在室温下搅拌 2 小时。加入二乙醚 (100mL), 通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (2.93g)。

[0634] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.85-1.97(2H, m), 2.02(3H, s), 2.50(3H, s), 2.87-2.96(2H, m), 4.06(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 8.87(2H, br)。

[0635] 参考实施例 43

[0636] 乙基 3-[(叔丁氧羰基)氨基]丙基碳酸酯

[0637]



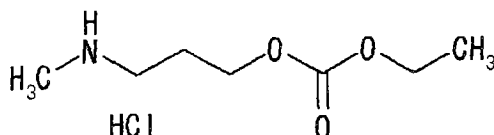
[0638] 在冰水冷却下, 向在参考实施例 40 中得到的 3-羟丙基氨基甲酸叔丁酯 (8.00g) 和乙酸乙酯 (50mL) 的混合物中加入吡啶 (4.06mL) 和乙基氯甲酸酯 (5.95g), 混合物在室温下搅拌 24 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (100mL), 混合物用水 (50mL)、硫酸铜水溶液 (30mL)、水 (30mL) 和饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (9.31g)。

[0639] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.31(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.44(9H, s), 1.82-1.90(2H, m), 3.22(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.15-4.23(4H, m), 4.68(1H, bs)。

[0640] 参考实施例 44

[0641] 乙基 3-(甲基氨基)丙基碳酸酯盐酸盐

[0642]



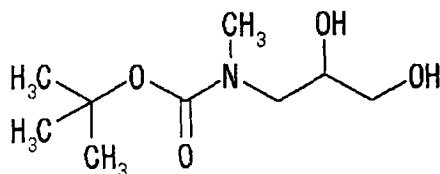
[0643] 在冰水冷却下,向在参考实施例 43 中得到的乙基 3-[(叔丁氧羰基)氨基]丙基碳酸酯 (9.31g) 和甲基碘 (9.00mL) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (40mL) 中加入氢化钠 (60% 的油溶液, 1.82g)。在室温下搅拌 12 小时,反应混合物倾入氯化铵冰水溶液中,混合物用二乙醚 (200mL) 萃取。二乙醚层用饱和盐水 (100mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:8 洗脱)。向纯化后的产物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (40mL),混合物在室温下搅拌 2 小时。加入二乙醚 (200mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (4.98g)。

[0644] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.21 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.91-2.00 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.88-2.98 (2H, m), 4.08-4.16 (4H, m), 8.90 (2H, br)。

[0645] 参考实施例 45

[0646] (2,3-二羟丙基) 甲基氨基甲酸叔丁酯

[0647]



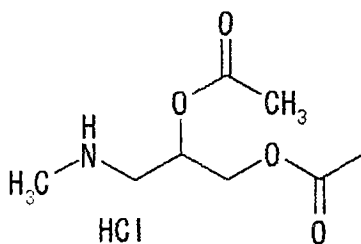
[0648] 在冰水冷却下,向 3-(甲基氨基)-1,2-丙二醇 (24.5g) 和乙酸乙酯 (50mL) 的混合物中逐滴加入二-叔丁基二碳酸酯 (51.4g) 和乙酸乙酯 (10mL) 的混合物。在室温下搅拌 15 小时,混合物减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (150mL) 中,溶液用水 (80mL)、1N 盐酸 (60mL)、水 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到为无色油状物的标题化合物 (26.9g)。

[0649] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.47 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.20-3.36 (2H, m), 3.41 (2H, bs), 3.50-3.62 (2H, m), 3.73-3.88 (1H, m)。

[0650] 参考实施例 46

[0651] 3-(甲基氨基)丙烷-1,2-二基二乙酸酯盐酸盐

[0652]



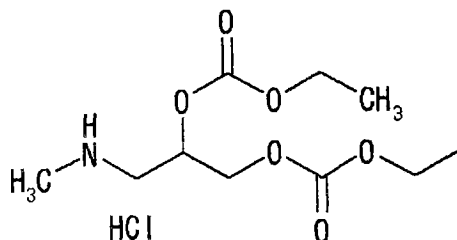
[0653] 向在参考实施例 45 中得到的 (2,3-二羟丙基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (10.26g) 和乙酸乙酯 (50mL) 的混合物中加入吡啶 (10.11mL) 和乙酸酐 (12.76g),混合物在室温下搅拌 24 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (300mL),混合物用水 (150mL)、硫酸铜水溶液 (100mL)、水 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:8 洗脱)。向纯化后的产物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (40mL),混合物在室温下搅拌 3 小时。加入二乙醚 (100mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (2.76g)。

[0654] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.18-3.22 (2H, m), 4.09-4.28 (2H, m), 5.20-5.27 (1H, m), 9.01 (2H, br)。

[0655] 参考实施例 47

[0656] 二乙基 3-(甲基氨基)丙烷-1,2-二基二碳酸酯盐酸盐

[0657]



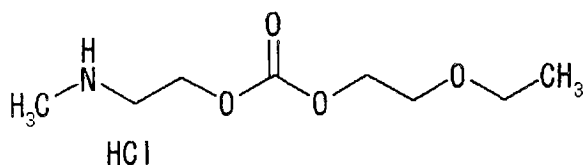
[0658] 在冰水冷却下,向在参考实施例 45 中得到的 (2,3-二羟丙基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (15.53g) 和乙酸乙酯 (100mL) 中加入吡啶 (18.35mL) 和乙基氯甲酸酯 (24.62g),混合物在室温下搅拌 96 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (300mL),混合物用水 (150mL)、硫酸铜水溶液 (100mL)、水 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:6 洗脱)。向纯化后的产物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (80mL),混合物在室温下搅拌 3 小时。加入二乙醚 (200mL),通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (5.93g)。

[0659] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.20-1.28 (6H, m), 2.57 (3H, s), 3.12-3.28 (2H, m), 4.10-4.43 (6H, m), 5.13-5.22 (1H, m), 9.14 (2H, br)。

[0660] 参考实施例 48

[0661] 2-乙氧基乙基 2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐

[0662]



[0663] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯 (2.97g) 的四氢呋喃溶液 (20mL) 中加入 2-乙氧基乙醇 (1.80g) 的四氢呋喃溶液 (10mL) 中。然后逐滴加入吡啶 (2.43mL) 的四氢呋喃溶液 (10mL),混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入水 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用 0.2N 盐酸 (20mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得到 2-乙氧基乙基氯甲酸酯 (1.29g)。向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.23g) 的四氢呋喃溶液 (15mL) 中加入吡啶 (0.68mL),向该混合物中逐滴加入前面得到的 2-乙氧基乙基氯碳酸酯的四氢呋喃溶液 (5mL),混合物在室温下搅拌 3 天。反应混合物减压浓缩后,向其中加入水 (50mL),混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用 5% 柠檬酸水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。混合物减压浓缩,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:5、然后 2:3 洗脱)。将纯化后的产物 (1.60g) 溶解于二乙醚 (3mL) 中,加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (3mL)。混合物在室温下搅拌过夜,通过过滤收集析出的固体,减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (0.94g)。

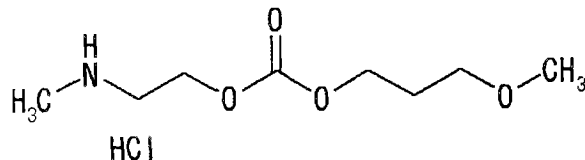
[0664] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.10 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.57 (3H, s), 3.18-3.25 (2H, m),

3.44(2H, q, J = 7.0Hz), 3.56-3.60(2H, m), 4.19-4.24(2H, m), 4.30-4.37(2H, m), 8.79(2H, br)。

[0665] 参考实施例 49

[0666] 3-甲氧丙基 2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐

[0667]



[0668] 在冰水冷却下,向氢化铝锂(2.85g)和二乙醚(100mL)的混合物中慢慢逐滴加入甲基 3-甲氧基丙酸酯(11.8g)的四氢呋喃溶液(50mL)。室温搅拌 1 小时后,混合物再次冰水冷却,逐滴加入水(3mL)和 10%氢氧化钠水溶液(3mL)。混合物放置至室温,逐滴加入水(9mL)。混合物搅拌片刻。过滤除去沉淀,滤液减压浓缩得到为无色油状物的 3-甲氧基丙醇(7.64g)。

[0669] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.83(2H, 五重峰, J = 5.8Hz), 2.43(1H, t, J = 5.3Hz), 3.36(3H, s), 3.57(2H, t, J = 6.0Hz), 3.77(2H, q, J = 5.5Hz)。

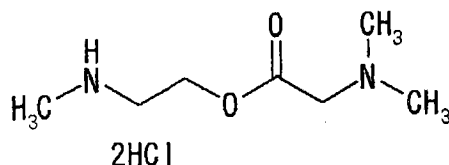
[0670] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(4.45g)的四氢呋喃溶液(50mL)中逐滴加入 N-乙基二异丙基胺(5.75mL)。搅拌片刻后,逐滴加入前面得到的 3-甲氧基丙醇(2.70g)的四氢呋喃溶液(15mL)。混合物在冰水冷却下、于室温搅拌 30 分钟持续 1 天。反应混合物减压浓缩后,向残余物中加入稀盐酸(50mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用 0.2N 盐酸(30mL)和饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩得到 3-甲氧丙基氯甲酸酯(4.39g)。向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.75g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.97mL)和前面得到的 3-甲氧丙基氯甲酸酯(1.83g)的四氢呋喃溶液(5mL)中,混合物在室温下搅拌 2 小时。加入吡啶(0.65mL)和 3-甲氧丙基氯甲酸酯(1.22g)的四氢呋喃溶液(5mL),混合物继续搅拌 1 小时。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取,乙酸乙酯层用 5%柠檬酸水溶液(50mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:9、然后 3:7 洗脱)。将纯化后的产物(3.40g)溶解于二乙醚(5mL)中,加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(5mL)。混合物在室温下搅拌过夜,反应混合物减压浓缩。加入二乙醚结晶得到为无色固体的标题化合物(2.06g)。

[0671] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 1.78-1.90(2H, m), 2.54(3H, s), 3.15-3.25(2H, m), 3.23(3H, s), 3.33-3.42(2H, m), 4.16(2H, t, J = 6.0Hz), 4.36(2H, t, J = 6.0Hz), 9.27(2H, br)。

[0672] 参考实施例 50

[0673] N,N-二甲基甘氨酸 2-(甲基氨基)乙酯二盐酸盐

[0674]



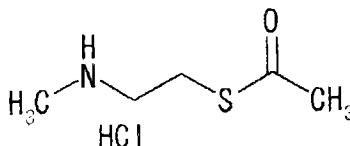
[0675] 将在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (3.50g)、N,N-二甲基甘氨酸盐酸盐 (5.29g)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺盐酸盐 (7.67g)、三乙胺 (5.58mL)、4-二甲基氨基吡啶 (1.22g) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(用甲醇:乙酸乙酯=5:95、然后 20:80 洗脱)。向纯化后的产物 (2.46g) 中加入 1N 盐酸 (24mL),混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩得到为无色固体的标题化合物 (2.14g)。

[0676] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.52 (3H, s), 2.85 (6H, s), 3.20 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.43-4.49 (2H, m), 9.60 (2H, br), 10.81 (1H, br)。

[0677] 参考实施例 51

[0678] S-[2-(甲基氨基)乙基]硫代乙酸酯盐酸盐

[0679]



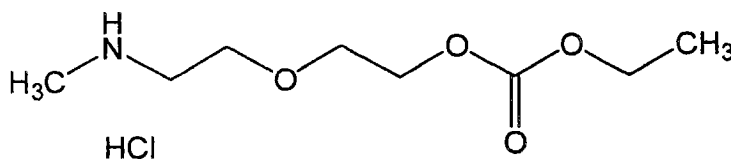
[0680] 在冰水冷却下,向在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (3.50g)、硫代乙酸 (1.72mL) 和三苯基膦 (7.87g) 的四氢呋喃溶液 (50mL) 中慢慢逐滴加入二异丙基偶氮二羧酸酯 (5.91mL) 的四氢呋喃溶液 (10mL)。混合物在冰水冷却中搅拌 1 小时,室温下搅拌 2 小时。反应混合物再次冰水冷却,加入三苯基膦 (7.87g) 的二异丙基偶氮二羧酸酯 (5.91mL) 的四氢呋喃溶液 (10mL)。混合物在冰水冷却下搅拌 30 分钟。加入硫代乙酸 (1.14mL),混合物在室温下、于冰水冷却中搅拌 30 分钟过夜。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入己烷和二异丙醚。过滤除去沉淀,滤液减压浓缩。重复上述步骤,然后加入饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=5:95、然后 15:85 洗脱)。向纯化后的产物 (4.47g) 中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (10mL),混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入乙酸乙酯和二乙醚结晶,得到为浅黄色固体的标题化合物 (1.79g)。

[0681] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.38 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.96-3.08 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 9.35 (2H, br)。

[0682] 参考实施例 52

[0683] 乙基 2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基碳酸酯盐酸盐

[0684]



[0685] 在冰水冷却下,向 2-(2-氨基乙氧基)乙醇 (99.52g) 和乙酸乙酯 (200mL) 中逐滴加入重碳酸二叔丁酯 (208.57g) 和乙酸乙酯 (50mL) 的混合物。在室温下搅拌 60 小时,混合物减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (500mL),用水 (200mL)、1N 盐酸 (200mL)、水 (300mL)

和饱和盐水 (300mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到为无色油状物的 [2-(2- 羟基乙氧基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯 (169. 2g)。

[0686] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1. 45 (9H, s), 3. 33 (2H, q, $J = 5. 1\text{Hz}$), 3. 54-3. 59 (4H, m), 3. 74 (2H, q, $J = 5. 1\text{Hz}$), 4. 88 (2H, bs)。

[0687] 在冰水冷却下, 向前面得到的 [2-(2- 羟基乙氧基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯 (53. 93g) 和乙酸乙酯 (350mL) 的混合物中加入吡啶 (53. 78mL) 和乙基氯甲酸酯 (70. 57g), 混合物在室温下搅拌 96 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (500mL), 混合物用水洗涤 (500mL)、硫酸铜水溶液 (200mL)、水 (300mL) 和饱和盐水 (300mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到为无色油状物的 2-[2-[(叔丁氧羰基) 氨基] 乙氧基] 乙基碳酸乙酯 (93. 19g)。

[0688] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1. 32 (3H, t, $J = 7. 2\text{Hz}$), 1. 44 (9H, s), 3. 32 (2H, t, $J = 5. 1\text{Hz}$), 3. 54 (2H, t, $J = 5. 1\text{Hz}$), 3. 67-3. 74 (2H, m), 4. 21 (2H, q, $J = 7. 2\text{Hz}$), 4. 26-4. 31 (2H, m), 4. 91 (1H, bs)。

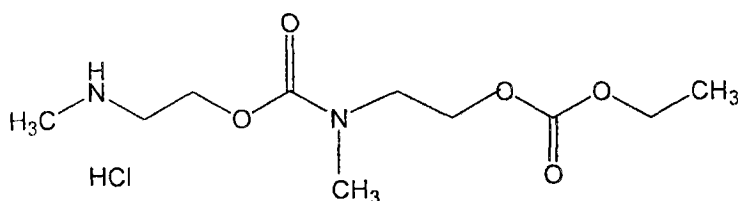
[0689] 在冰水冷却下, 向前面得到的 2-[2-[(叔丁氧羰基) 氨基] 乙氧基] 乙基碳酸乙酯 (93. 15g) 和甲基碘 (83. 6mL) 的 N, N- 二甲基甲酰胺溶液 (350mL) 中加入氢化钠 (60% 的油溶液, 16. 12g)。在室温下搅拌 24 小时, 反应混合物倾入氯化铵冰水溶液中, 用二乙醚 (800mL) 萃取。二乙醚层用饱和盐水 (300mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 8 洗涤)。向纯化后的产物中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (300mL), 混合物在室温下搅拌 2 小时。加入二乙醚 (300mL), 通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (33. 21g)。

[0690] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1. 21 (3H, t, $J = 7. 2\text{Hz}$), 2. 51 (3H, s), 3. 02-3. 09 (2H, m), 3. 65-3. 72 (4H, m), 4. 12 (2H, q, $J = 7. 2\text{Hz}$), 4. 22 (2H, t, $J = 4. 5\text{Hz}$), 9. 06 (2H, br)。

[0691] 参考实施例 53

[0692] 乙基 2-[甲基 [[2-(甲基氨基) 乙氧基] 羰基] 氨基] 乙基碳酸酯盐酸盐

[0693]



[0694] 在冰水冷却下, 向双 (三氯甲基) 碳酸酯 (11. 87g) 的四氢呋喃溶液 (100mL) 中逐滴加入吡啶 (9. 71mL) 的四氢呋喃溶液 (20mL)。在冰水下搅拌 30 分钟后, 加入在参考实施例 1 中得到的 2- 羟乙基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (17. 52g) 的四氢呋喃溶液 (20mL), 混合物在室温下搅拌 15 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入水 (500mL) 和无水硫酸钠。过滤后, 滤液减压浓缩。在冰水冷却下, 向所得到的残余物中加入 2-(甲基氨基) 乙醇 (5. 00g) 在乙酸乙酯和三乙胺 (10. 0mL) 的溶液 (50mL), 混合物在室温下搅拌 15 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (300mL), 用水 (150mL) 和饱和盐水 (200mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩后, 在冰水冷却下, 向残余物和乙酸乙酯 (100mL) 的混合物中加入吡啶 (2. 91mL) 和乙基氯甲酸酯 (3. 44g), 混合物在室温下搅拌 48 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (200mL), 用水 (100mL)、硫酸铜水溶液 (50mL)、水 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。混合物减压浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 3 洗脱)。向纯

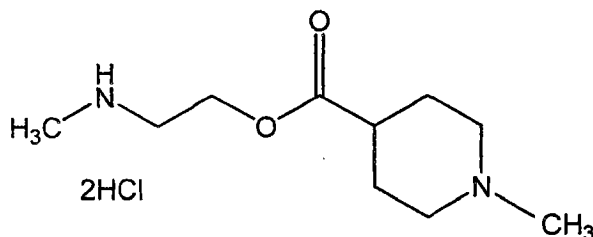
化后的产物中加入 4N 氯化氢 - 乙酸乙酯溶液 (30mL), 混合物在室温下搅拌 3 小时。加入二乙醚 (100mL), 通过过滤收集析出的固体。固体减压干燥得到为白色固体的标题化合物 (2.90g)。

[0695] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.21 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.57 (3H, bs), 2.86 (1.5H, s), 2.93 (1.5H, s), 3.16 (2H, bs), 3.34 (1H, bs), 3.48 (1H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.58 (1H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.16-4.24 (4H, m), 8.94 (1H, br)。

[0696] 参考实施例 54

[0697] 1-甲基哌啶-4-羧酸 2-(甲基氨基)乙酯二盐酸盐

[0698]



[0699] 将哌啶-4-羧酸乙酯 (4.72g)、甲基碘 (2.24mL)、碳酸钾 (8.29g) 和乙腈 (50mL) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物减压浓缩, 加入水 (150mL)。混合物用乙酸乙酯 (150mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥并减压浓缩。向残余物 (2.64g) 中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (20mL), 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物通过加入 1N 盐酸 (20mL) 中和, 然后混合物减压浓缩。向残余物中加入乙醇, 过滤除去沉淀。滤液减压浓缩。重复上述步骤, 向残余物中加入乙醇和乙酸乙酯结晶, 得到为无色固体的 1-甲基哌啶-4-羧酸 (1.79g)。

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.80-1.98 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.28-2.42 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.88-3.04 (2H, m), 3.32-3.44 (2H, m)。

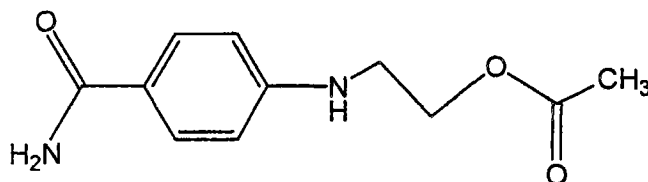
[0701] 将前面得到的 1-甲基哌啶-4-羧酸 (1.72g)、在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺盐酸盐 (2.30g)、4-二甲基氨基吡啶 (0.24g) 以及乙腈 (50mL) 的混合物在室温下搅拌 16 小时。反应混合物减压浓缩, 向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 50 : 50、然后 80 : 20 洗脱)。向纯化后的产物 (2.73g) 中加入 1N 盐酸 (25mL), 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩, 加入异丙醇。混合物再次减压浓缩, 通过过滤收集析出的固体得到为无色固体的标题化合物 (1.72g)。

[0702] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.70-2.20 (4H, m), 2.40-3.50 (13H, m), 4.31 (2H, m), 9.25 (2H, br), 10.77 (1H, br)。

[0703] 参考实施例 55

[0704] 2-[[4-(氨基羰基)苯基]氨基]乙基乙酸酯

[0705]



[0706] 将 4-氟苯氰 (6.06g)、2-氨基乙醇 (3.71g)、碳酸钾 (8.29g) 和二甲基亚砜 (50mL) 的混合物在 100℃ 下搅拌过夜。向反应混合物中加入水 (200mL)，混合物用乙酸乙酯 (200mLx4) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (100mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯：己烷 = 30 : 70、然后 50 : 50、再 80 : 20、再乙酸乙酯洗脱) 得到为黄色固体的 4-[(2-羟乙基)氨基]苯氰 (5.89g)。

[0707] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.04 (1H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.33 (2H, m), 3.86 (2H, q, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.66 (1H, br), 6.58 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)。

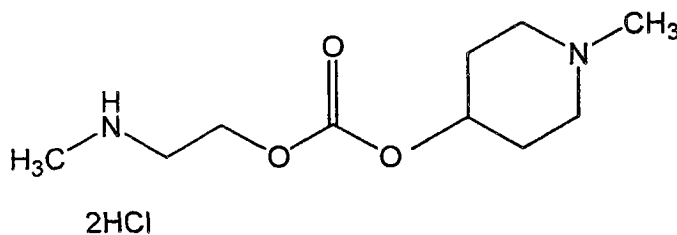
[0708] 将前面得到的 4-[(2-羟乙基)氨基]苯氰 (0.81g)、氢氧化钾 (1.12g) 和叔丁醇 (20mL) 的混合物在 100℃ 下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入水 (100mL)，用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (80mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥并减压浓缩。向残余物 (0.83g)、吡啶 (0.49mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.061g) 的四氢呋喃溶液 (10mL) 中逐滴加入乙酸酐 (0.57mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)。混合物在室温下搅拌 1 小时，加入水 (80mL)，混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (80mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯：己烷 = 30 : 70、然后 60 : 40 洗脱) 得到为无色固体的标题化合物 (0.68g)。

[0709] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.08 (3H, s), 3.44 (2H, q, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.29 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.48 (1H, br), 6.59 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$)。

[0710] 参考实施例 56

[0711] 2-(甲基氨基)乙基 1-甲基-4-哌啶基碳酸酯二盐酸盐

[0712]



[0713] 在冰水冷却下，向 N,N' -羰基二咪唑 (3.36g) 的四氢呋喃溶液 (40mL) 中慢慢逐滴加入在参考实施例 1 中得到的 2-羟乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (3.30g) 的四氢呋喃溶液 (10mL) 中。混合物在冰水冷却下搅拌 40 分钟，在室温下搅拌 2 小时。加入 N,N' -羰基二咪唑 (0.31g)，混合物继续搅拌 3 天。反应混合物减压浓缩，向残余物中加入乙酸乙酯 (150mL)。混合物用饱和盐水 (100mLx2)、水 (50mLx3) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥，减压浓缩得到为无色油状物的 2-[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]乙基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (5.24g)。

[0714] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.39 (9Hx0.5, s), 1.42 (9Hx0.5, s), 2.94 (3H, m), 3.63 (2H, m), 4.51 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 7.06 (1H, m), 7.42 (1H, m), 8.13 (1H, s)。

[0715] 将前面得到的 2-[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]乙基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (1.35g)、

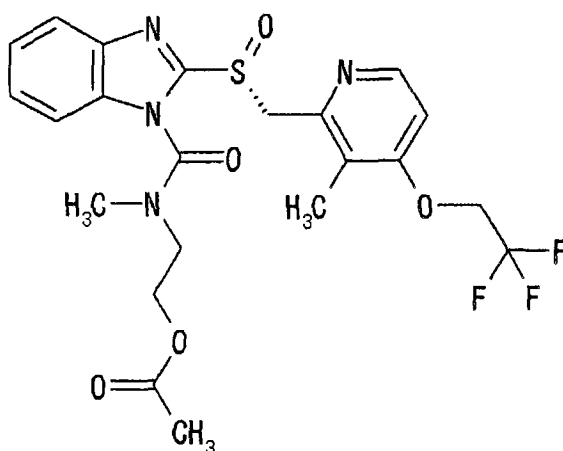
1-甲基-4-哌啶醇 (1.38g) 和乙腈 (20mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。加入 1-甲基-4-哌啶醇 (0.92g), 混合物搅拌过夜。反应混合物减压浓缩, 向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥并减压浓缩。向残余物 (1.60g) 中加入 1N 盐酸 (12mL), 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩, 加入水、异丙醇和乙酸乙酯, 通过过滤收集析出的固体得到为无色固体的标题化合物 (1.09g)。

[0716] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.85-2.20 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (3Hx0.5, s), 2.73 (3Hx0.5, s), 2.90-3.50 (6H, m), 4.38 (2H, m), 4.65-5.00 (1H, m), 9.21 (2H, br), 11.10 (1H, br)。

[0717] 合成实施例 1

[0718] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯

[0719]



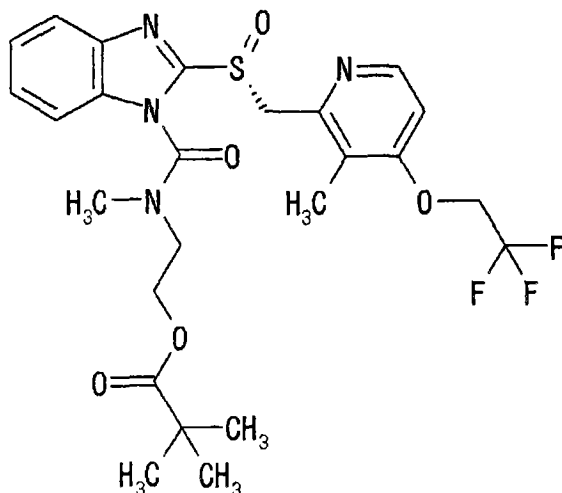
[0720] 在冰水冷却下, 向双(三氯甲基)碳酸酯 (0.50g) 的四氢呋喃溶液 (30mL) 中逐滴加入吡啶 (0.40mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)。在冰水冷却下搅拌 30 分钟后, 加入在参考实施例 2 中得到的 2-(甲基氨基)乙酸乙酯盐酸盐 (0.77g)。逐滴加入三乙胺 (0.70mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL), 混合物在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入水 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。混合物减压浓缩, 将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.11g)、三乙胺 (0.84mL) 和 4-二甲氨基吡啶 (催化用量), 混合物在 60°C 下搅拌过夜。减压浓缩后, 向残余物中加入水 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1、然后乙酸乙酯洗脱), 再硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 2 : 1、然后乙酸乙酯、再丙酮: 乙酸乙酯 = 1 : 4、然后 1 : 1 洗脱) 得到为黄色无定形固体的标题化合物 (1.13g)。

[0721] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 2.10 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.60-4.00 (2H, br), 4.25-4.50 (4H, m), 4.89 (1H, d, J = 13.3Hz), 5.05 (1H, d, J = 13.3Hz), 6.65 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.35-7.51 (3H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 5.5Hz)。

[0722] 合成实施例 2

[0723] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基三甲基乙酸酯

[0724]



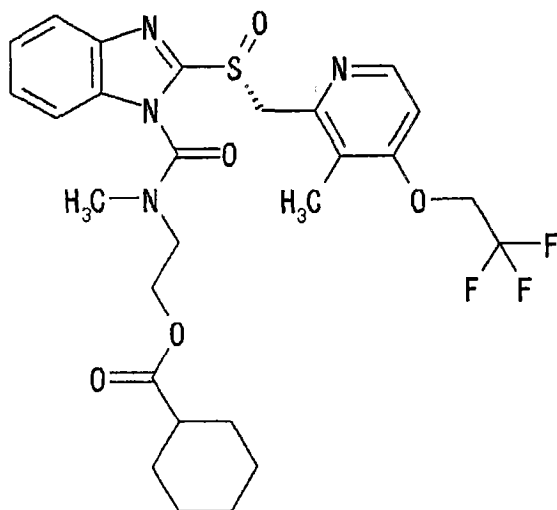
[0725] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.50g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.40mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌1小时,加入在参考实施例3中得到的2-(甲基氨基)乙基三甲基乙酸酯盐酸盐(0.98g)。逐滴加入三乙胺(0.70mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.11g)、三乙胺(0.84mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.037g),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过快速硅胶柱色谱纯化(用丙酮:己烷=1:3、然后3:2洗脱)。用丙酮-二异丙醚结晶,丙酮-二异丙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物(1.01g)。

[0726] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.23(9H, s), 2.23(3H, s), 3.08(3H, bs), 3.40-4.30(2H, br), 4.30-4.50(4H, m), 4.80-5.20(2H, br), 6.64(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.35-7.50(3H, m), 7.78-7.88(1H, m), 8.35(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0727] 合成实施例3

[0728] 2-[甲基[[[R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基环己烷羧酸酯

[0729]



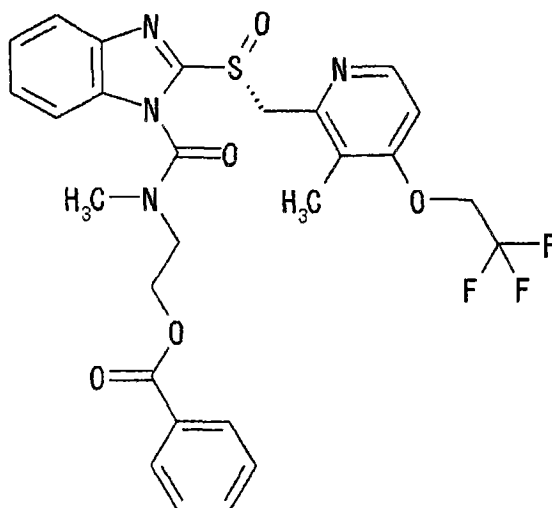
[0730] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.50g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.40mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例4中得到的2-(甲基氨基)乙基环己烷羧酸酯盐酸盐(1.11g)。逐滴加入三乙胺(0.70mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.11g)、三乙胺(0.84mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.037g),混合物在60°C下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过快速硅胶柱色谱纯化(用丙酮:己烷=1:3、然后3:2洗脱)。用丙酮-二异丙醚结晶,丙酮-二异丙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物(1.11g)。

[0731] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.10-1.55(5H, m), 1.55-1.82(3H, m), 1.84-1.98(2H, m), 2.23(3H, s), 2.27-2.40(1H, m), 3.08(3H, bs), 3.40-4.30(2H, br), 4.30-4.50(4H, m), 4.80-5.15(2H, br), 6.64(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.35-7.48(3H, m), 7.84(1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$)。

[0732] 合成实施例4

[0733] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基苯甲酸酯

[0734]



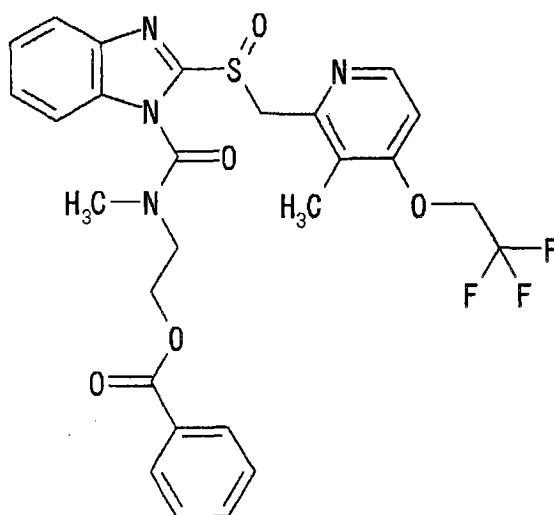
[0735] 在冰水冷却下,向双(三氟甲基)碳酸酯(0.50g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.40mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌1小时后,加入在参考实施例5中得到的2-(甲基氨基)乙基苯甲酸酯盐酸盐(1.08g)。逐滴加入三乙胺(0.70mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.11g)、三乙胺(0.84mL)和4-二甲氨基吡啶(0.037g),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过快速硅胶柱色谱纯化(用丙酮:己烷=1:3、然后3:2洗脱)。用丙酮-二乙醚结晶,丙酮-二乙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物(1.09g)。

[0736] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.22(3H, s), 3.12(3H, bs), 3.50-4.30(2H, br), 4.37(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.68(2H, m), 4.80-5.20(2H, br), 6.63(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.26-7.48(5H, m), 7.53-7.61(1H, m), 7.82(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.04(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0737] 合成实施例5

[0738] 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基苯甲酸酯

[0739]



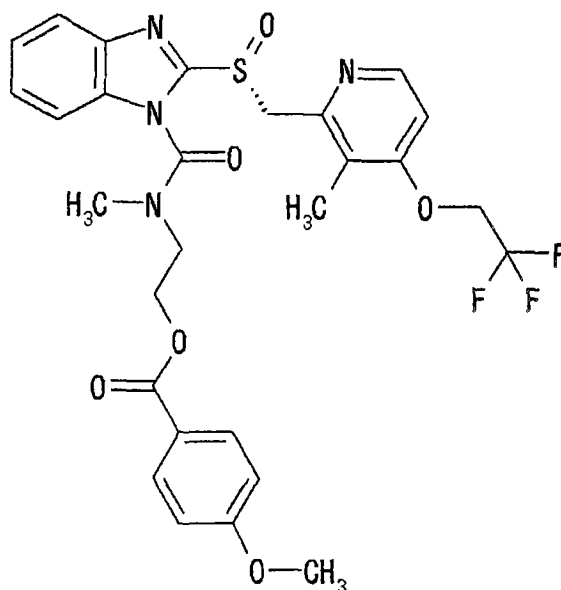
[0740] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.99g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.81mL)的四氢呋喃溶液(2mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例5中得到的2-(甲基氨基)乙基苯甲酸酯盐酸盐(2.16g)。加入三乙胺(1.39mL)的四氢呋喃溶液(2mL)后,混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(100mL)和水(100mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(40mL)中。加入2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(2.90g)、三乙胺(2.20mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.096g),混合物在60℃下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(150mL)和水(80mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1、然后乙酸乙酯洗脱)。用丙酮重结晶得到为无色固体的标题化合物(2.62g)。

[0741] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.22(3H, s), 3.13(3H, bs), 3.68-3.98(2H, bm), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.69(2H, m), 4.80-5.10(2H, bm), 6.64(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.27-7.48(5H, m), 7.59(1H, m), 7.83(1H, m), 8.06(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0742] 合成实施例6

[0743] 2-[甲基[[(R) -2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 4-甲氧基苯甲酸酯

[0744]



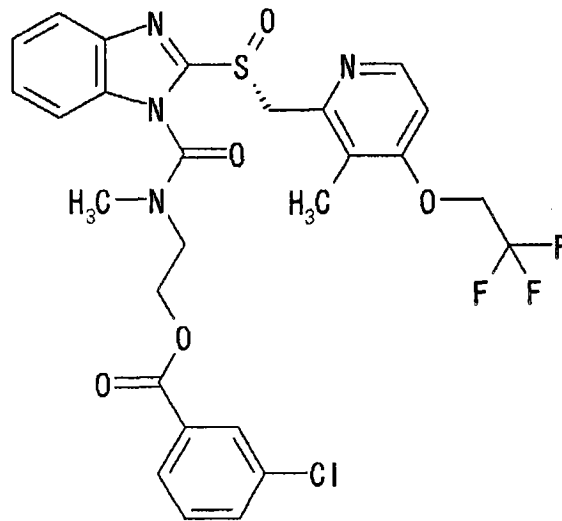
[0745] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.584g)的四氢呋喃溶液(18mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌40分钟后,加入在参考实施例6中得到的2-(甲基氨基)乙基4-甲氧基苯甲酸酯盐酸盐(1.48g)。加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌80分钟。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(80mL)和水(50mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(25mL)中,加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.55g)、三乙胺(1.17mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.051g),混合物在60℃下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(150mL)和水(50mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1,然后乙酸乙酯洗脱)。用乙酸乙酯-环己烷重结晶得到为无色固体的标题化合物(1.08g)。

[0746] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.22(3H, s), 3.11(3H, bs), 3.68-3.90(2H, bm), 3.85(3H, s), 4.37(2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.58-4.72(2H, m), 4.82-5.14(2H, bm), 6.63(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.91(2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.27-7.40(3H, m), 7.82(1H, m), 7.99(2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0747] 合成实施例7

[0748] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基3-氯苯甲酸酯

[0749]



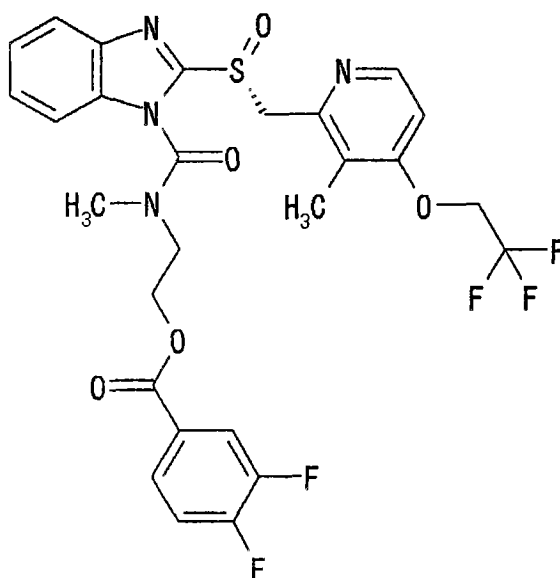
[0750] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例7中得到的2-(甲基氨基)乙基3-氯苯甲酸酯盐酸盐(1.50g)。加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(80mL)和水(40mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(25mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.44g)、三乙胺(1.09mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.048g),混合物在60℃下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(80mL)和水(40mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2,然后1:1洗脱)得到为无色浆状物的标题化合物(0.84g)。

[0751] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.21(3H, s), 3.12(3H, bs), 3.78-4.08(2H, bm), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.64-5.08(4H, bm), 6.64(1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 7.34-7.42(4H, m), 7.56(1H, m), 7.82(1H, m), 7.94(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 8.34(1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$)。

[0752] 合成实施例8

[0753] 2-[甲基[[[R]-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基3,4-二氟苯甲酸酯

[0754]



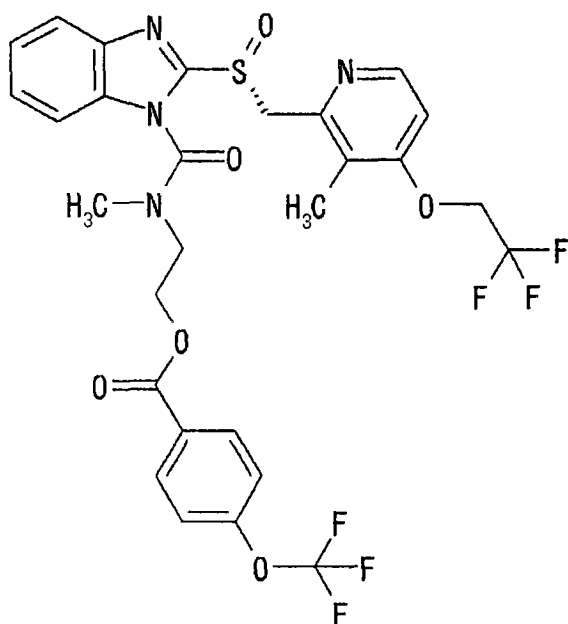
[0755] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液(20mL)中加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例8中得到的2-(甲基氨基)乙基3,4-二氟苯甲酸酯盐酸盐(1.51g)。加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(80mL)和水(50mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(25mL)。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.71g)、三乙胺(1.29mL)和4-二甲氨基吡啶(0.056g),混合物在60℃下搅拌17小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(100mL)和水(50mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,水层用乙酸乙酯(20mL)萃取。合并乙酸乙酯层,用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱(用乙酸乙酯:己烷=1:1、然后2:1洗脱)、再碱性硅胶柱色谱(用乙酸乙酯:己烷=1:1洗脱)纯化。用丙酮-二异丙醚结晶,乙酸乙酯-己烷重结晶,得到为无色固体的标题化合物(1.37g)。

[0756] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.21(3H, s), 3.11(3H, bs), 3.82-4.08(2H, bm), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.60-5.14(4H, bm), 6.63(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.20(1H, m), 7.33-7.41(3H, m), 7.78-7.92(3H, m), 8.33(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0757] 合成实施例9

[0758] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 4-三氟甲氧基苯甲酸酯

[0759]



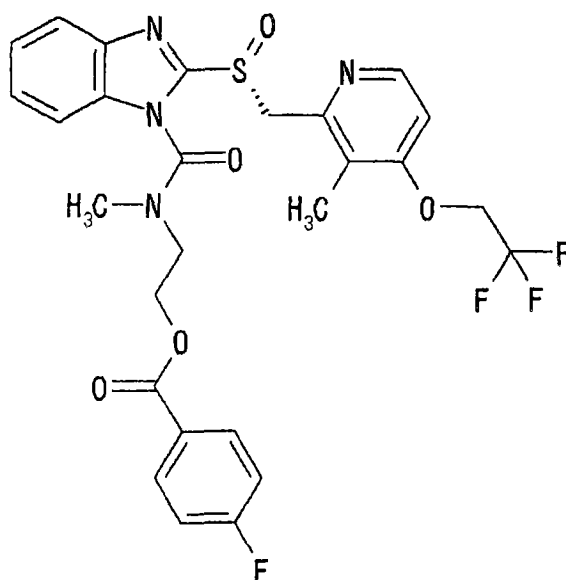
[0760] 在冰水冷却下,向双(三氟甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例9中得到的2-(甲基氨基)乙基4-三氟甲氧基苯甲酸酯盐酸盐(1.79g)。加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌1.5小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(80mL)和水(50mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(25mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.57g)、三乙胺(1.18mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.052g),混合物在60℃下搅拌4.5小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(100mL)和水(50mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,水层用乙酸乙酯(30mL)萃取。合并乙酸乙酯层,用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1洗脱),再碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1洗脱)得到为无色浆状物的标题化合物(1.44g)。

[0761] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.22(3H, s), 3.11(3H, bs), 3.85-4.05(2H, bm), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.60-5.12(4H, bm), 6.64(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.25-7.40(3H, m), 7.82(1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 8.09(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0762] 合成实施例10

[0763] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基4-氟苯甲酸酯

[0764]



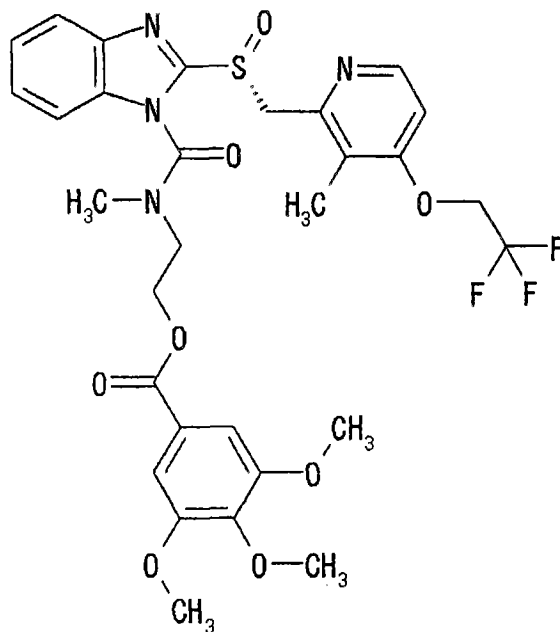
[0765] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(20mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例10中得到的2-(甲基氨基)乙基4-氟苯甲酸酯盐酸盐(1.40g)。加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(80mL)和水(40mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.32g)、三乙胺(1.00mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.049g),混合物在60℃下搅拌14.5小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(150mL)和水(50mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物用乙酸乙酯:己烷=1:1结晶,过滤收集。用丙酮重结晶得到为无色固体的标题化合物(1.39g)。

[0766] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.22(3H, s), 3.12(3H, bs), 3.78-4.20(2H, bm), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.58-5.08(4H, bm), 6.65(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.11(2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.28-7.44(3H, m), 7.81-7.86(1H, m), 8.03-8.11(2H, m), 8.35(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0767] 合成实施例 11

[0768] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯

[0769]



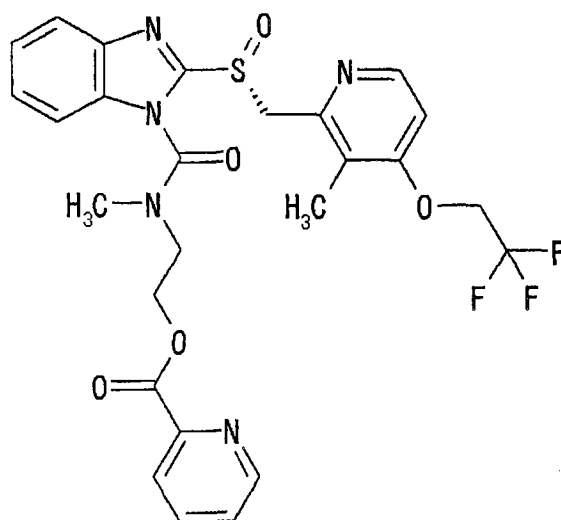
[0770] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.60g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌10分钟后,加入在参考实施例11中得到的2-(甲基氨基)乙基3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯盐酸盐(1.22g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用稀盐酸(20mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.11g)、三乙胺(0.84mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.037g),混合物在60℃下搅拌3小时,在室温下搅拌2天。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过快速硅胶柱色谱纯化(用丙酮:己烷=1:3、然后3:2洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(1.56g)。

[0771] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.21(3H, s), 3.12(3H, bs), 3.50-4.30(2H, br), 3.83(6H, s), 3.90(3H, s), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.67(2H, m), 4.80-5.15(2H, br), 6.64(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.25-7.40(5H, m), 7.78-7.86(1H, m), 8.33(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0772] 合成实施例12

[0773] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基2-吡啶羧酸酯

[0774]



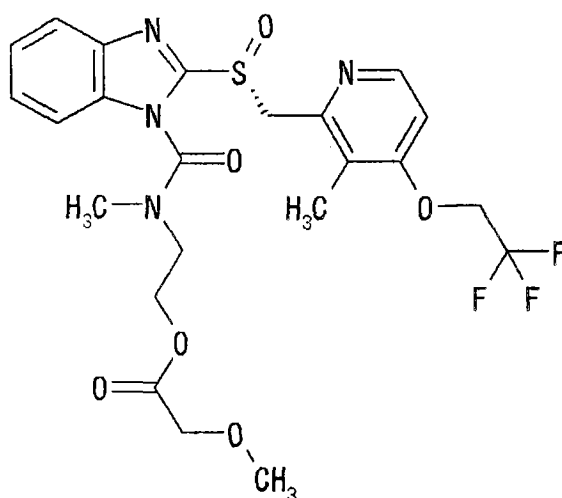
[0775] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.422g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.345mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例12中得到的2-(甲基氨基)乙基2-吡啶羧酸酯二盐酸盐(1.08g)。逐滴加入三乙胺(1.19mL)后,混合物在室温下搅拌2小时。过滤除去析出的固体,滤液减压浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(10mL)中,加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.31g)、三乙胺(0.99mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.043g)。混合物在60℃搅拌24小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(100mL),混合物用水(100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=4:1洗脱)。用丙酮-二乙醚结晶得到为白色固体的标题化合物(0.9g)。

[0776] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.22(3H, s), 3.16(3H, s), 3.80-4.20(2H, m), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.60-5.10(4H, m), 6.64(1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 7.29-7.40(2H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.81-7.89(2H, m), 8.14(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.75-8.79(1H, m)。

[0777] 合成实施例13

[0778] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基甲氧基乙酸酯

[0779]



[0780] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.652g)的四氢呋喃溶液(15mL)中逐

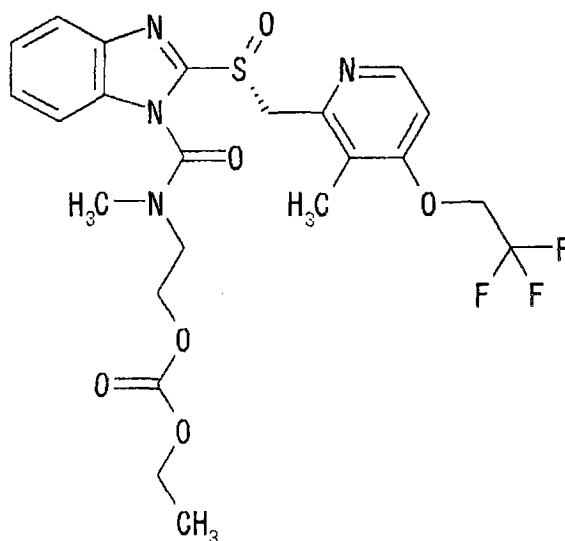
滴加入吡啶 (0.55mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)。在冰水冷却下搅拌 30 分钟后, 加入在参考实施例 13 中得到的 2-(甲基氨基) 乙基甲氧基乙酸酯 (0.99g)。混合物在室温下搅拌 3 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入乙酸乙酯 (80mL) 和水 (50mL), 混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出, 用饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 将残余物溶解于四氢呋喃 (15mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.13g)、三乙胺 (0.86mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.037g), 混合物在 60°C 下搅拌 4 天。减压浓缩后, 向残余物中加入乙酸乙酯 (80mL) 和水 (30mL), 混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出, 乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 和水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯、然后丙酮: 乙酸乙酯 = 1 : 3 洗脱), 再碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1、然后 3 : 1 洗脱) 得到为无色浆状物的标题化合物 (0.588g)。

[0781] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.32 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.69-4.02 (4H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.67 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.99 (1H, d, $J = 13.9\text{Hz}$), 5.12 (1H, d, $J = 13.9\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.29-7.46 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0782] 合成实施例 14

[0783] 乙基 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0784]



[0785] 在冰水冷却下, 向双(三氯甲基)碳酸酯 (1.31g) 的四氢呋喃溶液 (40mL) 中逐滴加入吡啶 (1.07mL) 的四氢呋喃溶液 (2mL)。在冰水冷却下搅拌 10 分钟后, 加入在参考实施例 14 中得到的乙基 2-(甲基氨基) 乙基碳酸酯盐酸盐 (2.02g)。逐滴加入三乙胺 (1.84mL) 的四氢呋喃溶液 (2mL), 混合物在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入水 (100mL), 混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用 0.2N 盐酸 (50mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 将残余物溶解于四氢呋喃 (50mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (3.69g)、三乙胺 (2.09mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.12g), 混合物在 60°C 下搅拌 6 小时, 在

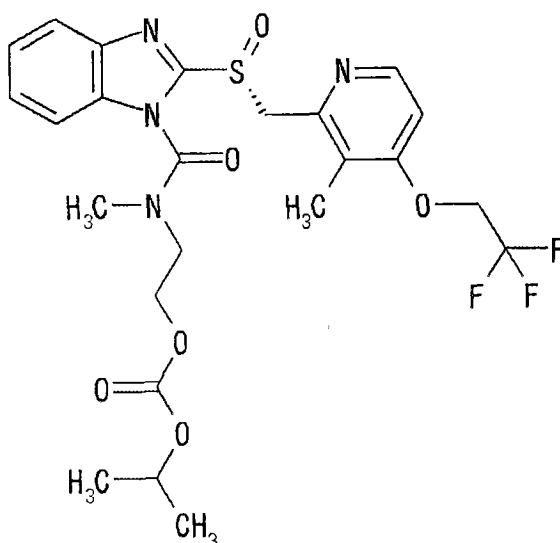
室温下搅拌 8 小时。减压浓缩后,向残余物中加入水 (100mL),混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (100mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯:己烷=3:7、然后乙酸乙酯洗脱)。用二乙醚结晶,二乙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物 (3.84g)。

[0786] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.32 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.50-4.20 (2H, br), 4.22 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.39 (2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.45 (2H, m), 4.80-5.15 (2H, br), 6.65 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.36-7.50 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0787] 合成实施例 15

[0788] 异丙基 2-[甲基 [(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0789]



[0790] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯 (0.50g) 的四氢呋喃溶液 (30mL) 中逐滴加入吡啶 (0.40mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)。在冰水冷却下搅拌 1 小时后,加入在参考实施例 15 中得到的异丙基 2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐 (0.99g)。逐滴加入三乙胺 (0.70mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL),混合物在室温下搅拌 1 小时。连续加入双(三氯甲基)碳酸酯 (0.50g)、吡啶 (0-40mol) 的四氢呋喃溶液 (1mL) 以及三乙胺 (0.70mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL),混合物在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩后,向残余物中加入水 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.11g)、三乙胺 (0.84mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.037g),混合物在 60°C 下搅拌 12 小时,在室温下搅拌 3 天。减压浓缩后,向残余物中加入水 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过快速硅胶柱色谱纯化 (用丙酮:己烷=1:3、然后 3:2 洗脱),再碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯:己烷=3:7、然后乙酸乙酯)。用二乙醚结晶,丙酮-二异丙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物 (0.58g)。

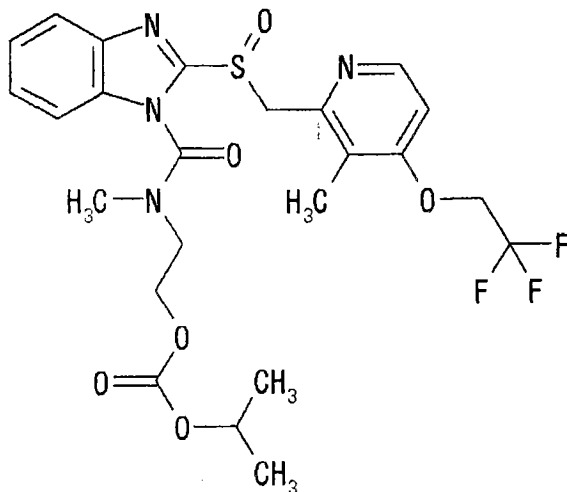
[0791] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.31 (6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 3.08 (3H, bs), 3.40-4.30 (2H, br), 4.37 (2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.32-4.53 (2H, m), 4.80-5.20 (3H, m),

6.63(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.35-7.50(3H, m), 7.83(1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0792] 合成实施例 16

[0793] 异丙基 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0794]



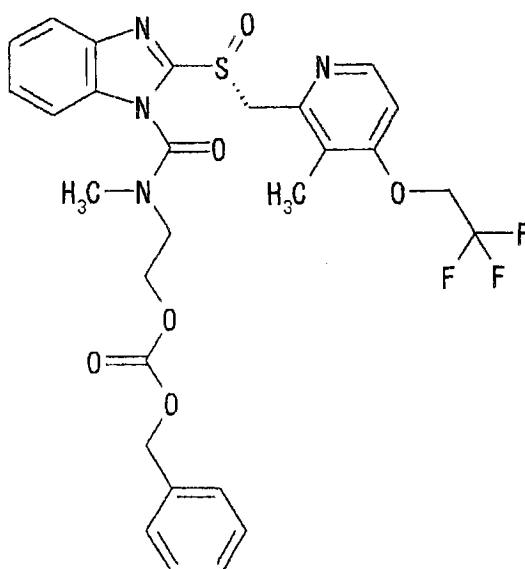
[0795] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例15中得到的异丙基2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(1.18g)。加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(80mL)和水(30mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(25mL)中。加入2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.73g)、三乙胺(1.31mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.057g),混合物在60℃下搅拌5小时。减压浓缩后,向残余物中加入乙酸乙酯(100mL)和水(50mL),混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出,用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1洗脱),再硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1、然后2:1)。用二异丙醚-己烷结晶,二异丙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物(1.20g)。

[0796] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.31(6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.23(3H, s), 3.08(3H, bs), 3.50-3.90(2H, bm), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.36-4.58(2H, bm), 4.79-5.15(3H, m), 6.64(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.35-7.48(3H, m), 7.83(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0797] 合成实施例 17

[0798] 苄基 2-[甲基[[*(R)*-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0799]



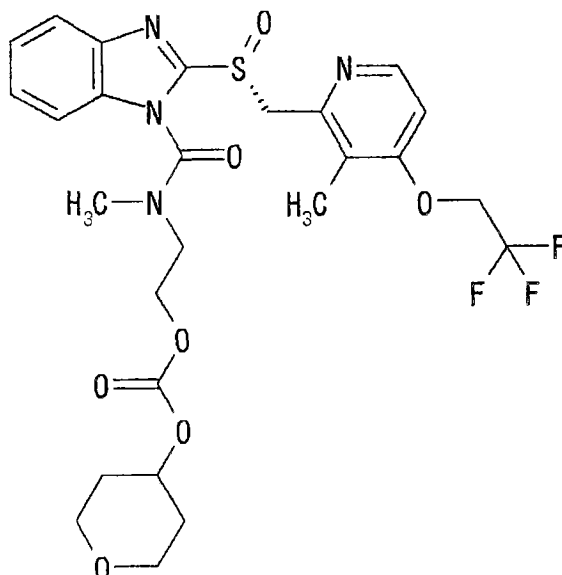
[0800] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.50g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.40mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌1小时后,加入在参考实施例16中得到的苄基2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(1.08g)。逐滴加入三乙胺(0.70mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.11g)、三乙胺(0.84mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.037g),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过快速硅胶柱色谱纯化(用丙酮:己烷=1:3、然后3:2洗脱)。用丙酮-二乙醚结晶,丙酮-二乙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物(1.17g)。

[0801] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.22(3H, s), 3.05(3H, bs), 3.50-4.20(2H, br), 4.37(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.46(2H, m), 4.80-5.10(2H, br), 5.17(2H, s), 6.62(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.26-7.48(8H, m), 7.77-7.88(1H, m), 8.33(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0802] 合成实施例 18

[0803] 2-[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基四氢吡喃-4-基碳酸酯

[0804]



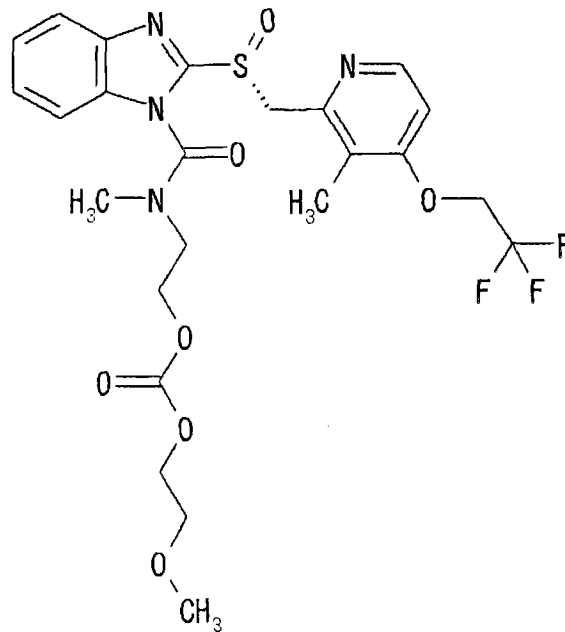
[0805] 在冰水冷却下,向双(三氟甲基)碳酸酯(0.48g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.39mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌20分钟后,加入在参考实施例17中得到的2-(甲基氨基)乙基四氢吡喃-4-基碳酸酯盐酸盐(0.96g)。逐滴加入三乙胺(0.67mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用0.2N盐酸(20mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.26g)、三乙胺(0.71mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.042g),混合物在60℃下搅拌6小时,在室温下搅拌8小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=3:7,然后乙酸乙酯洗脱)。用二乙醚结晶,丙酮-二异丙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物(1.45g)。

[0806] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.64-1.81(2H, m), 1.92-2.03(2H, m), 2.23(3H, s), 3.09(3H, bs), 3.40-4.30(2H, br), 3.45-3.57(2H, m), 3.87-3.97(2H, m), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.45(2H, m), 4.77-5.15(3H, m), 6.64(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.35-7.50(3H, m), 7.83(1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0807] 合成实施例19

[0808] 2-甲氧基乙基 2-[甲基[[R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0809]



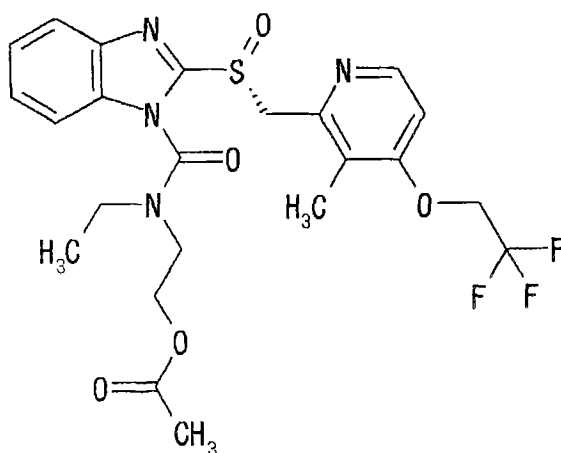
[0810] 在冰水冷却下,向双(三氟甲基)碳酸酯(0.59g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌10分钟后,加入在参考实施例18中得到的2-甲氧基乙基2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(1.07g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用0.2N盐酸(20mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.85g)、三乙胺(1.05mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.061g),混合物在60℃下搅拌6小时,在室温下搅拌8小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=3:7,然后乙酸乙酯洗脱)。用乙酸乙酯-二乙醚结晶,乙酸乙酯-二异丙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物(1.39g)。

[0811] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.23(3H, s), 3.09(3H, bs), 3.37(3H, s), 3.50-4.20(2H, br), 3.59-3.65(2H, m), 4.28-4.33(2H, m), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.46(2H, m), 4.80-5.15(2H, br), 6.64(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.35-7.47(3H, m), 7.83(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0812] 合成实施例20

[0813] 2-[乙基[[[R]-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯

[0814]



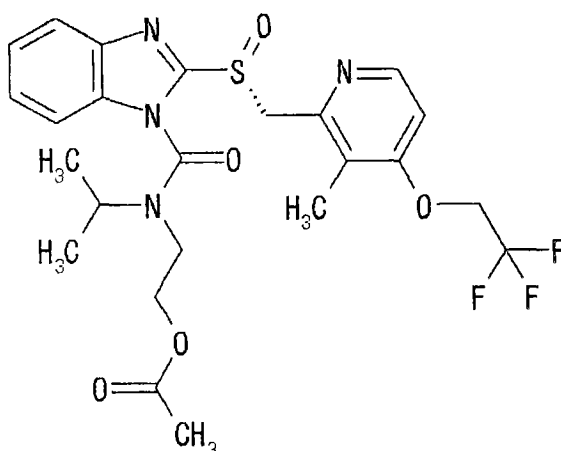
[0815] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.59g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌10分钟后,加入在参考实施例20中得到的2-(乙氨基)乙基乙酸酯盐酸盐(0.67g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.11g)、三乙胺(0.84mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.037g),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=3:7、然后乙酸乙酯洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(1.58g)。

[0816] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.25(3H, m), 2.08(3H, s), 2.23(3H, s), 3.30-4.10(4H, br), 4.23-4.45(2H, m), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.75-5.20(2H, br), 6.64(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.35-7.46(3H, m), 7.84(1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.36(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0817] 合成实施例21

[0818] 2-[异丙基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯

[0819]



[0820] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.543g)的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴加入吡啶(0.445mL)的四氢呋喃溶液(5mL),混合物在0℃下搅拌30分钟。加入在

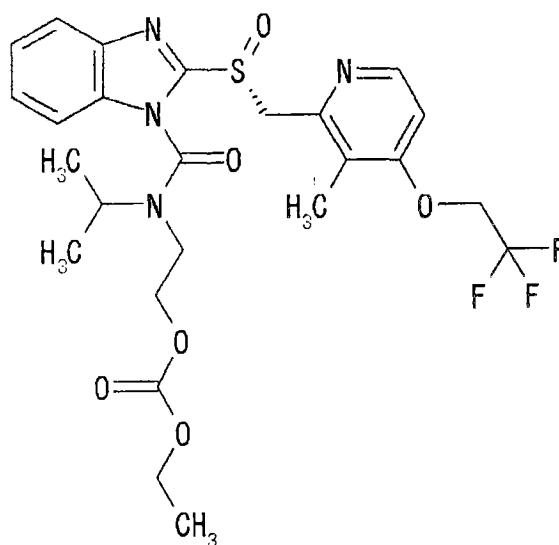
参考实施例 22 中得到的 2-(异丙基氨基)乙基乙酸酯盐酸盐 (1.0g)。逐滴加入三乙胺 (0.805mL) 的四氢呋喃溶液 (5mL), 混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物减压浓缩, 向残余物中加入水 (30mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压干燥。将所得到的油状物溶解于四氢呋喃 (5mL) 中, 然后加入至 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.73g)、三乙胺 (1.53mol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.134g) 的四氢呋喃溶液 (20mL) 中。混合物在 40℃ 下搅拌 12 小时。反应混合物减压浓缩, 向残余物中加入水 (30mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压干燥。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 2 : 1、然后乙酸乙酯洗脱) 得到为浅黄色无定形固体的标题化合物 (1.50g)。

[0821] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.20-1.40 (6H, m), 2.05 (3Hx0.4, s), 2.11 (3Hx0.6, s), 2.18 (3Hx0.6, s), 2.27 (3Hx0.4, s), 3.40-3.60 (1H, m), 3.70-4.60 (6H, m), 4.70-5.25 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 7.30-7.50 (3H, m), 7.75-7.90 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$)。

[0822] 合成实施例 22

[0823] 乙基 2-[异丙基 [[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0824]



[0825] 在冰水冷却下, 向双(三氯甲基)碳酸酯 (0.467g) 的四氢呋喃溶液 (10mL) 中逐滴加入吡啶 (0.381mL) 的四氢呋喃溶液 (5mL), 混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入在参考实施例 23 中得到的乙基 2-(异丙基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐 (1.0g)。逐滴加入三乙胺 (0.69mL) 的四氢呋喃溶液 (5mL), 混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟, 在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物减压浓缩, 向残余物中加入水 (30mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将所得到的油状物溶解于四氢呋喃 (5mL) 中, 然后加入至 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.48g)、三乙胺 (1.32mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.115g) 的四氢呋喃溶液 (20mL) 中, 混合物在 40℃ 下搅拌 12 小时。反应混合物减压浓缩, 向残余物中加入水 (30mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (30mL) 洗涤,

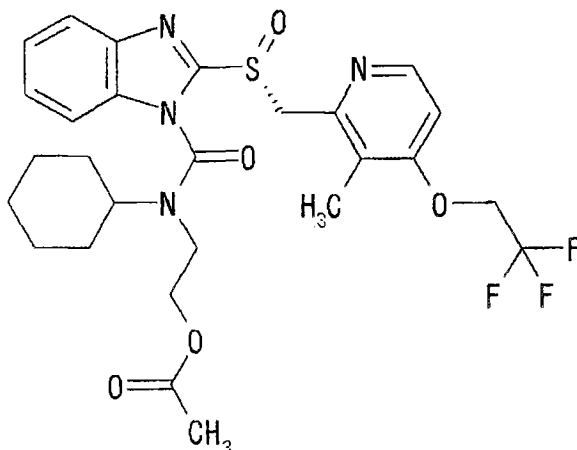
无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=2:1、然后乙酸乙酯洗脱)得到为浅黄色无定形固体的标题化合物(1.20g)。

[0826] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.20-1.40 (9H, m), 2.17 (3Hx0.6, s), 2.27 (3Hx0.4, s), 3.40-3.70 (1H, m), 3.75-4.65 (8H, m), 4.70-5.30 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 7.35-7.55 (3H, m), 7.75-7.90 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$)。

[0827] 合成实施例 23

[0828] 2-[环己基[[(R) -2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯

[0829]



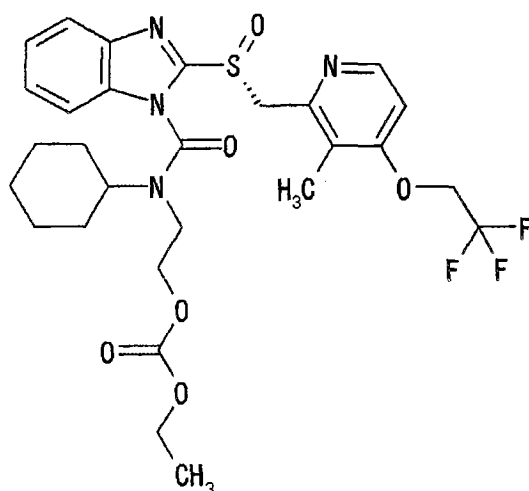
[0830] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.593g)的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴加入吡啶(0.485mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例25中得到的2-(环己基氨基)乙基乙酸酯盐酸盐(1.33g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL),混合物在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(50mL),混合物用水(50mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中,加入 (R) -2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.61g)、三乙胺(1.21mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.053g)。混合物在 60°C 下搅拌24小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(50mL),混合物用水(20mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过快速硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:4、然后乙酸乙酯洗脱)得到为浅黄色无定形固体的标题化合物(2.12g)。

[0831] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.00-2.42 (16H, m), 3.30-3.70 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.27-4.42 (2H, m), 4.40 (2H, q, $J = 8.2\text{Hz}$), 4.78 (1Hx0.5, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 4.97 (2Hx0.5, s), 5.20 (1Hx0.5, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 7.36-7.46 (3H, m), 7.81-7.91 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$)。

[0832] 合成实施例 24

[0833] 2-[环己基[[(R) -2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0834]



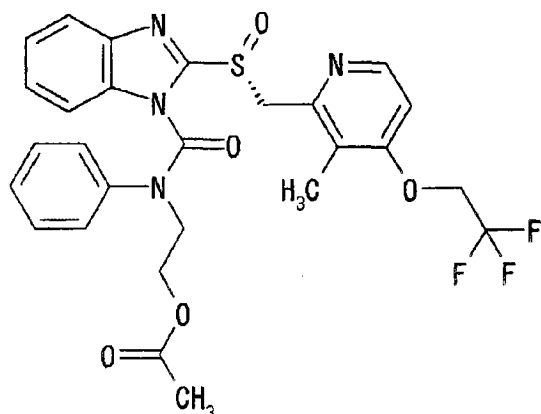
[0835] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.238g)的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴加入吡啶(0.20mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例26中得到的乙基2-(环己基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(0.605g)。逐滴加入三乙胺(0.335mL),混合物在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(50mL),混合物用水(50mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(10mL)中,加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(0.60g)、三乙胺(0.45mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.02g)。混合物在60℃下搅拌24小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(50mL),混合物用水(20mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过快速硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:4,然后乙酸乙酯洗脱)得到为浅黄色无定形固体的标题化合物(0.92g)。

[0836] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.02-2.27(16H, m), 3.40-4.60(9H, m), 4.78(1Hx0.5, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 4.97(2Hx0.5, s), 5.44(1Hx0.5, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.32-7.54(3H, m), 7.80-7.91(1H, m), 8.38(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0837] 合成实施例25

[0838] 2-[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](苯基)氨基]乙基乙酸酯

[0839]



[0840] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(13.4g)的四氢呋喃溶液(350mL)中逐滴加入吡啶(10.38mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例27中得到的2-苯

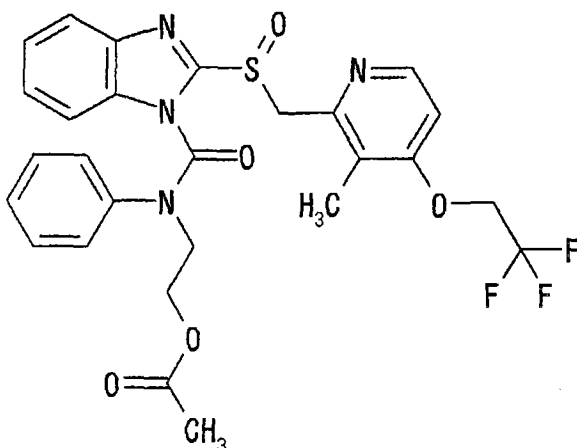
胺乙基乙酸酯盐酸盐 (25.9g)。逐滴加入三乙胺 (18.4mL), 混合物在室温下搅拌 2 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入乙酸乙酯 (500mL) 和水 (500mL), 混合物搅拌。分离乙酸乙酯层并取出, 用饱和盐水 (500mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得到 2-[(氯羰基)(苯基)氨基]乙基乙酸酯。将其溶解于四氢呋喃 (300mL) 中, 加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (41.2g)、三乙胺 (15.6mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (1.363g), 混合物在 60°C 下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (800mL), 混合物用水 (800mL) 和饱和盐水 (800mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 3 : 7、然后 1 : 1 洗脱)。用二乙醚结晶得到为白色固体的标题化合物 (54.1g)。

[0841] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.00 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.15-4.48 (6H, m), 4.83 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.03-7.45 (8H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$)。

[0842] 合成实施例 26

[0843] 2-[[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](苯基)氨基]乙基乙酸酯

[0844]



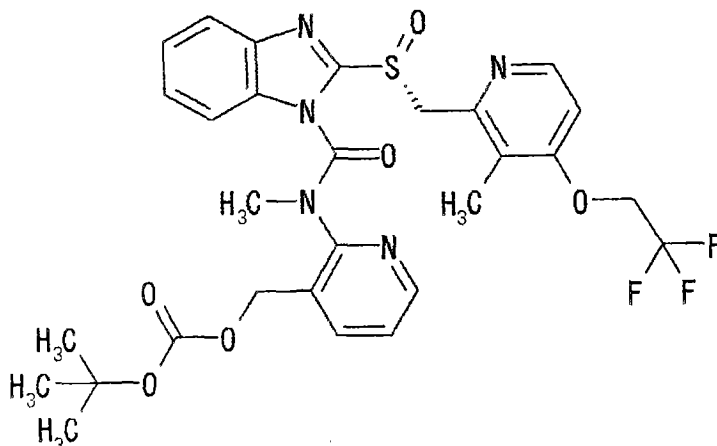
[0845] 向按照与合成实施例 25 相同的方法制备得到的 2-[(氯羰基)(苯基)氨基]乙基乙酸酯 (0.58g) 的四氢呋喃溶液 (10mL) 中加入 2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (0.739g)、三乙胺 (0.558mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.024g), 混合物在 60°C 下搅拌 15 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (30mL), 混合物用水 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物通过快速硅胶柱色谱纯化 (用丙酮: 己烷 = 1 : 4、然后 3 : 2 洗脱)。用二乙醚结晶得到为白色固体的标题化合物 (0.779g)。

[0846] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.99 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.20-4.48 (6H, m), 4.83 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J = 13.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 7.03-7.45 (8H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$)。

[0847] 合成实施例 27

[0848] 叔丁基 [2-[甲基 [(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]-3-吡啶基]甲基碳酸酯

[0849]



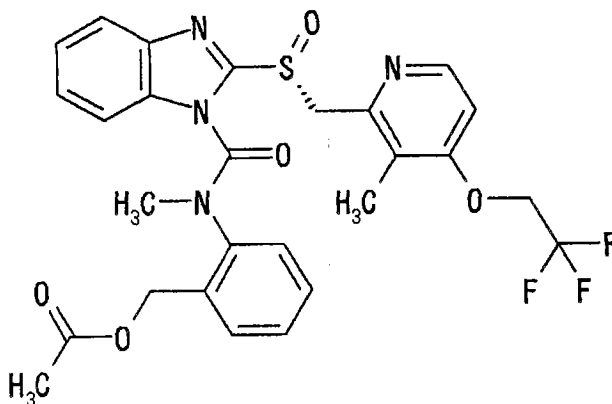
[0850] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.30g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.24mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例28中得到的叔丁基[2-(甲基氨基)-3-吡啶基]甲基碳酸酯(0.71g),混合物在室温下搅拌2小时。过滤除去析出的固体,滤液减压浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中,加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(0.92g)、三乙胺(0.70mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.031g),混合物在60℃下搅拌1小时。向反应混合物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过快速硅胶柱色谱纯化(用丙酮:己烷=1:2洗脱),再碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯洗脱)得到为浅黄色无定形固体的标题化合物(0.38g)。

[0851] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.46(9H, s), 2.25(3H, s), 3.54(3H, s), 4.37(2H, q, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.95(2H, s), 5.15(1H, d, $J = 14.0\text{Hz}$), 5.27(1H, d, $J = 14.0\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.26-7.45(3H, m), 7.69-7.87(3H, m), 8.33(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.44-8.46(1H, m)。

[0852] 合成实施例28

[0853] 2-[甲基[[[R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]苄基乙酸酯

[0854]



[0855] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(1.46g)的四氢呋喃溶液(30mL)中加入吡啶(1.16mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例29中得到的2-(甲基氨基)苄基乙酸酯(2.57g)。混合物在室温下搅拌3小时,过滤除去析出的固体,滤液减压

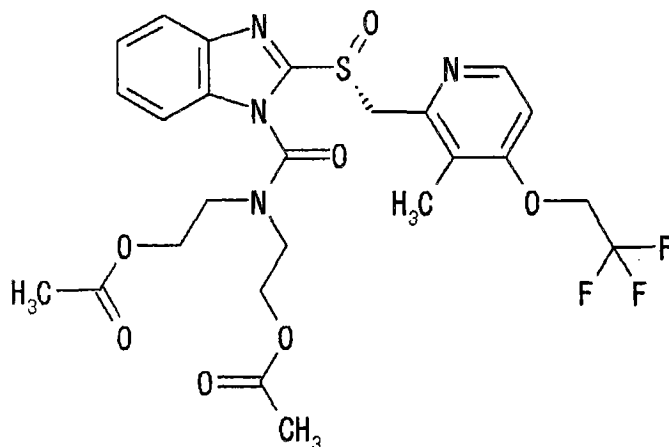
浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃 (40mL) 中, 加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (4.41g)、三乙胺 (3.33mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.15g), 混合物在 60°C 下搅拌 18 小时。向反应混合物中加入水 (100mL), 混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物通过快速硅胶柱色谱纯化 (用丙酮: 己烷 = 1 : 4, 然后 1 : 2)。用乙酸乙酯-二乙醚-己烷结晶得到为白色固体的标题化合物 (2.76g)。

[0856] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.10 (3H, s), 2.00-2.30 (3H, br), 3.20-3.50 (3H, br), 4.38 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 4.70-5.20 (2H, m), 5.20-5.50 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.10-7.82 (8H, m), 8.38 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$)。

[0857] 合成实施例 29

[0858] 2-[[2-(乙酰氧基)乙基][[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯

[0859]



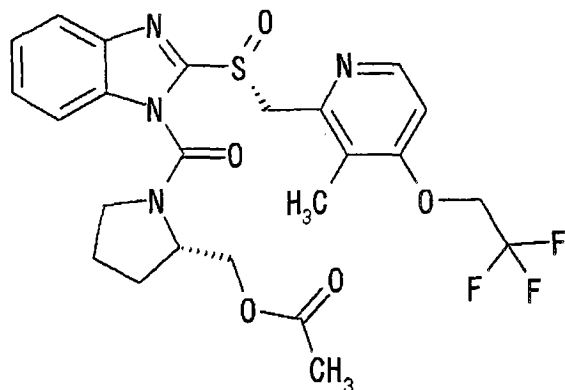
[0860] 在冰水冷却下, 向双(三氯甲基)碳酸酯 (0.50g) 的四氢呋喃溶液 (30mL) 中逐滴加入吡啶 (0.40mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)。在冰水冷却下搅拌 10 分钟后, 加入在参考实施例 30 中得到的 2-[[2-(乙酰氧基乙基)氨基]乙酸乙酯盐酸盐 (1.13g)。逐滴加入三乙胺 (0.70mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL), 混合物在室温下搅拌 2 小时。过滤除去析出的固体, 滤液减压浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯 (20mL), 过滤除去析出的固体, 滤液减压浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃 (30mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.48g)、三乙胺 (1.12mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (催化用量), 混合物在 60°C 下搅拌过夜。减压浓缩后, 向残余物中加入水 (50mL)。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1, 然后乙酸乙酯洗脱), 再碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1, 然后乙酸乙酯洗脱)。将所得产物溶解于乙酸乙酯 (20mL) 中, 加入活性碳, 混合物搅拌过夜。过滤除去活性碳, 滤液减压浓缩得到为黄色无定形固体的标题化合物 (1.60g)。

[0861] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.40-4.45 (8H, m), 4.39 (2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.88 (1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.38-7.50 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0862] 合成实施例 30

[0863] [(2S)-1-[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]-2-吡咯烷基]甲基]乙酸酯

[0864]



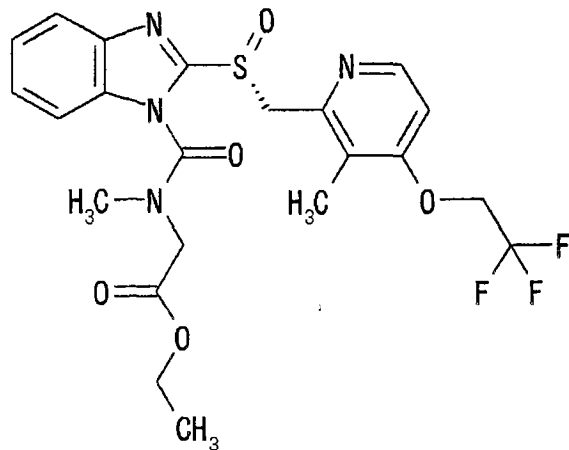
[0865] 在冰水冷却下,向双(三氟甲基)碳酸酯(0.50g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.40mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌1小时,加入在参考实施例31中得到的(S)-2-吡咯烷基甲基乙酸酯盐酸盐(0.90g)。逐滴加入三乙胺(0.70mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.11g)、三乙胺(0.84mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.037g),混合物在60℃下搅拌1天,在室温下搅拌2天。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1、然后乙酸乙酯洗脱),再硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=3:1、然后乙酸乙酯、再丙酮:乙酸乙酯=1:4、再2:3洗脱)得到为浅黄色无定形固体的标题化合物(0.80g)。

[0866] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.80-2.30(4H, m), 2.09(3H, s), 2.30(3H, s), 3.39(1H, m), 3.50-3.62(1H, m), 4.20-4.45(4H, m), 4.58(1H, m), 4.89(1H, d, $J = 13.5\text{Hz}$), 4.96(1H, d, $J = 13.5\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.36-7.48(3H, m), 7.89(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.38(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$)。

[0867] 合成实施例31

[0868] 乙基[甲基[[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙酸酯

[0869]



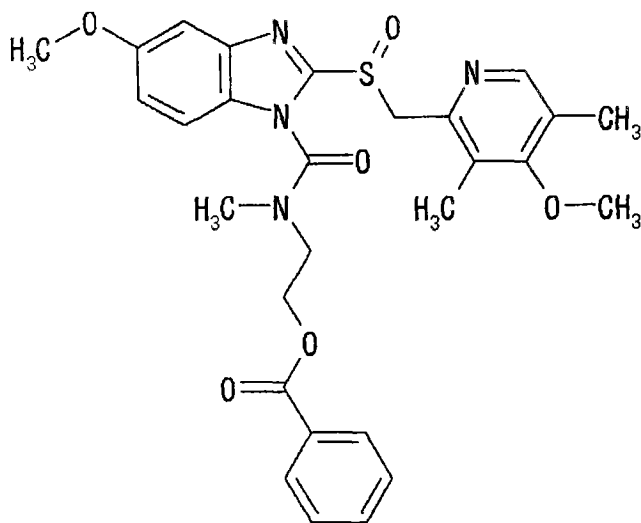
[0870] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.50g)的四氢呋喃溶液(30mL)中逐滴加入吡啶(0.40mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟,加入肌氨酸乙酯盐酸盐(0.77g)。逐滴加入三乙胺(0.70mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌1小时。过滤除去析出的固体,滤液减压浓缩。向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(33mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠(1.37g)和4-二甲基氨基吡啶(催化用量),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1,然后乙酸乙酯洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(0.40g)。

[0871] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.33 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.70-4.30 (2H, br), 4.28 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.82-5.10 (2H, br), 6.63 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.34-7.52 (2H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$)。

[0872] 合成实施例 32

[0873] 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基苯甲酸酯

[0874]



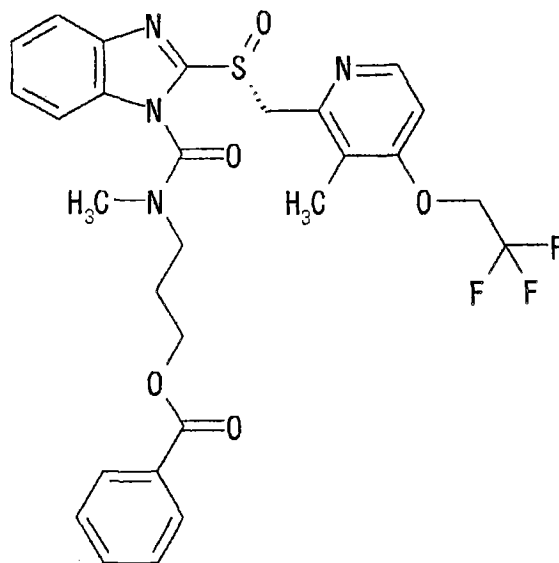
[0875] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.344g)的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴加入吡啶(0.281mL)的四氢呋喃溶液(5mL),混合物在0℃下搅拌30分钟。加入在参考实施例5中得到的2-(甲基氨基)乙基苯甲酸酯盐酸盐(0.750g)。加入三乙胺(0.485mL)的四氢呋喃溶液(5mL),混合物在0℃下搅拌1小时,在室温下搅拌30分钟。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将所得到的油状物溶解于四氢呋喃(5mL)中,然后加入至5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.0g)、三乙胺(0.808mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.071g)的四氢呋喃溶液(10mL)中,混合物在40℃下搅拌18小时。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入水(30mL)。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1、然后乙酸乙酯洗脱)得到为浅黄色无定形固体的标题化合物和2-[[[6-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基苯甲酸酯的1:1混合物(1.50g)。

[0876] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.05-2.35(6H, m), 3.00-3.30(3H, br), 3.60-4.40(8H, m), 4.60-5.10(4H, m), 6.80-7.00(2H, m), 7.20-7.70(4H, m), 7.95-8.25(3H, m)。

[0877] 合成实施例 33

[0878] 3-[甲基[[[R]-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丙基苯甲酸酯

[0879]



[0880] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.485mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌1小时,加入在参考实施例32中得到的3-(甲基氨基)丙基苯甲酸酯盐酸盐(1.38g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(40mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(25mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.63g)、三乙胺(1.23mL)和4-二甲基

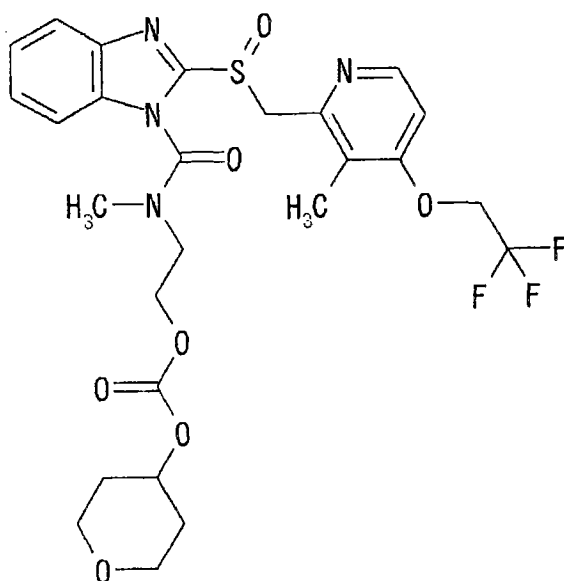
氨基吡啶 (0.054g), 混合物在 60℃ 下搅拌 4 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入水 (40mL), 混合物用乙酸乙酯 (80mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 2、然后 1 : 1 洗脱) 得到为黄色无定形固体的标题化合物 (1.26g)。

[0881] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.21 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, bm), 3.06 (3H, bs), 3.60-3.75 (2H, bm), 4.36 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.30-4.50 (2H, bm), 4.80-5.15 (2H, bm), 6.62 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.26-7.44 (5H, m), 7.54 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.93-8.03 (2H, bm), 8.35 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0882] 合成实施例 34

[0883] 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基四氢吡喃-4-基碳酸酯

[0884]



[0885] 在冰水冷却下, 向双(三氯甲基)碳酸酯 (0.582g) 的四氢呋喃溶液中逐滴加入吡啶 (0.485mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)。在冰水冷却下搅拌 20 分钟后, 加入在参考实施例 17 中得到的 2-(甲基氨基)乙基四氢吡喃-4-基碳酸酯盐酸盐 (1.43g)。逐滴加入三乙胺 (0.84mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL), 混合物在室温下搅拌 3 小时, 减压浓缩后, 向残余物中加入水 (30mL), 混合物用乙酸乙酯 (80mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。加入 2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.63g)、三乙胺 (1.23mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.027g), 混合物在 60℃ 下搅拌 17.5 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入水 (50mL), 混合物用乙酸乙酯 (120mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 2、然后 1 : 1 洗脱), 再硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1、然后 2 : 1 洗脱)。用二乙醚结晶得到为无色固体的标题化合物 (1.23g)。

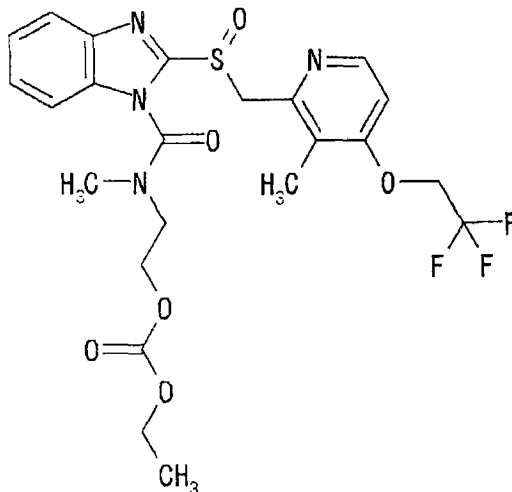
[0886] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.64-1.81 (2H, m), 1.92-2.03 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.40-4.30 (2H, br), 3.46-3.59 (2H, m), 3.87-3.99 (2H, m), 4.39 (2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.45 (2H, m), 4.77-5.15 (3H, m), 6.65 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.35-7.50 (3H, m), 7.85 (1H, m),

8.36(1H, d, J = 5.4Hz)。

[0887] 合成实施例 35

[0888] 乙基 2-[甲基 [[2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1- 基] 羰基] 氨基] 乙基碳酸酯

[0889]



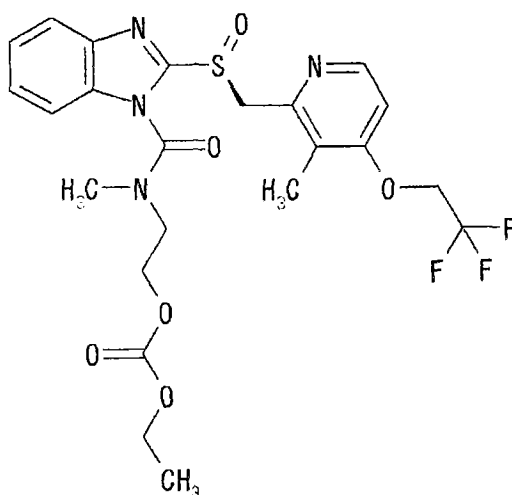
[0890] 在冰水冷却下,向双(三氟甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液中逐滴加入吡啶(0.485mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例14中得到的乙基2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(1.10g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.63g)、三乙胺(1.23mL)、4-二甲基氨基吡啶(0.054g),混合物在60℃下搅拌14小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(40mL),混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱),再硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1、然后2:1洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(1.27g)。

[0891] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.32(3H, t, J = 7.1Hz), 2.23(3H, s), 3.09(3H, bs), 3.50-4.76(4H, br), 4.21(2H, q, J = 7.1Hz), 4.38(2H, q, J = 7.9Hz), 4.84-5.14(2H, m), 6.64(1H, d, J = 5.6Hz), 7.36-7.46(3H, m), 7.83(1H, d, J = 7.2Hz), 8.34(1H, d, J = 5.6Hz)。

[0892] 合成实施例 36

[0893] 乙基 2-[甲基 [[(S)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1- 基] 羰基] 氨基] 乙基碳酸酯

[0894]



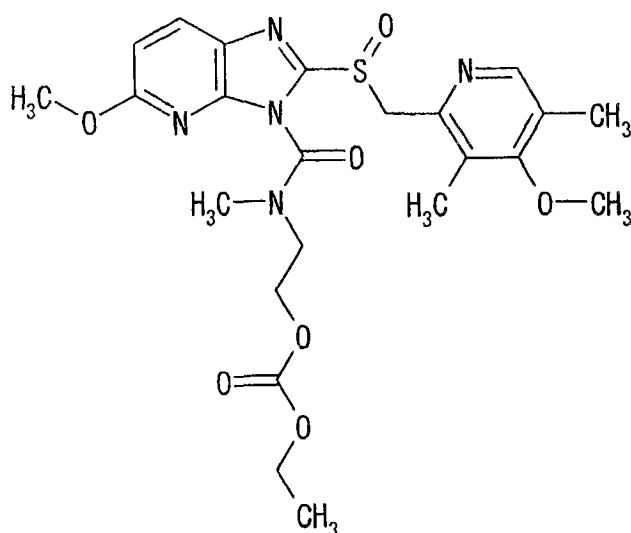
[0895] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.485mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌1小时,加入在参考实施例14中得到的乙基2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(1.10g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(S)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.15g)、三乙胺(0.87mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.035g),混合物在60℃下搅拌12小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)。用二乙醚结晶得到为无色固体的标题化合物(0.40g)。

[0896] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.32 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.50-4.56 (4H, br), 4.22 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.84-5.14 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.34-7.50 (3H, m), 7.85 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0897] 合成实施例 37

[0898] 乙基2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯

[0899]



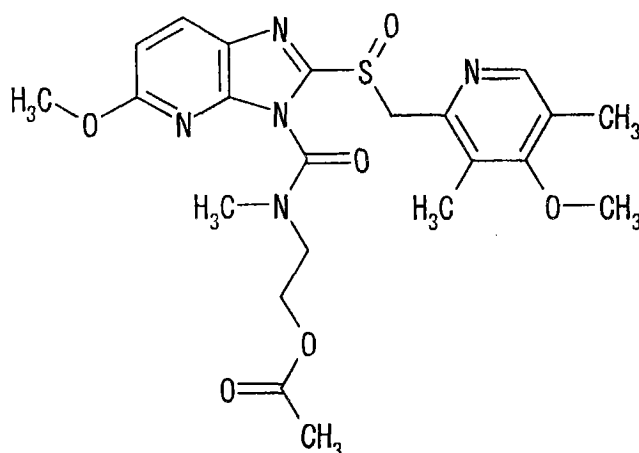
[0900] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.485mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例14中得到的乙基2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(1.10g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2.5小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入按照JP-A-63-146882描述的方法合成得到的5-甲氧基-2-[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.44g)、三乙胺(1.16mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.049g),混合物在60℃下搅拌6小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)。用二乙醚结晶得到为无色固体的标题化合物(0.721g)。

[0901] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.25-1.34(3H, m), 2.23(6H, s), 3.15, 3.32(全部3H, s), 3.72(3H, s), 3.90-4.53(9H, m), 4.86(1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 4.95(1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 6.79(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.95(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.22(1H, s)。

[0902] 合成实施例38

[0903] 2-[[[5-甲氧基-2-[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基乙酸酯

[0904]



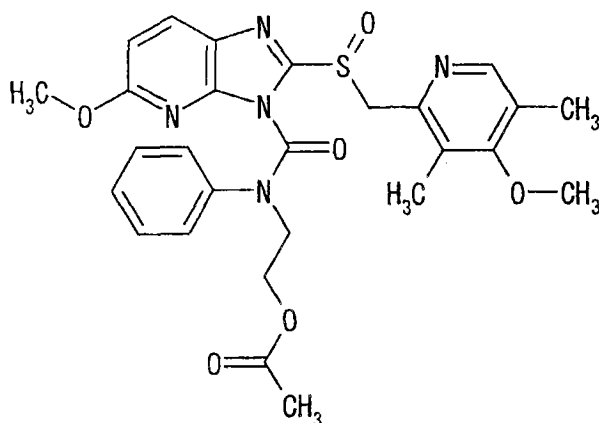
[0905] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.485mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例2中得到的2-(甲基氨基)乙酸乙酯盐酸盐(0.922g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(10mL)中。加入按照JP-A-63-146882描述的方法合成得到的5-甲氧基-2-[[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.85g)、三乙胺(0.70mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.025g),混合物在60℃下搅拌5分钟。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(90mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)。用二乙醚结晶得到为无色固体的标题化合物(0.173g)。

[0906] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.04, 2.09(全部3H, s), 2.24(6H, s), 3.13, 3.30(全部3H, s), 3.45-3.97(2H, m), 3.72(3H, s), 3.97(3H, s), 4.15-4.50(2H, m), 4.85(1H, d, $J = 13.1\text{Hz}$), 4.96(1H, d, $J = 13.1\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.22(1H, s)。

[0907] 合成实施例39

[0908] 2-[[[5-甲氧基-2-[[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](苯基)氨基]乙基]乙酸酯

[0909]



[0910] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.291g)的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴加入吡啶(0.243mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实

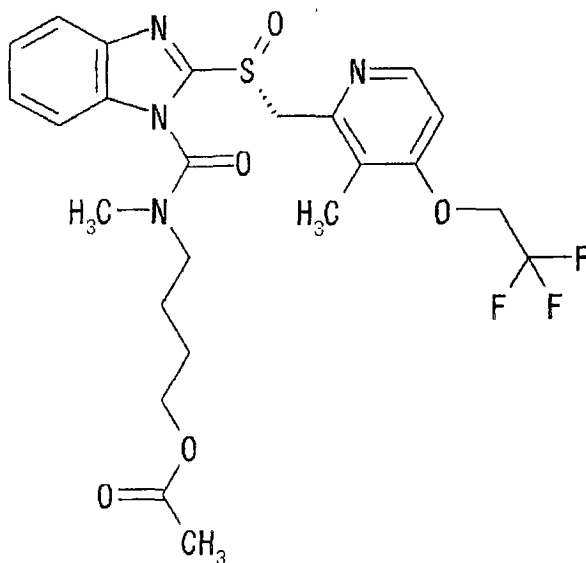
施例 27 中得到的 2- 苯胺乙基乙酸酯盐酸盐 (0.647g)。逐滴加入三乙胺 (0.419mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)，混合物在室温下搅拌 3 小时。减压浓缩后，向残余物中加入水 (20mL)，混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (15mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥。减压浓缩后，将残余物溶解于四氢呋喃 (10mL) 中。加入按照 JP-A-63-146882 描述的方法合成得到的 5- 甲氧基 -2-[[(4- 甲氧基 -3,5- 二甲基 -2- 吡啶基) 甲基] 亚磺酰基]-1H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 (0.867g)、三乙胺 (0.697mL) 和 4- 二甲基氨基吡啶 (0.020g)，混合物在 60℃ 下搅拌 10 小时。减压浓缩后，向残余物中加入水 (20mL)，混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (15mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥。减压浓缩后，残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯：己烷 = 1 : 1 洗脱)。用二乙醚结晶得到为无色固体的标题化合物 (0.311g)。

[0911] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.96 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.12-4.52 (4H, m), 4.78-5.22 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.02-7.18 (3H, m), 7.32-7.48 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.26 (1H, s)。

[0912] 合成实施例 40

[0913] 4- [甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑 -1- 基] 羰基] 氨基] 丁基乙酸酯

[0914]



[0915] 在冰水冷却下，向双 (三氟甲基) 碳酸酯 (0.59g) 的四氢呋喃溶液 (20mL) 中逐滴加入吡啶 (0.49mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)。在冰水冷却下搅拌 30 分钟后，加入在参考实施例 37 中得到的 4-(甲基氨基) 丁基乙酸酯盐酸盐 (1.08g)。逐滴加入三乙胺 (0.84mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)，混合物在室温下搅拌 3 小时。减压浓缩后，向残余物中加入水 (50mL)，混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩，将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。加入 (R)-2-[[[3- 甲基 -4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑 (1.02g)、三乙胺 (0.77mL) 和 4- 二甲基氨基吡啶 (催化用量)，混合物在 60℃ 搅拌过夜。减压浓缩后，向残余物中加入水 (50mL)，混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥。减压浓缩后，残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯：己烷 = 1 : 2、然后 1 : 1 洗

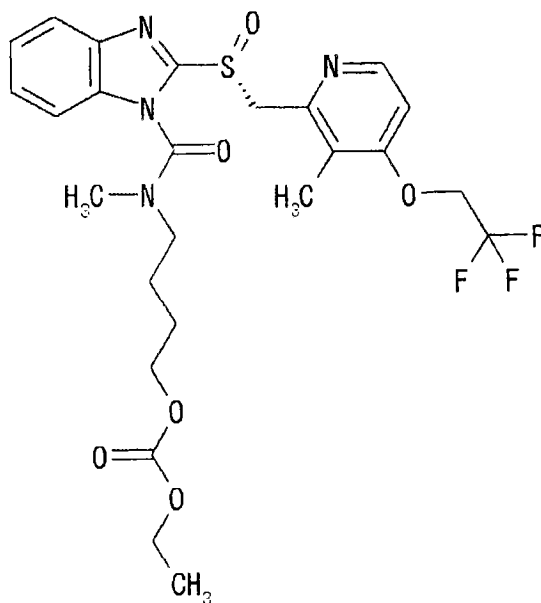
脱) 得到为黄色无定形固体的标题化合物 (0.93g)。

[0916] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.65-1.85(4H, m), 2.03(3H, s), 2.23(3H, s), 3.02(3H, bs), 3.45-3.63(2H, m), 4.03-4.13(2H, m), 4.37(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.85-5.13(2H, m), 6.64(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.36-7.46(3H, m), 7.84(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0917] 合成实施例 41

[0918] 乙基 4-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基-4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1- 基] 羰基] 氨基] 丁基碳酸酯

[0919]



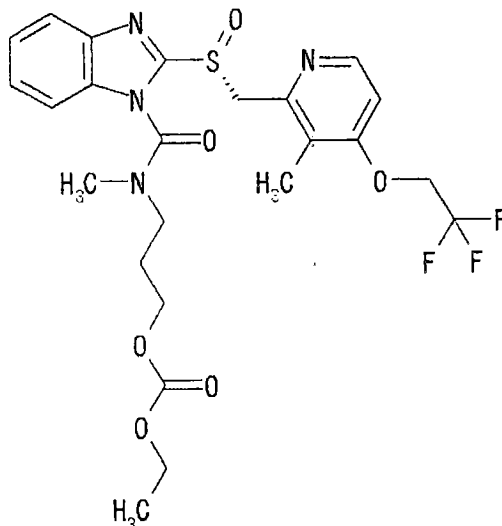
[0920] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.59g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例39中得到的乙基4-(甲基氨基)丁基碳酸酯盐酸盐(1.27g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.26g)、三乙胺(0.95mL)和4-二甲基氨基吡啶(催化用量),混合物在60°C下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2,然后1:1洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(1.08g)。

[0921] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.31(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.73-1.91(4H, m), 2.23(3H, s), 3.01(3H, bs), 3.50-3.62(2H, m), 4.15-4.22(4H, m), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.87-5.13(2H, m), 6.64(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.35-7.46(3H, m), 7.83(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$)。

[0922] 合成实施例 42

[0923] 乙基 3-[甲基 [[(R)-2-[[[3- 甲基-4-(2,2,2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑-1- 基] 羰基] 氨基] 丙基碳酸酯

[0924]



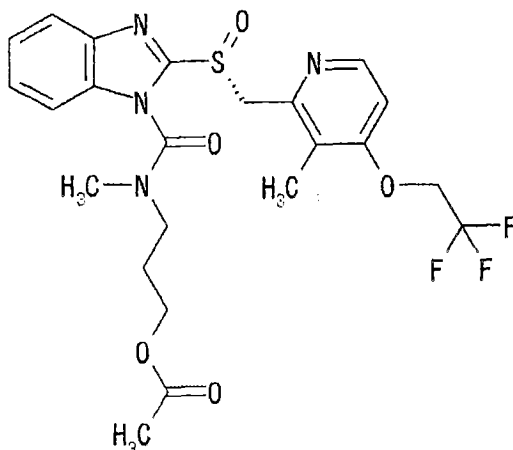
[0925] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.59g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例44中得到的乙基3-(甲基氨基)丙基碳酸酯盐酸盐(1.18g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.10g)、三乙胺(0.83mL)和4-二甲基氨基吡啶(催化用量),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(0.88g)。

[0926] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.29(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.10-2.20(2H, m), 2.22(3H, s), 3.02(3H, bs), 3.55-3.77(2H, m), 4.14-4.30(4H, m), 4.37(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.83-5.13(2H, m), 6.64(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.35-7.46(3H, m), 7.82(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0927] 合成实施例43

[0928] 3-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丙基乙酸酯

[0929]



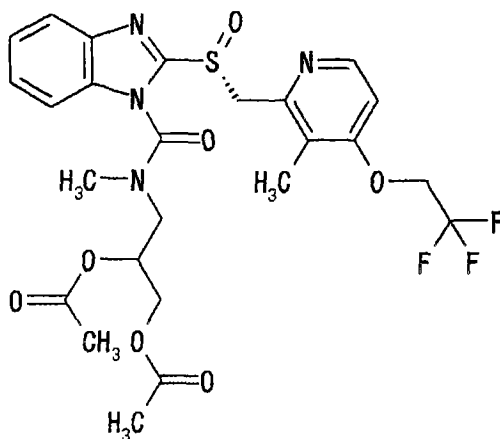
[0930] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(1.19g)的四氢呋喃溶液(40mL)中逐滴加入吡啶(0.95mL)的四氢呋喃溶液(2mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例42中得到的3-(甲基氨基)丙基乙酸酯盐酸盐(1.90g)。逐滴加入三乙胺(1.68mL)的四氢呋喃溶液(2mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(100mL),混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(100mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(40mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.99g)、三乙胺(1.50mL)和4-二甲基氨基吡啶(催化用量),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(100mL),混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(100mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(1.22g)。

[0931] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.97(3H, s), 2.05-2.15(2H, m), 2.22(3H, s), 3.03(3H, bs), 3.42-3.72(2H, m), 4.10-4.22(2H, m), 4.37(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.85-5.13(2H, m), 6.64(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.24-7.44(3H, m), 7.83(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0932] 合成实施例44

[0933] 3-[甲基[[[R]-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丙烷-1,2-二基二乙酸酯

[0934]



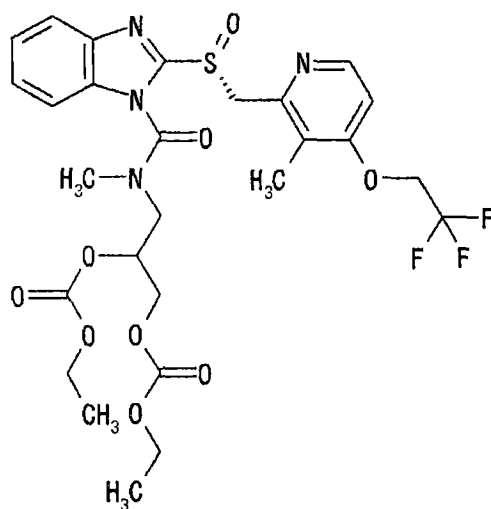
[0935] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.59g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例46中得到的3-(甲基氨基)丙烷-1,2-二基二乙酸酯盐酸盐(1.35g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.27g)、三乙胺(0.96mL)和4-二甲基氨基吡啶(催化用量),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(0.64g)。

[0936] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.05 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.07 (3H, bs), 3.42-3.95 (2H, m), 4.06-4.43 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.85-5.05 (2H, m), 5.42-5.50 (1H, m), 6.63-6.66 (1H, m), 7.38-7.51 (3H, m), 7.78-7.85 (1H, m), 8.33-8.36 (1H, m)。

[0937] 合成实施例 45

[0938] 二乙基 3-[甲基[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]丙烷-1,2-二基双碳酸酯

[0939]



[0940] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.59g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例47中得到的二乙基 3-(甲基氨基)丙烷-1,2-二基双碳酸酯盐酸盐(1.71g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.53g)、三乙胺(1.16mL)和4-二甲基氨基吡啶(催化用量),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)

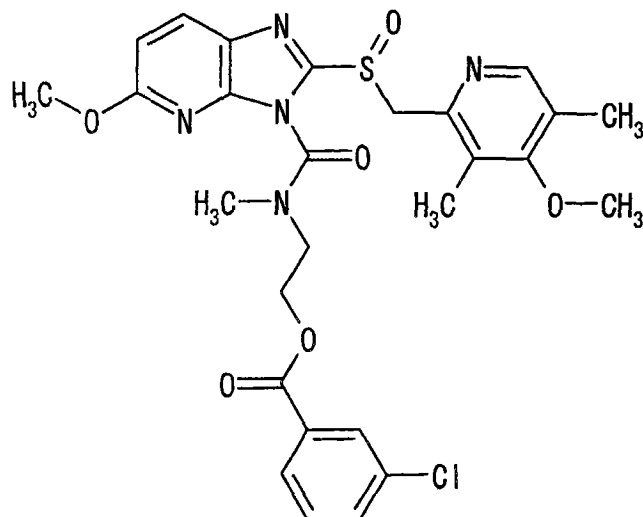
洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(1.42g)。

[0941] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.28-1.34(6H, m), 2.22(3H, s), 3.07(3H, bs), 3.42-4.60(10H, m), 4.85-5.08(2H, m), 5.30-5.42(1H, m), 6.62-6.64(1H, m), 7.37-7.42(3H, m), 7.80-7.83(1H, m), 8.32-8.35(1H, m)。

[0942] 合成实施例 46

[0943] 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基 3-氯苯甲酸酯

[0944]



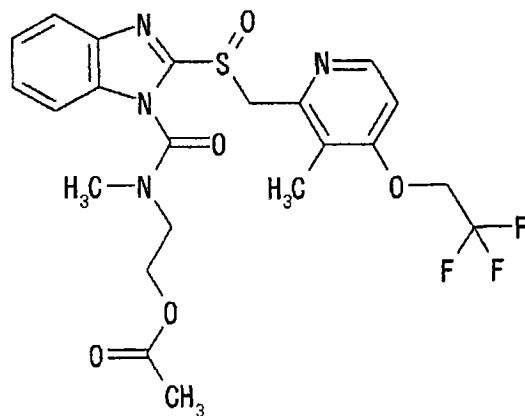
[0945] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.194g)的四氢呋喃溶液(7mL)中逐滴加入吡啶(0.162mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例7中得到的2-(甲基氨基)乙基 3-氯苯甲酸酯盐酸盐(0.50g),逐滴加入三乙胺(0.279mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2.5小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(15mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(15mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(10mL)中。加入按照JP-A-63-146882描述的方法合成得到的5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.445g)、三乙胺(0.357mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.012g),混合物在60°C搅拌14小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(70mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(20mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)得到为无色无定形固体的标题化合物(0.360g)。

[0946] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.21(3H, s), 2.23(3H, s), 3.32, 3.38(全部3H, s), 3.72(3H, s), 3.81(3H, s), 3.92-4.09(2H, m), 4.50-4.73(2H, m), 4.87(1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 4.94(1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.36(1H, m), 7.52(1H, m), 7.80-8.03(3H, m), 8.20(1H, s)。

[0947] 合成实施例 47

[0948] 2-[甲基[[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯

[0949]



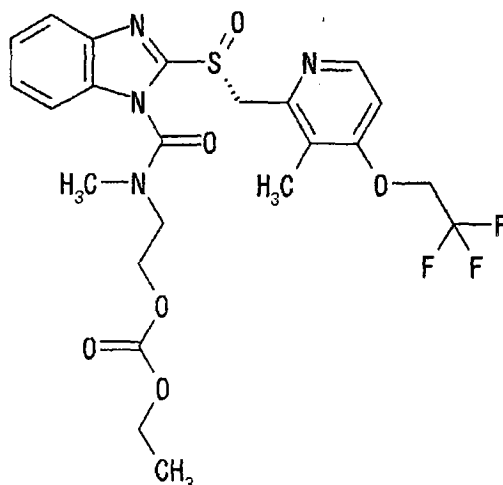
[0950] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.582g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.485mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌1小时后,加入在参考实施例2中得到的2-(甲基氨基)乙基乙酸酯盐酸盐(0.922g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2.5小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(40mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(25mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(15mL)中。加入2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟甲氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.10g)、三乙胺(0.84mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.036g),混合物在60℃下搅拌4.5小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(40mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1、然后2:1洗脱)得到为无色固体的标题化合物(1.18g)。

[0951] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.10(3H, s), 2.24(3H, s), 3.09(3H, bs), 3.60-4.00(2H, br), 4.25-4.50(2H, m), 4.38(2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.84-5.18(2H, m), 6.64(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.36-7.48(3H, m), 7.85(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0952] 合成实施例48

[0953] 乙基 2-[甲基[[*(R)*-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0954]

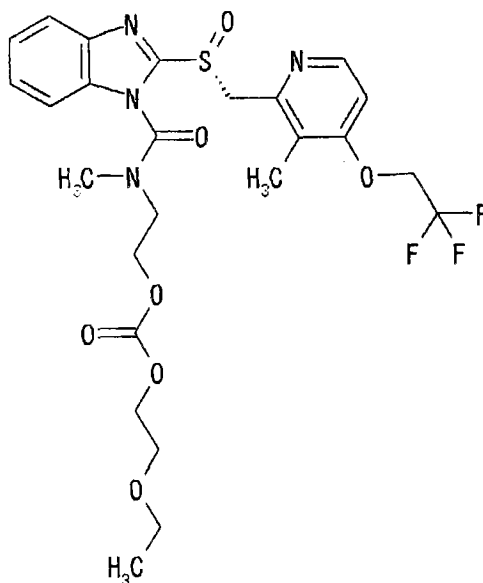


[0955] 将 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (130g)、三乙胺 (63.8mL)、4-二甲基氨基吡啶 (0.86g) 以及在参考实施例 34 中得到的乙基 2-[(羰基)(甲基)氨基]乙基碳酸酯 (84.8g) 的四氢呋喃 (813mL) 溶液在 45-50°C 下搅拌 18 小时。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入水 (300mL),混合物用乙酸乙酯 (700mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (300mL) 洗涤 3 次,加入无水硫酸镁 (130g) 和活性炭 (13g)。混合物在室温下搅拌 30 分钟并过滤。滤液减压浓缩,将残余物溶解于含有三乙胺 (0.49mL) 的二乙醚 (600mL) 中,混合物减压浓缩。继续重复上述步骤两次。将所得到的油状物溶解于含有三乙胺 (2.45mL) 的乙醇 (200mL) 中,然后在冰水冷却下逐滴加入水 (120mL)。通过过滤收集析出的结晶,用冰水冷却的乙醇-水 (体积比 1:1, 150mL) 洗涤三次,干燥得到为无色固体的标题化合物 (172.2g)。¹H-NMR(CDCl₃) 显示与在合成实施例 14 中得到的化合物相同的波谱图。

[0956] 合成实施例 49

[0957] 2-乙氧基乙基 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0958]



[0959] 在冰水冷却下,向双(三氟甲基)碳酸酯 (0.43g) 的四氢呋喃溶液 (20mL) 中逐滴加入吡啶 (0.35mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL)。在冰水冷却下搅拌 10 分钟后,加入在参考实施例 48 中得到的 2-乙氧基乙基 2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐 (0.82g)。逐滴加入三乙胺 (0.60mL) 的四氢呋喃溶液 (1mL),混合物在室温下搅拌 3 天。减压浓缩后,向残余物中加入水 (50mL),混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用 0.2N 盐酸 (20mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.11g)、三乙胺 (0.63mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.037g),混合物在 60°C 下搅拌 6 小时,在斯文现搅拌 11 小时。减压浓缩后,向残余物中加入水 (50mL),混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱

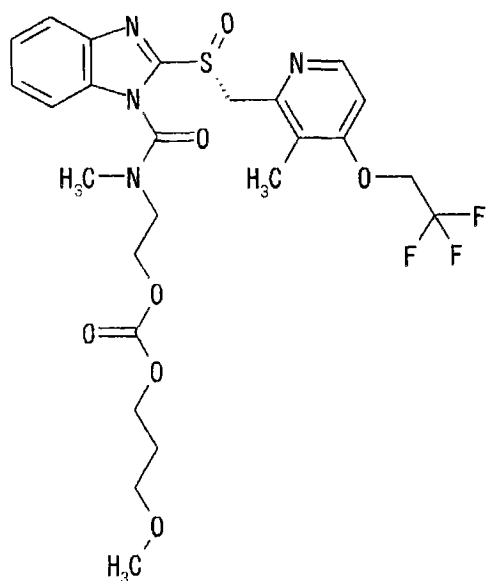
性硅胶柱色谱纯化（用乙酸乙酯：己烷=3：7、然后乙酸乙酯：己烷=7：3洗脱）得到为黄色无定形固体的标题化合物（1.39g）。

[0960] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.19 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.40-4.20 (2H, br), 3.53 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.63-3.69 (2H, m), 4.27-4.34 (2H, m), 4.39 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.47 (2H, m), 4.80-5.20 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.30-7.52 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0961] 合成实施例 50

[0962] 3-甲氧丙基 2-[甲基[[*(R)*-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1*H*-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0963]



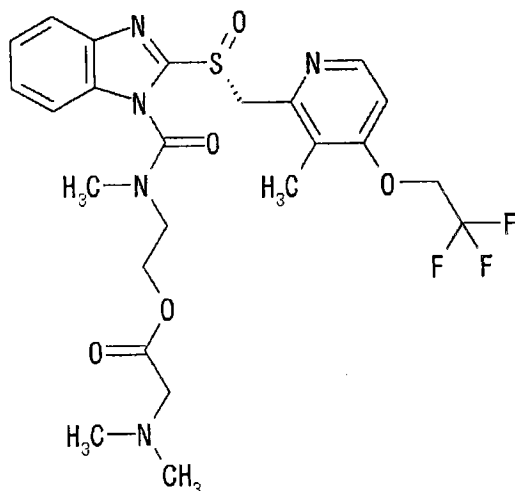
[0964] 在冰水冷却下，向双（三氯甲基）碳酸酯（0.53g）的四氢呋喃溶液（20mL）中逐滴加入吡啶（0.44mL）的四氢呋喃溶液（1mL）。在冰水冷却下搅拌 5 分钟后，加入在参考实施例 49 中得到的 3-甲氧基丙基 2-（甲基氨基）乙基碳酸酯盐酸盐（0.82g）。逐滴加入三乙胺（0.75mL）的四氢呋喃溶液（1mL），混合物在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩后，向残余物中加入水（50mL），混合物用乙酸乙酯（50mL）洗涤。乙酸乙酯层用 0.2N 盐酸（20mL）和饱和盐水（50mL）洗涤，无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩，将残余物溶解于四氢呋喃（20mL）中。加入（*R*）-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1*H*-苯并咪唑（1.11g）、三乙胺（0.63mL）和 4-二甲基氨基吡啶（0.037g），混合物在 60°C 下搅拌 6 小时，在室温下搅拌 6 小时。减压浓缩后，向残余物中加入水（50mL），混合物用乙酸乙酯（50mL）萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水（50mL）洗涤，无水硫酸镁干燥。减压浓缩后，残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化（用乙酸乙酯：己烷=3：7、然后乙酸乙酯：己烷=7：3洗脱）。用二乙醚结晶得到为无色固体的标题化合物（0.70g）。

[0965] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.94 (2H, 五重峰, $J = 6.2\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 3.09 (3H, bs), 3.31 (3H, s), 3.40-4.20 (2H, br), 3.44 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.25 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.44 (2H, m), 4.80-5.20 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.35-7.48 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0966] 合成实施例 51

[0967] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 N,N-二甲基甘氨酸酯

[0968]



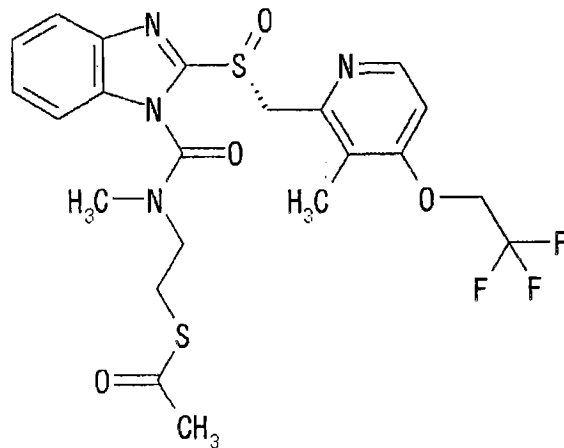
[0969] 将在参考实施例 50 中得到的 N,N-二甲基甘氨酸 2-(甲基氨基)乙酯二盐酸盐 (1.06g) 加入至四氢呋喃 (40mL) 中, 混合物搅拌片刻, 向其中加入双(三氯甲基)碳酸酯 (0.77g)。在冰水中冷却后, 逐滴加入三乙胺 (2.17mL) 的四氢呋喃溶液 (5mL), 混合物在室温下搅拌 3 小时。过滤除去析出的固体, 加入乙酸乙酯 (80mL)。混合物用冷水冷却的碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mLx2) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩, 将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.11g)、三乙胺 (0.63mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.037g), 混合物在 60°C 下搅拌 6 小时, 在室温下搅拌 3 天。加入 4-二甲基氨基吡啶 (0.037g), 混合物继续在 60°C 下搅拌 6 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入碳酸氢钠水溶液 (50mL), 混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1、然后乙酸乙酯、再甲醇: 乙酸乙酯 = 1 : 19 洗脱)。用二乙醚重结晶得到为无色固体的标题化合物 (0.41g)。

[0970] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.23 (3H, s), 2.35 (6H, s), 3.08 (3H, bs), 3.21 (2H, s), 3.50-4.20 (2H, br), 4.38 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.44 (2H, m), 4.80-5.18 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.36-7.48 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0971] 合成实施例 52

[0972] S-[2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基]硫代乙酸酯

[0973]



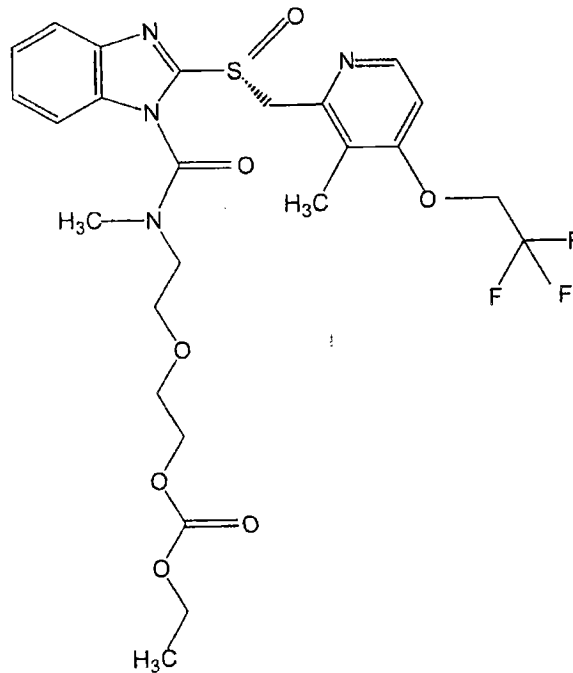
[0974] 将在参考实施例 51 中得到的 S-[2-(甲基氨基)乙基]硫代乙酸酯盐酸盐 (0.75g) 加入至四氢呋喃 (30mL) 中, 混合物搅拌片刻, 向其中加入双(三氯甲基)碳酸酯 (0.66g)。冷水冷却后, 逐滴加入三乙胺 (1.85mL) 的四氢呋喃溶液 (10mL), 混合物在冰水冷却下搅拌 30 分钟。过滤除去析出的固体, 向滤液中加入乙酸乙酯 (50mL)。混合物用冰水冷却的 0.2N 盐酸 (20mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩, 将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (0.96g)、三乙胺 (0.54mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.032g), 混合物在 60℃ 下搅拌 6 小时, 在室温下搅拌 8 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入水 (50mL), 混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用丙酮: 己烷 = 3 : 7、然后丙酮: 己烷 = 7 : 3 洗脱) 得到为黄色无定形固体的标题化合物 (1.19g)。

[0975] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.22 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.67 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.80-5.20 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.35-7.50 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0976] 合成实施例 53

[0977] 乙基 2-[2-[甲基 [[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙氧基]乙基碳酸酯

[0978]



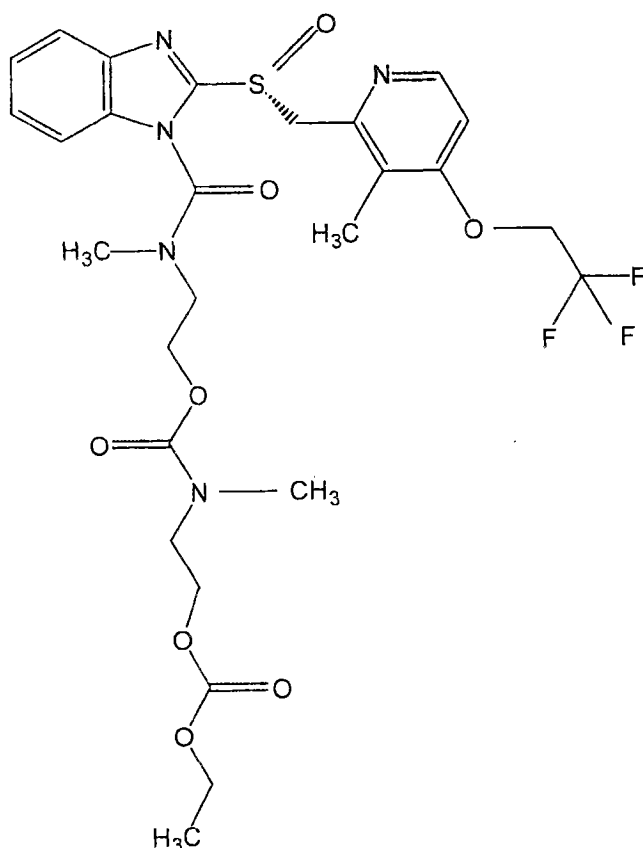
[0979] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(1.19g)的四氢呋喃溶液(40mL)中逐滴加入吡啶(0.95mL)的四氢呋喃溶液(2mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例52中得到的乙基2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙基碳酸酯盐酸盐(2.73g)。逐滴加入三乙胺(1.68mL)的四氢呋喃溶液(2mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物分钟加入水(100mL),混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(100mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(40mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(2.80g)、三乙胺(2.11mL)和4-二甲基氨基吡啶(催化用量),混合物在60℃下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(100mL),混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(100mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(2.19g)。

[0980] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.28 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 3.10 (3H, bs), 3.38-3.80 (6H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.27-4.34 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.83-5.30 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.35-7.50 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0981] 合成实施例54

[0982] 乙基2-[甲基[[2-[甲基[[R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙氧基]羰基]氨基]乙基碳酸酯

[0983]



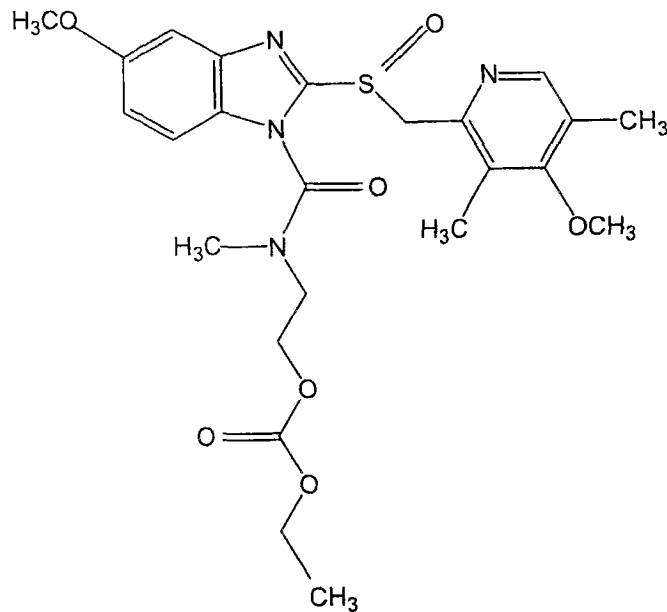
[0984] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.59g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入吡啶(0.49mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例53中得到的乙基2-[甲基[[2-(甲基氨基)乙氧基]羰基]氨基]乙基碳酸酯盐酸盐(1.71g)。逐滴加入三乙胺(0.84mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩,将残余物溶解于四氢呋喃(20mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.59g)、三乙胺(1.20mL)和4-二甲基氨基吡啶(催化用量),混合物在60℃搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2,然后1:1洗涤)得到为黄色无定形固体的标题化合物(1.62g)。

[0985] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24-1.31(3H, m), 2.24(3H, bs), 2.97-2.99(3H, m), 3.10(3H, bs), 3.55-3.58(2H, m), 4.09-4.50(10H, m), 4.88-5.08(2H, m), 6.65(1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.36-7.48(3H, m), 7.85(1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.36(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[0986] 合成实施例55

[0987] 乙基2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯

[0988]



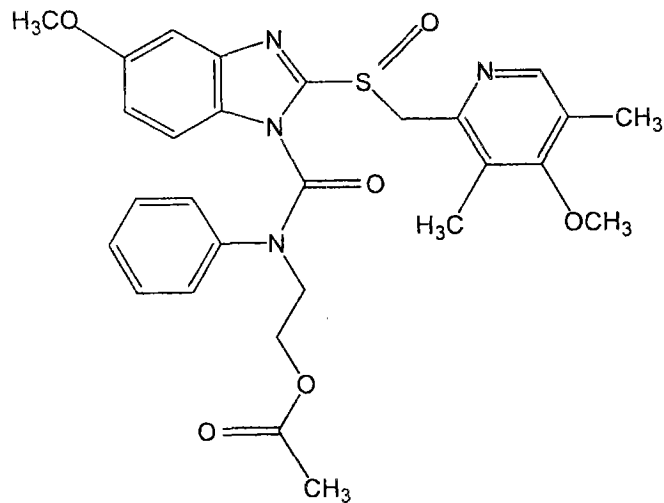
[0989] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.291g)的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴加入吡啶(0.243mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌1小时后,加入在参考实施例14中得到的乙基2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(0.551g)。逐滴加入三乙胺(0.418mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(15mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(15mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(10mL)中。加入5-甲氧基-2-[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(0.817g)、三乙胺(0.661mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.012g),混合物在60℃下搅拌12小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(20mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(15mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱)得到为浅黄色无定形固体的标题化合物和乙基2-[[[6-甲氧基-2-[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯的3:2混合物(0.92g)。

[0990] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.27-1.34 (3H, m), 2.10-2.30 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.99-3.23 (3H, m), 3.40-3.85 (2H, m), 3.69 (6/5H, s), 3.71 (9/5H, s), 3.86 (6/5H, s), 3.88 (9/5H, s), 4.14-4.25 (2H, m), 4.38-4.60 (2H, m), 4.82-5.06 (2H, m), 6.92-7.08 (7/5H, m), 7.33 (3/5H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.66 (1H, m), 8.21 (1H, s)。

[0991] 合成实施例 56

[0992] 2-[[[5-甲氧基-2-[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](苯基)氨基]乙基乙酸酯

[0993]



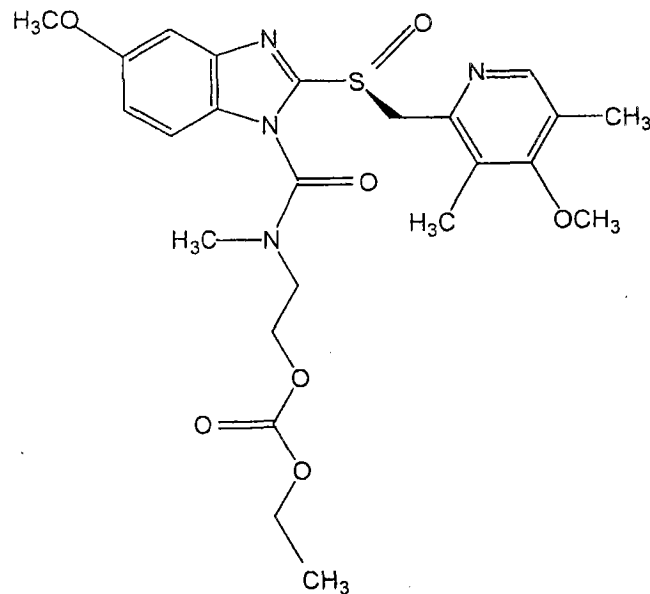
[0994] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.291g)的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴加入吡啶(0.243mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例27中得到的2-苯胺乙基乙酸酯盐酸盐(0.647g)。逐滴加入三乙胺(0.419mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(20mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(15mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(10mL)中。加入5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(0.829g)、三乙胺(0.669mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.012g),混合物在60℃下搅拌14小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(40mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(15mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2洗脱)得到为无色无定形固体的标题化合物和2-[[[6-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](苯基)氨基]乙酸乙酯的1:1混合物(1.10g)。

[0995] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.99 (3H, s), 2.19 (1.5H, s), 2.21 (1.5H, s), 2.25 (3H, s), 3.70 (1.5H, s), 3.71 (3H, s), 3.78 (1.5H, s), 3.84 (1.5H, s), 4.15-4.56 (4H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 4.91-4.98 (1H, m), 6.83-6.91 (1.5H, m), 7.04-7.19 (3.5H, m), 7.25-7.53 (2.5H, m), 7.51 (0.5H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.25 (1H, s)。

[0996] 合成实施例57

[0997] 乙基 2-[[[(S)-5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯

[0998]



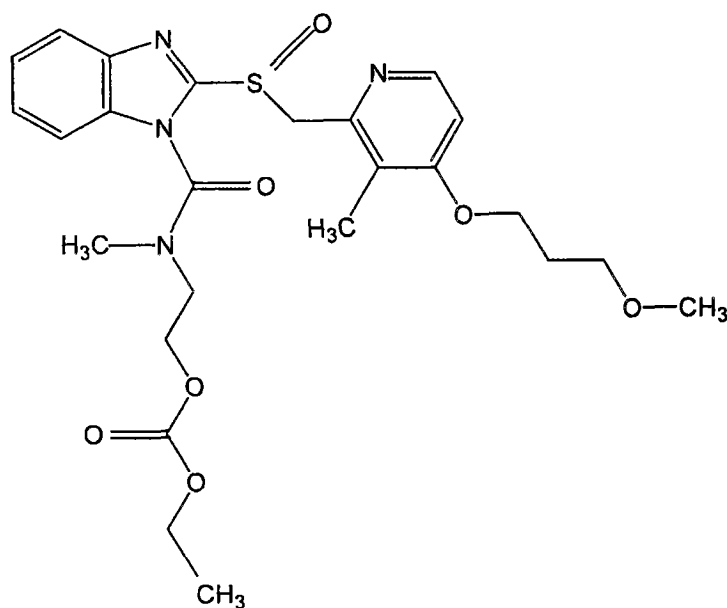
[0999] 向通过描述在日本专利申请 PCT 未审公开平成 10-504290 合成实施例 1 中的方法合成的 (S)-5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.34g) 的四氢呋喃溶液 (10mL) 中加入在参考实施例 34 中得到的乙基 2-[(氯羰基)(甲基)氨基]乙基碳酸酯 (0.9mL)、三乙胺 (1.08mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.010g), 混合物在 60°C 下搅拌 6 小时。减压浓缩后, 向残余物中加入水 (30mL), 混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 2、然后 1 : 1 洗脱) 得到为浅黄色无定形固体的标题化合物和乙基 2-[[[2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯的 3 : 2 混合物 (0.92g)。

[1000] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25-1.34 (3H, m), 2.10-2.30 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.99-3.23 (3H, m), 3.40-3.85 (2H, m), 3.69 (6/5H, s), 3.71 (9/5H, s), 3.86 (6/5H, s), 3.88 (9/5H, s), 4.14-4.25 (2H, m), 4.38-4.60 (2H, m), 4.79-5.05 (2H, m), 6.92-7.08 (7/5H, m), 7.33 (3/5H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.65 (1H, m), 8.21 (1H, s)。

[1001] 合成实施例 58

[1002] 乙基 2-[[[2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯

[1003]



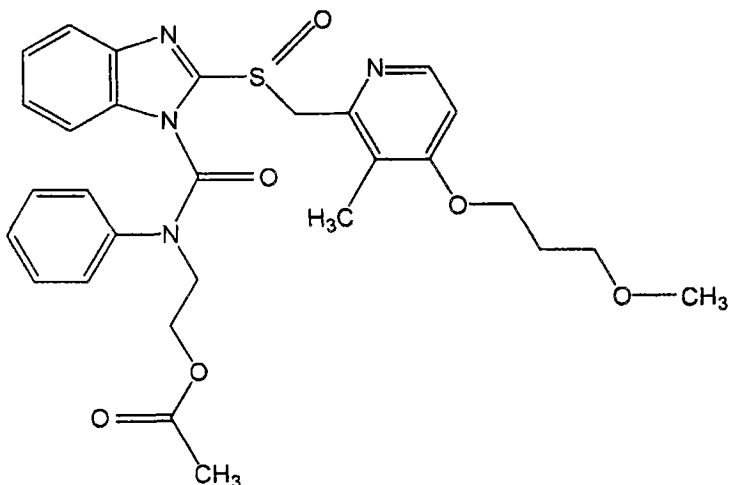
[1004] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.291g)的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴加入吡啶(0.243mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例14中得到的乙基2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(0.551g)。逐滴加入三乙胺(0.418mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌2.5小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(15mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(15mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(10mL)中。加入2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(0.723g)、三乙胺(0.528mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.012g),混合物在60℃下搅拌17小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(40mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(15mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2洗脱),再硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:1、然后乙酸乙酯洗脱)得到为无色无定形固体的标题化合物(0.44g)。

[1005] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.31(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.05(2H, m), 2.18(3H, s), 3.08(3H, bs), 3.34(3H, s), 3.54(2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.61-4.01(2H, m), 4.08(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.21(2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.38-4.54(2H, m), 4.81-5.12(2H, m), 6.68(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.34-7.48(3H, m), 7.83(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[1006] 合成实施例59

[1007] 2-[[[2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](苯基)氨基]乙基乙酸酯

[1008]



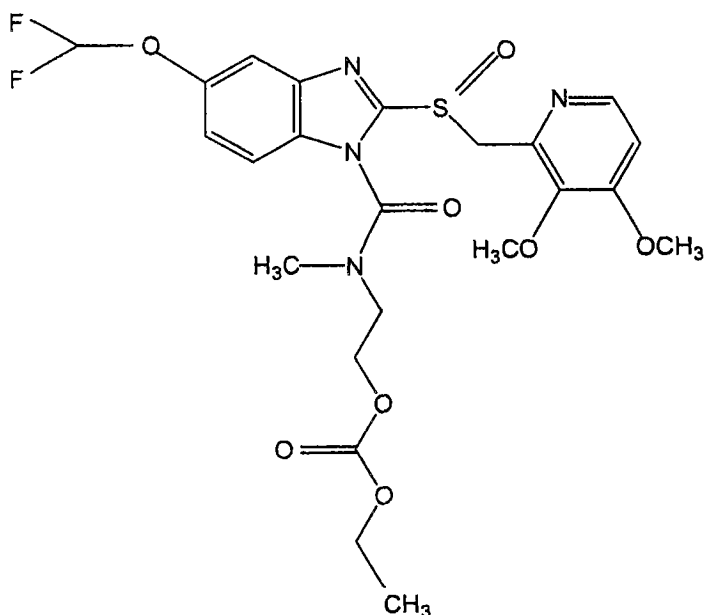
[1009] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.291g)的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴加入吡啶(0.243mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌30分钟后,加入在参考实施例27中得到的2-苯胺乙基乙酸酯盐酸盐(0.647g)。逐滴加入三乙胺(0.419mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(20mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(15mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(10mL)中。加入2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(0.877g)、三乙胺(0.641mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.012g),混合物在60℃下搅拌16小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(40mL),混合物用乙酸乙酯(80mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(15mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2洗脱),再硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯洗脱)得到为无色无定形固体的标题化合物(0.93g)。

[1010] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.99(3H, s), 2.07(3H, s), 2.19(3H, s), 3.35(3H, s), 3.54(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.09(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.14-4.40(4H, m), 4.80(1H, d, $J = 13.7\text{Hz}$), 5.00(1H, d, $J = 13.7\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.03-7.34(7H, m), 7.38(1H, m), 7.65(1H, m), 8.32(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[1011] 合成实施例60

[1012] 2-[[[5-(二氟甲氧基)-2-[[[3,4-二甲氧基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基乙基碳酸酯

[1013]



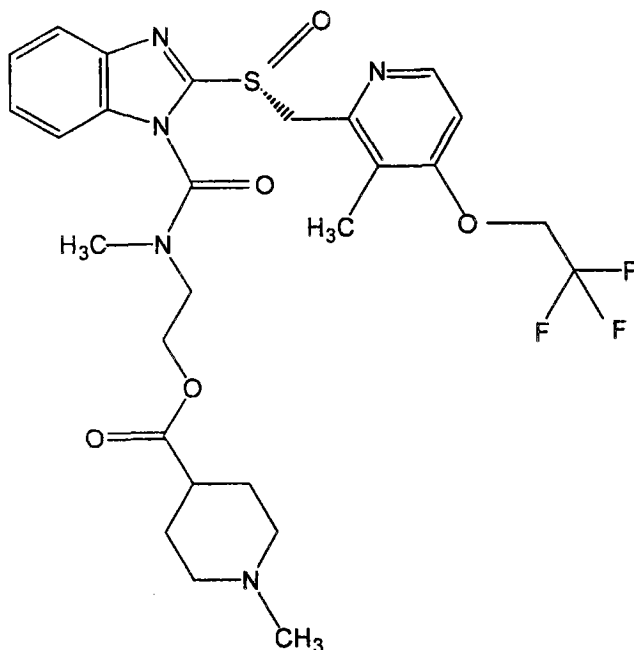
[1014] 在冰水冷却下,向双(三氟甲基)碳酸酯(0.174g)的四氢呋喃溶液(8mL)中逐滴加入吡啶(0.146mL)的四氢呋喃溶液(1mL)。在冰水冷却下搅拌1小时,加入在参考实施例14中得到的乙基2-(甲基氨基)乙基碳酸酯盐酸盐(0.330g)。逐滴加入三乙胺(0.250mL)的四氢呋喃溶液(1mL),混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(10mL),混合物用乙酸乙酯(30mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(10mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(8mL)中。加入5-(二氟甲氧基)-2-[[3,4-二甲氧基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(0.432g)、三乙胺(0.279mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.008g),混合物在60℃下搅拌17.5小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(20mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(10mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:2、然后1:1洗脱),再硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=2:1、然后乙酸乙酯洗脱)得到为浅黄色无定形固体的标题化合物和2-[[[6-(二氟甲氧基)-2-[[3,4-二甲氧基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]甲基氨基]乙基碳酸乙酯的1:1混合物(0.09g)。

[1015] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.31(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.06(3H, s), 3.42-3.98(2H, m), 3.87(3H, s), 3.90(3H, s), 4.21(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.36-4.54(2H, m), 4.90(1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 4.98(1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 6.54(0.5H, t, $J = 73.5\text{Hz}$), 6.61(0.5H, t, $J = 73.5\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 7.15-7.25(1.5H, m), 7.44(0.5H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.59(0.5H, s), 7.80(0.5H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$)。

[1016] 合成实施例61

[1017] 2-[甲基[[[*R*]-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基1-甲基哌啶-4-羧酸酯

[1018]



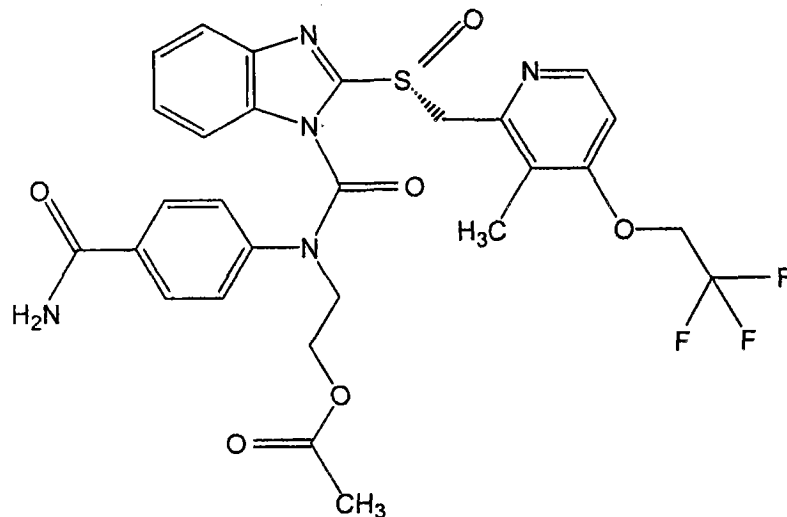
[1019] 将在参考实施例 54 中得到的 1-甲基哌啶-4-羧酸 2-(甲基氨基)乙酯二盐酸盐 (0.98g) 加入至四氢呋喃 (50mL) 中, 混合物搅拌片刻, 向其中加入双(三氯甲基)碳酸酯 (0.53g)。冰水冷却后, 逐滴加入三乙胺 (2.01mL) 的四氢呋喃溶液 (50mL), 混合物在室温下搅拌 3 小时。加入乙酸乙酯 (100mL), 混合物用碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和饱和盐水 (80mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩, 将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (0.74g)、三乙胺 (0.56mL) 和 4-二甲氨基吡啶 (0.049g), 混合物在 60°C 下搅拌过夜。减压浓缩后, 向残余物中加入碳酸氢钠水溶液 (50mL), 混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 7 : 3, 然后乙酸乙酯: 再甲醇: 乙酸乙酯 = 1 : 19 洗脱) 得到为黄绿色无定形固体的标题化合物 (0.78g)。

[1020] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.65-2.05 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.24-2.38 (1H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.07 (3H, bs), 3.40-4.10 (2H, br), 4.38 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.40 (2H, m), 4.80-5.10 (2H, br), 6.64 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.36-7.47 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 5.6$ Hz)。

[1021] 合成实施例 62

[1022] 2-[[[4-(氨基羰基)苯基][[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基]乙酸酯

[1023]



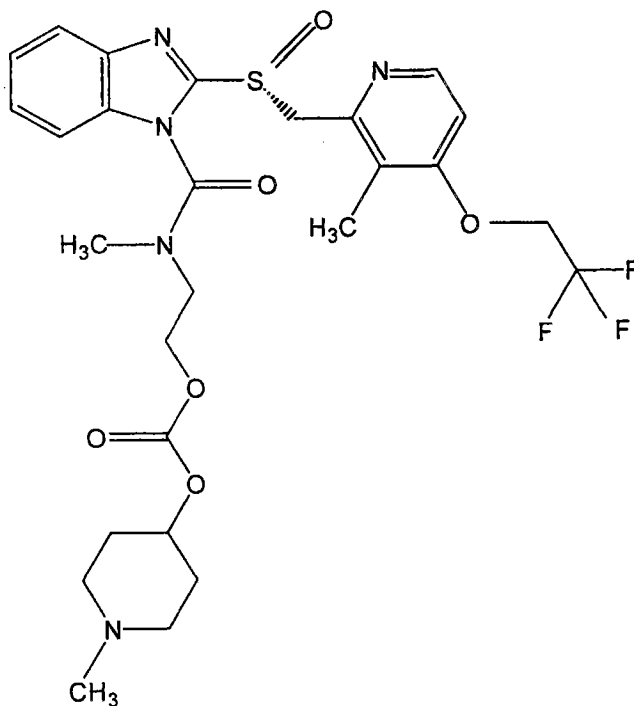
[1024] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.45g)的四氢呋喃溶液(20mL)中逐滴加入在参考实施例55中得到的2-[[4-(氨基羰基)苯基]氨基]乙基乙酸酯(0.67g)和三乙胺(0.63mL)的四氢呋喃溶液(10mL),混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用0.2N盐酸(20mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(30mL)中。加入(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(1.11g)、三乙胺(0.63mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.037g),混合物在60℃下搅拌30分钟,在室温下搅拌过夜。减压浓缩后,向残余物中加入碳酸氢钠水溶液(50mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(50mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=4:6、然后6:4、再8:2洗脱)得到为黄色无定形固体的标题化合物(1.26g)。

[1025] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.99(3H, s), 2.26(3H, s), 4.15-4.55(4H, m), 4.41(2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.80-5.20(2H, br), 6.69(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.26-7.38(3H, m), 7.48(2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.66-7.73(1H, m), 8.39(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。

[1026] 合成实施例63

[1027] 2-[甲基[[(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基 1-甲基-4-哌啶基碳酸酯

[1028]



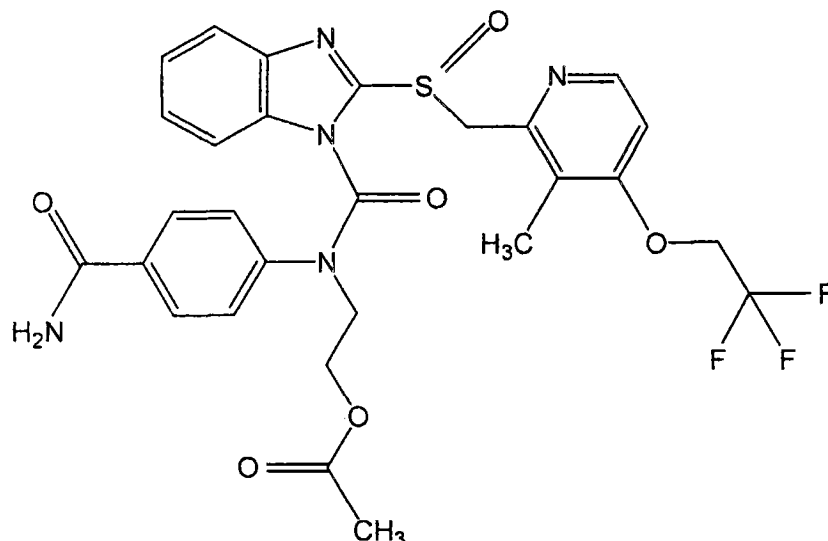
[1029] 将在参考实施例 56 中得到的 2-(甲基氨基)乙基 1-甲基-4-哌啶基碳酸酯二盐酸盐 (1.01g) 加入至四氢呋喃 (30mL) 中, 搅拌片刻后, 加入冰水冷却的双(三氯甲基)碳酸酯 (0.69g), 再逐滴加入三乙胺 (1.95mL) 的四氢呋喃溶液 (10mL)。在冰水冷却下搅拌 1 小时, 在室温下搅拌 1 小时, 过滤除去析出的固体。减压浓缩后, 加入乙酸乙酯 (50mL), 混合物用冰水冷却的碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。该层减压浓缩, 将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。加入 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (1.11g)、三乙胺 (0.63mL) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.037g), 混合物在 60℃ 下搅拌过夜。减压浓缩后, 向残余物中加入碳酸氢钠水溶液 (50mL), 混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1、然后乙酸乙酯、再甲醇: 乙酸乙酯 = 1 : 19 洗脱) 得到为黄色无定形固体的标题化合物 (0.70g)。

[1030] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.70-1.86 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.10-2.35 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.08 (3H, bs), 3.40-4.20 (2H, br), 4.39 (2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.44 (2H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 4.80-5.15 (2H, br), 6.65 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.35-7.52 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$)。

[1031] 合成实施例 64

[1032] 2-[[[4-(氨基羰基)苯基][[2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基]羰基]氨基]乙基乙酸酯

[1033]



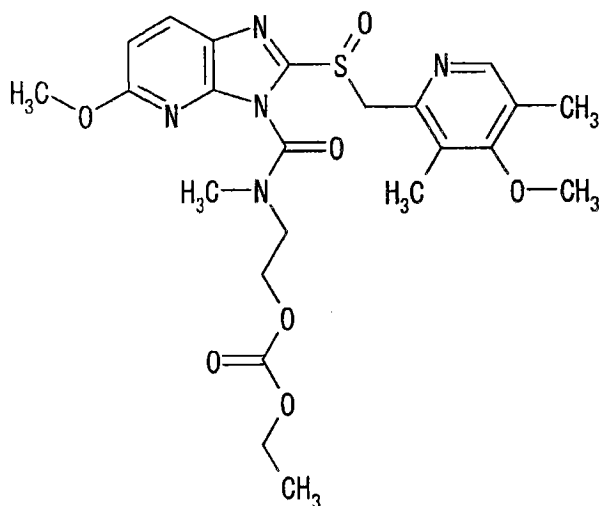
[1034] 在冰水冷却下,向双(三氯甲基)碳酸酯(0.12g)的四氢呋喃溶液(5mL)中逐滴加入在参考实施例55中得到的2-[[4-(氨基羰基)苯基]氨基]乙基乙酸酯(0.22g)和三乙胺(0.17mL)的四氢呋喃溶液(5mL)中,混合物在室温下搅拌30分钟。加入水(20mL),混合物用乙酸乙酯(30mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(20mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将残余物溶解于四氢呋喃(10mL)中。加入2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(0.37g)、三乙胺(0.28mL)和4-二甲基氨基吡啶(0.012g),混合物在60℃下搅拌1小时。减压浓缩后,向残余物中加入碳酸氢钠水溶液(20mL),混合物用乙酸乙酯(30mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(20mL)洗涤,无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=3:7,然后5:5,再8:2洗脱)得到为浅黄色无定形固体的标题化合物(0.34g)。

[1035] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.99(3H, s), 2.26(3H, s), 4.15-4.55(4H, m), 4.41(2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.80-5.20(2H, br), 6.69(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.26-7.40(3H, m), 7.47(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.65-7.74(1H, m), 8.38(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$)。

[1036] 合成实施例65

[1037] (-)-乙基2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯

[1038]



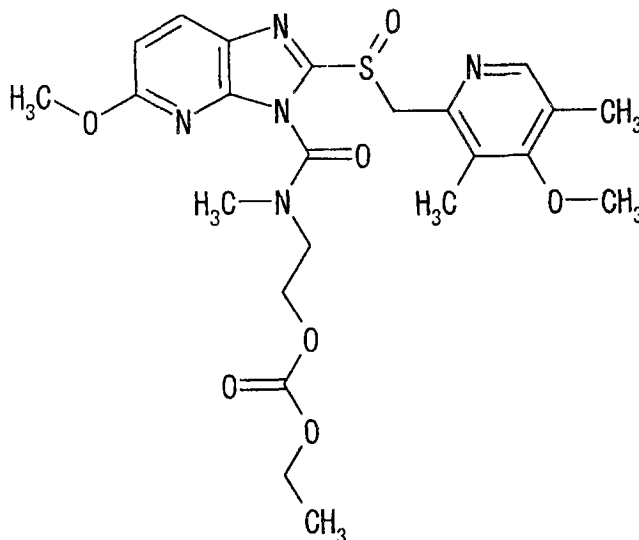
[1039] 将根据描述在 JP-A-63-146882 中的方法合成得到的 5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶用制备性 HPLC 处理进行光学拆分,得到其(-)光学异构形式(0.10g)。向该形式的四氢呋喃溶液(5mL)中加入在参考实施例 34 中得到的乙基 2-[(氯羰基)(甲基)氨基]乙基碳酸酯(0.081g)、三乙胺(0.080mL)和 4-二甲基氨基吡啶(0.007g),混合物在 50℃下搅拌 18 小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=2:1洗脱)得到为无色油状物的标题化合物(0.053g)。

[1040] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.30(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.24(6H, s), 3.15, 3.32(全部 3H, s), 3.73(3H, s), 3.90-4.55(9H, m), 4.85(1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 4.97(1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.23(1H, s)。

[1041] 合成实施例 66

[1042] (+)-乙基 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯

[1043]



[1044] 将根据描述在 JP-A-63-146882 中的方法合成得到的 5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶用制备性 HPLC 处理进行光学拆分,得到其(+)光学异构形式(0.10g)。向该形式的四氢呋喃溶液(5mL)中加入在参考实施例 34 中得到的乙基 2-[(氯羰基)(甲基)氨基]乙基碳酸酯(0.081g)、三乙胺(0.080mL)和 4-二甲基氨基吡啶(0.007g),混合物在 50℃下搅拌 18 小时。减压浓缩后,向残余物中加入水(30mL),混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。乙酸乙酯层用饱和盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。减压浓缩后,残余物通过碱性硅胶柱色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=2:1洗脱)得到为无色油状物的标题化合物和(+)-乙基 2-[[[5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基]羰基](甲基)氨基]乙基碳酸酯的 2:1 混合物(0.115g)。

[1045] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.20-1.38(3H, m), 2.24(6H, s), 3.08, 3.15, 3.33(全部 3H, s), 3.73(3H, s), 3.88-4.55(9H, m), 4.78-5.05(2H, m), 6.80, 6.86(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.76, 7.96(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.21, 8.22(全部 1H, s)。

[1046] 实施例 1

[1047] 将下述组分:247.7g 兰索拉唑 R- 异构体(后文称作‘化合物 A’)、184.6g 碳酸镁、492.2g 净化蔗糖、299.9g 玉米淀粉和 329.6g 低取代的羟丙基纤维素均匀混和得到撒粉(dusting powder)。将 880g 蔗糖·淀粉微球(商品名:Nonpareil-101, Freund Industrial Co., Ltd. 制造)填入离心流体床制粒机(CF-360, Freund Industrial Co., Ltd. 制造)中,在喷雾羟丙基纤维素溶液(2w/w%)的同时,将蔗糖·淀粉微球用上述撒粉包衣,从而制备得到微球颗粒剂。该微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时,然后通过圆形筛得到 710 μ m-1400 μ m 的颗粒剂。

[1048] 300.0mg 上述颗粒剂的组成

[1049] 蔗糖·淀粉微球	110.0mg
[1050] 化合物 A	30.0mg
[1051] 碳酸镁	22.4mg
[1052] 净化蔗糖	59.8mg
[1053] 玉米淀粉	36.4mg
[1054] 低取代的羟丙基纤维素	40.0mg
[1055] 羟丙基纤维素	1.4mg
[1056] 总量	300.0mg

[1057] 实施例 2

[1058] 将 25g Macroglol 6000 和 10g 聚山梨醇酯 80 溶解于 1206g 净化水中,在所得到的溶液中分散 78g 滑石、25g 氧化钛和 866.7g 甲基丙烯酸共聚物 LD(固相含量为 260g)得到肠包衣溶液。将在实施例 1 中得到的颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机(SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造)在下述条件下包衣:进口气温:45℃、转子旋转速度:200rpm、包衣溶液喷雾速率:3.8g/分钟以及喷雾气压:1.0kg/cm²,接着在其通过圆形筛的同时进行干燥得到具有下述组成的 710 μ m-1400 μ m 的肠包衣颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时。

[1059] 369.2mg 上述肠包衣颗粒剂的组成

[1060] 实施例 1 的颗粒剂	300.0mg
[1061] 甲基丙烯酸共聚物 LD	148.7mg
[1062]	(固相含量为 44.6mg)
[1063] 滑石	13.8mg
[1064] Macroglol 6000	4.4mg
[1065] 氧化钛	4.4mg
[1066] 聚山梨醇酯 80	2.0mg
[1067] 总量	369.2mg

[1068] 实施例 3

[1069] 将 36g 甲基丙烯酸共聚物 S、12g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水(69.12g)和无水乙醇(622.08g)的混和溶液中,在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 2 中得到的肠包衣颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机(SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造)在下述条件下包衣:进口气温:

30℃、转子旋转速度 :150rpm、包衣溶液喷雾速率 :3.3g/ 分钟以及喷雾气压 :1.0kg/cm²,得到具有下述组成的控释颗粒剂,其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层(在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分)进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 710 μ m-1400 μ m 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时。

[1070] 605.5mg 上述控释颗粒剂的组成

[1071]	实施例 2 的肠包衣颗粒剂	369.2mg
[1072]	甲基丙烯酸共聚物 S	110.8mg
[1073]	甲基丙烯酸共聚物 L	36.9mg
[1074]	滑石	73.8mg
[1075]	柠檬酸三乙酯	14.8mg
[1076]	总量	605.5mg

[1077] 实施例 4

[1078] 将 24g 甲基丙烯酸共聚物 S、24g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶于净化水 (69.12g) 和无水乙醇 (622.08g) 的混和溶液中,在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 2 中得到的肠包衣颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, FreundIndustrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣:进口气温 :30℃、转子旋转速度 :150rpm、包衣溶液喷雾速率 :3.3g/ 分钟以及喷雾气压 :1.0kg/cm²,得到具有下述组成的控释颗粒剂,其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层(在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分)进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛 得到 710 μ m-1400 μ m 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时。

[1079] 605.5mg 上述控释颗粒剂的组成

[1080]	实施例 2 的肠包衣颗粒剂	369.2mg
[1081]	甲基丙烯酸共聚物 S	73.85mg
[1082]	甲基丙烯酸共聚物 L	73.85mg
[1083]	滑石	73.8mg
[1084]	柠檬酸三乙酯	14.8mg
[1085]	总量	605.5mg

[1086] 实施例 5

[1087] 将 104mg 在实施例 2 中得到的肠包衣颗粒剂和 500mg 在实施例 3 中得到的控释颗粒剂混和,向其中加入 205mg 聚环氧乙烷(商品名:Polyox WSRCoagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造)得到混合物。所得到的混合物填入两枚胶囊 #0 中得到胶囊剂。

[1088] 实施例 6

[1089] 将 104mg 在实施例 2 中得到的肠包衣颗粒剂和 500mg 在实施例 4 中得到的控释颗粒剂混和,向其中加入 205mg 聚环氧乙烷(商品名:Polyox WSRCoagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造)得到混合物。所得到的混合物填入两枚胶囊 #0 中得到胶囊剂。

[1090] 实施例 7

[1091] 将 300g 化合物 A、105g 碳酸镁、195g 净化蔗糖和 75g 低取代的羟丙基纤维素均匀混和得到用于活性成分层的撒粉。将 75g 净化蔗糖、48.8g 氧化钛和 18.8g 低取代的羟丙基纤维素均匀混和得到用于中间层的撒粉。将 375g 蔗糖·淀粉微球(商品名:

Nonpareil-101, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 填入离心流体床制粒机 (CF-360, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 中, 在喷雾羟丙基纤维素溶液 (2w/w%) 的同时, 将蔗糖·淀粉微球用上述用于活性成分层的撒粉包衣, 这样制备得到微球颗粒剂。然后, 在喷雾羟丙基纤维素溶液 (2 w/w%) 的同时, 将所得到的微球颗粒剂用上述用于中间层的撒粉包衣得到微球颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时, 通过圆形筛得到 710 μ m-1400 μ m 的颗粒剂。

[1092] 120.0mg 上述颗粒剂的组成

[1093]	蔗糖·淀粉微球	37.5mg
[1094]	羟丙基纤维素	0.75mg
[1095]	用于活性成分层的撒粉	
[1096]	化合物 A	30.0mg
[1097]	碳酸镁	10.5mg
[1098]	净化蔗糖	19.5mg
[1099]	低取代的羟丙基纤维素	7.5mg
[1100]	用于中间层的撒粉	
[1101]	净化蔗糖	7.5mg
[1102]	低取代的羟丙基纤维素	1.875mg
[1103]	氧化钛	4.875mg
[1104]	总量	120.0mg

[1105] 实施例 8

[1106] 将 25g Macroglol 6000 和 10g 聚山梨醇酯 80 溶解于 1206g 净化水中, 在所得到的溶液中分散 78g 滑石、25g 氧化钛和 866.7g 甲基丙烯酸共聚物 LD (固相含量为 260g) 得到肠包衣溶液。将在实施例 7 中得到的颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 45℃、转子旋转速度: 200rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.8g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 然后在其通过圆形筛的同时进行干燥得到具有下述组成的 710 μ m-1400 μ m 肠包衣颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40℃ 真空干燥 16 小时。

[1107] 149.86mg 上述肠包衣颗粒剂的组成

[1108]	实施例 7 的颗粒剂	120.00mg
[1109]	甲基丙烯酸共聚物 LD	65mg
[1110]		(固相含量为 19.5mg)
[1111]	滑石	5.85mg
[1112]	Macroglol 6000	1.88mg
[1113]	氧化钛	1.88mg
[1114]	聚山梨醇酯 80	0.75mg
[1115]	总量	149.86mg

[1116] 实施例 9

[1117] 将 36g 甲基丙烯酸共聚物 S、12g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水 (69.12g) 和无水乙醇 (622.08g) 的混和溶液中, 在所得到的溶液中分散 24g 滑石得

到包衣溶液。将 100g 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂用上述包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 30°C、转子旋转速度: 150rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.3g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 得到具有下述组成的控释颗粒剂, 其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层 (在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分) 进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时。

[1118] 245.86mg 上述控释颗粒剂的组成

[1119]	实施例 8 的肠包衣颗粒剂	149.86mg
[1120]	甲基丙烯酸共聚物 S	45.00mg
[1121]	甲基丙烯酸共聚物 L	15.00mg
[1122]	滑石	30.00mg
[1123]	柠檬酸三乙酯	6.00mg
[1124]	总量	245.86mg

[1125] 实施例 10

[1126] 将 24g 甲基丙烯酸共聚物 S、24g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水 (69.12g) 和无水乙醇 (622.08g) 的混和溶液中, 在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂用上述包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 30°C、转子旋转速度: 150rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.3g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 得到具有下述组成的控释颗粒剂, 其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层 (在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分) 进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时。

[1127] 245.86mg 上述控释颗粒剂的组成

[1128]	实施例 8 的肠包衣颗粒剂	149.86mg
[1129]	甲基丙烯酸共聚物 S	30.00mg
[1130]	甲基丙烯酸共聚物 L	30.00mg
[1131]	滑石	30.00mg
[1132]	柠檬酸三乙酯	6.00mg
[1133]	总量	245.86mg

[1134] 实施例 11

[1135] 将 35.5mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 175mg 在实施例 9 中得到的控释颗粒剂混和, 向其中加入 70.2mg 聚环氧乙烷 (商品名: PolyoxWSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造) 得到混合物。所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂 (相当于 30mg 化合物 A)。

[1136] 实施例 12

[1137] 将 35.5mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 175mg 在实施例 10 中得到的控释颗粒剂混和, 向其中加入 70.2mg 聚环氧乙烷 (商品名: PolyoxWSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造) 得到混合物。所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂 (相当于 30mg 化合物 A)。

[1138] 试验实施例 1

[1139] 向禁食的毕尔格犬 (beagle dog) 使用 30ml 水口服给药在实施例 5 中得到的胶囊剂。在给药后 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、7 小时、8 小时以及 10 小时时, 化合物 A 的血浆浓度分别为 186ng/mL、132ng/mL、107ng/mL、303ng/mL、355ng/mL、216ng/mL 以及 113ng/mL。

[1140] 试验实施例 2

[1141] 向禁食的毕尔格犬使用 30ml 水口服给药在实施例 6 中得到的胶囊剂。在给药后 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、7 小时、8 小时以及 10 小时时, 化合物 A 的血浆浓度分别为 192ng/mL、137ng/mL、473ng/mL、478ng/mL、364ng/mL、257ng/mL 以及 28ng/mL。

[1142] 试验实施例 3

[1143] 向禁食的毕尔格犬使用 30ml 水口服给药在实施例 11 中得到的胶囊剂。在给药后 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、7 小时、8 小时以及 10 小时时, 化合物 A 的血浆浓度分别为 308ng/mL、245ng/mL、323ng/mL、81ng/mL、39ng/mL、26ng/mL 以及 0ng/mL。

[1144] 试验实施例 24

[1145] 向禁食的毕尔格犬使用 30ml 水口服给药在实施例 12 中得到的胶囊剂。在给药后 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、7 小时、8 小时以及 10 小时时, 化合物 A 的血浆浓度分别为 160ng/mL、319ng/mL、631ng/mL、371ng/mL、230ng/mL、144ng/mL 以及 25ng/mL。

[1146] 实施例 13

[1147] 将 36g 甲基丙烯酸共聚物 S、12g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水 (69.12g) 和无水乙醇 (622.08g) 的混和溶液中, 在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂利用上述包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, FreundIndustrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 30°C、转子旋转速度: 150rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.3g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 得到具有下述组成的控释颗粒剂, 其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层 (在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分) 进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时。

[1148] 221.86mg 上述控释颗粒剂的组成

[1149] 实施例 8 的肠包衣颗粒剂	149.86mg
[1150] 甲基丙烯酸共聚物 S	33.75mg
[1151] 甲基丙烯酸共聚物 L	11.25mg
[1152] 滑石	22.5mg
[1153] 柠檬酸三乙酯	4.5mg
[1154] 总量	221.86mg

[1155] 实施例 14

[1156] 将 24g 甲基丙烯酸共聚物 S、24g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水 (69.12g) 和无水乙醇 (622.08g) 的混和溶液中, 在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂利用上述包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, FreundIndustrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 30°C、转子旋转速度: 150rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.3g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 得

到具有下述组成的控释颗粒剂,其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层(在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分)进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 710 μm -1400 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥 16 小时。

[1157] 221.86mg 上述控释颗粒剂的组成

[1158] 实施例 8 的肠包衣颗粒剂 149.86mg

[1159] 甲基丙烯酸共聚物 S 22.5mg

[1160] 甲基丙烯酸共聚物 L 22.5mg

[1161] 滑石 22.5mg

[1162] 柠檬酸三乙酯 4.5mg

[1163] 总量 221.86mg

[1164] 实施例 15

[1165] 将 35.5mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 168mg 在实施例 13 中得到的控释颗粒剂混和,向其中加入 68.2mg 聚环氧乙烷(商品名:PolyoxWSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造)得到混合物。所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1166] 实施例 16

[1167] 将 35.5mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 168mg 在实施例 14 中得到的控释颗粒剂混和,向其中加入 68.2mg 聚环氧乙烷(商品名:PolyoxWSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造)得到混合物。所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1168] 实施例 17

[1169] 将 35.5mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 168mg 在实施例 13 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #3 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1170] 实施例 18

[1171] 将 35.5mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 168mg 在实施例 14 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #3 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1172] 试验实施例 5

[1173] 向禁食的毕尔格犬使用 30ml 水口服给药在实施例 14 中得到的胶囊剂。在给药后 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、7 小时、8 小时以及 10 小时,化合物 A 的血浆浓度分别为 403ng/mL、687ng/mL、803ng/mL、463ng/mL、329ng/mL、217ng/mL 以及 65ng/mL。

[1174] 实施例 19

[1175] 将 100g 在实施例 1 中得到的颗粒剂填入离心流体床制粒机(CF-mini, Freund Industrial Co., Ltd. 制造),在喷雾羟丙基纤维素溶于异丙醇(8w/w%)中的溶液的同时,在该颗粒剂上用作为崩解剂的 Ac-Di-Sol 以占颗粒剂 32 w/w%的比例进行包衣,从而得到微球颗粒剂(spherical granule)。该微球颗粒剂在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥 16 小时,通过圆形筛得到 1400 μm 或更小的颗粒剂。

[1176] 实施例 20

[1177] 将 24g 基甲基丙烯酸氨基烷酯共聚物 RS 溶解于丙酮(120g)和异丙醇(288g)中,在所得到的溶液中分散 48g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 19 中得到的颗粒剂用上

述包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 30°C、转子旋转速度: 150rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.1g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 得到具有下述组成的控释颗粒剂。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 710 μm-1700 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时。

[1178] 130.0mg 上述控释颗粒剂的组成

[1179]	实施例 19 的颗粒剂	100mg
[1180]	甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS	10.0mg
[1181]	滑石	20.0mg
[1182]	总量	130.0mg

[1183] 实施例 21

[1184] 将 104mg 在实施例 2 中得到的肠包衣颗粒剂和 420mg 在实施例 20 中得到的控释颗粒剂混和, 向其中加入 175mg 聚环氧乙烷 (商品名: PolyoxWSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造) 得到混合物。所得到的混合物填入两枚凝胶胶囊 #0 中得到胶囊剂 (相当于 30mg 化合物 A)。

[1185] 实施例 22

[1186] 将 104mg 在实施例 2 中得到的肠包衣颗粒剂和 420mg 在实施例 20 中得到的控释颗粒剂混和, 所得到的混合物填入两枚凝胶胶囊 #0 中得到胶囊剂 (相当于 30mg 化合物 A)。

[1187] 试验实施例 6

[1188] 向禁食的毕尔格犬使用 30ml 水口服给药在实施例 21 中得到的胶囊剂。在给药后 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、7 小时、8 小时以及 10 小时, 化合物 A 的血浆浓度分别为 657ng/mL、406ng/mL、223ng/mL、504ng/mL、399ng/mL、228ng/mL 以及 50ng/mL。

[1189] 实施例 23

[1190] 将 36g 甲基丙烯酸共聚物 S、12g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水 (69.12g) 和无水乙醇 (622.08g) 的混和溶液中, 在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 19 中得到的颗粒剂用上述包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 30°C、转子旋转速度: 150rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.3g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 得到具有下述组成的控释颗粒剂。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 710 μm-1700 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时。

[1191] 164.0mg 上述控释颗粒剂的组成

[1192]

实施例 19 的颗粒剂	100 mg
甲基丙烯酸共聚物 S	30.0 mg
甲基丙烯酸共聚物 L	10.0 mg
滑石	20.0 mg
柠檬酸三乙酯	4.0 mg
总量	164.0 mg

[1193] 实施例 24

[1194] 将 104mg 在实施例 2 中得到的肠包衣颗粒剂和 614mg 在实施例 23 中得到的控释颗粒剂混和,向其中加入 239mg 聚环氧乙烷(商品名:Polyox WSR Coagulant,Dow Chemical Co.,Ltd. 制造)得到混合物。所得到的混合物填入两枚凝胶胶囊 #0 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1195] 实施例 25

[1196] 将 104mg 在实施例 2 中得到的肠包衣颗粒剂和 614mg 在实施例 23 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入两枚凝胶胶囊 #0 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1197] 试验实施例 7

[1198] 向禁食的毕尔格犬使用 30ml 水口服给药在实施例 24 中得到的胶囊剂。在给药后 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、7 小时、8 小时以及 10 小时,化合物 A 的血浆浓度分别为 106ng/mL、135ng/mL、639ng/mL、129ng/mL、49ng/mL、16ng/mL 以及 0ng/mL。

[1199] 对比实施例 1

[1200] 向禁食的毕尔格犬使用 30ml 水口服给药在实施例 2 中得到的一枚凝胶胶囊剂 #0(它用 414mg 肠包衣颗粒剂填充)。在给药后 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、7 小时、8 小时以及 10 小时,化合物 A 的血浆浓度分别为 2, 068ng/mL、689ng/mL、70ng/mL、0ng/mL、0ng/mL、0ng/mL 以及 0ng/mL。

[1201] 实施例 26

[1202] 将 150g 化合物 A、50g 碳酸镁、25g 低取代的羟丙基纤维素以及 25g 羟丙基纤维素悬浮于 1420g 净化水中得到喷雾溶液。将 200g 结晶纤维素(微球)填入搅拌流化床制粒机(SPIR-A-FLOW,Freund Industrial Co.,Ltd. 制造)中,用上述喷雾溶液在下述条件下进行喷雾:进口气温:62°C、转子旋转速度:300rpm、包衣溶液喷雾速率:10g/分钟以及喷雾气压:1.0kg/cm²得到具有下述组成的微球颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40°C 真空干燥,然后通过圆形筛得到 500 μm-1400 μm 的控释颗粒剂。

[1203] 41.24mg 上述颗粒剂的组成

[1204] 结晶纤维素(微球)	22.5mg
[1205] 化合物 A	11.25mg
[1206] 碳酸镁	3.75mg
[1207] 低取代的羟丙基纤维素	10.0mg
[1208] 羟丙基纤维素	1.87mg
[1209] 总量	41.24mg

[1210] 实施例 27

[1211] 将 90g 化合物 A、31.5g 碳酸镁、58.5g 净化蔗糖和 22.5g 低取代的羟丙基纤维素均匀混和得到用于活性成分层的撒粉。将 110g 在实施例 26 中得到的颗粒剂填入离心流体床制粒机(CF-mini,Freund Industrial Co.,Ltd. 制造)中,然后在喷雾羟丙基纤维素溶液(2w/w%)的同时用上述活性成分层的撒粉包衣,从而得到具有下述组成的微球颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时,然后通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的颗粒剂。

[1212] 118.03mg 上述颗粒剂的组成

[1213]	实施例 26 的颗粒剂	41.25mg
[1214]	化合物 A	33.75mg
[1215]	碳酸镁	11.81mg
[1216]	净化蔗糖	21.94mg
[1217]	低取代的羟丙基纤维素	8.44mg
[1218]	羟丙基纤维素	0.84mg
[1219]	总量	118.03mg
[1220]	实施例 28	

[1221] 将在实施例 27 中得到的颗粒剂用于中间层的包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 包衣, 然后完整干燥得到具有下述组成的颗粒剂。该用于中间层的包衣溶液通过将 20.09g 羟丙基甲基纤维素 2910 溶解于 361.55g 净化水中然后再在所得到的溶液中分散 8.03g 氧化钛和 12.05g 滑石得到。包衣操作在下述条件下进行: 进口气温: 62°C、转子旋转速度: 200rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.0g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm²。所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时, 然后通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的颗粒剂。

[1222] 133.03mg 上述用中间层包衣的颗粒剂的组成

[1223] 实施例 27 的颗粒剂 118.03mg

[1224]

羟丙基甲基纤维素 2910	7.5 mg
滑石	4.5 mg
氧化钛	3.0 mg
总量	133.03 mg

[1225] 实施例 29

[1226] 将 25g Macrogol 6000 和 10g 聚山梨醇酯 80 溶解于 1206g 净化水中, 在所得到的溶液中分散 78g 滑石、25g 氧化钛和 866.7g 甲基丙烯酸共聚物 LD (固相含量为 260g) 得到肠包衣溶液。将在实施例 28 中得到的颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 45°C、转子旋转速度: 200rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.8g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 接着在其通过圆形筛的同时进行干燥得到具有下述组成的 710 μm-1400 μm 的肠包衣颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时。

[1227] 165.18mg 上述肠包衣颗粒剂的组成

[1228]

实施例 28 的颗粒剂	133.03 mg
甲基丙烯酸共聚物 LD	70 mg
	(固相含量为 21 mg)
滑石	6.30 mg
Macrogol 6000	2.02 mg
氧化钛	2.02 mg
聚山梨醇酯 80	0.81 mg
总量	165.18 mg

[1229] 实施例 30

[1230] 将 36g 甲基丙烯酸共聚物 S、12g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水 (69.12g) 和无水乙醇 (622.08g) 的混和溶液中, 在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 28 中得到的颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 30°C、转子旋转速度: 100rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.0g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 得到具有下述组成的控释颗粒剂, 其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层 (在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分) 进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 1180 μm-1700 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时。

[1231] 196.88mg 上述控释颗粒剂的组成

[1232]

实施例 28 的颗粒剂	133.03 mg
甲基丙烯酸共聚物 S	29.93 mg
甲基丙烯酸共聚物 L	9.98 mg
滑石	19.95 mg
柠檬酸三乙酯	3.99 mg
总量	196.88 mg

[1233] 实施例 31

[1234] 将 24g 甲基丙烯酸共聚物 S、24g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水 (69.12g) 和无水乙醇 (622.08g) 的混和溶液中, 在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 28 中得到的颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 30°C、转子旋转速度: 100rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.0g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 得到具有下述组成的控释颗粒剂, 其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层 (在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分) 进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 1180 μm-1700 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时。

[1235] 196.88mg 上述控释颗粒剂的组成

[1236]

实施例 28 的颗粒剂	133.03 mg
甲基丙烯酸共聚物 S	19.95 mg
甲基丙烯酸共聚物 L	19.95 mg
滑石	19.95 mg

[1237] 柠檬酸三乙酯 3.99mg

[1238] 总量 196.88mg

[1239] 实施例 32

[1240] 将 28mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 98.7mg 在实施例 30 中得到的控释颗粒剂混和,向其中加入 42.3mg 聚环氧乙烷(商品名:PolyoxWSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造)得到混合物。所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1241] 实施例 33

[1242] 将 28mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 98.7mg 在实施例 31 中得到的控释颗粒剂混和,向其中加入 42.3mg 聚环氧乙烷(商品名:PolyoxWSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造)得到混合物。所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1243] 实施例 34

[1244] 将 56mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 197.4mg 在实施例 30 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 60mg 化合物 A)。

[1245] 实施例 35

[1246] 将 84mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 296.1mg 在实施例 30 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 90mg 化合物 A)。

[1247] 实施例 36

[1248] 将 42mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 148.05mg 在实施例 30 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #3 中得到胶囊剂(相当于 45mg 化合物 A)。

[1249] 实施例 37

[1250] 将 48g 甲基丙烯酸共聚物 S 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水(69.12g)和无水乙醇(622.08g)的混和溶液中,在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 30 中得到的颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机(SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造)在下述条件下包衣:进口气温:30℃、转子旋转速度:100rpm、包衣溶液喷雾速率:3.0g/分钟以及喷雾气压:1.0kg/cm²,得到具有下述组成的控释颗粒剂,其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层(在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分)进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 1180 μm-1700 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40℃下真空干燥 16 小时。

[1251] 207.52mg 上述控释颗粒剂的组成

[1252] 实施例 30 的颗粒剂 196.88mg

[1253] 甲基丙烯酸共聚物 S 6.65mg

[1254]	滑石	3.32mg
[1255]	柠檬酸三乙酯	0.67mg
[1256]	总量	207.52mg

[1257] 实施例 38

[1258] 将 48g 甲基丙烯酸共聚物 S 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水 (69.12g) 和无水乙醇 (622.08g) 的混和溶液中, 在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 31 中得到的颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 30°C、转子旋转速度: 100rpm、包衣溶液喷雾速率: 3.0g/分钟以及喷雾气压: 1.0kg/cm², 得到具有下述组成的控释颗粒剂, 其用 pH 决定可溶性的控释包衣层 (在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分) 进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 1180 μm-1700 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40°C 下真空干燥 16 小时。

[1259] 207.52mg 上述控释颗粒剂的组成

[1260]	实施例 31 的颗粒剂	196.88mg
[1261]	甲基丙烯酸共聚物 S	6.65mg
[1262]	滑石	3.32mg
[1263]	柠檬酸三乙酯	0.67mg
[1264]	总量	207.52mg

[1265] 实施例 39

[1266] 将 28mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 103.8mg 在实施例 37 中得到的控释颗粒剂混和, 向其中加入 43.9mg 聚环氧乙烷 (商品名: PolyoxWSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造) 得到混合物。所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂 (相当于 30mg 化合物 A)。

[1267] 实施例 40

[1268] 将 28mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 103.8mg 在实施例 38 中得到的控释颗粒剂混和, 向其中加入 43.9mg 聚环氧乙烷 (商品名: PolyoxWSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造) 得到混合物。所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂 (相当于 30mg 化合物 A)。

[1269] 实施例 41

[1270] 将 56mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 207.5mg 在实施例 37 中得到的控释颗粒剂混和, 所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂 (相当于 60mg 化合物 A)。

[1271] 实施例 42

[1272] 将 84mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 311.3mg 在实施例 37 中得到的控释颗粒剂混和, 所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂 (相当于 90mg 化合物 A)。

[1273] 实施例 43

[1274] 将 42mg 在实施例 29 中得到的肠包衣颗粒剂和 155.6mg 在实施例 37 中得到的控释颗粒剂混和, 所得到的混合物填入一枚胶囊 #3 中得到胶囊剂 (相当于 45mg 化合物 A)。

[1275] 实施例 44

[1276] 将 300g 化合物 A、105g 碳酸镁、195g 净化蔗糖和 75g 低取代的羟丙基纤维素

均匀混和得到用于活性成分层的撒粉。将 75g 净化蔗糖、48.8g 氧化钛和 18.8g 低取代的羟丙基纤维素均匀混和得到用于中间层的撒粉。将 375g 蔗糖·淀粉微球（商品名：Nonpareil-101, Freund Industrial Co., Ltd. 制造）填入离心流体床制粒机（CF-360, Freund Industrial Co., Ltd. 制造）中，在喷雾羟丙基纤维素溶液（2w/w%）的同时，将蔗糖·淀粉微球用上述用于活性成分层的撒粉包衣，这样制备得到微球颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时，通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的撒粉。

[1277] 158.07mg 上述颗粒剂的组成

[1278]	蔗糖·淀粉微球	56.25mg
[1279]	羟丙基纤维素	0.57mg
[1280]	用于活性成分层的撒粉	
[1281]	化合物 A	45.00mg
[1282]	碳酸镁	15.75mg
[1283]	净化蔗糖	29.25mg
[1284]	低取代的羟丙基纤维素	11.25mg
[1285]	总量	158.07mg

[1286] 实施例 45

[1287] 将在实施例 44 中得到的颗粒剂用用于中间层的包衣溶液利用搅拌流化床制粒机（SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造）包衣，然后完整干燥得到具有下述组成的颗粒剂。该用于中间层的包衣溶液通过将 20.09g 羟丙基甲基纤维素 2910 溶解于 361.55g 净化水中然后再在所得到的溶液中分散 8.03g 氧化钛和 12.05g 滑石得到。包衣操作在下述条件下进行：进口气温：62℃、转子旋转速度：200rpm、包衣溶液喷雾速率：3.0g/分钟以及喷雾气压：1.0kg/cm²。所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时，然后通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的颗粒剂。

[1288] 188.07mg 上述用中间层包衣的颗粒剂的组成

[1289]

实施例 44 的颗粒剂	158.07 mg
羟丙基甲基纤维素 2910	15.00 mg
滑石	9.00 mg
氧化钛	6.00 mg
总量	188.07 mg

[1290] 实施例 46

[1291] 将 36g 甲基丙烯酸共聚物 S、12g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 4.8g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水（69.12g）和无水乙醇（622.08g）的混和溶液中，在所得到的溶液中分散 24g 滑石得到包衣溶液。将 100g 在实施例 45 中得到的颗粒剂用上述包衣溶液利用搅拌流化床制粒机（SPIR-A-FLOW, Freund Industrial Co., Ltd. 制造）在下述条件下包衣：进口气温：30℃、转子旋转速度：100rpm、包衣溶液喷雾速率：3.0g/分钟以及喷雾气压：1.0kg/cm²，得到具有下述组成的控释颗粒剂，将其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层（在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分）包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 1180 μm-1700 μm 的

控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时。

[1292] 278.35mg 上述控释颗粒剂的组成

[1293]

实施例 45 的颗粒剂	188.07 mg
甲基丙烯酸共聚物 S	42.32 mg
甲基丙烯酸共聚物 L	14.11 mg
滑石	28.21 mg
柠檬酸三乙酯	5.64 mg
总量	278.35 mg

[1294] 实施例 47

[1295] 将 35.5mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 139.2mg 在实施例 46 中得到的控释颗粒剂混和,向其中加入 58.2mg 聚环氧乙烷(商品名:Polyox WSR Coagulant, Dow Chemical Co., Ltd. 制造)得到混合物。所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1296] 实施例 48

[1297] 将 71mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 278.35mg 在实施例 46 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 60mg 化合物 A)。

[1298] 实施例 49

[1299] 将 106.5mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 417.5mg 在实施例 46 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 90mg 化合物 A)。

[1300] 实施例 50

[1301] 将 53.3mg 在实施例 8 中得到的肠包衣颗粒剂和 208.8mg 在实施例 46 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 45mg 化合物 A)。

[1302] 实施例 51

[1303] 将 824.4g 化合物 A、303.2g 碳酸镁、1062g 净化蔗糖和 228.2g 低取代的羟丙基纤维素均匀混和得到用于活性成分层的撒粉。将 722.4g 蔗糖·淀粉微球(商品名:Nonpareil-101, Freund Industrial Co., Ltd. 制造)填入离心流体床制粒机(CF-360, Freund Industrial Co., Ltd. 制造)中,在喷雾羟丙基纤维素溶液(2w/w%)的同时,将蔗糖·淀粉微球用上述用于活性成分层的撒粉包衣,这样制备得到微球颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时,通过圆形筛得到 710 μ m-1400 μ m 的撒粉。

[1304] 86.67mg 上述颗粒剂的组成

[1305] 蔗糖·淀粉微球	20.64mg
[1306] 羟丙基纤维素	0.24mg
[1307] 用于活性成分层的撒粉	
[1308] 化合物 A	22.50mg
[1309] 碳酸镁	8.25mg
[1310] 净化蔗糖	28.83mg
[1311] 低取代的羟丙基纤维素	6.21mg

[1312] 总量 86.67mg

[1313] 实施例 52

[1314] 将在实施例 51 中得到的颗粒剂用于中间层的包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (MP-10, Powrex Co., Ltd. 制造) 包衣, 然后完整干燥得到具有下述组成的颗粒剂。该用于中间层的包衣溶液通过将 270.0g 羟丙基甲基纤维素 2910 溶解于 4874g 净化水中然后再在所得到的溶液中分散 163.5g 氧化钛和 108g 滑石得到。包衣操作在下述条件下进行: 进口气温: 67℃、进气体积: 1.5m³/分钟、包衣溶液喷雾速率: 12.0g/分钟、喷雾气压: 0.28MPa 以及喷雾气体体积: 90Nl/小时。所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时, 然后通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的颗粒剂。

[1315] 97.50mg 上述用中间层包衣的颗粒剂的组成

[1316] 实施例 51 的颗粒剂 86.67mg

[1317] 羟丙基甲基纤维素 2910 5.40mg

[1318] 滑石 2.16mg

[1319] 氧化钛 3.27mg

[1320] 总量 97.50mg

[1321] 实施例 53

[1322] 将 57.60g Macrogol 6000 和 26.40g 聚山梨醇酯 80 溶解于 2724g 净化水中, 在所得到的溶液中分散 174g 滑石、57.6g 氧化钛和 19323g 甲基丙烯酸共聚物 LD (固相含量为 579.6g) 得到肠包衣溶液。将在实施例 52 中得到的颗粒剂用上述肠包衣溶液利用搅拌流化床制粒机 (MP-10, Powrex Co., Ltd. 制造) 在下述条件下包衣: 进口气温: 65℃、进气体积: 1.5m³/分钟、包衣溶液喷雾速率: 15.0g/分钟、喷雾气压: 0.30MPa 以及喷雾气体体积: 90Nl/小时。接着在其通过圆形筛的同时进行干燥得到具有下述组成的 710 μm-1400 μm 的肠包衣颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40℃ 下真空干燥 16 小时, 然后向 1918g 该颗粒剂中加入 0.96g 滑石和 0.96g 气相二氧化硅 (aerosil) 得到肠包衣颗粒剂。

[1323] 120.0mg 上述肠包衣颗粒剂的组成

[1324] 实施例 52 的颗粒剂 97.5mg

[1325] 甲基丙烯酸共聚物 LD 48.3mg

[1326] (固相含量为 14.49mg)

[1327] 滑石 4.35mg

[1328] Macrogol 6000 1.44mg

[1329] 氧化钛 1.44mg

[1330] 聚山梨醇酯 80 0.66mg

[1331] 滑石 0.06mg

[1332] 气相二氧化硅 0.06mg

[1333] 总量 120.0mg

[1334] 实施例 54

[1335] 将 1131g 化合物 A、303.2g 碳酸镁、750.1g 净化蔗糖和 226.8g 低取代的羟丙基纤维素均匀混和得到用于活性成分层的撒粉。将 720.0g 蔗糖·淀粉微球 (商品名: Nonpareil-101, Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 填入离心流体床制粒机 (CF-360,

Freund Industrial Co.,Ltd. 制造) 中,在喷雾羟丙基纤维素溶液(2w/w%)的同时,将蔗糖·淀粉微球用上述用于活性成分层的撒粉包衣,这样制备得到微球颗粒剂。所得到的微球颗粒剂在 40℃下真空干燥 16 小时,通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的撒粉。

[1336]	189.0mg 上述颗粒剂的组成	
[1337]	蔗糖·淀粉微球	45.0mg
[1338]	羟丙基纤维素	0.54mg
[1339]	用于活性成分层的撒粉	
[1340]	化合物 A	67.5mg
[1341]	碳酸镁	18.0mg
[1342]	净化蔗糖	44.46mg
[1343]	低取代的羟丙基纤维素	13.5mg
[1344]		

总量	189.0 mg
----	----------

[1345] 实施例 55

[1346] 将在实施例 54 中得到的颗粒剂用用于中间层的包衣溶液利用搅拌流化床制粒机(MP-10, Powrex Co., Ltd. 制造)包衣,然后完整干燥得到具有下述组成的颗粒剂。该用于中间层的包衣溶液通过将 236.4g 羟丙基甲基纤维素 2910 溶解于 4255g 净化水中然后再在所得到的溶液中分散 141.6g 氧化钛和 94.8g 滑石得到。包衣操作在下述条件下进行:进口气温:65℃、进气体积:1.5m³/分钟、包衣溶液喷雾速率:12.0g/分钟、喷雾气压:0.26MPa 以及喷雾气体体积:90Nl/小时。所得到的微球颗粒剂在 40℃下真空干燥 16 小时,然后通过圆形筛得到 710 μm-1400 μm 的颗粒剂。

[1347] 212.64mg 上述用中间层包衣的颗粒剂的组成

[1348]	实施例 54 的颗粒剂	189.0 mg
	羟丙基甲基纤维素 2910	11.82 mg
	滑石	4.74 mg
	氧化钛	7.08 mg
	总量	212.64 mg

[1349] 实施例 56

[1350] 将 382.8g 甲基丙烯酸共聚物 S、127.7g 甲基丙烯酸共聚物 L 和 50.88g 柠檬酸三乙酯溶解于净化水(734.8g)和无水乙醇(6614g)的混和溶液中,在所得到的溶液中分散 255.1g 滑石得到包衣溶液。将在实施例 55 中得到的颗粒剂用上述包衣溶液利用搅拌流化床制粒机(MP-10, Powrex Co., Ltd. 制造)在下述条件下包衣:进口气温:65℃、进气体积:1.5m³/分钟、包衣溶液喷雾速率:15.0g/分钟、喷雾气压:0.30MPa 以及喷雾气体体积:90Nl/小时,得到具有下述组成的控释颗粒剂,其用由 pH 决定可溶性的控释包衣层(在超过一定 pH 值的环境下释出活性成分)进行了包衣。所得到的微球颗粒剂通过圆形筛得到 1180 μm-1700 μm 的控释颗粒剂。然后将所得到的微球颗粒剂在 40℃下真空干燥 16 小时,

然后向 1101g 该颗粒剂中加入 0.525g 滑石和 0.525g 气相二氧化硅得到肠包衣颗粒剂。

[1351]	315.0mg 上述控释颗粒剂的组成	
[1352]	实施例 55 的颗粒剂	212.64mg
[1353]	甲基丙烯酸共聚物 S	47.85mg
[1354]	甲基丙烯酸共聚物 L	15.96mg
[1355]	滑石	31.89mg
[1356]	柠檬酸三乙酯	6.36mg
[1357]	滑石	0.15mg
[1358]	气相二氧化硅	0.15mg
[1359]	总量	315.0mg

[1360] 实施例 57

[1361] 将 120mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 315mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 90mg 化合物 A)。

[1362] 实施例 58

[1363] 将 80mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 210mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 60mg 化合物 A)。

[1364] 实施例 59

[1365] 将 40mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 105mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #3 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1366] 实施例 60

[1367] 将 240mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 210mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 90mg 化合物 A)。

[1368] 实施例 61

[1369] 将 160mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 280mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 90mg 化合物 A)。

[1370] 实施例 62

[1371] 将 192mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 252mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 90mg 化合物 A)。

[1372] 实施例 63

[1373] 将 160mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 210mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 75mg 化合物 A)。

[1374] 实施例 64

[1375] 将 100mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 262.5mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 75mg 化合物 A)。

[1376] 实施例 65

[1377] 将 133.3mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 233.3mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 75mg 化合物 A)。

[1378] 实施例 66

[1379] 将 200mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 175mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #1 中得到胶囊剂(相当于 75mg 化合物 A)。

[1380] 实施例 67

[1381] 将 106.7mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 186.7mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 60mg 化合物 A)。

[1382] 实施例 68

[1383] 将 128mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 168mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 60mg 化合物 A)。

[1384] 实施例 69

[1385] 将 160mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 140mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 60mg 化合物 A)。

[1386] 实施例 70

[1387] 将 60mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 157.5mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 45mg 化合物 A)。

[1388] 实施例 71

[1389] 将 120mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 105mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 45mg 化合物 A)。

[1390] 实施例 72

[1391] 将 80mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 140mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 45mg 化合物 A)。

[1392] 实施例 73

[1393] 将 96mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 126mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #2 中得到胶囊剂(相当于 45mg 化合物 A)。

[1394] 实施例 74

[1395] 将 53.3mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 93.3mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #3 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1396] 实施例 75

[1397] 将 64mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 84mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #3 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1398] 实施例 76

[1399] 将 80mg 在实施例 53 中得到的肠包衣颗粒剂和 70mg 在实施例 56 中得到的控释颗粒剂混和,所得到的混合物填入一枚胶囊 #3 中得到胶囊剂(相当于 30mg 化合物 A)。

[1400] 工业适用性

[1401] 由于本发明的控释制剂可以通过控制活性成分在长时间内释出而延长治疗效果,因此它可以获得使用低剂量进行治疗的效力和降低因血药浓度升高而引起的副作用、以及减少给药时间。