



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101326184 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 23

(21) 申请号 200680045950. X

A61K 31/437 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 12. 08

A61P 5/42 (2006. 01)

(30) 优先权数据

05111907.1 2005. 12. 09 EP

(56) 对比文件

US 4889861, 1989. 12. 26, 说明书第 45 栏实施例 41 最后一个化合物.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 06. 06

US 5057521, 1991. 10. 15, 说明书第 7 栏的第 (K) 个化合物, 说明书第 1-2、7-8 栏, .

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2006/069462 2006. 12. 08

CN 1474819 A, 2004. 02. 11, 说明书第 51 页实施例 19.

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/065942 EN 2007. 06. 14

W0 97/00257 A1, 1997. 01. 03, 说明书第 38 页表 3 实施例 2A.

(73) 专利权人 斯皮德尔实验股份公司

审查员 徐文亮

地址 瑞士阿尔施韦尔

(72) 发明人 P·赫罗尔德 R·马 V·欣克

M·奎尔姆巴克 C·马蒂

A·斯托加诺维克 S·斯图茨

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 段晓玲 付磊

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

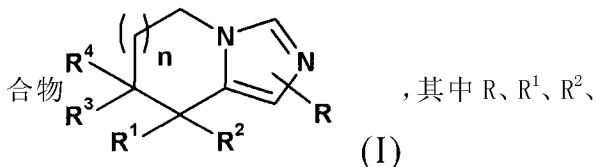
权利要求书 1 页 说明书 21 页

(54) 发明名称

二杂环咪唑基化合物

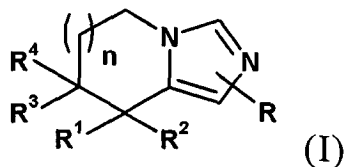
(57) 摘要

本专利申请涉及下述通式 (I) 的新的杂环化



R³、R⁴和 n 具有在说明书中更详细定义, 其制备方法 & 这些化合物作为药物特别是作为醛固酮合酶抑制剂的用途。

1. 下述通式 (I) 的化合物及其盐,



其中

R 为 H;

R¹ 为苯基、吡啶基或苯并呋喃 -3- 基, 被 1-4 个下述基团取代:

C₁-C₈- 烷基、C₀-C₈- 烷基羰基、氰基、卤素、C₁-C₈- 烷基磺酰基、硝基和氧化物;

R² 为 H、羟基或 C₁-C₈- 烷氧基;

R³ 为 H 或 C₁-C₈- 烷基;

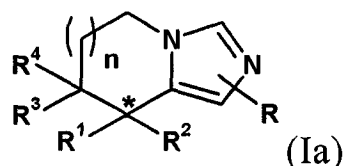
R⁴ 为 H 或 C₁-C₈- 烷基;

n 为 0;

其中,

如果 R² 为羟基, R¹ 不为 4- 溴苯基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于其符合通式



其中 * 表示不对称碳原子。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 为取代的 4- 氰基苯基或取代的 4- 氟苯基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物及其盐, 其中所述盐是药用盐。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项的通式 (I) 的化合物在制备用于预防完全或部分由醛固酮过多症引起的病理状态、延缓其发展或治疗所述病理状态的人类药物中的用途。

6. 根据权利要求 1 至 4 中任一项的通式 (I) 的化合物在制备用于预防完全或部分由皮质醇释放过量引起的病理状态、延缓其发展或治疗所述病理状态的人类药物中的用途。

7. 药品, 包括根据权利要求 1 至 4 中任一项的通式 (I) 的化合物和常规赋形剂。

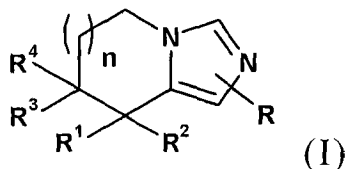
8. 产品或试剂盒形式的药物组合, 其由以下组成: a) 根据权利要求 1 至 4 中任一项的通式 (I) 的化合物, 和 b) 至少一种药物形式, 其中活性成分具有降血压作用、收缩能效应、代谢作用或降脂质作用。

二杂环咪唑基化合物

[0001] 本发明涉及新的杂环化合物、制备所述化合物的方法、包含它们的药物及它们作为活性药物成分,特别是作为醛固酮合酶抑制剂的用途。

[0002] 本发明首先提供了下述通式的化合物及其盐,优选其药用盐:

[0003]



[0004] ,其中

[0005] R a) 为氘、卤素、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基、三氟甲基或氢;或

[0006] b) 为 C₁-C₈-烷氧基或 C₁-C₈-烷基;

[0007] R¹ 为芳基-C₀-C₄-烷基或不饱和的杂环基-C₀-C₄-烷基,其被 1-4 个下述基团取代:C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₈-烷基羰基、C₁-C₈-烷基硫烷基(sulphanyl)、C₁-C₈-烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基-C₀-C₄-烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基;

[0008] R² a) 为氘、卤素、羟基或氢;或

[0009] b) 为 C₂-C₈-链烯基、C₂-C₈-炔基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基羰基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₄-烷基羰基、芳基-C₀-C₄-烷基、羧基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-环烷基或不饱和的杂环基-C₀-C₄-烷基,其为未取代的或被 1-4 个下述基团取代:C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₈-烷基羰基、C₁-C₈-烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基-C₀-C₄-烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基;

[0010] R³ a) 为氘、卤素、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基或氢;或

[0011] b) 为 C₁-C₈-烷氧基或 C₁-C₈-烷基;

[0012] R⁴ a) 为氘、卤素、三氟甲氧基、三氟甲基或氢;或

[0013] b) 为 C₁-C₈-烷氧基或 C₁-C₈-烷基;

[0014] n 为数字 0、1 或 2;

[0015] 其中,

[0016] 如果 R² 为氢,则 R¹ 不为咪唑基、苄基或萘基;

[0017] 如果 R 为氢和 R² 为羟基, R¹ 不为 C₁-C₈-烷氧基或卤代苯并噻吩-2-基、未烷基化的或 N-单或 N,N-二-C₁-C₈-烷基化的氨基甲酰基萘基、未取代的或取代的联苯基或 4-溴苯基。

[0018] 本发明进一步提供通式 (I) 的化合物及其盐,优选其药用盐,其中

[0019] (A) R¹ 为苯基或吡啶基,如果 R、R²、R³ 和 R⁴ 为氢和 n 为 0 的话,其中苯基或吡啶基被 1-4 个下述基团取代:C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₈-烷基羰基、

C₁-C₈-烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基-C₀-C₄-烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基，至少一个取代基位于“对”位（相对于6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基环系统）；或

[0020] (B) R¹ 为苯基或不饱和杂环基，如果 R、R²、R³ 和 R⁴ 为氢和 n 为 1 的话，其中苯基或不饱和杂环基被 3-4 个下述基团取代：C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₈-烷基羰基、C₁-C₈-烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基-C₀-C₄-烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基；或

[0021] (C) R¹ 为芳基或不饱和杂环基，其被 1-4 个下述基团取代：C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₈-烷基羰基、C₁-C₈-烷基硫烷基 (sulphanyl)、C₁-C₈-烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基-C₀-C₄-烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基，至少一个取代基为 C₁-C₈-烷基硫烷基 (sulphanyl)、羟基、硝基或氧化物；或

[0022] (D) R¹ 为芳基或不饱和杂环基，如果 R³ 和 R⁴ 不同时为氘或氢的话，其中芳基或不饱和杂环基被 1-4 个下述基团取代：C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₈-烷基羰基、C₁-C₈-烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基-C₀-C₄-烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、氧代、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基；或

[0023] (E) R¹ 为芳基或不饱和杂环基，如果 R² 为羟基或 C₁-C₈-烷氧基的话，其中芳基或不饱和杂环基被 1-4 个下述基团取代：C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₈-烷基羰基、C₁-C₈-烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基-C₀-C₄-烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、氧代、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基；

[0024] Ra) 为氘、卤素、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基、三氟甲基或氢；或

[0025] b) 为 C₁-C₈-烷氧基或 C₁-C₈-烷基；

[0026] R²a) 为氘、卤素、羟基或氢；或

[0027] b) 为 C₂-C₈-链烯基、C₂-C₈-炔基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基羰基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₄-烷基羰基、芳基-C₀-C₄-烷基、羧基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₈-环烷基或不饱和的杂环基-C₀-C₄-烷基，其可以被 1-4 个下述基团取代：C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、C₁-C₈-烷基、C₀-C₈-烷基羰基、C₁-C₈-烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基-C₀-C₄-烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基；

[0028] R³a) 为氘、卤素、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基或氢；或

[0029] b) 为 C₁-C₈-烷氧基或 C₁-C₈-烷基；

[0030] R⁴a) 为氘、卤素、三氟甲氧基、三氟甲基或氢；或

[0031] b) 为 C₁-C₈-烷氧基或 C₁-C₈-烷基；

[0032] n 为数字 0、1 或 2；

[0033] 其中，

[0034] 如果 R² 为氢，则 R¹ 不为咪唑基、苄基或萘基；

[0035] 如果 R 为氢和 R² 为羟基，则 R¹ 不为 C₁-C₈-烷氧基-或卤代苯并噻吩-2-基、未取代的或取代的联苯基或 4-溴苯基。

[0036] 术语芳基代表芳香烃，其通常包含 5-14 个，优选 6-10 个碳原子，例如苯基或萘基，

例如 1- 或 2- 萘基。优选的为具有 6-10 个碳原子的芳基, 特别苯基。优选的为符合 Hückel 规则的芳基。所述基团可以是未取代的或取代一次或多次的, 比如一次或两次, 在任一种情况下, 所述取代基可以在任何位置, 比如在苯基的邻位、间位或对位或在 1 或 2- 萘基基团的 3 位或 4 位, 其也可以是两个或更多个相同的或不同的取代基。芳基上或优选的苯基或萘基基团上的取代基的实例如下: C_1-C_8 - 烷氧基、 C_1-C_8 - 烷氧基羰基、 C_1-C_8 - 烷基、 C_0-C_8 - 烷基羰基、 C_1-C_8 - 烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 - 烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、三- C_1-C_4 - 烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基。

[0037] 芳基- C_0-C_4 - 烷基例如苯基、萘基或苄基。

[0038] 术语杂环基代表饱和的、部分饱和的或不饱和 4-8 元, 更优选 5 元单环的环系统, 代表饱和的、部分饱和的或不饱和 7-12 元, 更优选 9-10 元二环的环系统, 也代表部分饱和的或不饱和的 7-12 元三环的环系统, 其在至少一个环中包含 N、O 或 S 原子, 有可能在一个环中存在另外的 N、O 或 S 原子。所述基团可以是未取代的或可以是取代一次或多次的, 比如一次或两次, 其也可以是两个或更多个相同的或不同的取代基。杂环基基团上的取代基的实例如下: C_1-C_8 - 烷氧基、 C_1-C_8 - 烷氧基羰基、 C_1-C_8 - 烷基、 C_0-C_8 - 烷基羰基、 C_1-C_8 - 烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 - 烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三- C_1-C_4 - 烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基。

[0039] 饱和的杂环基- C_0-C_4 - 烷基为例如氮杂环庚烷基 (azepanyl)、氮杂环丁烷基、氮丙啶基、3,4- 二羟基吡咯烷基、2,6- 二甲基吗啉基、3,5- 二甲基吗啉基、二噁烷基、[1,4] 二氧杂环庚烷基 (dioxepanyl)、二氧戊环基、4,4- 二硫代吗啉基、二硫杂环己烷基 (dithianyl)、二硫戊环基、2- 羟基甲基- 吡咯烷基、4- 羟基哌啶基、3- 羟基吡咯烷基、4- 甲基哌嗪基、1- 甲基哌啶基、1- 甲基吡咯烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、氧杂环庚烷基 (oxepanyl)、2- 氧杂氮杂环庚烷基 (oxoazepanyl)、2- 氧代- 咪唑烷基、2- 氧代噁唑烷基、2- 氧代哌啶基、4- 氧代哌啶基、2- 氧代吡咯烷基、2- 氧代四氢嘧啶基、4- 氧代硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、硫杂环庚烷基 (thiepanyl) 或硫代吗啉基。

[0040] 部分饱和的二环杂环基- C_0-C_4 - 烷基为例如 3,4- 二氢-2H- 苯并 [1,4] 噁嗪基、4,5,6,7- 四氢苯并呋喃基或 4,5,6,7- 四氢苯并噻唑基。

[0041] 不饱和的二环杂环基- C_0-C_4 - 烷基是例如苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并 [d] 异噻唑基、苯并 [d] 异噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑并 [1,5-a] 吡啶基、吲唑基、吲哚基或异喹啉基。

[0042] 不饱和单环杂环基- C_0-C_4 - 烷基是例如咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基或噻吩基。

[0043] C_2-C_8 - 链烯基是例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基、叔丁烯基或戊烯基、己烯基或庚烯基。

[0044] C_2-C_8 - 炔基是例如乙炔基、丙炔基、丁炔基或戊炔基、己炔基或庚炔基。

[0045] C_1-C_8 - 烷氧基是例如 C_1-C_5 - 烷氧基, 比如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基或戊氧基, 但也可以是己氧基或庚氧基。

[0046] C_1-C_8 - 烷氧基羰基优选地为 C_1-C_4 - 烷氧基羰基, 比如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基或叔丁氧基羰基。

[0047] C_1-C_4 -烷氧基羰基- C_1-C_4 -烷基是例如甲氧基羰基-或乙氧基羰基-甲基、2-甲氧基羰基-或2-乙氧基羰基-乙基、3-甲氧基羰基-或3-乙氧基羰基-丙基或4-乙氧基羰基丁基。

[0048] C_1-C_8 -烷基可以是直链或支链的和/或桥接的,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基或戊基、己基或庚基。

[0049] C_0-C_8 -烷基羰基为例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丙基羰基、异丙基羰基、丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基或叔丁基羰基。

[0050] 羧基- C_1-C_4 -烷基是例如羧甲基、2-羧乙基、2-或3-羧丙基、2-羧基-2-甲基丙基、2-羧基-2-乙基丁基或4-羧基丁基,特别是羧甲基。

[0051] C_3-C_8 -环烷基优选地为3-、5-或6-元环烷基,比如环丙基、环戊基、环己基。

[0052] 卤素是例如氟、氯、溴或碘。

[0053] 下述指定的化合物组将不能认为是封闭的;相反地,这些化合物组的部分可以互相或由上面给出的定义替代,或可以按有意义的方式删除,比如为了用更具体的定义代替一般定义。所述定义于一般化学原理范围内,比如例如对于原子的常规化合价的范围应用。

[0054] 式(I)的化合物的优选组为下述化合物,其中

[0055] (A) R^1 为苯基或吡啶基,如果 R 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为氢和 n 为0的话,其中苯基或吡啶基被1-4个下述基团取代: C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 C_1-C_8 -烷基、 C_0-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷基硫烷基、 C_1-C_8 -烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 -烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、三- C_1-C_4 -烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基,至少一个取代基位于“对”位(相对于6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基环系统)。

[0056] 式(I)化合物的进一步优选组为下述的化合物,其中

[0057] (B) R^1 为苯基或不饱和杂环基,如果 R 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为氢和 n 为1,其中苯基或不饱和杂环基被3-4个下述基团取代: C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 C_1-C_8 -烷基、 C_0-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷基硫烷基、 C_1-C_8 -烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 -烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、三- C_1-C_4 -烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基。

[0058] 式(I)化合物的进一步优选组为下述的化合物,其中

[0059] (C) R^1 为芳基或不饱和杂环基,其被1-4个下述基团取代: C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 C_1-C_8 -烷基、 C_0-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷基硫烷基、 C_1-C_8 -烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 -烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三- C_1-C_4 -烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基,至少一个取代基为 C_1-C_8 -烷基硫烷基(sulphanyl)、羟基、硝基或氧化物。

[0060] 式(I)化合物的进一步优选组为下述的化合物,其中

[0061] (D) R^1 为芳基或不饱和杂环基,如果 R^3 和 R^4 不同时为氘或氢,其中芳基或不饱和杂环基被1-4个下述基团取代: C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 C_1-C_8 -烷基、 C_0-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷基-硫烷基、 C_1-C_8 -烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 -烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三- C_1-C_4 -烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基。

[0062] 式 (I) 化合物的进一步优选组为下述的化合物, 其中

[0063] (E) R^1 为芳基或不饱和杂环基, 如果 R^2 为羟基或 C_1-C_8 - 烷氧基, 其中芳基或不饱和杂环基被 1-4 个下述基团取代: C_1-C_8 - 烷氧基、 C_1-C_8 - 烷氧基羰基、 C_1-C_8 - 烷基、 C_0-C_8 - 烷基羰基、 C_1-C_8 - 烷基硫烷基、 C_1-C_8 - 烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 - 烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三- C_1-C_4 - 烷基甲硅烷基、三氟甲氧基或三氟甲基。

[0064] 式 (I) 化合物的进一步优选组为下述的化合物及其盐, 优选地其药用盐, 其中

[0065] R^1 为吡啶基, 在如对于 (A) 指出的条件下; 或为苯基, 在如对于 (A) 或 (B) 指出的条件下; 或者为芳基或不饱和杂环基, 如在 (C)、(D) 或 (E) 下指出的被取代, 杂环基特别地优选选自苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并 [d] 异噻唑基、苯并 [d] 异噁唑基、苯并噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、噻唑基或噻吩基。

[0066] 式 (I) 化合物的进一步优选组为下述的化合物或其盐, 优选可药用盐, 其中

[0067] R^1 具有如对于 (A)、(B)、(C)、(D) 或 (E) 指出的定义, 更优选如对于 (A)、(B) 或 (C) 指出的定义;

[0068] R 为 C_1-C_8 - 烷基、氘、三- C_1-C_4 - 烷基甲硅烷基或氢;

[0069] R^2a 为氘、卤素、羟基或氢; 或

[0070] b) 为 C_1-C_8 - 烷氧基或 C_1-C_8 - 烷基;

[0071] R^3a 为氘、卤素、羟基或氢; 或

[0072] b) 为 C_1-C_8 - 烷氧基或 C_1-C_8 - 烷基;

[0073] R^4a 为氘、卤素或氢; 或

[0074] b) 为 C_1-C_8 - 烷氧基或 C_1-C_8 - 烷基;

[0075] n 为 0. 或 1。

[0076] 另外优选的是下述式 (I) 的化合物及其盐, 优选其药用盐, 其中 R 优选地为 C_1-C_8 - 烷基、氘、三- C_1-C_4 - 烷基甲硅烷基或氢, 特别优选氘或氢。

[0077] 另外优选的是下述式 (I) 的化合物及其盐, 优选其药用盐, 其中 R^2 优选地为 C_1-C_8 - 烷氧基、 C_1-C_8 - 烷基、芳基- C_0-C_4 - 烷基、氘、羟基或氢, 特别优选 C_1-C_8 - 烷基、氘、羟基或氢。

[0078] 另外优选的是下述式 (I) 的化合物及其盐, 优选其药用盐, 其中 R^3 优选地为 C_1-C_8 - 烷基、氘、卤素或氢。

[0079] 另外优选的是下述式 (I) 的化合物及其盐, 优选其药用盐, 其中 R^4 优选地为 C_1-C_8 - 烷基、氘、卤素或氢。

[0080] n 优选地为数字 0 或 1。

[0081] 对于芳基或不饱和杂环基, 优选的取代基为 C_1-C_8 - 烷氧基、 C_1-C_8 - 烷基、 C_1-C_8 - 烷基羰基、 C_1-C_8 - 烷基磺酰基、氰基、卤素、硝基、氧化物、未取代的或取代的芳基, 特别是未取代的或取代的苯基, 或未取代的或取代的杂环基, 特别是未取代的或取代的四唑基, 未取代的或取代的噻唑基或未取代的或取代的噻吩基。对于芳基或不饱和杂环基, 特别优选的取代基为乙酰基、氯、氰基、氟、甲磺酰基、硝基或氧化物。

[0082] 优选地 R^1 为未取代的或取代的 4- 乙酰基苯基、未取代的或取代的 4- 氰基苯基、未取代的或取代的 4- 氟苯基、未取代的或取代的 4- 甲磺酰基苯基或未取代的或取代的 4- 硝

基苯基。

[0083] 同样优选地 R^1 为单、二或三取代的不饱和杂环基取代基,所述取代基优选地选自 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 C_0-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 -烷氧基羰基、氰基、卤素、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三- C_1-C_4 -烷基甲硅烷基、三氟甲氧基和三氟甲基。

[0084] 特别优选地 R^1 为苯并呋喃-3-基、1H-苯并咪唑-1-基、苯并[d]异噻唑-3-基、苯并[d]异噻唑-3-基、苯并[b]噻吩-3-基、咪唑-1-基、吡啶基、噻唑-4-基、吡啶-4-基、噻唑-4-基或噻吩-3-基,其为取代的,所述取代基优选地选自 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 C_0-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 -烷氧基羰基、卤素、氰基、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三- C_1-C_4 -烷基甲硅烷基、三氟甲氧基和三氟甲基。

[0085] 也非常优选地 R^1 为 1H-苯并咪唑-1-基、苯并[d]异噻唑-3-基、苯并[d]异噻唑-3-基、咪唑-1-基或吡啶-4-基,其为取代的,所述取代基优选地选自 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 C_0-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷基磺酰基、未取代的或取代的芳基、芳基- C_0-C_4 -烷氧基羰基、卤素、氰基、未取代的或取代的杂环基、羟基、硝基、氧化物、氧代、三- C_1-C_4 -烷基甲硅烷基、三氟甲氧基和三氟甲基。

[0086] 另外特别优选地 R^1 为单、二或三取代的苯基,其具有至少一个取代基,优选氰基、氟代、乙酰基、甲磺酰基、硝基或未取代的或取代的杂环基,所述杂环基优选地包含至少一个在 4 位的氮原子。

[0087] 特别优选的是下述化合物,其中 R^2 为氢、氘、卤素、羟基或 C_1-C_8 -烷基, R^4 为氢,氘或 C_1-C_8 -烷基,和其中 R^1 为单、二或三取代的苯基,其具有至少一个取代基,优选乙酰基、甲磺酰基、硝基或未取代的或取代的杂环基,所述杂环基优选地包含至少一个在 4 位的氮原子。

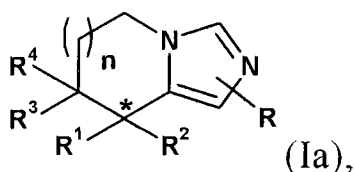
[0088] 同样特别优选的是下述化合物,其中 R^2 为氘、卤素、羟基或 C_1-C_8 -烷基和 / 或 R^4 为氘或 C_1-C_8 -烷基,和其中 R^1 为未取代的或单或二取代的 4-氰基苯基基团或 4-氟苯基基团。

[0089] 同样特别优选的是下述化合物,其中 R^1 为 4-氰基-3-三氟甲基-苯基、4-氰基-3-甲氧基苯基、4-氰基-3-三氟甲氧基苯基、3-溴-4-氰基苯基或 3-氯-4-氰基苯基、3,5-二氟-4-氰基苯基,如果想要,其可以被进一步的取代基在苯基上取代,和 R^2 和 R^4 为氢。

[0090] 同样特别优选的是下述化合物,其中 R^1 为未取代的或单或二取代的 4-氰基苯基基团,其在 3 位被未取代的或单、二或三取代的苯基取代,和其中 R^2 为氢、氘、卤素、羟基或 C_1-C_8 -烷氧基(alkoyl)和 R^4 为氢、氘或 C_1-C_8 -烷基。

[0091] 特别优选的式(I)的化合物为通式(1a)的那些

[0092]



[0093] 其中 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 具有上述对于式(I)的化合物指出的定义,上述的优选类

似地适用。

[0094] * 表示不对称碳原子。

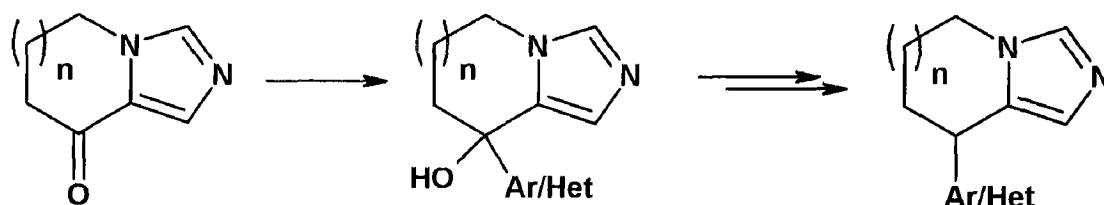
[0095] 具有至少一个不对称碳原子的式 (I) 化合物可以以光学纯的对映异构体、对映异构体的混合物或外消旋体形式存在。具有第二个不对称碳原子的化合物可以以光学纯的非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体、非对映外消旋体的混合物或内消旋化合物形式存在。本发明包括所有这些形式。对映异构体的混合物、外消旋体、非对映体的混合物、非对映的外消旋体或非对映的外消旋体的混合物可以通过常规方法分馏, 比如通过外消旋体拆分、柱色谱法、薄层色谱、HPLC 等。

[0096] 式 (1a) 的化合物具有至少一个不对称碳原子, 其标记为“*”。提及的化合物应当理解为具有环绕指定不对称碳原子的特定构型的单一化合物。如果使用合成方法, 其导致外消旋化合物, 那么根据常规方法进行外消旋体拆分, 比如经由手性 HPLC 柱。细节描述在实施例中。如在本发明中描述的式 (1a) 的化合物显示出明显的醛固酮合酶和 / 或 11- β -羟基酶 (hydroxyase) 抑制活性。前述的活性可以容易地和如下所述经由基于 NC1-H295R 人类肾上腺皮质癌细胞系的细胞测定来确定。在上述提及的测定系统中, 式 (1a) 的化合物具有比具有环绕 * 标记的不对称碳原子的相反构型的式 (1a) 的物质至少 20 倍好, 但优选 40 倍好的活性。

[0097] 表述“药用盐”包括与有机酸或无机酸的盐, 所述酸比如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、醋酸、丁二酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。包含成盐基团的化合物的盐特别地为酸加成盐、与碱的盐或其它, 如果合适, 如果存在两个或多个成盐基团, 所述盐为混合盐或内盐。

[0098] 可以类似于文献中已知的制备方法 (方案) 制备式 (I) 的化合物。

[0099]



[0100] $n = 0, 1$ 或 2

[0101] Ar = 芳基; Het = 不饱和的杂环基

[0102] 具体制备变体的细节可以从实施例中找到。

[0103] 式 (I) 的化合物也可以以光学纯的形式制备。可能通过本身已知的方法分离成对映体, 优选地在合成早期, 通过与旋光活性的酸比如例如 (+) 或 (-)-扁桃酸形成盐, 和通过分步结晶分离非对映的盐, 或优选地, 在后期, 通过与手性辅助组分比如例如 (+)- 或 (-)-苄基氯化物衍生化, 并通过色谱法和 / 或结晶紧接着裂解与手性助剂的键而分离非对映的产物。可以分析所述纯非对映体盐及衍生物以测定存在的化合物的绝对构型, 使用常规分光光谱法, 其中单晶 X 射线光谱法代表一种特别合适的方法。

[0104] 盐主要是式 (I) 化合物的药用的或无毒的盐。所述盐例如通过包含酸基比如羧基或磺基的式 (I) 的化合物形成, 为例如其与适当的碱的盐, 比如衍生自元素周期表的族 Ia、Ib、IIa 和 IIb 的金属的无毒金属盐, 比如碱金属盐, 特别是锂盐、钠盐或钾盐, 碱土金属盐例如镁盐或钙盐, 和锌盐或铵盐, 和另外地与有机胺形成的盐, 比如未取代的或羟基取代的

单、二或三烷基胺,特别是单、二或三低级烷基胺,或者与季铵碱形成的盐,例如甲胺、乙胺、二乙胺或三乙胺,单、二或三(2-羟基-低级烷基)胺,比如乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺、三(羟甲基)甲胺或2-羟基-叔-丁胺、N,N-二低级烷基-N-(羟基-低级烷基)胺比如N,N-二-N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺,或N-甲基-D-葡萄糖胺,或季铵氢氧化物比如四丁铵氢氧化物。包含碱性基团,比如氨基的式(1)的化合物可以与下述酸形成酸加成盐:与适当的无机酸,例如比如氢卤酸比如盐酸、氢溴酸或具有一个或两个质子被置换的硫酸、具有一个或多个质子被置换的磷酸例如正磷酸或偏磷酸、或具有一个或多个质子被置换的焦磷酸,或者与有机羧酸、磺酸或膦酸或N-取代的氨基磺酸,例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丁二酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、葡萄糖醛酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、扑酸、烟酸、异烟酸和氨基酸,比如之前指定的 α -氨基酸、以及甲烷基磺酸、乙烷基磺酸、2-羟基乙烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲苯磺酸、萘-2-磺酸、2或3-磷酸甘油酸、葡萄糖-6-磷酸、N-环己烷氨基磺酸(用于形成环磺酸盐)或与其它酸性有机化合物比如抗坏血酸。包含酸性基团和碱性基团的式(I)的化合物也可以形成内盐。

[0105] 分离和纯化也可以使用不适合药用的盐进行。

[0106] 式(I)的化合物也包括其中一个或多个原子已经被它们的稳定的、非放射性同位素代替的化合物:例如,用氘代替氢原子。

[0107] 本发明描述的化合物的前药衍生物为当在体内应用时作为化学或生理化过程的结果释放原始化合物的其衍生物。例如,当达到生理学pH或作为酶转化的结果,前药可以被转化成原始化合物。可能的前药衍生物的实例包括可自由获得的羧酸的酯、硫醇类、醇类或酚类的S-和O-酰基衍生物,所述酰基如上定义的。优选给出的是药用酯衍生物,其在生理性介质中被溶剂分解转化成最初羧酸,比如例如低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄基酯、单或二取代的低级烷基酯比如低级 ω -(氨基、单或二烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-烷基酯或比如低级 α -(烷酰基氧基、烷氧基羰基或二烷基氨基羰基)烷基酯;常规使用新戊酰氧基甲基酯和类似的酯作为这种的酯衍生物。

[0108] 因为自由化合物、前药衍生物和盐化合物之间的密切关系,在本发明中定义的化合物也包括其前药衍生物和盐的形式,直到这是可能的和适当的程度。

[0109] 醛固酮是一种甾体激素,其在肾上腺皮质的球状带细胞中由酶醛固酮合酶(CYP11B2)合成。醛固酮的生成和分泌受促肾上腺皮质激素(ACTH)、血管紧张素II、钾和钠离子的调节。醛固酮的主要生物功能是调节盐平衡,醛固酮控制从肾滤液的钠离子重吸收和分泌钾离子进入肾滤液。醛固酮分泌过量的状态,也称为醛固酮过多症,可以导致高血压、低钾血、碱中毒、肌无力、多尿、烦渴、浮肿、血管炎、胶原形成增加、纤维化和内皮功能障碍。

[0110] 在本发明中描述的化合物抑制细胞色素P450酶醛固酮合酶(CYP11B2),因此,其可用于治疗由醛固酮诱导的状态。可以应用所描述的化合物来预防如下状态、延缓其发展或治疗该状态,所述状态比如低钾血、高血压、充血性心力衰竭、急性和-特别是-慢性肾衰竭、心血管再狭窄、动脉粥样硬化、代谢性综合征(综合征X)、肥胖(肥胖症)、血管炎、原发性和继发性醛固酮过多症、肾病、心肌梗死、冠心病、胶原形成增加、纤维化、高血压继发的血管和冠状组织改变(改型)、内皮功能障碍和肝硬化继发的水肿、肾病和充血性心力衰

竭。

[0111] 皮质醇是一种甾体激素,其几乎仅在肾上腺皮质的束状带细胞中由细胞色素 P450 酶 11- β -羟基酶 (CYP11B1) 合成。皮质醇的生成受 ACTH 调节。皮质醇的主要生物功能是调节用于脑和其它代谢活性组织的碳水化物的生成和供应。皮质醇生成和分泌增加是一种对应激的正常生理反应,其导致脂肪、蛋白质和碳水化物的必需转移 (essential mobilization) 以补偿增加的体能需求。长期过量的皮质醇释放描述了库兴 (氏) 综合征的病症。一方面,库兴 (氏) 综合征可作为皮质醇过度合成的结果发生,其可以由肾上腺皮质肿瘤生成,或者,另一方面,作为 ACTH 对肾上腺皮质的过量刺激的后果发生。第一种形式被认为是原发性皮质醇过多症,第二种形式被认为是继发性皮质醇过多症。过量的和持续的皮质醇分泌也可伴随应激应答,其可以导致抑郁症和抑制免疫系统。

[0112] 在本发明中描述的化合物抑制酶 11- β 羟基酶 (CYP11B1),并因此,由于抑制皮质醇合成,可应用于预防下述疾病、延缓其发展或治疗该疾病,所述疾病为库兴 (氏) 综合征以及在应激状态中过量的和持续的皮质醇分泌的生理和心理后果。

[0113] 本发明描述的化合物对醛固酮合酶 (CYP11B2) 和 11- β -羟基酶 (Cyp11B1) 和芳香酶 (Cyp19) 的抑制可以通过下述体外测定来测量。

[0114] 细胞系 NCI-H295R 最初来源于肾癌,随后,在文献中其被表征用于甾体激素的可诱导性分泌和类固醇生成所需的关键酶的出现。这些包括 Cyp11A (胆固醇侧链断裂)、Cyp11B1 (类固醇 11 β -羟基酶)、Cyp11B2 (醛固酮合酶)、Cyp17 (类固醇 17 α -羟基酶和 17,20 裂合酶)、Cyp19 (芳香酶)、Cyp21B2 (类固醇 21-羟基酶) 和 3 β -HSD (羟类固醇脱氢酶)。所述细胞具有区域性 (zonally) 未分化的人胎儿肾细胞的生理特征,具有生成在成年人肾上腺皮质中发现的三种表型不同的区域中每个的甾体激素的能力。

[0115] 在 37°C 的温度和 95% 空气 /5% CO₂ 湿润的大气中,在 75cm² 细胞培养烧瓶中,在 Dulbecco's Modified Eagle's Ham F-12 介质 (DME/F12) 中培养 NCI-295R 细胞 (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA),所述介质已补充有 Ultroser SF 血清 (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, France) 和胰岛素、转铁蛋白、亚硒酸盐 (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) 和抗生素。接着,将所述细胞转移到 24 孔板,在 DME/F12 介质的存在下接种,所述介质补充有代替 Ultroser SF 血清的 0.1% 牛血清白蛋白。试验是通过在细胞刺激剂的存在下,在补充有 0.1% 牛血清白蛋白和试验化合物的 DME/F12 介质中培养所述细胞 72 小时开始的。将试验化合物以 0.2 纳摩尔至 20 微摩尔的浓度范围加入。血管紧张素 -II (例如在 10 或 100 纳摩尔浓度)、钾离子 (例如在 16 毫摩尔)、福斯高林 (例如在 10 微摩尔) 或两种试剂的组合可起细胞刺激剂的作用。可以使用市售获得的放射免疫测定和特定的抗体 (例如 Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA, USA),根据制造商的使用说明,定量地估计进入细胞培养介质的醛固酮、皮质醇、皮质酮和雌二醇 / 雌酮的细胞分泌。

[0116] 在试验化合物的存在下或不存在下,使用选择性类固醇的分泌度分别作为酶活性、酶抑制的量度。化合物的剂量依赖性酶抑制活性反映在抑制曲线中,所述抑制曲线特征在于 IC₅₀ 值。通过简单线性回归分析产生活性试验化合物的 IC₅₀ 值,以建立没有数据加权的抑制曲线。通过使用最小二乘法对样品的原始数据拟合 4- 参数逻辑函数来产生抑制曲线。所述函数描述如下:

[0117] $Y = (d-a) / ((1+(x/c)^{-b})+a)$

[0118] 具有：

[0119] a = 最少值

[0120] b = 斜率

[0121] c = IC_{50}

[0122] d = 最大值

[0123] x = 抑制剂浓度

[0124] 在本文描述的体外试验系统中,本发明的化合物显示出抑制活性,醛固酮合成抑制的 IC_{50} 值为 10^{-4} 至 10^{-10} mol/l,皮质醇合成抑制的 IC_{50} 值为 10^{-4} 至 10^{-10} mol/l。

[0125] 可以用下述体内试验设计评价本文描述的化合物的醛固酮 - 和皮质酮 - 抑制活性。

[0126] 在 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的温度下,在正常 12 小时光和 12 小时黑暗的条件下,饲养称重 250 至 350 克之间的成年雄性 Wistar 大鼠。在试验第一天,所述动物接受皮下注射储存库的 ACTH 产品,剂量为 1.0mg/kg 重量 (SYNACTEN-Depot, Novartis, Basel, CH),16 小时之后给药试验化合物。小规模试验研究证实在至少 18 小时期间,该 ACTH 剂量显著地增加血浆醛固酮和皮质酮水平 5- 至 20- 倍。刺激醛固酮分泌的替换性方法包括大鼠接受低盐饮食 48 小时,和分别在试验开始前 16 小时、2 小时皮下或腹膜内给药施用 10mg/kg 的利尿药呋塞米。在试验第二天,将动物分成 5 只动物的试验组,并接受第一次抽血,1 小时之后给药试验化合物。接着和在注射 ACTH 产品 16 小时后,动物接受载体或溶于载体中的试验化合物,可变的剂量范围为 0.02 至 20mg/kg,用口服强饲法。在剂量给药后 2 小时和 6 小时,在异氟烷麻醉下,从动物锁骨下静脉抽血两次以上。将血液收集在肝素处理的管中。通过离心获得血浆样品,并储藏在 -20°C 。一种用于动物抽血的时间依赖性的替换性方法包括使用长期颈动脉插管的动物,其允许使用 AccuSampler (DiLabEurope, Lund, Sweden) 周期性采样至多 0.2ml 的血液。用 AccuSampler 采血可在给药试验化合物之前 1 小时和其后 2、4、6、8、12、16 和 24 小时进行。用肝素使血样抗凝并离心。可以用如上所述用于体外试验系统的放射免疫测定确定血浆样品的醛固酮和皮质酮浓度。

[0127] 血浆类固醇水平例如醛固酮相比皮质酮的选择性抑制可充当用于本文描述的化合物的体内生物利用度和药效学酶抑制活性的量度。对数据的评价可相对于应用载体而进行或通过测定曲线下面积 (AUC) 定量地进行。

[0128] 醛固酮和皮质酮水平抑制的实例：

[0129]

实例的化合物	剂量 (mg/kg p. o.)	醛固酮水平 (在 2h 的 % 改变 ⁺)	皮质酮水平 (在 2h 的 % 改变 ⁺)
2	4	-49	-32
3	4	-53	-13
12	4	-61	2

13	4	-62	0
16	4	-21	-3

[0130] ⁺ 当口服给药试验化合物时, 血浆醛固酮水平、皮质酮水平各自获得的改变表示为百分数 (%) 变化, 其定义为 [(给药化合物后 2 小时血浆类固醇水平) - (给药化合物前 1 小时血浆类固醇水平)] 除以 (给药化合物前 1 小时血浆类固醇水平) 的比值。

[0131] 为了在要治疗的患者中获得需要的效果, 可以口服或肠内给药本发明的化合物, 比如例如静脉内、腹膜内、肌内、直肠、皮下注射或者将活性物质直接局部注射到组织或肿瘤。术语患者包括温血物种和哺乳动物, 比如例如人类、灵长类、牛、狗、猫、马、羊、小鼠、大鼠和猪。所述化合物可以作为药品给药或者可以将其加入保证缓释化合物的给药装置中。要给药的物质的量可以在宽范围内改变, 并表示每种有效剂量。根据要治疗的患者或要治疗的病症和给药方式, 有效物质的每天剂量可以在约 0.005 至 50 毫克每公斤体重之间, 但优选在约 0.05 至 5 毫克每公斤体重每天之间。

[0132] 对于口服给药, 可以将所述化合物配制成固体或液体药物形式, 比如例如, 如胶囊、丸剂、片剂、包衣片剂、颗粒剂、粉剂、溶液剂、混悬剂或乳剂。固体药物形式的剂量可以为一个常规的硬明胶胶囊, 其可以用活性成分和赋形剂比如润滑剂和填充剂比如例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉填充。另一种给药形式可以表示为压片本发明的活性物质。压片可以用常规压片赋形剂、崩解剂和润滑剂进行, 所述赋形剂比如例如乳糖、蔗糖、玉米淀粉, 与来自阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶的粘合剂组合, 崩解剂比如马铃薯淀粉或交联聚乙烯基吡咯烷酮 (PVPP), 润滑剂比如硬脂酸或硬脂酸镁。

[0133] 适于软明胶胶囊的赋形剂的实例为植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。

[0134] 适于制备溶液和糖浆的赋形剂的实例为水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0135] 对于直肠给药, 可以将所述化合物配制成固体或液体药物形式, 比如例如栓剂。适于栓剂的赋形剂的实例为天然油或硬化油、蜡、脂肪、半流体和液体多元醇等。

[0136] 对于非肠道给药, 可以将所述化合物配制成活性成分在液体或悬浮液中的可注射的剂型。所述制剂通常包括生理学可容许的无菌溶剂, 其可包括油包水型乳剂, 有或者没有表面活性剂, 及其它药学可接受的赋形剂。可用于这类制剂的油为蔬菜、动物或合成来源的的石蜡和甘油三酯, 比如例如花生油、豆油和矿物油。可注射的溶液通常包括液体载体, 比如优选水、生理盐水、葡萄糖或相关的糖溶液、乙醇和二醇类比如丙二醇或聚乙二醇。

[0137] 所述物质可以作为透皮贴剂系统给药, 如储存库 (depot) 注射剂或植入物, 如果制剂使所述活性成分的缓释递送成为可能。可以将所述活性物质压制成为颗粒剂或窄的圆柱体 (narrow cylinders), 且作为储存库注射剂或植入物皮下注射或肌内注射给药。

[0138] 另外, 所述药品还可包含防腐剂、增溶剂、增粘剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、芳化剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。它们也还可包含其它治疗有价值的物质。

[0139] 本文描述的本发明的化合物允许下述使用方法:

[0140] - 作为产品或试剂盒形式的治疗组合, 所述产品或试剂盒由各个部分构成, 所述部分由游离形式或药用盐形式的本文描述的化合物和至少一种药物形式组成, 所述药物形式的活性成分具有降血压、收缩能效应、抗糖尿病、减肥或降低脂质的功效, 其可以同时或顺

次使用。所述产品和试剂盒可包括使用说明书。

[0141] - 组合使用方法, 所述组合使用比如例如同时或连续地顺次使用治疗有效量的以游离或药用盐形式的本文描述的化合物和第二种活性成分, 所述第二种活性成分具有降血压、收缩能效应、抗糖尿病、减肥或降脂质的功效。

[0142] 本文描述的化合物及其药用盐可以与下述物质组合:

[0143] (i) 一种或多种降血压活性成分, 比如例如:

[0144] - 肾素抑制剂, 比如阿利吉仑;

[0145] - 血管紧张素 II 受体阻滞药, 比如坎地沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦、氯沙坦、缬沙坦、替米沙坦等;

[0146] - ACE 抑制剂, 比如喹那普利、雷米普利、群多普利、赖诺普利、卡托普利、依那普利等;

[0147] - 钙拮抗剂, 比如硝苯地平、尼卡地平、维拉帕米、伊拉地平、尼莫地平、氨氯地平、非洛地平、尼索地平、地尔硫草、芬地林、氟桂利嗪、冠心宁、戈洛帕米等;

[0148] - 利尿药, 比如双氢氯噻嗪、氯噻嗪、乙酰唑胺、阿米洛利、丁苯氧酸、苄噻嗪、依他尼酸、呋塞米、茚达立酮、美托拉宗、氨苯喋啶、氯噻酮等。

[0149] - 醛固酮受体阻滞药, 比如螺甾内酯、依普利酮;

[0150] - 内皮素受体阻滞药, 比如波生坦;

[0151] - 磷酸二酯酶抑制剂, 比如氨力农、昔多芬;

[0152] - 直接血管扩张药, 比如双肼屈嗪、米诺地尔、吡那地尔、二氮嗪、硝普盐、氟司喹南等。

[0153] - α -和 β -受体阻滞药, 比如酚妥拉明、苯氧苄胺、哌唑嗪、多沙唑嗪、特拉唑嗪、卡维地洛、阿替洛尔、美托洛尔、萘羟心安、普萘洛尔、噻吗洛尔、卡替洛尔等;

[0154] - 中性肽链内切酶 (NEP) 抑制剂;

[0155] - 交感神经阻滞药, 比如甲基多巴、可乐定、胍那苄、利血平

[0156] (ii) 一种或多种具有收缩性活性的试剂, 比如例如:

[0157] - 强心苷, 比如地高辛;

[0158] - β -受体刺激剂, 比如多巴酚丁胺

[0159] - 甲状腺激素, 比如甲状腺素

[0160] (iii) 一种或多种具有抗糖尿病活性的试剂, 比如例如:

[0161] - 胰岛素比如天门冬氨酸胰岛素 (insulin aspart)、人类胰岛素、赖脯胰岛素、甘精胰岛素和其它快效、中效和长效胰岛素衍生物及其组合

[0162] - 胰岛素敏化剂, 比如罗格列酮、吡格列酮;

[0163] - 磺酰脲, 比如格列美脲、氯磺丙脲、格列吡嗪、格列本脲等;

[0164] - 双胍, 比如二甲双胍;

[0165] - 糖苷酶抑制剂, 比如阿卡波糖、米格列醇;

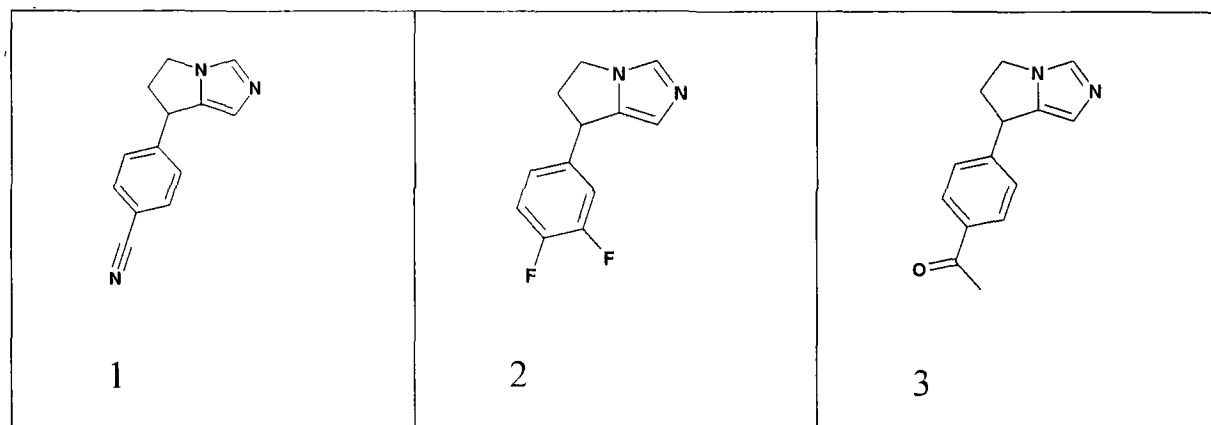
[0166] - 氯茴苯酸类, 比如瑞格列奈、那格列奈;

[0167] (iv) 一种或多种减肥成分, 比如例如:

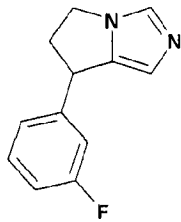
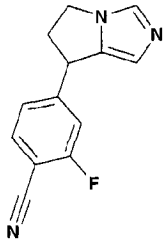
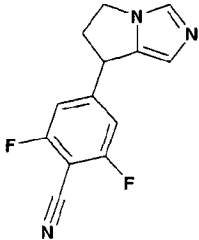
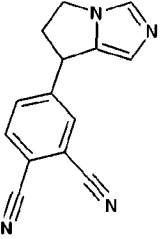
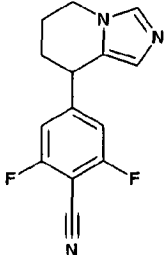
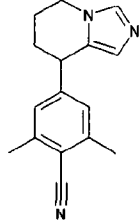
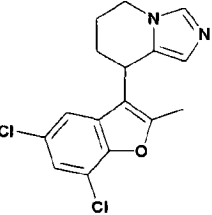
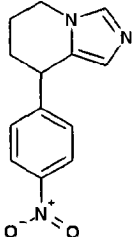
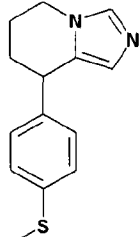
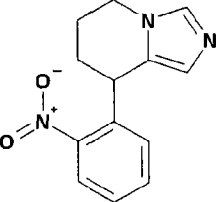
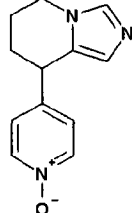
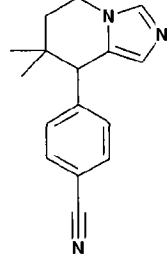
[0168] - 脂肪酶抑制剂, 比如奥利司他;

[0169] - 食欲抑制剂, 比如西布曲明、芬特明;

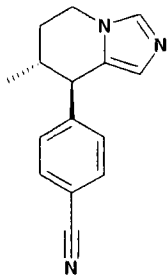
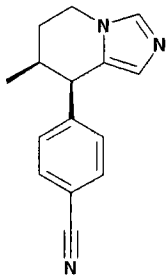
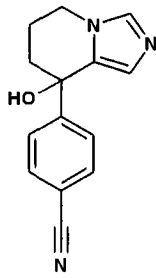
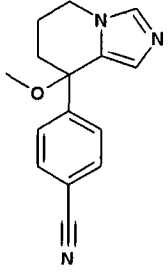
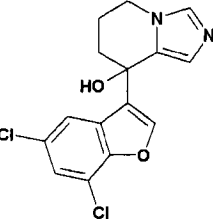
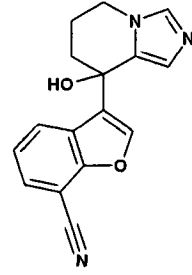
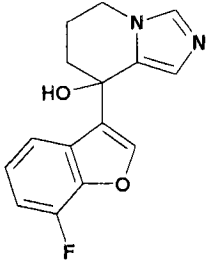
- [0170] (v) 一种或多种降脂质成分, 比如例如
- [0171] -HMG-CoA 还原酶抑制剂, 比如洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀等;
- [0172] - 贝特 (fibrate) 衍生物, 比如非诺贝特、吉非贝齐等;
- [0173] - 结合胆汁酸的活性成分, 比如考来替泊、考来烯胺、考来维仑
- [0174] - 胆固醇吸收抑制剂, 比如依泽替米贝
- [0175] - 烟酸, 比如尼克酸
- [0176] 及适于治疗人类和动物中高血压、心力衰竭或与糖尿病和肾病比如急性或慢性肾衰竭相关的血管病症的其它试剂。所述组合可以单独或以包含多个部分的产品使用。
- [0177] 本文描述的化合物及其药用盐还可以与下述物质组合使用:
- [0178] (i) 诊断测定系统, 其允许定量地测定血浆醛固酮水平 (PAC, 血浆醛固酮浓度)
- [0179] (ii) 诊断测定系统, 其允许定量地测定血浆肾素水平 (PRC, 血浆肾素浓度)
- [0180] (iii) 诊断测定系统, 其允许定量地测定血浆肾素活性 (PRA, 血浆肾素活性)
- [0181] (iv) 诊断测定系统, 其允许定量地测定血浆醛固酮 / 肾素水平 (ARC, 醛固酮肾素浓度)
- [0182] (v) 诊断测定系统, 其允许定量地测定血浆醛固酮 / 肾素活性 (ARR, 醛固酮与肾素活性之比)
- [0183] (vi) 诊断测定系统, 其允许定量地测定血浆皮质醇水平 (PCC, 血浆皮质醇浓度)
- [0184] 所述诊断 - 治疗组合可以单独或以包含多个部分的产品使用。
- [0185] 下述实施例阐述本发明。所有的温度指定为摄氏温度, 压力为 mbar。除非另有提及, 反应在室温下进行。缩写“Rf = xx(A)”指例如在溶剂系统 A 中发现的 Rf 具有值 xx。溶剂相互之间的比例始终指定为体积分数。最终产品和中间体的化学名称借助于 AutoNom2000 (Automatic Nomenclature) 程序产生。
- [0186] 在 Hypersil BDS C-18 (5 μ m) 上的 HPLC 梯度; 柱: 4 $\times$ 125mm
- [0187] (I) 99% 水^{*}/1% 乙腈^{*} 至 0% 水^{*}/100% 乙腈^{*}, 10 分钟 + 2 分钟 (1ml/min)
- [0188] ^{*} 包含 0.1% 的三氟乙酸
- [0189] 所用的缩写如下:
- [0190] Rf 在薄层色谱中物质前进的距离与洗脱液自起点的距离之比
- [0191] Rt 物质在 HPLC 中的保留时间 (分钟)
- [0192] m. p. 熔点 (温度)
- [0193]



[0194]

 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 16

[0195]

 17	 18	 19
 20	 21	 22
 23		

[0196] 实施例 1

[0197] 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)苄腈

[0198] 在室温下,在 123mg 的 10% Pd/C 存在下,氢化 0.99mmol 的 4-(5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)苄腈在 15ml 的 MeOH 中的溶液 5.5 小时。使反应混合物澄清过滤,并蒸发滤液。利用快速色谱法(SiO₂ 60F)从残余物得到呈浅微红色固体的标题化合物。R_f = 0.22(二氯甲烷/氨水(2M,在 EtOH 中)97 : 3),R_t = 4.43(梯度 I),

[0199] 按下述制备起始原料:

[0200] a) 4-(5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-苄腈

[0201] 在 50 °C,搅拌 2.35mmol 的 4-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-苄腈在 5ml 的四氢呋喃和 10ml 的 4N HCl 中的混合物 12 小时。将该反应混合

物冷却至室温,倾倒在冰/4N NaOH 上,并用乙酸乙酯(3×)萃取。用硫酸钠干燥合并的有机相并蒸发。利用快速色谱(SiO₂60F)从残余物得到呈浅棕色固体的标题化合物。Rt = 4.55(梯度 I)。

[0202] 可选地,也可以按下述制备标题化合物:

[0203] 将 4mmol 的 4-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-苄腈和 8mmol 的亚硫酸氯在 30ml 氯仿中的溶液加热回流 15 小时。将该反应混合物冷却至室温,并倾入饱和的碳酸氢钠溶液中。相分离,用盐水洗涤有机相,用硫酸钠干燥并蒸发。利用快速色谱法(SiO₂ 60F)从残余物获得标题化合物。

[0204] b) 4-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-苄腈

[0205] 将 8.18mmol 的异丙基氯化镁(2M,在四氢呋喃中)滴加混入在 -20℃的 8.18mmol 的 4-碘苄腈[3058-39-7]在 20ml 四氢呋喃中的溶液中,接着搅拌该反应混合物 15 分钟。加入 4.09mmol 的 5,6-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮[426219-43-4]在 5ml 四氢呋喃中的混合物。1 小时后,将该反应混合物倾入 1:1 的 1N HCl/二氯甲烷中,相分离。用饱和的碳酸氢钠溶液使水相成为碱性,充分搅拌,用叔丁基甲基醚萃取(为了分离未反应的酮),然后,用二氯甲烷(3×)萃取。用硫酸钠干燥合并的二氯甲烷相并蒸发。利用快速色谱法(SiO₂ 60F)从残余物得到呈白色泡沫状的标题化合物。Rf = 0.20(二氯甲烷/氨水(2M,在 EtOH 中)95:5),Rt = 3.81(梯度 I)。

[0206] 按照在实施例 1 中描述的方法类似制备下述化合物:

[0207] 2 7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑从 1,2-二氟-4-碘代苯[64248-58-4]开始

[0208] 4 7-(3-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑从 1-氟-3-碘苯[1121-86-4]开始

[0209] 5 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-氟苄腈从 2-氟-4-碘苄腈[137553-42-5]开始

[0210] 6 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2,6-二氟苄腈从 2,6-二氟-4-碘苄腈[141743-50-2]开始

[0211] 7 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)邻苯二甲腈从 4-碘邻苯二甲腈[69518-17-8]开始

[0212] 8 2,6-二氟-4-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)苄腈

[0213] 从 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮[426219-51-4]和 2,6-二氟-4-碘苄腈[141743-50-2]开始

[0214] 9 2,6-二甲基-4-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)苄腈

[0215] 从 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮[426219-51-4]和 4-碘-2,6-二甲基苄腈[160682-00-8]开始

[0216] 10 8-(5,7-二氯-2-甲基苯并呋喃-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0217] 从 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮[426219-51-4]和 5,7-二氯-3-碘-2-甲基苯并呋喃开始

[0218] 按下述制备起始原料:

[0219] a) 5,7-二氯-3-碘-2-甲基苯并呋喃

[0220] 将 1.7mmol 磨碎的碘在 10ml 冰醋酸中的悬浮液与 3mmol 的 5,7-二氯-2-甲基苯并呋喃 [42969-85-7] 和 0.3mmol 的硝酸钠混合。在 85℃ 下, 搅拌该混合物 6 小时。如有必要, 在 1 小时后, 进一步加入硝酸钠。将该反应混合物冷却至室温, 用 10% 亚硫酸氢钠溶液淬灭, 并加入叔丁基甲基醚。相分离, 并用叔丁基甲基醚 (3x) 萃取水相。用盐水洗涤混合的有机相, 用硫酸钠干燥并蒸发。利用快速色谱法 (SiO_2 60F), 根据 R_f 值从残余物鉴定标题化合物。

[0221] 11 8-(4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0222] 从 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮 [426219-51-4] 和 1-碘-4-硝基苯 [636-98-6] 开始

[0223] 19 4-(8-羟基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 苄腈

[0224] 从 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮 [426219-51-4] 和 4-碘-苄腈 [3058-39-7] 开始

[0225] 实施例 3

[0226] 1-[4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基) 苯基] 乙酮 (ethanone)

[0227] 按如在实施例 1 和 1a 中相同的方法, 反应 8-[4-(1,1-二甲氧基乙基) 苯基]-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚。得到呈褐色油状物的标题化合物。 $R_f = 0.28$ (二氯甲烷/ 甲醇 95 : 5), $R_t = 4.73$ (梯度 I)。

[0228] 按下述制备起始原料:

[0229] a) 8-[4-(1,1-二甲氧基乙基) 苯基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚

[0230] 在氩气下, 将由在 5.5ml 的四氢呋喃中 3.68mmol 的 1-溴-4-(1,1-二甲氧基乙基) 苯 [53578-00-0] 和 14.72mmol 的镁制备的格氏试剂慢慢地滴加入 1.84mmol 的 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮 [426219-51-4] 在 10ml 四氢呋喃中的溶液中。在室温下搅拌该反应混合物 12 小时, 然后用 0.5N 的 HCl 淬灭。将其用二氯甲烷萃取, 相分离。用碳酸氢钠使水相成碱性, 通过过滤分离沉淀的固体, 并在 40℃ 干燥。得到呈浅灰色固体的标题化合物。 $R_t = 3.42$ (梯度 I)。

[0231] 按照在实施例 3 中描述的方法类似制备下述化合物:

[0232] 21 8-(5,7-二氯苯并呋喃-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚

[0233] 从 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮 [426219-51-4] 和 3-溴-5,7-二氯苯并呋喃 [99660-98-7] 开始。

[0234] 22 3-(8-羟基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 苯并呋喃-7-腈

[0235] 从 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮 [426219-51-4] 和 3-溴-苯并呋喃-7-腈 [215801-96-0] 开始

[0236] 23 8-(7-氟苯并呋喃-3-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚

[0237] 从 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮 [426219-51-4] 和 3-溴-7-氟-苯并呋喃 [1288851-92-3] 开始

[0238] 实施例 12

[0239] 8-(4-甲基硫烷基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0240] 将 12.6mmol 的硼氢化钠悬浮在 6ml 的四氢呋喃中。在 0℃, 滴加 19.1mmol 的三氟化硼乙基醚合物, 并充分搅拌该反应混合物 10 分钟。加入 1.27mmol 的 8-(4-甲基硫烷基

苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚在 6ml 四氢呋喃中的悬浮液,并在室温下搅拌该反应混合物 16 小时。接着,将该反应混合物倾入饱和的碳酸氢钠水溶液中,并用二氯甲烷(3×)萃取。用硫酸钠干燥合并的有机相并蒸发。利用快速色谱法(SiO₂ 60F)从残余物得到呈白色固体的标题化合物。R_f = 0.63(二氯甲烷/甲醇 9 : 1);R_t = 5.73((梯度 I)。

[0241] 按下述制备起始原料:

[0242] a) 8-(4-甲基硫烷基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚

[0243] 类似于实施例 3a,反应 4-苯硫基甲烷溴化镁。得到呈白色固体的标题化合物。R_t = 5.04((梯度 I)。

[0244] 实施例 13

[0245] 8-(2-硝基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0246] 在 0℃,将 0.055ml 的硫酸慢慢地滴加到 0.046ml 的硝酸中。接着,在 0℃,将硝化酸慢慢地滴加到 0.69mmol 的 8-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶中。接着,在 0℃搅拌该反应混合物 5 分钟,然后将其倾入冰-水中。用饱和的碳酸氢钠水溶液使水相成中性,并用二氯甲烷(3×)萃取。用硫酸镁干燥合并的有机相并蒸发。利用快速色谱法(SiO₂ 60F)从残余物得到呈褐色蜡状的标题化合物。R_f = 0.25(二氯甲烷/氨水(2M,在 EtOH 中)97 : 3),R_t = 5.10(梯度 I)。

[0247] 按下述制备起始原料:

[0248] a) 8-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0249] 类似于实施例 3,反应 8-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚。得到呈浅褐色固体的标题化合物。R_f = 0.40(甲苯/甲醇 85 : 15);R_t = 5.03(梯度 I)。

[0250] b) 8-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚

[0251] 类似于实施例 3a,使 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮[426219-51-4]和苯基溴化镁溶液[100-58-3](1M,在四氢呋喃中)反应。得到呈浅褐色固体的标题化合物。R_t = 4.10(梯度 I)。

[0252] 实施例 14

[0253] 8-(1-氧吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0254] 在室温下,将 0.53mmol 的 8-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶在 5ml 的乙酸中的溶液与 0.53mmol 的过氧化氢(30%,在水中)混合,并在 80℃搅拌 24 小时。将该反应混合物冷却至室温,用亚硫酸钠混合,然后蒸发。在热时充分地搅拌残余物与丙酮,过滤该混合物并再次蒸发。利用快速色谱法(SiO₂ 60F),根据 R_f 值从残余物鉴定标题化合物。

[0255] 按下述制备起始原料:

[0256] a) 8-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0257] 类似于实施例 1,6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮[426219-51-4]和 4-碘吡啶[15854-87-2]反应。得到呈浅棕色泡沫状的标题化合物。R_t = 2.26(梯度 I)。

[0258] 实施例 16

[0259] 4-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)苄腈

[0260] 在氩气下,将 1.03mmol 的三氟甲磺酸 4-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,

5-a] 吡啶-8-基) 苯酯和 2.06mmol 的氰化锌 (II) 引入 10ml 的无水 N,N-二甲基甲酰胺中。将该反应混合物与 0.05mmol 的 [1,1'-二(二苯膦基)二茂铁]二氯钯混合,并在 120℃ 搅拌 20 小时。将反应混合物倾入冰-水中,并用叔丁基甲基醚 (3×) 萃取。用硫酸镁干燥合并的有机相并蒸发。利用快速色谱法 (SiO₂ 60F) 从残余物得到呈浅桃红色固体的标题化合物。R_f = 0.17(二氯甲烷/氨水(在 EtOH 中 2M) 97 : 3), R_f = 5.40(梯度 I)。

[0261] 按下述制备起始原料:

[0262] a) 三氟甲磺酸 4-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)苯酯

[0263] 在氩气下,将 1.30mmol 的 4-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)苯酚收集在 10ml 的无水 N,N-二甲基甲酰胺中。将该反应混合物冷却至 0-5℃,并与 2.90mmol 的氢化钠(在石蜡中的 60%分散体)混合。接着,在 0℃ 搅拌该反应混合物 30 分钟,然后,滴加 2.53mmol 的 N-苯基三氟甲磺酰亚胺在 5ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液。接着,在室温下搅拌该反应混合物 2 小时,倾入水中,并用叔丁基甲基醚 (3×) 萃取。用硫酸镁干燥合并的有机相并蒸发。利用快速色谱法 (SiO₂ 60F) 从残余物得到呈浅褐色固体的标题化合物。R_f = 0.22(二氯甲烷/氨水 (2M, 在 EtOH 中) 97 : 3), R_t = 7.00(梯度 I)。

[0264] b) 4-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)苯酚

[0265] 在 0-5℃,向 3.30mmol 的 8-(4-甲氧基苯基)-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶在 50ml 二氯甲烷中的溶液中滴加混合 8.25mmol 的三溴化硼(在二氯甲烷中的 1M 溶液)。接着,在 0℃ 搅拌该反应溶液 1 小时,然后与饱和的碳酸氢钠水溶液混合,并用二氯甲烷 (3×) 萃取。用硫酸镁干燥合并的有机相并蒸发。将残余物收集在 0.5N NaOH 中,并用乙酸乙酯 (3×) 萃取该混合物。用硫酸镁干燥合并的有机相并蒸发。得到呈浅褐色固体的标题化合物,无需进一步纯化就用于下一步骤。R_t = 4.91(梯度 I)。

[0266] c) 8-(4-甲氧基苯基)-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0267] 将 3.50mmol 的 8-(4-甲氧基苯基)-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚在 10ml 乙醇中的溶液与 3.5mmol 浓硫酸和 0.70mmol 10% Pd/C 混合,并在 4bar 和 60℃ 的高压釜中氢化该反应混合物 4-8 小时。经 Hyflo 过滤该反应混合物,并浓缩滤液。使用标题化合物用于下一步骤而无需进一步纯化。R_t = 5.89(梯度 I)。

[0268] d) 8-(4-甲氧基苯基)-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酚

[0269] 在 0-5℃,将 7.90mmol 的 7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮在 50ml 四氢呋喃中的溶液与 15.8mmol 的 4-甲氧基苯基溴化镁(在四氢呋喃中的 0.5M 溶液)混合。接着,在 0℃ 搅拌该反应溶液 1 小时,然后在室温下搅拌 16 小时。用 0.5N HCl 水解该反应溶液,并用叔丁基甲基醚萃取。用饱和的碳酸氢钠水溶液使水相成碱性,通过过滤分离沉淀的固体并干燥。得到呈灰色固体的标题化合物,无需进一步纯化就用于下一步骤。R_t = 5.42(梯度 I)。

[0270] e) 7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮

[0271] 用己烷 (2×) 洗涤 21.4mmol 的氢化钾(在油中的 35%分散体),然后在氩气下,将其收集在无水四氢呋喃中。在 0℃,加入 7.12mmol 的 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮 [426219-51-4] 在 5ml 的四氢呋喃中的溶液。经 1 小时滴加 15.7mmol 的碘代甲烷在 5ml 四氢呋喃中的溶液,接着,在室温下搅拌该反应混合物 16 小时。用水淬灭反应,并

用二氯甲烷萃取该混合物。用盐水洗涤合并的有机相,用硫酸钠干燥并蒸发。利用快速色谱法 (SiO_2 60F) 从残余物得到呈浅黄色固体的标题化合物。Rt = 3.42((梯度 I)。

[0272] 按照在实施例 16 中描述的方法类似地制备下述化合物:

[0273] 17 4-((7,8 反式)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)苄腈

[0274] 从 4-碘苄腈 [3058-39-7] 和 (R,S)-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并-[1,5-a]吡啶-8-酮开始。在最后阶段分离非对映体。根据 Rf 值鉴定标题化合物。

[0275] 按下述制备起始原料:

[0276] a) (R,S)-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮

[0277] 将 1.5mmol 的 6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡啶-8-酮 [426219-51-4] 在 5ml 四氢呋喃中的溶液冷却至 0°C,并与 1.5mmol 的氢化钾(在油中的 35%分散体)分批混合。接着,在 0°C,搅拌该混合物 1 小时,并在 0°C,加入 1.5mmol 的碘代甲烷。将该反应混合物慢慢地加热至室温。用饱和的氯化氢溶液淬灭反应。相分离,并用乙醚 (3×) 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相,用硫酸钠干燥并蒸发。利用快速色谱法 (SiO_2 60F),根据 Rf 值从残余物鉴定标题化合物。

[0278] 18 4-((7,8 顺式)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)苄腈

[0279] 从 4-碘苄腈 [3058-39-7] 和 (R,S)-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并-[1,5-a]吡啶-8-酮(实施例 17a) 开始。在最后阶段分离非对映体。根据 Rf 值鉴定标题化合物。

[0280] 实施例 20

[0281] 4-(8-甲氧基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)苄腈

[0282] 在 0°C,将 0.63mmol 的 4-(8-羟基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-苄腈(实施例 19) 在 2ml 四氢呋喃中的悬浮体加入 0.76mmol 的氢化钠(在石蜡中的 60%分散体) 在 1ml 四氢呋喃中的悬浮体中。接着,在 20°C 搅拌该反应混合物 30 分钟,然后再次冷却至 0°C。滴加 0.63mmol 的碘代甲烷在 3ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液,接着,在室温下搅拌该反应混合物 16 小时。将该反应混合物倾入水中,并用叔丁基甲基醚 (3×) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机相并蒸发。用乙醚消化残余物,通过过滤分离固体并干燥。得到呈白色固体的标题化合物。Rf = 0.14((甲苯 / 甲醇 85 : 15), Rt = 4.92(梯度 I)。