



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101248078 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 04

(21) 申请号 200680031011. X

(22) 申请日 2006. 08. 23

(30) 优先权数据

60/711, 442 2005. 08. 25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 02. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/032912 2006. 08. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02007/024945 EN 2007. 03. 01

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 G·M·克桑德尔 E·梅莱迪特

L·G·莫洛维奇 J·巴比隆

F·菲鲁兹尼亚 胡琦颖

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 张朔

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

A61K 31/50 (2006. 01)

C07D 471/04 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2004/046145 A1, 2004. 06. 03, 说明书第 8 页第 2 段、实施例 2-3, 6.

W0 93/15079 A1, 1993. 08. 05, 说明书第 14-16 页.

EP 0426225 A2, 1991. 05. 08, 说明书第 12-14 页.

审查员 孙丽丽

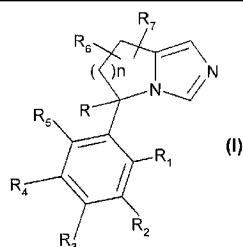
权利要求书 6 页 说明书 129 页

(54) 发明名称

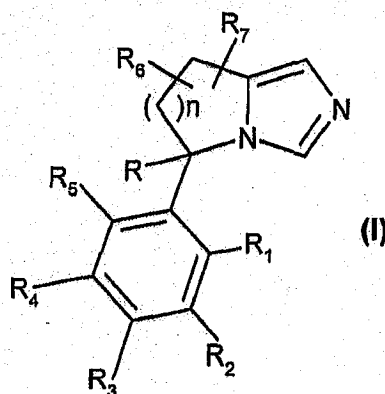
抑制醛甾酮合酶和芳香酶的耦合咪唑衍生物

(57) 摘要

本发明提供了式 (I) 化合物:所述的化合物是醛甾酮合酶和芳香酶抑制剂,因此可以用于治疗由醛甾酮合酶或芳香酶介导的紊乱或疾病。因此,式 I 化合物可以用于治疗低钾血、高血压、充血性心力衰竭、心房纤维性颤动、肾衰竭且特别是慢性肾衰竭、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖症、肾病、心肌梗塞后期、冠心病、炎症、胶原形成增加、纤维变性(如心脏或心肌纤维化)、高血压后重塑以及内皮功能障碍、男子乳腺发育、骨质疏松症、前列腺癌、子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤、功能失调性子宫出血、子宫内膜增生、多囊卵巢巢病、不育症、纤维囊性乳房疾病、乳腺癌和纤维囊性乳腺病。最后,本发明还提供了药物组合物。



1. 式 (I) 化合物或其可药用盐：



其中

n 是 1 或 2 或 3；

R 是氢、 (C_1-C_7) 烷基或 (C_1-C_7) 链烯基, 所述的 (C_1-C_7) 烷基和 (C_1-C_7) 链烯基任选被一至五个独立地选自 $-OH$ 的取代基取代；或者

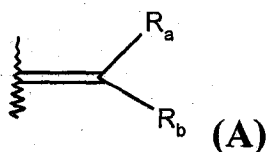
R 是 $-C(O)O-R_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$, 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、苯基、苯基- (C_1-C_7) 烷基和 (C_1-C_7) 卤代烷基, 这些基团各自进一步任选被一至四个独立地选自卤代基、羟基、 (C_1-C_7) 烷氧基、 (C_1-C_7) 烷基和苯基的取代基取代, 其中 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环；

R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 (C_1-C_7) 链烯基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、卤代基、氰基、硝基、 H_2N- 、 (C_1-C_7) 卤代烷基、 (C_1-C_7) 烷氧基、 (C_3-C_8) 环烷氧基、苯氧基、苯基、杂芳基、 $-C(O)O-(C_1-C_7)$ 烷基和 $-N(R_{13})(R_{14})$, 所述的 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 链烯基、 (C_1-C_7) 烷氧基、苯基和杂芳基进一步任选被一至三个选自 (C_1-C_7) 烷基、卤代基、 (C_1-C_7) 烷氧基的取代基取代, 其中所述的杂芳基是具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环系统, 并且其中 R_{13} 和 R_{14} 与它们连接的氮原子一起形成 3-8 元环； R_3 选自氢、 (C_1-C_7) 链烯基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、氰基、 (C_1-C_7) 卤代烷基、 (C_3-C_8) 环烷氧基、苯氧基、苯基、杂芳基和 $-C(O)O-(C_1-C_7)$ 烷基, 所述的 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 链烯基、苯基和杂芳基进一步任选被一至三个选自 (C_1-C_7) 烷基、卤代基、 (C_1-C_7) 烷氧基的取代基取代, 其中所述的杂芳基是具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环系统；条件是 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中不多于三个同时是氢；

R 和 R_1 一起任选形成含有 0 或 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元环；

R_6 和 R_7 独立地是氢、羟基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 烷氧基、苯基或苄基, 其中苯基和苄基任选被一至四个独立地选自卤代基、 (C_1-C_7) 烷氧基和 (C_1-C_7) 烷基的取代基取代；

当 R_6 和 R_7 与同一碳原子连接时, 它们任选形成由以下结构表示的部分 (A)：

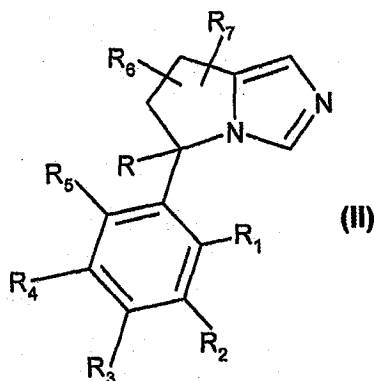


其中 R_a 和 R_b 独立地是氢或 (C_1-C_7) 烷基；或者

当 R_6 和 R_7 与同一碳原子连接时, 它们与所述的碳原子一起任选形成 3-8 元环。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中所述化合物是其旋光异构体或者旋光异构体的混合物的形式。

3. 式 (II) 化合物或其可药用盐:



其中

R 是氢、 (C_1-C_7) 烷基或 (C_1-C_7) 链烯基,所述的 (C_1-C_7) 烷基和 (C_1-C_7) 链烯基任选被一至五个独立地选自 $-OH$ 的取代基取代;或者

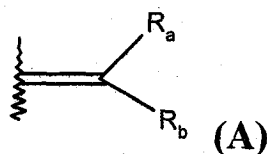
R 是 $-C(O)O-R_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$, 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、苯基、苯基- (C_1-C_7) 烷基和 (C_1-C_7) 卤代烷基,这些基团各自进一步任选被一至四个独立地选自卤代基、羟基、 (C_1-C_7) 烷氧基、 (C_1-C_7) 烷基和苯基的取代基取代,其中 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环;

R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 (C_1-C_7) 链烯基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、卤代基、氰基、硝基、 H_2N- 、 (C_1-C_7) 卤代烷基、 (C_1-C_7) 烷氧基、 (C_3-C_8) 环烷氧基、苯氧基、苯基、杂芳基、 $-C(O)O-(C_1-C_7)$ 烷基和 $-N(R_{13})(R_{14})$, 所述的 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 链烯基、 (C_1-C_7) 烷氧基、苯基和杂芳基进一步任选被一至三个选自 (C_1-C_7) 烷基、卤代基、 (C_1-C_7) 烷氧基的取代基取代,其中所述的杂芳基是具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环系统,并且其中 R_{13} 和 R_{14} 与它们连接的氮原子一起形成 3-8 元环; R_3 选自氢、 (C_1-C_7) 链烯基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、氰基、 (C_1-C_7) 卤代烷基、 (C_3-C_8) 环烷氧基、苯氧基、苯基、杂芳基和 $-C(O)O-(C_1-C_7)$ 烷基,所述的 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 链烯基、苯基和杂芳基进一步任选被一至三个选自 (C_1-C_7) 烷基、卤代基、 (C_1-C_7) 烷氧基的取代基取代,其中所述的杂芳基是具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环系统;条件是 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中不多于三个同时是氢;

R 和 R_1 一起任选形成含有 0 或 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元环;

R_6 和 R_7 独立地是氢、羟基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 烷氧基、苯基或苄基,其中苯基和苄基任选被一至四个独立地选自卤代基、 (C_1-C_7) 烷氧基和 (C_1-C_7) 烷基的取代基取代;

当 R_6 和 R_7 与同一碳原子连接时,它们任选形成由以下结构表示的部分 (A):

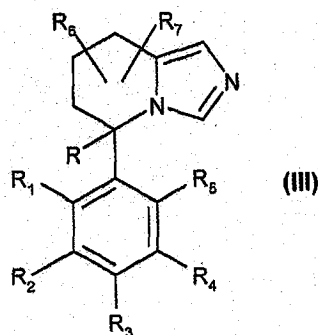


其中 R_a 和 R_b 独立地是氢或 (C_1-C_7) 烷基;或者

当 R_6 和 R_7 与同一碳原子连接时,它们与所述的碳原子一起任选形成 3-8 元环。

4. 根据权利要求 3 的化合物或其可药用盐,其中所述化合物是其旋光异构体或者旋光异构体的混合物的形式。

5. 式 (III) 化合物或其可药用盐:



其中

R 是氢、 (C_1-C_7) 烷基或 (C_1-C_7) 链烯基,所述的 (C_1-C_7) 烷基和 (C_1-C_7) 链烯基任选被一至五个独立地选自 $-OH$ 的取代基取代;或者

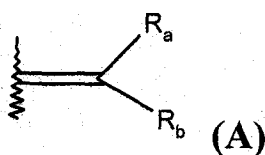
R 是 $-C(O)O-R_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$, 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、苯基、苯基- (C_1-C_7) 烷基和 (C_1-C_7) 卤代烷基,这些基团各自进一步任选被一至四个独立地选自卤代基、羟基、 (C_1-C_7) 烷氧基、 (C_1-C_7) 烷基和苯基的取代基取代,其中 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环;

R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 (C_1-C_7) 链烯基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、卤代基、氰基、硝基、 H_2N- 、 (C_1-C_7) 卤代烷基、 (C_1-C_7) 烷氧基、 (C_3-C_8) 环烷氧基、苯氧基、苯基、杂芳基、 $-C(O)O-(C_1-C_7)$ 烷基和 $-N(R_{13})(R_{14})$, 所述的 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 链烯基、 (C_1-C_7) 烷氧基、苯基和杂芳基进一步任选被一至三个选自 (C_1-C_7) 烷基、卤代基、 (C_1-C_7) 烷氧基的取代基取代,其中所述的杂芳基是具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环系统,并且其中 R_{13} 和 R_{14} 与它们连接的氮原子一起形成 3-8 元环; R_3 选自氢、 (C_1-C_7) 链烯基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、氰基、 (C_1-C_7) 卤代烷基、 (C_3-C_8) 环烷氧基、苯氧基、苯基、杂芳基和 $-C(O)O-(C_1-C_7)$ 烷基,所述的 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 链烯基、苯基和杂芳基进一步任选被一至三个选自 (C_1-C_7) 烷基、卤代基、 (C_1-C_7) 烷氧基的取代基取代,其中所述的杂芳基是具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环系统;条件是 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中不多于三个同时是氢;

R 和 R_1 一起任选形成含有 0 或 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元环;

R_6 和 R_7 独立地是氢、羟基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 烷氧基、苯基或苄基,其中苯基和苄基任选被一至四个独立地选自卤代基、 (C_1-C_7) 烷氧基和 (C_1-C_7) 烷基的取代基取代;

当 R_6 和 R_7 与同一碳原子连接时,它们任选形成由以下结构表示的部分 (A):



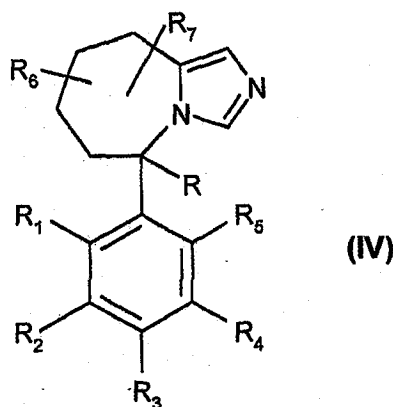
其中 R_a 和 R_b 独立地是氢或 (C_1-C_7) 烷基;或者

当 R_6 和 R_7 与同一碳原子连接时,它们与所述的碳原子一起任选形成 3-8 元环。

6. 根据权利要求 5 的化合物或其可药用盐,其中所述化合物是其旋光异构体或者旋光

异构体的混合物的形式。

7. 式 (IV) 化合物或其可药用盐：



其中

R 是氢、(C₁-C₇) 烷基或 (C₁-C₇) 链烯基,所述的 (C₁-C₇) 烷基和 (C₁-C₇) 链烯基任选被一至五个独立地选自 OH 的取代基取代;或者

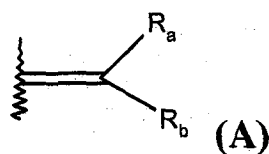
R 是 -C(O)O-R₁₀ 或 -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), 其中 R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 独立地选自氢、(C₁-C₇) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、苯基、苯基-(C₁-C₇) 烷基和 (C₁-C₇) 卤代烷基,这些基团各自进一步任选被一至四个独立地选自卤代基、羟基、(C₁-C₇) 烷氧基、(C₁-C₇) 烷基和苯基的取代基取代,其中 R₁₁ 和 R₁₂ 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环;

R₁、R₂、R₄ 和 R₅ 独立地选自氢、(C₁-C₇) 链烯基、(C₁-C₇) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、卤代基、氰基、硝基、H₂N-、(C₁-C₇) 卤代烷基、(C₁-C₇) 烷氧基、(C₃-C₈) 环烷氧基、苯氧基、苯基、杂芳基、-C(O)O-(C₁-C₇) 烷基和 -N(R₁₃)(R₁₄), 所述的 (C₁-C₇) 烷基、(C₁-C₇) 链烯基、(C₁-C₇) 烷氧基、苯基和杂芳基进一步任选被一至三个选自 (C₁-C₇) 烷基、卤代基、(C₁-C₇) 烷氧基的取代基取代,其中所述的杂芳基是具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环系统,并且其中 R₁₃ 和 R₁₄ 与它们连接的氮原子一起形成 3-8 元环;R₃ 选自氢、(C₁-C₇) 链烯基、(C₁-C₇) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、氰基、(C₁-C₇) 卤代烷基、(C₃-C₈) 环烷氧基、苯氧基、苯基、杂芳基和 -C(O)O-(C₁-C₇) 烷基,所述的 (C₁-C₇) 烷基、(C₁-C₇) 链烯基、苯基和杂芳基进一步任选被一至三个选自 (C₁-C₇) 烷基、卤代基、(C₁-C₇) 烷氧基的取代基取代,其中所述的杂芳基是具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环系统;条件是 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中不多于三个同时是氢;

R 和 R₁ 一起任选形成含有 0 或 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元环;

R₆ 和 R₇ 独立地是氢、羟基、(C₁-C₇) 烷基、(C₁-C₇) 烷氧基、苯基或苄基,其中苯基和苄基任选被一至四个独立地选自卤代基、(C₁-C₇) 烷氧基和 (C₁-C₇) 烷基的取代基取代;

当 R₆ 和 R₇ 与同一碳原子连接时,它们任选形成由以下结构表示的部分 (A) :



其中 R_a 和 R_b 独立地是氢或 (C₁-C₇) 烷基;或者

当 R₆ 和 R₇ 与同一碳原子连接时,它们与所述的碳原子一起任选形成 3-8 元环。

8. 根据权利要求 7 的化合物或其可药用盐,其中所述化合物是其旋光异构体或者旋光

异构体的混合物的形式。

9. 权利要求 1-8 任一项的化合物在制备用于治疗由醛甾酮合酶介导的或对抑制醛甾酮合酶活性有响应的紊乱或疾病的药物组合物中的用途。

10. 权利要求 9 的用途, 其中紊乱或疾病的特征为醛甾酮合酶活性异常。

11. 权利要求 9 的用途, 其中紊乱或疾病选自低钾血、高血压、充血性心力衰竭、心房纤维性颤动、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖症、肾病、心肌梗塞后期、冠心病、炎症、胶原形成增加、纤维变性、高血压后重塑以及内皮功能障碍。

12. 权利要求 11 的用途, 其中所述肾病是肾衰竭。

13. 权利要求 12 的用途, 其中所述的肾衰竭是慢性肾衰竭。

14. 权利要求 11 的用途, 其中所述的纤维变性是心脏或心肌纤维化。

15. 权利要求 1-8 任一项的化合物在制备用于治疗由芳香酶介导的或对抑制芳香酶活性有响应的紊乱或疾病的药物组合物中的用途。

16. 权利要求 15 的用途, 其中紊乱或疾病的特征为芳香酶活性异常。

17. 权利要求 15 的用途, 其中紊乱或疾病是选自如下的雌激素依赖性紊乱或疾病: 男子乳腺发育、骨质疏松症、前列腺癌、子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤、功能失调性子宫出血、子宫内膜增生、多囊卵巢病、不育症、纤维囊性乳房疾病、乳腺癌和纤维囊性乳腺病。

18. 药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求 1-8 任一项的化合物以及一种或多种可药用载体。

19. 药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求 1-8 任一项的化合物以及一种或两种或更多种选自如下的治疗活性剂: 血管紧张素 II 受体拮抗剂或其可药用盐、HMG-Co-A 还原酶抑制剂或其可药用盐、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂或其可药用盐、钙通道阻滞剂 (CCB) 或其可药用盐、双重血管紧张素转化酶 / 中性内肽酶 (ACE/NEP) 抑制剂或其可药用盐、内皮素拮抗剂或其可药用盐、肾素抑制剂或其可药用盐、利尿剂或其可药用盐、ApoA-I 模拟物、抗糖尿病剂、减肥剂、醛甾酮受体阻滞剂、内皮素受体阻滞剂、CETP 抑制剂、Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂、 β -肾上腺素能受体阻滞剂或 α -肾上腺素能受体阻滞剂、中性内肽酶 (NEP) 抑制剂和影响收缩力的物质。

20. 药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求 1-8 任一项的化合物以及一种或两种或更多种选自如下的治疗活性剂: 抗雌激素剂; 抗雄激素剂; 促性激素释放素激动剂; 拓扑异构酶 I 抑制剂; 拓扑异构酶 II 抑制剂; 微管活化剂; 烷基化剂; 抗肿瘤抗代谢物; 铂化合物; 靶向于 / 降低蛋白或脂质激酶活性或者蛋白或脂质磷酸酶活性的化合物、抗血管形成的化合物; 诱导细胞分化过程的化合物; 单克隆抗体; 环加氧酶抑制剂; 双膦酸盐; 类肝素酶抑制剂; 生物应答调节剂; Ras 致癌同工型抑制剂; 端粒酶抑制剂; 蛋白酶抑制剂; 蛋白酶体抑制剂; 靶向于、降低或抑制 Flt-3 活性的物质; HSP90 抑制剂; 抗增殖性抗体; HDAC 抑制剂; 靶向于、降低或抑制丝氨酸 / 苏氨酸 mTOR 激酶活性 / 功能的化合物; 促生长素抑制素受体拮抗剂; 抗白血病的化合物; EDG 结合剂; 核苷酸还原酶抑制剂; S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂; 血管抑制性类固醇; 含有皮质类固醇的植入物; AT1 受体拮抗剂和 ACE 抑制剂。

21. 根据权利要求 20 的药物组合物, 其中所述的治疗活性剂选自基质金属蛋白酶抑制剂和甲硫氨酸氨肽酶抑制剂。

22. 根据权利要求 20 的药物组合物, 其中所述的治疗活性剂选自 VEGF 或 VEGFR 的单克

隆抗体。

23. 权利要求 18 或 19 的药物组合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于在受治疗者中治疗由醛甾酮合酶介导的或对抑制醛甾酮合酶活性有响应的紊乱或疾病。

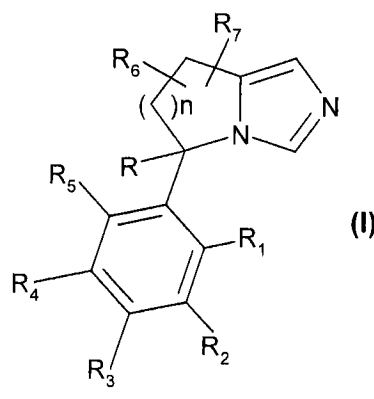
24. 权利要求 18 或 20 的药物组合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于在受治疗者中治疗由芳香酶介导的或对抑制芳香酶活性有响应的紊乱或疾病。

抑制醛甾酮合酶和芳香酶的稠合咪唑衍生物

[0001] 本发明涉及用作醛甾酮合酶和芳香酶抑制剂以及用于治疗由醛甾酮合酶或芳香酶介导的紊乱或疾病的新的咪唑衍生物。

[0002] 本发明提供了式 (I) 化合物或其可药用盐或其旋光异构体或者旋光异构体的混合物：

[0003]



,

[0004] 其中

[0005] n 是 1 或 2 或 3；

[0006] R 是氢、(C₁-C₇) 烷基或 (C₁-C₇) 链烯基，所述的 (C₁-C₇) 烷基和 (C₁-C₇) 链烯基任选被一至五个独立地选自 -O-R₈ 和 -N(R₈) (R₉) 的取代基取代，其中 R₈ 和 R₉ 独立地选自氢、(C₁-C₇) 烷基、酰基、芳基和杂芳基，这些基团各自进一步任选被一至四个独立地选自卤代基、(C₁-C₇) 烷氧基和 (C₁-C₇) 烷基的取代基取代；或者

[0007] R 是 -C(O)O-R₁₀ 或 -C(O)N(R₁₁) (R₁₂)，其中 R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 独立地选自氢、(C₁-C₇) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、芳基、芳基-(C₁-C₇) 烷基、(C₁-C₇) 卤代烷基和杂芳基，这些基团各自进一步任选被一至四个独立地选自卤代基、羟基、(C₁-C₇) 烷氧基、(C₁-C₇) 烷基和芳基的取代基取代，其中 R₁₁ 和 R₁₂ 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环；

[0008] R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立地选自氢、(C₁-C₇) 链烯基、(C₁-C₇) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、卤代基、氰基、硝基、H₂N-、(C₁-C₇) 卤代烷基、(C₁-C₇) 烷氧基、(C₃-C₈) 环烷氧基、芳氧基、芳基、杂芳基、-C(O)OR₁₀ 和 -N(R₁₃) (R₁₄)，所述的 (C₁-C₇) 烷基、(C₁-C₇) 链烯基、(C₁-C₇) 烷氧基、芳基和杂芳基进一步任选被一至三个选自 (C₁-C₇) 烷基、羟基、卤代基、(C₁-C₇) 烷氧基、硝基、氰基、(C₁-C₇) 二烷基氨基、(C₁-C₇) 烷氧基-(C₁-C₇) 烷基-和 (C₁-C₇) 卤代烷基的取代基取代，所述的 R₁₀ 具有与上文所定义相同的含义，所述的 R₁₃ 和 R₁₄ 独立地选自氢、(C₁-C₇) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₁-C₇) 卤代烷基、(C₁-C₇) 卤代烷氧基、芳基和氰基，条件是 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中不多于三个同时是氢；

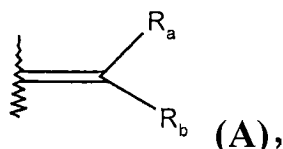
[0009] R₁₃ 和 R₁₄ 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环；

[0010] R 和 R₁ 一起任选形成含有 0 或 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元环；

[0011] R₆ 和 R₇ 独立地是氢、羟基、(C₁-C₇) 烷基、(C₁-C₇) 烷氧基、苯基或苄基，其中苯基和苄基任选被一至四个独立地选自卤代基、(C₁-C₇) 烷氧基和 (C₁-C₇) 烷基的取代基取代；

[0012] 当 R₆ 和 R₇ 与同一碳原子连接时，它们任选形成由以下结构表示的部分 (A)：

[0013]



[0014] 其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 烷氧基、酰基、 $-COOR_{15}$ 或 $-COR_{15}$ ，所述的 R_{15} 是氢、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_1-C_7) 卤代烷基、芳基或 $-NH_2$ ；或者

[0015] 当 R_6 和 R_7 与同一碳原子连接时，它们与所述的碳原子一起任选形成 3-8 元环。

[0016] 优选本发明提供了如下定义的式 (I) 化合物或其可药用盐或其旋光异构体或者旋光异构体的混合物：其中 R 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 链烯基、 $-C(O)O-R_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ ，所述的 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 链烯基任选被一至三个独立地选自羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代基、 $-NH_2$ 或 (C_1-C_4) 二烷基氨基的取代基取代；

[0017] 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基或 (C_1-C_4) 链烯基，这些基团各自任选被一至三个独立地选自卤代基、羟基或 (C_1-C_4) 烷氧基的取代基取代；其中 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环；

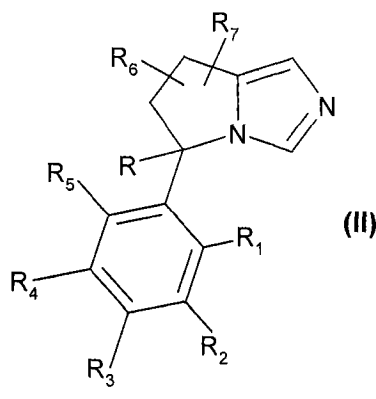
[0018] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自氢、卤代基、氰基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_4) 二烷基氨基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 链烯基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基或 $(5-9)$ 元杂芳基，所述的 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 链烯基、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_6-C_{10}) 芳基任选被一至三个独立地选自卤代基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、 $-NH_2$ 、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 卤代烷基的取代基取代，条件是 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中不多于三个同时是氢； R 和 R_1 一起任选形成含有 0 或 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元环；

[0019] R_6 和 R_7 独立地是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、苯基或苄基，所述的苯基和苄基任选被一至三个独立地选自卤代基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基的取代基取代；

[0020] 当 R_6 和 R_7 与同一碳原子连接时，它们任选形成上述的部分 (A)，其中 R_a 和 R_b 独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基，或者 R_a 和 R_b 与所述的碳原子一起任选形成 3-8 元环。

[0021] 在一项实施方案中，本发明提供了式 (II) 化合物或其可药用盐或其旋光异构体或者其旋光异构体的混合物或其旋光异构体的混合物：

[0022]



[0023] 其中

[0024] R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 具有与如上对式 (I) 所定义的那些相同的含义。

[0025] 优选本发明提供了如下定义的式 (II) 化合物或其可药用盐或其旋光异构体或者

旋光异构体的混合物：其中 R 是氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 链烯基、-C(O)O-R₁₀ 或 -C(O)N(R₁₁)(R₁₂)，所述的 (C₁-C₄) 烷基和 (C₁-C₄) 链烯基任选被一至三个独立地选自羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代基、-NH₂ 或 (C₁-C₄) 二烷基氨基的取代基取代；

[0026] 其中 R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 独立地是氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 烷基-、(C₃-C₈) 环烷基或 (C₁-C₄) 链烯基，这些基团各自任选被一至三个独立地选自卤代基、羟基或 (C₁-C₄) 烷氧基的取代基取代；其中 R₁₁ 和 R₁₂ 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环；

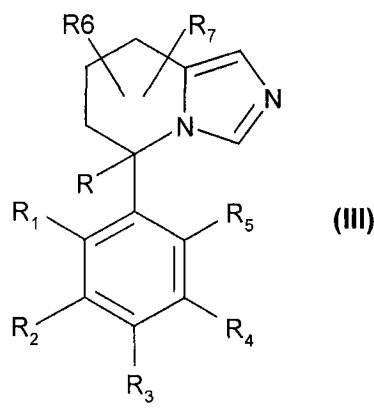
[0027] R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立地选自氢、卤代基、氰基、-NH₂、(C₁-C₄) 二烷基氨基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 链烯基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 卤代烷基、(C₆-C₁₀) 芳基或 (5-9) 元杂芳基，所述的 (C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 链烯基、(C₁-C₄) 烷基和 (C₆-C₁₀) 芳基任选被一至三个独立地选自卤代基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基、-NH₂、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基-或 (C₁-C₄) 卤代烷基的取代基取代，条件是 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中不多于三个同时是氢；R 和 R₁ 一起任选形成含有 0 或 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元环；

[0028] R₆ 和 R₇ 独立地是氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、苯基或苄基，所述的苯基和苄基任选被一至三个独立地选自卤代基、(C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基的取代基取代；

[0029] 当 R₆ 和 R₇ 与同一碳原子连接时，它们任选形成上述的部分 (A)，其中 R_a 和 R_b 独立地是氢或 (C₁-C₄) 烷基，或者 R_a 和 R_b 与所述的碳原子一起任选形成 3-8 元环。

[0030] 在另一项实施方案中，本发明提供了式 (III) 化合物或其可药用盐或其旋光异构体或者其旋光异构体的混合物或其旋光异构体的混合物：

[0031]



[0032] 其中

[0033] R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 具有与如上对式 (I) 所定义的那些相同的含义。

[0034] 优选本发明提供了如下定义的式 (III) 化合物或其可药用盐或其旋光异构体或者旋光异构体的混合物：其中 R 是氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 链烯基、-C(O)O-R₁₀ 或 -C(O)N(R₁₁)(R₁₂)，所述的 (C₁-C₄) 烷基和 (C₁-C₄) 链烯基任选被一至三个独立地选自羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代基、-NH₂ 或 (C₁-C₄) 二烷基氨基的取代基取代；

[0035] 其中 R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 独立地是氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 烷基-、(C₃-C₈) 环烷基或 (C₁-C₄) 链烯基，这些基团各自任选被一至三个独立地选自卤代基、羟基或 (C₁-C₄) 烷氧基的取代基取代；其中 R₁₁ 和 R₁₂ 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环；

[0036] R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立地选自氢、卤代基、氰基、-NH₂、(C₁-C₄) 二烷基氨基、(C₁-C₄)

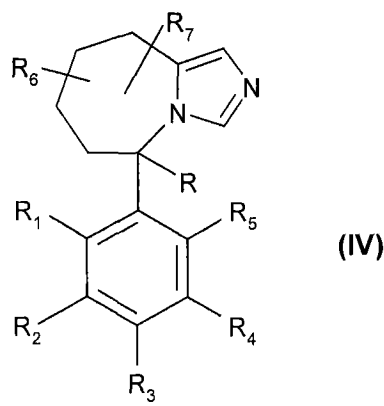
烷氧基、(C₁-C₄) 链烯基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 卤代烷基、(C₆-C₁₀) 芳基或 (5-9) 元杂芳基, 所述的 (C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 链烯基、(C₁-C₄) 烷基和 (C₆-C₁₀) 芳基任选被一至三个独立地选自卤代基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基、-NH₂、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基-或 (C₁-C₄) 卤代烷基的取代基取代, 条件是 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中不多于三个同时是氢; R 和 R₁ 一起任选形成含有 0 或 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元环;

[0037] R₆ 和 R₇ 独立地是氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、苯基或苄基, 所述的苯基和苄基任选被一至三个独立地选自卤代基、(C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基的取代基取代;

[0038] 当 R₆ 和 R₇ 与同一碳原子连接时, 它们任选形成上述的部分 (A), 其中 R_a 和 R_b 独立地是氢或 (C₁-C₄) 烷基, 或者 R_a 和 R_b 与所述的碳原子一起任选形成 3-8 元环。

[0039] 在另一项实施方案中, 本发明提供了式 (IV) 化合物或其可药用盐或其旋光异构体或者其旋光异构体的混合物或其旋光异构体的混合物:

[0040]



[0041] 其中

[0042] R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 具有与如上对式 (I) 所定义的那些相同的含义。

[0043] 优选本发明提供了如下定义的式 (IV) 化合物或其可药用盐或其旋光异构体或者旋光异构体的混合物: 其中 R 是氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 链烯基、-C(O)O-R₁₀ 或 -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), 所述的 (C₁-C₄) 烷基和 (C₁-C₄) 链烯基任选被一至三个独立地选自羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代基、-NH₂ 或 (C₁-C₄) 二烷基氨基的取代基取代;

[0044] 其中 R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 独立地是氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₄) 烷基-、(C₃-C₈) 环烷基或 (C₁-C₄) 链烯基, 这些基团各自任选被一至三个独立地选自卤代基、羟基或 (C₁-C₄) 烷氧基的取代基取代; 其中 R₁₁ 和 R₁₂ 与它们连接的氮原子一起任选形成 3-8 元环;

[0045] R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立地选自氢、卤代基、氰基、-NH₂、(C₁-C₄) 二烷基氨基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 链烯基、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 卤代烷基、(C₆-C₁₀) 芳基或 (5-9) 元杂芳基, 所述的 (C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 链烯基、(C₁-C₄) 烷基和 (C₆-C₁₀) 芳基任选被一至三个独立地选自卤代基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基、-NH₂、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基-或 (C₁-C₄) 卤代烷基的取代基取代, 条件是 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中不多于三个同时是氢; R 和 R₁ 一起任选形成含有 0 或 1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-6 元环;

[0046] R₆ 和 R₇ 独立地是氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、苯基或苄基, 所述的苯基和苄基任选被一至三个独立地选自卤代基、(C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基的取代

基取代；

[0047] 当 R_6 和 R_7 与同一碳原子连接时，它们任选形成上述的部分 (A)，其中 R_a 和 R_b 独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基，或者 R_a 和 R_b 与所述的碳原子一起任选形成 3-8 元环。

[0048] 为了解释本说明书的目的，将应用以下定义，并且每当适宜时，以单数使用的术语也将包括复数，反之亦然。

[0049] 如本文所用的术语“烷基”指完全饱和的支链或直链烃部分。优选烷基包含 1 至 6 个碳原子，更优选 1 至 16 个碳原子、1 至 10 个碳原子、1 至 7 个碳原子或 1 至 4 个碳原子。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等。

[0050] 如本文所用的术语“烷氧基”指烷基-O-，其中烷基如上文所定义。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、环丙氧基-、环己氧基-等。如本文所用的术语“低级烷氧基”指具有约 1-7 个、优选约 1-4 个碳的烷氧基。

[0051] 如本文所用的术语“酰基”指直链、支链或环状构型或者其组合的具有 1 至 10 个碳原子的基团 $R-C(O)-$ ，其通过羰基官能团与母体结构连接。该基团可以是饱和或不饱和的，并且可以是脂肪族或芳香族的。优选酰基残基中的 R 是烷基或烷氧基或芳基或杂芳基。还优选酰基残基中的一个或多个碳可以被氮、氧或硫替换，只要与母体的连接点保持在羰基处。实例包括但不限于乙酰基、苯甲酰基、丙酰基、异丁酰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。低级酰基指含有一至四个碳的酰基。

[0052] 如本文所用的术语“环烷基”指任选被取代的饱和或不饱和单环、二环或三环的 3-12 个碳原子的烃基，这些基团各自可以被一个或多个取代基取代，所述的取代基例如是烷基、卤代基、氧代基、羟基、烷氧基、烷酰基、酰基氨基、氨甲酰基、烷基氨基、二烷基氨基、硫羟、烷硫基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、杂环基等。示例性的单环烃基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。示例性的二环烃基包括龙脑基、吡啶基、六氢吡啶基、四氢萘基、十氢萘基、二环 [2.1.1] 己基、二环 [2.2.1] 庚基、二环 [2.2.1] 庚烯基、6,6-二甲基二环 [3.1.1] 庚基、2,6,6-三甲基二环 [3.1.1] 庚基、二环 [2.2.2] 辛基等。示例性的三环烃基包括金刚烷基等。

[0053] 如本文所用的术语“环烷氧基”指 -O- 环烷基基团。

[0054] 术语“芳基”指在环部分中具有 6-20 个碳原子的单环或二环芳香族烃基。优选芳基是 (C_6-C_{10}) 芳基。非限制性实例包括苯基、联苯基、萘基或四氢萘基，这些基团各自可以任选被 1-4 个取代基取代，所述的取代基例如是烷基、三氟甲基、环烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷基-C(O)-O-、芳基-O-、杂芳基-O-、氨基、HS-、烷基-S-、芳基-S-、硝基、氰基、羧基、烷基-O-C(O)-、氨甲酰基、烷基-S(O)-、磺酰基、磺酰氨基、杂环基等，其中 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、芳基-烷基-、杂芳基-烷基-等。

[0055] 此外，如本文所用的术语“芳基”还指可以是一个芳香族环或者稠合在一起、共价连接或与常见基团如亚甲基或亚乙基部分连接的多个芳香族环的芳香族取代基。常见的连接基团还可以是如在二苯酮中的羰基或如在二苯醚中的氧或如在二苯胺中的氮。

[0056] 如本文所用的术语“氨甲酰基”指 $H_2NC(O)-$ 、烷基-NHC(O)-、(烷基) $_2NC(O)-$ 、芳

基-NHC(O)-、烷基(芳基)-NC(O)-、杂芳基-NHC(O)-、烷基(杂芳基)-NC(O)-、芳基-烷基-NHC(O)-、烷基(芳基-烷基)-NC(O)-等。

[0057] 如本文所用的术语“磺酰基”指 $R-SO_2-$, 其中 R 是氢、烷基、芳基、杂芳基、芳基-烷基、杂芳基-烷基、芳基-O-、杂芳基-O-、烷氧基、芳氧基、环烷基或杂环基。

[0058] 如本文所用的术语“磺酰氨基”指烷基-S(O)₂-NH-、芳基-S(O)₂-NH-、芳基-烷基-S(O)₂-NH-、杂芳基-S(O)₂-NH-、杂芳基-烷基-S(O)₂-NH-、烷基-S(O)₂-N(烷基)-、芳基-S(O)₂-N(烷基)-、芳基-烷基-S(O)₂-N(烷基)-、杂芳基-S(O)₂-N(烷基)-、杂芳基-烷基-S(O)₂-N(烷基)-等。

[0059] 如本文所用的术语“杂环基”或“杂环”指任选被取代的完全饱和或不饱和的芳香族或非芳香族环状基团,例如,该基团是 4 至 7 元单环、7 至 12 元二环或 10 至 15 元三环系统,该基团在至少一个含有碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基团的各环可以具有 1、2 或 3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,其中氮和硫杂原子还可以任选被氧化。杂环基团可以在杂原子或碳原子处连接。

[0060] 示例性的单环杂环基团包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、三唑基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-oxopyrrolodiny1(2-氧代吡咯烷基)、2-氧代氮杂草基、氮杂草基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基、1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基等。

[0061] 示例性的二环杂环基团包括吲哚基、二氢吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基、奎宁环基、喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]-吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基、二氢喹唑啉基(例如 3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、酞嗪基等。

[0062] 示例性的三环杂环基团包括咔唑基、二苯并氮杂草基、二噻吩并氮杂草基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、咕吨基、咔啉基等。

[0063] 术语“杂环基”还指被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代的如本文定义的杂环基团：

[0064] (a) 烷基；

[0065] (b) 羟基(或被保护的羟基)；

[0066] (c) 卤代基；

[0067] (d) 氧代基,即 = O；

[0068] (e) 氨基、烷基氨基或二烷基氨基；

[0069] (f) 烷氧基；

[0070] (g) 环烷基；

- [0071] (h) 羧基；
- [0072] (i) 杂环氧基,其中杂环氧基表示通过氧桥键合的杂环基团；
- [0073] (j) 烷基 $-O-C(O)-$ ；
- [0074] (k) 巯基；
- [0075] (l) 硝基；
- [0076] (m) 氰基；
- [0077] (n) 氨磺酰基或磺酰氨基；
- [0078] (o) 芳基；
- [0079] (p) 烷基 $-C(O)-O-$ ；
- [0080] (q) 芳基 $-C(O)-O-$ ；
- [0081] (r) 芳基 $-S-$ ；
- [0082] (s) 芳氧基；
- [0083] (t) 烷基 $-S-$ ；
- [0084] (u) 甲酰基,即 $HC(O)-$ ；
- [0085] (v) 氨甲酰基；
- [0086] (w) 芳基-烷基-;和
- [0087] (x) 被烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、烷基 $-C(O)-NH-$ 、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代的芳基。
- [0088] 如本文所用的术语“氨磺酰基”指 $H_2NS(O)_2-$ 、烷基 $-NHS(O)_2-$ 、(烷基) $_2NS(O)_2-$ 、芳基 $-NHS(O)_2-$ 、烷基(芳基) $-NS(O)_2-$ 、(芳基) $_2NS(O)_2-$ 、杂芳基 $-NHS(O)_2-$ 、芳烷基 $-NHS(O)_2-$ 、杂芳烷基 $-NHS(O)_2-$ 等。
- [0089] 如本文所用的术语“芳氧基”指 $-O-$ 芳基和 $-O-$ 杂芳基基团,其中芳基和杂芳基如本文所定义。
- [0090] 如本文所用的术语“杂芳基”指具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环或稠合的多环系统。优选杂芳基是 5-10 或 5-7 元环系统。典型的杂芳基包括 2- 或 3- 噻吩基、2- 或 3- 呋喃基、2- 或 3- 吡咯基、2-、4- 或 5- 咪唑基、3-、4- 或 5- 吡唑基、2-、4- 或 5- 噻唑基、3-、4- 或 5- 异噻唑基、2-、4- 或 5- 噁唑基、3-、4- 或 5- 异噁唑基、3- 或 5-1,2,4- 三唑基、4- 或 5-1,2,3- 三唑基、四唑基、2-、3- 或 4- 吡啶基、3- 或 4- 哒嗪基、3-、4- 或 5- 吡嗪基、2- 吡嗪基、2-、4- 或 5- 嘧啶基。
- [0091] 术语“杂芳基”还指其中杂芳香族环与一个或多个芳基环、环脂肪族环或杂环基环稠合的基团,其中基团或连接点在杂芳香族环上。非限制性实例包括但不限于 1-、2-、3-、5-、6-、7- 或 8- 吡啶基、1-、3-、4-、5-、6- 或 7- 异吡啶基、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡啶基、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡唑基、2-、4-、5-、6-、7- 或 8- 嘌呤基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8- 或 9- 喹啉基、2-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8-quinolyl(喹啉基)、1-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8-isoquinolyl(异喹啉基)、1-、4-、5-、6-、7- 或 8- 酞嗪基、2-、3-、4-、5- 或 6- 二氮杂萘基、2-、3-、5-、6-、7- 或 8- 喹唑啉基、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 噌啉基、2-、4-、6- 或 7- 蝶啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8-4aH 呋唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 呋唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8- 或 9- 呋啶基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9- 或 10- 菲啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8- 或 9- 吡啶基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8- 或 9- 吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9- 或

10-phenathrolinyl(菲咯啉基)、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8- 或 9- 吩嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9- 或 10- 吩噻嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9- 或 10- 吩噁嗪基、2-、3-、4-、5-、6- 或 1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9- 或 10- 苯并异喹啉基 (benzisoquinoliny)、2-、3-、4- 或 噻吩并 [2,3-b] 呋喃基、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10- 或 11-7H- 吡嗪并 [2,3-c] 咪唑基、2-、3-、5-、6- 或 7-2H- 呋喃并 [3,2-b]- 吡喃基、2-、3-、4-、5-、7- 或 8-5H- 吡啶并 [2,3-d]-o- 噁嗪基、1-、3- 或 5-1H- 吡啶并 [4,3-d]- 噁唑基、2-、4- 或 5-4H- 咪唑并 [4,5-d] 噻唑基、3-、5- 或 8- 吡嗪并 [2,3-d] 哒嗪基、2-、3-、5- 或 6- 咪唑并 [2,1-b] 噻唑基、1-、3-、6-、7-、8- 或 9- 呋喃并 [3,4-c] 噌啉基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10 或 11-4H- 吡啶并 [2,3-c] 咪唑基、2-、3-、6- 或 7- 咪唑并 [1,2-b] [1,2,4] 三嗪基、7- 苯并 [b] 噻吩基、2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噁唑基、2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并咪唑基、2-、4-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噻唑基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8- 或 9-benzoxapiny、2-、4-、5-、6-、7- 或 8- 苯并噁嗪基、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10- 或 11-1H- 吡咯并 [1,2-b] [2] benzazapiny、2-、4-、5-、6-、7- 或 8- 苯并噁嗪基、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10- 或 11-1H- 吡咯并 [1,2-b] [2] benzazapiny (苯并氮杂草基)。典型的稠合杂芳基 包括但不限于 2-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 异喹啉基、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吲哚基、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并 [b] 噻吩基、2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噁唑基、2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并咪唑基、2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噻唑基。

[0092] 杂芳基可以是单、二、三或多环,优选单、二或三环,更优选单或二环。

[0093] 如本文所用的术语“卤素”或“卤代基”指氟、氯、溴和碘。

[0094] 如本文所用的术语“酰基氨基”指酰基 -NH-,其中“酰基”如本文所定义。

[0095] 如本文所用的术语“烷氧基羰基”指烷氧基 -C(O)-,其中烷氧基如本文所定义。

[0096] 如本文所用的术语“烷酰基”指烷基 -C(O)-,其中烷基如本文所定义。

[0097] 如本文所用的术语“链烯基”指具有 2 至 20 个碳原子并且含有至少一条双键的直链或支链烃基。链烯基优选具有约 2 至 8 个碳原子。

[0098] 如本文所用的术语“卤代烷基”指被一个或多个如本文定义的卤代基取代的如本文定义的烷基。优选卤代烷基可以是单卤代烷基、二卤代烷基或多卤代烷基、包括全卤代烷基。单卤代烷基可以在烷基内具有一个碘、溴、氯或氟。二卤代烷基和多卤代烷基基团可以在烷基内具有两个或更多个相同的卤素原子或者不同卤代基的组合。优选多卤代烷基含有最多 12、10 或 8 或 6 或 4 或 3 或 2 个卤代基。卤代烷基的非限制性实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。全卤代烷基指所有氢原子均被卤素原子替换的烷基。

[0099] 如本文所用的术语“卤代烷氧基”指卤代烷基 -O-,其中卤代烷基如本文所定义。

[0100] 如本文所用的术语“烷基氨基”指烷基 -NH-,其中烷基如本文所定义。

[0101] 如本文所用的术语“二烷基氨基”指 (烷基)(烷基)N-,其中烷基如本文所定义。

[0102] 如本文所用的术语“异构体”指具有相同分子式的不同化合物。此外,如本文所用的术语“旋光异构体”指对于给定的本发明的化合物而言可以存在的任意多种立体异构构型,并且包括几何异构体。可以理解,取代基可以在碳原子的手性中心处连接。因此,本发明包括化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋物。“对映异构体”是相互为不可重

叠的镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的 1 : 1 混合物是“外消旋”混合物。适宜时,该术语用于标明外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子但相互不是镜像的立体异构体。绝对立体化学根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统来说明。当化合物是纯对映异构体时,各手性碳处的立体化学可以通过 R 或 S 来说明。被拆分的绝对构型未知的化合物可以被标明为 (+) 或 (-),这取决于它们在钠 D 线的波长处使平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)。此外,被拆分的绝对构型未知的化合物还可以通过高压液相色谱法(HPLC)的保留时间(t_r)、使用手性吸附剂来标明。本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心,因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,这些形式可以根据绝对立体化学如 (R)- 或 (S)- 来定义。本发明意欲包括所有这类可能的异构体,包括外消旋混合物、旋光纯的形式和中间混合物。旋光活性的 (R)- 和 (S)- 异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备或者使用常规技术来拆分。如果化合物含有双键,则取代基可以是 E 或 Z 构型。如果化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。还意欲包括所有互变异构形式。

[0103] 如本文所用的术语“可药用盐”指保留本发明的化合物的生物学有效性和性质并且在生物学上或在其它方面不是不希望的盐。在很多情况中,由于存在氨基和 / 或羧基或与其类似的基团,本发明的化合物能够形成酸盐和 / 或碱盐。可药用的酸加成盐可以用无机酸和有机酸来形成。可以由其衍生盐的无机酸例如包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以由其衍生盐的有机酸例如包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、枸橼酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。可药用的碱加成盐可以用无机碱和有机碱来形成。可以由其衍生盐的无机碱例如包括钠、钾、锂、氨、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等;特别优选氨、钾、钠、钙和镁盐。可以由其衍生盐的有机碱例如包括伯胺、仲胺和叔胺、被取代的胺、包括天然存在的被取代的胺、环胺、碱离子交换树脂等,特别例如是异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。可以通过常规的化学方法,由母体化合物、碱性或酸性部分来合成本发明的可药用盐。通常,可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计算量的适宜碱(例如 Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)进行反应或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计算量的适宜酸进行反应来制备这类盐。这类反应一般在水中或在有机溶剂中或在二者的混合物中进行,当可行时,通常优选非水介质,如(乙)醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。另外的适宜盐的名单可以例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences(第 20 版, Mack 出版公司, 伊斯顿, Pa., (1985)) 中找到,该文献引入本文作为参考。

[0104] 如本文所用的术语“可药用载体”包括任意和所有的溶剂、分散介质、包衣物、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗细菌剂、抗真菌剂)、等张剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等物质及其组合,如可以是本领域普通技术人员已知的那样(例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack 出版公司, 1990, 第 1289-1329 页, 该文献引入本文作为参考)。除了任意常规载体与活性成分不可配伍的情况外,考虑了其在治疗或药物组合物中的用途。

[0105] 术语本发明的化合物的“治疗有效量”指将引起受治疗者的生物学或医学响应或者改善症状、减缓或延缓疾病发展或预防疾病等的本发明的化合物的量。在优选的实施方

案中,“有效量”指抑制或减少醛甾酮合酶或芳香酶的表达的量。

[0106] 如本文所用的术语“受治疗者”指动物。优选动物是哺乳动物。受治疗者还指例如灵长类(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在优选的实施方案中,受治疗者是人。

[0107] 如本文所用的术语“紊乱”或“疾病”指任意的功能紊乱或异常、病态的身体或精神状态。参见 Dorland' s Illustrated Medical Dictionary(W.B. 桑德斯公司(W.B. Saunders 公司),第 27 版,1988)。

[0108] 如本文所用的术语“抑制”指减轻或遏抑给定的病症、症状或疾病或者显著降低生物活性或过程的基线活性。优选病症由醛甾酮合酶或芳香酶的异常表达所引起,生物活性或过程与醛甾酮合酶或芳香酶的异常表达有关。

[0109] 在一项实施方案中,如本文所用的术语任意疾病或紊乱的“治疗”指改善疾病或紊乱(即阻止或减少疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一项实施方案中,“治疗”指改善至少一种身体参数,该参数可以被患者所辨别。在另一项实施方案中,“治疗”指在身体上(例如可辨别症状的稳定)、在生理学上(例如身体参数的稳定)或者在二方面调节疾病或紊乱。在另一项实施方案中,“治疗”指阻止或延缓疾病或紊乱的发作或者进展或发展。

[0110] 如本文所用的术语“异常”指不同于正常活性或特征的活性或特征。

[0111] 如本文所用的术语“异常活性”指不同于野生型或天然基因或蛋白活性或者不同于健康受治疗者中的基因或蛋白活性的活性。异常活性可以强于或弱于正常活性。在一项实施方案中,“异常活性”包括由基因转录的 mRNA 的异常(超量或低量)产生。在另一项实施方案中,“异常活性”包括来自基因的多肽的异常(超量或低量)产生。在另一项实施方案中,异常活性指以约 15%、约 25%、约 35%、约 50%、约 65%、约 85%、约 100%或更高百分比不同于所述 mRNA 或多肽的正常水平的 mRNA 或多肽水平。优选 mRNA 或多肽的异常水平可以高于或低于所述 mRNA 或多肽的正常水平。在另一项实施方案中,异常活性指不同于野生型蛋白正常活性的蛋白的功能性活性,这是由相应基因的突变引起的。优选异常活性可以强于或弱于正常活性。突变可以在基因的编码区或非编码区如转录的启动子区中。突变可以是取代、缺失、插入。

[0112] 如本文所用的术语“一个”、“一种”、“该”以及本发明的上下文中(尤其是在权利要求的上下文中)所用的类似术语可以被解释为既包括单数又包括复数,本文另有说明除外或者清楚地与上下文相矛盾除外。在本文中,数值范围的叙述仅意欲用作单独地述及落入该范围内的各单独值的速记方法。除非本文另有说明,各单独值如同在本文中被单独述及的那样被引入本说明书中。本文所述的所有方法可以以任意适宜的顺序来进行,本文另有说明除外或者另外清楚地与上下文相矛盾除外。本文提供的任意和所有实例或示例性语言(例如“例如”)的使用仅意欲更好地说明本发明,而并非限制另外所要求的本发明的范围。说明书中的语言不应被解释为表明任意未要求的要素对于实施本发明而言是必需的。

[0113] 本发明的化合物上的任意不对称碳原子可以以(R)-、(S)-或(R,S)-构型存在,优选以(R)-或(S)-构型存在。在具有不饱和键的原子处的取代基如果可能的话可以以顺式(Z)-或反式(E)-形式存在。因此,本发明的化合物可以是可能的异构体或其混合物中的一种、例如作为基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、非对映异构体、旋光异构体(对

映体)、外消旋物或其混合物的形式。

[0114] 可以根据组分的物理化学差异、例如通过色谱法和/或分步结晶将任意的所得的异构体混合物分离成纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋物。

[0115] 可以通过已知方法、例如通过分离用旋光活性的酸或碱得到的其非对映异构的盐以及释放旋光活性的酸性或碱性化合物,而将任意的所得的终产物或中间体的外消旋物拆分成旋光对映体。特别是因此可以采用咪唑基部分来将本发明的化合物拆分为它们的旋光对映体,例如通过将用旋光活性的酸所形成的盐进行分步结晶来进行拆分,所述的旋光活性的酸例如有酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对-甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。还可以通过手性色谱法如使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC)来拆分外消旋产物。

[0116] 最后,本发明的化合物以游离形式、作为其盐或作为其前药衍生物而得到。

[0117] 当本发明的化合物中存在碱性基团时,化合物可以被转化为其酸加成盐,特别是具有咪唑基部分结构的酸加成盐,优选其可药用盐。这些盐用无机酸或有机酸形成。适宜的无机酸包括但不限于盐酸、硫酸、磷酸或氢卤酸。适宜的有机酸包括但不限于:羧酸,例如(C₁-C₄)烷烃羧酸,其例如是未取代的或者被卤素取代,如乙酸,例如饱和或不饱和的二羧酸,如草酸、琥珀酸、马来酸或富马酸,例如羟基羧酸,如乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或枸橼酸,例如氨基酸,如门冬氨酸或谷氨酸;有机磺酸,例如(C₁-C₄)烷基磺酸,如甲磺酸,或者芳基磺酸,其为未取代的或者被例如卤素取代。优选用盐酸、甲磺酸和马来酸形成的盐。

[0118] 当本发明的化合物中存在酸性基团时,可以用可药用碱将化合物转化为盐。这类盐包括:碱金属盐,如钠、锂和钾盐;碱土金属盐,如钙和镁盐;与有机碱形成的铵盐,如三甲胺盐、二乙胺盐、三(羟基甲基)甲基胺盐、二环己胺盐和N-甲基-D-葡萄糖胺盐;与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等形成的盐。可以使用常规方法、有利地在醚或醇溶剂如低级链烷醇的存在下来形成盐。可以用醚如乙醚将盐从后者的溶液中沉淀出。可以通过用酸处理而将所得的盐转化为游离化合物。这些或其它盐还可以用于纯化所得的化合物。

[0119] 当在同一分子中既存在碱性基团又存在酸性基团时,本发明的化合物还可以形成内盐。

[0120] 本发明还提供了本发明的化合物的前药,所述的前药可以在体内转化为本发明的化合物。前药是在将前药施用于受治疗者后通过体内生理学作用如水解、代谢等而被化学修饰为本发明的化合物的活性或无活性的化合物。在制备和使用前药中所涉及的适宜性和技术是本领域技术人员众所周知的。前药在概念上可以被分成非专有的两类:生物前体前药和载体前药。参见The Practice of Medicinal Chemistry,第31-32章(编者Wermuth,学术出版社,圣地亚哥,Calif.,2001)。通常,生物前体前药是无活性或者与相应的活性药物化合物相比具有低活性的化合物,其含有一个或多个保护基团,通过代谢或溶剂解被转化为活性形式。活性药物形式和任意的被释放的代谢产物均应具有可接受的低的毒性。一般地,活性药物化合物的形成包括为以下类型之一的代谢过程或反应:

[0121] 1. 氧化反应,例如醇、羰基和酸功能团的氧化,脂肪族碳的羟化,脂环族碳原子的羟化,芳香族碳原子的氧化,碳-碳双键的氧化,含氮官能团的氧化,硅、磷、砷和硫的氧化,氧化N-脱烷基,氧化O-和S-脱烷基,氧化脱氨,以及其它氧化反应。

[0122] 2. 还原反应,例如羰基的还原、醇基团和碳-碳双键的还原、含氮官能团的还原

以及其它还原反应。

[0123] 3. 氧化状态没有变化的反应,例如酯和醚的水解、碳-氮单键的水解裂解、非芳香族杂环的水解裂解、在重键处的水合和脱水、由脱水反应产生的新原子键、水解脱卤、卤化氢分子的除去以及其它这类反应。

[0124] 载体前药是含有转运部分、例如提高摄取和 / 或向作用部位的定位传递的转运部分的药物化合物。对于这类载体前药,期望药物部分和转运部分之间的连接是共价键,前药是无活性的或者比药物化合物的活性低,并且任意被释放的转运部分就可接受性而言无毒的。对于其中转运部分用于促进摄取的前药而言,转运部分的释放通常应该是迅速的。在其它情况中,可希望利用可提供缓慢释放的部分如某些聚合物或者其它部分如环糊精。参见 Cheng 等人, US20040077595, 申请序列号 10/656, 838, 该文献引入本文作为参考。这类载体前药通常有利于口服施用的药物。载体前药可以例如用于改善一种或多种以下性质: 增加亲脂性、延长药理作用的持续时间、提高部位特异性、降低毒性和不良反应和 / 或改善药物配制性(例如稳定性、水溶性、抑制不希望的感官或生理化学性质)。例如,可以通过用亲脂性羧酸将羟基酯化或者用醇如脂肪族醇将羧酸基团酯化来增加亲脂性。Wermuth, The Practice of Medicinal Chemistry, 第 31-32 章, 编者 Werriuth, 学术出版社, 圣地亚哥, Calif., 2001。

[0125] 示例性前药例如有游离羧酸的酯以及硫醇、醇或酚的 S- 酰基和 O- 酰基衍生物, 其中酰基具有如本文定义的含义。优选在生理条件下通过溶剂解可转化为母体羧酸的可药用的酯衍生物, 例如低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄基酯、单- 或二- 取代的低级烷基酯如 ω -(氨基、单- 或二- 低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)- 低级烷基酯、 α -(低级烷酰基氧基、低级烷氧基羰基或二- 低级烷基氨基羰基)- 低级烷基酯如新戊酰氧基甲基酯以及本领域中常规使用的类似的酯衍生物。此外, 胺也已经被掩蔽为芳基羰基氧基甲基取代的衍生物, 这些衍生物在体内被酯酶裂解而释放游离药物和甲醛 (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989))。此外, 含有酸性 NH 基团如咪唑、二酰亚胺、吡啶等的药物也已经被 N- 酰氧基甲基基团所掩蔽 (Bundgaard, Design of Prodrugs, 爱思唯尔 (Elsevier) 公司, (1985))。羟基已被掩蔽为酯和醚。EP 039, 051 (Sloan 和 Little) 公开了曼尼西碱异羟肟酸前药、其制备和用途。

[0126] 鉴于化合物、其盐和前药形式的化合物之间的密切关系, 对本发明的化合物的任何称谓可以适宜和有利地理解为还指本发明的化合物的相应的前药。

[0127] 此外, 本发明的化合物、包括其盐还可以以其水合物的形式而得到, 或者包括其它用于其结晶的溶剂。

[0128] 本发明的化合物具有有价值的药理学性质。本发明的化合物可用作醛甾酮合酶抑制剂。醛甾酮合酶 (CYP11B2) 是线粒体细胞色素 P450 酶, 其催化肾上腺皮质中醛甾酮产生的最后一步, 即 11- 脱氧皮质酮向醛甾酮的转化。已经证明, 醛甾酮合酶在所有心血管组织如心脏、脐带、肠系膜以及肺动脉、主动脉、内皮和血管细胞中有表达。此外, 醛甾酮合酶的表达还与细胞中醛甾酮的产生密切相关。已经观察到: 醛甾酮活性或醛甾酮水平的升高可引起不同的疾病, 例如充血性心力衰竭、心脏或心肌纤维化、肾衰竭、高血压、室性心律失常和其它不良反应等, 并且醛甾酮或醛甾酮合酶的抑制将是有用的治疗方法。例如参见: Ulmschneider 等人, “用于醛甾酮合酶 (CYP11B2) 抑制剂的药效基团模型的发

展和评价”(Development and evaluation of a pharmacophore model for inhibitors of aldosterone synthase (CYP11B2)), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 25-30 (2006); Bureik 等人, “用于发现选择性人醛甾酮合酶 (CYP11B2) 和 11 β -羟化酶 (CYP11B1) 抑制剂的、发现用于治疗充血性心力衰竭、心肌纤维化和高血压的新的前驱化合物的试验系统的研发”(Development of test systems for the discovery of selective human aldosterone synthase (CYP11B2) and 11 β -hydroxylase (CYP11B1) inhibitors, discovery of a new lead compound for the therapy of congestive heart failure, myocardial fibrosis and hypertension), *Molecular and Cellular Endocrinology*, 217: 249-254 (2004); Bos 等人, “通过醛甾酮拮抗剂抑制儿茶酚胺-诱导的心纤维化”(Inhibition of catecholamine-induced cardiac fibrosis by an aldosterone antagonist), *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 45(1): 8-13 (2005); Jaber 和 Madias, “慢性肾脏疾病的发展: 其是否能被预防或阻止?” (Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested?), *Am. J. Med.* 118(12): 1323-1330 (2005); Khan 和 Movahed, “醛甾酮和醛甾酮受体拮抗剂在心力衰竭中的作用”(The role of aldosterone and aldosterone-receptor antagonists in heart failure), *Rev. Cardiovasc Med.*, 5(2): 71-81 (2004); Struthers, “心力衰竭中的醛甾酮: 病理生理学及治疗”(Aldosterone in heart failure: pathophysiology and treatment), *Curr. Heart Fail.*, 1(4): 171-175 (2004); Harris 和 Rangan, “肾衰竭的延缓-将原理应用于实践”(Retardation of kidney failure-applying principles to practice), *Ann. Acad. Med. Singapore*, 34(1): 16-23 (2005); Arima, “醛甾酮和肾脏: 肾脏微循环的快速调节”(Aldosterone and the kidney: rapid regulation of renal microcirculation), *Steroids*, 在线出版物, 2005 年 11 月; Brown, “醛甾酮和终末器官损害,” (Aldosterone and end-organ damage), *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 14: 235-241 (2005); Grandi, “抗高血压疗法: 醛甾酮拮抗剂的作用”(Antihypertensive therapy: role of aldosterone antagonists), *Curr. Pharmaceutical Design*, 11: 2235-2242 (2005); Declayre 和 Swynghedauw, “心肌重塑的分子机制: 醛甾酮的作用”(Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone), *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 34: 1577-1584 (2002)。因此, 作为醛甾酮合酶抑制剂的本发明的化合物还可用于治疗由醛甾酮合酶介导的或对抑制醛甾酮合酶有响应的紊乱或疾病。特别而言, 作为醛甾酮合酶抑制剂的本发明的化合物可用于治疗特征为醛甾酮合酶活性异常的紊乱或疾病。优选本发明的化合物还可用于治疗选自如下的紊乱或疾病: 低钾血、高血压、充血性心力衰竭、心房纤维性颤动、肾衰竭且特别是慢性肾衰竭、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖症、肾病、心肌梗塞后期 (post-myocardial infarction)、冠心病、炎症、胶原形成增加、纤维变性 (如心脏或心肌纤维化)、高血压后重塑以及内皮功能障碍。

[0129] 此外, 本发明的化合物还可用作芳香酶抑制剂。芳香酶是细胞色素 P450 酶, 其在雌激素如雌二醇、雌酮和雌甾酮 (estrol) 的性腺外生物合成中起着核心作用, 广泛分布在肌肉和脂肪组织中 (Longcope C, Pratt J H, Schneider S H, Fineberg S E, 1977, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 1134-1145)。已经证实了芳香酶活性的增加与雌激素依赖性紊乱或疾病有关。因此, 本发明的化合物还可用于治疗特征为芳香酶表达异常的紊乱或疾病。优

选本发明的化合物可用于治疗雌激素依赖性紊乱或疾病。更优选本发明的化合物可用于治疗选自如下的雌激素依赖性紊乱或疾病：男子乳腺发育、骨质疏松症、前列腺癌、子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤、功能失调性子宫出血、子宫内膜增生、多囊卵巢病、不育症、纤维囊性乳房疾病、乳腺癌和纤维囊性乳腺病。

[0130] 此外,本发明还提供了：

[0131] - 用作药物的本发明的化合物；

[0132] - 本发明的化合物在制备用于延缓由醛甾酮合酶介导的或对抑制醛甾酮合酶有响应的或特征为醛甾酮合酶的活性或表达异常的紊乱或疾病的发展和 / 或治疗所述紊乱或疾病的药物组合物中的用途；

[0133] - 本发明的化合物在制备用于延缓由芳香酶介导的或对抑制芳香酶有响应的或特征为芳香酶的活性或表达异常的紊乱或疾病的发展和 / 或治疗所述紊乱或疾病的药物组合物中的用途；

[0134] - 本发明的化合物在制备用于延缓选自如下的紊乱或疾病的发展和 / 或治疗所述紊乱或疾病的药物组合物中的用途：低钾血、高血压、充血性心力衰竭、心房纤维性颤动、肾衰竭且特别是慢性肾衰竭、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖症、肾病、心肌梗塞后期、冠心病、胶原形成增加、纤维变性（如心脏或心肌纤维化）、高血压后重塑以及内皮功能障碍；

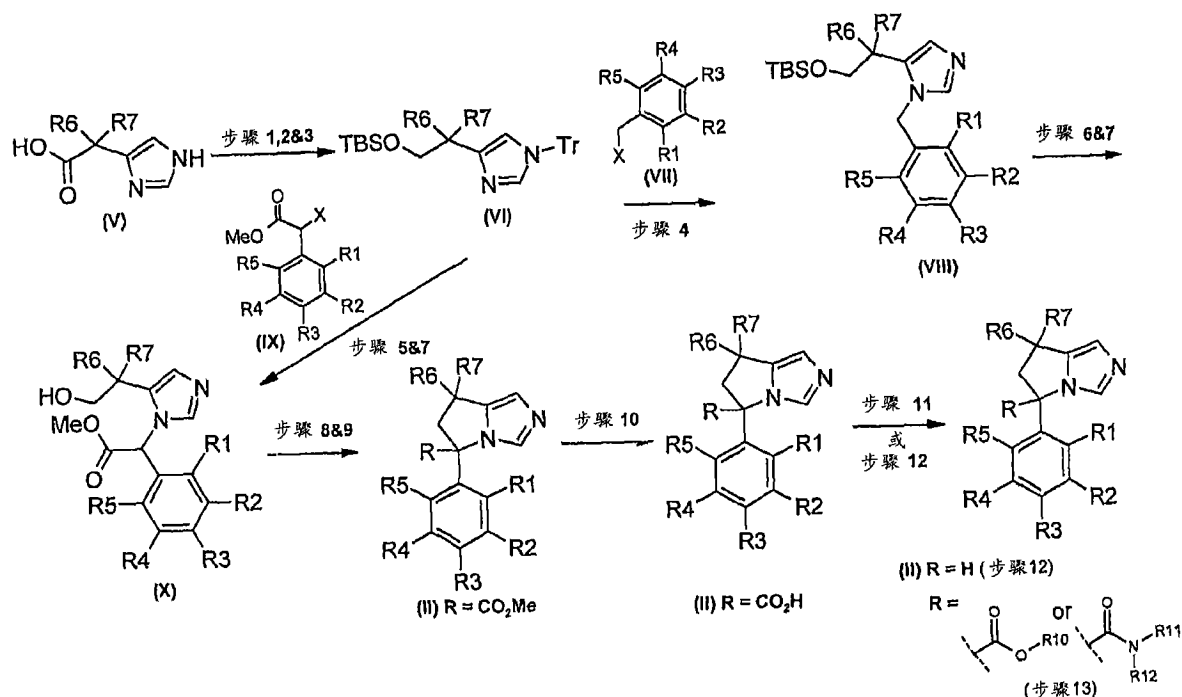
[0135] - 本发明的化合物在制备用于延缓选自如下的紊乱或疾病的发展和 / 或治疗所述紊乱或疾病的药物组合物中的用途：男子乳腺发育、骨质疏松症、前列腺癌、子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤、功能失调性子宫出血、子宫内膜增生、多囊卵巢病、不育症、纤维囊性乳房疾病、乳腺癌和纤维囊性乳腺病。

[0136] 可以通过以下部分中所述的方法来制备式 (I)-(IV) 的化合物。

[0137] 通常,可以按照含有 13 个步骤的流程图 1 来制备式 (II) 化合物。

[0138] 流程图 1

[0139]



[0140] 对于以上流程图中的各步骤,步骤 1 包括在咪唑 (V) 的 N1 上引入适宜的保护基团、优选三苯基甲基,其通过在吡啶的存在下使 (V) 与适宜的试剂如三苯基甲基氯反应来引入。步骤 2 包括用适宜的还原试剂、优选 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 复合物将羧酸还原。步骤 3 包括用适宜的试剂如叔丁基二甲基甲硅烷基氯、在适宜的碱、优选 Et_3N 或咪唑和疏质子溶剂、优选 DMF 或 CH_2Cl_2 的存在下将由步骤 2 产生的醇保护为甲硅烷基醚、优选叔丁基二甲基甲硅烷基醚,得到 (VI)。

[0141] 或者, (VI) 可以由 (V) 通过四步顺序来制备。在步骤 1 中,通过在酸、优选 HCl 的存在下与甲醇反应,将 (V) 转化为相应的甲酯。步骤 2 包括咪唑的 N1 的保护,优选三苯基甲基保护,其通过在适宜的碱、优选 Et_3N 的存在下与三苯基甲基氯反应进行。步骤 3 包括通过在疏质子溶剂、优选 THF 中与适宜的还原试剂、优选 LiAlH_4 反应而将步骤 1 中形成的酯还原。步骤 4 包括按照前段步骤 3 中所述的方法将所得的醇部分保护为甲硅烷基醚,得到 (VI)。

[0142] 步骤 4 包括在疏质子溶剂、优选 CH_3CN 中使 (VI) 与适宜的烷基化试剂 (VII)、例如其中 $\text{X} = \text{Br}$ 的烷基化试剂 (VII) 反应,得到 (VIII)。烷基化剂 (VII) 或 (IX) 可以通过在适宜的自由基引发剂如 AIBN 或过氧苯甲酰的存在下用适宜的溴化剂如 NBS 处理相应的甲苯或乙酸苯基酯衍生物来制备。或者,烷基化剂 (VII) 可以通过用例如 CBr_4 和 PPh_3 处理将取代的苯甲醇转化为相应的卤化物来产生。

[0143] 步骤 6 包括使 (VIII) 与适宜的碱、优选 LHMS 和适宜的亲电子试剂、优选氰基甲酸甲酯或氯甲酸甲酯反应。步骤 7 包括通过用酸、优选 HCl 处理而除去叔丁基二甲基甲硅烷基保护基团,得到酯 (X)。

[0144] 或者, (X) 可以通过如步骤 5 所示用适宜的烷基化试剂 (IX)、优选其中 $\text{X} = \text{Br}$ 的烷基化试剂 (IX) 将 (VI) 烷基化、然后如步骤 7 所述除去甲硅烷基保护基团来制备。

[0145] 步骤 8 包括将醇 (X) 转化为适宜的离去基团、优选甲磺酸酯基,其通过在适宜的碱、优选 Et_3N 和疏质子溶剂、优选 CH_2Cl_2 的存在下使 (X) 与甲磺酰氯反应来进行。步骤 9 包括通过在极性疏质子溶剂、优选 DMF 或 CH_3CN 中使来自步骤 8 的甲磺酸酯与适宜的碱、优选 Et_3N 反应而进行分子内烷基化,得到其中 $\text{R} = \text{CO}_2$ 烷基的式 (II) 化合物。

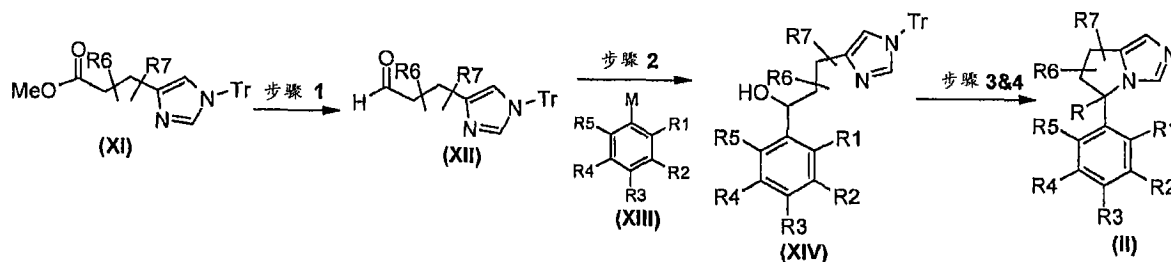
[0146] 此外,还可以在溶剂如 H_2O 和 THF 中用适宜的金属醇盐、优选氢氧化锂处理其中 $\text{R} = \text{CO}_2$ 烷基的来自步骤 9 的化合物,得到其中 $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$ 的来自步骤 10 的化合物。步骤 11 包括通过在适宜的溶剂、优选 DMSO 中加热而将其中 $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$ 的化合物脱羧,得到其中 $\text{R} = \text{H}$ 的来自步骤 12 的化合物。

[0147] 另外的式 (I) 化合物可以通过在疏质子溶剂、优选 CH_2Cl_2 中用适宜的氯化试剂、优选草酰氯处理而将其中 $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$ 的羧酸 (I) 转化为相应的酰氯来制备。然后在适宜碱的存在下使所得酰氯与适宜的亲核物质、优选醇或胺反应,得到其中 $\text{R} = \text{CO}_2\text{R}_{10}$ 或 $\text{CO}_2\text{NR}_{11}\text{NR}_{12}$ 的式 (I) 化合物 (步骤 12)。

[0148] 或者,可以按照含有四个步骤的流程图 2 来制备式 (II) 化合物。

[0149] 流程图 2

[0150]



[0151] 对于以上流程图 2 中的各步骤,步骤 1 包括通过用适宜的还原试剂、优选 DIBAL-H 和疏质子溶剂、优选 CH_2Cl_2 处理而将已知的羧酸酯 (XI) 还原为相应的醛 (XII)。步骤 2 包括使醛 (XII) 与适宜的有机金属试剂 (XIII)、优选其中 $\text{M} = \text{Li}$ 、 MgBr 或 MgCl 的有机金属试剂 (XIII) 反应,得到醇 (XIV)。有机金属试剂 (XIII) 由市售来源获得或者在标准条件下通过强碱如 $n\text{-BuLi}$ 的作用而产生。

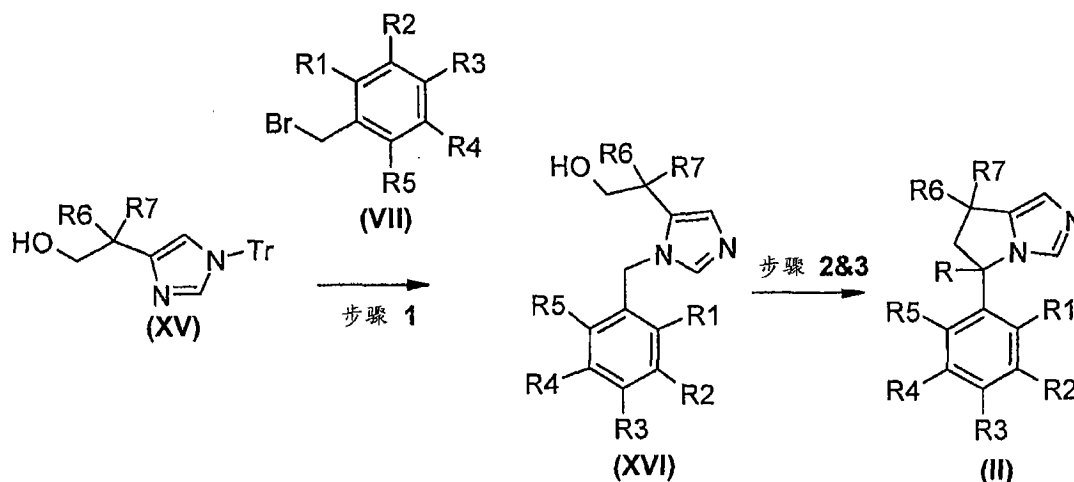
[0152] 步骤 3 包括将 (XIV) 中的醇部分转化为离去基团、优选甲磺酸酯基,其通过在溶剂、优选 CH_2Cl_2 中使 (XIV) 与甲磺酰氯和适宜的碱、优选 Et_3N 反应来进行。步骤 4 包括通过在极性疏质子溶剂、优选 CH_3CN 或 DMF 中将步骤 3 中制备的甲磺酸酯温热而使咪唑进行分子内 $\text{N}3$ 烷基化,得到式 (II) 化合物。

[0153] 或者,式 (II) 化合物可以按照如下方法来制备:由其中 R_1 、 R_2 或 R_3 表示卤素或伪卤素如溴或三氟甲磺酸酯基的其它式 (II) 化合物,通过烷基、链烯基或芳基硼酸、硼酸酯或环硼氧烷 (boroxine)、有机锡烷、有机锌、金属醇盐、醇、酰胺等的钯或铜催化的偶联,产生相应的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳氧基或酰基氨基类似物。这些转化包括将其中 R_1 、 R_2 和 / 或 R_3 可以等于卤素或伪卤素如 Br 的式 (II) 化合物转化为其中 R_1 、 R_2 和 / 或 R_3 可以是烷基或芳基的式 (II) 化合物,该转化通过在催化剂、优选 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、碱、优选氢氧化钾和碳酸钠的存在下与硼酸等进行铃木 (Suzuki) 交叉偶联以提供式 (II) 化合物来进行。另外的式 (II) 化合物按照如下方法来制备:由现有的式 (II) 化合物,通过本领域技术人员已知的方法、例如将硝基还原为苯胺或者将酯还原为醇的方法独立地处理基团 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 。

[0154] 或者,可以按照含有三个步骤的流程图 3 来制备式 (II) 化合物。

[0155] 流程图 3

[0156]



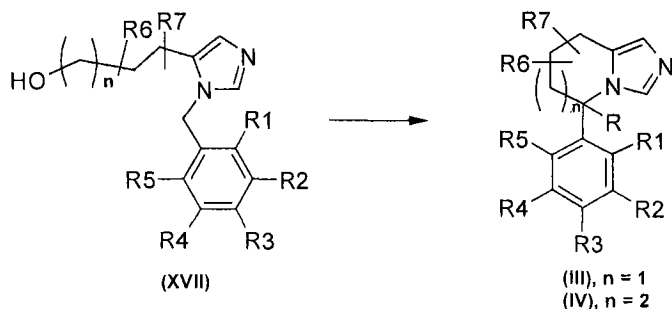
[0157] 对于流程图 3 中的各步骤,步骤 1 包括用亲电子物质 (VII) 将咪唑 (XV) 的 $\text{N}3$ 烷

基化,得到 (XVI)。步骤 2 包括将醇 (XVI) 转化为离去基团、优选氯化物,其通过与适宜的氯化试剂、优选亚硫酸氯反应来进行。步骤 3 包括通过使由步骤 2 产生的氯化物与碱、优选 LDA 反应而进行分子内烷基化,得到其中 $R = H$ 的式 (II) 化合物。

[0158] 通常,可以按照流程图 4,通过类似于以上如流程图 3 中步骤 2 和 3 对制备 (II) 所述的内环化来制备式 (III) 或 (IV) 化合物,例如通过将醇 (XVII) 转化为适宜的离去基团、优选通过用 SOCl_2 处理产生的氯化物,然后用强碱如 $t\text{-BuOK}$ 、LDA 或 LHMDs 等去质子化而将所得阴离子环化到离去基团上。

[0159] 流程图 4

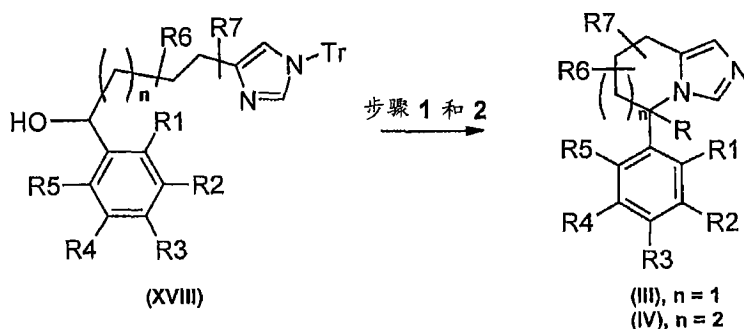
[0160]



[0161] 或者,可以按照流程图 5,通过将仲醇 (XVIII) 转化为适宜的离去基团如氯化物或甲磺酸酯基 (步骤 1)、然后通过与以上流程图 2 的步骤 3 和 4 类似的方法进行分子内环化 (步骤 2) 来制备式 (III) 或 (IV) 化合物。

[0162] 流程图 5

[0163]



[0164] 此外,式 (III) 或 (IV) 化合物还可以按照如下方法来制备:由现有的式 (III) 或 (IV) 化合物,通过本领域技术人员已知的方法、例如将硝基还原为苯胺或者将酯还原为醇的方法独立地处理基团 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 。例如,式 (III) 或 (IV) 化合物可以按照如下方法来制备:由其中 R_1 、 R_2 或 R_3 表示卤素或伪卤素如溴或三氟甲磺酸酯基的其它式 (III) 或 (IV) 化合物,通过烷基、链烯基或芳基硼酸、硼酸酯或环硼氧烷、有机锡烷、有机锌、金属醇盐、醇、酰胺等的钯或铜催化的偶联,产生相应的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳氧基或酰基氨基类似物。这些转化包括将其中 R_1 、 R_2 和 / 或 R_3 可以等于卤素或伪卤素如 Br 的式 (III) 或 (IV) 化合物转化为其中 R_1 、 R_2 和 / 或 R_3 可以是烷基或芳基的式 (III) 或 (IV) 化合物,该转化通过在催化剂、优选 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、碱、优选氢氧化钾和碳酸钠的存在下与硼酸等进行铃木 (Suzuki) 交叉偶联以提供式 (III) 或 (IV) 化合物来进行。另外的式 (III) 或 (IV) 化合物按照如下方法来制备:用强碱如 LHMDs、然后用适宜的亲电子物质如甲基碘或烯丙基溴处理其中 $R = H$ 的化合物 (III) 或 (IV),得到其中 R 不等于 H 的式 (III) 或 (IV)

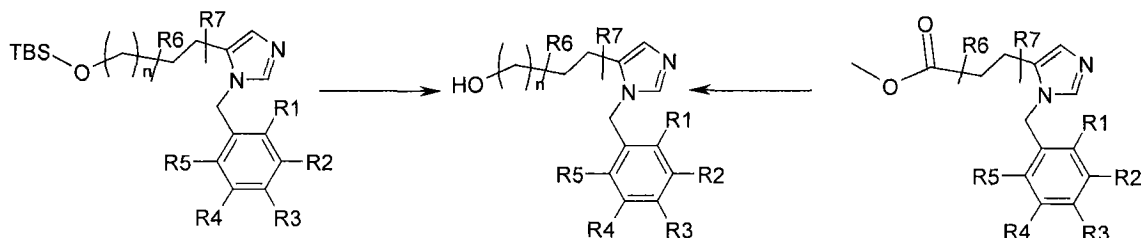
化合物。

[0165] 此外,还可以由其中 R 和 R₁ 不等于 H 的现有式 (I) 化合物来制备式 (I) 化合物, R 和 R₁ 可以反应形成其中 R 和 R₁ 一起包含环的化合物。

[0166] 按照流程图 6,通过在例如酸性条件下将甲硅烷基醚 (XIX)、优选 TBS 醚脱保护或者通过将类似的酯 (XX) 还原、优选用 NaBH₄ 将其还原来制备中间体醇 (XVII)。

[0167] 流程图 6

[0168]



[0169] (XIX), $n = 1$ 或 2

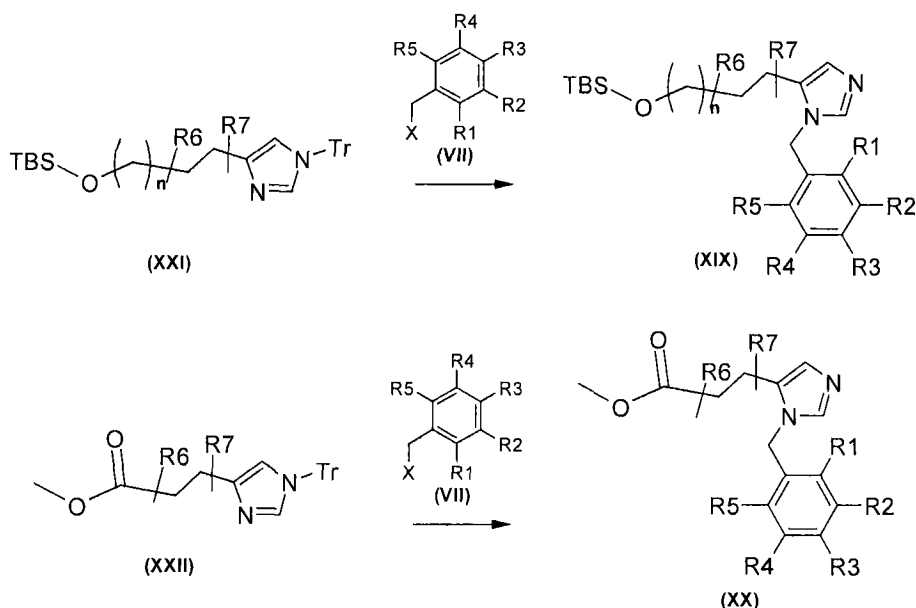
(XVII)

(XX)

[0170] 按照流程图 7,通过利用适宜的亲电子物质 (VII) 分别将适宜被保护的咪唑 (XXI) 或 (XXII) N-烷基化,产生醚 (XIX) 和酯 (XX)。

[0171] 流程图 7

[0172]

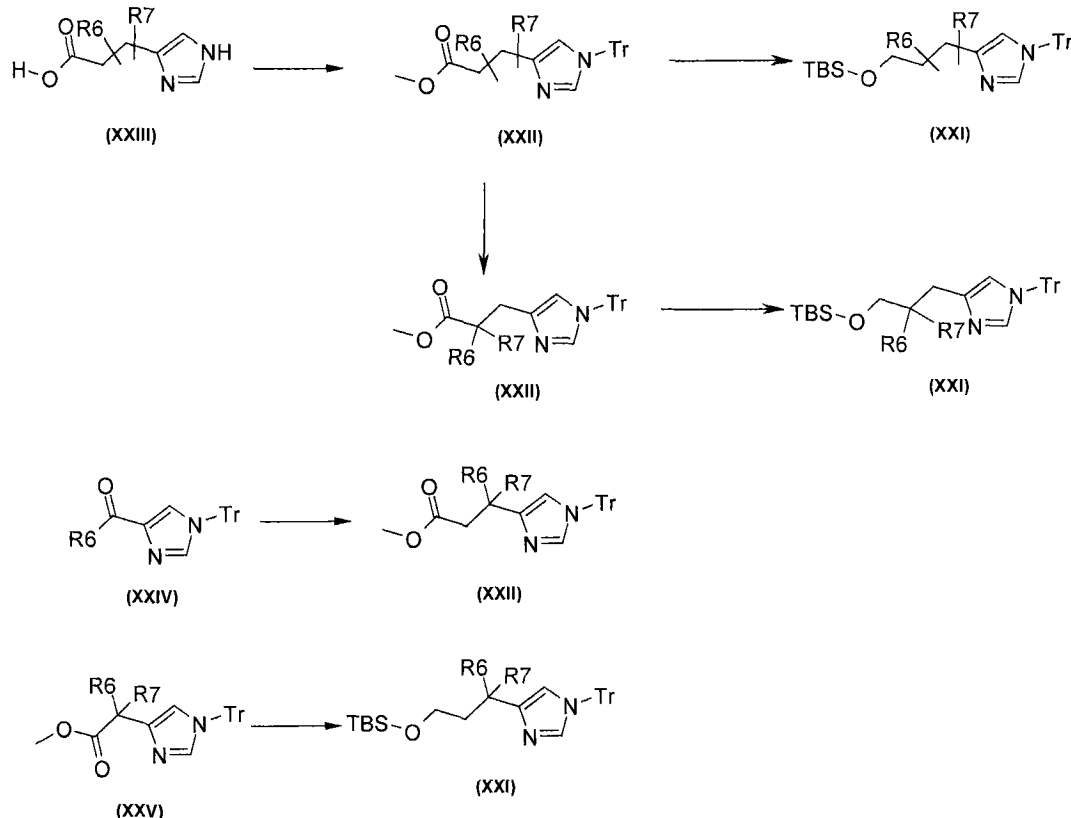


[0173] 按照流程图 8 制备 N-被保护的咪唑中间体 (XXI) 和 (XXII)。在酸性条件下用醇、优选甲醇或乙醇将酸 (XXIII) 酯化,然后将咪唑氮进行保护,优选保护为 N-三苯甲基类似物,得到其中 R₆ 和 R₇ 等于氢的 (XXII)。通过适宜的还原剂、优选 NaBH₄ 将 (XXII) 还原为醇,然后保护为 TBS 醚,得到 (XXI)。通过在碱性条件下用适宜的亲电子物质如苄基溴将酯 (XXII) 烷基化,产生其中 R₆ 和 R₇ 均不是氢的酯 (XXII)。酯 (XXII) 向其中 R₆ 和 R₇ 均不是氢的醚 (XXI) 的转化可以通过类似于上文的方法将所得醇还原和保护来进行。通过用适宜的碱如 LDA 和亲电子物质如甲基碘将酯 (XXV) 进行处理,可以将不等于氢的取代基 R₆ 和 / 或 R₇ 引入到与咪唑相邻的碳上。其中 R₇ 等于 H 的酯 (XXII) 可以通过类似于 Bioorg. Med. Chem. 2004, 12(9), 2273 的方法将酮 (XXIV) 进行维悌希 (Wittig) 烯化来产生。然后利用钨

催化剂、用适宜的还原剂如氢将烯部分还原,得到酯 (XXII)。酯 (XXV) 通过在适宜亲电子物质如甲基碘的存在下、在碱性条件下将其中 R_6 和 / 或 R_7 是氢的酯 (XXV) 进行烷基化来产生。通过用适宜的试剂如 LAH 还原,然后氧化为醛、用由甲氧基甲基三苯基磷𬨟氯化物产生的内𬨟盐处理醛以产生同系物醛,可以将酯 (XXV) 同系化为醚 (XXI)。将醛还原,然后将醇保护,得到醚 (XXI)。

[0174] 流程图 8

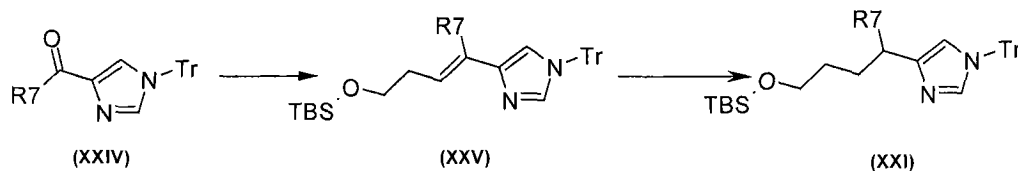
[0175]



[0176] 按照流程图 9, 其中 R_7 如上所定义的式 (IV) 化合物由醛或酮 (XXIV) 通过采用适宜被取代的磷𬨟盐如 3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 丙基三苯基磷 𬨟溴化物、在碱、优选 $n\text{-BuLi}$ 的存在下进行维悌希烯化来制备。将所得的烯烃还原,产生其中 R_6 等于氢的饱和的醚 (XXI),其可以通过类似于流程图 1 中关于将 (VI) 转化为 (VIII) 所描述的步骤 4 用溴化物 (VII) 进行 N- 烷基化。

[0177] 流程图 9

[0178]

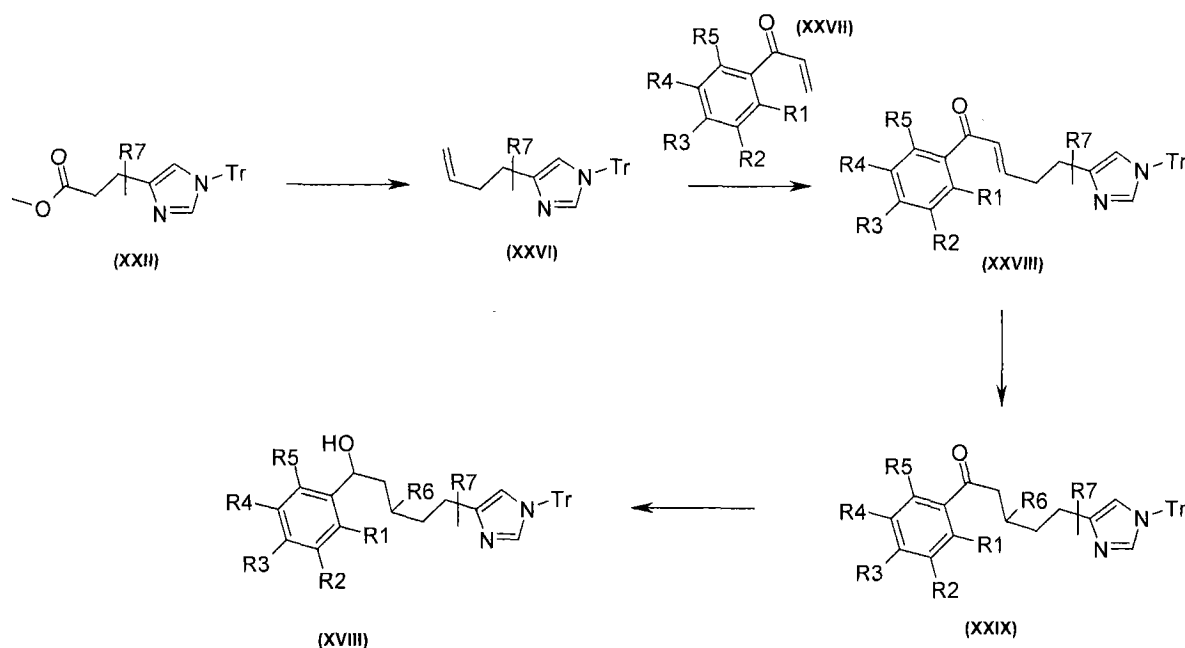


[0179] 此外,按照流程图 10,通过如下三步过程将酯 (XXII) 转化为烯烃 (XXVI),可以将不等于氢的取代基 R_6 引入到式 (IV) 化合物中:1) 还原为伯醇,斯文 (Swern) 氧化为醛,和 3) 通过维悌希烯化转化为烯烃 (XXVI)。利用格鲁布斯 (Grubbs) 第二代催化剂使烯烃 (XXVI) 与烯酮 (XXVII) 进行交叉易位,得到烯酮 (XXVIII),使其与适宜的亲核物质如烷基

锌试剂进行铜介导的共轭加成,得到饱和的酮 (XXIX),用适宜的试剂如 NaBH_4 将 (XXIX) 还原,得到仲醇 (XVIII)。

[0180] 流程图 10

[0181]



[0182] 通常,可以通过本领域技术人员已知的拆分外消旋混合物的方法、例如通过非对映异构盐的形成和重结晶或者通过手性色谱法或利用手性固定相的 HPLC 分离来制备本发明的化合物的对映异构体。

[0183] 在以本文所述的方式被转化为本发明的化合物的起始化合物和中间体中,所存在的官能团如氨基、硫羟、羧基和羟基任选被在制备有机化学中常见的常规保护基团所保护。被保护的氨基、硫羟、羧基和羟基是可以在温和条件下被转化为游离的氨基、硫羟、羧基和羟基而分子骨架没有被破坏或没有发生其它不希望的副反应的那些。

[0184] 引入保护基团的目的是保护官能团以避免在用于进行所需的化学转化的条件下与反应组分发生不希望的反应。对于特定反应的保护基团的需要和选择是本领域技术人员已知的,并且取决于被保护的官能团(羟基、氨基等)的性质、分子(取代基是其一部分)的结构和稳定性以及反应条件。

[0185] 满足这些条件的众所周知的保护基团及其引入和除去例如在 McOmie,“有机化学中的保护基团”(Protective Groups in Organic Chemistry),普莱姆(Plenum)出版社,伦敦, NY(1973) 以及 Greene 和 Wuts,“有机合成中的保护基团”(Protective Groups in Organic Synthesis),约翰·威利公司(John Wiley and Sons), NY(1999) 中有描述。

[0186] 以上提到的反应按照标准方法在如下条件下进行:分别在有或无稀释剂、优选例如对试剂惰性并且是其溶剂的稀释剂、催化剂、缩合剂或所述的其它物质的存在下和/或在惰性氛围的存在下,于低温、室温或升高温度,优选在所用溶剂的沸点或接近于所用溶剂的沸点,以及在大气压或大气压以上。在所附的说明性实施例中给出了优选的溶剂、催化剂和反应条件。

[0187] 本发明还包括本方法的任意变体,其中使用可在其任意阶段获得的中间体产物作为原料并进行剩余步骤,或者其中原料在反应条件下在原位形成,或者其中反应组分以其

盐或旋光纯的对映体的形式使用。

[0188] 本发明的化合物和中间体还可以按照通常本身已知的方法而相互转化。

[0189] 另一方面,本发明提供了包含本发明的化合物和可药用载体的药物组合物。药物组合物可以被配制以用于特定的施用途,例如口服施用、胃肠道外施用和直肠施用等。此外,本发明的药物组合物还可以以固体形式、包括胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂、粉末或栓剂或者以液体形式、包括溶液剂、混悬剂或乳剂被制备。药物组合物可以经过常规的药物操作如灭菌,和/或可以含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0190] 优选药物组合物是包含活性成分以及如下成分的片剂和明胶胶囊剂:

[0191] a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0192] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂还包含

[0193] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果希望的话,还包含

[0194] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或者泡腾混合物;和/或

[0195] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0196] 可以按照本领域已知的方法对片剂进行薄膜包衣或肠溶包衣。

[0197] 适于口服施用的组合物包括片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂或者糖浆剂或酏剂形式的有效量的本发明的化合物。按照本领域已知的制备药物组合物的任意方法来制备用于口服使用的组合物,这类组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质,以提供药学上美观和适口的制剂。片剂含有与无毒的、适于制备片剂的可药用赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂例如是:惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂是未被包衣的,或者通过已知的技术对其进行包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸收并由此提供历经较长时间的持久作用。例如,可以采用时间延缓材料、例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂可以被制备成硬明胶胶囊剂(其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合),或者被制备成软明胶胶囊剂(其中活性成分与水或油基质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合)。

[0198] 可注射的组合物优选是水性等张溶液或混悬液,栓剂可由脂肪乳剂或混悬剂来有利地制备。所述的组合物可以被灭菌和/或含有佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。

[0199] 此外,它们还可以含有其它在治疗上有价值的物质。所述的组合物可分别按照常规的混合、制粒或包衣方法来制备,并且含有约0.1-75%、优选约1-50%的活性成分。

[0200] 适于透皮应用的组合物包含有效量的本发明化合物和载体。有利的载体包括可吸收的药理学可接受的溶剂,以帮助穿过宿主的皮肤。例如,透皮装置是绷带剂的形式,该绷带剂包含包含背衬部分、含有化合物和任选的载体的贮库、任选的速率控制屏障(历经延长了的时间以受控和预定的速率递送化合物至宿主皮肤)和固定该装置于皮肤的手段。

[0201] 适于局部应用、例如应用于皮肤和眼的组合物包括水性溶液剂、混悬剂、软膏剂、

乳膏剂、凝胶剂或可喷雾的制剂、例如用于通过气雾剂等传递的那些。这类局部传递系统将特别适于皮肤应用，例如用于治疗皮肤癌、例如在防晒霜、洗剂、喷雾剂中的预防性应用等。因此，它们特别适用于本领域众所周知的局部制剂、包括美容制剂。这类制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0202] 本发明还提供了包含作为活性成分的本发明的化合物的无水药物组合物和剂型，因为水可以促进一些化合物的降解。例如，在药学领域中，加入水（例如5%）作为模拟长期贮存以测定制剂随时间的特性如贮存期限或稳定性的方法是被广泛接受的。例如参见 Jens T. Carstensen, “药物稳定性：原理 & 实践” (Drug Stability: Principles & Practice), 第2版, Marcel Dekker, NY, N. Y., 1995, 第379-80页。实际上，水和热可加速一些化合物的分解。因此，水对制剂的影响可以是非常显著的，因为在制备、处理、包装、贮存、运输和使用制剂的过程中水分和 / 或湿度是常遇到的。

[0203] 可以使用无水或含水量低的成分以及低水分或低湿度的条件来制备本发明的无水的药物组合物和剂型。如果预计在制备、包装和 / 或贮存的过程中与水分和 / 或湿度有大量接触，则包含乳糖和至少一种活性成分（包含伯胺或仲胺）的药物组合物和剂型优选是无水的。

[0204] 应该制备和贮存无水的药物组合物，以便保持其无水的性质。因此，优选使用已知可阻止与水接触的材料来包装无水的组合物，以便它们可以被包含在适宜的制剂药盒中。适宜包装的实例包括但不限于密封的箔、塑料、单位剂量容器（例如小瓶）、泡罩袋和窄条 (strip) 袋。

[0205] 本发明还提供了包含一种或多种降低作为活性成分的本发明化合物的分解速率的物质的药物组合物和剂型。这类物质在本文中称为“稳定剂”，包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸、pH 缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0206] 药物组合物含有治疗有效量的单独或与一种或多种治疗剂组合的如上定义的本发明化合物，所述治疗剂例如各自为如本领域报道的有效治疗剂量。这类治疗剂包括至少一种或两种或更多种选自以下的治疗剂：

[0207] (i) 血管紧张素 II 受体拮抗剂或其可药用盐；

[0208] (ii) HMG-Co-A 还原酶抑制剂或其可药用盐；

[0209] (iii) 血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂或其可药用盐；

[0210] (iv) 钙通道阻滞剂 (CCB) 或其可药用盐；

[0211] (v) 双重血管紧张素转化酶 / 中性内肽酶 (ACE/NEP) 抑制剂或其可药用盐；

[0212] (vi) 内皮素拮抗剂或其可药用盐；

[0213] (vii) 肾素抑制剂或其可药用盐；

[0214] (viii) 利尿剂或其可药用盐；

[0215] (ix) ApoA-I 模拟物；

[0216] (x) 抗糖尿病剂；

[0217] (xi) 减肥剂；

[0218] (xii) 醛甾酮受体阻滞剂；

[0219] (xiii) 内皮素受体阻滞剂；

[0220] (xiv) CETP 抑制剂；

[0221] (xv) Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂；

[0222] (xvi) β -肾上腺素能受体阻滞剂或 α -肾上腺素能受体阻滞剂；

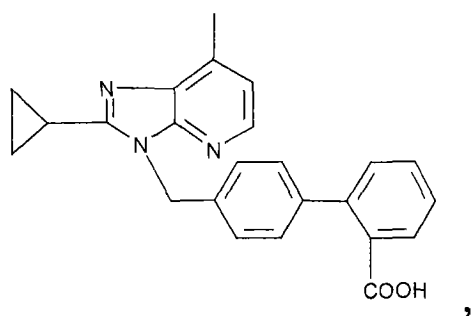
[0223] (xvii) 中性内肽酶 (NEP) 抑制剂；和

[0224] (xviii) 影响收缩力的物质。

[0225] 血管紧张素 II 受体拮抗剂或其可药用盐可以理解为是与血管紧张素 II 受体的 AT_1 -受体亚型结合但不导致受体激活的活性成分。由于 AT_1 受体的抑制, 这些拮抗剂可以例如用作抗高血压药或用于治疗充血性心力衰竭。

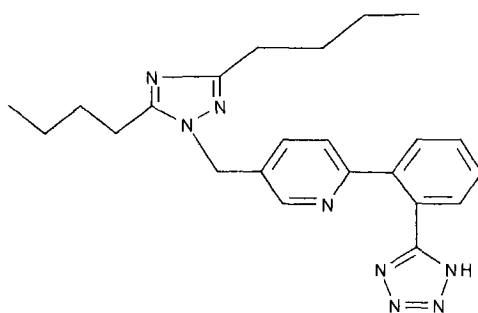
[0226] AT_1 受体拮抗剂的种类包含具有不同结构特征的化合物, 基本上优选非肽化合物。例如, 可以提到的化合物选自缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、具有下式的名称为 E-1477 的化合物

[0227]



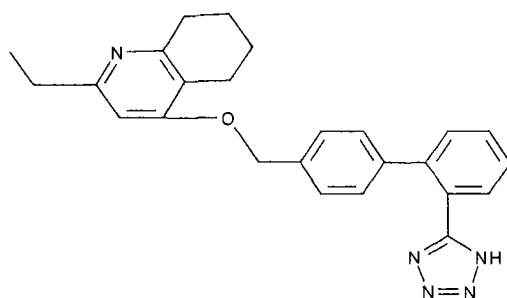
[0228] 具有下式的名称为 SC-52458 的化合物

[0229]



[0230] 和具有下式的名称为 ZD-8731 的化合物

[0231]



[0232] 或其各自的可药用盐。

[0233] 优选的 AT_1 -受体拮抗剂是已经上市的那些物质, 最优选缬沙坦或其可药用盐。

[0234] HMG-Co-A 还原酶抑制剂 (还称为 β -羟基- β -甲基戊二酰基-辅酶-A 还原酶抑制剂) 可以理解为是可以用于降低血中脂质水平、包括胆固醇的那些活性剂。

[0235] HMG-Co-A 还原酶抑制剂的种类包含具有不同结构特征的化合物。例如, 可以

提到的化合物选自阿托伐他汀、西立伐他汀、康帕丁 (compactin)、达伐他汀、二氢康帕丁、fluindostatin(氟多他汀)、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、美伐他汀、普伐他汀、rivastatin(雷司他汀)、辛伐他汀和维洛他汀 (velostatin) 或其各自的可药用盐。

[0236] 优选的 HMG-Co-A 还原酶抑制剂是已经上市的那些物质, 最优选氟伐他汀和匹伐他汀或其各自的可药用盐。

[0237] 用所谓的 ACE- 抑制剂 (还称为血管紧张素转化酶抑制剂) 阻断血管紧张素 I 被酶降解为血管紧张素 II 是用于调节血压的成功变体, 因而使得用于治疗充血性心力衰竭的治疗方法是可获得的。

[0238] ACE 抑制剂的种类包含具有不同结构特征的化合物。例如, 可以提到的化合物选自阿拉普利、贝那普利、贝那普利拉、卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉 (enalaprilat)、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、mometopril(莫维托普利)、培哚普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、替莫普利和群多普利或其各自的可药用盐。

[0239] 优选的 ACE 抑制剂是已经上市的那些物质, 最优选贝那普利和依那普利。

[0240] CCB 的种类基本包含二氢吡啶类 (DHP) 和非 DHP, 例如地尔硫草型和维拉帕米型 CCB。

[0241] 可用于所述组合的 CCB 优选是选自氨氯地平、非洛地平、felodipine(瑞司啉)、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平和尼伐地平的 DHP 代表物, 并且优选是选自氟桂利嗪、普尼拉明、地尔硫草、芬地林、戈洛帕米、米贝拉地尔、阿尼帕米、噻帕米和维拉帕米的非 DHP 代表物, 及其各自的可药用盐。所有这些 CCB 在治疗上用作例如抗高血压药、抗心绞痛药或抗心律失常药。

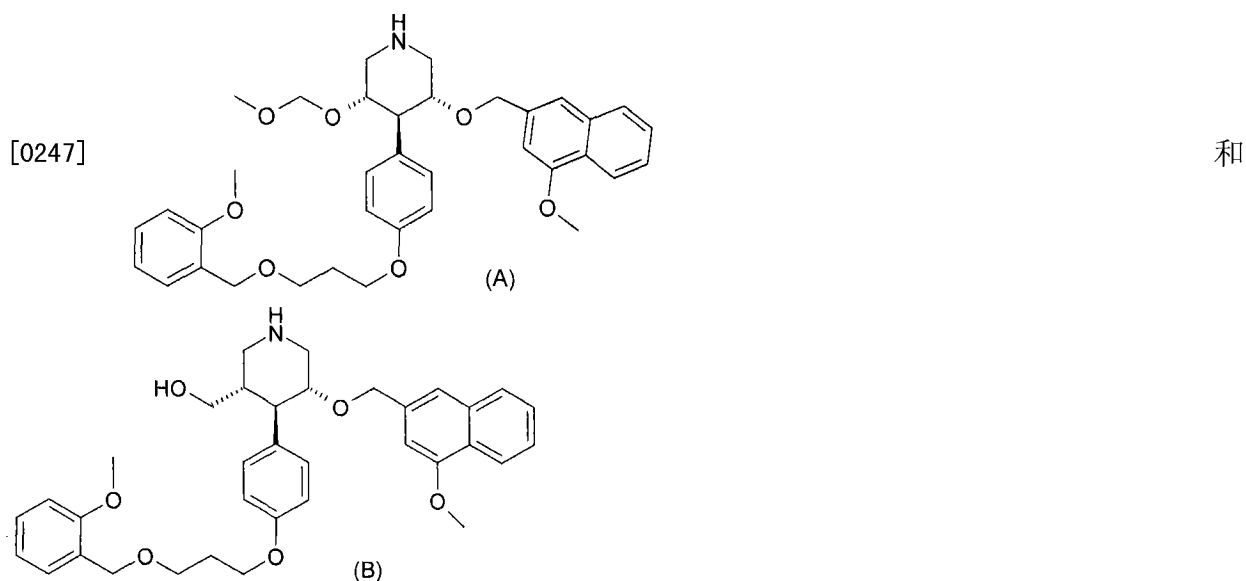
[0242] 优选的 CCB 包含氨氯地平、地尔硫草、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平和维拉帕米, 或者例如依赖特定 CCB 的其可药用盐。尤其优选的 DHP 是氨氯地平或其可药用盐、尤其是苯磺酸盐。尤其优选的非 DHP 代表物是维拉帕米或其可药用盐、尤其是盐酸盐。

[0243] 优选的双重血管紧张素转化酶 / 中性内肽酶 (ACE/NEP) 抑制剂例如是 奥马曲拉 (参见 EP 629627)、法西多曲或 fasidotrilate(法西多曲特) 或其可药用盐 (如果适宜的话)。

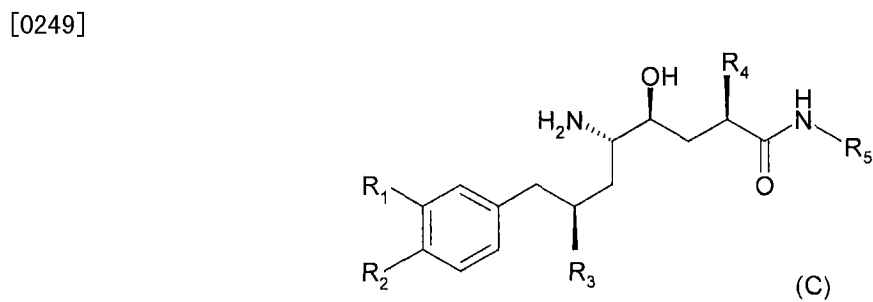
[0244] 优选的内皮素拮抗剂例如是波生坦 (参见 EP 526708A) 以及替唑生坦 (参见 WO 96/19459) 或其各自的可药用盐。

[0245] 适宜的肾素抑制剂包括具有不同结构特征的化合物。例如, 可以提到的化合物选自地替吉仑 (化学名: $[1S-[1R^*, 2R^*, 4R^*(1R^*, 2R^*)]]-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-脯氨酸-L-苯基丙氨酸-N-[2-羟基-5-甲基-1-(2-甲基丙基)-4-[[[2-甲基-1-[(2-吡啶基甲基)氨基]羰基]丁基]氨基]羰基]己基]-N-\alpha-甲基-L-组氨酸酰胺$)、特拉吉仑 (化学名: $[R-(R^*, S^*)]-N-(4-吗啉基羰基)-L-苯基丙氨酸-N-[1-(环己基甲基)-2-羟基-3-(1-甲基乙氧基)-3-氧代丙基]-S-甲基-L-半胱氨酸酰胺$) 和占吉仑 (化学名: $[1S-[1R^*[R^*(R^*)], 2S^*, 3R^*]]-N-[1-(环己基甲基)-2,3-二羟基-5-甲基己基]-\alpha-[[2-[(4-甲基-1-哌嗪基)磺酰基]甲基]-1-氧代-3-苯基丙基]-氨基]-4-噻唑丙酰胺$) , 优选其各自的盐酸盐 --Speedel 研发的 SPP630、SPP635 和 SPP800。

[0246] 本发明的优选的肾素抑制剂包括分别为式 (A) 和 (B) 的 RO 66-1132 和 RO 66-1168 或其可药用盐：



[0248] 特别是本发明涉及为式 (C) 的 δ -氨基- γ -羟基- ω -芳基-链烷酸酰胺衍生物或其可药用盐的肾素抑制剂：



[0250] 其中 R_1 是卤素、 C_{1-6} 卤素烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基氧基或 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； R_2 是卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基； R_3 和 R_4 独立地是支链 C_{3-6} 烷基；且 R_5 是环烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{1-6} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 二烷基氨基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基氨基- C_{1-6} 烷基、 $HO(O)C-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基- $O-(O)C-C_{1-6}$ 烷基、 $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基- $HN-C(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2N-C(O)-C_{1-6}$ 烷基。

[0251] 作为烷基， R_1 可以是直链或支链并且优选包含 1 至 6 个 C 原子、尤其是 1 或 4 个 C 原子。实例有甲基、乙基、正和异丙基、正、异和叔丁基、戊基以及己基。

[0252] 作为卤素烷基， R_1 可以是直链或支链并且优选包含 1 至 4 个 C 原子、尤其是 1 或 2 个 C 原子。实例有氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氯乙基和 2,2,2-三氟乙基。

[0253] 作为烷氧基， R_1 和 R_2 可以是直链或支链并且优选包含 1 至 4 个 C 原子。实例有甲氧基、乙氧基、正和异丙氧基、正、异和叔丁基氧基、戊氧基以及己氧基。

[0254] 作为烷氧基烷基， R_1 可以是直链或支链。烷氧基优选包含 1 至 4 个且尤其是 1 或 2 个 C 原子，烷基优选包含 1 至 4 个 C 原子。实例有甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、4-甲氧基丁基、5-甲氧基戊基、6-甲氧基己基、乙氧基甲基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基

丙基、4-乙氧基丁基、5-乙氧基戊基、6-乙氧基己基、丙氧基甲基、丁氧基甲基、2-丙氧基乙基和 2-丁氧基乙基。

[0255] 作为 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基氧基, R_1 可以是直链或支链。烷氧基优选包含 1 至 4 个且尤其是 1 或 2 个 C 原子, 烷基氧基优选包含 1 至 4 个 C 原子。实例有甲氧基甲基氧基、2-甲氧基乙基氧基、3-甲氧基丙基氧基、4-甲氧基丁基氧基、5-甲氧基戊基氧基、6-甲氧基己基氧基、乙氧基甲基氧基、2-乙氧基乙基氧基、3-乙氧基丙基氧基、4-乙氧基丁基氧基、5-乙氧基戊基氧基、6-乙氧基己基氧基、丙氧基甲基氧基、丁基氧基甲基氧基、2-丙氧基乙基氧基和 2-丁氧基乙基氧基。

[0256] 在优选的实施方案中, R_1 是甲氧基-或乙氧基 $-C_{1-4}$ 烷基氧基, 并且 R_2 优选是甲氧基或乙氧基。特别优选其中 R_1 是 3-甲氧基丙基氧基且 R_2 是甲氧基的式 (III) 化合物。

[0257] 作为支链烷基, R_3 和 R_4 优选包含 3 至 6 个 C 原子。实例有异丙基、异和叔丁基以及戊基和己基的支链异构体。在优选的实施方案中, 式 (C) 化合物中的 R_3 和 R_4 各自是异丙基。

[0258] 作为环烷基, R_5 可以优选包含 3 至 8 个环碳原子, 尤其优选 3 或 5 个环碳原子。一些实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。环烷基可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基例如有烷基、卤代基、氧代基、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硫羰基、烷硫基、硝基、氰基、杂环基等。

[0259] 作为烷基, R_5 可以是烷基形式的直链或支链, 并且优选包含 1 至 6 个 C 原子。烷基的实例在上文中列出。优选甲基、乙基、正和异丙基、正、异和叔丁基。

[0260] 作为 C_{1-6} 羟基烷基, R_5 可以是直链或支链并且优选包含 2 至 6 个 C 原子。一些实例有 2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、2-、3-或 4-羟基丁基、羟基戊基和羟基己基。

[0261] 作为 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基, R_5 可以是直链或支链。烷氧基优选包含 1 至 4 个 C 原子, 烷基优选包含 2 至 4 个 C 原子。一些实例有 2-甲氧基乙基、2-甲氧基丙基、3-甲氧基丙基、2-、3-或 4-甲氧基丁基、2-乙氧基乙基、2-乙氧基丙基、3-乙氧基丙基和 2-、3-或 4-乙氧基丁基。

[0262] 作为 C_{1-6} 烷酰基氧基 $-C_{1-6}$ 烷基, R_5 可以是直链或支链。烷酰基氧基优选包含 1 至 4 个 C 原子, 烷基优选包含 2 至 4 个 C 原子。一些实例有甲酰基氧基甲基、甲酰基氧基乙基、乙酰基氧基乙基、丙酰基氧基乙基和丁酰基氧基乙基。

[0263] 作为 C_{1-6} 氨基烷基, R_5 可以是直链或支链并且优选包含 2 至 4 个 C 原子。一些实例有 2-氨基乙基、2-或 3-氨基丙基和 2-、3-或 4-氨基丁基。

[0264] 作为 C_{1-6} 烷基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基和 C_{1-6} 二烷基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基, R_5 可以是直链或支链。烷基氨基优选包含 C_{1-4} 烷基, 烷基优选具有 2 至 4 个 C 原子。一些实例有 2-甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、2-乙基氨基乙基、2-乙基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、3-二甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基和 4-二甲基氨基丁基。

[0265] 作为 $HO(O)C-C_{1-6}$ 烷基, R_5 可以是直链或支链, 并且烷基优选包含 2 至 4 个 C 原子。一些实例有羧甲基、羧乙基、羧丙基和羧丁基。

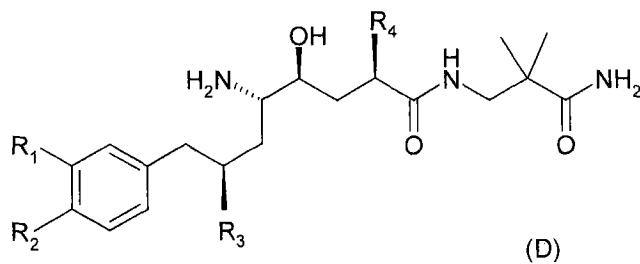
[0266] 作为 C_{1-6} 烷基 $-O(O)C-C_{1-6}$ 烷基, R_5 可以是直链或支链, 并且烷基优选相互独立地包含 1 至 4 个 C 原子。一些实例有甲氧基羰基甲基、2-甲氧基羰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、4-甲氧基羰基丁基、乙氧基羰基甲基、2-乙氧基羰基乙基、3-乙氧基羰基丙基和 4-乙氧基

基羰基丁基。

[0267] 作为 $H_2N-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基, R_5 可以是直链或支链, 并且烷基优选包含 2 至 6 个 C 原子。一些实例有脲基甲基、2-脲基乙基、2-脲基-2,2-二甲基乙基、2-或 3-脲基丙基、2-、3-或 4-脲基丁基、3-脲基-2-甲基丙基、3-脲基-1,2-二甲基丙基、3-脲基-3-乙基丙基、3-脲基-2,2-二甲基丙基、2-、3-、4-或 5-脲基戊基、4-脲基-3,3-或-2,2-二甲基丁基。优选 R_5 是 2-脲基-2,2-二甲基乙基。

[0268] 因此, 优选具有下式的式 (C) 的 δ -氨基- γ -羟基- ω -芳基-链烷酸酰胺衍生物或其可药用盐:

[0269]



[0270] 其中 R_1 是 3-甲氧基丙氧基; R_2 是甲氧基; 并且 R_3 和 R_4 是异丙基; 其在化学上定义为 2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-N-(3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-2,7-二(1-甲基乙基)-4-羟基-5-氨基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)苯基]-辛酰胺, 还称为阿利吉仑。

[0271] 如果没有特别定义, 则术语“阿利吉仑”既可以理解为游离碱又可以理解为其盐、尤其是其可药用盐、最优选其半富马酸盐。

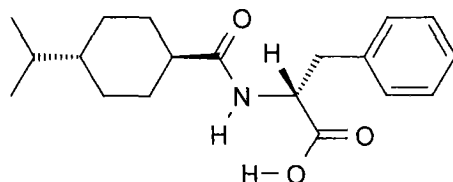
[0272] 利尿剂例如是选自氯噻嗪、氢氯噻嗪、methyleclothiazide(甲基氯噻嗪)和 chlorothalidon(氯噻酮)的噻嗪衍生物。最优选氢氯噻嗪。

[0273] ApoA-I 模拟物例如是 D4F 肽, 尤其是式 D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F 的 D4F 肽。

[0274] 抗糖尿病剂包括胰岛素分泌促进剂, 其是具有促进胰腺 β -细胞分泌胰岛素的性质的活性成分。胰岛素分泌促进剂的实例有双胍衍生物如二甲双胍或其可药用盐(如果适宜的话)、尤其是其盐酸盐。其它胰岛素分泌促进剂包括磺脲类(SU)、尤其是通过经由细胞膜中的 SU 受体传送胰岛素分泌信号而促进胰腺 β -细胞分泌胰岛素的那些, 包括(但不限于)甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、醋酸己脲、4-氯-N-[(1-吡咯烷基氨基)羰基]-苯磺酰胺(glycopyramide)、格列本脲、格列齐特、1-丁基-3-间氨基苯磺酰脲、氨磺丁脲、格列波脲(glibonuride)、格列吡嗪、格列喹酮、格列派酮、格列噻唑、格列丁唑(glibuzole)、格列己脲、格列嘧啶、格列平脲、苯磺丁脲和甲苯基环拉酰胺(tolylcyclamide)或其可药用盐。

[0275] 胰岛素分泌促进剂还包括短效的胰岛素分泌促进剂, 例如下式的苯丙氨酸衍生物那格列奈[N-(反式-4-异丙基环己基羰基)-D-苯丙氨酸](参见 EP196222 和 EP 526171)

[0276]



[0277] 和瑞格列奈 [(S)-2-乙氧基-4-{2-[[3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧代乙基}苯甲酸]。EP 589874、EP 147850A2、特别是第 61 页的实施例 11 和 EP 207331A1 中公开了瑞格列奈。其可以以如下形式施用：如其上市的形式、例如在商标 NovoNorm™ 下；(2S)-2-苄基-3-(顺式-六氢-2-异二氢吡啶基羰基)-丙酸钙二水合物（米格列奈 - 参见 EP 507534）；还有新一代 SU 代表物如格列美脲（参见 EP 31058）；游离或可药用盐形式。术语那格列奈同样包含例如分别在 EP 0526171B1 或 US 5,488,510 中公开的晶体变体 (crystal modifications)，所述文献的主题、尤其是关于晶体变体的鉴别、制备和表征的主题随同地引入作为本申请的参考，尤其是所述美国专利的权利要求 8 至 10 的主题（涉及 H 型晶体变体）以及 EP 196222B1 中对 B 型晶体变体的相应称谓，所述文献的主题、尤其是关于 B 型晶体变体的鉴别、制备和表征的主题随同被引入作为本申请的参考。优选在本发明中使用 B 或 H 型、更优选 H 型。那格列奈可以以如其上市的形式、例如在商标 STARLIX™ 下施用。

[0278] 胰岛素分泌促进剂同样包括长效的胰岛素分泌促进剂 DPP-IV 抑制剂、GLP-1 和 GLP-1 激动剂。

[0279] DPP-IV 负责灭活 GLP-1。更特别地，DPP-IV 产生 GLP-1 受体拮抗剂，由此缩短对 GLP-1 的生理学响应。GLP-1 是胰腺胰岛素分泌的主要刺激物，其对葡萄糖处置具有直接的有益作用。

[0280] DPP-IV 抑制剂可以是肽或优选非肽的。例如在 WO 98/19998、DE 19616486A1、WO 00/34241 和 WO 95/15309 中、特别是在各自的化合物权利要求和工作实施例的终产物中，各自概括地和具体地公开了 DPP-IV 抑制剂，这些终产物、药物制剂和权利要求的主题在此处被引入本申请作为这些公开内容的参考。优选分别在 WO 98/19998 的实施例 3 和 WO 00/34241 的实施例 1 中具体公开的那些化合物。

[0281] GLP-1 是促胰岛素蛋白，其例如由 W. E. Schmidt 等人在 Diabetologia, 28, 1985, 704-707 中和在 US 5,705,483 中述及。

[0282] 本文所用的术语“GLP-1 激动剂”表示 GLP-1 (7-36)NH₂ 的变体和类似物，它们特别在 US 5,120,712、US 5,118,666、US 5,512,549、WO 91/11457 中和由 C. Orskov 等人在 J. Biol. Chem. 264(1989)12826 中公开。术语“GLP-1 激动剂”尤其包含象 GLP-1 (7-37) 那样的化合物及其变体和类似物，在该化合物中，Arg³⁶ 的羧基末端酰胺官能团在 GLP-1 (7-36)NH₂ 分子的第 37 位被 Gly 代替，包括 GLN⁹-GLP-1 (7-37)、D-GLN⁹-GLP-1 (7-37)、乙酰基 LYS⁹-GLP-1 (7-37)、LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) 以及特别是 GLP-1 (7-37)OH、VAL⁸-GLP-1 (7-37)、GLY⁸-GLP-1 (7-37)、THR⁸-GLP-1 (7-37)、MET⁸-GLP-1 (7-37) 和 4-咪唑并丙酰基-GLP-1。还特别优选由 Greig 等人在 Diabetologia 1999, 42, 45-50 中述及的 GLP 激动剂类似物 exendin-4 (艾塞那肽-4)。

[0283] 胰岛素敏感度增强剂可修复受损的胰岛素受体功能以降低抗胰岛素性并因此提高胰岛素敏感度。

[0284] 适宜的胰岛素敏感度增强剂例如是适宜的降血糖的噻唑烷二酮衍生物（格列酮（glitazone））。

[0285] 适宜的格列酮例如是 (S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮（恩格列酮）、5-[[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-1-氧代丙基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮（达格列酮）、5-[[4-(1-甲基-环己基)甲氧基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮（环格列酮）、5-[[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮（DRF2189）、5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-乙氧基]]苄基]-噻唑烷-2,4-二酮（BM-13.1246）、5-(2-萘基磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮（AY-31637）、双{4-[(2,4-二氧化-5-噻唑烷基)甲基]苯基}甲烷（YM268）、5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-羟基乙氧基]]苄基]-噻唑烷-2,4-二酮（AD-5075）、5-[4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮（DN-108）、5-[[4-(2-(2,3-二氢吡啶-1-基)乙氧基)苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮（罗西格列酮）、5-[[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮（吡格列酮）、5-[[4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮（曲格列酮）、5-[6-(2-氟-苄基氧基)萘-2-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮（MCC555）、5-[[2-(2-萘基)-苯并噻唑-5-基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮（T-174）和 5-(2,4-二氧化噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺（KRP297）。优选吡格列酮、罗西格列酮和曲格列酮。

[0286] 其它抗糖尿病剂包括：胰岛素信号传导途径调节剂，如蛋白酪氨酸磷酸酶（PTP酶）抑制剂、抗糖尿病的非小分子模拟化合物和谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶（GFAT）抑制剂；影响肝葡萄糖生成失调的化合物，如葡萄糖-6-磷酸酶（G6P酶）抑制剂、果糖-1,6-二磷酸酶（F-1,6-BP酶）抑制剂、糖原磷酸化酶（GP）抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂和烯醇丙酮酸磷酸羧激酶（PEPCK）抑制剂；丙酮酸脱氢酶激酶（PDHK）抑制剂；胃排空抑制剂；胰岛素；GSK-3抑制剂；类视色素X受体（RXR）激动剂； β -3AR激动剂；解偶联蛋白（UCP）激动剂；非-格列酮型PPAR γ 激动剂；双重PPAR α /PPAR γ 激动剂；抗糖尿病的含钒化合物；肠降血糖素激素，如胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和GLP-1激动剂； β -细胞咪唑啉受体拮抗剂；米格列醇和 α_2 -肾上腺素能拮抗剂；其中活性成分各自以游离形式或以可药用盐的形式存在。

[0287] 减肥剂包括脂酶抑制剂如奥利司他以及食欲抑制剂如西布曲明、芬特明。

[0288] 醛甾酮受体阻滞剂包括螺内酯和依普利酮。

[0289] 内皮素受体阻滞剂包括波生坦等。

[0290] CETP抑制剂指抑制多种胆固醇脂和甘油三酯由HD L向LDL和VLDL的、受胆固醇脂转移蛋白（CETP）介导的转运的化合物。CETP抑制活性容易地由本领域技术人员按照标准测定法（例如美国专利6,140,343）进行测定。CETP抑制剂包括美国专利6,140,343和美国专利6,197,786中公开的那些。这些专利中公开的CETP抑制剂包括例如[2R,4S]4-[(3,

5-双-(三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-甲酸乙酯的化合物,其还称为托彻普(torcetrapib)。CETP抑制剂还在美国专利 6,723,752 中有描述,该专利包括多种 CETP 抑制剂,包括 (2R)-3-[[3-(4-氯-3-乙基-苯氧基)-苄基]-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苄基]-甲基]-氨基]-1,1,1-三氟-2-丙醇。CETP 抑制剂还包括于 2004 年 3 月 23 日提交的美国专利申请序列号 10/807,838 中所述的那些。美国专利 5,512,548 公开了具有 CETP 抑制剂活性的某些多肽衍生物,J. Antibiot., 49(8):815-816(1996) 和 Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954(1996) 中也分别公开了某些抑制 CETP 的玫瑰酮内酯(rosenonolactone)衍生物和含有磷酸的胆固醇酯类似物。此外,CETP 抑制剂还包括 W02000/017165、W02005/095409 和 W02005/097806 中公开的那些。

[0291] Na-K-ATP 酶抑制剂可以用于抑制 Na 和 K 的跨细胞膜交换。这类抑制剂可以例如是地高辛。

[0292] β -肾上腺素能受体阻滞剂包括但不限于:艾司洛尔,尤其是其盐酸盐;醋丁洛尔,其可以按照美国专利 3,857,952 中公开的方法来制备;阿普洛尔,其可以按照荷兰专利申请号 6,605,692 中公开的方法来制备;氨磺洛尔,其可以按照美国专利 4,217,305 中公开的方法来制备;阿罗洛尔,其可以按照美国专利 3,932,400 中公开的方法来制备;阿替洛尔,其可以按照美国专利 3,663,607 或 3,836,671 中公开的方法来制备;苯呋洛尔,其可以按照美国专利 3,853,923 中公开的方法来制备;倍他洛尔,其可以按照美国专利 4,252,984 中公开的方法来制备;贝凡洛尔,其可以按照美国专利 3,857,981 中公开的方法来制备;比索洛尔,其可以按照美国专利 4,171,370 中公开的方法来制备;波吡洛尔,其可以按照美国专利 4,340,541 中公开的方法来制备;布库洛尔,其可以按照美国专利 3,663,570 中公开的方法来制备;布非洛尔,其可以按照美国专利 3,723,476 中公开的方法来制备;丁呋洛尔,其可以按照美国专利 3,929,836 中公开的方法来制备;布尼洛尔,其可以按照美国专利 3,940,489 和 3,961,071 中公开的方法来制备;布拉洛尔(buprandolol),其可以按照美国专利 3,309,406 中公开的方法来制备;butiridine hydrochlorid(盐酸布替瑞丁),其可以按照法国专利号 1,390,056 中公开的方法来制备;丁非洛尔,其可以按照美国专利 4,252,825 中公开的方法来制备;卡拉洛尔,其可以按照德国专利号 2,240,599 中公开的方法来制备;卡替洛尔,其可以按照美国专利 3,910,924 中公开的方法来制备;卡维地洛,其可以按照美国专利 4,503,067 中公开的方法来制备;塞利洛尔,其可以按照美国专利 4,034,009 中公开的方法来制备;塞他洛尔,其可以按照美国专利 4,059,622 中公开的方法来制备;氯拉洛尔,其可以按照德国专利号 2,213,044 中公开的方法来制备;地来洛尔,其可以按照 Clifton 等人在 Journal of Medicinal Chemistry,1982,25,670 中公开的方法来制备;依泮洛尔,其可以按照欧洲专利公开申请号 41,491 中公开的方法来制备;茚诺洛尔,其可以按照美国专利 4,045,482 中公开的方法来制备;拉贝洛尔,其可以按照美国专利 4,012,444 中公开的方法来制备;左布诺洛尔,其可以按照美国专利 4,463,176 中公开的方法来制备;甲吡洛尔,其可以按照 Seeman 等人在 Helv. Chim. Acta,1971,54,241 中公开的方法来制备;美替洛尔,其可以按照捷克斯洛伐克专利申请号 128,471 中公开的方法来制备;美托洛尔,其可以按照美国专利 3,873,600 中公开的方法来制备;莫普洛尔,其可以按照美国专利 3,501,7691 中公开的方法来制备;纳多洛尔,其可以按照美国专利 3,935,267 中公开的方法来制备;萘呋洛尔,其可以按照美国专利 3,819,702 中公开的方

法来制备 ; 奈必洛尔 (nebivolol), 其可以按照美国专利 4, 654, 362 中公开的方法来制备 ; 尼普洛尔, 其可以按照美国专利 4, 394, 382 中公开的方法来制备 ; 氧烯洛尔, 其可以按照英国专利号 1, 077, 603 中公开的方法来制备 ; 喷布洛尔 (perbutolol), 其可以按照美国专利 3, 551, 493 中公开的方法来制备 ; 吡啶洛尔, 其可以按照瑞士专利号 469, 002 和 472, 404 中公开的方法来制备 ; 普拉洛尔, 其可以按照美国专利 3, 408, 387 中公开的方法来制备 ; 丙萘洛尔, 其可以按照英国专利号 909, 357 中公开的方法来制备 ; 普萘洛尔, 其可以按照美国专利 3, 337, 628 和 3, 520, 919 中公开的方法来制备 ; 索他洛尔, 其可以按照 Uloth 等人在 Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88 中公开的方法来制备 ; sufinalol (苏非洛尔), 其可以按照德国专利号 2, 728, 641 中公开的方法来制备 ; 他林洛尔 (talindol), 其可以按照美国专利 3, 935, 259 和 4, 038, 313 中公开的方法来制备 ; 特他洛尔, 其可以按照美国专利 3, 960, 891 中公开的方法来制备 ; 替利洛尔, 其可以按照美国专利 4, 129, 565 中公开的方法来制备 ; 噻吗洛尔, 其可以按照美国专利 3, 655, 663 中公开的方法来制备 ; 托利洛尔, 其可以按照美国专利 3, 432, 545 中公开的方法来制备 ; 和希苯洛尔, 其可以按照美国专利 4, 018, 824 中公开的方法来制备。

[0293] α - 肾上腺素能受体阻滞剂包括但不限于 : 氨磺洛尔, 其可以按照美国专利 4, 217, 307 中公开的方法来制备 ; 阿罗洛尔, 其可以按照美国专利 3, 932, 400 中公开的方法来制备 ; 达哌唑, 其可以按照美国专利 4, 252, 721 中公开的方法来制备 ; 多沙唑嗪, 其可以按照美国专利 4, 188, 390 中公开的方法来制备 ; 芬司匹利, 其可以按照美国专利 3, 399, 192 中公开的方法来制备 ; 吡啶拉明, 其可以按照美国专利 3, 527, 761 中公开的方法来制备 ; 拉贝洛尔 (labetolol), 其可以按照以上公开的方法来制备 ; 萘哌地尔, 其可以按照美国专利 3, 997, 666 中公开的方法来制备 ; 尼麦角林, 其可以按照美国专利 3, 228, 943 中公开的方法来制备 ; 哌唑嗪, 其可以按照美国专利 3, 511, 836 中公开的方法来制备 ; 坦洛新, 其可以按照美国专利 4, 703, 063 中公开的方法来制备 ; 妥拉唑林, 其可以按照美国专利 2, 161, 938 中公开的方法来制备 ; 曲马唑嗪, 其可以按照美国专利 3, 669, 968 中公开的方法来制备 ; 和育亨宾, 其可以按照本领域技术人员众所周知的方法从天然来源中分离出。

[0294] 钠尿肽组成了包括心房钠尿肽 (ANP)、脑源性钠尿肽 (BNP) 和 C- 型钠尿 (CNP) 肽的肽家族。钠尿肽引起血管舒张、尿钠排泄、利尿、醛甾酮释放 减少、细胞生长减少以及交感神经系统和肾素 - 血管紧张素 - 醛甾酮系统的抑制, 表明其参与调节血压以及钠和水平衡。中性内肽酶 24. 11 (NEP) 抑制剂阻止钠尿肽降解, 并引起有可能有益于处置数种心血管紊乱的药理作用。可用于所述组合的 NEP 抑制剂是选自以坎沙曲、sinorphan (司洛泛)、SCH

[0295] 34826 和 SCH 42495 为代表的集合的物质。

[0296] 影响收缩力的物质选自 : 地高辛、洋地黄毒苷、洋地黄、多巴酚丁胺、多巴胺、肾上腺素、米力农、氨力农和去甲肾上腺素等。

[0297] 本发明的化合物可以与其它活性成分同时、在其它活性成分之前或之后通过相同或不同的施用途分别施用或者在同一药物制剂中一起施用。

[0298] 此外, 还可以将如上所述的组合通过同时、分别或依次施用 (使用) 而施用于受治疗者。同时施用 (使用) 可以以具有两种或三种或更多种活性成分的一种固定组合的形式发生, 或者通过同时施用两种或三种或更多种被单独配制的化合物来发生。依次施用 (使

用) 优选表示在一个时间点施用组合的一种(或多种)化合物或活性成分,而在不同时间点施用其它化合物或活性成分,即:以按时间顺序交错的方式施用,优选使得组合比单独施用的单一化合物显示出的效能更大(尤其是显示出协同作用)。分别施用(使用)优选表示在不同时间点相互独立地施用组合的化合物或活性成分,优选表示两种或三种或更多种化合物被施用以便使得两类化合物的可测定的血液水平的重叠没有以重叠的方式(在相同时间)存在。

[0299] 两种或三种或更多种依次、分别和同时施用的组合也是可能的,优选以使组合化合物-药物显示出超过当组合化合物-药物以时间间隔(如此之长以致于没有发现对其治疗效能的相互作用)单独使用时所发现的作用的联合治疗作用,尤其优选显示出协同作用。

[0300] 或者,药物组合物含有治疗有效量的单独或与一种或多种治疗剂组合的如上定义的本发明化合物,所述治疗剂例如各自为如本领域报道的有效治疗剂量,选自:抗雌激素剂;抗雄激素剂;促性激素释放素激动剂;拓扑异构酶 I 抑制剂;拓扑异构酶 II 抑制剂;微管活化剂;烷基化剂;抗肿瘤抗代谢物;铂化合物;靶向于/降低蛋白或脂质激酶活性或者蛋白或脂质磷酸酶活性的化合物、抗血管形成的化合物;诱导细胞分化过程的化合物;单克隆抗体;环加氧酶抑制剂;双膦酸类;类肝素酶(heparanase)抑制剂;生物应答调节剂;Ras 致癌同工型抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、甲硫氨酸氨肽酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;靶向于、降低或抑制 Flt-3 活性的物质;HSP90 抑制剂;抗增殖性抗体;HDAC 抑制剂;靶向于、降低或抑制丝氨酸/苏氨酸 mTOR 激酶活性/功能的化合物;促生长素抑制素受体拮抗剂;抗白血病的化合物;肿瘤细胞损伤方法;EDG 结合剂;核苷酸还原酶抑制剂;S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂;VEGF 或 VEGFR 的单克隆抗体;光动力学治疗;血管抑制性(angiostatic)类固醇;含有皮质类固醇的植入物;AT1 受体拮抗剂和 ACE 抑制剂。

[0301] 此外,本发明还提供了:

[0302] - 用作药物的本发明的药物组合物或组合;

[0303] - 本发明的药物组合物或组合在延缓由醛缩酮合酶介导的或对抑制醛缩酮合酶有响应的或特征为醛缩酮合酶的活性或表达异常的紊乱或疾病的发展和/或治疗所述紊乱或疾病中的用途;

[0304] - 本发明的药物组合物或组合在延缓由芳香酶介导的或对抑制芳香酶有响应的或特征为芳香酶的活性或表达异常的紊乱或疾病的发展和/或治疗所述紊乱或疾病中的用途;

[0305] - 本发明的药物组合物或组合在延缓选自如下的紊乱或疾病的发展和/或治疗所述紊乱或疾病中的用途:低钾血、高血压、充血性心力衰竭、心房纤维性颤动、肾衰竭且特别是慢性肾衰竭、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖症、肾病、心肌梗塞后期、冠心病、胶原形成增加、纤维变性(如心脏或心肌纤维化)、高血压后重塑以及内皮功能障碍;

[0306] - 本发明的药物组合物或组合在延缓选自如下的紊乱或疾病的发展和/或治疗所述紊乱或疾病中的用途:男子乳腺发育、骨质疏松症、前列腺癌、子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤、功能失调性子宫出血、子宫内膜增生、多囊卵巢病、不育症、纤维囊性乳房疾病、乳腺癌和纤维囊性乳腺病。

[0307] 对于约 50–70kg 的受治疗者而言,本发明的药物组合物或组合可以是约 1–1000mg 活性成分、优选约 5–500mg 活性成分的单位剂量。化合物、其药物组合物或组合的治疗有效剂量取决于受治疗者的种属、体重、年龄和个体病症、所治疗的紊乱或疾病或其严重性。具有普通技术的医师、临床医师或兽医可以容易地确定各活性成分预防、治疗或抑制紊乱或疾病发展所需的有效量。

[0308] 以上引用的剂量性质可在体外和体内试验有利地使用哺乳动物如小鼠、大鼠、狗、猴或其离体器官、组织及其制备物来证明。本发明的化合物可以在体外以溶液、例如优选水溶液的形式以及在体内经肠内、胃肠道外、有利地经静脉内、例如作为混悬液或在水溶液中应用。体外剂量的范围可以在约 10^{-3} 摩尔和 10^{-9} 摩尔浓度之间。体内治疗有效量的范围可以根据施用途径在约 0.1–500mg/kg 之间、优选在约 1–100mg/kg 之间。

[0309] 本发明的化合物的活性可以通过本领域中详细描述以下体外和体内方法来评价。参见:Fieber, A 等人 (2005),“醛甾酮合酶抑制剂改善血管紧张素 II 诱导的器官损害”(Aldosterone Synthase Inhibitor Ameliorates Angiotensin II-Induced Organ Damage), *Circulation*, 111:3087–3094;还参见:Stresser DM, Turner SD, McNamara J, 等人 (2000),“鉴别芳香酶抑制剂 (CYP19) 的高流通量筛选”(A high-throughput screen to identify inhibitors of aromatase (CYP19)), *Anal Biochem*;284:427–30。本文引用的所有参考文献整体均引入作为参考。

[0310] 特别是可以通过以下试验来测定醛甾酮合酶和芳香酶体外抑制活性。

[0311] 人肾上腺皮质癌 NCI-H295R 细胞系由美国典型培养物保藏中心 (Manassas, VA) 获得。胰岛素 / 转铁蛋白 / 硒 (ITS)-A 补充剂 (100×)、DMEM/F-12、抗生素 / 抗真菌药 (100×) 和胎牛血清 (FCS) 购自吉博考 (Gibco) 公司 (Grand Island, NY)。抗鼠 PVT 亲近闪烁分析法 (SPA) 珠和 NBS 96 孔板分别由安玛西亚 (Amersham) 公司 (Piscataway, NJ) 和康宁 (Corning) 公司 (Acton, MA) 获得。全黑 96 孔平底板购自卡西达 (Costar) 公司 (康宁 (Corning), NY)。醛甾酮和血管紧张素 (Ang II) 购自西格玛 (Sigma) 公司 (St. Louis, MO)。D-[1,2,6,7- ^3H (N)] 醛甾酮由珀金埃尔默 (PerkinElmer) 公司 (波士顿, MA) 得到。Nu- 血清是 BD 生物科学公司 (BD Biosciences) (Franklin Lakes, NJ) 的产品。NADPH 再生系统、二苄基荧光素 (DBF) 和人芳香酶 Supersomes[®] 由简测试 (Gentest) 公司 (Woburn, MA) 获得。

[0312] 对于醛甾酮活性的体外测定,将人肾上腺皮质癌 NCI-H295R 细胞在 $100\ \mu\text{l}$ 生长培养基中以 25,000 个细胞 / 孔的密度接种在 NBS 96 孔板中,所述的生长培养基含有补充有 10% FCS、2.5% Nu- 血清、 $1\ \mu\text{gITS/ml}$ 和 $1\times$ 抗生素 / 抗真菌药的 DMEM/F12。于 37°C 在 5% CO_2 /95% 空气的氛围下培养 3 天后,更换培养基。第二天,将细胞用 $100\ \mu\text{l}$ DMEM/F12 冲洗,用 $100\ \mu\text{l}$ 含有 $1\ \mu\text{M}$

[0313] Ang II 和不同浓度化合物的处理培养基在一式四份孔中于 37°C 孵育 24 小时。在孵育结束时,从各孔中取出 $50\ \mu\text{l}$ 培养基,通过 RIA 使用鼠抗醛甾酮单克隆抗体测定醛甾酮的产生。

[0314] 还可以使用 96 孔板式来进行醛甾酮活性的测定。于室温将各试验样品与在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) (含有 0.1% Triton X-100、0.1% 牛血清清蛋白和 12% 甘油) 中的 $0.02\ \mu\text{Ci}$ D-[1,2,6,7- ^3H (N)] 醛甾酮和 $0.3\ \mu\text{g}$ 抗醛甾酮抗体以 $200\ \mu\text{l}$ 总体积孵育 1 小时。

然后,将抗鼠 PVT SPA 珠 (50 μ l) 加入到各孔中,于室温孵育过夜,然后在 Microbeta 平板计数器中计数。通过与使用已知量的该激素所产生的标准曲线比较,计算各样品中醛甾酮的量。

[0315] 为了测定芳香酶活性,在 96 孔平底板中按照具有较小更改的公开方案 (Stresser 等人,2000) 进行人芳香酶试验。简言之,将 10 μ l NADPH 再生系统 (含有在 50mM 磷酸钾 (pH7.4) 中的 2.6mM NADP⁺、6.6mM 葡萄糖 6- 磷酸、6.6mM MgCl₂ 和 0.8U/ml 葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶) 与所需浓度的受试化合物以 100 μ l 总体积于 30℃ 预先孵育 10 分钟。然后,将在 100 μ l 50mM 磷酸钾 (pH7.4) 中的 4pmol 人芳香酶、20 μ g 对照微粒体蛋白和 4 μ M DBF 加入到各孔中,于 30℃ 孵育 90 分钟。通过将 75 μ l 2N NaOH 加入到各孔中终止反应。2 小时后,通过荧光计使用分别为 485 和 538nm 的激发和发射波长测定产物荧光素。

[0316] 将受试化合物的全浓度 - 响应曲线进行至少 3 次。使用非线性最小二乘法曲线拟合程序由 Microsoft XLfit 推导 IC₅₀ 值。

[0317] 可以通过以下试验来测定醛甾酮合酶和芳香酶体内抑制活性。

[0318] 在急性继发性醛固酮过多症的清醒大鼠模型中,在体内描述了受试化合物 (即可能的醛甾酮合酶抑制剂)。野生型大鼠装有长期留置的动脉和静脉插管,这些插管通过系绳 / 转环系统而被外置。将走动的大鼠圈养在专门的笼中,以允许进行取血和胃肠道外施用药物而不干扰动物。将血管紧张素 II 以足以使血浆醛甾酮浓度 (PAC) 升高 ~ 200 倍达到 1-5nM 的水平经静脉内连续输注。将该 PAC 升高维持在稳定的水平达至少 8-9 小时。在当 PAC 已经升高至稳态水平时输注血管紧张素 II 一小时后,经口服 (通过口服管饲) 或经胃肠道外 (通过动脉导管) 施用受试化合物。在受试物质施用之前和之后的不同时间 (直至 24 小时) 收集动脉血样,用于以后测定 PAC 和受试物质的浓度。由这些测定可以推导出多个参数,例如: 1) 由受试物质引起的 PAC 降低的开始和持续时间, 2) 受试物质的药物动力学参数,例如半衰期、清除率、分布容积和口服生物利用度, 3) 剂量 / PAC 响应、剂量 / 受试物质浓度和受试物质浓度 / PAC 响应的关系,和 4) 受试物质的剂量 - 和浓度 - 效力和效能。成功的受试化合物在约 0.01 至约 10mg/kg 的剂量范围内经动脉内 (i. a.) 或口服、以剂量和时间依赖性的方式降低 PAC。

[0319] 表 1. 化合物的抑制活性

[0320]

化合物	细胞醛甾酮 IC ₅₀ (nM)	在 10000nM 芳香酶的 % 抑制
4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-甲基 苜蓿, 对映异构体 A	> 1000	96
4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-甲基 苜蓿, 对映异构体 B	7	96
5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸 (4-甲氧基苜蓿) 甲基酰胺, 对映异构体 A	>> 1000	98
5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸 (4-甲氧基苜蓿) 甲基酰胺, 对映异构体 B	8	97
4'-氟-6-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂 苜蓿-5-基) 联苯基-3-甲腈, 对映异构体 A	2	97
4'-氟-6-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂 苜蓿-5-基) 联苯基-3-甲腈, 对映异构体 B	50	70

[0321]

5-(4-氧基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸丁酯	6		100
5-(2-氯-4-氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸甲酯	45		96
5-(4-氧基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸(4-氟苯基)甲基酰胺	57		85
5-(4-氧基-2,5-二甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸甲酯	113		98
3-氯-4-[5-(吗啉代基-4-羰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-基] 苄腈	357		
4-(6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-基)-3-甲氧基苄腈	18		100
3-氨基-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-基) 苄腈	90		100
5-(4-氧基-2-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸甲酯	244		
5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑	159		100
5-(2-氯-4-氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸4-氟苄基酯,对映异构体 A	> 1000		91
5-(2-氯-4-氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸4-氟苄基酯,对映异构体 B	2		98
3-氯-4-[5-(哌啶-1-羰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-基] -苄腈	135		98
5-(4-氧基-2-三氟甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸甲酯	2		99
5-(4-氧基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸2-异丙氧基乙基酯	5		96
4-(6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-基)-3-乙烯基苄腈	31		95

[0322]

4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-甲基 苄腈	3	95
4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-甲氧基 苄腈	5	97
4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-乙烯基 苄腈	8	100
3-氟-4-(7-亚甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基) 苄腈	4	95
5'-[2-氟-4-氟基-苯基]-5',6',7,8-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡咯并[1,2-c]咪唑]	11	99
5-(5-氟联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶	57	98
5-(4-氟-2-噻吩-3-基-苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶	93	88
6-(5-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基) 联苯基-3-甲腈	270	
3-甲氧基-4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基) 苄腈	270	100
顺式-3-氟-4-[7-(4-氟-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基] 苄腈	7	100
反式-3-甲氧基-4-[7-(4-氟苄基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基] 苄腈	83	100
4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基) 联苯基-3-甲腈	2	91
5-(2-溴-4-氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草	65	92
4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基) 联苯基-3-甲腈, 异构体 A	4	98
4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基) 联苯基-3-甲腈, 异构体 B	207	

[0323]

4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)联苯基-3-甲腈, 异构体 C	16	81
4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)联苯基-3-甲腈, 异构体 D	727	
2-溴-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈	23	100
3-吡啶-3-基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈	35	97
4-(5-烯丙基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)-3-溴苄腈	32	97
3-氯-(5-乙基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈	217	91
3-(3,5-二甲基异吲唑-4-基)-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈	40	59
3-氯-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈	48	100
3'-亚甲基-2',3',6,7,8,9-六氢螺[咪唑并[1,5-a]氮杂草-5,1'-茚]-5'-甲腈	11	100

[0324] 缩写

- [0325] DCM :二氯甲烷
[0326] DIBAL :二异丁基氢化铝
[0327] DMAP :N, N- 二甲基氨基吡啶
[0328] DME :二甲氧基乙烷
[0329] DMF :N, N- 二甲基甲酰胺
[0330] DMSO :二甲基亚砷
[0331] ESI :电雾化电离
[0332] h :小时
[0333] HPLC :高压液相色谱法
[0334] HRMS :高分辨率质谱法
[0335] IPA :异丙醇
[0336] IR :红外光谱学
[0337] KHMDS :六甲基二硅基胺基钾
[0338] LAH :氢化铝锂
[0339] LCMS :液相色谱法 / 质谱法
[0340] LDA :二异丙基氨基锂
[0341] LHMDs :六甲基二硅基胺基锂
[0342] min :分钟
[0343] MS :质谱法
[0344] NBS :N- 溴代琥珀酰亚胺
[0345] NMR :核磁共振
[0346] PS-PPh₃-Pd(0) :以聚合物为载体的钯三苯膦复合物
[0347] TBSCl :叔丁基二甲基甲硅烷基氯
[0348] TFA :三氟乙酸
[0349] THF :四氢呋喃
[0350] TMEDA :四甲基乙二胺
[0351] TBS :叔丁基二甲基甲硅烷基
[0352] TMSCl :三甲基甲硅烷基氯
[0353] TLC :薄层色谱法
[0354] Tr :三苯甲基
[0355] t_r :保留时间
[0356] TMEDA :四甲基乙二胺

[0357] 实施例

[0358] 以下实施例意欲说明本发明而不被解释为是对其的限制。温度以摄氏度数给出。如果没有另外提及,则所有蒸发均在减压下、优选在约 15mm Hg 和 100mm Hg(= 20-133mbar) 之间进行。终产物、中间体和原料的结构通过标准分析方法如微量分析以及分光镜特征如 MS、IR、NMR 来证实。所用的缩写是本领域中常规的那些。已经发现以下实施例中的化合物对醛甾酮合酶和芳香酶两者而言所具有的 IC₅₀ 值在约 0.1nM 至约 10,000nM

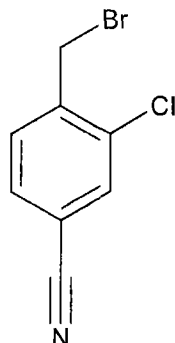
的范围内。

[0359] 实施例 1

[0360] 苄基溴

[0361] A. 4-溴甲基-3-氯苄腈(目录号 21924-83-4)

[0362]



[0363] 将 3-氯-4-甲基苄腈 (2.34g, 15.4mmol)、NBS (3.0g, 16.9mmol) 和过氧苯甲酰 (0.37g, 1.54mmol) 加入到四氯化碳 (50mL, 0.3M) 中, 回流直至通过 TLC 判断反应完全。然后使该混合物冷却至室温, 过滤。将滤液浓缩, 通过快速柱色谱法 (0-5% EtOAc/ 己烷) 进行纯化, 得到白色固态的 4-溴甲基-3-氯苄腈。HRMS (ESI) m/z 229.9133 (C_8H_6ClBrN , $M+H$, 计算值 229.9193)

[0364] 由相应的甲苯类似地制得以下化合物:

[0365] 4-溴甲基-3-氟苄腈(目录号 105942-09-4)

[0366] 4-溴甲基-2-溴苄腈(目录号 89892-38-6)

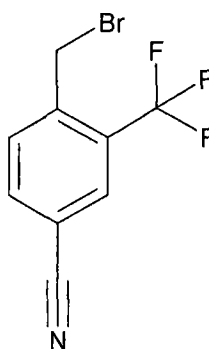
[0367] 4-溴甲基-3-甲氧基苄腈(目录号 104436-60-4)

[0368] 4-溴甲基-3-硝基苄腈(目录号 223512-70-7)

[0369] 3-溴-4-溴甲基苯甲酸甲酯(目录号 78946-25-5)

[0370] B. 4-溴甲基-3-三氟甲基苄腈

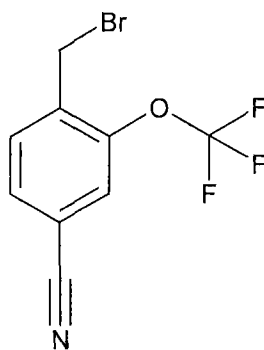
[0371]



[0372] 按照实施例 1A 将 4-甲基-3-三氟甲基苄腈用 NBS 溴化, 得到 4-溴甲基-3-三氟甲基苄腈。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H)

[0373] C. 4-溴甲基-3-三氟甲氧基苄腈

[0374]



[0375] 于 0℃向 CuBr_2 (25.5g, 114mmol) 在 CH_3CN (500mL) 中的混合物中加入亚硝酸叔丁酯 (17.7mL, 148mmol)。然后, 历经 10min 分 4 批加入 4-氨基-3-三氟甲氧基苕腈 (20.0g, 99.0mmol)。使该混合物温热至室温, 搅拌过夜。除去溶剂, 将残余物在 Et_2O 和 1M HCl 之间分配。将水相进一步用 Et_2O 萃取, 将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 浓缩。然后将固态残余物用己烷研磨, 得到黄色晶状固态的 4-溴-3-三氟甲氧基苕腈。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)

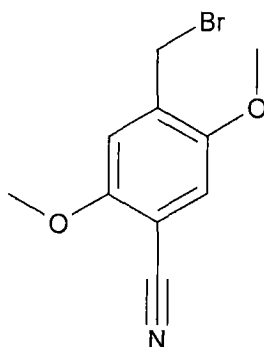
[0376] 将 4-溴-3-三氟甲氧基苕腈 (10.0g, 37.6mmol)、 K_2CO_3 (15.6g, 113mmol)、三甲基环硼氧烷 (5.5mL, 39.5mmol) 和 DMF (150mL) 的混合物用氮气脱气 10min, 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.34g, 3.76mmol)。然后将混合物密封, 于 120℃加热 14h。然后将混合物浓缩, 然后在 Et_2O 和 50% 盐水溶液之间分配。将水相进一步用 Et_2O 萃取, 将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 浓缩。

[0377] 将残余物通过快速色谱法 (10% EtOAc /己烷) 进行纯化, 得到 4-甲基-3-三氟甲氧基苕腈。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.40 (s, 3H), 7.40 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z 202.1

[0378] 按照实施例 1A 将 4-甲基-3-三氟甲氧基苕腈用 NBS 溴化, 得到 4-溴甲基-3-三氟甲氧基苕腈。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.51 (s, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)

[0379] D. 4-溴甲基-2,5-二甲氧基苕腈

[0380]



[0381] 通过类似于 J. Med. Chem. 1976, 19 (12), 1400-1404 中描述的步骤, 将 2,5-二甲氧基-4-甲基苯甲醛 (14.8g, 82.2mmol) 溶于吡啶 (300mL) 中, 向其中加入盐酸羟胺 (6.8g, 98.6mmol)。于 105℃将该混悬液加热 2h。然后将乙酸酐 (15.5mL, 164mmol) 加入到该反应物中, 继续另外搅拌 2h。将溶液蒸发至干, 在 EtOAc 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机级分干燥 (Na_2SO_4), 蒸发, 得到黄色固体, 将其加入到己烷中, 过滤, 得到白色固态的 2,5-二

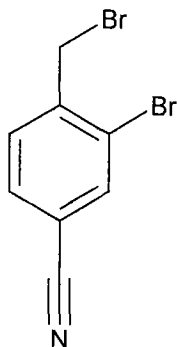
甲氧基-4-甲基苄腈。(目录号 51267-09-5) MS (ESI) m/z 178.2 (M+H)

[0382] 按照实施例 1A 将 2,5-二甲氧基-4-甲基苄腈 (4.06g, 21.5mmol) 用 NBS 溴化, 得到 4-溴甲基-2,5-二甲氧基苄腈。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.95 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)

[0383] 类似地制得以下化合物:

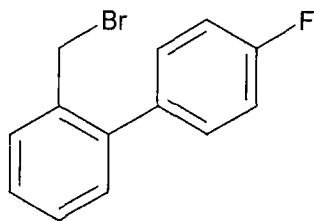
[0384] 4-溴甲基-3-溴苄腈 (目录号 89892-39-7). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.87 (d, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.60 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$), 4.58 (s, 2H)

[0385]



[0386] D. 2-溴甲基-4'-氟联苯 (目录号 791078-01-8)

[0387]

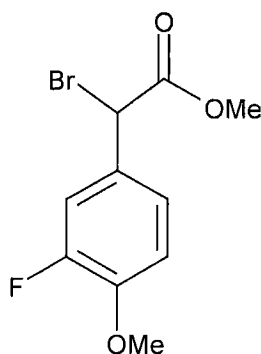


[0388] 向 4-氟苯基硼酸 (2.5g, 13.4mmol)、2-溴苯甲醇 (2.81g, 20.1mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.25g, 0.216mmol) 在 DME (20mL) 中的混合物中加入 Na_2CO_3 水溶液 (11.5mL, 2.7M, 31mmol)。于 115°C 在密封容器中将混合物加热过夜。使该反应物冷却至室温, 用 EtOAc 和水稀释。将水层进一步用 EtOAc (2 $\times$) 萃取。将合并的有机层用水、饱和 NH_4Cl 、盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥。浓缩后, 将所得残余物通过快速色谱法 (己烷/ CH_2Cl_2) 进行纯化, 得到油状的 (4'-氟联苯-2-基)-甲醇。(目录号 773871-75-3) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46-7.43 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 1.68 (br s, 1H)

[0389] 向 (4'-氟联苯-2-基)-甲醇 (2.58g, 12.8mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中加入四溴化碳 (7.40g, 22.3mmol)。将溶液冷却至 0°C , 然后逐批加入三苯膦 (7.53g, 28.7mmol)。于 0°C 将该反应物搅拌 1.5h, 然后于室温搅拌 90h, 然后除去溶剂。将所得残余物在 Et_2O 和水之间分配, 然后过滤。分层, 将水层用 Et_2O 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥。浓缩后, 将残余物通过快速色谱法 (己烷) 进行纯化, 得到油状的 2-溴甲基-4'-氟联苯。(在 J. Med. Chem. 2004, 47 (22), 5441) 中有供选的制备)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.50 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.15-6.80 (m, 2H), 4.42 (s, 2H)

[0390] E. 溴-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯

[0391]



[0392] 将(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酸(5.0g, 27.1mmol)溶于MeOH(100mL)中。向其中加入浓H₂SO₄(5mL),将该溶液温热回流2h。此时,将溶液蒸发至干,加入到EtOAc中。将溶液用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄),蒸发,得到黄色油状的(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯(目录号588-14-7)。MS(ESI)m/z 199.3(M+H)

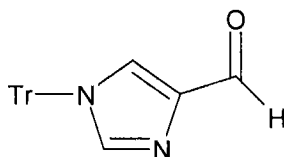
[0393] 将(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯(5.16g, 26.0mmol)连同NBS(5.56g, 31.3mmol)和过氧苯甲酰(0.63g, 2.60mmol)一起溶于四氯化碳(300mL)中,回流2h。然后使该溶液冷却至室温,过滤。将滤液蒸发,将残余物通过快速柱色谱法(EtOAc/己烷5:95→EtOAc/己烷2:8)进行纯化,得到黄色油状的溴-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.37(d, J = 12Hz, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 6.93(t, J = 8Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.81s, 3H)

[0394] 实施例2

[0395] 取代的咪唑中间体

[0396] A. 1-三苯甲基-4-甲醛-1H-咪唑(目录号33016-47-6)

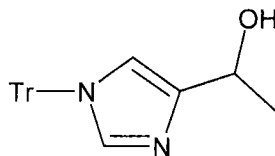
[0397]



[0398] 按照J. Med. Chem. 2002, 45(1), 177中描述的方法,向在DMF(300mL)中的咪唑-4-甲醛(15.0g, 156.2mmol)中加入三乙胺(43.8mL, 312mmol),然后加入三苯甲基氯(44.4g, 159.0mmol)。于环境温度将该反应混合物搅拌18h,然后真空除去溶剂。将所得固体溶于二氯甲烷中,用碳酸氢钠和水洗涤。将有机相真空浓缩,得到固态的所需物质。

[0399] B. 1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙醇(目录号62256-50-2)

[0400]

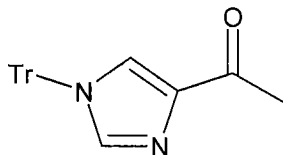


[0401] 于0℃向在THF(250mL)中的1-三苯甲基-4-甲醛-1H-咪唑(11.7g, 34.6mmol)中加入溴化甲基镁(12.6mL, 38mmol, 3.0M, 在乙醚中)。于15℃将该反应混合物搅拌4h,然后,用水(10mL)、随后用氯化铵水溶液淬灭。将反应物萃取到乙酸乙酯中,用30mL饱和

碳酸氢钠水溶液洗涤。真空除去有机溶剂。进行色谱法（硅胶，乙酸乙酯：己烷，1：1至1：0），得到所需产物。MS (ESI) m/z 355 (M+H) $^{+}$ 。（在 J. Med. Chem. 1977, 20 (5), 721 中有类似制备）

[0402] C. 1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酮 (目录号 116795-55-2)

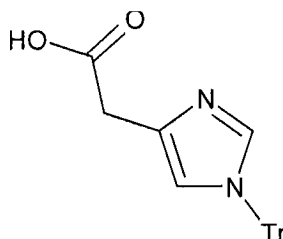
[0403]



[0404] 向在二噁烷(400mL)中的1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙醇(8.06g, 22.7mmol)中加入二氧化锰(9.9g, 113.8mmol)。将该反应混合物加热至90℃, 搅拌18h。使反应物冷却至室温, 通过硅藻土过滤。真空除去过滤的溶剂, 得到产物。MS(ESI)m/z 353(M+H) (在Bioorg. Med. Chem. 2004, 12(9), 2251中有类似制备)

[0405] D. (1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸 (目录号 168632-03-9)

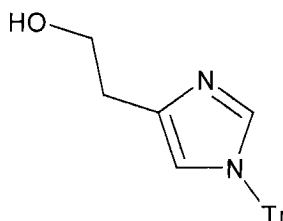
[0406]



[0407] 将三苯甲基氯 (51g, 0.18mol) 加入到 (1H-咪唑-4-基) 乙酸盐酸盐 (25g, 0.15mol) 在吡啶 (500mL) 中的混悬液中。于室温将其搅拌 16h, 在搅拌结束时加入 MeOH (150mL)。于室温将该溶液搅拌 1h。蒸发溶剂, 将残余物加入到 CH_2Cl_2 中, 用 1M 枸橼酸水溶液 (2 $\times$) 和盐水洗涤。将有机相通过无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到粘性残余物, 将其加入到乙醚中, 蒸发, 得到白色固态的产物, 其未经进一步纯化进行使用。MS (ESI) m/z 368.9 (M+H) (方法改自 J. Org. Chem. 1993, 58, 4606, 还在 W02003013526 中有制备)

[0408] E. 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙醇(目录号 127607-62-9)

[0409]

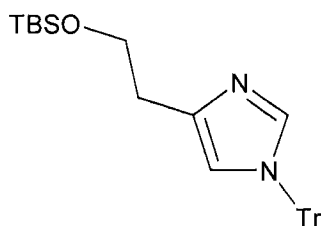


[0410] 将 (1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸 (65g, 0.17mol) 混悬于 THF (400mL) 中, 冷却至 0℃。向其中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液 (350mL, 1.0M)。于 0℃ 将所得的澄清溶液搅拌 30min, 然后温热至室温直至 LCMS 表明反应完全。将溶液再次冷却至 0℃, 用水 (250mL) 小心淬灭。将所得溶液用 EtOAc (300mL) 稀释, 转移到分液漏斗中, 将水层用 EtOAc 萃取。将有机相通过无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到粘性残余物, 将其加入到乙醇胺 (800mL) 中, 于 90℃ 加热 2h。将该反应物转移到分液漏斗中, 用 EtOAc (1L) 稀释, 用水 (3×600mL) 洗涤。将有机相通过无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到白色固态的 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-乙醇, 其未经

进一步纯化进行使用。MS (ESI) m/z 354. 8 (M+H) (通过 J. Med. Chem. 1996, 39 (19), 3806 中的供选方法制得)

[0411] F. 4-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-三苯甲基-1H-咪唑

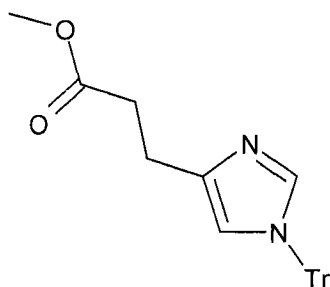
[0412]



[0413] 将 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙醇 (20g, 56.5mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (500mL) 中。向其中加入咪唑 (11.5g, 169mmol) 和叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (10.2g, 67.8mmol)。于室温将该溶液搅拌直至 LCMS 表明反应完全。将该溶液在 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层进一步用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。将有机相通过无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到油状物, 将其通过快速柱色谱法 (EtOAc/己烷 3 : 7) 进行纯化, 得到白色固态的 3-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-三苯甲基-1H-咪唑。MS (ESI) m/z 469. 3 (M+H)

[0414] G. 4-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)]丙酸甲酯 (目录号 102676-60-8)

[0415]

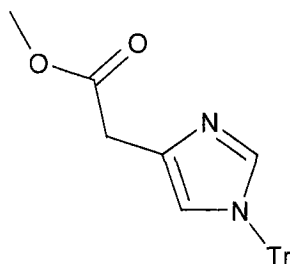


[0416] 向 3-(1H-咪唑-4-基)丙酸 (5g, 35.7mmol) 在 MeOH (140mL) 中的白色混悬液中逐滴加入 HCl/二噁烷 (4M, 29mL, 116mmol)。将所得澄清溶液缓慢温热至环境温度, 搅拌过夜。将该反应混合物真空浓缩, 通过高真空泵干燥, 得到油状物。

[0417] 于 0℃ 向 3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯盐酸盐 (6.8g, 35.7mmol) 在 CH_3CN (160mL) 中的溶液中分批加入三苯甲基氯 (11.0g, 39.5mmol), 然后加入三乙胺 (40mL)。于环境温度将白色混悬混合物搅拌过夜。蒸发溶剂, 将残余物混悬于 200mL H_2O -冰中, 搅拌 1h。收集固体, 在高真空泵下干燥, 得到白色固体 (在 J. Med. Chem. 1996, 39 (6), 1220 中有制备)。

[0418] H. (1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸甲酯 (目录号 145133-11-5)

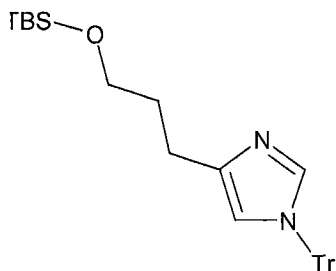
[0419]



[0420] 按照以上方法 G 由相应的酸制得 (在 US5140034 中有制备)。

[0421] I. 4-[3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基]-1-三苯甲基-1H-咪唑

[0422]

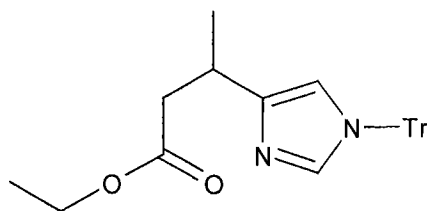


[0423] 于0℃向 LAH(1.0g, 26.4mmol) 在 THF(80mL) 中的混悬液中分批加入 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯(6.76g, 17.1mmol)。然后于环境温度将所得混合物搅拌过夜。将该反应物用水、15%氢氧化钠和水淬灭,然后用二氯甲烷稀释,过滤。将滤器上的沉淀物用二氯甲烷洗涤。将滤液蒸发至干,得到粗化合物。

[0424] 于环境温度向以上粗化合物(7.46g, 20.3mmol) 在 DMF(60mL) 中的溶液中加入咪唑(2.07g, 30.4mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(3.5g, 23.2mmol), 然后加入 DMAP(70mg)。于环境温度将该混合物搅拌过夜。将混合物在 EtOAc 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤,通过 Na₂SO₄ 干燥,浓缩,得到所需的化合物。

[0425] J. 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丁酸乙酯(目录号 698367-52-1)

[0426]

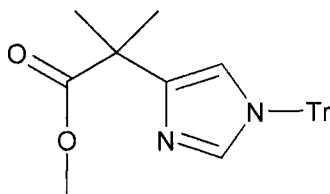


[0427] 按照 Bioorg. Med. Chem. 2004, 12(9), 2273 中描述的方法制得标题酯。于环境温度向 NaH(在矿物油中的 60%分散液, 1.7g, 42.5mmol) 在 THF(10mL) 中的混悬液中逐滴加入三乙基膦酰乙酸酯(8.53mL, 42.6mmol)。向该混合物中缓慢加入 1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酮(10g, 28.4mmol) 在 THF(100mL) 中的溶液。将所得混合物加热回流 3h。将该反应混合物倒在冰上,用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤,通过无水 Na₂SO₄ 干燥,浓缩,得到粗固体。

[0428] 向在帕氏(Parr)瓶中的 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丁-2-烯酸乙酯(5g, 11.8mmol) 在乙醇(100mL) 中的脱气溶液中加入 5%钯/碳(0.5g)。将该瓶用氮气清洗,排空,加入氢气(15psi)。将该瓶置于帕氏(Parr)氢化装置上,振摇 18h。将氢气排空,将该瓶用氮气清洗。然后将反应混合物通过硅藻土过滤,收集澄清液态溶液,真空除去溶剂,得到粗油状物,将其进行快速色谱法(硅胶)、用 MeOH:CH₂Cl₂ 洗脱,得到所需的化合物。

[0429] K. 2,2-二甲基-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酸甲酯

[0430]

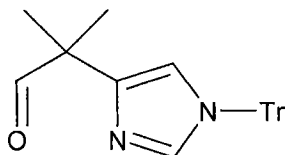


[0431] 于0℃向(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸甲酯(10g, 26.2mmol) 在 THF(150mL)

中的溶液中加入 NaH 粉末（在矿物油中的 60% 分散液, 3.15g, 78.8mmol）。于 0℃ 将该混悬液搅拌 0.5h, 然后加入 CH_3I (4mL, 64.1mmol)。将所得混合物温热至环境温度, 搅拌过夜。向该混悬液混合物中加入弗洛里西 (Florisil) (2.5g), 通过硅藻土垫过滤除去固体。将滤液浓缩, 将残余物在 EtOAc 和盐水之间分配, 将有机层用盐水洗涤, 通过无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到粗油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到所需的化合物。

[0432] L. 2,2-二甲基-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙醛 (目录号 64464-49-9)

[0433]

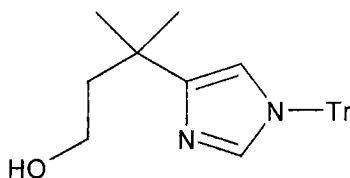


[0434] 于 0℃ 向 2,2-二甲基-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯 (4.2g, 10.2mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液中加入 LAH (600mg, 15.8mmol)。于 0℃ 将所得混悬液搅拌 2h。将反应物用水、15% 氢氧化钠和水淬灭, 然后用二氯甲烷稀释, 过滤。将滤器上的沉淀物用二氯甲烷洗涤。将滤液蒸发至干, 得到粗化合物。

[0435] 于环境温度向以上粗化合物 (3.83g, 10.0mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中分批加入 Dess-Martin 过碘烷 (periodinane)。于环境温度将所得澄清溶液搅拌 2h。将反应物用 1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用盐水洗涤, 通过无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到粗油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到所需的化合物。(通过 Bioorg. Med. Chem. 2004, 12 (9), 2251 中的供选方法制得)

[0436] M. 3,3-二甲基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丁-1-醇

[0437]



[0438] 于环境温度向甲氧基甲基三苯基磷鎓氯化物 (11.0g, 32.1mmol) 在 THF (15mL) 中的混悬液中加入 *t*-BuOK/THF (1.0M, 30mL, 30mmol)。于环境温度将所得混合物搅拌约 10min, 然后加入 2,2-二甲基-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙醛 (3.6g, 9.5mmol) 在 THF (70mL) 中的溶液。于环境温度将混合物搅拌过夜。将反应物用饱和 NH_4Cl 淬灭, 将混合物在 EtOAc 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得到油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到所需的化合物。

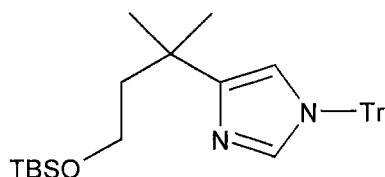
[0439] 于环境温度向在 10% H_2O -THF (22mL) 中的以上化合物 (1.04g, 2.55mmol) 中加入 TsOH 树脂。于环境温度将该混合物搅拌 2h。将反应混合物滤除树脂, 用 CH_2Cl_2 洗涤。中和有机层, 将其用盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得到粗化合物。

[0440] 于 0℃ 向在 THF (10mL) 中的以上粗化合物中加入 LAH (150mg, 3.95mmol), 于 0℃ 将该混合物搅拌 30min。将该反应物用水、15% 氢氧化钠和水淬灭, 然后用二氯甲烷稀释, 过滤。将滤器上的沉淀物用二氯甲烷洗涤。将滤液蒸发至干, 得到油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到所需的化合物。

[0441] N. 4-[3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1,1-二甲基-丙基]-1-三苯甲基-1H-咪

唑

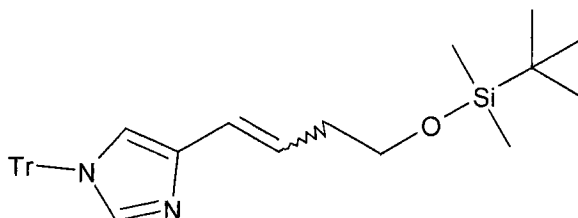
[0442]



[0443] 于环境温度向 3,3-二甲基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丁-1-醇 (0.87g, 2.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入咪唑 (200mg, 2.94mmol)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (350mg, 2.32mmol)。于环境温度将该混合物搅拌过夜。将该混合物在 EtOAc 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到所需的化合物。

[0444] 0. (E 和 Z)-4-[4-叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基]-丁-1-烯基]-1-三苯甲基-1H-咪唑

[0445]

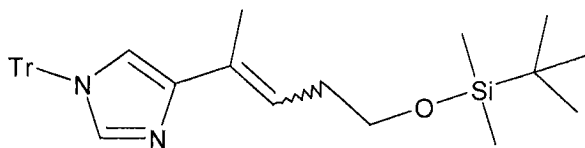


[0446] 按照文献先例 (Tetrahedron Letters 1997, 38(20), 3647-3650) 将 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基-1-溴化物转化为三苯基磷𨭎盐。向在甲苯 (200mL) 中的该溴化物 (25g, 95mmol) 中加入三苯膦 (40g, 158mmol)。于 105°C 将该反应混合物搅拌 18h、然后历经 1 小时使该混合物冷却至室温。将白色固体滤除, 用己烷 (50mL) 洗涤, 然后用乙酸乙酯洗涤, 在真空下干燥 24h。

[0447] 通过插管向 [3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基]三苯基磷𨭎溴化物 (35.5g, 68.9mmol) 中加入无水 THF (300mL)。将该混悬液冷却至 -78°C , 通过注射器加入在己烷中的正丁基锂 (2.5M, 30mL, 75mmol)。于 -78°C 将混合物搅拌 20 分钟, 然后通过插管加入 1-三苯甲基-4-甲醛-1H-咪唑 (20.0g, 59.1mmol) 在 THF (300mL) 中的溶液。历经 30 分钟使该混合物温热至室温, 然后于室温另外搅拌 3.5h。通过加入甲醇 (20mL)、然后加入饱和氯化铵水溶液将反应物淬灭。然后将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层真空浓缩, 得到粗产物。进行色谱法纯化 (硅胶, 乙酸乙酯: 己烷 0 : 1 至 3 : 2), 得到白色固态的产物: 顺式和反式异构体的混合物。MS (ESI) m/z 495 (M+H)

[0448] P. (E 和 Z)-4-[4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基]-1-甲基-丁-1-烯基]-1-三苯甲基-1H-咪唑

[0449]

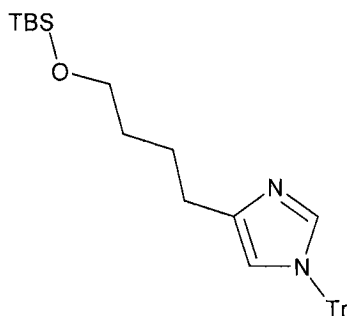


[0450] 以类似于以上制备例 0 的方式由实施例 2C 制得标题化合物。MS (ESI) m/z

509 (M+H)

[0451] Q. 4-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁基]-1-三苯甲基-1H-咪唑

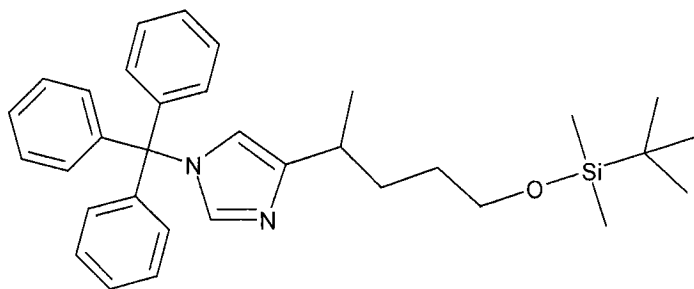
[0452]



[0453] 向在帕氏 (Parr) 瓶中的 E- 和 Z-4-[4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-1-烯基]-1-三苯甲基-1H-咪唑 (7.4g, 14.9mmol) 在脱气乙醇中的混合物中加入 5% 钨 / 碳 (0.1g)。将该瓶用氮气清洗, 排空, 加入氢气 (30psi)。将该瓶置于帕氏 (Parr) 氢化装置上, 振摇 18 小时。将氢气排空, 将该瓶用氮气清洗。然后将反应混合物通过硅藻土过滤, 收集澄清液态溶液, 真空除去溶剂, 得到白色固态的产物。MS (ESI) m/z 497 (M+H)

[0454] R. 4-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-甲基丁基]-1-三苯甲基-1H-咪唑

[0455]

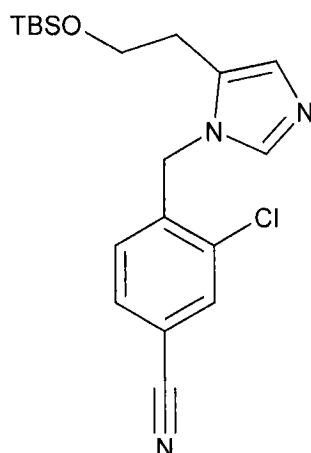


[0456] 以类似于以上制备例 Q 的方式由 E- 和 Z-4-[4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-甲基丁-1-烯基]-1-三苯甲基-1H-咪唑的混合物制得标题化合物。MS (ESI) m/z 511 (M+H)

[0457] 实施例 3

[0458] A. 4-{5-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]咪唑-1-基甲基}-3-氯苄腈

[0459]

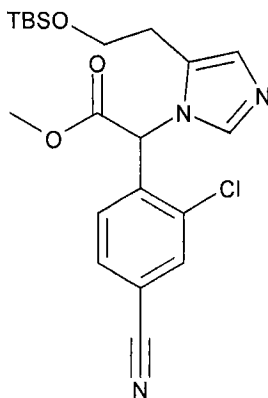


[0460] 将 4-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-三苯甲基-1H-咪唑 (3.98g, 8.5mmol) 和 4-溴甲基-3-氯苄腈 (2.93g, 12.7mmol) 溶于 MeCN (40mL) 中, 于 80°C 加热 5h。

冷却至室温后,然后加入 MeOH(40mL) 和 Et₃NH(7mL),于 70℃将溶液温热 1h。将溶液蒸发至干,将残余物通过快速柱色谱法(丙酮/CH₂Cl₂ 1 : 3 → MeOH/CH₂Cl₂ 5 : 95)进行纯化,得到油状的 4-{5-[2-叔丁基-二甲基甲硅烷氧基]乙基}-咪唑-1-基甲基}-3-氯苄腈。MS(ESI)m/z 376. 3,378. 3(M+H)

[0461] B. {5-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]咪唑-1-基}-(2-氯-4-氰基苯基)乙酸甲酯

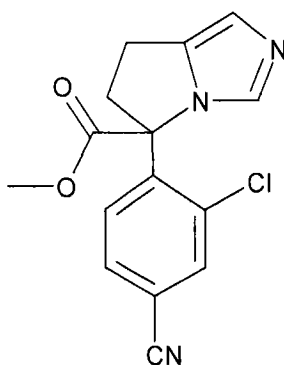
[0462]



[0463] 将 4-{5-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]咪唑-1-基甲基}-3-氯苄腈(1.7g,4.52mmol)溶于无水 THF(30mL)中,于-78℃搅拌,然后加入 LHMDS 的 THF 溶液(8.1mL,1.0M)。15min 后,加入氰基甲酸甲酯(0.38mL,4.74mmol),于-78℃将该溶液放置 2h。将过量 LHMDS 用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭,使混合物温热至室温。然后将混合物用 EtOAc 稀释,用饱和 NH₄Cl 水溶液(2×)洗涤。将有机物干燥(Na₂SO₄),蒸发。将粗残余物通过快速柱色谱法(EtOAc/己烷 1 : 1 → EtOAc)进行纯化,得到油状的 {5-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-咪唑-1-基}-(2-氯-4-氰基苯基)乙酸甲酯。MS(ESI)m/z434. 3, 436. 3(M+H)

[0464] C. 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯

[0465]



[0466] 将在 THF(25mL)中的 {5-[2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-咪唑-1-基}-(2-氯-4-氰基苯基)-乙酸甲酯(2.8g,6.46mmol)冷却至 0℃,然后加入 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液(10mL,4.0M,40mmol)。如通过 LCMS 判断反应完全后,将溶液在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机层干燥(Na₂SO₄),蒸发,得到粗醇:(2-氯-4-氰基苯基)-[5-(2-羟基乙基)咪唑-1-基]-乙酸甲酯,其未经进一步纯化进行使用。MS(ESI)m/z 320. 1,322. 1(M+H)

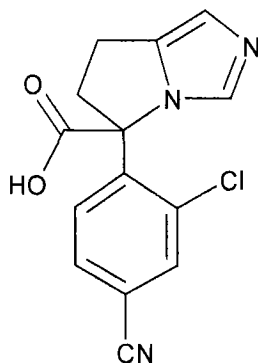
[0467] 将粗 (2-氯-4-氰基苯基)-[5-(2-羟基乙基)咪唑-1-基]乙酸甲酯 (2.06g, 6.46mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (25mL) 中, 于 0℃ 搅拌, 然后加入 Et_3N (1.4mL,

[0468] 9.69mmol) 和甲磺酰氯 (0.6mL, 7.75mmol)。反应完全后, 将溶液在 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 蒸发, 得到粗 (2-氯-4-氰基苯基)-[5-(2-甲磺酰基氧基乙基)咪唑-1-基]-乙酸甲酯, 其未经进一步纯化进行使用。MS (ESI) m/z 398.2, 400.2 (M+H)

[0469] 将粗 (2-氯-4-氰基苯基)-[5-(2-甲磺酰基氧基乙基)咪唑-1-基]-乙酸甲酯 (2.56g, 6.45mmol) 溶于无水 DMF (50mL) 中, 向其中加入 K_2CO_3 (2.67g, 19.4mmol)、NaI (2.9g, 19.4mmol) 和 Et_3N (2.7mL, 19.4mmol)。于 80℃ 将该反应物搅拌 2h, 然后浓缩至干。然后将残余物用 EtOAc 稀释, 用水洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 蒸发, 得到粗残余物, 将其通过快速柱色谱法 (丙酮/ CH_2Cl_2 1 : 3) 进行纯化, 得到油状的 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸甲酯。MS (ESI) m/z 302.2, 304.2 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.64-2.76 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.86-3.93 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.50 (obs d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)

[0470] D. 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸

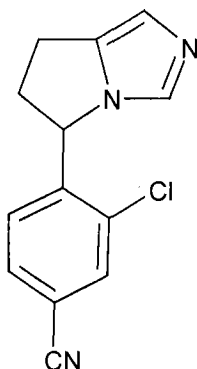
[0471]



[0472] 将 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸甲酯 (0.6g, 2.0mmol) 溶于 THF/水 3 : 2 (20mL) 中, 向其中加入 LiOH (0.17g, 4.0mmol)。于室温将该混合物搅拌 2h, 然后用 1M HCl 将其中和至 pH6。将溶液蒸发至干, 得到固态的酸: 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸。MS (ESI) m/z 288.2, 290.2 (M+H); ^1H NMR (400MHz, MeOD) (铵盐) δ ppm 2.64-2.74 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.74 (ddd, $J = 13.1, 9.1, 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H)

[0473] E. 3-氯-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-基) 苄腈

[0474]



[0475] 将5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(0.02g, 70 μ mol)溶于DMSO(2mL)和Et₃N(0.2mL)中,于100℃加热2h。将溶液蒸发至干,将残余物通过反相HPLC(5-100% MeCN/水 w/0.1% TFA)进行纯化,得到白色固态的3-氯-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-苄腈。MS(ESI)*m/z* 244.2, 246.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) (TFA 盐) δ ppm 2.60-2.73(m, 1H), 3.08-3.20(m, 2H), 3.22-3.36(m, 1H), 6.04(dd, *J* = 7.6, 5.8Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.61(d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 1.5Hz, 1H), 8.53(s, 1H)

[0476] 类似地制得以下化合物(表2):

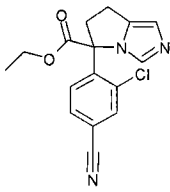
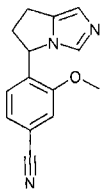
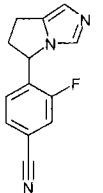
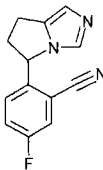
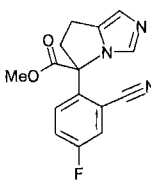
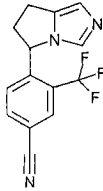
[0477] 表2. 式(II)化合物

[0478]

结构	化合物名称和分析数据
	5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸丁酯 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.88 (t, <i>J</i> =7.33 Hz, 3 H), 1.21-1.30 (m, 2 H), 1.53-1.61 (m, 2 H), 2.60 (ddd, <i>J</i> =13.0, 8.4, 3.4, 1 H), 2.66-2.74 (m, 1 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.68 (ddd, <i>J</i> =13.1, 9.1, 8.4 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.17 (app t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2 H), 6.59 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H); MS (ESI) <i>m/z</i> 340 (M+H) ⁺ .

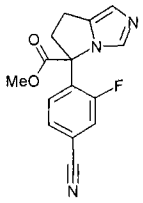
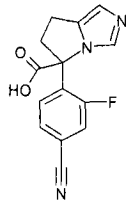
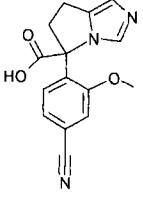
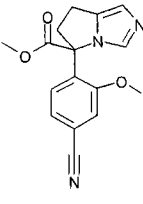
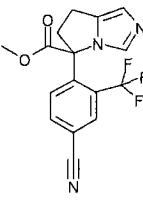
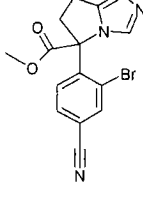
[0479] 表2. 式(II)化合物

[0480]

结构	化合物名称和分析数据
	5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸乙酯 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.62-2.74 (m, 2 H), 2.96-3.04 (m, 1 H), 3.82-3.91 (m, 1 H), 4.24-4.35 (m, 2 H), 6.55 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.48 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 316, 318 (M+H).
	4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-甲氧基苄腈 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.34-2.45 (m, 1 H), 2.77-2.93 (m, 2 H), 3.02-3.14 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 5.68 (dd, $J=8.1, 4.0$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 240 (M+H).
	4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-氟苄腈 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.84-2.98 (m, 2 H), 3.10-3.23 (m, 1 H), 5.67 (dd, $J=8.1, 4.3$ Hz, 1 H), 6.78-6.84 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.38-7.45 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 228 (M+H).
	2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-5-氟苄腈 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.94 (app t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.19-3.30 (m, 1 H), 5.73 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 6.82-6.90 (m, 2 H), 7.23-7.31 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.44 (dd, $J=7.7, 2.7$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 228 (M+H).
	5-(2-氰基-4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.70-2.85 (m, 2 H), 2.99-3.09 (m, 1 H), 3.80-3.88 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 6.70 (dd, $J=9.0, 4.9$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.20-7.26 (m, 1 H), 7.47 (dd, $J=7.6, 2.8$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 286 (M+H).
	4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-三氟甲基苄腈 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.41-2.51 (m, 1 H), 2.96 (app t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.16-3.27 (m, 1 H), 5.76 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 6.87 (br s, 1 H), 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.30 (br s, 1 H), 7.78 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 278 (M+H).

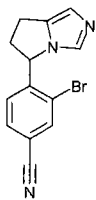
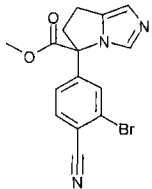
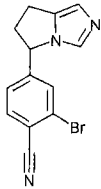
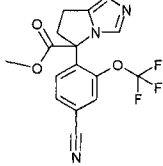
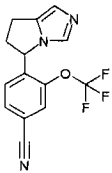
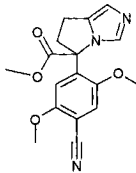
[0481] 表 2. 式 (II) 化合物

[0482]

结构	化合物名称和分析数据
	5-(4-氰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.63-2.79 (m, 2 H), 2.92-3.03 (m, 1 H), 3.61-3.73 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 6.72 (app t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 286 (M+H).
	5-(4-氰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) (TFA 盐) δ ppm 3.19 (m, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.25-3.34 (obs m, 1 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.63-7.76 (m, 3 H), 8.95 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 272 (M+H).
	5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 2.93-3.05 (m, 2 H), 3.06-3.15 (m, 1 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 7.00 (s, 1 H), 7.30 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 284 (M+H).
	5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.55-2.65 (m, 1 H), 2.66-2.76 (m, 1 H), 2.92-3.02 (m, 1 H), 3.63-3.74 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.16 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 298 (M+H).
	5-(4-氰基-2-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.61-2.80 (m, 2 H), 2.92-3.09 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84-3.98 (m, 1 H), 6.59 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 336 (M+H).
	5-(2-溴-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.62-2.82 (m, 2 H), 3.01 (dd, $J=15.2, 8.3$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.86-3.97 (m, 1 H), 6.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.54 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 346, 348 (M+H).

[0483] 表 2. 式 (II) 化合物

[0484]

结构	化合物名称和分析数据
	3-溴-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.39-2.51 (m, 1 H), 2.77-2.98 (m, 2 H), 3.15-3.29 (m, 1 H), 5.71 (dd, $J=8.3, 3.8$ Hz, 1 H), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 288, 290 (M+H).
	5-(3-溴-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) (TFA 盐) δ ppm 2.87-2.99 (m, 1 H), 2.99-3.10 (m, 2 H), 3.39-3.50 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 7.33 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 346, 348 (M+H).
	2-溴-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.78-2.94 (m, 2 H), 3.03-3.15 (m, 1 H), 5.44 (dd, $J=8.0, 4.9$ Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.48 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 288, 290 (M+H).
	5-(4-氰基-2-三氟甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.54-2.64 (m, 1 H), 2.69-2.81 (m, 1 H), 2.95-3.08 (m, 1 H), 3.74-3.81 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 6.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.56-7.62 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 352 (M+H).
	4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-三氟甲氧基苄腈 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.40 - 2.50 (m, 1 H), 2.83 - 3.00 (m, 2 H), 3.11 - 3.24 (m, 1 H), 5.69 (dd, $J=8.1, 4.5$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.1, 1.3$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 294 (M+H).
	5-(4-氰基-2,5-二甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.55-2.63 (m, 1 H), 2.68-2.77 (m, 1 H), 2.98 (ddd, $J=15.5, 8.7, 3.0$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 5.29 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 328 (M+H).

[0485] F. 如实施例 3 给出的所选式 II 化合物的手性拆分。

[0486] 1) (R) 和 (S)-3-氯-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈

[0487] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak IA 柱、以 70% EtOAc : 己烷为流动相拆分了标题

化合物的对映异构体,得到对映异构体 A($t_r = 22.4\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 41.9\text{min}$)。

[0488] 2) (R) 和 (S)-5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯

[0489] 通过手性 HPLC,使用 ChiralPak AS 柱、以 15% IPA : 己烷为流动相拆分了标题化合物的对映异构体,得到对映异构体 A($t_r = 51.8\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 63.2\text{min}$)。

[0490] 3) (R) 和 (S)-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-甲氧基苄腈

[0491] 通过手性 HPLC,使用 ChiralPak AS-H 柱、以 1% EtOH : MeCN 为流动相拆分了标题化合物的对映异构体,得到对映异构体 A($t_r = 16.7\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 25.7\text{min}$)。

[0492] 4) (R) 和 (S)-5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯

[0493] 通过手性 HPLC,使用 ChiralPak AD 柱、以 30% IPA : 己烷为流动相拆分了标题化合物的对映异构体,得到对映异构体 A($t_r = 31.6\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 41.7\text{min}$)。

[0494] 5) (R) 和 (S)-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-氟苄腈

[0495] 通过手性 HPLC,使用 ChiralPak AS-H 柱、以 MeCN 为流动相拆分了标题化合物的对映异构体,得到对映异构体 A($t_r = 16.7\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 22.5\text{min}$)。

[0496] 6) (R) 和 (S)-5-(4-氰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯

[0497] 通过手性 HPLC,使用 ChiralPak AS 柱、以 20% IPA : 己烷为流动相拆分了标题化合物的对映异构体,得到对映异构体 A($t_r = 61.4\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 73.8\text{min}$)。

[0498] 7) (R) 和 (S)-3-溴-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈

[0499] 通过手性 HPLC,使用 ChiralPak AS-H 柱、以 25% IPA : 己烷为流动相拆分了标题化合物的对映异构体,得到对映异构体 A($t_r = 44.0\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 66.0\text{min}$)。

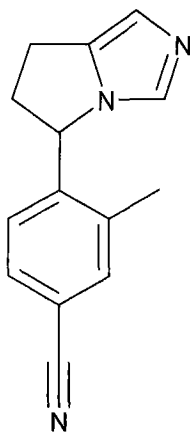
[0500] 8) (R) 和 (S)-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-三氟甲氧基苄腈

[0501] 通过手性 HPLC,使用 ChiralPak AS-H 柱、以 10% IPA : 庚烷为流动相拆分了标题化合物的对映异构体,得到对映异构体 A($t_r = 53.4\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 59.4\text{min}$)。

[0502] 实施例 4

[0503] A. 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-甲基苄腈

[0504]



[0505] 向实施例 3 (表 2) 中给出的 3-溴-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)

苜腈 (0.100g, 0.347mmol) 和三甲基环硼氧烷 (0.145g, 1.04mmol) 在 DME (3mL) 中的溶液中加入 Na_2CO_3 水溶液 (0.69mL, 2M) 和 KOH 水溶液 (0.17mL, 2M)。用氮气脱气后, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.040g, 0.035mmol)。于 130℃ 在微波反应器中将该混合物加热 1.5h。此时, LCMS 表明原料耗尽。将溶液用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠稀释。将所得水层进一步用乙酸乙酯 (3×) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥。浓缩后, 将粗产物通过 0.45 μm 滤器过滤, 然后通过制备型 HPLC (0% 5 分钟, 在 17 分钟内为含有 0.1% TFA 的 0-34% 乙腈) 进行纯化。

[0506] MS (ESI) m/z 224.0 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.33-2.42 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.84-2.95 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 5.54 (dd, $J = 8.1, 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H).

[0507] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AS-H 柱和 9 : 1 己烷 / EtOH 拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 84\text{min}$) 和对映异构体 B ($t_r = 104\text{min}$)。

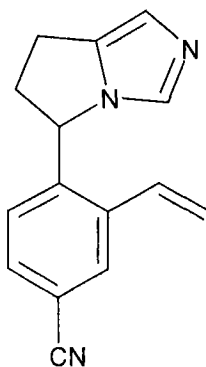
[0508] 类似地制得以下化合物:

[0509] 1) 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-基)-3-乙烯基苜腈。MS (ESI) m/z 236.2 (M+H);

[0510] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.36-2.51 (m, 1H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 5.63 (dd, $J = 8.1, 4.5\text{Hz}$, 1H), 5.77 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 17.2, 11.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H).

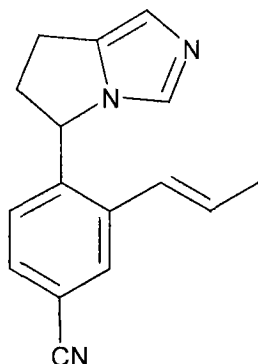
[0511] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AS-H 柱、以 4 : 1 庚烷 / IPA 为流动相拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 32.3\text{min}$) 和对映异构体 B ($t_r = 58.2\text{min}$)。

[0512]



[0513] 2) 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-基)-3-((E)-丙烯基)苜腈 MS (ESI) m/z 250.1 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.97 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.04-3.18 (m, 1H), 5.62 (dd, $J = 8.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 6.16-6.30 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 15.4\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H).

[0514]



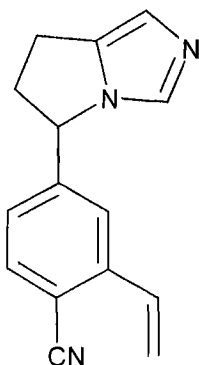
[0515] 通过类似于实施例 4A 的方法,由实施例 3(表 2)中给出的 2-溴-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈制得以下化合物:

[0516] 1) 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-乙烯基苄腈

[0517] MS(ESI) m/z

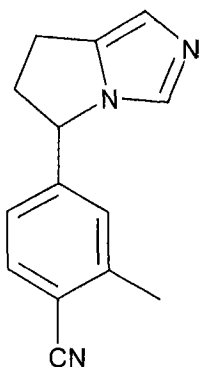
[0518] 236.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.43-2.56(m, 1H), 2.85-3.01(m, 2H), 3.05-3.17(m, 1H), 5.35(dd, J = 7.8, 5.6Hz, 1H), 5.57(d, J = 11.1Hz, 1H), 5.90(d, J = 17.4Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 7.01-7.10(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.35(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.63(d, J = 8.1Hz, 1H).

[0519]



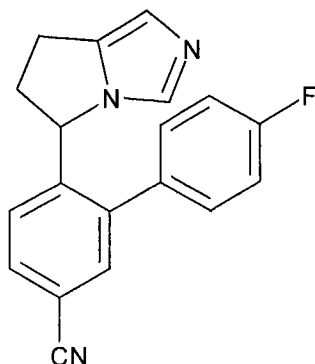
[0520] 2) 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-甲基苄腈 MS(ESI) m/z 224.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃CN) (TFA 盐) δ ppm 2.51(s, 3H), 2.52-2.61(m, 1H), 2.94-3.20(m, 3H), 5.65(app t, J = 6.9Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.18-7.23(obs m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.70(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.23(s, 1H).

[0521]



[0522] B. 6-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-4'-氟-联苯基-3-甲腈

[0523]



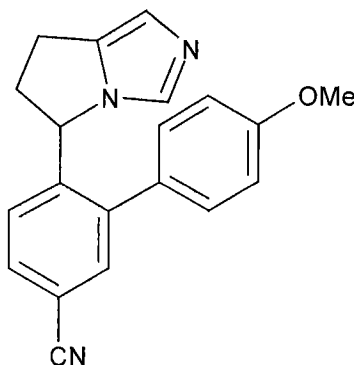
[0524] 向 3-溴-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈(0.100g, 0.347mmol) 和 4-氟苯基硼酸(0.158g, 1.04mmol) 在 DME(2mL) 中的溶液中加入 Na_2CO_3 水溶液(0.69mL, 2M) 和 KOH 水溶液(0.17mL, 2M)。用氮气脱气后, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.040g, 0.035mmol)。于 130°C 在微波反应器中将混合物加热 20 分钟。LCMS 表明原料耗尽。然后将溶液用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。将所得水层进一步用乙酸乙酯(3 $\times$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥。浓缩后, 将粗产物通过快速色谱法(己烷/EtOAc, 然后 10% MeOH/DCM)、然后通过制备型 HPLC(在 21 分钟内为含有 0.1% TFA 的 0-50% 乙腈) 进行纯化。浓缩和游离碱化(free basing) 后, 得到白色粉末状的 6-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-4'-氟联苯基-3-甲腈。

[0525] MS(ESI) m/z 304.0 (M+H)⁺; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.38-2.54(m, 1H), 2.76-3.03(m, 3H), 5.33(app t, J = 6.7Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 7.01(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.15-7.24(m, 3H), 7.29(dd, J = 13.4, 5.1Hz, 2H), 7.54-7.65(m, 2H)。

[0526] 类似地制得以下化合物:

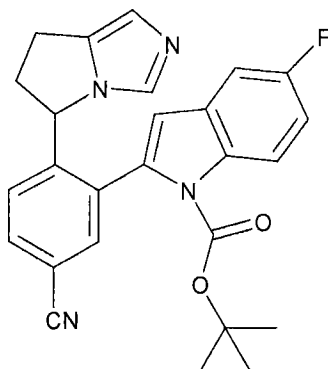
[0527] 1) 6-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-4'-甲氧基联苯基-3-甲腈 MS(ESI) m/z 316.1 (M+H)⁺; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.60-2.73(m, 1H), 2.96-3.10(m, 2H), 3.12-3.24(m, 1H), 3.88(s, 3H), 5.63(app t, J = 7.5Hz, 1H), 7.03(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.06(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.21(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.65-7.70(m, 1H), 7.66(s, 1H), 8.32(br s, 1H)。

[0528]



[0529] 2) 2-[5-氰基-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苯基]-5-氟吡啶-1-甲酸叔丁酯 MS(ESI) m/z 443.2 (M+H)⁺

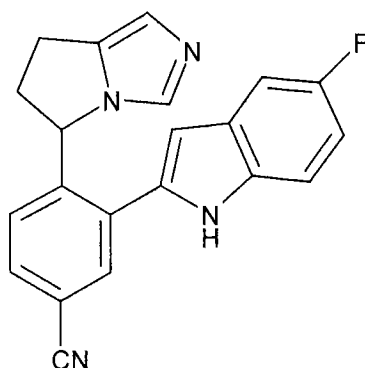
[0530]



[0531] 3-(4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-(5-氟-1H-吡啶-2-基)苄腈

[0532] MS(ESI) m/z 343.1 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.50-2.61 (m, 1H), 2.86-3.04 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 1H), 5.77 (dd, $J = 8.0, 5.4\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.01 (app dt, $J = 9.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 9.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.8, 4.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 9.93 (br s, 1H).

[0533]



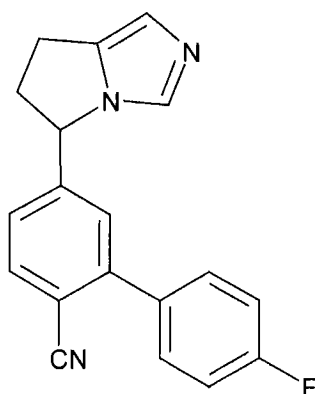
[0534] 通过类似于实施例 4B 的方法,由实施例 3(表 2)中给出的 2-溴-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈制得以下化合物:

[0535] 5-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-4'-氟联苯基-2-甲腈

[0536] MS

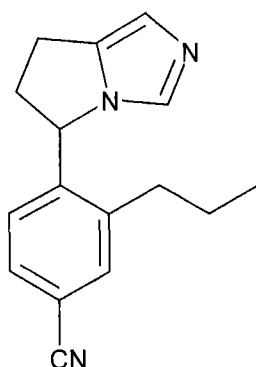
[0537] (ESI) m/z 304.1 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.48-2.62 (m, 1H), 2.89-3.05 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 5.42 (dd, $J = 7.7, 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04 (app t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.13-7.21 (m, 3H), 7.46 (dd, $J = 8.7, 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H).

[0538]



[0539] C. 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-(正丙基)苄腈

[0540]



[0541] 在氢气(1atm)氛围下,将4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-(E)-丙烯基)苄腈(0.150g,0.602mmol)、20%(w/w)钯/碳(0.040g)、THF(15mL)和EtOH(15mL)的混悬液搅拌60h。将该混悬液过滤,将滤液浓缩。然后将残余物通过快速色谱法(己烷/EtOAc,然后10%MeOH/EtOAc)进行纯化,得到白色固态的4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-(正丙基)苄腈。

[0542] MS(ESI)m/z 252.1(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04(t, J = 7.3Hz, 3H), 1.63-1.77(m, 2H), 2.33-2.45(m, 1H), 2.62-2.80(m, 2H), 2.92(app t, J = 7.1Hz, 2H), 3.04-3.19(m, 1H), 5.58(dd, J = 7.8, 5.6Hz, 1H), 6.73(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.41(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.51(s, 1H).

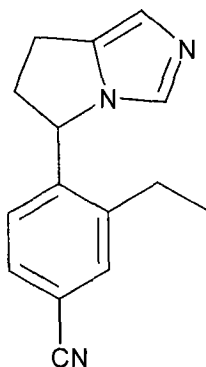
[0543] 类似地制得以下化合物:

[0544] 1) 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-乙基苄腈

[0545] MS(ESI)m/z 238.1(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34(t, J = 7.6Hz, 3H), 2.34-2.47(m, 1H), 2.68-2.88(m, 2H), 2.89-2.97(m, 2H), 3.07-3.19(m, 1H), 5.59(dd, J = 7.8, 5.1Hz, 1H), 6.72(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.43(dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H), 7.55(d, J = 1.3Hz, 1H).

[0546] 通过手性HPLC,使用ChiralPak AS-H柱和4:1庚烷/i-PrOH拆分了标题化合物的(R)和(S)对映异构体,得到对映异构体A(t_r = 28.1min)和对映异构体B(t_r = 43.1min)。

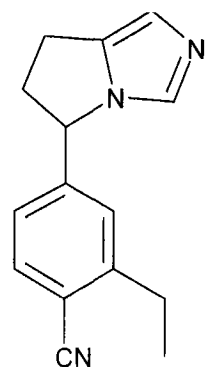
[0547]



[0548] 2-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-乙基苄腈

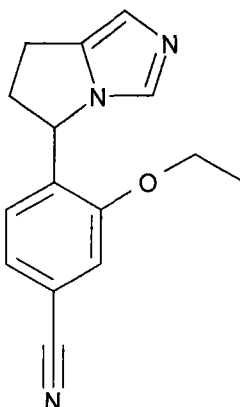
[0549] MS(ESI) m/z 238.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28(t, J = 7.5Hz, 3H), 2.37-2.55(m, 1H), 2.78-3.01(m, 4H), 3.02-3.18(m, 1H), 5.26-5.40(m, 1H), 6.82(br s, 1H), 6.99(d, J = 7.1Hz, 1H), 7.05(br s, 1H), 7.30(br s, 1H), 7.60(d, J = 7.8Hz, 1H).

[0550]



[0551] D. 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-乙氧基苄腈

[0552]



[0553] 于 135℃在微波反应器中将实施例 3(表 2)中给出的 3-溴-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈(0.090g, 0.312mmol)、Pd₂(dba)₃(0.029g, 0.031mmol)、BINAP(0.039g, 0.062mmol)、Cs₂CO₃(0.204g, 0.625mmol)、EtOH(0.091mL, 1.54mmol)和 DME(4mL)的溶液加热 1.5h。此时, LCMS 表明原料耗尽。将该混合物过滤, 然后将滤液浓缩。然后将残余物通过快速色谱法(0-10% MeOH/DCM)进行纯化, 得到 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-乙氧基苄腈。

[0554] MS(ESI) m/z 254.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, MeOD)(TFA 盐) δ ppm 1.32(t, J = 6.9Hz, 3H), 2.69-2.82(m, 1H), 3.07-3.22(m, 3H), 4.02-4.22(m, 2H), 5.92-6.03(m, 1H),

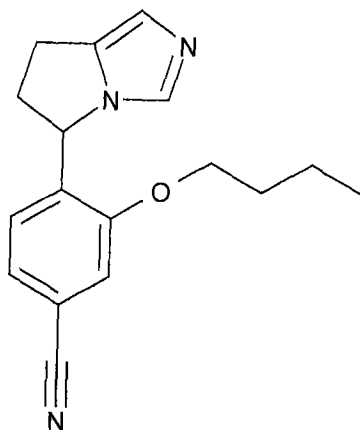
7.27(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.31(s, 1H), 7.36(dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.43(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.68(s, 1H).

[0555] 类似地制得以下化合物:

[0556] 3-丁氧基-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈

[0557] MS(ESI) m/z 282.1 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.01(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.46-1.59(m, 2H), 1.78-1.88(m, 2H), 2.38-2.49(m, 1H), 2.77-2.93(m, 2H), 3.02-3.15(m, 1H), 4.06(app t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 5.67(dd, $J = 8.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 6.66(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.82(s, 1H), 7.13(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.17(dd, $J = 7.8, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.36(s, 1H).

[0558]

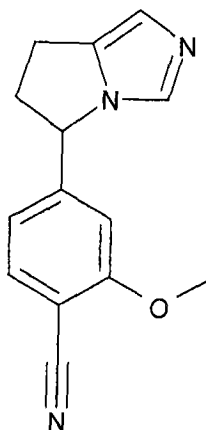


[0559] 通过类似于实施例 4D 的方法,由实施例 3(表 2)中给出的 2-溴-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈制得以下化合物:

[0560] 1) 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-甲氧基苄腈

[0561] MS(ESI) m/z 240.1 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CD_3CN) (TFA 盐) δ ppm 2.97-3.17(m, 4H), 3.91(s, 3H), 5.65(app t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.90(dd, $J = 8.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.01(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.19(s, 1H), 7.65(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.23(s, 1H).

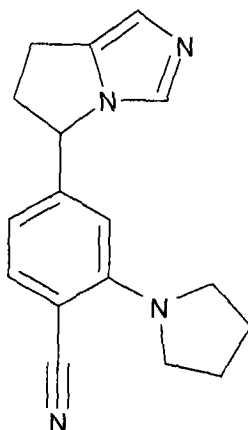
[0562]



[0563] 2) 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-吡咯烷-1-基-苄腈

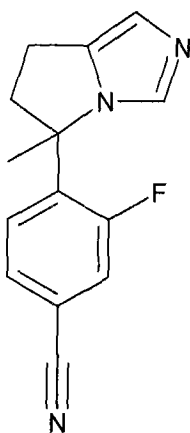
[0564] MS(ESI) m/z 279.1 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.97-2.03(m, 4H), 2.44-2.58(m, 1H), 2.85-2.98(m, 2H), 2.99-3.13(m, 1H), 3.53-3.60(m, 4H), 5.25(dd, $J = 7.7, 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.26(d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.38(dd, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.85(s, 1H), 7.42(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.44(s, 1H).

[0565]



[0566] E. 3-氟-4-(5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈

[0567]

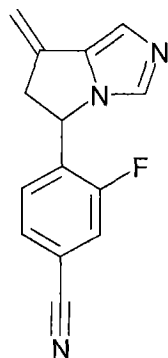


[0568] 将实施例3(表2)中给出的4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-4-氟苄腈(0.050g, 0.220mmol)、18-冠-6(0.006g, 0.022mmol)和THF(2mL)的溶液冷却至-78℃。然后加入KHMDs(0.66mL, 0.5M)。20min后,加入MeI(0.07mL, 1.10mmol)。2.5h后,将溶液用饱和NaHCO₃水溶液和DCM稀释。将水层进一步用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩。将残余物通过快速色谱法(50-100% EtOAc/己烷)进行纯化,得到白色固态的3-氟-4-(5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈。

[0569] MS(ESI) m/z 242.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.01(s, 3H), 2.49-2.62(m, 1H), 2.73-2.99(m, 3H), 6.35(app t, J = 8.0Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 7.31(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.40(d, J = 10.9Hz, 1H), 7.55(s, 1H).

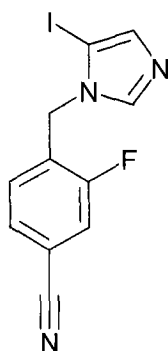
[0570] F. 3-氟-4-(7-亚甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈

[0571]



[0572] 3-氟-4-(5-碘-咪唑-1-基甲基)苄腈

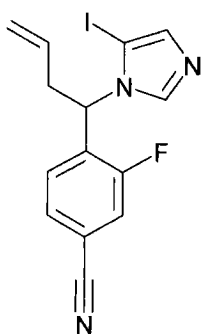
[0573]



[0574] 于室温将 4-碘-1-三苯甲基-1H-咪唑 (17.1g, 39.2mmol) 和 4-溴甲基-3-氟苄腈 (9.65g, 45.08mmol) 在 150mL 无水乙腈中的混合物搅拌 7 天。浓缩后,将残余物与甲醇混合,加热回流 1.5h。随后除去溶剂,将残余物用 1M HCl (300mL) 处理。将所得混悬液过滤,用 HCl (1M) 洗涤。用饱和 NaHCO₃ 溶液将合并的溶液调至 pH9-10。通过过滤收集所得沉淀,在真空干燥箱中干燥。MS (ESI) m/z (M+H) 328.1.

[0575] 3-氟-4-[1-(5-碘-咪唑-1-基)-丁-3-烯基]苄腈

[0576]



[0577] 于 -78 °C 将 LDA (1.5M, 在 THF 中, 20.85mL, 31.7mmol) 逐滴加入到 3-氟-4-(5-碘-咪唑-1-基甲基)苄腈 (7.98g, 24.4mmol) 在 150mL 无水 THF 中的混悬液中。在该温度下 1h 后,缓慢加入烯丙基溴 (2.09mL, 24.4mmol), 于 -78°C 将所得混合物搅拌 3h。将该反应物用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭,用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤,通过无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤并浓缩后,将残余物通过快速柱进行纯化。MS (ESI) m/z (M+H) 368.0.

[0578] 于 150°C 通过微波将 3-氟-4-[1-(5-碘-咪唑-1-基)-丁-3-烯基]苄腈 (2.14g, 5.83mmol)、PS-PPh₃-Pd (0.06mmol) 和 Et₃N (4.0mL, 29.15mmol) 在 20mL DMF 中的混合物加热 1h。过滤并蒸发后,用 1M HCl 溶液将残余物大部分溶解。将所得黑色混合物过滤,随后用

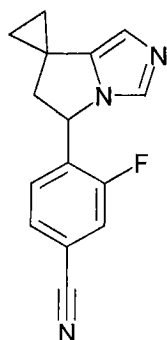
饱和 NaHCO_3 溶液将溶液调至 PH9-10。将所得混合物用 CH_2Cl_2 萃取,将合并的萃取液用盐水洗涤,通过无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩后,将残余物通过快速柱进行纯化。

[0579] MS(ESI) m/z 240.3 (M+H)⁺; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.33(m, 2H), 7.32(s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.82(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.71(dd, $J = 12.0\text{Hz}$, 4.0Hz, 1H), 5.35(t, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.98(t, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.76(m, 1H), 3.05-2.99(m, 1H).

[0580] 通过手性 HPLC,使用 ChiralPak IA 柱、以 EtOH-己烷 (20%, v/v) 为流动相拆分了标题化合物的对映异构体,得到对映异构体 A($t_r = 21\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 25\text{min}$)。

[0581] G. 5'-[2-氟-4-氰基-苯基]-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡咯并[1,2-c]咪唑]

[0582]

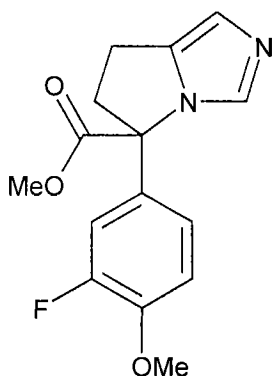


[0583] 于 0°C 将 TFA (0.234mL, 3mmol) 在 0.6mL 无水 CH_2Cl_2 中的溶液逐滴加入到 Et_2Zn 的溶液 (1M, 在己烷中, 3.06mL, 3.06mmol) 中。随后将所得混悬液用 CH_2I_2 (0.246mL, 3.06mmol) 在 CH_2Cl_2 (0.4mL) 中的溶液处理。于 0°C 2h 后,加入 3-氟-4-(7-亚甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈 (333.8mg, 1.392mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液。过夜后,将反应物用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭,用 CH_2Cl_2 (20mL $\times$ 4) 萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤,通过无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并蒸发后,将残余物通过色谱法进行纯化,得到 112mg 油状物。

[0584] MS(ESI) m/z 254.2 (M+H)⁺. ^1H NMR(400.3MHz, CDCl_3): δ 8.93(s, 1H), 7.54-7.52(m, 1H), 7.45(d, $J = 8.00\text{Hz}$, 1H), 7.35(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.27(brs, 1H), 3.22(m, 1H), 2.61(d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 1.33-1.19(m, 2H), 1.16-1.14(m, 1H), 0.90-0.85(m, 1H).

[0585] 实施例 5

[0586] A. 5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯
[0587]



[0588] 于室温将 4-[2-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-三苯甲基-1H-咪唑 (6.5g, 14.0mmol) 和溴-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯 (5.8g, 21.0mmol) 在 60mL MeCN

中搅拌 2 天。此时, 然后加入 MeOH(50mL) 和 Et₃NH(50mL), 于 75℃ 将所得溶液加热 0.5h。蒸发溶液, 将残余物通过快速柱色谱法 (EtOAc/DCM 1 : 9 → EtOAc/DCM 1 : 1) 进行纯化, 得到油状的 {5-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基]-咪唑-1-基}-(3-氟-4-甲氧基苯基) 乙酸甲酯。MS(ESI)m/z 423.3 (M+H)

[0589] 将 {5-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基]-咪唑-1-基}-(3-氟-4-甲氧基苯基)-乙酸甲酯 (3.1g, 7.34mmol) 溶于 THF(100mL) 中, 冷却至 0℃, 然后加入在二噁烷中的 HCl(11mL, 4.0M)。2h 后, 将溶液蒸发至干, 将所得醇: (3-氟-4-甲氧基苯基)-[5-(2-羟基乙基)-咪唑-1-基] 乙酸甲酯未经进一步纯化进行使用。MS(ESI)m/z 309.2 (M+H)。

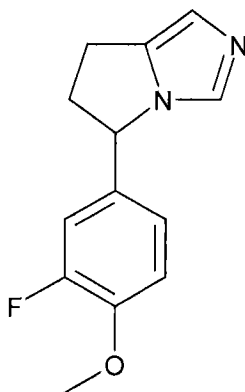
[0590] 将 (3-氟-4-甲氧基苯基)-[5-(2-羟基乙基) 咪唑-1-基]-乙酸甲酯 (2.26g, 7.34mmol) 溶于 DCM(100mL) 中, 冷却至 0℃, 然后加入 Et₃N(5.1mL, 36.7mmol) 和甲磺酰氯 (0.7mL, 8.81mmol)。1h 后, 将溶液转移到分液漏斗中, 在 DCM 和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机物干燥 (Na₂SO₄), 蒸发, 得到粗残余物, 将其通过快速柱色谱法 (DCM → MeOH/DCM 5 : 95) 进行纯化。得到黄色油状的纯中间体甲磺酸酯。MS(ESI)m/z 387.2 (M+H)。

[0591] 将以上甲磺酸酯 (1.8g, 4.66mmol) 溶于无水 THF(50mL) 中, 冷却至 -78℃。向该溶液中加入 LHMDs(5.6mL, 1.0M THF)。然后历经 12h 使溶液逐渐温热至室温。然后将溶液在 EtOAc 和饱和 NH₄Cl 水溶液之间分配。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM → MeOH/DCM 5 : 95) 进行纯化, 得到 5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸甲酯。

[0592] MS(ESI)m/z 291.2 (M+H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.64-2.86 (m, 3H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.72 (s, 1H)。

[0593] B. 5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑

[0594]



[0595] 将 5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸甲酯 (0.530g, 1.82mmol) 溶于 THF/ 水 (20mL) (3 : 2) 中, 向该溶液中加入 LiOH(0.230g, 9.58mmol)。1h 后, 用 1M HCl 将溶液调至 pH4-5, 然后蒸发至干, 得到 5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸, 其未经进一步纯化进行使用。MS(ESI)m/z 277.2 (M+H)。

[0596] 将以上酸 (0.500g, 1.81mmol) 溶于 DMSO(8.0mL) 和 Et₃N(3.0mL) 中, 于 200℃ 在微波反应器中加热 0.5h。将该溶液蒸发至干, 通过快速柱色谱法 (MeOH/DCM 5 : 95 → MeOH/DCM 1 : 9) 进行纯化, 得到淡黄色固态的 5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡

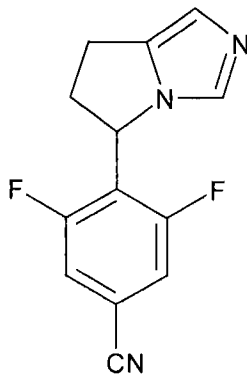
咯并 [1,2-c] 咪唑。

[0597] MS(ESI)m/z 233.3(M+H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.44-2.58(m, 1H), 2.81-3.11(m, 3H), 3.91(s, 3H), 5.25(app t, J = 6.8Hz, 1H), 6.82-6.91(m, 3H), 6.95(appt, J = 8.6Hz, 1H), 7.35(s, 1H).

[0598] 实施例 5a

[0599] A. 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3,5-二氟苄腈

[0600]



[0601] 将 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯 (7.75g, 19.5mmol) (J. Org. Chem. 2000, 65, 2229-2230) 溶于 DCM(300mL) 中, 冷却至 -78℃。向其中加入 DIBAL 的甲苯溶液 (21.0mL, 1.5M)。2h 后, 加入 MeOH(20mL), 然后加入饱和罗谢尔盐水溶液 (50mL)。将该混合物在 DCM 和饱和罗谢尔盐水溶液之间分配。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 蒸发。将粗残余物通过快速柱色谱法 (MeOH/DCM 1 : 99 → MeOH/DCM 5 : 95) 进行纯化, 得到黄色胶状的醛: 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙醛 (目录号 184030-88-4)。

[0602] ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.83(s, 1H), 7.38-7.31(m, 10H), 7.16-7.12(m, 6H), 6.58(s, 1H), 2.90(t, J = 8.0Hz, 2H), 2.83-2.79(m, 2H)。

[0603] 将二异丙胺 (0.53mL, 3.75mmol) 溶于 5mL THF 中, 冷却至 -78℃。向其中加入 n-BuLi (2.3mL, 1.6M, 在己烷中)。15min 后, 加入 3,5-二氟苄腈 (0.52g, 3.75mmol) 和 THF (5mL) 的溶液, 于该温度将该溶液保持 0.5h, 然后加入 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙醛和 THF (20mL) 的溶液。2h 后, 将溶液用 EtOAc 稀释, 用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭。然后将该混合物在 EtOAc 和饱和 NH₄Cl 水溶液之间分配。将有机物干燥 (Na₂SO₄), 蒸发。将残余物通过快速柱色谱法 (EtOAc/己烷 2 : 8 → EtOAc) 进行纯化, 得到黄色粉末状的 3,5-二氟-4-[1-羟基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基]苄腈。MS(ESI)m/z 506.2(M+H)

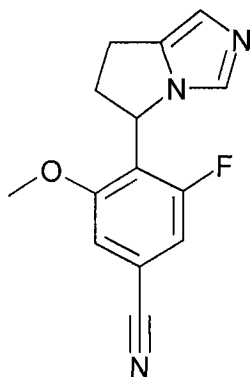
[0604] 将 3,5-二氟-4-[1-羟基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基]苄腈 (0.105g, 0.21mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 冷却至 0℃。向其中加入 Et₃N (0.043mL, 0.31mmol) 和甲磺酰氯 (0.019mL, 0.25mmol)。2h 后, LCMS 表明有中间体甲磺酸酯 [MS(ESI)m/z 584.3(M+H)] 存在。将溶液蒸发至干, 溶于 DMF (5mL) 中, 向其中加入 K₂CO₃ (0.086g, 0.62mmol) 和 NaI (0.093g, 0.62mmol), 于 90℃ 将该混合物加热 0.5h。然后将溶液蒸发, 溶于 MeCN 中, 过滤。将粗残余物通过快速柱色谱法 (MeOH/DCM 1 : 99 → MeOH/DCM 1 : 9) 进行纯化, 得到 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3,5-二氟苄腈。

[0605] MS(ESI)m/z 246.2(M+H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.72-2.85(m, 1H), 2.93-3.05(m, 1H), 3.08-3.21(m, 2H), 5.75(app t, J = 7.2Hz, 1H), 6.79(s, 1H),

7.18-7.41 (m, 3H).

[0606] B. 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-氟-5-甲氧基苄腈

[0607]



[0608] 用于合成 3-氟-4-[1-羟基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基]-5-甲氧基苄腈的条件与以上合成 3,5-二氟-4-[1-羟基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基]苄腈的方法类似。MS (ESI) m/z 537.2 (M+H).

[0609] 将 3-氟-4-[1-羟基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙基]-5-甲氧基苄腈 (0.283g, 0.55mmol) 溶于 DCM (5mL) 中, 向其中加入亚硫酸氯 (0.12mL, 1.64mmol)。将该溶液加热回流 1h, 然后使反应物冷却至环境温度, 在 DCM 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机物干燥 (Na_2SO_4), 蒸发。

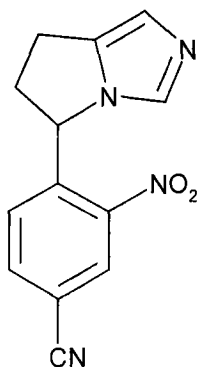
[0610] 将粗氯化物溶于 DMF (5mL) 中, 向其中加入 K_2CO_3 (0.243g, 1.76mmol) 和 NaI (0.25g, 1.66mmol), 于 120°C 在微波中将该混合物加热 0.5h。然后将溶液蒸发, 溶于 MeCN 中, 过滤。将粗残余物通过快速柱色谱法 (MeOH/DCM 1 : 99 $\rightarrow$ MeOH/DCM 1 : 9) 并最后通过 HPLC 进行纯化, 得到作为 TFA 盐的 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-氟-5-甲氧基苄腈。

[0611] MS (ESI) m/z 258.3 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) (TFA 盐) δ ppm 2.79-2.93 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.19-3.31 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.05 (app t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H).

[0612] 实施例 6

[0613] A. 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-硝基苄腈

[0614]



[0615] 将 3-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-三苯甲基-1H-咪唑 (1.00g, 2.13mmol) 和 4-溴甲基-3-硝基苄腈 (目录号 223512-70-7, 在 W09919301 中制备) (0.77g,

3. 20mmol) (通过先前所述的通用苄基溴化方法制备) 溶于 MeCN(11mL) 中, 于室温搅拌 15h。此时, 将该溶液用 MeOH(5mL) 和 Et₂NH(1mL) 稀释, 然后于 70℃ 温热 1.5h。然后将溶液蒸发至干, 将残余物通过快速柱色谱法 (20-100% EtOAc/ 己烷) 进行纯化, 得到油状的 4-{5-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基] 咪唑-1-基甲基}-3-硝基苄腈。MS(ESI)m/z 387.0 (M+H)。

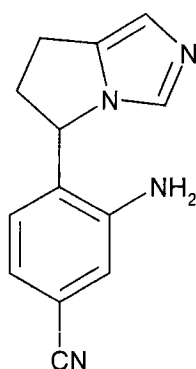
[0616] 将 4-{5-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基] 咪唑-1-基甲基}-3-硝基苄腈 (0.540g, 1.40mmol) 溶于 THF(8mL) 和 MeOH(2mL) 中, 冷却至 0℃。然后加入 HCl 的二噁烷溶液 (1.75mL, 4.0M, 7mmol)。0.5h 后, 将溶液浓缩。

[0617] 然后将粗残余物 4-[5-(2-羟基乙基) 咪唑-1-基甲基]-3-硝基苄腈加入到 CH₂Cl₂(10mL) 中, 冷却至 0℃, 用 Et₃N(0.58mL, 4.19mmol) 处理。向该溶液中加入甲磺酰氯 (0.13mL, 1.68mmol)。0.5h 后, 将溶液用 CH₂Cl₂(10mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (20mL) 稀释。将有机层进一步用 CH₂Cl₂(3×20mL) 萃取, 将合并的层干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 得到粗甲磺酸 2-[3-(4-氰基-2-硝基苄基)-3H-咪唑-4-基] 乙酯。于 60℃ 将甲磺酸 2-[3-(4-氰基-2-硝基苄基)-3H-咪唑-4-基]-乙酯残余物、DMF(17mL)、碘化钠 (0.630g, 4.19mmol)、Et₃N(0.58mL, 4.19mmol) 和碳酸钾 (0.580g, 4.19mmol) 的混悬液加热 1 小时, 然后于 75℃ 另外加热 2h。此时, 将该混悬液浓缩, 用 CH₂Cl₂(20mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (20mL) 稀释。将有机层进一步用 CH₂Cl₂(3×20mL) 萃取, 将合并的层干燥 (Na₂SO₄)。然后将残余物通过 HPLC(反相, CH₃CN/H₂O) 进行纯化, 得到固态的 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-硝基苄腈。

[0618] MS(ESI)m/z 254.9 (M+H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.48-2.57(m, 1H), 2.81-2.92(m, 1H), 2.92-3.01(m, 1H), 3.35-3.47(m, 1H), 6.03(dd, J = 8.6, 3.5Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.81(dd, J = 7.8, 1.8Hz, 1H), 8.41(d, J = 1.8Hz, 1H)。

[0619] B. 3-氨基-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基) 苄腈

[0620]

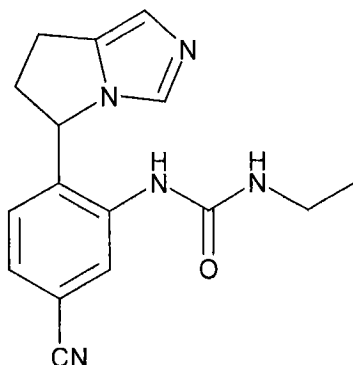


[0621] 将 4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-硝基苄腈 (0.054g, 0.212mmol) 溶于 THF(2mL) 和 EtOH(2mL) 中, 然后加入 5% 钯/碳(湿)(15mg)。将该混合物置于氢气氛围下过夜。然后将该混合物过滤, 浓缩。将残余物通过 HPLC(反相, CH₃CN/H₂O) 进行纯化, 得到固态的 3-氨基-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基) 苄腈。

[0622] MS(ESI)m/z 225.0 (M+H); ¹H NMR(400MHz, CH₃CN) (TFA salt) δ ppm 2.45-2.57(m, 1H), 2.99-3.16(m, 3H), 4.47(br s, 2H), 5.68-5.75(m, 1H), 6.69(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.98(d,

$J = 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), $7.09(\text{d}, J = 1.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.21(\text{s}, 1\text{H})$, $8.32(\text{s}, 1\text{H})$.

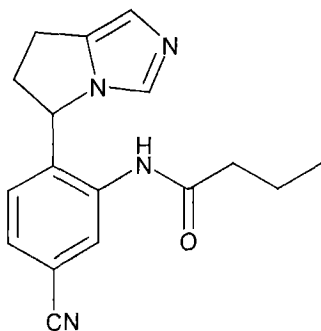
[0623] C. 1-[5-氰基-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苯基]-3-乙基脲
[0624]



[0625] 向如实施例 6B 给出的 3-氨基-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈 (0.090g, 0.420mmol) 和 DMF (5mL) 的溶液中加入异氰酸乙酯 (0.040mL, 0.510mmol)。于 70°C 在微波反应器中将溶液加热 1.5h, 然后于 70°C 在油浴中加热过夜。然后将溶液浓缩, 将残余物通过快速色谱法 (1-10% MeOH/ CH_2Cl_2) 进行纯化, 得到 1-[5-氰基-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苯基]-3-乙基脲。

[0626] MS(ESI) m/z 296.1 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.16 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.47-2.62 (m, 1H), 2.82-3.04 (m, 2H), 3.05-3.17 (m, 1H), 3.21-3.33 (m, 2H), 5.63 (app t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 5.80 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.97 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H).

[0627] D. N-[5-氰基-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-苯基]-丁酰胺
[0628]



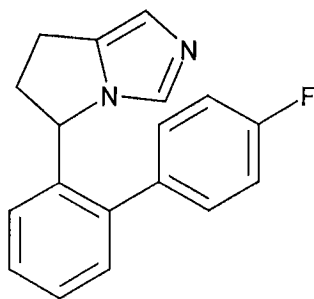
[0629] 于室温将如实施例 6B 给出的 3-氨基-4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈 (0.095g, 0.42mmol) 的 DMF (3mL) 溶液用 Et_3N (0.09mL, 0.64mmol) 和丁酰氯 (0.05mL, 0.51mmol) 处理。1h 后, 将溶液浓缩。通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到 N-[5-氰基-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-苯基]-丁酰胺。

[0630] MS(ESI) m/z 295.1 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.01 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.49-2.61 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 1H), 5.56 (dd, $J = 8.0, 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H).

[0631] 实施例 7

[0632] A. 5-(4'-氟联苯-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑

[0633]



[0634] 向 2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙醇 (0.65g, 1.80mmol)、乙腈 (9mL) 和 CH_2Cl_2 (12mL) 的混悬液中加入 2-溴甲基-4'-氟联苯基 (0.478g, 1.80mmol) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液。于室温将所得混合物搅拌过夜。将溶液浓缩, 将残余物加入到 MeOH 中, 于 75°C 加热 3.5h。然后将溶液浓缩, 将残余物在 CH_2Cl_2 和 5% NaHCO_3 水溶液之间分配。然后将水层用 CH_2Cl_2 (3 $\times$) 萃取。然后将合并的有机层用盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥。然后将残余物通过快速色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 进行纯化, 得到 2-[3-(4'-氟联苯-2-基甲基)-3H-咪唑-4-基]乙醇。MS (ESI) m/z 297.1 (M+H)。

[0635] 于 0°C 向 2-[3-(4'-氟联苯-2-基甲基)-3H-咪唑-4-基]乙醇 (0.341g, 1.15mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入亚硫酰氯 (0.11mL, 1.50mmol)。然后将该混合物加热回流 3h, 然后除去溶剂, 将残余物在减压下干燥, 得到 5-(2-氯乙基)-1-(4'-氟联苯-2-基甲基)-1H-咪唑。将残余物加入到 THF (60mL) 中。于 -78°C 加入 TMEDA (0.71mL, 4.72mmol), 然后加入 LDA 的己烷/THF 溶液 (2.62mL, 1.8M)。于 -78°C 将所得混合物搅拌 5h。然后通过加入饱和 NH_4Cl 将过量 LDA 淬灭。然后将混合物用 CH_2Cl_2 和水稀释。分离有机层, 用水、盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥。浓缩后, 将残余物通过快速色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 进行纯化, 得到 5-(4'-氟联苯-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑。MS (ESI) m/z 279.1 (M+H)。通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AD 柱和 13% IPA : 己烷拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 9.6\text{min}$) 和对映异构体 B ($t_r = 12.6\text{min}$)。对于对映异构体 B :

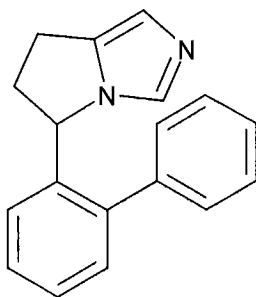
[0636] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) (HCl 盐) δ ppm 2.68-2.79 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 5.55 (app t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (app t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 8.01 (s, 1H)。

[0637] 类似地制得以下化合物 :

[0638] 5-联苯-2-基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑。MS (ESI) m/z 261.3 (M+H)。通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AD 柱和 13% IPA : 己烷拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 9.1\text{min}$) 和对映异构体 B ($t_r = 12.4\text{min}$)。对于对映异构体 B :

[0639] ^1H NMR (400MHz, MeOD) (TFA 盐) δ ppm 2.65-2.74 (m, 1H), 3.00 (ddd, $J = 15.6, 10.8, 8.5\text{Hz}$, 2H), 3.09-3.19 (m, 1H), 5.67-5.73 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 5H), 8.66 (s, 1H)。

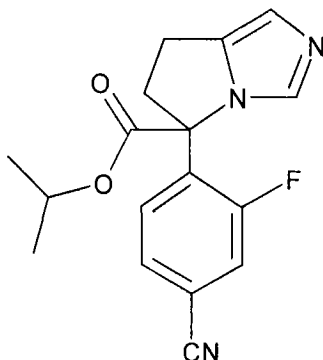
[0640]



[0641] 实施例 8

[0642] A. 5-(4-氰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸异丙酯

[0643]



[0644] 向 5-(4-氰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 (0.186g, 0.652mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中加入 LiOH 的水溶液 (0.065mL, 2M)。于室温将溶液搅拌 20min, 此时, LCMS 表明仅有原料。此时, 加入另外的 H₂O (1.5mL)。另外 1h 后, 原料已经耗尽。然后用 1N HCl 将溶液中和至 pH5-6, 蒸发至干。粗酸 5-(4-氰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸未经进一步纯化进行使用。MS (ESI) m/z 272.0 (M+H)。

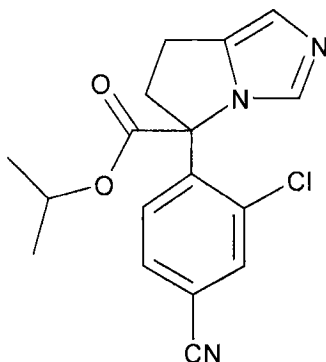
[0645] 将 5-(4-氰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸 (0.15g, 0.279mmol) 混悬于 CH₂Cl₂ (3mL) 和 DMF (0.01mL) 中, 冷却至 0℃。逐滴加入草酰氯 (0.31mL, 2M) 在 CH₂Cl₂ 中的溶液。1h 后, 加入 i-PrOH (3mL)。2h 后, 加入 Et₃N 直至碱性, 将溶液浓缩。将所得浆液溶于 CH₂Cl₂ 中, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液 / H₂O (1 : 1) 和盐水洗涤, 然后通过 Na₂SO₄ 干燥。浓缩后, 将残余物通过 HPLC (含有 0.1% TFA 的 2-38% MeCN/H₂O) 进行纯化, 得到固态的 5-(4-氰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸异丙酯。

[0646] MS (ESI) m/z 314.0 (M+H); ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) (TFA 盐) δ ppm 1.22 (d, J = 6.06Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.06Hz, 3H), 3.01-3.18 (m, 3H), 3.38-3.45 (m, 1H), 5.08-5.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.34 (app t, J = 8.08Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H) 8.52 (s, 1H)。

[0647] 类似地制得以下化合物:

[0648] 1) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸异丙酯 MS (ESI) m/z 330.2, 332.2 (M+H); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 (d, J = 6.3Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.3Hz, 3H), 2.63-2.77 (m, 2H), 2.94-3.07 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 1H), 5.09-5.22 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.5Hz, 1H)。

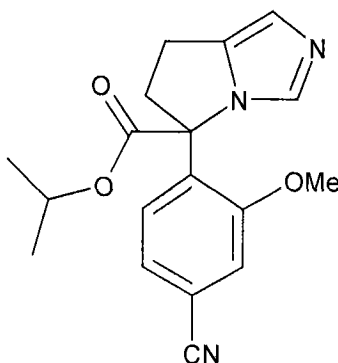
[0649]



[0650] 2-((5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸异丙酯

[0651] MS(ESI) m/z 326.3(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18(d, J = 6.3Hz, 3H), 1.23(d, J = 6.3Hz, 3H), 2.55-2.64(m, 1H), 2.65-2.76(m, 1H), 2.97(ddd, J = 15.4, 9.4, 2.8Hz, 1H), 3.61-3.71(m, 1H), 3.88(s, 3H), 5.04-5.14(m, 1H), 6.57(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 7.14(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.21(dd, J = 8.0, 1.4Hz, 1H), 7.58(s, 1H).

[0652]

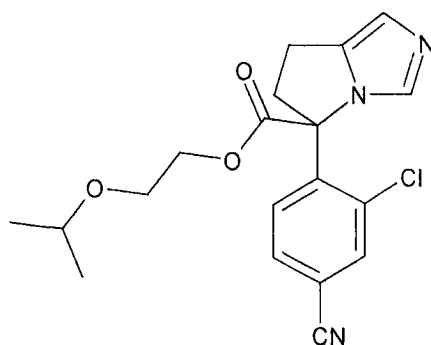


[0653] 3-5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸2-异丙氧基乙酯

[0654] MS(ESI) m/z 374.2, 376.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) (HCl 盐) δ ppm 1.08(d, J = 6.1Hz, 3H), 1.10(d, J = 6.1Hz, 3H), 2.89-3.02(m, 2H), 3.17-3.28(m, 1H), 3.52-3.59(m, 1H), 3.61(app t, J = 4.5Hz, 2H), 3.88-3.96(m, 1H), 4.25-4.33(m, 1H), 4.57-4.65(m, 1H), 6.73(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.81(s, 1H), 8.69(s, 1H), 10.6(br s, 1H).

[0655] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak IA 柱、以 2 : 8IPA/ 己烷为流动相拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A(t_r = 23.9min) 和对映异构体 B(t_r = 38.6min)。

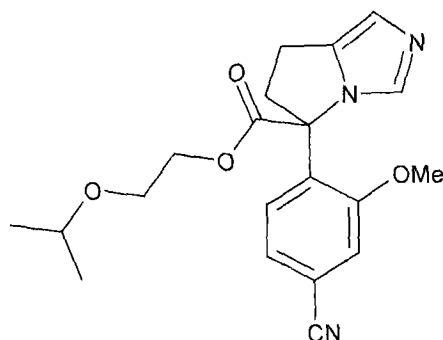
[0656]



[0657] 4) 5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸 2-异丙氧基乙酯

[0658] MS(ESI) m/z 370.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.08(d, J = 6.1, 3H), 1.10(d, J = 6.1, 3H), 2.58-2.78(m, 2H), 2.92-3.03(m, 1H), 3.44-3.58(m, 3H), 3.62-3.73(m, 1H), 3.90(s, 3H), 4.14-4.23(m, 1H), 4.35-4.44(m, 1H), 6.57(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 7.15(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.21(dd, J = 7.8, 1.3Hz, 1H), 7.69(s, 1H).

[0659]

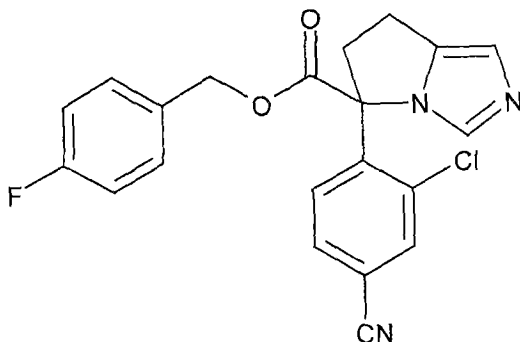


[0660] 5) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸 4-氟苄基酯

[0661] MS(ESI) m/z 396.1, 398.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.68-2.80(m, 2H), 2.99-3.09(m, 1H), 3.84-3.91(m, 1H), 5.22(ABq, J = 11.9Hz, 2H), 6.56(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 7.01-7.08(m, 2H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.50(dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.70(d, J = 1.5Hz, 1H).

[0662] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak IA 柱和 3 : 7 i-PrOH/ 己烷拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A(t_r = 39.2min) 和对映异构体 B(t_r = 60.3min)。

[0663]

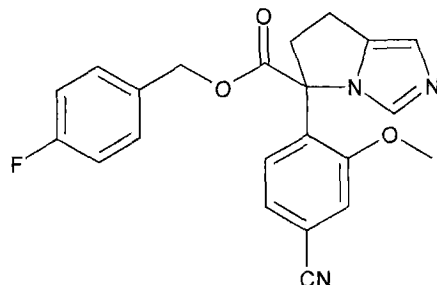


[0664] 6) 5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸

4- 氟苄基酯

[0665] MS(ESI) m/z 392.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.59(ddd, J = 13.0, 8.1, 3.0Hz, 1H), 2.65–2.75(m, 1H), 2.92–3.00(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.61–3.71(m, 1H), 5.15(ABq, J = 11.9Hz, 2H), 6.58(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 7.00–7.08(m, 3H), 7.20(dd, J = 8.0, 1.4Hz, 1H), 7.23–7.29(m, 2H), 7.47(s, 1H).

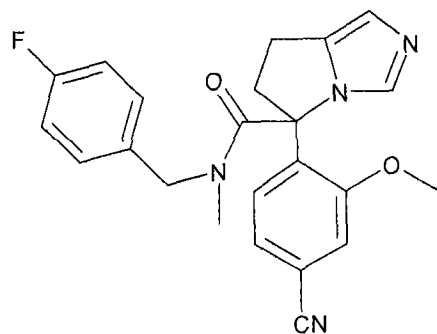
[0666]



[0667] 实施例 9

[0668] A. 5-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-6,7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1,2-c] 咪唑 -5- 甲酸 (4- 氟苄基) 甲基酰胺

[0669]



[0670] 将粗 5-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-6,7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1,2-c] 咪唑 -5- 甲酸 (0.168g, 0.59mmol) 混悬于 CH₂Cl₂ (3mL) 中, 冷却至 0℃。向其中加入 DMF (0.2mL), 然后加入草酰氯的 CH₂Cl₂ 溶液 (0.6mL, 2.0M)。2h 后, 加入 4- 氟 -N- 甲基苄胺 (0.23mL, 1.78mmol)。将该反应物另外搅拌 2h, 蒸发至干, 在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱法 (2–5% MeOH/CH₂Cl₂) 进行纯化, 得到黄色固态的 5-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-6,7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1,2-c] 咪唑 -5- 甲酸 (4- 氟苄基) 甲基酰胺。

[0671] MS(ESI) m/z 405.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.60(s, 3H), 2.76–2.88(m, 2H), 2.95–3.04(m, 1H), 3.57–3.69(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.43(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.58–4.70(m, 1H), 6.79(s, 1H), 6.86–6.94(m, 1H), 6.96–7.05(m, 2H), 7.10(s, 1H), 7.19–7.25(m, 3H), 7.55(s, 1H).

[0672] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AD 柱、以 6 : 4EtOH/ 己烷为流动相拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A(t_r = 30.2min) 和对映异构体 B(t_r = 36.0min)。

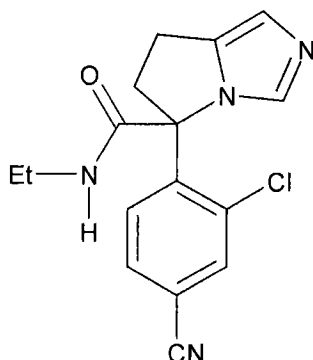
[0673] 类似地制得以下化合物:

[0674] 1) 5-(2- 氯 -4- 氰基苯基)-6,7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1,2-c] 咪唑 -5- 甲酸乙基酯

胺

[0675] MS(ESI) m/z 315.0, 317.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) (TFA 盐) δ ppm 1.09(t, J = 7.2Hz, 3H), 2.72-2.81(m, 1H), 2.84(m, 1H), 3.15-3.27(m, 2H), 3.32-3.42(m, 1H), 4.12-4.22(m, 1H), 6.81(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.53(obs d, J = 7.3Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.78(s, 1H) 9.52(s, 1H).

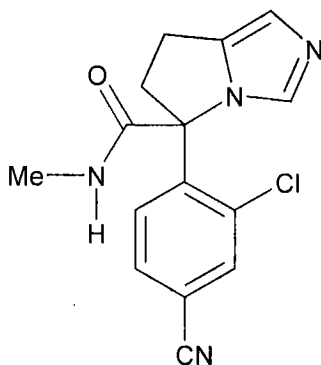
[0676]



[0677] 2) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲基酰胺

[0678] MS(ESI) m/z 301.0, 303.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) (TFA 盐) δ ppm 2.74-2.79(obs m, 1H), 2.80(d, J = 4.6Hz, 3H), 2.85-2.94(m, 1H), 3.19-3.28(m, 1H), 4.13-4.22(m, 1H), 6.83(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.53(dd, J = 8.2, 1.4Hz, 1H), 7.62(br s, 1H), 7.77(d, J = 1.5Hz, 1H), 9.48(s, 1H).

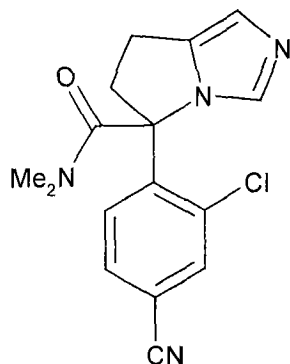
[0679]



[0680] 3) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸二甲基酰胺

[0681] MS(ESI) m/z 315.0, 317.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) (TFA 盐) δ ppm 2.73(s, 3H), 3.10(s, 3H), 3.17-3.22(m, 2H), 3.35-3.44(m, 2H), 3.52-3.62(m, 2H), 7.15(s, 1H), 7.42(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.72(dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.84(d, J = 1.5Hz, 1H), 8.61(s, 1H).

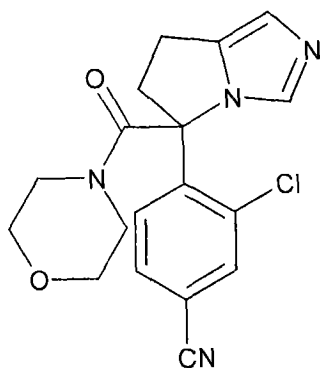
[0682]



[0683] 4) 3-氯-4-[5-(吗啉代基-4-羰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基]苯腈

[0684] MS (ESI) m/z 356.9, 358.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (TFA 盐) δ ppm 2.97-3.64 (m, 8H), 3.74 (br s, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.39-7.53 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

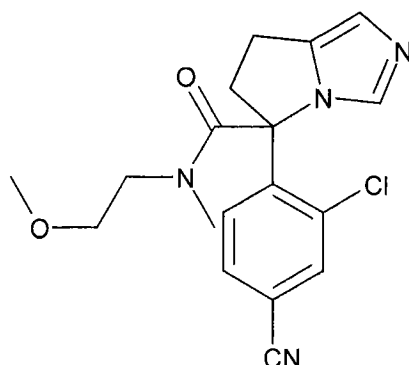
[0685]



[0686] 5) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(2-甲氧基乙基)甲基酰胺

[0687] MS (ESI) m/z 359.0, 361.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (HCl 盐) δ ppm 2.78 (s, 3H), 2.98-3.12 (m, 1H), 3.13-3.40 (m, 6H), 3.42-3.75 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

[0688]

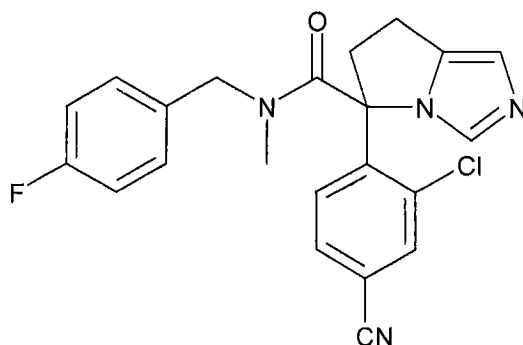


[0689] 6) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(4-氟苯基)甲基酰胺

[0690] MS (ESI) m/z 409.2, 411.2 (M+H)⁺. MS (ESI) m/z 405.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.61 (br s, 3H), 2.64-2.86 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 1H),

4.37-4.51 (m, 1H), 4.68-4.84 (m, 1H), 6.63-6.77 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.01 (app t, J = 8.6Hz, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H) 7.48-7.58 (m, 2H) 7.73 (brs, 1H).

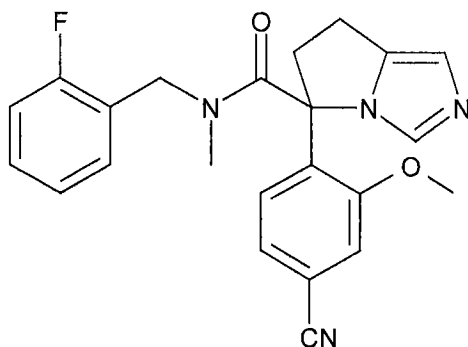
[0691]



[0692] 7) 5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(2-氟苄基)甲基酰胺

[0693] MS(ESI)m/z 405.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.68 (br s, 3H), 2.72-2.92 (m, 2H), 3.00 (app dd, J = 13.6, 7.8Hz, 1H), 3.57-3.89 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.49-4.82 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.99-7.18 (m, 3H), 7.18-7.32 (m, 2H), 7.43 (brs, 1H), 7.54 (br s, 1H).

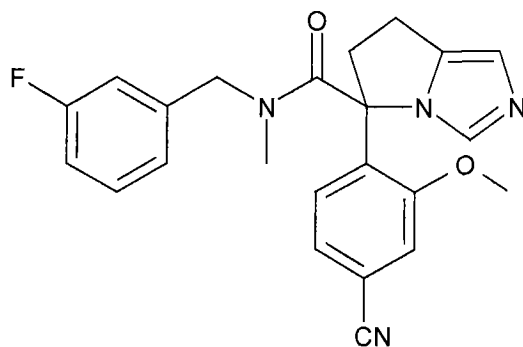
[0694]



[0695] 8) 5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(3-氟苄基)甲基酰胺

[0696] MS(ESI)m/z 405.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.63 (br s, 3H), 2.73-2.84 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.59-3.73 (m, 1H), 3.82 (br s, 3H), 4.44 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.96-7.07 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.19-7.35 (m, 3H), 7.58 (s, 1H).

[0697]

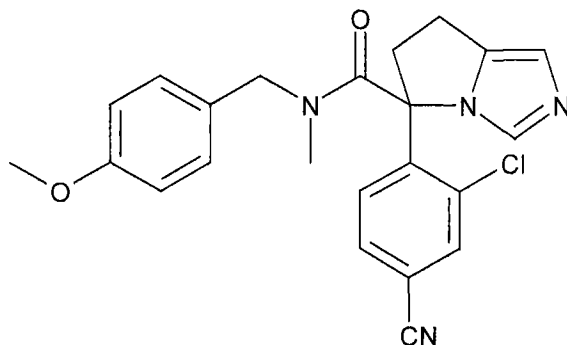


[0698] 9) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(4-甲氧基苄基)甲基酰胺

[0699] MS(ESI)m/z 421.1, 423.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.57(br s, 3H), 2.60-2.77(m, 2H), 2.95-3.06(m, 1H), 3.79(s, 3H), 4.04-4.18(m, 1H), 4.28-4.40(m, 1H), 4.71-4.87(m, 1H), 6.54-6.68(m, 1H), 6.78-6.90(m, 4H), 7.10-7.20(m, 1H), 7.38-7.53(m, 2H), 7.72(br s, 1H).

[0700] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak IA 柱和 CH₃CN 拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A(t_r = 25.9min) 和对映异构体 B(t_r = 40.3min)。

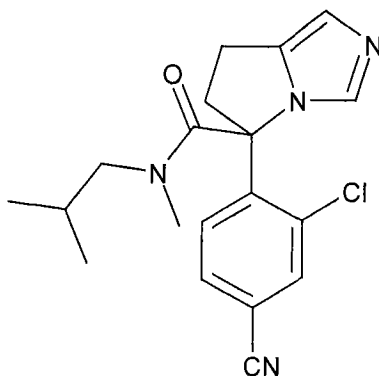
[0701]



[0702] 10) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸异丁基甲基酰胺

[0703] MS(ESI)m/z 357.1, 359.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87-0.93(m, 6H), 1.95-2.12(m, 1H), 2.59-2.80(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.96-3.06(m, 1H), 3.06-3.18(m, 1H), 3.31-3.46(m, 1H), 3.95-4.12(m, 1H), 6.61-6.75(m, 1H), 6.88(s, 1H), 7.53(dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.60(br s, 1H), 7.75(s, 1H).

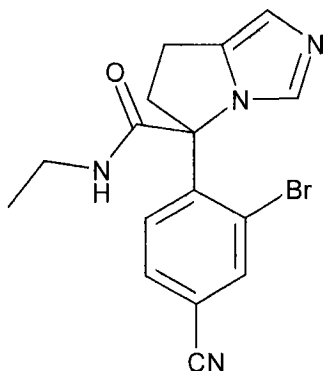
[0704]



[0705] 11) 5-(2-溴-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸乙基酰胺

[0706] MS(ESI)m/z 359.0, 361.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17(t, J = 7.2Hz, 3H), 2.54-2.68(m, 1H), 2.86(ddd, J = 13.4, 8.1, 2.5Hz, 1H), 2.99(ddd, J = 15.5, 9.0, 1.8Hz, 1H), 3.33-3.45(m, 2H), 3.85-3.97(m, 1H), 5.57(app t, J = 5.4Hz, 1H), 6.60(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.57(dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.96

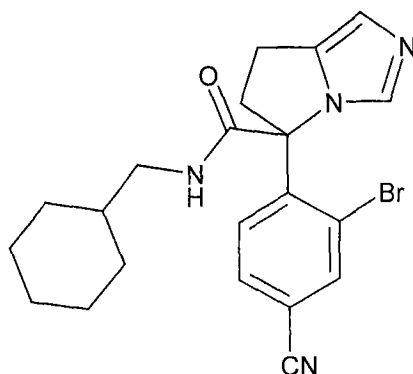
[0707]



[0708] 12) 5-(2-溴-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸环己基甲基酰胺

[0709] MS(ESI) m/z 427.2, 429.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.80-0.97 (m, 2H), 1.06-1.29 (m, 3H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.57-1.76 (m, 5H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.08-3.25 (m, 2H), 3.83-3.96 (m, 1H), 5.63 (t, J = 5.7Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5Hz, 1H).

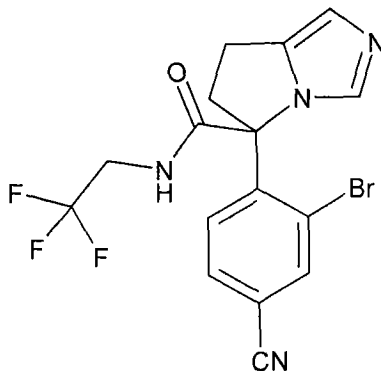
[0710]



[0711] 13) 5-(2-溴-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(2,2,2-三氟乙基)酰胺

[0712] MS(ESI) m/z 413.0, 415.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.56-2.67 (m, 1H), 2.87 (ddd, J = 13.3, 8.1, 2.5Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 15.9, 8.8, 1.6Hz, 1H), 3.78-3.92 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.1, 1.5Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.5Hz, 1H).

[0713]

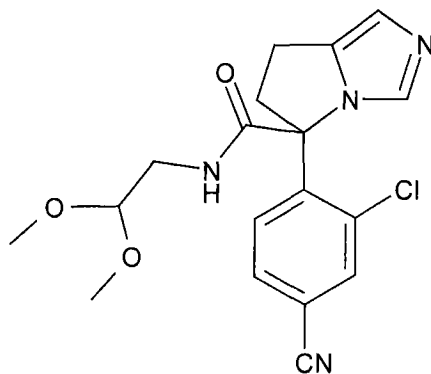


[0714] 14) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(2,

2-二甲氧基乙基)酰胺

[0715] MS(ESI) m/z 375.1, 377.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.57-2.70(m, 1H), 2.81(ddd, J = 13.3, 8.0, 2.4Hz, 1H), 2.95-3.05(m, 1H), 3.30-3.36(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.58(ddd, J = 13.8, 6.4, 4.8Hz, 1H), 3.84-3.94(m, 1H), 4.39(t, J = 4.9Hz, 1H), 5.89(t, J = 5.7Hz, 1H), 6.63(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 7.54(dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.76(d, J = 1.5Hz, 1H).

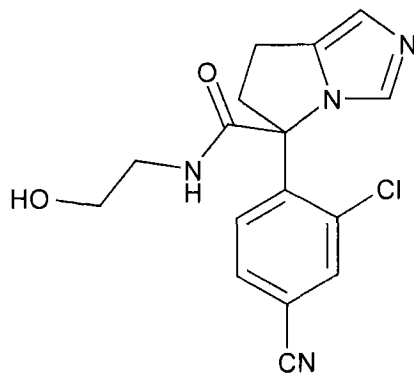
[0716]



[0717] 15) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(2-羟基乙基)酰胺

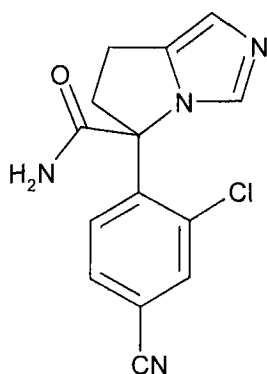
[0718] MS(ESI) m/z 331.2, 333.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52-2.62(m, 1H), 2.88(dd, J = 13.8, 8.7Hz, 1H), 3.05-3.15(m, 1H), 3.21-3.30(m, 1H), 3.34-3.49(m, 2H), 3.71-3.84(m, 1H), 4.64(t, J = 5.3Hz, 2H), 6.45(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.85(dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 8.02(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.16(d, J = 1.5Hz, 1H).

[0719]



[0720] 16) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸酰胺 MS(ESI) m/z 287.3, 289.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.53-2.66(m, 2H), 2.84-2.94(m, 1H), 3.69-3.78(m, 1H), 6.53(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.84(dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 8.17(d, J = 1.5Hz, 1H).

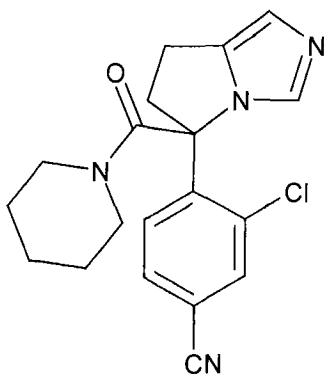
[0721]



[0722] 17) 3-氯-4-[5-(吡咯-1-羰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基]苯胺

[0723] MS(ESI) m/z 355.3, 357.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (br s, 2H), 1.60 (br s, 4H), 2.58-2.75 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 1H), 3.13-3.42 (m, 3H), 3.84-4.02 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.5Hz, 1H).

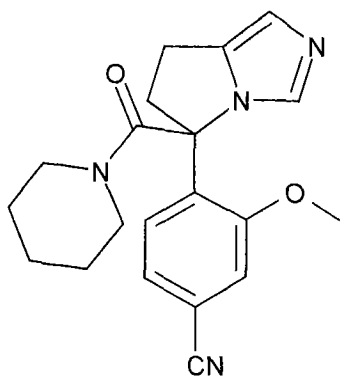
[0724]



[0725] 18) 3-甲氧基-4-[5-(吡咯-1-羰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基]苯胺

[0726] MS(ESI) m/z 351.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.58 (br s, 4H), 1.88 (br s, 2H), 2.72-2.89 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 1H), 3.32 (br s, 4H), 3.59-3.74 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.87-6.99 (m, 1H), 7.19 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.54 (s, 1H).

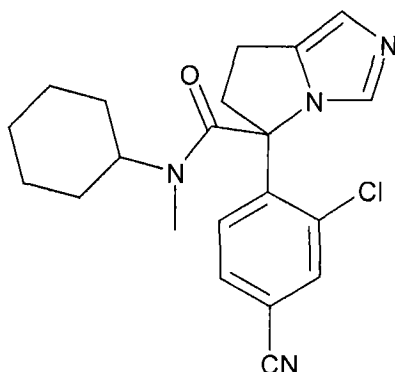
[0727]



[0728] 19) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸环己基甲基酰胺

[0729] MS (ESI) m/z 383.3, 385.3 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.24-1.86 (m, 10H), 2.54 (s, 3H), 2.56-2.78 (m, 2H), 2.93-3.11 (m, 1H), 3.15-3.32 (m, 1H), 3.98-4.16 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.44-7.60 (m, 2H), 7.74 (s, 1H).

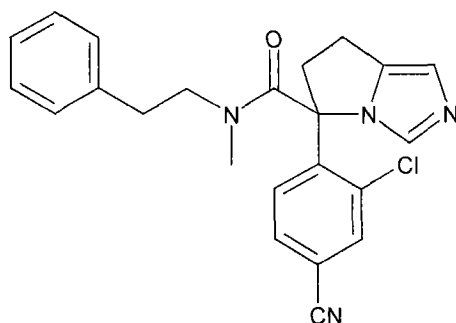
[0730]



[0731] 20) 5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲基苯乙基酰胺

[0732] MS (ESI) m/z 405.3, 407.3 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.56 (br s, 3H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.79-3.25 (m, 3H), 3.55 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.67-3.83 (m, 1H), 3.98-4.13 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.13-7.36 (m, 5H), 7.44 (br s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.76 (br s, 1H).

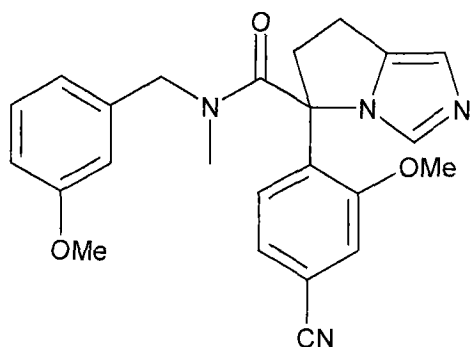
[0733]



[0734] 21) 5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(3-甲氧基苄基)甲基酰胺

[0735] MS (ESI) m/z 417.4 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.62 (br s, 3H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.88-2.99 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 1H), 3.58-3.73 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (br s, 3H), 4.43-4.72 (m, 2H), 6.75-6.89 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 2H), 7.62 (br s, 1H).

[0736]

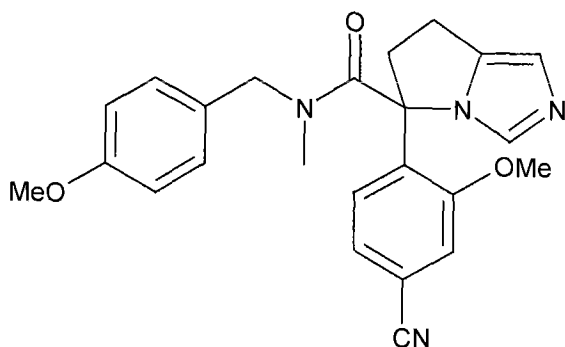


[0737] 22) 5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(4-甲氧基苄基)甲基酰胺

[0738] MS (ESI) m/z 417.1 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.59 (br s, 3H), 2.71-2.92 (m, 2H), 2.94-3.06 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 1H), 3.75 (br s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.36-4.48 (m, 1H), 4.54-4.72 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.81-6.95 (m, 3H), 7.11 (br s, 1H), 7.14-7.27 (m, 3H), 7.53 (br s, 1H).

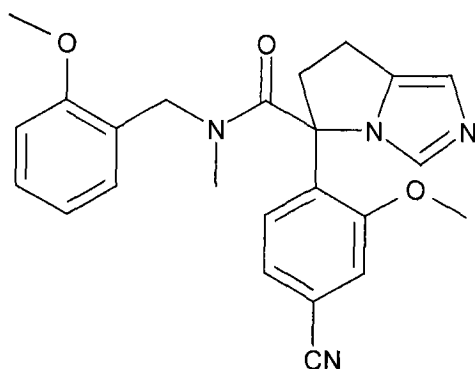
[0739] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AS-H 柱、以 3 : 7EtOH/ 庚烷为流动相拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 28.9\text{min}$) 和对映异构体 B ($t_r = 92.3\text{min}$)。

[0740]



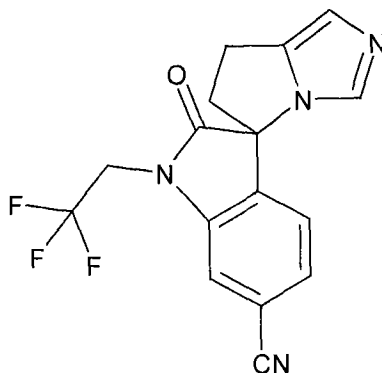
[0741] 23) 5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(2-甲氧基苄基)甲基酰胺。MS (ESI) m/z 417.1 (M+H);

[0742]



[0743] B. 1,2,6',7'-四氢-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)螺[3H-吡啶-3,5'-[5H]吡咯并[1,2-c]咪唑]-6-甲腈

[0744]



[0745] 于 110℃ 将实施例 9 中给出的 5-(2-溴-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-c] 咪唑-5-甲酸 (2,2,2-三氟乙基) 酰胺 (0.168g, 0.405mmol)、CuI (0.004g, 0.021mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (0.005mL, 0.042mmol)、Cs₂CO₃ (0.198g, 0.609mmol) 和 THF (15mL) 的混悬液加热 60h。然后将该混合物过滤, 浓缩。将残余物通过快速色谱法 (EtOAc/ 己烷) 进行纯化, 得到 1,2,6',7'-四氢-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基) 螺 [3H-吡啶-3,5'-[5H] 吡咯并 [1,2-c] 咪唑]-6-甲腈。

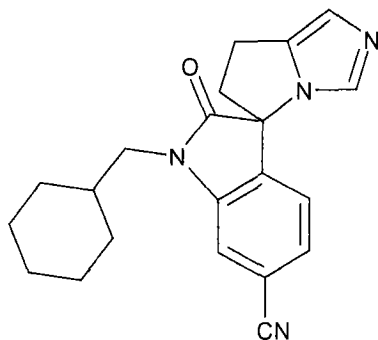
[0746] MS(ESI)m/z 333.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.85-2.96 (m, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.27-3.39 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 1H), 4.43-4.57 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 1.3Hz, 1H).

[0747] 类似地制得以下化合物:

[0748] 1) 1-(环己基甲基)-1,2,6',7'-四氢-2-氧代螺 [3H-吡啶-3,5'-[5H] 吡咯并 [1,2-c] 咪唑]-6-甲腈

[0749] MS(ESI)m/z 347.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.99-1.14 (m, 2H), 1.21 (d, J = 9.3Hz, 2H), 1.61-1.72 (m, 4H), 1.73-1.89 (m, 3H), 2.79-2.91 (m, 1H), 2.99-3.15 (m, 2H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 7.5, 2.7Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.16 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.7, 1.4Hz, 1H).

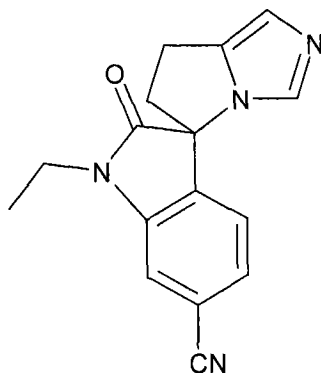
[0750]



[0751] 2) 1-乙基-1,2,6',7'-四氢-2-氧代螺 [3H-吡啶-3,5'-[5H] 吡咯并 [1,2-c] 咪唑]-6-甲腈

[0752] MS(ESI)m/z 279.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (t, J = 7.3Hz, 3H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.99-3.15 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 1H), 3.73-3.90 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.43 (dd,

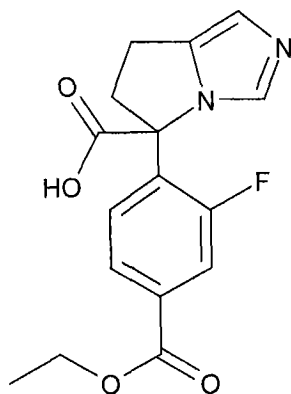
[0753]



[0754] 实施例 10

[0755] 5-(4-乙氧基羰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸

[0756]

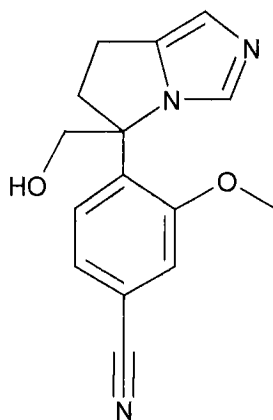


[0757] 向 5-(4-氰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 (0.250g, 0.877mmol) 在 THF/EtOH (2 : 1, 21mL) 中的溶液中加入 LiOH 的水溶液 (0.88mL, 2M)。2.5h 后, 将溶液浓缩, 将所得残余物通过 HPLC (含有 0.1% TFA 的 2-23% MeCN/水) 进行纯化。标题化合物 5-(4-乙氧基羰基-2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸作为次要产物被分离出。MS (ESI) m/z 319.0 (M+H)。

[0758] 实施例 11

[0759] 4-(5-羟基甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-甲氧基苄腈

[0760]



[0761] 将 5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯 (0.100g, 0.336mmol) 溶于 THF (3mL) 中, 冷却至 -10°C 。然后加入氢硼化锂的 THF 溶液 (0.08mL, 2M)。从冷却浴中移去溶液, 使其温热至室温, 然后加热至 40°C , 此时加入另外

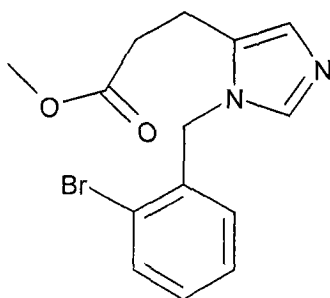
的氢硼化锂 (0.08mL, 2M)。在该温度下将溶液维持 1.5h, 然后使其冷却至室温, 通过加入 1M HCl 将其淬灭。水性后处理后, 于 80℃ 在乙醇胺/CH₃CN(1 : 3) 中将残余物温热 1h。然后将溶液浓缩, 将残余物通过制备型 HPLC(反相; 5-100% CH₃CN/H₂O 和 0.1% TFA) 进行纯化。转化为游离碱, 得到白色固态的 4-(5-羟基甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-甲氧基苄腈。

[0762] MS (ESI) m/z 270.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.55-2.67 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.10 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.6Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.13-7.18 (obs m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.52 (s, 1H).

[0763] 实施例 12

[0764] A. 3-[3-(2-溴苄基)-3H-咪唑-4-基]丙酸甲酯

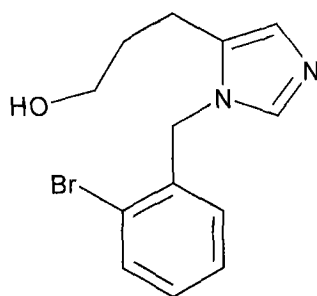
[0765]



[0766] 向 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯 (5.0g, 12.6mmol) 在 CH₃CN (80mL) 中的溶液中加入 2-溴苄基溴 (2.84g, 11.4mmol) 在 CH₃CN (20mL) 中的溶液。于环境温度将所得澄清溶液搅拌过夜。将混合物浓缩, 将剩余油状物加入到 85mL 甲醇中, 于 70℃ 加热 2h。然后将混合物浓缩, 得到黄色油状物, 将其加入到 EtOAc 中, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 通过无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到粘稠的油状物。将粗反应混合物进行快速色谱法 (硅胶)、用 MeOH:CH₂Cl₂ 洗脱, 得到所需的化合物。MS (ESI) m/z 323 (M+H)⁺.

[0767] B. 3-[3-(2-溴苄基)-3H-咪唑-4-基]丙烷-1-醇

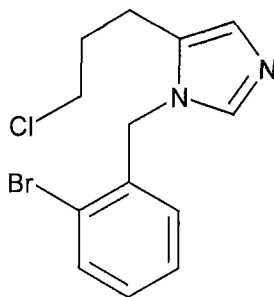
[0768]



[0769] 于 0℃ 向 3-[3-(2-溴苄基)-3H-咪唑-4-基]丙酸甲酯 (1.89g, 5.85mmol) 在 MeOH 中的溶液中加入 NaBH₄, 于 0℃ 将所得混合物搅拌 1h, 温热至环境温度。于环境温度将混合物搅拌 3h, 用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 水溶液将 pH 调至 7。然后将反应混合物浓缩, 用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机层用半饱和 NaCl 水溶液洗涤, 通过无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到白色固体。MS (ESI) m/z 295 (M+H)⁺.

[0770] C. 1-(2-溴苄基)-5-(3-氯丙基)-1H-咪唑

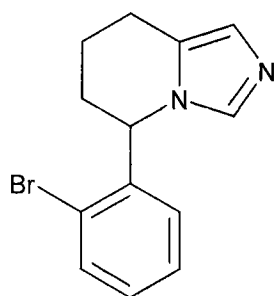
[0771]



[0772] 于 0 °C 向 SOCl_2 (0.55mL, 7.54mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中分批加入 3-[3-(2-溴苄基)-3H-咪唑-4-基]丙烷-1-醇, 将所得白色混悬液回流 1.5h。将该混合物用冰冷却, 收集, 得到浅黄色固体, 将其在 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 通过无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到油状物。MS (ESI) m/z 313 (M+H)。

[0773] D. 5-(2-溴苯基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶

[0774]

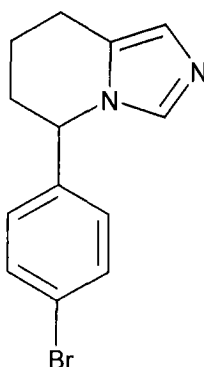


[0775] 于 -78 °C 向 1-(2-溴苄基)-5-(3-氯丙基)-1H-咪唑 (0.662g, 2.12mmol) 和 TMEDA (0.683mL, 4.55mmol) 在 THF (10mL) 中的浆液中加入 LDA (1.8M, 在庚烷/THF/乙基苯中, 2.5mL, 4.5mmol), 于 -78 °C 将该黄色澄清溶液搅拌。3.5 小时后, 将反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 将该混合物在 EtOAc 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得到油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到所需的化合物。MS (ESI) m/z 277 (M+H)。

[0776] 类似地制得:

[0777] 5-(4-溴苯基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶。MS (ESI) m/z 277 (M+H)。

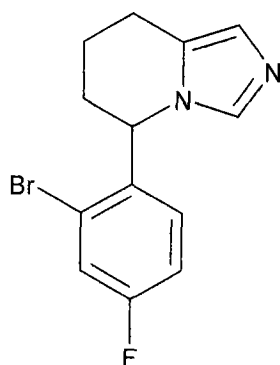
[0778]



[0779] 使用 LHMDs (1.0M, 在 THF 中) 作为碱代替 LDA 用于环化, 以类似的方式制得以下化合物: 5-(2-溴-4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶。

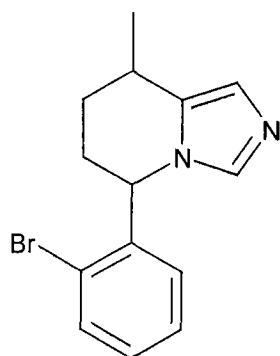
[0780] MS (ESI) m/z 295 (M+H)。

[0781]



[0782] 由以上实施例 2J 中描述的物质,通过以上方法得到环化的物质:5-(2-溴苯基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶。MS(ESI) m/z 291 (M+H).

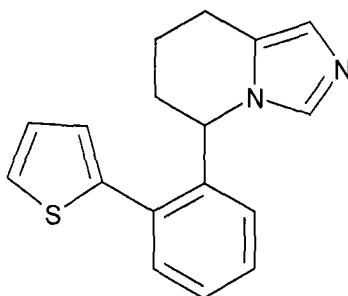
[0783]



[0784] 实施例 13

[0785] A. 5-(2-噻吩-2-基-苯基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶

[0786]



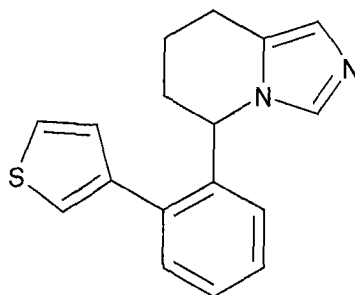
[0787] 向 5-(2-溴苯基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶(实施例 12D)(120mg, 0.43mmol) 在 DME(2mL) 中的溶液中加入噻吩-2-硼酸(166mg, 1.3mmol)、 Na_2CO_3 水溶液(2M, 1.0mL, 2.0mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20mg)。将该反应混合物回流过夜。将该混合物在 EtOAc 和 1M NaOH 之间分配。将有机层用饱和 NaHCO_3 洗涤,干燥,浓缩,得到油状物。将粗反应混合物进行快速色谱法(硅胶)、用丙酮:己烷洗脱,得到所需的化合物。

[0788] MS(ESI) m/z 280 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.58-1.74(m, 1H), 1.85-2.01(m, 2H), 2.14-2.27(m, 1H), 2.74-2.94(m, 2H), 5.45(dd, J = 8.6, 5.1Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.06(s, 1H), 7.10(dd, J = 5.3, 3.5Hz, 1H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.39(dd, J = 5.2, 1.1Hz, 1H), 7.41-7.46(m, 1H).

[0789] B. 5-(2-噻吩-3-基-苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0790] 此后,除铃木(Suzuki)偶联方法外,以类似的方式还制得以下化合物:

[0791]

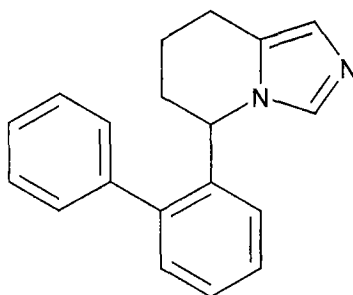


[0792] 向 5-(2-溴苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 (95mg, 0.343mmol) 在 DME (2mL) 中的溶液中加入噻吩-3-硼酸 (53mg, 0.414mmol)、 Na_2CO_3 水溶液 (2M, 0.5mL, 1.0mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20mg)。于 120℃ 在微波照射下使该反应混合物进行 20min。将该混合物在 EtOAc 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到油状物。将粗反应混合物进行快速色谱法、用丙酮: 己烷洗脱, 得到所需的化合物。MS (ESI) m/z 280 (M+H)。

[0793] 类似地制得以下化合物:

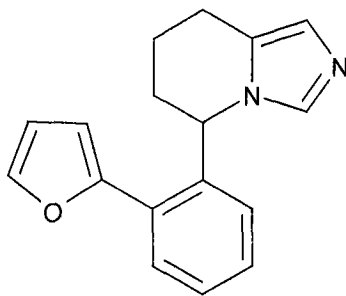
[0794] 1) 5-联苯-2-基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶。MS (ESI) m/z 275 (M+H)。

[0795]



[0796] 2) 5-(2-呋喃-2-基-苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z 264 (M+H)。

[0797]



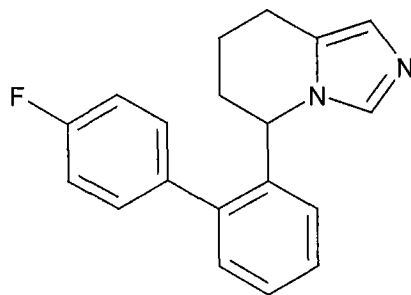
[0798] 除使用 $\text{PS-PPh}_3\text{-Pd}(0)$ 树脂代替 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 用于铃木 (Suzuki) 偶联反应外, 以类似的方式制得以下化合物:

[0799] 3) 5-(4'-氟联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0800] MS (ESI) m/z

[0801] 293 (M+H); ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.55-1.76 (m, 1H), 1.86-2.07 (m, 2H), 2.06-2.26 (m, 1H), 2.68-3.01 (m, 2H), 5.32 (dd, $J = 8.6, 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.99-7.09 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 3H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.38-7.51 (m, 4H)。

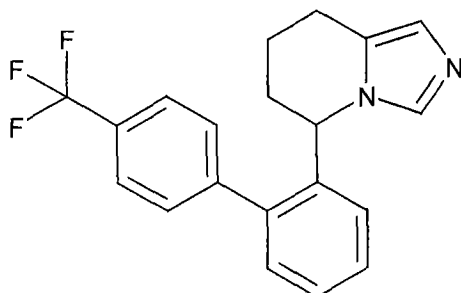
[0802]



[0803] 类似地,按照相同的铃木(Suzuki)偶联方法制得:

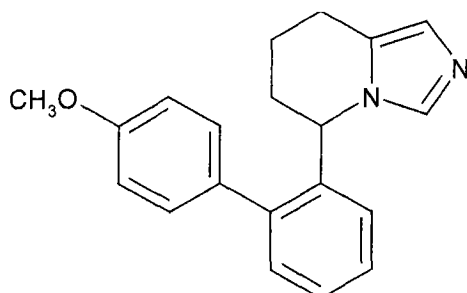
[0804] 4) 5-(4'-三氟甲基联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z 343 (M+H).

[0805]



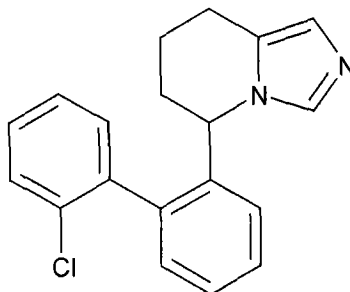
[0806] 5) 5-(4'-甲氧基联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z 305 (M+H).

[0807]



[0808] 6) 5-(2'-氯联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z 309, 311 (M+H).

[0809]



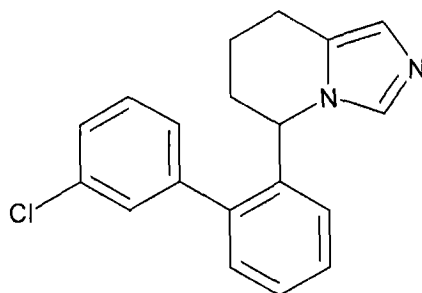
[0810] 7) 5-(3'-氯联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0811] MS (ESI) m/z

[0812] 309, 311 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.47-1.74 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 1H), 2.71-2.99 (m, 2H), 5.30 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H),

7.00-7.10 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H).

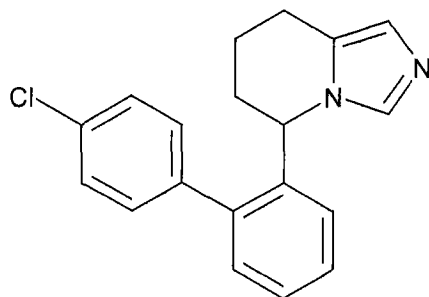
[0813]



[0814] 8-(4'-氯联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶

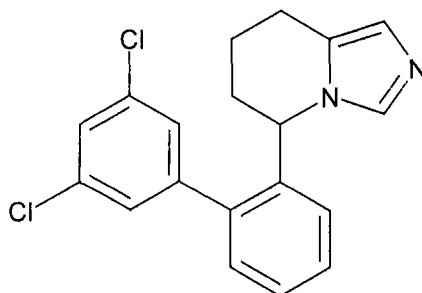
[0815] MS(ESI) m/z 309, 311 (M+H); ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.51-1.70 (m, 1H), 1.81-2.01 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 1H), 2.66-2.96 (m, 2H), 5.29 (dd, $J = 8.5, 5.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95-7.07 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.44-7.54 (m, 2H).

[0816]



[0817] 9-(3',5'-二氯联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS(ESI) m/z 343, 345, 347 (M+H).

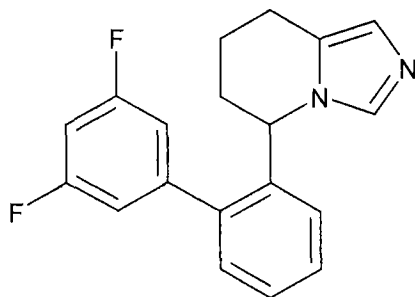
[0818]



[0819] 10-(3',5'-二氟联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

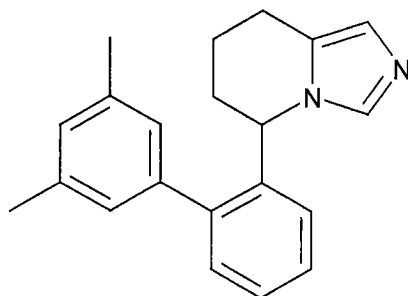
[0820] MS(ESI) m/z 311 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.49-1.70 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.02-2.16 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.88 (dt, $J = 16.2, 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.15 (dd, $J = 9.1, 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.82-6.91 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H).

[0821]



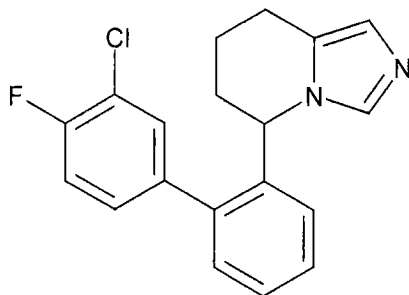
[0822] 11) 5-(3',5'-二甲基联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z 303 (M+H).

[0823]



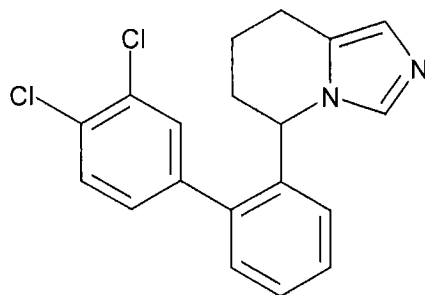
[0824] 12) 5-(3'-氯-4'-氟联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z 327, 329 (M+H).

[0825]



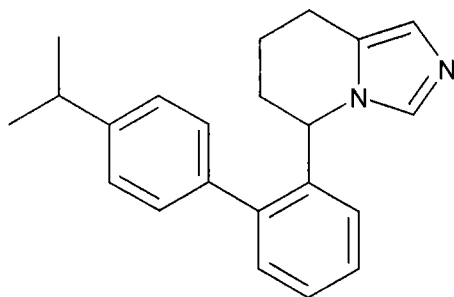
[0826] 13) 5-(3',4'-二氯联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 . MS (ESI) m/z 343, 345, 347 (M+H).

[0827]



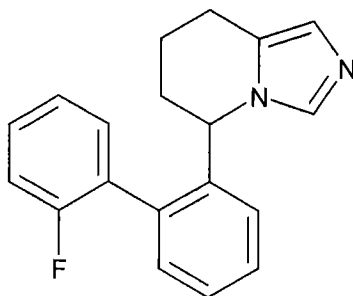
[0828] 14) 5-(4'-异丙基联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 . MS (ESI) m/z 317 (M+H).

[0829]



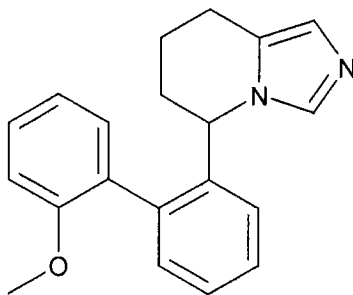
[0830] 15) 5-(2'-氟联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶. MS(ESI)m/z 293 (M+H).

[0831]



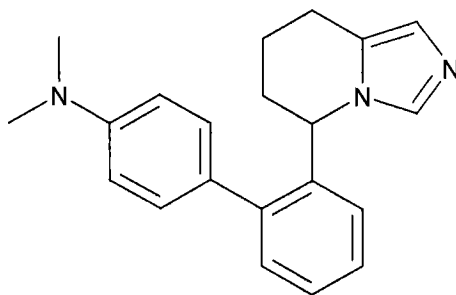
[0832] 16) 5-(2'-甲氧基联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶. MS(ESI)m/z 305 (M+H).

[0833]



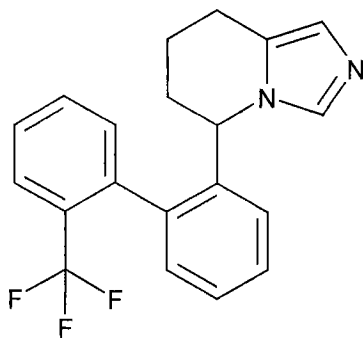
[0834] 17) N,N-二甲基-[2'-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-联苯-4-基]胺 MS(ESI)m/z 318 (M+H).

[0835]



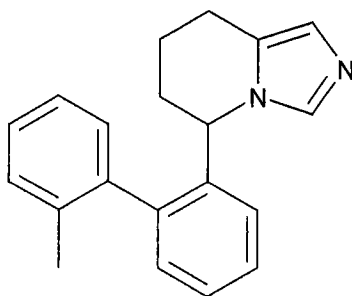
[0836] 18) 5-(2'-三氟甲基联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS(ESI)m/z 343 (M+H).

[0837]



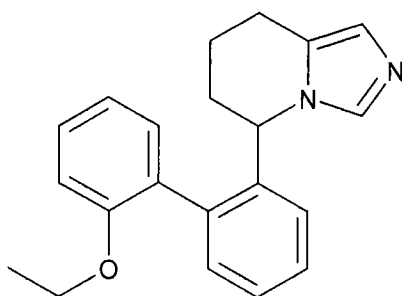
[0838] 19) 5-(2'-甲基联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z 289 (M+H).

[0839]



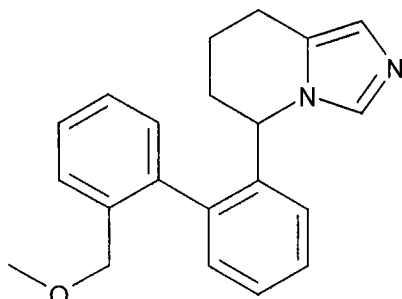
[0840] 20) 5-(2'-乙氧基联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 . MS (ESI) m/z 319 (M+H).

[0841]



[0842] 21) 5-(2'-甲氧基甲基-联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z 319 (M+H).

[0843]



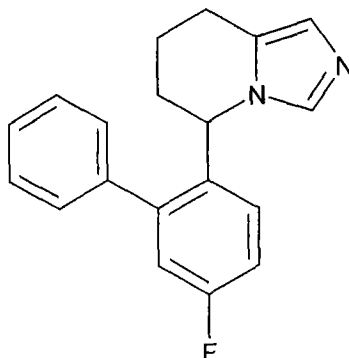
[0844] 通过类似于上述的化合物,由如实施例 12D 给出的 5-(2-溴-4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶制得以下化合物:

[0845] 1) 5-(5-氟联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 . MS (ESI) m/z 293 (M+H)。通过手性 HPLC,使用 ChiralPak AD 柱、以 IPA/ 己烷为流动相拆分了标题化合

物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A 和对映异构体 B。对于对映异构体 B:

[0846] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.42-1.67 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.86 (dt, $J = 15.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.13 (dd, $J = 9.5, 4.9\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 3H).

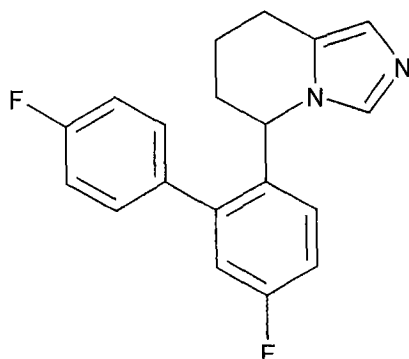
[0847]



[0848] 2) 5-(5,4'-二氟联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

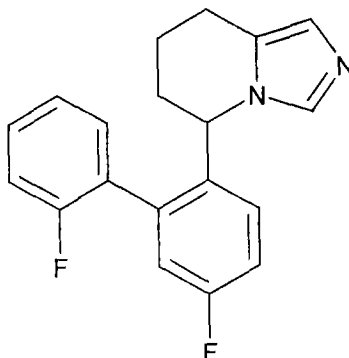
[0849] MS (ESI) m/z 311 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.33-1.60 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 1H), 2.79 (dt, $J = 16.2, 4.6\text{Hz}$, 1H), 5.01 (dd, $J = 9.6, 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (dt, $J = 9.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.01-7.13 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H).

[0850]



[0851] 3) 5-(5,2'-二氟联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z 311 (M+H).

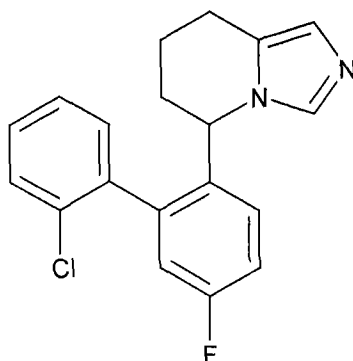
[0852]



[0853] 4) 5-(2'-氯-5-氟联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS (ESI) m/z

z 327 (M+H).

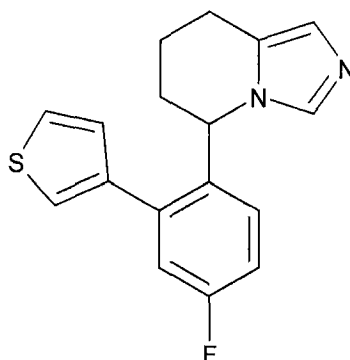
[0854]



[0855] 5-(4-氟-2-噻吩-3-基-苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

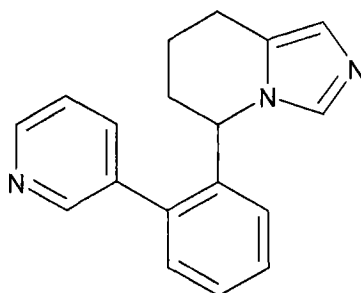
[0856] MS (ESI) m/z 299 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.58-1.68 (m, 1H), 1.74-2.02 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 1H), 2.67-2.82 (m, 1H), 2.88 (dt, $J = 16.2, 4.8$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 9.2, 4.9$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 4H), 7.08 (dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 4.8, 3.0$ Hz, 1H).

[0857]



[0858] C. 5-(2-吡啶-3-基-苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶使用修改的铃木 (Suzuki) 偶联方法, 以类似的方式制得以下化合物:

[0859]

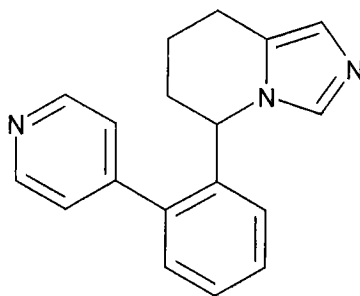


[0860] 向 5-(2-溴苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 (89mg, 0.321mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的溶液中加入吡啶-3-硼酸 1,3-丙二醇环酯 (105mg, 0.644mmol)、 K_3PO_4 (105mg, 0.707mmol) 和 PS- $\text{PPh}_3\text{Pd}(0)$ 树脂 (0.13mmol/g, 100mg)。于 130°C 通过微波使该反应混合物进行 20min。将该混合物在 EtOAc 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到油状物。将粗反应混合物进行快速色谱法 (硅胶)、用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到所需的化合物。MS (ESI) m/z 275 (M+H).

[0861] 类似地制得以下化合物:

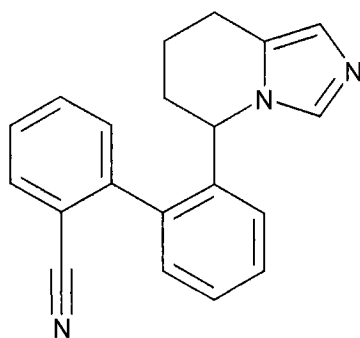
[0862] 1) 5-(2-吡啶-4-基-苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶 MS(ESI)m/z 275 (M+H)

[0863]



[0864] 2) 2'-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)联苯基-2-甲腈 MS(ESI)m/z 300 (M+H).

[0865]



[0866] D. (R) 和 (S)-5-联苯-2-基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

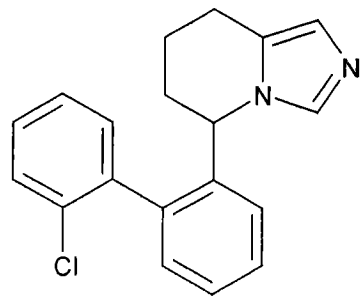
[0867] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AD 柱、以 25% IPA/ 己烷为流动相拆分了标题化合物的对映异构体, 得到对映异构体 A($t_r = 5.3\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 8.1\text{min}$)。对于对映异构体 B:

[0868] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.34-1.59 (m, 1H), 1.64-1.87 (m, 2H), 1.90-2.12 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 5.23 (dd, $J = 8.0, 5.2\text{Hz}$, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.81-6.95 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 2H).

[0869] 类似地拆分了以下化合物:

[0870] 1) (R) 和 (S)-5-(2'-氯联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

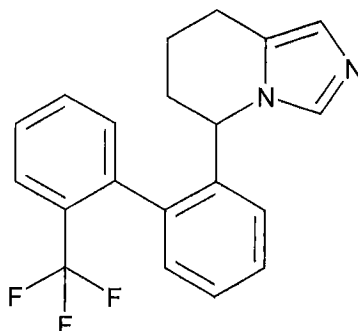
[0871]



[0872] 使用 ChiralPak AD 柱、以 20% IPA/ 己烷为流动相, 得到对映异构体 A($t_r = 7.0\text{min}$) 和对映异构体 B($t_r = 8.8\text{min}$)。

[0873] 2) (R) 和 (S)-5-(2'-三氟甲基联苯-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0874]

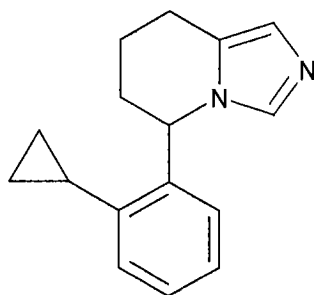


[0875] 使用 ChiralPak AS 柱、以 10% IPA/ 己烷为流动相, 得到对映异构体 A ($t_r = 15\text{min}$) 和对映异构体 B ($t_r = 21\text{min}$)。对于对映异构体 B:

[0876] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.45–1.54 (m, 1H), 1.78–1.90 (m, 1H), 1.90–1.98 (m, 1H), 1.99–2.09 (m, 1H), 2.67–2.81 (m, 1H), 2.81–2.92 (m, 1H), 4.74 (dd, $J = 10.1, 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.20–7.28 (m, 1H), 7.30–7.43 (m, 3H), 7.52 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H).

[0877] E. 5-(2-环丙基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0878]



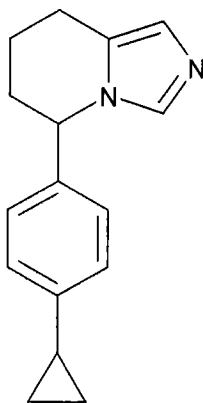
[0879] 按照 Tet. Lett. 2002, 43, 6987 中描述的方法, 由 5-(2-溴苯基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶 (实施例 12D) 转化为标题化合物。

[0880] MS (ESI) m/z 239 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.78 (br s, 2H), 1.02 (br s, 2H), 1.79 (br s, 1H), 2.00 (br s, 3H), 2.31 (br s, 1H), 2.84–2.97 (m, 2H), 5.83 (dd, $J = 7.6, 5.3\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.09–7.13 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H).

[0881] 类似地, 由 5-(4-溴苯基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶制得: 5-(4-环丙基苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶。

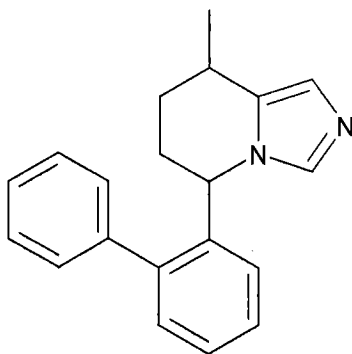
[0882] MS (ESI) m/z 239 (M+H); ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.68 (br s, 2H), 0.96 (br s, 2H), 1.71–1.83 (m, 1H), 1.87–2.04 (m, 3H), 2.22–2.33 (m, 1H), 2.81–2.94 (m, 2H), 5.26 (dd, $J = 7.8, 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.14 (br s, 1H).

[0883]



[0884] F. 5-联苯-2-基-8-甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶

[0885]



[0886] 向 5-(2-溴苯基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶 (573mg, 1.97mmol) 在 DME (10mL) 中的溶液中加入苯基硼酸 (480mg, 3.94mmol)、 Na_2CO_3 水溶液 (2M, 4mL, 8.0mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (500mg)。在回流下将该反应混合物搅拌过夜。将该混合物在 EtOAc 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到所需的化合物。MS (ESI) m/z 289 (M+H)

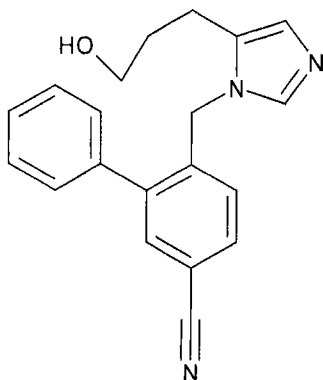
[0887] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AD 柱、以 15% IPA/ 己烷为流动相拆分了标题化合物的立体异构体, 得到异构体 A ($t_r = 7.8\text{min}$)、异构体 B ($t_r = 9.9\text{min}$)、异构体 C ($t_r = 17\text{min}$) 和异构体 D ($t_r = 24\text{min}$)。对于异构体 B:

[0888] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 1H), 5.41 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20-7.51 (m, 8H).

[0889] 实施例 14

[0890] A. 6-[5-(3-羟基丙基)-咪唑-1-基甲基]联苯基-3-甲腈

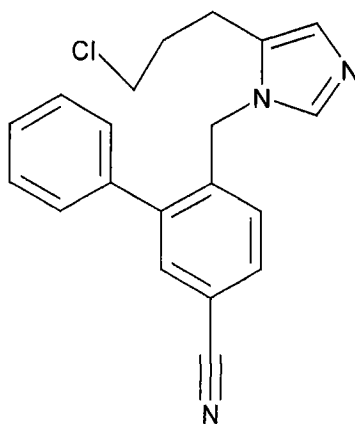
[0891]



[0892] 向 3-溴-4-[5-(3-羟基丙基)-咪唑-1-基甲基]苄腈 (1.02g, 3.2mmol) (其通过如下方法制备:用实施例 1C 中所述的溴化物将来自实施例 2I 的咪唑进行烷基化,然后通过类似于实施例 3C 中的第一步的方法除去甲硅烷基保护基团) 在 DME (10mL) 中的溶液中加入苯基硼酸 (586mg, 4.8mmol)、 Na_2CO_3 水溶液 (2M, 4.8mL, 9.6mmol) 和 PS- PPh_3 -Pd(0) 树脂 (0.13mmol/g, 1g)。于 130℃ 在微波中使该反应混合物进行 20min。将该混合物在 EtOAc 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤,通过 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到油状物。

[0893] B. 6-[5-(3-氯丙基)-咪唑-1-基甲基]联苯基-3-甲腈

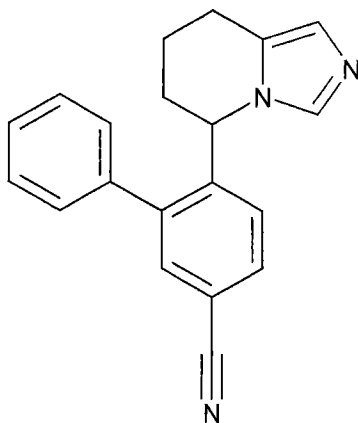
[0894]



[0895] 于 0℃ 向 SOCl_2 (0.382mL, 5.24mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的溶液中分批加入 6-[5-(3-羟基丙基)咪唑-1-基甲基]联苯基-3-甲腈,将所得白色混悬液回流 1.5h。将该混合物在冰中冷却,在 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤,通过无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到油性泡沫状物。

[0896] C. 6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-联苯基-3-甲腈

[0897]



[0898] 于 0℃向 6-[5-(3-氯丙基)咪唑-1-基甲基]联苯基-3-甲腈 (1.0g, 3.0mmol) 在 THF (16mL) 中的溶液中加入 t-BuOK/THF (1.0M, 6mL, 6.0mmol)。将该混合物温热至环境温度, 搅拌 2h。将该反应混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 在 CH₂Cl₂ 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 通过无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到粗油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 MeOH:CH₂Cl₂ 洗脱, 得到所需的化合物。

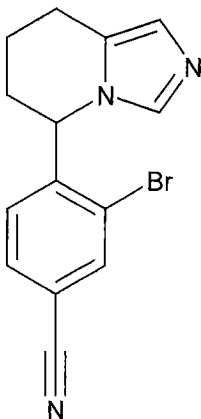
[0899] MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.50–1.66 (m, 1H), 1.73–1.83 (m, 1H), 1.83–1.95 (m, 1H), 1.95–2.16 (m, 1H), 2.68–2.95 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.01–7.15 (m, 2H), 7.27–7.35 (m, 2H), 7.43–7.54 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

[0900] 通过手性 HPLC,使用 ChiralPak AD 柱、以 20% IPA/ 己烷为流动相拆分了标题化合物的对映异构体。

[0901] 实施例 15

[0902] A. 3-溴-4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈

[0903]



[0904] 按照实施例 14B, 将 4-{5-[3-羟基丙基]咪唑-1-基甲基}-3-溴苄腈转化为相应的氯化物。按照以上实施例 14C 中的方法, 将所得氯化物用碱如 t-BuOK 处理, 以环化为标题化合物。

[0905] MS (ESI) m/z 302. 1, 304. 1 (M+H) ; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1. 74–1. 85 (m, 2H) , 2. 08–2. 17 (m, 1H) , 2. 34–2. 43 (m, 1H) , 2. 82–2. 91 (m, 1H) , 2. 93–3. 00 (m, 1H) , 5. 88 (t, J = 5. 6Hz, 1H) , 6. 75 (d, J = 8. 1Hz, 1H) , 6. 82 (d, J = 1. 0Hz, 1H) , 7. 34 (s, 1H) , 7. 69 (dd, J = 8. 1, 1. 5Hz, 1H) , 8. 09 (d, J = 1. 5Hz, 1H) .

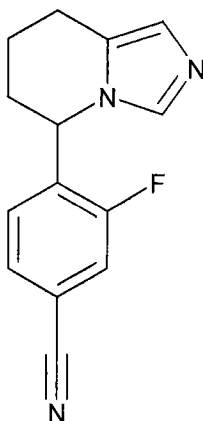
[0906] 类似地制得以下化合物：

[0907] 1) 3- 氟 -4-(5,6,7,8- 四氢 - 咪唑并 [1,5-a] 吡啶 -5- 基) 苄腈

[0908] MS(ESI)m/z 242.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, MeOD) (HCl 盐) δ ppm 1.88-1.98(m, 1H), 2.02-2.11(m, 1H), 2.14-2.24(m, 1H), 2.39-2.47(m, 1H), 2.92-3.00(m, 1H), 3.02-3.09(m, 1H), 5.83(dd, J = 9.1, 5.3Hz, 1H), 7.37-7.39(m, 1H), 7.42(dd, J = 10.4, 8.8Hz, 1H), 7.67(dd, J = 6.8, 2.0Hz, 1H), 7.86-7.90(m, 1H), 8.65(s, 1H).

[0909] 通过手性HPLC,使用ChiralPak AS-H柱和30IPA:己烷拆分了标题化合物的(R)和(S)对映异构体,得到对映异构体A(t_r = 24min)和对映异构体B(t_r = 30min)。

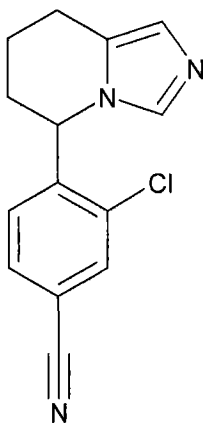
[0910]



[0911] 2) 3- 氯 -4-(5,6,7,8- 四氢 - 咪唑并 [1,5-a] 吡啶 -5- 基) 苄腈

[0912] MS(ESI)m/z 258.1, 260.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.74-1.85(m, 2H), 2.07-2.17(m, 1H), 2.33-2.44(m, 1H), 2.81-2.91(m, 1H), 2.91-3.00(m, 1H), 5.92(d, J = 5.3Hz, 1H), 6.76(dd, J = 8.1Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.65(dd, J = 8.1, 1.5Hz, 1H), 7.89-7.95(m, 1H).

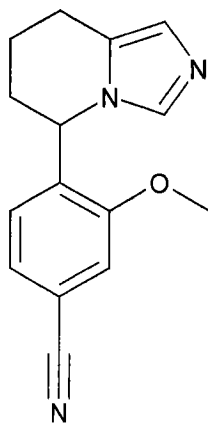
[0913]



[0914] 3) 3- 甲氧基 -4-(5,6,7,8- 四氢 - 咪唑并 [1,5-a] 吡啶 -5- 基) 苄腈

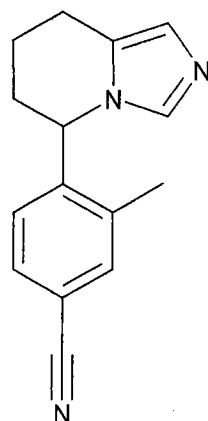
[0915] MS(ESI)m/z 254.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, MeOD) (HCl salt) δ ppm 1.85-1.95(m, 1H), 1.95-2.04(m, 1H), 2.18-2.28(m, 1H), 2.31-2.41(m, 1H), 2.99(s, 2H), 3.88-3.94(m, 3H), 5.85-5.92(m, 1H), 7.09(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.32-7.41(m, 2H), 7.48(s, 1H), 8.53(s, 1H).

[0916]



[0917] B. 3-甲基-4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈

[0918]

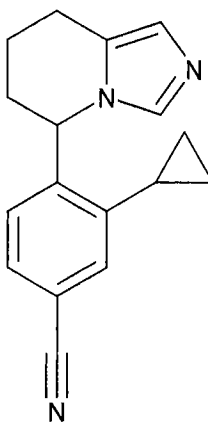


[0919] 通过 Tet. Lett. 2000, 41, 6237 中描述的方法, 将以上制备的 3-溴-4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈转化为相应的甲苯。

[0920] MS (ESI) m/z 238.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.77-1.89 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.86-2.93 (m, 2H), 5.71 (t, J = 6.1Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.61 (s, 1H).

[0921] C. 3-环丙基-4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈

[0922]



[0923] 通过 Tet. Lett. 2002, 43, 6987 中描述的方法, 将以上制备的 3-溴-4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈转化为相应的环丙烷。

[0924] MS (ESI) m/z 264.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.69-0.80 (m, 2H),

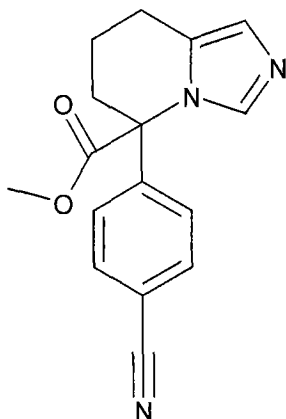
0.94-1.06 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 2H), 5.95 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H).

[0925] 实施例 17

[0926] 5-(4-氰基-苯基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸甲酯

[0927] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.67-1.77 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H).

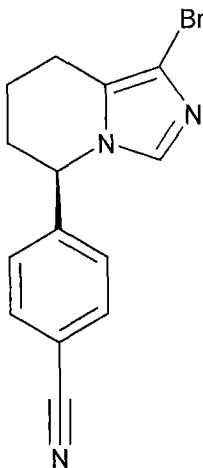
[0928]



[0929] 实施例 18

[0930] 4-((R)-1-溴-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈

[0931]



[0932] 于 0°C 向在乙腈 (50mL) 中的 (R)-4-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄腈 (1.2g, 5.4mmol) 中加入 NBS (0.96g, 5.4mmol)。将该反应物搅拌直至原料消耗完全 (约 2h), 然后在减压下浓缩。将残余物在 CH_2Cl_2 和盐水之间分配。将分离的有机相用新鲜盐水 (2 $\times$) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法、用在 CH_2Cl_2 中的 2.5% MeOH 洗脱进行纯化。将所得泡沫状物用 CH_2Cl_2 稀释, 通入 HCl (g) 10min。通过在减压下浓缩分离产物。

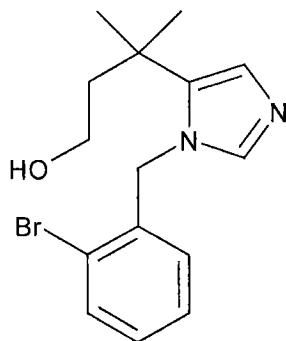
[0933] ^1H NMR(400MHz, MeOD) (HCl 盐) δ ppm 1.88-1.99 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.34-2.50 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 5.64 (dd, $J = 8.6, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3\text{Hz}$,

2H), 7.80 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 8.54 (s, 1H).

[0934] 实施例 18

[0935] A. 3-[3-(2-溴苄基)-3H-咪唑-4-基]-3-甲基丁烷-1-醇

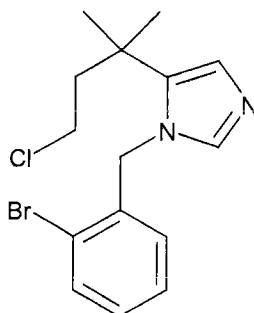
[0936]



[0937] 于环境温度向 4-[3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1,1-二甲基丙基]-1-三苯甲基-1H-咪唑 (650mg, 1.27mmol) 在 CH_3CN (10mL) 中的溶液中加入 2-溴苄基溴 (420mg, 1.68mmol) 在 CH_3CN (10mL) 中的溶液。于 80°C 将所得溶液搅拌 6h。将该混合物冷却至环境温度, 加入二乙胺 (2mL), 然后加入 MeOH (10mL), 于 75°C 将该混合物加热 1 小时, 于环境温度搅拌过夜。向该反应混合物中加入 HCl/二噁烷 (4M, 5mL, 20mmol), 于环境温度搅拌 1h。用饱和 NaHCO_3 水溶液将该混合物中和, 浓缩。将残余物在 CH_2Cl_2 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 MeOH: CH_2Cl_2 洗脱, 得到所需的化合物。MS (ESI) m/z 323 (M+H)

[0938] B. 1-(2-溴苄基)-5-(3-氯-1,1-二甲基丙基)-1H-咪唑

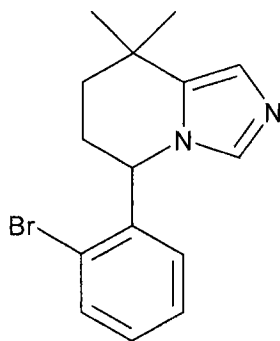
[0939]



[0940] 通过类似于实施例 14B 的方法, 由醇 18A 制得标题化合物。MS (ESI) m/z 341 (M+H)

[0941] C. 5-(2-溴苄基)-8,8-二甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶

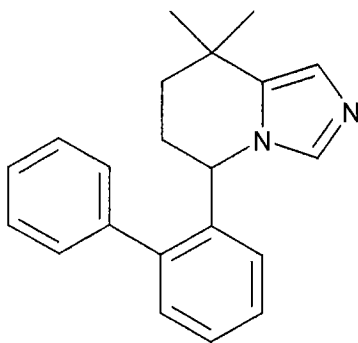
[0942]



[0943] 按照 14C 中描述的方法将化合物 16B 环化。MS (ESI) m/z 305 (M+H)

[0944] D. 5-联苯-2-基-8,8-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶

[0945]



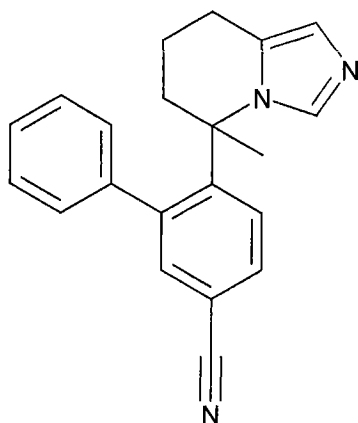
[0946] 通过实施例 13A 中所述的方法,由溴化物 16C 制得标题化合物。

[0947] MS (ESI) m/z 303 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.40 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.59–1.74 (m, 1H), 1.76–1.92 (m, 1H), 2.12–2.32 (m, 2H), 5.19–5.35 (m, 1H), 6.94–7.05 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29–7.34 (m, 2H), 7.34–7.40 (m, 1H), 7.40–7.52 (m, 5H), 7.89 (s, 1H).

[0948] 实施例 19

[0949] A. 6-(5-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)联苯基-3-甲腈

[0950]

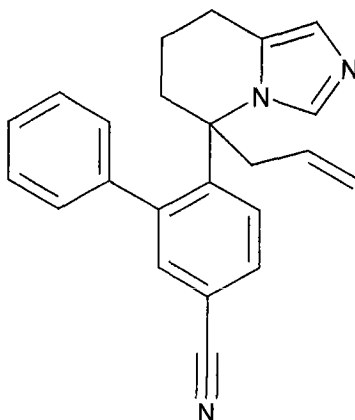


[0951] 于 -40℃ 向 6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)联苯基-3-甲腈 (53mg, 0.177mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液中加入 LHMDs (1.0M, 在 THF 中, 0.27mL, 0.27mmol)。于 -30℃ 将所得褐色溶液搅拌 0.5h。向该反应混合物中加入甲基碘 (0.017mL, 0.272mmol), 将该混合物温热至环境温度, 搅拌过夜。将该反应混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 将反应物在 CH₂Cl₂ 和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 通过无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到粗油状物, 将其进行快速色谱法 (硅胶)、用 MeOH:CH₂Cl₂ 洗脱, 得到所需的化合物。MS (ESI) m/z 314 (M+H)⁺。

[0952] 类似地制得:

[0953] 6-(5-烯丙基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)联苯基-3-甲腈

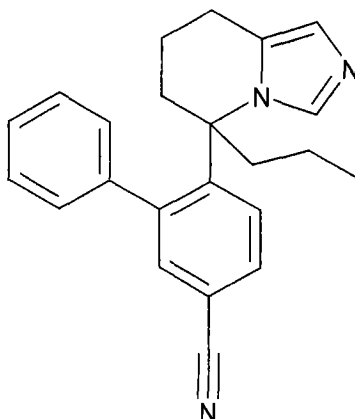
[0954]



[0955] 通过类似于以上 19A 的方法,由 6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)联苯基-3-甲腈和烯丙基溴制得 6-(5-烯丙基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)联苯基-3-甲腈。

[0956] MS(ESI) m/z 340 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm(HCl 盐) 1.73-1.98(m, 2H), 2.02-2.16(m, 1H), 2.23-2.38(m, 1H), 2.54-2.65(m, 1H), 2.68-2.83(m, 1H), 2.86-3.02(m, 1H), 3.00-3.14(m, 1H), 5.11(d, J = 17.2Hz, 1H), 5.23(d, J = 10.1Hz, 1H), 5.44-5.69(m, 1H), 6.87(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 7.02-7.12(m, 1H), 7.13-7.22(m, 1H), 7.27-7.39(m, 3H), 7.45(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.5, 1.9Hz, 1H), 8.31(s, 1H).

[0957] B. 6-(5-正丙基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)联苯基-3-甲腈
[0958]



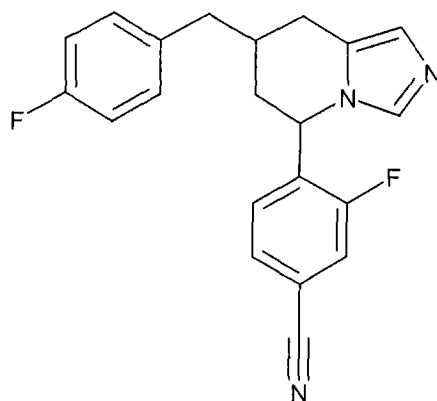
[0959] 于环境温度向 6-(5-烯丙基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)联苯基-3-甲腈(35mg, 0.103mmol) 在 EtOH(2mL) 中的溶液中加入 H₂NNH₂/THF(1.0M, 15mL, 15mmol) 和饱和 CuSO₄ 水溶液(0.1mL)。于环境温度将该反应混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩,溶于 EtOAc 中,将其用水洗涤,通过无水 Na₂SO₄ 干燥,浓缩,得到粗油状物,将其进行快速色谱法(硅胶)、用 MeOH:CH₂Cl₂ 洗脱,得到所需的化合物。

[0960] MS(ESI) m/z 342 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm(HCl 盐) 0.95(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.21-1.33(m, 2H), 1.80-1.90(m, 2H), 1.90-2.02(m, 1H), 2.09-2.37(m, 3H), 2.59-2.68(m, 1H), 2.71-2.85(m, 1H), 6.81-6.88(m, 1H), 6.90-6.98(m, 2H), 7.19-7.25(m, 1H), 7.27-7.39(m, 3H), 7.43(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.71(dd, J = 8.3, 2.0Hz, 1H), 8.10-8.18(m, 1H).

[0961] 实施例 20

[0962] 顺式-和反式-3-氟-4-[7-(4-氟苄基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈

[0963]



[0964] 将实施例 2G 中得到的酯 (5.0g, 12.6mmol) 与甲苯共沸干燥, 然后溶于 THF (20mL) 中。于 -75°C (干冰-丙酮浴) 将该溶液逐滴加入到 LHMS (1M, 在己烷中, 15.7mL, 15.7mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中。10min 后, 逐滴加入 4-氟苄基溴 (3.57g, 18.9mmol)。于 -75°C 将该混合物搅拌 4h, 随后加入 10% 乙酸水溶液, 移去冷却浴。用乙酸乙酯萃取后, 将有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯-己烷, 85 : 15) 进行纯化, 得到油状产物。

[0965] 将以上得到的酯 (2.15g, 4.26mmol) 溶于 THF (15mL) 中, 冷却至 -20°C 。加入 LiAlH_4 (1M, 在 THF 中, 10.7mL, 10.7mmol), 移去冷却浴。于室温 1h 后, 小心加入饱和 NaHCO_3 水溶液。用乙酸乙酯萃取后, 将有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到油状产物。

[0966] 将以上得到的醇 (3.6g, 7.56mmol)、TBSCl (1.25g, 8.31mmol)、DMAP (0.092g, 0.756mmol) 和咪唑 (1.54g, 22.6mmol) 溶于 DMF (10mL) 中, 于 75°C 加热 4h。用乙酸乙酯稀释后, 将该混合物用水洗涤三次。将有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到油状产物。

[0967] 将以上得到的甲硅烷基醚 (2.0g, 3.38mmol) 和 2-氟-4-氰基苄基溴 (0.94g, 4.40mmol) 溶于乙腈 (10mL) 中, 回流过夜。冷却至室温后, 加入甲醇 (5mL), 将该混合物回流 3h, 随后真空除去挥发物。将残余物通过硅胶色谱法 (二氯甲烷-甲醇, 19 : 1) 进行纯化, 得到油状产物。

[0968] 将以上得到的醇 (0.65g, 1.70mmol) 溶于四氯化碳 (5mL) 中, 加入亚硫酰氯 (0.51g, 4.29mmol)。将该混合物回流 1.5h, 冷却至室温, 用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭。将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。通过硅胶色谱法 (二氯甲烷-甲醇, 19 : 1) 进行纯化, 得到油状产物。

[0969] 将以上得到的氯化物 (0.46g, 1.20mmol) 溶于 THF (45mL) 中, 冷却至 0°C 。逐滴加入叔丁醇钾 (1.0M, 在 THF 中, 4.8mL, 4.8mmol), 另外 30min 后, 加入 10% 乙酸水溶液。用乙酸乙酯萃取后, 将有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。通过硅胶色谱法 (二氯甲烷-甲醇, 9 : 1) 进行纯化, 得到纯净的顺式异构体以及顺式和反式异构体的混合物。通过制备型 HPLC 将该混合物纯化, 得到纯净的反式异构体。

[0970] MS (ESI) m/z 350 (M+H); 对于顺式异构体, ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.64-1.73 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.35 (dd, $J = 15.0, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 5.40 (dd, $J = 11.5, 4.9\text{Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.87-6.96 (m, 2H),

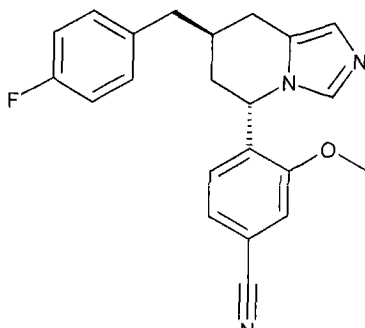
7.05(s, 1H), 7.09-7.18(m, 2H), 7.35(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.57(m, 2H); 对于反式异构体, ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.85-2.13(m, 3H), 2.39(dd, $J = 16.0, 11.0\text{Hz}$, 1H), 2.49-2.61(m, 2H), 2.87(dd, $J = 16.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 5.90(dd, $J = 5.2, 3.4\text{Hz}$, 1H), 6.40(t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.71(s, 1H), 6.81-6.90(m, 2H), 6.95-7.01(m, 2H), 7.38(dd, $J = 8.1, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.40(s, 1H), 7.47-7.50(d, $J = 10.2, 1.3\text{Hz}$, 1H).

[0971] 类似地制得以下化合物:

[0972] 反式-3-甲氧基-4-[7-(4-氟苄基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈

[0973] MS(ESI) m/z 362(M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) (TFA salt) δ ppm 1.88-2.12(m, 3H), 2.40(dd, $J = 16.0, 9.6\text{Hz}$, 1H), 2.54(dd, $J = 13.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 2.63(dd, $J = 13.6, 6.1\text{Hz}$, 1H), 2.89(dd, $J = 16.0, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.89(s, 3H), 5.80(dd, $J = 5.3, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.26(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.82(s, 1H), 6.88-7.04(m, 4H), 7.09-7.16(m, 2H), 7.22(s, 1H).

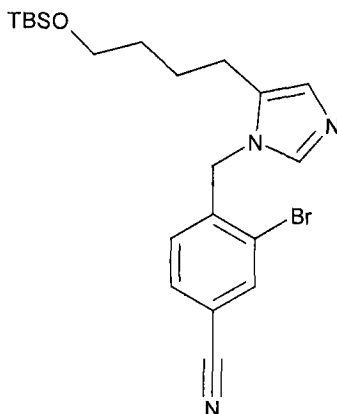
[0974]



[0975] 实施例 21

[0976] A. 3-溴-4-{4-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁基]咪唑-1-基甲基}苄腈

[0977]



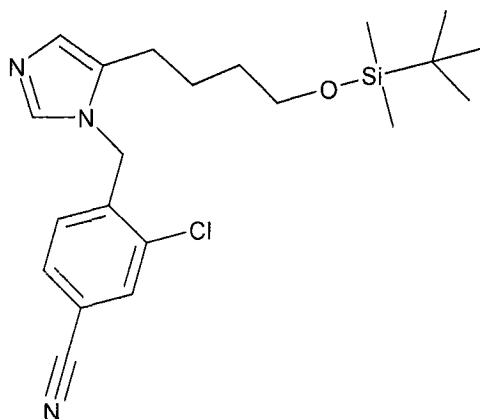
[0978] 向 4-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁基]-1-三苯甲基-1H-咪唑 (3.95g, 7.95mmol) 中加入乙腈 (300mL)。向该溶液中加入 3-溴-4-溴甲基苄腈 (2.14g, 7.78mmol)。于 40℃ 将溶液搅拌 18h。然后真空除去溶剂, 加入甲醇 (300mL)。将溶液加热至 55℃, 搅拌 1.5h。然后加入饱和碳酸氢钠, 搅拌 10min。真空除去有机溶剂, 将粗产物萃取到乙酸乙酯中, 用水洗涤。真空除去有机溶剂, 得到粗产物。进行色谱法 (硅胶, 1:0 至 1:1 至 0:1 己烷:乙酸乙酯), 得到纯产物。MS(ESI) m/z 448, 450(M+H)。

[0979] 按照该方案, 还制得:

[0980] 1) 3-氯-4-{4-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁基]-咪唑-1-基甲基}苄腈

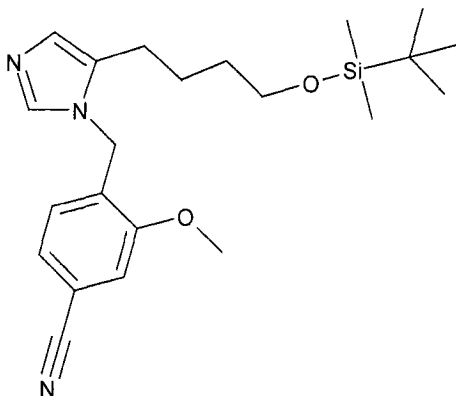
MS (ESI) m/z 404, 406 (M+H).

[0981]



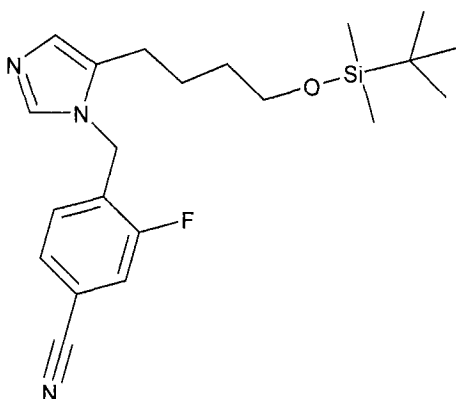
[0982] 2) 3-甲氧基-4-{4-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁基]-咪唑-1-基甲基}苄腈 MS (ESI) m/z 400 (M+H).

[0983]



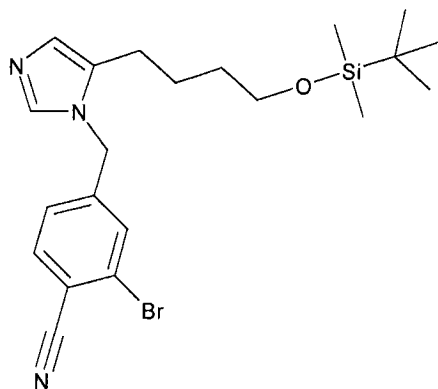
[0984] 3) 3-氟-4-{4-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁基]-咪唑-1-基甲基}苄腈 MS (ESI) m/z 388 (M+H).

[0985]



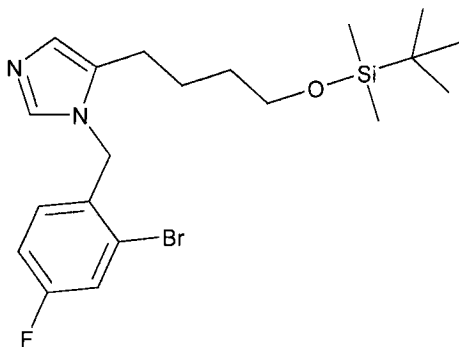
[0986] 4) 2-溴-4-{5-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁基]-咪唑-1-基甲基}苄腈 MS (ESI) m/z 448, 450 (M+H).

[0987]



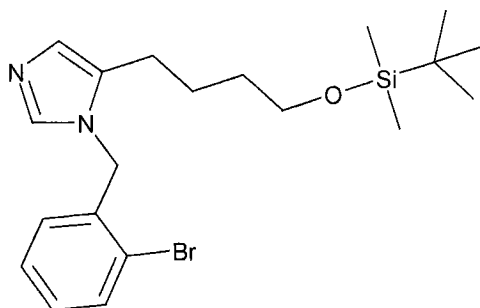
[0988] 5) 1-(2-溴-4-氟苄基)-5-[4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基]丁基]-1H-咪唑
MS (ESI) m/z 441, 443 (M+H).

[0989]



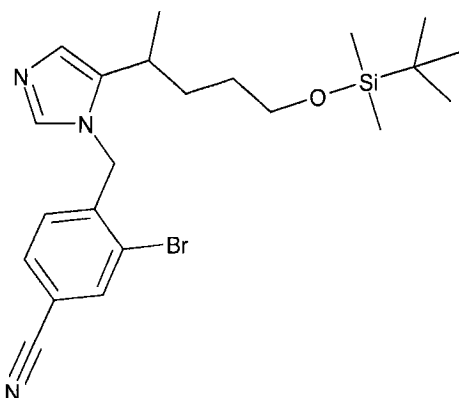
[0990] 6) 1-2-溴-苄基-5-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-丁基]-1H-咪唑. MS (ESI)
 m/z 423, 425 (M+H).

[0991]



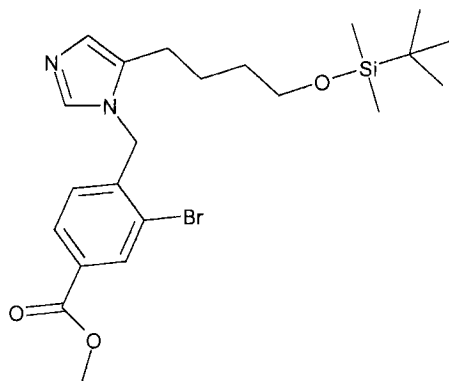
[0992] 7) 3-溴-4-{5-(4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-甲基丁基咪唑-1-基甲基-}苄腈
MS (ESI) m/z 462, 464 (M+H).

[0993]



[0994] 8) 3- 溴 -4- {5- [4- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 丁基] -咪唑 -1- 基甲基} - 苯甲酸甲酯 MS (ESI) m/z 481, 484 (M+H).

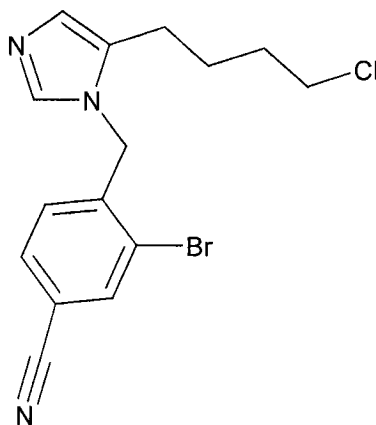
[0995]



[0996] 实施例 22

[0997] 3- 溴 -4- [5- (4- 氯丁基) -咪唑 -1- 基甲基] 苕腈

[0998]



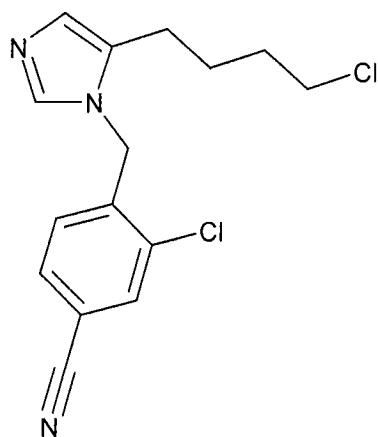
[0999] 向 3- 溴 -4- {4- [4- 叔丁基二甲基甲硅烷氧基丁基] -咪唑 -1- 基甲基} - 苕腈 (1.09g, 2.4mmol) 中加入甲醇 (100mL)。向该溶液中加入氯化氢在二噁烷中的 4M 溶液 (1.0mL, 4.0mmol)。将溶液搅拌 30 分钟。然后真空除去溶剂, 得到作为盐酸盐的产物。将该产物萃取到二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠洗涤。取有机相, 真空除去溶剂, 得到作为游离碱的中间体醇。向该中间体中加入二氯甲烷 (100mL)。于室温向该溶液中加入亚硫酸氯 (1.0mL, 13.6mmol)。将溶液加热至 40℃, 搅拌 3h。使溶液冷却, 真空除去溶剂和过量的亚硫酸氯。将所得固体萃取到二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠洗涤。取有机相, 将其真空除去, 得到产物。MS (ESI) m/z 352, 354, 356 (M+H)。

[1000] 按照该方案, 还制得:

[1001] 1) 3- 氯 -4- [5- (4- 氯丁基) 咪唑 -1- 基甲基] 苕腈

[1002] MS (ESI) m/z 308, 310, 312 (M+H)。

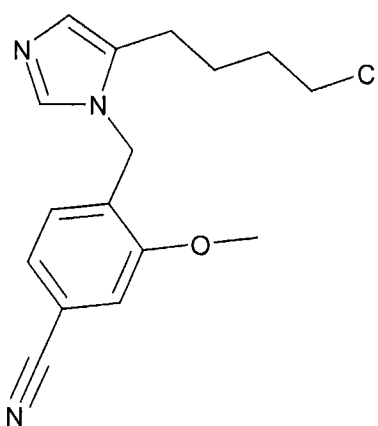
[1003]



[1004] 2) 3- 甲氧基 -4-[5-(4- 氯丁基) 咪唑 -1- 基甲基] 苄腈

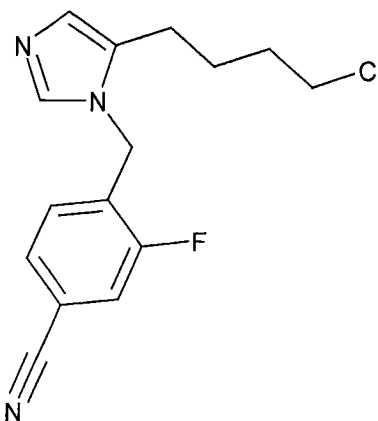
[1005] MS (ESI) m/z 304, 306 (M+H).

[1006]



[1007] 3) 3- 氟 -4-[5-(4- 氯丁基)-咪唑 -1- 基甲基] 苄腈 MS (ESI) m/z 292, 294 (M+H).

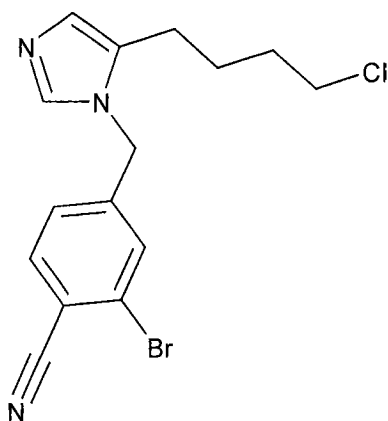
[1008]



[1009] 4) 2- 溴 -4-[5-(4- 氯丁基) 咪唑 -1- 基甲基] 苄腈

[1010] MS (ESI) m/z 352, 354, 356 (M+H).

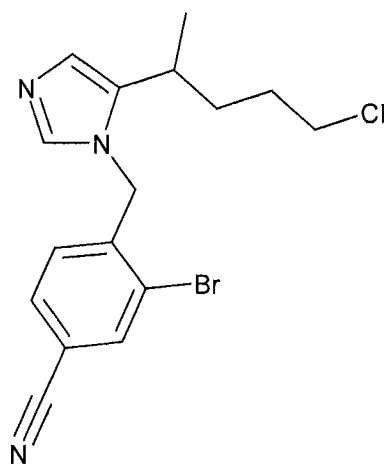
[1011]



[1012] 5) 3-溴-4-[5-(4-氯-1-甲基丁基)-咪唑-1-基甲基]苄腈

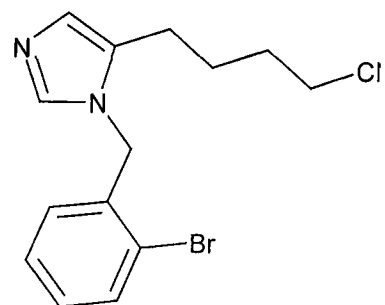
[1013] MS (ESI) m/z 366, 368, 370 (M+H).

[1014]



[1015] 6) 1-(2-溴苄基)-5-(4-氯丁基)-1H-咪唑. MS (ESI) m/z 327, 329, 331 (M+H).

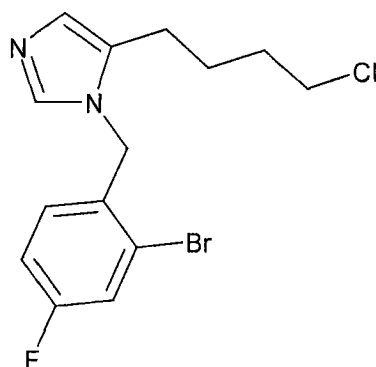
[1016]



[1017] 7) 1-(2-溴-4-氟苄基)-5-(4-氯丁基)-1H-咪唑

[1018] MS (ESI) m/z 345, 347, 349 (M+H).

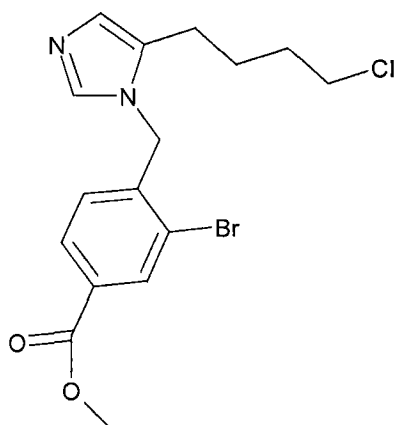
[1019]



[1020] 8) 3-溴-4-[5-(4-氯丁基)咪唑-1-基甲基]苯甲酸甲酯

[1021] MS(ESI) m/z 385, 387, 389 (M+H).

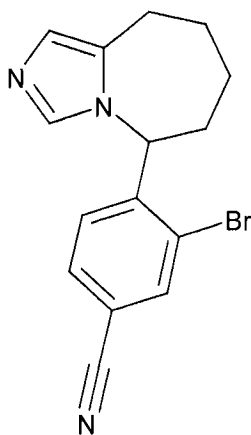
[1022]



[1023] 实施例 23

[1024] 3-溴-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈

[1025]



[1026] 向 3-溴-4-[5-(4-氯丁基)咪唑-1-基甲基]苄腈 (0.672g, 1.9mmol) 中加入无水 THF (40mL)。将氮气通入该溶液中 15 分钟将其脱氧。加入叔丁醇钾在 THF 中的溶液 (3.41mL, 1M, 3.41mmol)。于室温使该反应物进行 2h。然后通过加入甲醇 (3mL)、然后加入氯化铵水溶液将反应物淬灭。将产物萃取到乙酸乙酯中,用饱和碳酸氢钠洗涤。真空除去有机层,得到粗产物。进行色谱法 (反相 HPLC, 梯度 1 : 9 乙腈 : 水至 7 : 3 乙腈 : 水, 历经 8 分钟, pH2), 得到纯产物。MS(ESI) m/z 316, 318 (M+H)

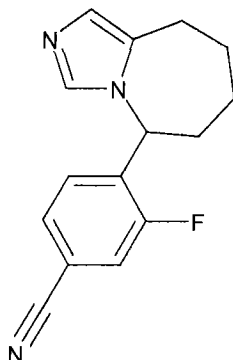
[1027] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak IA 柱、以 20% IPA : 己烷为流动相拆分了标题化

合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 24.0$ 分钟) 和对映异构体 B ($t_r = 29$ 分钟)。

[1028] 类似地制得以下化合物:

[1029] 1) 3-氟-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈 MS (ESI) m/z 256 (M+H).

[1030]

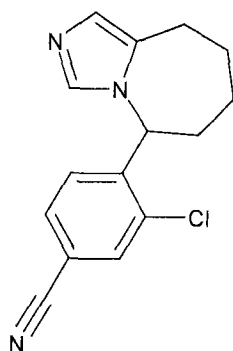


[1031] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak IA 柱、以 20% IPA : 己烷为流动相拆分了以上化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 18.2$ 分钟) 和对映异构体 B ($t_r = 20.3$ 分钟)。对于对映异构体 A:

[1032] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.38-1.67 (m, 2H), 1.72-1.93 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 1H), 2.44-2.74 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 15.4, 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.73 (dd, $J = 6.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.94 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.43 (s, 1H).

[1033] 2) 3-氯-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈 MS (ESI) m/z 272, 274 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.50-1.87 (m, 4H), 1.97-2.19 (m, 1H), 2.42-2.61 (m, 1H), 2.67-2.85 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 1H), 5.71 (dd, $J = 7.2, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H).

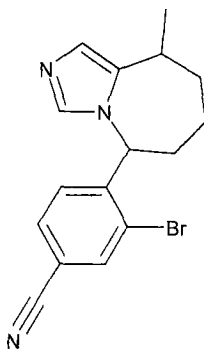
[1034]



[1035] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak IA 柱、以 20% IPA : 己烷为流动相拆分了以上化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 24.0$ 分钟) 和对映异构体 B ($t_r = 29.0$ 分钟)。

[1036] 3) 3-溴-4-(9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈 MS (ESI) m/z 330, 332 (M+H).

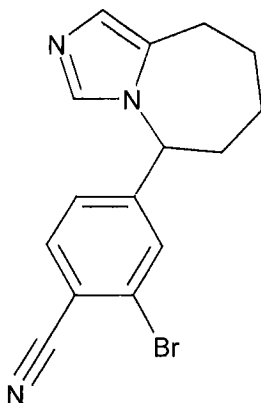
[1037]



[1038] 4-(2-溴-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂萜-5-基)苄基)吡啶

[1039] MS(ESI) m/z 316, 318 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.39-1.57 (m, 2H), 1.73-1.96 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.18-2.37 (m, 1H), 2.47-2.73 (m, 1H), 2.81-3.03 (m, 1H), 5.50-5.70 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1Hz, 1H).

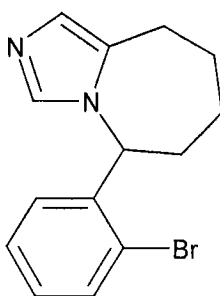
[1040]



[1041] 实施例 24

[1042] 5-(2-溴苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂萜.

[1043]



[1044] 向 5-(2-溴苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂萜 (1.65g, 4.75mmol) 中加入无水 THF (100mL)。将氮气通入该溶液中 15 分钟, 加入 LHMDS (10mL, 1.0M, 10mmol)。于室温使该反应物进行 2h。然后通过加入甲醇 (5mL)、然后加入氯化铵水溶液将反应物淬灭。将产物萃取到乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠洗涤。真空除去有机层, 得到粗产物。进行色谱法 (反相 HPLC, 梯度 1 : 9 乙腈 : 水至 7 : 3 乙腈 : 水, 历经 8 分钟, pH2), 得到纯产物。

[1045] MS(ESI) m/z 291, 293 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.54-1.67 (m, 1H),

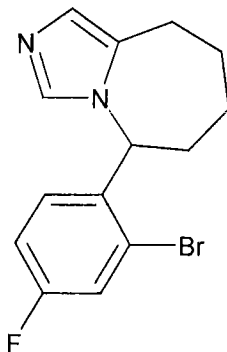
1.70-1.83 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.27-2.40 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 5.58 (dd, $J = 8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.1, 1.3\text{Hz}$, 1H).

[1046] 类似地制得以下化合物:

[1047] 1) 5-(2-溴-4-氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草

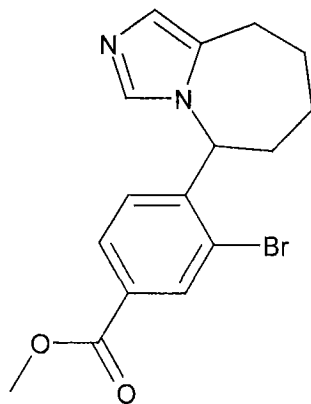
[1048] MS(ESI) m/z 309, 311 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.54-1.63 (m, 1H), 1.72-1.94 (m, 3H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.75-2.97 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.01-7.13 (m, 1H), 7.16-7.28 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.1, 2.5\text{Hz}$, 1H).

[1049]



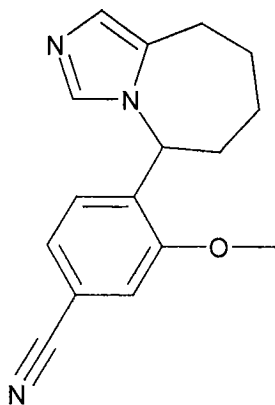
[1050] 2) 3-溴-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苯甲酸甲酯
MS(ESI) m/z 349, 351 (M+H).

[1051]



[1052] 3) 3-甲氧基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈
MS(ESI) m/z 268 (M+H).

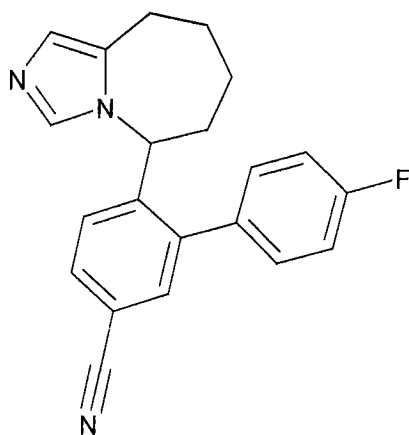
[1053]



[1054] 实施例 25

[1055] 4'-氟-6-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)联苯基-3-甲腈

[1056]



[1057] 向 3-溴-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈 (0.507g, 1.59mmol) 中加入 DME (7.0mL)。向其中加入 2M 碳酸钠水溶液 (3.0mL, 6mmol), 然后加入 4-氟苯基硼酸 (0.552g, 3.97mmol)。将该混合物转移到微波安全瓶中。加入四(三苯基磷)钯 (0) (0.03g, 0.025mmol), 将容器密封。将该混合物简单搅拌 (30 秒), 于 125℃ 置于微波中 25 分钟。使瓶冷却, 开封。将混合物萃取到乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠洗涤。真空除去有机层。将所得物质进行色谱法 (硅胶, 1 : 50 至 1 : 25 甲醇 : 二氯甲烷), 得到所需的产物。MS (ESI) m/z 332 (M+H)

[1058] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak IA 柱、以 20% IPA : 己烷为流动相拆分了标题化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A (t_r = 17.6 分钟) 和对映异构体 B (t_r = 23.0 分钟)。对于对映异构体 A :

[1059] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.40-1.57 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.43 (dd, J = 15.0, 9.7Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 15.4, 7.3Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 7.5, 3.2Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01-7.12 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H)。

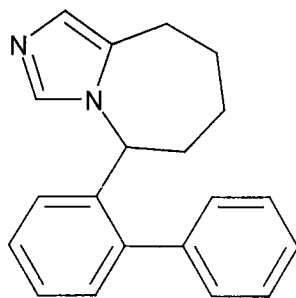
[1060] 类似地制得以下化合物 :

[1061] 1) 5-联苯-2-基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草

[1062] MS (ESI) m/z 289 (M+H) ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35-1.56 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.87 (dd, J =

15. 3, 6. 2Hz, 1H), 5. 05–5. 15 (m, 1H), 6. 80 (br s, 1H), 6. 97 (br s, 1H), 7. 03–7. 10 (m, 2H), 7. 31–7. 36 (m, 4H), 7. 40–7. 48 (m, 3H).

[1063]

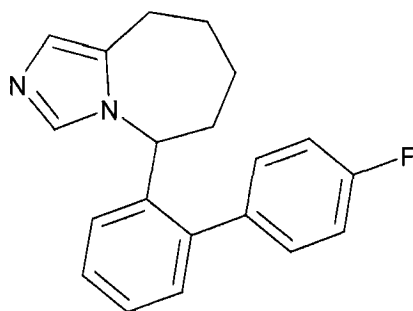


[1064] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AS 柱、以 20% IPA : 己烷为流动相拆分了以上化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 7.5$ 分钟) 和对映异构体 B ($t_r = 10.8$ 分钟)。

[1065] 2) 5-(4'-氟联苯-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草

[1066] MS (ESI) m/z 307 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34–1.56 (m, 2H), 1.81–1.99 (m, 2H), 2.02–2.09 (m, 2H), 2.28–2.41 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 15.2, 6.6$ Hz, 1H), 4.98–5.05 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.28–7.34 (m, 1H), 7.39–7.52 (m, 3H).

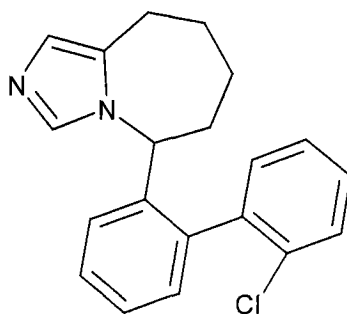
[1067]



[1068] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak AS 柱、以 15% IPA : 己烷为流动相拆分了以上化合物的 (R) 和 (S) 对映异构体, 得到对映异构体 A ($t_r = 9.3$ 分钟) 和对映异构体 B ($t_r = 11.6$ 分钟)。

[1069] 3) 5-(2'-氯联苯-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草. MS (ESI) m/z 323, 325 (M+H).

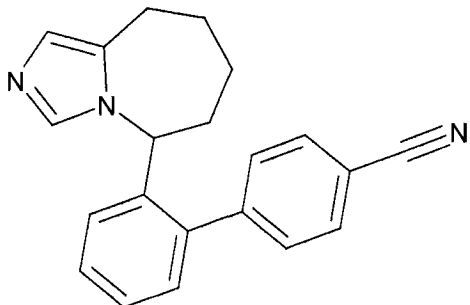
[1070]



[1071] 4) 2'-(6,7,8,9)-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)联苯基-4-甲腈

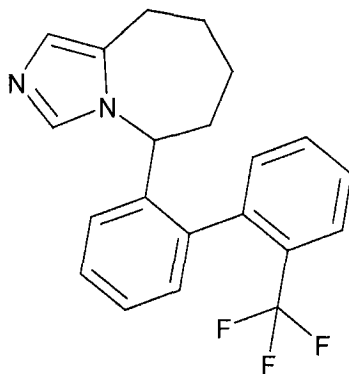
MS (ESI) m/z 314 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33-1.58 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.96-2.16 (m, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 15.3, 6.7Hz, 1H), 4.90-4.97 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.3Hz, 2H).

[1072]



[1073] 5-(2'-(三氟甲基联苯-2-基))-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草
MS (ESI) m/z 357 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27-1.39 (m, 1H), 1.41-1.55 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.97-2.13 (m, 3H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 15.4, 6.1Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.9Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.87 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.56 (d, J = 3.8Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.1Hz, 1H).

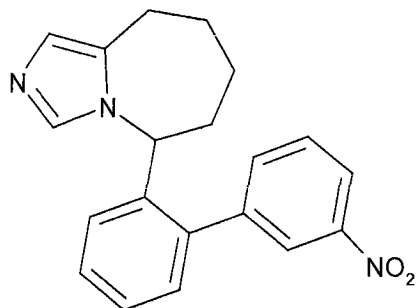
[1074]



[1075] 6) 5-(3'-(硝基联苯-2-基))-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草

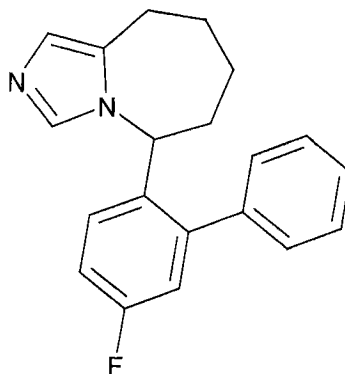
[1076] MS (ESI) m/z 334 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34-1.58 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.95-2.17 (m, 3H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 15.3, 6.7Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 9.1, 1.5Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 4H), 8.07 (t, J = 1.9Hz, 1H), 8.18-8.25 (m, 1H).

[1077]



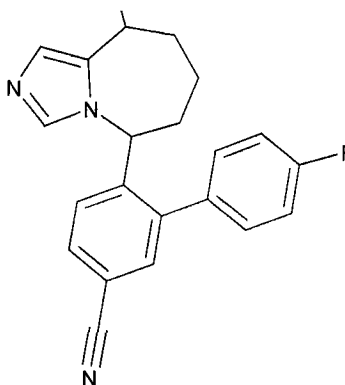
[1078] 7) 5-(5-氟联苯-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草 MS(ESI)m/z 307 (M+H).

[1079]



[1080] 8) 4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)联苯基-3-甲腈 MS(ESI)m/z 346 (M+H).

[1081]

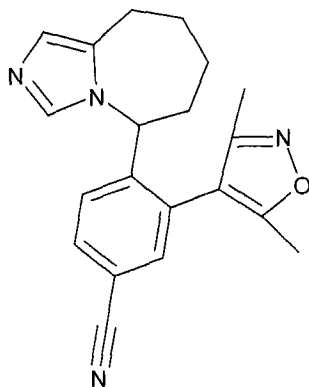


[1082] 通过手性 HPLC, 使用 ChiralPak IA 柱、以 15% IPA : 己烷为流动相拆分了以上化合物的 (R) (R)、(R) (S)、(S) (R) 和 (S) (S) 异构体, 得到异构体 A ($t_r = 18.1$ 分钟)、异构体 B ($t_r = 21.8$ 分钟)、异构体 C ($t_r = 24.8$ 分钟) 和异构体 D ($t_r = 27.5$ 分钟)。对于异构体 D:

[1083] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31-1.35 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.2, 1.6\text{Hz}$, 1H).

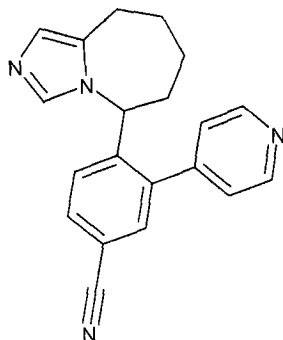
[1084] 9) 3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈 MS(ESI)m/z 333 (M+H)

[1085]



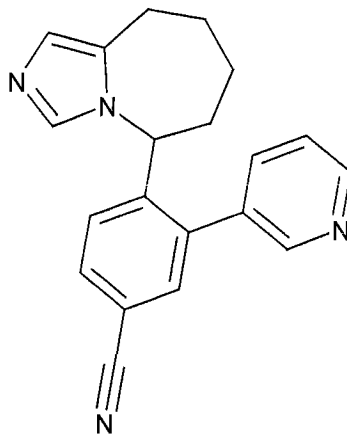
[1086] 10) 3-吡啶-4-基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基) 苄腈
MS(ESI) m/z 315(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37-1.63(m, 2H), 1.77-1.95(m, 2H), 1.96-2.10(m, 2H), 2.35-2.52(m, 1H), 2.86(dd, J = 15.5, 7.2Hz, 1H), 5.04-5.13(m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.98-7.07(m, 2H), 7.58(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.64(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.82(dd, J = 8.3, 1.8Hz, 1H), 8.67(d, J = 6.1Hz, 2H).

[1087]



[1088] 11) 3-吡啶-3-基-4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基) 苄腈
MS(ESI) m/z 315(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) (HCl salt) δ ppm 1.41-1.63(m, 2H), 1.70-1.93(m, 2H), 1.95-2.13(m, 2H), 2.29-2.54(m, 1H), 2.84(dd, J = 15.4, 7.3Hz, 1H), 5.11(t, J = 5.1Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.90(s, 1H), 7.28-7.39(m, 2H), 7.55(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.64(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.80(dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H), 8.39-8.53(m, 1H), 8.68(t, J = 3.3Hz, 1H).

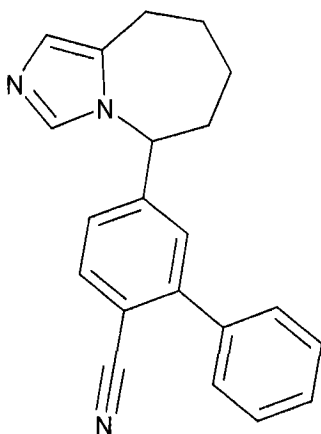
[1089]



[1090] 12) 5-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基) 联苯基-2-甲腈

MS(ESI)m/z 314(M+H).

[1091]

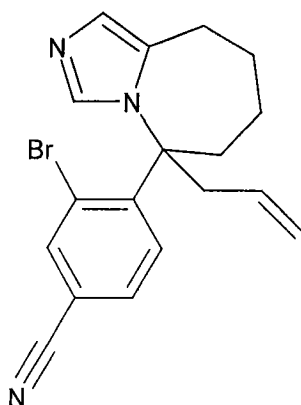


[1092] 实施例 26

[1093] 4-(5-烯丙基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)-3-溴苄腈

[1094]

-- --



[1095] 向 4-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)-3-溴苄腈 (0.330g, 1.04mmol) 中加入无水四氢呋喃 (60mL)。将氮气通入该溶液中 15 分钟。于室温加入在 THF 中的 LDA (2.2mL, 1.0M, 2.2mmol)。于室温将该反应物搅拌 15min。然后加入烯丙基溴 (12.78g, 90.6mmol)。将反应物另外搅拌 5min。然后通过加入甲醇 (2mL)、然后加入氯化铵水溶液将反应物淬灭。将产物萃取到乙酸乙酯中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。真空除去有机层,得到粗产物。进行色谱法 (硅胶, 甲醇:二氯甲烷, 梯度 0% 甲醇至 5% 甲醇, 历经 30 分钟), 得到纯产物。

[1096] MS(ESI)m/z 356, 358(M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35-1.52(m, 2H), 1.67-1.77(m, 1H), 1.84-2.00(m, 3H), 2.82(dd, $J = 15.3, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.41(m, 3H), 5.14-5.30(m, 2H), 5.67-5.82(m, 1H), 6.26(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.86(s, 1H), 7.45(dd, $J = 8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.79(s, 1H), 7.94(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H).

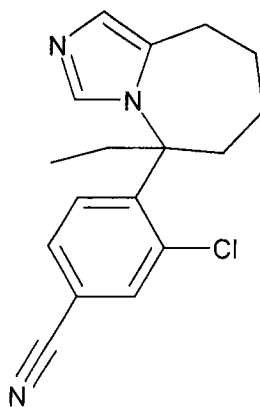
[1097] 类似地制得以下化合物:

[1098] 1) 3-氯-(5-乙基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)苄腈

[1099] MS(ESI)m/z 300, 302(M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.07(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.52(m, 2H), 1.60-1.79(m, 1H), 1.86-2.07(m, 3H), 2.19-2.44(m, 1H),

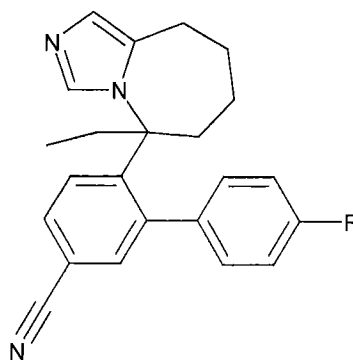
2.50-2.62 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 15.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 14.8, 5.7$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[1100]



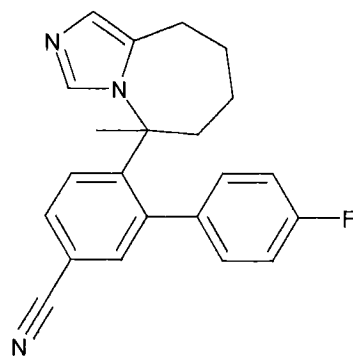
[1101] 2-(5-乙基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)-4'-氟联苯基-3-甲腈 MS(ESI) m/z 360 (M+H).

[1102]



[1103] 3-(5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)-4'-氟联苯基-3-甲腈 MS(ESI) m/z 346 (M+H).

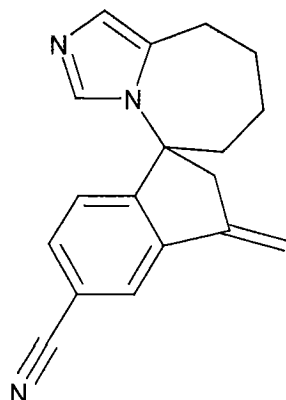
[1104]



[1105] 实施例 27

[1106] 3'-亚甲基-2',3',6,7,8,9-六氢螺[咪唑并[1,5-a]氮杂草-5,1'-茛]-5'-甲腈

[1107]



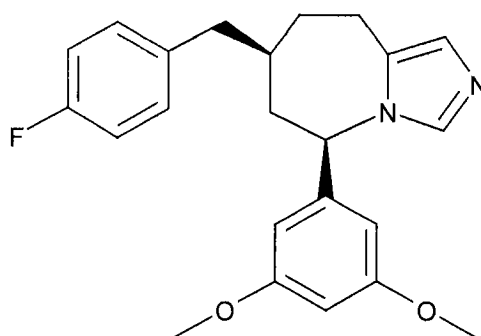
[1108] 向 4-(5-烯丙基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草-5-基)-3-溴苄腈 (0.275g, 0.76mmol) 中加入 DME (3.0mL)。向该溶液中加入 2M 碳酸钠水溶液 (1.5mL, 3.0mmol), 然后加入 4-氟苯基硼酸 (0.269g, 1.92mmol)。将该混合物转移到微波安全瓶中。加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.04g, 0.034mmol), 将容器密封。将该混合物简单搅拌 (30 秒), 于 130℃ 置于微波中 25 分钟。使瓶冷却, 开封。将混合物用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将分离的有机层真空浓缩。将所得物质进行两次连续的色谱法 (1: 硅胶, 1: 50 至 1: 25 甲醇: 二氯甲烷。2: 反相 HPLC, 梯度 10-95% 乙腈: 水, pH2, 历经 8 分钟), 得到产物。

[1109] MS (ESI) m/z 276 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.47-1.61 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.01-2.16 (m, 3H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.99 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 3.10 (dd, $J = 15.5, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 5.62-5.67 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

[1110] 实施例 28

[1111] 7-苄基-5-(3,5-二甲氧基-苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草

[1112]



[1113] A. 3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙醛

[1114] 在氮气下于 -78℃ 向 DMSO (3.57g, 45.6mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入草酰氯 (2.0M, 在 DCM 中, 17.1mL, 34.2mmol)。于 -78℃ 20min 后, 将在二氯甲烷 (30mL) 中的步骤 2 中制备的醇 (8.41g, 22.82mmol) 逐滴通过插管加入, 于 -78℃ 30min 后, 逐滴加入三乙胺 (9.24g, 91.3mmol), 使该混合物温热至室温。将该混合物用乙醚 (800mL) 稀释, 用饱和氯化铵水溶液 (2×200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤。将合并的有机相通过硫酸镁干燥, 过滤。真空浓缩后, 得到橙色胶状的产物。

[1115] B. 4-丁-3-烯基-1-三苯甲基-1H-咪唑

[1116] 将叔-BuOK (5.78g, 51.53mmol) 溶于 THF (80mL) 中, 在氮气下于 0℃ 加入甲基三苯基磷𬨷溴化物 (20.00g, 56.00mmol) 在 THF (120mL) 中的混悬液。于 0℃ 30min 后, 将在 THF (40mL) 中的步骤 3 中得到的醛 (8.5g) 逐滴通过插管加入。移去冷却浴, 1h 后, 将混合物用乙酸乙酯 (800mL) 稀释, 用饱和氯化铵水溶液 (400mL) 和盐水 (400mL) 洗涤。将合并的有机相通过硫酸镁干燥, 过滤。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用己烷-乙酸乙酯 1:1 洗脱) 进行纯化, 得到淡黄色固态的烯烃 (6.72g)。

[1117] C. (E)-1-(3,5-二甲氧基苯基)-5-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基) 戊-2-烯-1-酮

[1118] 在氮气下将甲苯 (100mL) 加入到 $(\text{PPh}_3)_2\text{Pd}(\text{BnCl})$ (0.151g, 0.199mmol) 和 3,5-二甲氧基苯甲酰基氯 (4.00g, 19.94mmol) 中, 然后加入三丁基乙烯基锡 (6.11g, 21.93mmol)。将该黄色溶液加热至 80℃, 得到更淡黄色的溶液。1.5h 后, 将该混合物部分浓缩, 倒在硅胶中的 10% 重量 KF 的柱上。用己烷洗脱, 然后用己烷-乙酸乙酯 10 至 15% 洗脱, 得到淡黄色油状的 1-(3,5-二甲氧基苯基) 丙烯酮 (3.57g)。

[1119] 将一份 (1.32g, 6.86mmol) 加入到以上制备的烯烃 (1.00g, 2.74mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液中。加入对甲苯磺酸 (0.574g, 3.018mmol), 通过通入氮气 25min 将溶液脱气, 然后将其回流 30min。冷却后, 加入第二代格鲁布斯 (Grubbs) 催化剂 (0.116g, 0.137mmol), 将紫色溶液加热回流。45min 后, 将该混合物冷却, 用乙醚稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。通过 MgSO_4 干燥后, 过滤, 加入硅胶 (2g), 将该混合物真空浓缩。将残余物吸收在垂熔漏斗中的硅胶垫上, 然后用乙酸乙酯-己烷 1:1 至 4:1 洗脱。将滤液真空浓缩, 得到残余物, 将其通过快速硅胶色谱法 (己烷-乙酸乙酯, 1:1 至 3:7) 进行纯化。得到褐色胶状的产物。

[1120] D. 3-苄基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-5-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基) 戊烷-1-酮

[1121] 将锌箔 (0.556g, 8.512mmol) 切成小片, 在氮气下、在干燥瓶中将其用 THF (0.5mL) 覆盖。加入二溴乙烷 (0.132g, 0.704mmol), 用加热枪将该瓶轻微加热两分钟, 随后加入 TMSCl (0.039g, 0.355mmol)。于室温将该混合物搅拌 10min, 历经 10min 逐滴加入在 THF (2mL) 中的苄基溴 (通过氧化铝塞, 1.20g, 7.04mmol)。将无色混合物另外搅拌 2h, 于 -78℃ 将一份 (1.87M, 根据 85% 产率和 3.2mL 测定体积假定, 2.00mL, 3.74mmol) 加入到 CuCN (0.231g, 2.580mmol) 和 LiCl (于 150℃ 在真空下干燥 2h, 0.234g, 5.512mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中。将该混合物温热至 -20℃, 于该温度搅拌 5min, 再次冷却至 -78℃。加入 TMSCl (0.68g, 5.28mmol), 然后历经 10min 加入在 THF (10mL) 中的以上制备的酮 (0.620g, 1.173mmol), 得到黄色浆液。3h 后, 将该混合物置于 -25℃ 浴 (冷冻浴) 中, 于该温度搅拌 30h, 随后将其用乙醚稀释, 用 10% v/v 氨水-饱和氯化铵水溶液淬灭, 剧烈搅拌 15min。将有机层用盐水洗涤。通过 MgSO_4 干燥后, 过滤, 真空浓缩, 将残余物 (0.63g) 加入到乙醚 (100mL) 中, 用 1M HCl 水溶液搅拌 5min。分离有机相, 将其用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 通过 MgSO_4 干燥。通过 MgSO_4 干燥和过滤后, 将混合物真空浓缩, 得到粗产物。

[1122] E. 3-苄基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-5-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基) 戊烷-1-醇

[1123] 将以上制备的粗酮 (0.53g, 0.854mmol) 溶于二氯甲烷 (4mL) 和甲醇 (8mL) 中, 加入硼氢化钠 (0.129g, 3.415mmol)。30min 后, 加入水 (25mL), 真空蒸发挥发物。将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相通过 MgSO_4 干燥, 通过棉塞过滤, 真空浓缩。通过硅胶快速色谱

法（用己烷-乙酸乙酯 1 : 1 至 3 : 7 洗脱）进行纯化，得到白色泡沫状的醇和 1 : 1 非对映异构体混合物。

[1124] F. 7- 苄基 -5-(3,5-二甲氧基-苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂草

[1125] 将以上制备的醇 (0.150g, 0.241mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中，加入亚硫酸氯 (0.100g, 0.843mmol)。30min 后，加入 10 滴饱和碳酸氢钠水溶液。将该混合物通过 MgSO_4 干燥，过滤，真空浓缩。将混合物重新溶于无水乙腈中，加热回流。48h 后，加入甲醇 (5mL)，2h 后，将混合物真空蒸发至干，将其加入到 1M HCl 水溶液和乙酸乙酯中。将水相用乙醚洗涤。用 2M 氢氧化钠水溶液将 pH 调至约 10，将其用二氯甲烷萃取。将合并的二氯甲烷级分通过 MgSO_4 干燥，过滤，真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法（用二氯甲烷-甲醇 19 : 1 至 9 : 1 洗脱）进行纯化，得到顺式非对映异构体。

[1126] MS(ESI)m/z 363(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl_3) (HCl 盐) δ ppm 1.17-1.27(m, 1H), 1.84(dt, J = 14.1, 10.9Hz, 1H), 1.98-2.10(m, 2H), 2.25(d, J = 14.1Hz, 1H), 2.53-2.65(m, 3H), 3.01(ddd, J = 15.4, 6.3, 1.8Hz, 1H), 3.79(s, 6H), 4.89(d, J = 10.4Hz, 1H), 6.44-6.52(m, 3H), 6.76(br s, 2H), 7.11-7.22(m, 3H), 7.25-7.30(n, 2H)

[1127] 其它实施方案

[1128] 其它实施方案对于本领域技术人员将是显而易见的。应当理解，提供前面的详细描述仅是为了清楚，并且这些详细描述只是示例性的。本发明的宗旨和范围不受以上实施例所限制，而被以下权利要求所囊括。