



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107485612 B

(45) 授权公告日 2021.03.30

(21) 申请号 201710680673.X

(22) 申请日 2014.01.31

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107485612 A

(43) 申请公布日 2017.12.19

(30) 优先权数据
61/759,123 2013.01.31 US

(62) 分案原申请数据
201480007024.8 2014.01.31

(73) 专利权人 尼奥迈德研究所
地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 C.波恩 L-D.坎廷 H-J.胡 X.罗
M.J.托马斯泽夫斯基

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 曹立莉

(51) Int.Cl.
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102741245 A, 2012.10.17

审查员 高昶

权利要求书2页 说明书86页 附图1页

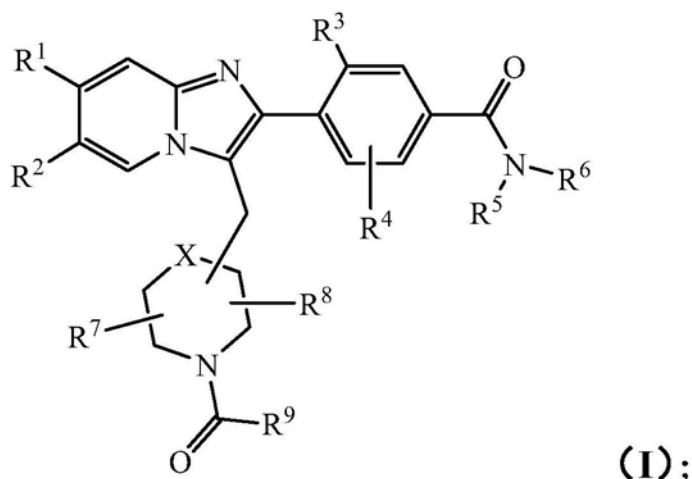
(54) 发明名称

咪唑并吡啶化合物及其用途

(57) 摘要

本发明大体上涉及取代的咪唑并吡啶化合物,特别是取代的4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酰胺化合物和其盐。本发明还涉及包含这种化合物的药物组合物和试剂盒、这种化合物的用途(包括例如治疗方法和药物制备)、用于制备这种化合物的方法、以及在这些方法中所使用的中间体。

1. 一种式I化合物或其盐在制备用于治疗动物的咳嗽的药物中的用途,其中所述式I化合物为:



R¹选自由氰基、卤素、甲基以及乙基组成的组;

R²选自由氢和卤素组成的组;

R³选自由卤素、甲基以及乙基组成的组;

R⁴选自由氢和卤素组成的组;

R⁵和R⁶独立地选自由以下各项组成的组:氢和C₁-C₆烷基;

R⁷和R⁸独立地选自由氢和C₁-C₄烷基组成的组;

R⁹选自由以下各项组成的组:C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基;以及

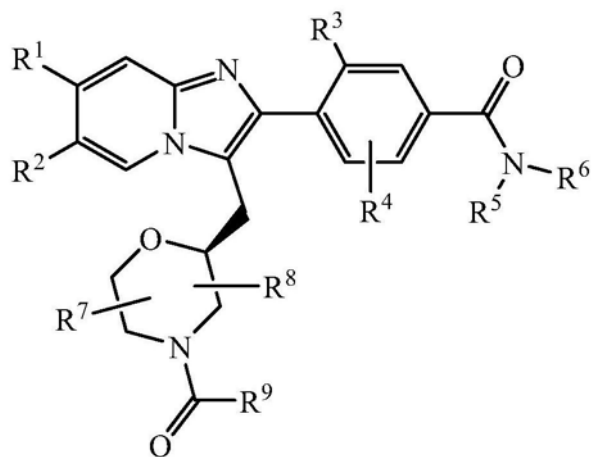
X选自化学键、CH₂以及O。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中R¹是甲基且R²是氢。

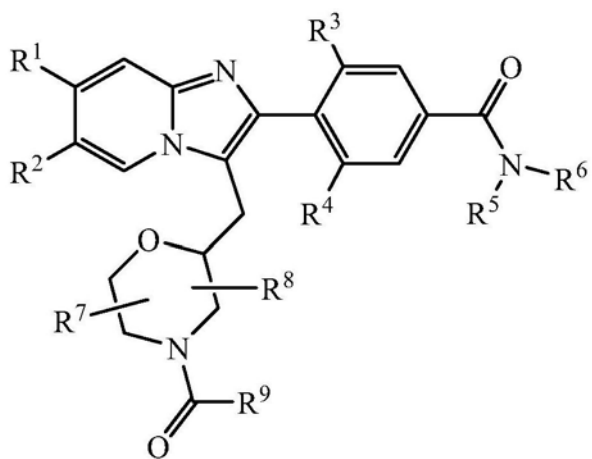
3. 根据权利要求2所述的用途,其中R³和R⁴是氟。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中X是O。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述化合物在结构上对应于



6. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物在结构上对应于



7. 根据权利要求5所述的用途, 其中R⁵是氢且R⁶是C₁-C₆烷基。
8. 根据权利要求7所述的用途, 其中R⁶是甲基。
9. 根据权利要求8所述的用途, 其中R⁷和R⁸是氢。
10. 根据权利要求9所述的用途, 其中R⁹是C₁-C₆烷氧基。
11. 根据权利要求10所述的用途, 其中R⁹是甲氧基。
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的用途, 其中所述动物是哺乳动物。
13. 根据权利要求12所述的用途, 其中所述哺乳动物是人类。

咪唑并吡啶化合物及其用途

[0001] 本申请是基于申请日为2014年1月31日,申请号为201480007024.8 (PCT/CA2014/050062),发明名称为:“咪唑并吡啶化合物及其用途”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明大体上涉及取代的咪唑并吡啶化合物,特别是取代的4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酰胺化合物和其盐。本发明还涉及包含这种化合物的药物组合物和试剂盒、这种化合物的用途(包括例如治疗方法和药物制备)、用于制备这种化合物的方法、以及在这些方法中所使用的中间体。

背景技术

[0003] P2X嘌呤受体是由细胞外腺苷三磷酸(ATP)激活的离子通道的家族。嘌呤受体已经牵涉到多种生物功能,特别是与疼痛敏感性相关的那些生物功能。P2X3受体亚基是这个家族的成员。它最初是从大鼠背根神经节克隆而来。Chen等,Nature,第377卷,第428-431页(1995)。大鼠P2X3和人类P2X3这两者的核苷酸序列和氨基酸序列现在是已知的。Lewis等,Nature,第377卷,第432-435页(1995);以及Garcia-Guzman等,Brain Res.Mol.Brain Res.,第47卷,第59-66页(1997)。

[0004] P2X3据报道涉及控制膀胱容量反射的传入通路。因此,抑制P2X3可以具有治疗储尿和排尿的病症,如膀胱过度活动症的治疗潜能。Cockayne等,Nature,第407卷,第1011-1015页(2000)。

[0005] P2X3还选择性地在伤害感受性、小直径感觉神经元(即由疼痛或损伤刺激的神经元)上表达,这符合在疼痛敏感性中的作用。并且已经报道阻断P2X3受体在慢性炎症性和神经性疼痛的动物模型中具有镇痛作用。Jarvis等,PNAS,99,17179-17184(2002)。因此,认为用于降低P2X3水平或活性的方法将可用于调节患有疼痛的受试者的痛觉。

[0006] 还已经论述了各种其它病症是可使用具有P2X3活性的化合物来治疗的。参见例如W02008/136756。

[0007] P2X3还能够与P2X2形成P2X2/3异二聚体,所述P2X2是P2X嘌呤能配体-门控离子通道家族的另一个成员。P2X2/3在感觉神经元的末梢(中枢和外周)上高表达。Chen等,Nature,第377卷,第428-431页(1995)。最新的研究结果还表明P2X2/3主要在膀胱感觉神经元中表达(超过P2X3),并且有可能在膀胱充盈和伤害性感受的感觉中起作用。Zhong等,Neuroscience,第120卷,第667-675页(2003)。

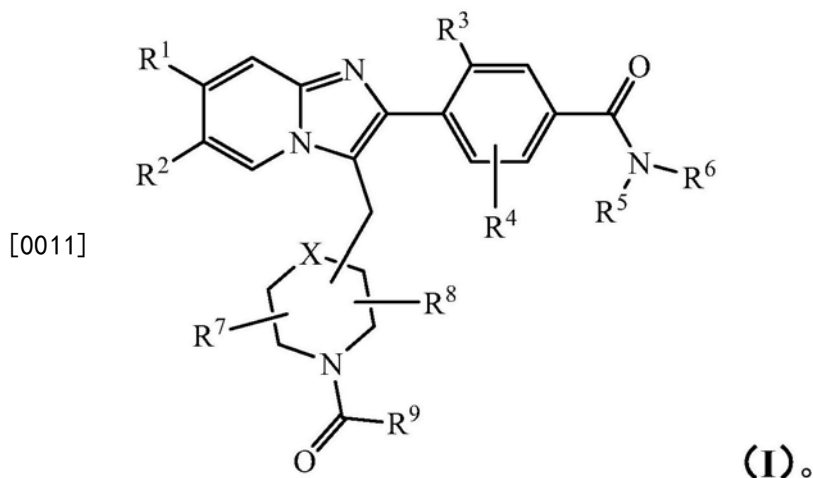
[0008] 鉴于上述,需要对于治疗与P2X3和/或P2X2/3相关的各种病症可能有用并且安全的新的P2X3和/或P2X2/3受体配体,特别是拮抗剂。

发明内容

[0009] 本发明尤其包括咪唑并吡啶化合物;使用所述咪唑并吡啶化合物(例如使用所述咪唑并吡啶治疗各种病症和作为药理学工具)的治疗方法;所述咪唑并吡啶化合物用于制

备药物的用途;包含所述咪唑并吡啶化合物的组合物(例如药物组合物);用于制造所述咪唑并吡啶化合物的方法;以及这些制造方法中所使用的中间体。

[0010] 简单地说,本发明部分地涉及式I的化合物或其盐。式I对应于:



[0012] 在此:

[0013] R^1 选自由氰基、卤素、甲基以及乙基组成的组。

[0014] R^2 选自由氢、卤素、甲基、以及乙基组成的组。

[0015] R^3 选自由卤素、甲基、以及乙基组成的组。

[0016] R^4 选自由氢、卤素、甲基、乙基、以及甲氧基组成的组。

[0017] R^5 和 R^6 独立地选自由氢、 C_1 - C_6 烷基、以及羟基- C_1 - C_6 烷基组成的组。或者, R^5 和 R^6 连同它们这两者所连接的氮一起形成5元或6元杂环烷基。所述杂环烷基任选地被独立地选自由以下各项组成的组的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、以及 C_1 - C_4 烷基。

[0018] R^7 和 R^8 独立地选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的组。

[0019] R^9 选自由以下各项组成的组: C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基- C_3 - C_6 环烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、以及 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基。

[0020] X选自化学键、 CH_2 、以及O。

[0021] 本发明还部分地涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含式I化合物或其药学上可接受的盐。一般来说,所述组合物还包含至少一种药学上可接受的惰性成分。这些惰性成分有时在本专利中被共同鉴定为“载体、稀释剂或赋形剂”。所述组合物还可以包含一种或多种另外的活性成分。举例来说,这种组合物可以包含一种或多种另外的式I化合物和/或其盐。作为另外一种选择或除此之外,所述组合物还可以例如包含除式I化合物或其盐以外的一种或多种活性成分。

[0022] 本发明还部分地涉及用作药物的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0023] 本发明还部分地涉及一种试剂盒,所述试剂盒包含式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0024] 本发明还部分地涉及式I化合物或其药学上可接受的盐用于制造药物组合物(或“药物”)的用途。一般来说,所述组合物还包含至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。这种组合物还可以包含一种或多种另外的活性成分。举例来说,这种组合物可以包含一种或多种另外的式I化合物和/或其药学上可接受的盐。作为另外一种选择或除此之外,所述组合物还可以例如包含除式I化合物或其盐以外的一种或多种活性成分。

[0025] 在一些实施方案中,所述药物可用于治疗动物(例如人类)的与P2X3活性(特别是过度活性)相关的病况。

[0026] 在一些实施方案中,所述药物可用于治疗动物(例如人类)的与P2X2/3活性(特别是过度活性)相关的病况。

[0027] 在一些实施方案中,所述药物可用于治疗动物(例如人类)的疼痛。

[0028] 在一些实施方案中,所述药物可用于治疗动物(例如人类)的泌尿道病症。

[0029] 本发明还部分地涉及用于治疗需要这种治疗的动物(例如人类)的病症的方法。这些方法包括向所述动物施用式I化合物或其药学上可接受的盐。这些方法涵盖单独施用式I化合物或其药学上可接受的盐。它们还涵盖同样施用其它成分。举例来说,式I化合物或其药学上可接受的盐通常将作为还包含一种或多种载体、稀释剂、或赋形剂的药物组合物的一部分来施用。式I化合物或其药学上可接受的盐也可以与一种或多种另外的活性成分一起施用。举例来说,可以施用一种或多种另外的式I化合物和/或其药学上可接受的盐。作为另外一种选择或除此之外,可以施用除式I化合物或其药学上可接受的盐以外的一种或多种活性成分。

[0030] 在一些实施方案中,所述病症包括与P2X3活性(特别是过度活性)相关的病症。

[0031] 在一些实施方案中,所述病症包括与P2X2/3活性(特别是过度活性)相关的病症。

[0032] 在一些实施方案中,所述病症包括疼痛。

[0033] 在一些实施方案中,所述病症包括泌尿道病症。

[0034] 一般来说,当将式I化合物或其盐作为唯一的活性成分施用以治疗所靶向的病症时,式I化合物或其药学上可接受的盐的施用量对治疗动物的所靶向的病症具有治疗有效性。相比之下,当将式I化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其它活性成分组合施用时,式I化合物或其盐的量以及一种或多种其它活性成分的量共同对治疗哺乳动物的所靶向的病症具有治疗有效性。

[0035] 通过阅读本说明书,本申请的申请人的发明的另外的益处对于本领域技术人员来说将是显而易见的。

附图说明

[0036] 图1:在口服给药后30分钟在大鼠FCA 96小时炎症性疼痛模型中实施例15的功效:热痛觉过敏(HH)。Log游离C_p=血浆中游离药物的摩尔浓度的对数。

[0037] 图2:在口服给药后30分钟在大鼠FCA 96小时炎症性疼痛模型中实施例15的功效:机械痛觉过敏(MH)。Log游离C_p=血浆中游离药物的摩尔浓度的对数。

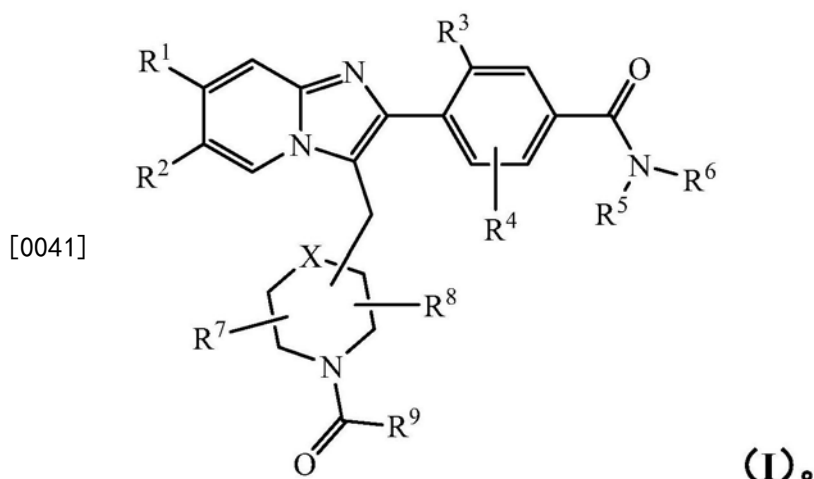
[0038] 在附图中,虚线曲线代表最佳拟合曲线的95%置信区间。虚线垂线示出了在FLIPR中所评估的化合物对大鼠P2X3的体外IC₅₀。虚线水平线示出了50%逆转。

具体实施方式

[0039] 说明性实施方案的这一说明仅意图使本领域技术人员获悉本申请的申请人的发明、它的原理、以及它的实际应用,以使本领域技术人员可以本发明的多种形式改变和应用本发明,这是因为它们可能最适合于具体用途的要求。这一说明和它的具体实施例虽然表明了本发明的实施方案,但仅旨在用于说明的目的。本发明因此不限于在本说明书中所述

的说明性实施方案,并且可以进行各种修改。

[0040] 如上文所指出,本发明部分地涉及式I化合物或其盐。式I对应于:



[0042] 在此:

[0043] R^1 选自氰基、卤素、甲基以及乙基组成的组。

[0044] 在一些实施方案中, R^1 是氯。

[0045] 在一些实施方案中, R^1 是碘。

[0046] 在一些实施方案中, R^1 是氟。

[0047] 在一些实施方案中, R^1 是溴。

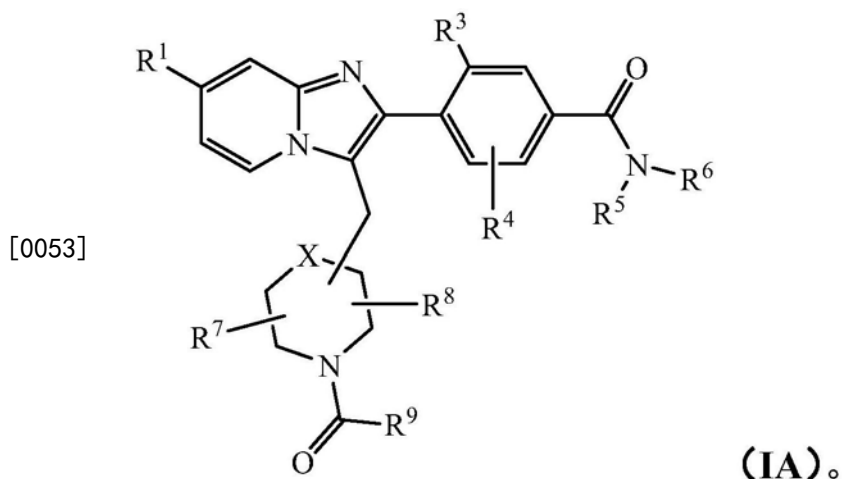
[0048] 在一些实施方案中, R^1 是甲基。

[0049] 在一些实施方案中, R^1 是乙基。

[0050] 在一些实施方案中, R^1 是氰基。

[0051] R^2 选自氢、卤素、甲基、以及乙基组成的组。

[0052] 在一些实施方案中, R^2 是氢。在这些实施方案中,所述化合物在结构上对应于式IA:



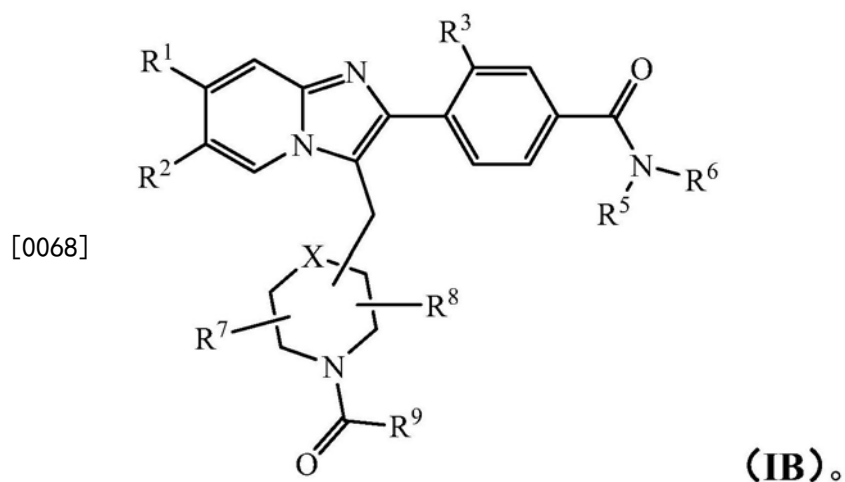
[0054] 在一些实施方案中, R^1 是氯,并且 R^2 是氢。

[0055] 在一些实施方案中, R^1 是碘,并且 R^2 是氢。

[0056] 在一些实施方案中, R^1 是氟,并且 R^2 是氢。

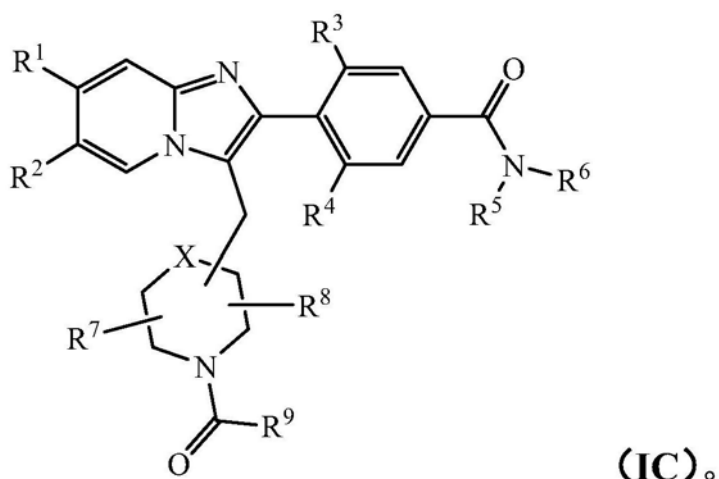
[0057] 在一些实施方案中, R^1 是甲基,并且 R^2 是氢。

- [0058] 在一些实施方案中, R^1 是氰基, 并且 R^2 是氢。
- [0059] R^3 选自由卤素、甲基、以及乙基组成的组。
- [0060] 在一些实施方案中, R^3 是氟。
- [0061] 在一些实施方案中, R^3 是氯。
- [0062] 在一些实施方案中, R^3 是碘。
- [0063] 在一些实施方案中, R^3 是溴。
- [0064] 在一些实施方案中, R^3 是甲基。
- [0065] 在一些实施方案中, R^3 是乙基。
- [0066] R^4 选自由氢、卤素、甲基、乙基、以及甲氧基组成的组。
- [0067] 在一些实施方案中, R^4 是氢。在这些实施方案中, 所述化合物在结构上对应于式 IB:



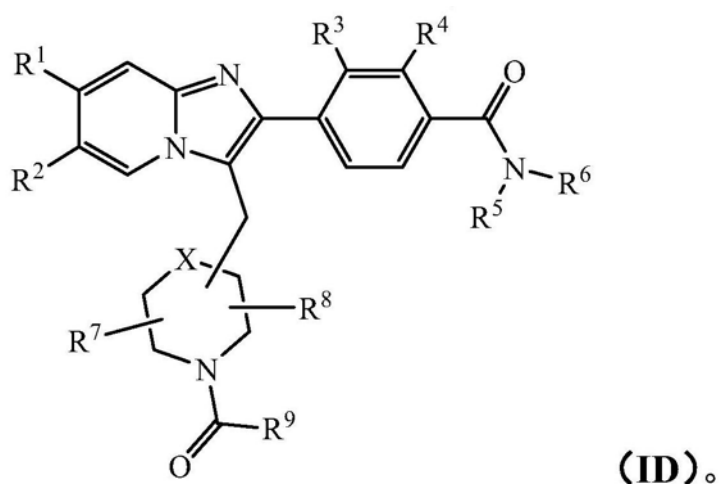
- [0069] 在一些实施方案中, R^4 是氟。
- [0070] 在一些实施方案中, R^4 是氯。
- [0071] 在一些实施方案中, R^4 是碘。
- [0072] 在一些实施方案中, R^4 是溴。
- [0073] 在一些实施方案中, R^4 是甲基。
- [0074] 在一些实施方案中, R^4 是乙基。
- [0075] 在一些实施方案中, R^4 是甲氧基。
- [0076] 在一些实施方案中, R^4 选自由卤素、甲基、以及乙基组成的组。在一些这样的实施方案中, 所述化合物在结构上对应于式 IC:

[0077]



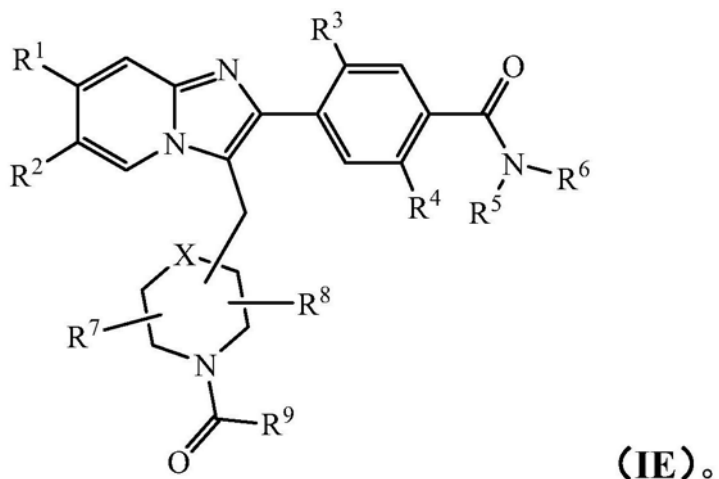
[0078] 在其它这样的实施方案中,所述化合物在结构上对应于式ID:

[0079]

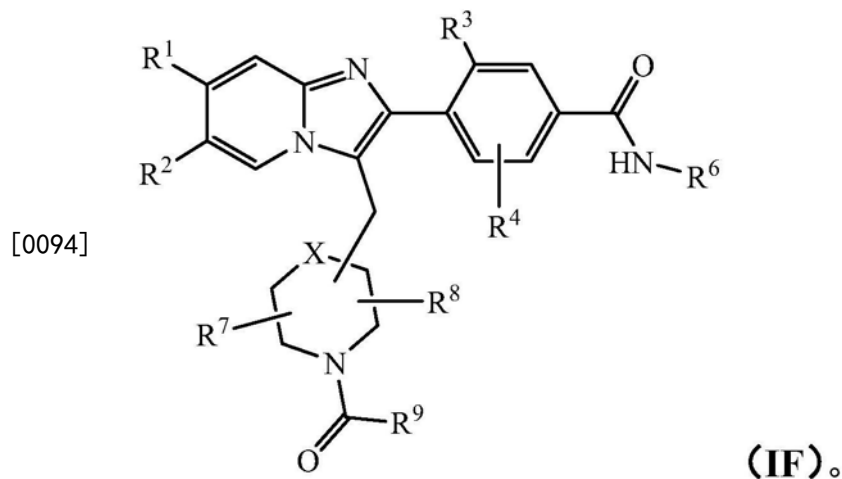


[0080] 并且,在另外的其它实施方案中,所述化合物在结构上对应于式IE:

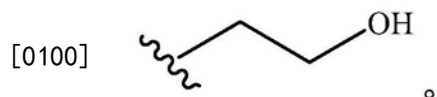
[0081]

[0082] 在一些实施方案中,R³是氟,并且R⁴是氢。[0083] 在一些实施方案中,R³是氯,并且R⁴是氢。[0084] 在一些实施方案中,R³是甲基,并且R⁴是氢。[0085] 在一些实施方案中,R³是氟,并且R⁴是氟。[0086] 在一些实施方案中,R³是甲基,并且R⁴是氟。[0087] 在一些实施方案中,R³是氯,并且R⁴是氯。

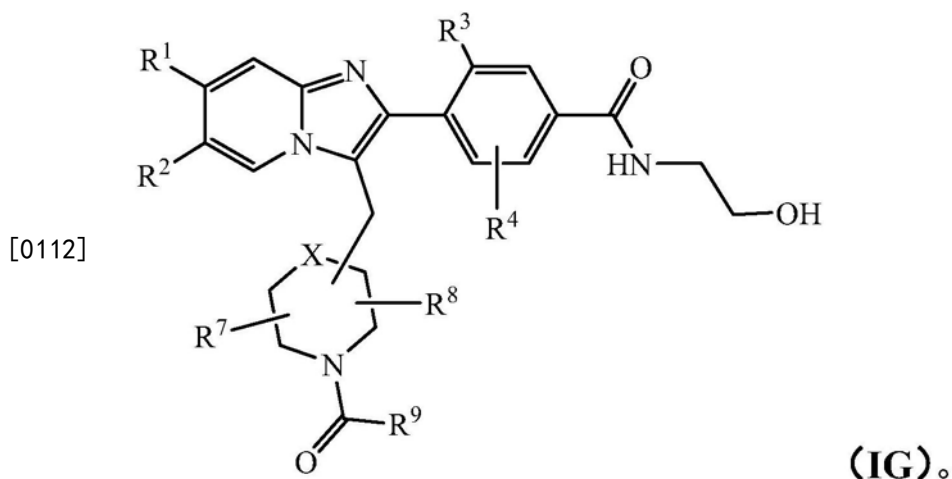
- [0088] 在一些实施方案中, R^3 是甲基, 并且 R^4 是氯。
- [0089] 在一些实施方案中, R^3 是氟, 并且 R^4 是甲基。
- [0090] 在一些实施方案中, R^3 是氯, 并且 R^4 是甲基。
- [0091] 在一些实施方案中, R^3 是甲基, 并且 R^4 是甲基。
- [0092] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地选自由以下各项组成的组: 氢、 C_1 - C_6 烷基、以及羟基- C_1 - C_6 烷基。
- [0093] 在一些实施方案中, R^5 是氢, 因此所述化合物在结构上对应于式 IF:



- [0095] 在一些实施方案中, R^5 是 C_1 - C_6 烷基。
- [0096] 在一些实施方案中, R^5 是甲基。
- [0097] 在一些实施方案中, R^5 是乙基。
- [0098] 在一些实施方案中, R^5 是羟基- C_1 - C_6 烷基。
- [0099] 在一些实施方案中, R^5 是 2-羟乙基。这种取代基在结构上对应于:



- [0101] 在一些实施方案中, R^6 是氢。
- [0102] 在一些实施方案中, R^6 是 C_1 - C_6 烷基。
- [0103] 在一些实施方案中, R^6 是甲基。
- [0104] 在一些实施方案中, R^6 是乙基。
- [0105] 在一些实施方案中, R^6 是羟基- C_1 - C_6 烷基。
- [0106] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 中的每一个均是氢。
- [0107] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 中的每一个均是甲基。
- [0108] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 中的每一个均是乙基。
- [0109] 在一些实施方案中, R^5 是氢, 并且 R^6 是甲基。
- [0110] 在一些实施方案中, R^5 是氢, 并且 R^6 是乙基。
- [0111] 在一些实施方案中, R^5 是氢, 并且 R^6 是 2-羟乙基。在这些实施方案中, 所述化合物在结构上对应于式 IG:



[0113] 在一些实施方案中, R^5 是甲基, 并且 R^6 是乙基。

[0114] 在其它实施方案中, R^5 和 R^6 连同它们这两者所连接的氮一起形成 5 元或 6 元杂环烷基。所述杂环烷基任选地被独立地选自由以下各项组成的组的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、以及 C_1 - C_4 烷基。这一杂环烷基包含具有 5 个或 6 个环原子的饱和单环结构, 这些环原子包括至少 3 个碳原子; R^5 和 R^6 这两者所连接的氮; 以及任选的一个另外的选自由氮、硫以及氧组成的组的杂原子。在一些实施方案中, 所述杂环烷基选自由吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、以及硫代吗啉基组成的组。

[0115] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 连同它们这两者所连接的氮一起形成未取代的 5 元或 6 元杂环烷基。

[0116] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 连同它们这两者所连接的氮一起形成未取代的吡咯烷基。

[0117] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 连同它们这两者所连接的氮一起形成未取代的哌啶基。

[0118] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 连同它们这两者所连接的氮一起形成未取代的吗啉基。

[0119] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 连同它们这两者所连接的氮一起形成被羟基取代的 5 元或 6 元杂环烷基。

[0120] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 连同它们这两者所连接的氮一起形成羟基吡咯烷基。

[0121] R^7 和 R^8 独立地选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的组。

[0122] 在一些实施方案中, R^7 是氢。

[0123] 在一些实施方案中, R^7 是 C_1 - C_4 烷基。

[0124] 在一些实施方案中, R^7 是甲基。

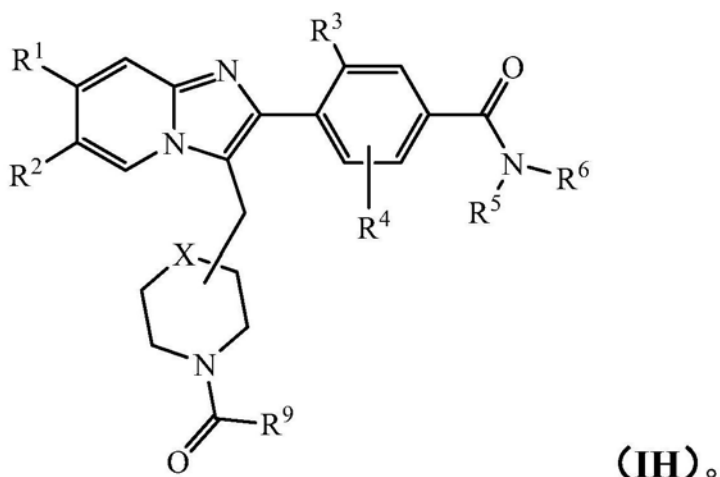
[0125] 在一些实施方案中, R^8 是氢。

[0126] 在一些实施方案中, R^8 是 C_1 - C_4 烷基。

[0127] 在一些实施方案中, R^8 是甲基。

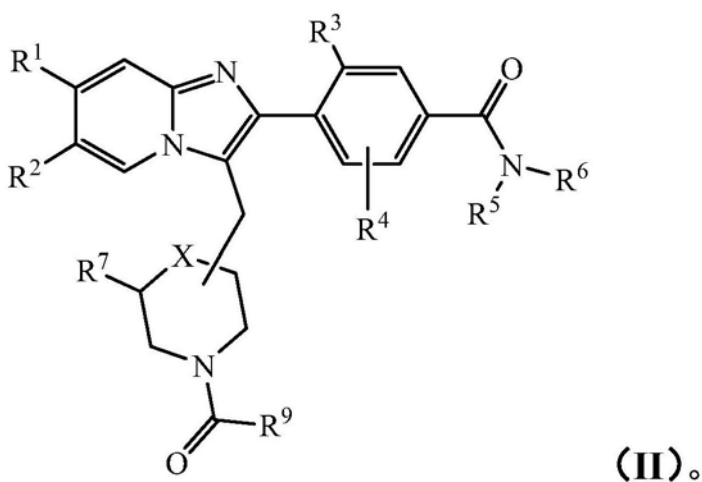
[0128] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 中的每一个均是氢。在这些实施方案中, 所述化合物在结构上对应于式 IH:

[0129]



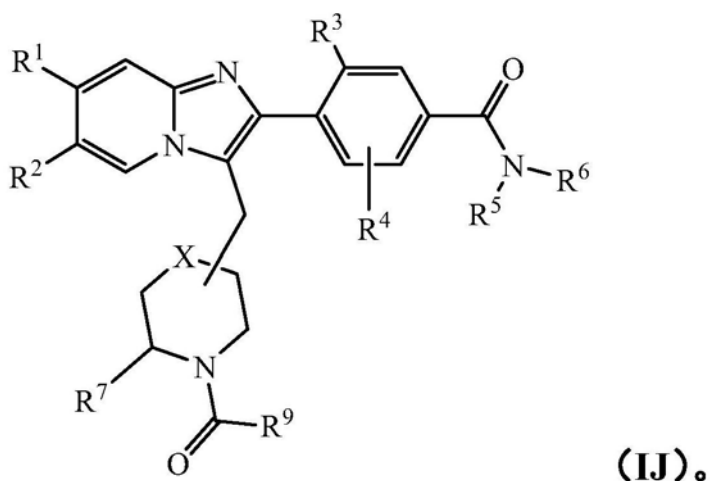
[0130] 在一些实施方案中, R^7 是 C_1 - C_4 烷基, 并且 R^8 是氢。在一些这样的实施方案中, 所述化合物在结构上对应于式 II:

[0131]



[0132] 在其它这样的实施方案中, 所述化合物在结构上对应于式 IJ:

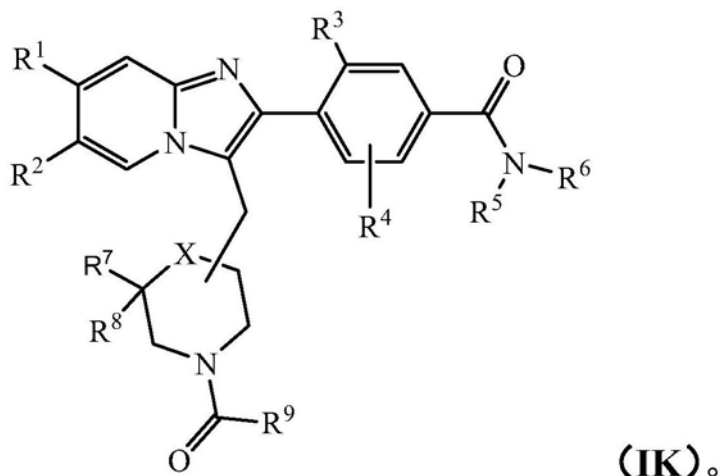
[0133]



[0134] 在一些实施方案中, R^7 是甲基, 并且 R^8 是氢。

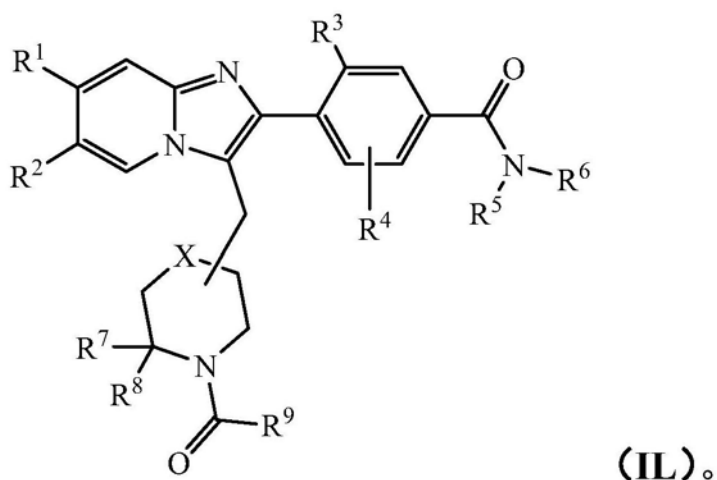
[0135] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 中的每一个均是 C_1 - C_4 烷基。在一些这样的实施方案中, R^7 和 R^8 与同一个碳键合。举例来说, 在一些实施方案中, 所述化合物在结构上对应于式 IK:

[0136]



[0137] 在其它实施方案中,所述化合物在结构上对应于式IL:

[0138]



[0139] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 中的每一个均是甲基。

[0140] R^9 选自由以下各项组成的组: C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基- C_3 - C_6 环烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、以及 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基。

[0141] 在一些实施方案中, R^9 是 C_1 - C_6 烷基。

[0142] 在一些实施方案中, R^9 是甲基。

[0143] 在一些实施方案中, R^9 是乙基。

[0144] 在一些实施方案中, R^9 是异丙基。

[0145] 在一些实施方案中, R^9 是卤代- C_1 - C_6 烷基。

[0146] 在一些实施方案中, R^9 是单氟代异丙基。

[0147] 在一些实施方案中, R^9 是 C_1 - C_6 烷氧基。

[0148] 在一些实施方案中, R^9 是甲氧基。

[0149] 在一些实施方案中, R^9 是叔丁氧基。

[0150] 在一些实施方案中, R^9 是 C_3 - C_6 环烷基。

[0151] 在一些实施方案中, R^9 是环丙基。

[0152] 在一些实施方案中, R^9 是环丁基。

[0153] 在一些实施方案中, R^9 是环丁基。

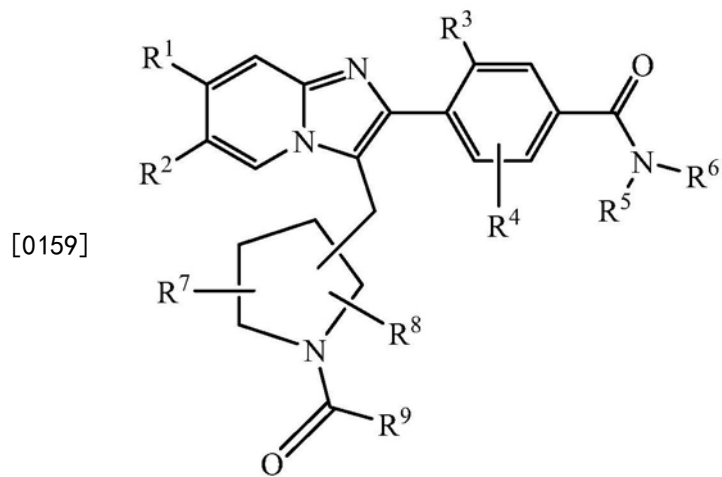
[0154] 在一些实施方案中, R^9 是 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基。

[0155] 在一些实施方案中, R^9 是甲氧基甲基。

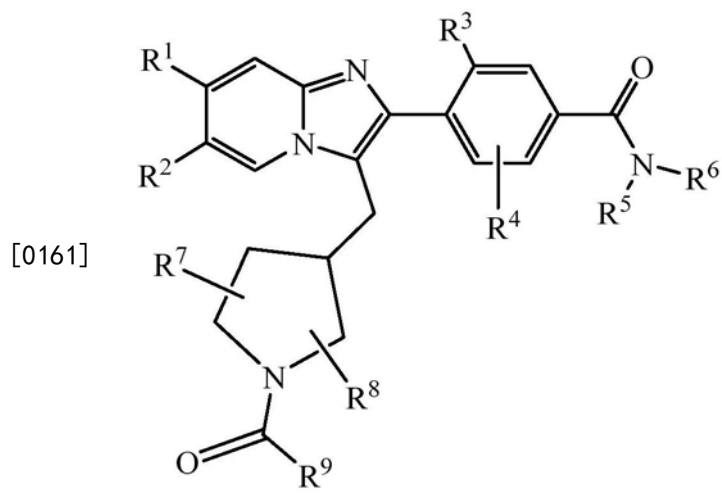
[0156] 在一些实施方案中, R^9 是 C_1 - C_6 烷基- C_3 - C_6 环烷基。在一些这样的实施方案中, 例如, R^9 是甲基环丙基。

[0157] X 选自化学键、 CH_2 以及 O。

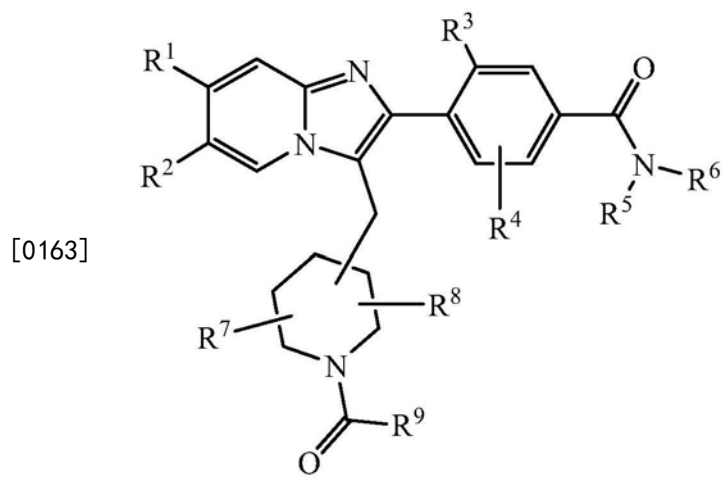
[0158] 在一些实施方案中, X 是化学键。在这些实施方案中, 所述化合物对应于式 (IM) :



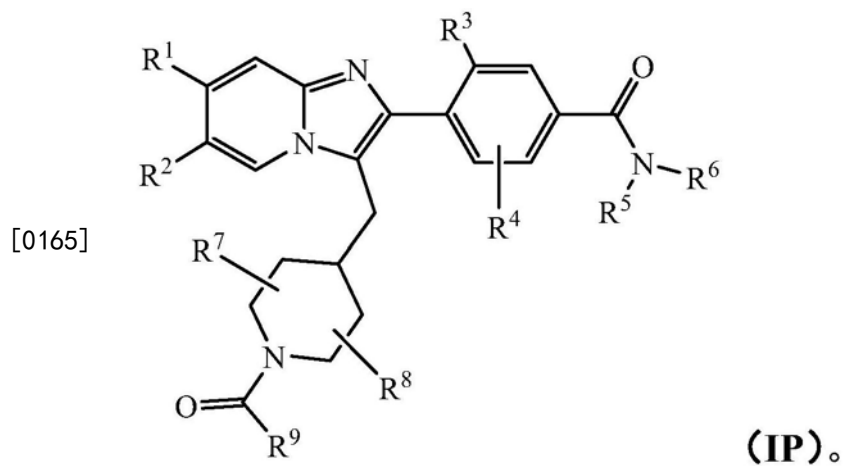
[0160] 在一些这样的实施方案中, 例如, 所述化合物对应于式 (IN) :



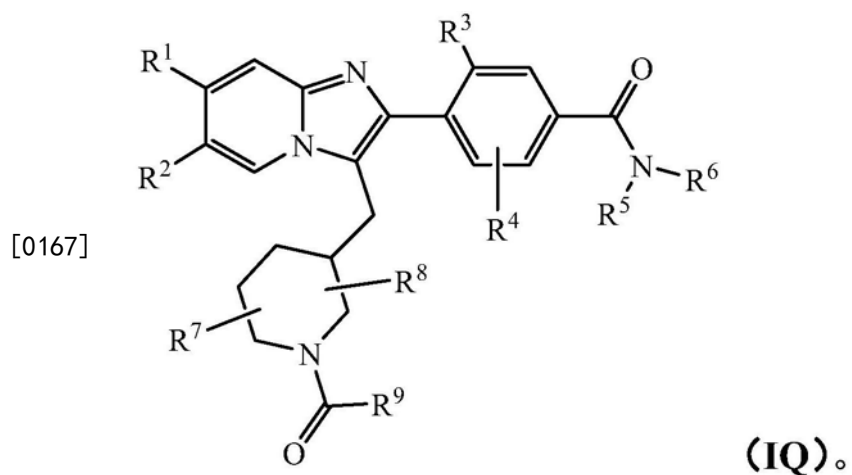
[0162] 在一些实施方案中, X 是 CH_2 。在这些实施方案中, 所述化合物对应于式 (IO) :



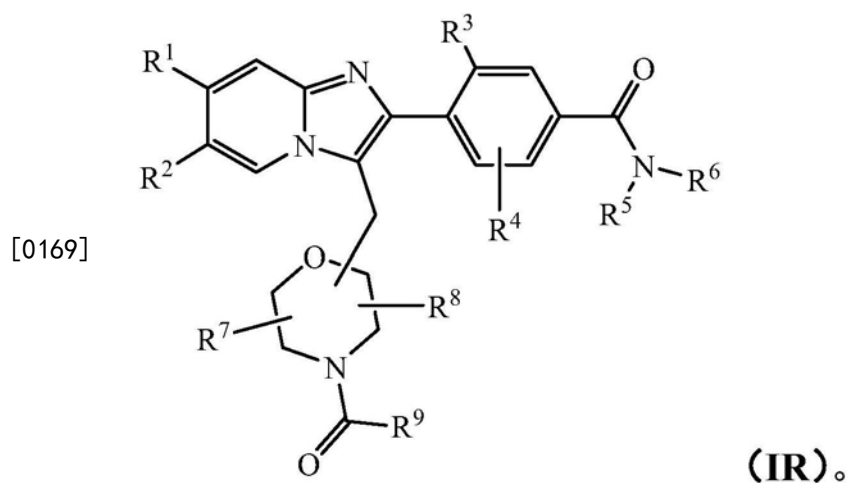
[0164] 在一些这样的实施方案中,例如,所述化合物对应于式 (IP) :



[0166] 在其它实施方案中,所述化合物对应于式 (IQ) :

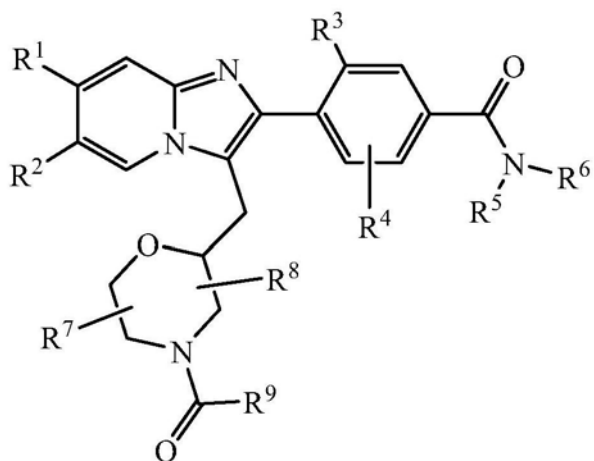


[0168] 在一些实施方案中,X是0。在这些实施方案中,所述化合物对应于式 (IR) :



[0170] 在一些这样的实施方案中,所述化合物在结构上对应于式 (IS) :

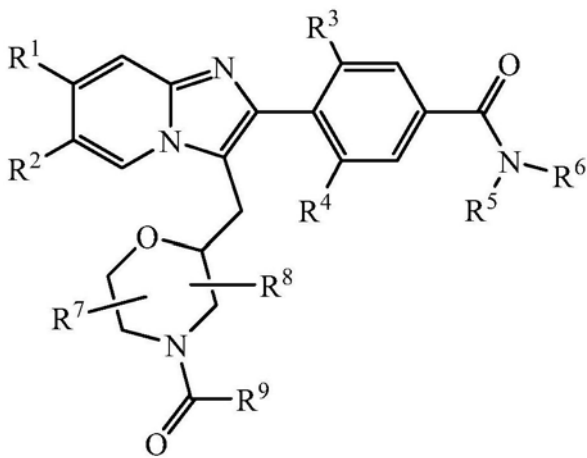
[0171]



(IS)。

[0172] 在式 (IS) 的一些实施方案中,所述化合物在结构上对应于式 (IT) :

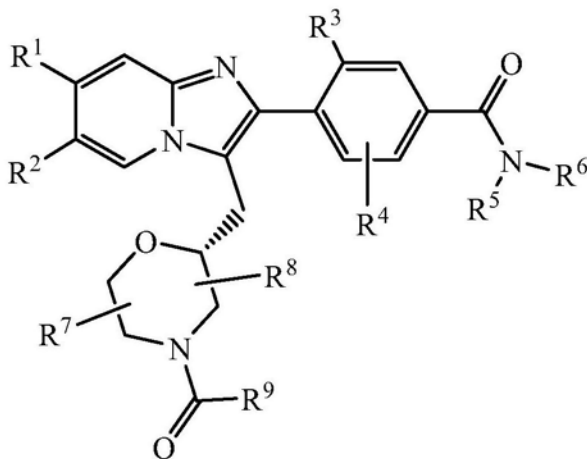
[0173]



(IT)。

[0174] 在式 (IS) 的其它实施方案中,所述化合物在结构上对应于式 (IU) :

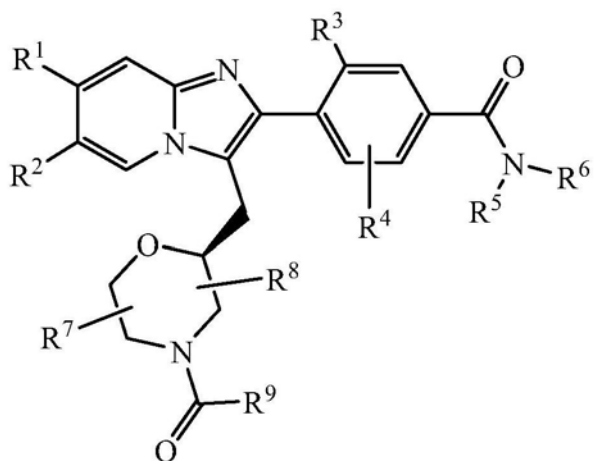
[0175]



(IU)。

[0176] 在式 (IS) 的其它实施方案中,所述化合物在结构上对应于式 (IV) :

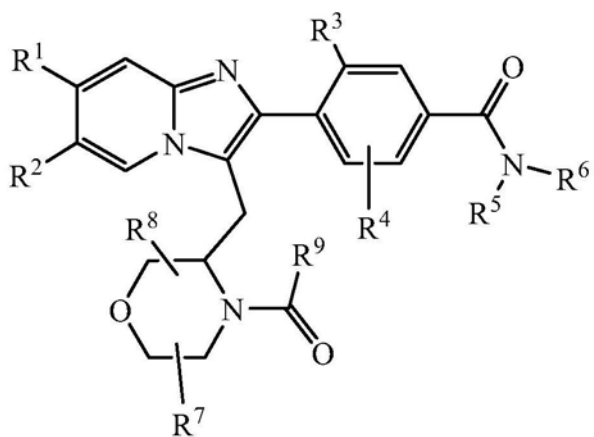
[0177]



(IV)。

[0178] 在其它实施方案中,所述化合物在结构上对应于式 (IW) :

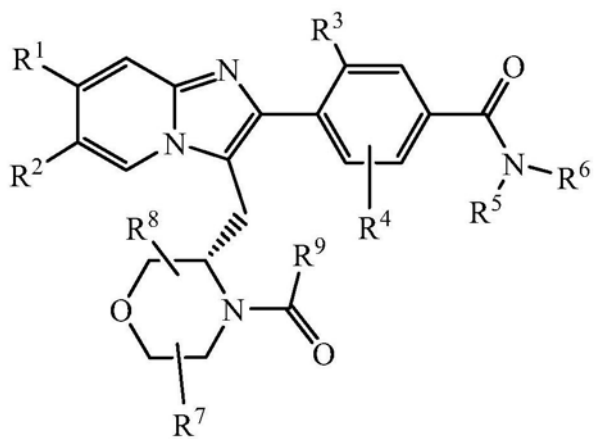
[0179]



(IW)。

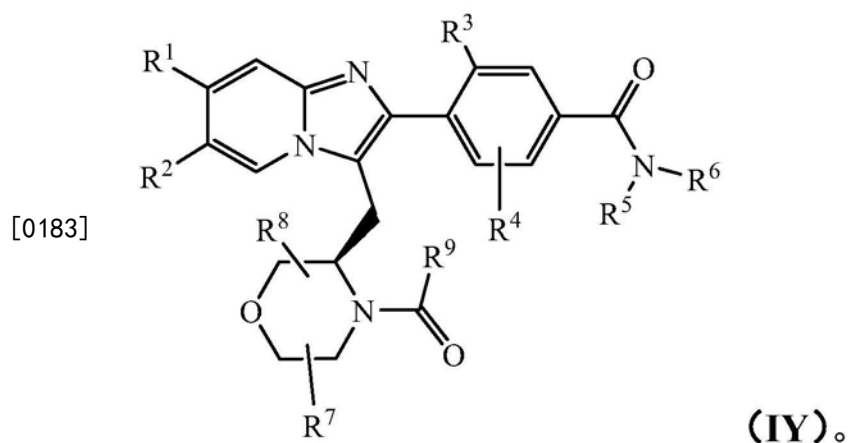
[0180] 在式 (IW) 的一些这样的实施方案中,所述化合物在结构上对应于式 (IX) :

[0181]



(IX)。

[0182] 在式 (IW) 的其它实施方案中,所述化合物在结构上对应于式 (IY) :



[0184] 本发明的化合物中有许多包括至少一个手性碳,即吗啉基中经由亚甲基与咪唑并吡啶连接的碳。鉴于本专利中的结构并没有指明手性,所述结构意图涵盖对应于该结构的任何单个手性异构体以及手性异构体的任何混合物(例如外消旋体)。因此,例如,没有指明手性的式I意图涵盖对应于该结构的任何单个异构体以及手性异构体的任何混合物。在一些实施方案中,单个手性异构体是通过使用例如手性色谱分离将它从异构体的混合物(例如外消旋体)中分离而获得的。在其它实施方案中,单个手性异构体是经由例如由手性起始物质进行直接合成而获得的。

[0185] 当结构显示出碳的手性时,它用深色的楔形或切割楔形描绘了手性碳的取代基中的一个的方向。除非另外指示,否则指向相反方向的碳取代基是氢。这种表示法与常规的有机化学命名规则相一致。

[0186] 所涵盖的本发明化合物的盐包括酸加成盐和碱加成盐这两者。盐由于它的化学特性或物理特性中的一种或多种而可以是有利的,这些特性诸如在不同的温度和湿度下的稳定性,或者在水、油或其它溶剂中理想的溶解度。在一些情况下,可以使用盐来辅助化合物的分离或纯化。在一些实施方案中(特别是在盐旨在用于向动物施用或者是用于制备旨在用于向动物施用的化合物或盐的试剂的情况下),所述盐是药学上可接受的。

[0187] 一般来说,酸加成盐可以使用各种无机酸或有机酸来制备。这些盐通常可以通过例如使用本领域已知的各种方法将化合物与酸(例如化学计量的酸)混合而形成。这种混合可以在水、有机溶剂(例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、或乙腈)、或水性/有机混合物中进行。通常可以用于形成酸加成盐的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸、以及磷酸。有机酸的实例包括例如脂族类、脂环族类、芳族类、芳脂族类、杂环类、羧酸类以及磺酸类的有机酸。有机盐的具体实例包括胆酸盐、山梨酸盐、月桂酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、二葡萄糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐(和其衍生物,例如二苯甲酰基酒石酸盐)、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖醛酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、丙酮酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸盐、甲磺酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯乙酸盐、扁桃酸盐(和其衍生物)、双羟萘酸盐(扑酸盐)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、2-羟基乙磺酸盐、磺胺酸盐、环己基氨基磺酸盐、海棠酸(algenic acid)、β-羟基丁酸、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、藻酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊丙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡糖庚酸盐(glycoheptanoate)、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、乙二酸盐、棕榈酸

盐、果胶酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐以及十一烷酸盐。在一些实施方案中,所述盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0188] 对于碱加成盐,有可能通过在水性介质中使用碱金属或碱土金属氢氧化物或醇盐(例如乙醇盐或甲醇盐)或适当碱性有机胺(例如胆碱或葡甲胺)处理具有适当酸性质子的本发明化合物来制备碱金属(如钠、钾或锂)或碱土金属(如钙)的盐。

[0189] 式I化合物和其盐意图涵盖可以形成的任何互变异构体。“互变异构体”是由于氢原子迁移而以平衡形式存在的任何其它结构异构体,例如酰胺-酰亚胺互变异构。

[0190] 预期的是,式I化合物或其盐的胺可以形成N-氧化物。这种N-氧化物意图由式I化合物和其盐所涵盖。N-氧化物一般可以通过使用氧化剂,如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理胺而形成。参见例如《高等有机化学》(Advanced Organic Chemistry), Jerry March, 第4版, Wiley Interscience。N-氧化物也可以通过在例如惰性溶剂,如二氯甲烷中使胺与间氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应来制备。参见L.W.Deady, Syn. Comm., 7, 第509-514页(1977)。

[0191] 预期的是,式I化合物或其盐可以在某些溶剂中在某些温度形成可分离的阻转异构体。式I化合物和其盐意图涵盖任何这些阻转异构体。阻转异构体一般可以使用例如手性LC来分离。

[0192] 式I化合物和其盐意图涵盖式I化合物或其盐的任何同位素标记的(或“放射性标记的”)衍生物。这种衍生物是如下的式I化合物或其盐的衍生物,其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中所发现的原子质量或质量数的原子置换。可以被掺入的放射性核素的实例包括 ^2H (也被写成“D”,即氘)、 ^3H (也被写成“T”,即氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、以及 ^{131}I 。所使用的放射性核素将取决于该放射性标记的衍生物的具体应用。举例来说,对于体外受体标记和竞争测定, ^3H 或 ^{14}C 常常是有用的。对于放射成像应用, ^{11}C 或 ^{18}F 常常是有用的。在一些实施方案中,放射性核素是 ^3H 。在一些实施方案中,放射性核素是 ^{14}C 。在一些实施方案中,放射性核素是 ^{11}C 。并且在一些实施方案中,放射性核素是 ^{18}F 。

[0193] 式I化合物和其盐意图包括所有固态形式的式I化合物和其盐。式I化合物和其盐还意图涵盖所有溶剂化(例如水合)和非溶剂化形式的式I化合物和其盐。

[0194] 式I化合物和其盐还意图涵盖偶合配偶体(coupling partner),其中式I化合物或其盐与偶合配偶体例如通过与所述化合物或盐进行化学偶合或与它进行物理缔合而连接。偶合配偶体的实例包括标记或报道分子、支撑基质、载体或转运分子、效应子、药物、抗体或抑制剂。偶合配偶体可以与式I化合物或其盐经由所述化合物上适当的官能团,如羟基、羧基或氨基而共价连接。其它衍生物包括使用脂质体制式I化合物或其盐。

[0195] 本发明部分地提供了治疗动物,特别是哺乳动物的各种病症的方法。哺乳动物包括例如人类。哺乳动物还包括例如伴侣动物(例如狗、猫以及马)、牲畜动物(例如牛和猪);实验室动物(例如小鼠和大鼠);以及野生动物、动物园动物和马戏团动物(例如熊、狮、虎、猿以及猴)。

[0196] 如下文在实施例48中所示,已经观测到本发明的化合物调节P2X₃,并且具体来说,用作针对P2X₃的拮抗剂。因此,认为本发明的化合物和盐可以用于调节P2X₃和/或P2X_{2/3}以

治疗由P2X3和/或P2X2/3介导(或以其它方式与P2X3和/或P2X2/3相关)的各种病况。在一些实施方案中,本发明的化合物和盐表现出以下特征中的一种或多种:理想的效能、理想的功效、理想的储存稳定性、对于广泛患者来说理想的耐受性、以及理想的安全性。

[0197] 预期的是,本发明的化合物或盐可以用于治疗例如疼痛。这种疼痛可以是例如慢性疼痛、神经性疼痛、急性疼痛、背痛、癌症疼痛、由类风湿性关节炎所引起的疼痛、偏头痛、以及内脏疼痛。

[0198] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用于治疗泌尿道病症。这些病症包括例如膀胱过度活动症(也被称为尿失禁)、骨盆超敏反应、以及尿道炎。

[0199] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用于治疗胃肠病症。这些病症包括例如便秘和功能性胃肠病症(例如肠易激综合征或功能性消化不良)。

[0200] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用于治疗癌症。

[0201] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用于治疗心血管病症或用于心肌梗塞后的心脏保护。

[0202] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用作免疫调节剂,特别是用于治疗自身免疫性疾病(例如关节炎);用于皮肤移植、器官移植、或类似的手术需要;用于胶原病;用于过敏;或用作抗肿瘤剂或抗病毒剂。

[0203] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用于治疗多发性硬化、帕金森氏病(Parkinson's disease)以及亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's chorea)。

[0204] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用于治疗抑郁症、焦虑、应激相关病症(例如创伤后应激病症、恐慌症、社交恐惧症、或强迫症)、早泄、精神病、创伤性脑损伤、中风、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、脊椎损伤、药物成瘾(例如治疗酒精、尼古丁、阿片类药物、或其它药物滥用)、或交感神经系统病症(例如高血压)。

[0205] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用于治疗腹泻。

[0206] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用于治疗肺部病症,例如像哮喘、咳嗽或肺水肿。

[0207] 预期的是,式I化合物或其药学上可接受的盐可以口服、颊面、阴道、直肠、经由吸入、经由吹入、鼻内、舌下、局部或肠胃外(例如肌内、皮下、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、侧脑室内或通过注射到关节内)来施用。

[0208] 在一些实施方案中,口服施用本发明的化合物或盐。

[0209] 在一些实施方案中,静脉内施用本发明的化合物或盐。

[0210] 在一些实施方案中,肌内施用本发明的化合物或盐。

[0211] 在一些实施方案中,本发明的化合物或盐用于制备药物(即药物组合物)。一般来说,所述药物组合物包含治疗有效量的所述化合物或盐。包含本发明的化合物或盐的药物组合物可以广泛地变化。尽管预期的是,本发明的化合物或盐可以被单独施用(即在不存在任何其它活性或非活性成分的情况下),但是所述药物组合物通常相反将包含一种或多种另外的活性成分和/或惰性成分。本发明的药物组合物中存在的惰性成分有时被统称为“载体、稀释剂以及赋形剂”。用于制备药物组合物的方法以及载体、稀释剂以及赋形剂的用途是本领域公知的。参见例如《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences), Mack Publishing Company, Easton, PA, 第15版, 1975。

[0212] 包含式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以广泛地变化。举例来说,预期的是,所述组合物可以被配制用于多种合适的施用途径和手段,包括口服、直肠、经鼻、局部、颊面、舌下、阴道、吸入、吹入、或肠胃外施用。预期的是,这些组合物可以例如呈以下形式:固体、水溶液或油性溶液、悬浮液、乳液、乳膏剂、软膏剂、薄雾、凝胶、喷鼻剂、栓剂、微细粉剂、以及用于吸入的气溶胶或雾化剂。在一些实施方案中,所述组合物包含可以口服施用的固体或液体剂型。

[0213] 固体形式组合物可以包括例如粉剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊、扁囊剂以及栓剂。固体载体可以包括一种或多种物质。这些物质一般是惰性的。载体还可以用作例如稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、防腐剂、稳定剂、助悬剂、粘合剂、或崩解剂。它还可以用作例如封装材料。通常合适的载体的实例包括药用级甘露醇、乳糖、碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、乳糖、糖(例如葡萄糖和蔗糖)、果胶、糊精、淀粉、黄蓍胶、纤维素、纤维素衍生物(例如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠)、糖精钠、低熔点蜡、以及可可油。

[0214] 在粉剂中,载体通常是微细的固体,它处于与微细的活性组分的混合物中。在片剂中,活性组分通常以合适的比例与具有理想的粘合特性的载体混合并且被压制成所需的形状和尺寸。

[0215] 为了制备栓剂组合物,通常首先使低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯和可可油的混合物)熔融,继而例如通过搅拌将活性成分分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入具有适当尺寸的模具中并且使之冷却和凝固。可以存在于栓剂组合物中的无刺激性的赋形剂的实例包括例如可可油、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物、以及聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0216] 液体组合物可以通过例如将本发明的化合物或盐溶解或分散在载体,例如像水、水/丙二醇溶液、盐水右旋糖水溶液、甘油或乙醇中来制备。在一些实施方案中,用于口服施用的水溶液可以通过将本发明的化合物或盐连同增溶剂(例如聚乙二醇)一起溶解在水中来制备。还可以添加例如着色剂、调味剂、稳定剂、以及增稠剂。在一些实施方案中,口服用水性悬浮液可以通过将呈微细形式的本发明的化合物或盐连同粘性材料一起分散在水中来制备,所述粘性材料例如像一种或多种天然合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它助悬剂。如果需要的话,液体组合物还可以含有其它无毒的辅助惰性成分,例如像湿润剂或乳化剂、pH值缓冲剂等,例如乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯等。这些组合物还可以含有其它成分,例如像一种或多种药物佐剂。

[0217] 在一些实施方案中,药物组合物包含约0.05%至约99%(以重量计)的本发明的化合物或盐。在一些这样的实施方案中,例如,药物组合物包含约0.10%至约50%(以重量计)的本发明的化合物或盐。

[0218] 当将本发明的化合物或盐作为单一疗法施用以治疗病症时,“治疗有效量”是足以减轻或完全缓解所述病症的症状或其它不利影响;治愈所述病症;逆转、完全停止或减缓所述病症进展;降低所述病症恶化的风险;或者延迟所述病症发作或降低所述病症发作的风险的量。

[0219] 最佳的施用剂量和频率将取决于待治疗的具体病况和它的严重程度;患者的物种;具体患者的年龄、体格大小以及体重、饮食和一般身体状况;脑/体重比率;患者可能正

在服用的其它药物;施用途径;制剂;以及医师(在人类患者的情况下)、兽医(在非人类患者的情况下)和本领域技术人员已知的各种其它因素。

[0220] 预期的是,在一些实施方案中,本发明的化合物或盐的最佳量是每天每公斤体重至少约10pg。在一些实施方案中,最佳量是每天每公斤体重不大于约100mg。在一些实施方案中,最佳量是每天每公斤体重约10pg至约100mg。在一些实施方案中,最佳量是每天每公斤体重约0.01mg至约10mg。在一些实施方案中,最佳量是每天每公斤体重约2mg至约20mg。在一些实施方案中,最佳量是每天每公斤体重约2.5mg至约8mg。在另外的其它实施方案中,最佳量是每天每公斤体重约0.8mg至约2.5mg。

[0221] 预期的是,药物组合物可以呈一种或多种单位剂型。因此,组合物可以被分成含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是例如胶囊、扁囊剂、或片剂本身,或它可以是呈包装形式的适当数目的这些剂型中的任一种。单位剂型或者可以是包装的制剂,其中包装含有离散量的组合物,例如像小瓶或安瓿中封包的片剂、胶囊、或粉剂。单位剂型可以通过例如药学领域公知的各种方法来制备。

[0222] 预期的是,剂量可以每天给予一次或以分次给药的形式,例如像每天给予2至4次。在一些实施方案中,所述剂量常规地通过使用公认的药学实践将每单位剂量约5mg至约250mg与例如一种或多种惰性成分或活性成分混而配制成口服剂型。

[0223] 在一些实施方案中,本发明的化合物或盐与一种或多种其它药物活性化合物并行、同时、相继、或分开施用。在一些这样的实施方案中,一种或多种其它药物活性化合物选自以下:

[0224] (i) 抗抑郁剂,所述抗抑郁剂预期包括例如以下各项中的一种或多种:阿戈美拉汀(agomelatine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、安非他酮(bupropion)、西酞普兰(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多虑平(doxepin)、度洛西汀(duloxetine)、艾扎索南(elzasonan)、艾司西酞普兰(escitalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(fluxetine)、吉哌隆(gepirone)、丙咪嗪(imipramine)、伊沙匹隆(ipsapirone)、马普替林(maprotiline)、米氮平(mirtazepine)、去甲替林(nortriptyline)、奈法唑酮(nefazodone)、帕罗西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、普罗替林(protriptyline)、雷美尔通(ramelteon)、瑞波西汀(reboxetine)、罗巴佐坦(robalzotan)、司来吉兰(selegiline)、舍曲林(sertraline)、西布曲明(sibutramine)、硫代尼索西汀(thionisoxetine)、反苯环丙胺(tranylcypromaine)、曲唑酮(trazodone)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法辛(venlafaxine)和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0225] (ii) 抗精神病药,所述抗精神病药预期包括例如以下各项中的一种或多种:喹硫平(quetiapine)以及其一种或多种药物活性异构体和代谢物;以及氨磺必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、苯异西地(benzisoxidil)、联苯芦诺(bifeprunox)、卡马西平(carbamazepine)、氯氮平(clozapine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、地苯氮平(debenzapine)、二苯氮平(dibenzapine)、双丙戊酸钠(divalproex)、氟哌利多(droperidol)、度洛西汀(duloxetine)、艾司佐匹克隆(eszopiclone)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、伊潘立酮(iloperidone)、拉莫三嗪(lamotrigine)、锂、洛沙平

(loxapine)、美索达嗪(mesoridazine)、吗茛酮(molindone)、奥氮平(olanzapine)、帕利哌酮(paliperidone)、哌拉平(perlapine)、奋乃静(perphenazine)、吩噻嗪(phenothiazine)、苯基丁基哌啶(phenylbutylpiperidine)、匹莫齐特(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、利培酮(risperidone)、舍吲哚(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒普罗酮(suproclone)、舒立克隆(suriclone)、硫利达嗪(thioridazine)、替沃噻吨(thiothixene)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、丙戊酸盐(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、佐匹克隆(zopiclone)、佐替平(zotepine)、齐拉西酮(ziprasidone)和其等同物。

[0226] (iii) 抗焦虑药,所述抗焦虑药预期包括例如以下各项中的一种或多种:阿奈螺酮(alnespirone)、氮哌酮类(azapirone)、苯二氮卓类(benzodiazepine)、巴比妥类(barbiturate),如阿地唑仑(adinazolam)、阿普唑仑(alprazolam)、巴拉西洋(balezepam)、苯他西洋(bentazepam)、溴西洋(bromazepam)、溴替唑仑(brotizolam)、丁螺环酮(buspirone)、氯硝西洋(clonazepam)、氯氮卓(clorazepate)、利眠宁(chlordiazepoxide)、环丙西洋(cyprazepam)、地西洋(diazepam)、苯海拉明(diphenhydramine)、艾司唑仑(estazolam)、非诺班(fenobam)、氟硝西洋(flunitrazepam)、氟西洋(flurazepam)、膦西洋(fosazepam)、劳拉西洋(lorazepam)、氯甲西洋(lormetazepam)、眠尔通(meprobamate)、咪达唑仑(midazolam)、硝西洋(nitrazepam)、奥沙西洋(oxazepam)、普拉西洋(prazepam)、夸西洋(quazepam)、瑞氯西洋(reclazepam)、舒立克隆、曲卡唑酯(tracazolate)、曲匹洋(trepipam)、替马西洋(temazepam)、三唑仑(triazolam)、乌达西洋(uldazepam)、唑拉西洋(zolazepam)和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0227] (iv) 抗惊厥药,所述抗惊厥药预期包括例如以下各项中的一种或多种:卡马西平、奥卡西平(oxcarbazepine)、丙戊酸盐、拉莫三嗪、加巴喷丁(gabapentin)、托吡酯(topiramate)、苯妥英(phenytoin)、乙琥胺(ethoxuximide)和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0228] (v) 阿尔茨海默氏病疗法,所述阿尔茨海默氏病疗法预期包括例如多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)、美金刚(memantine)、里斯的明(rivastigmine)、他克林(tacrine)和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0229] (vi) 帕金森氏病疗法和用于治疗锥体外系症状的药剂,它们预期包括例如以下各项中的一种或多种:左旋多巴(levodopa)、卡比多巴(carbidopa)、金刚烷胺(amantadine)、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)、培高利特(pergolide)、卡麦角林(cabergoline)、阿扑吗啡(apomorphine)、溴隐亭(bromocriptine)、MAOB抑制剂(例如司来吉兰(selegine)和雷沙吉兰(rasagiline))、COMT抑制剂(例如恩他卡朋(entacapone)和托卡朋(tolcapone))、 α -2抑制剂、抗胆碱能药(例如苯甲托品(benzotropine)、比哌立登(biperiden)、奥芬那君(orphenadrine)、丙环定(procyclidine)以及苯海索(trihexyphenidyl))、多巴胺再摄取抑制剂、NMDA拮抗剂、烟碱激动剂、多巴胺激动剂、以及神经元型一氧化氮合酶抑制剂、和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0230] (vii) 中风疗法,所述中风疗法预期包括例如以下各项中的一种或多种:阿昔单抗(abciximab)、阿替普酶(activase)、二硫芬顿钠(disufenton sodium)、胞磷胆碱

(citicoline)、克罗奈汀(crobenetine)、去氨普酶(desmotepase)、瑞匹洛坦(repinotan)、曲索罗地(traxoprodil)、和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0231] (viii) 尿失禁疗法,所述尿失禁疗法预期包括例如以下各项中的一种或多种:达非那新(darafenacin)、双环胺(dicyclomine)、黄酮哌酯(falvoxate)、丙咪嗪(imipramine)、地昔帕明(desipramine)、奥昔布宁(oxybutynin)、丙哌维林(propiverine)、丙胺太林(propanthetine)、罗巴佐坦(robalzotan)、索利那新(solifenacin)、阿夫唑嗪(alfazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、托特罗定(tolterodine)、和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0232] (ix) 失眠疗法,所述失眠疗法预期包括例如以下各项中的一种或多种:阿洛巴比妥(allobarbitol)、阿洛米酮(alonimid)、异戊巴比妥(amobarbitol)、苯佐他明(benzoctamine)、仲丁巴比妥(butabarbitol)、卡普脲(capuride)、三氯乙醛(chloral)、氯哌喹酮(cloperidone)、氯乙双酯(clorethate)、环庚吡奎醇(dexclamol)、艾司唑仑、艾司佐匹克林(eszopicline)、乙氯维诺(ethchlorvynol)、依托咪酯(etomidate)、氟西洋、格鲁米特(glutethimide)、哈拉西洋(halazepam)、羟嗪(hydroxyzine)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素(melatonin)、甲苯巴比妥(mephobarbitol)、安眠酮(methaqualone)、咪达氟(midaflur)、咪达唑仑、尼索氨酯(nisobamate)、帕戈隆(pagoclone)、戊巴比妥(pentobarbitol)、哌拉平、苯巴比妥(phenobarbitol)、丙泊酚(propofol)、夸西洋、雷美尔通、咯来米特(roletamide)、舒普罗酮、替马西洋、三唑仑、三氯福司(triclofos)、司可巴比妥(secobarbitol)、扎来普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)、佐匹克隆、和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0233] (x) 情绪稳定剂,所述情绪稳定剂预期包括例如以下各项中的一种或多种:卡马西平、双丙戊酸钠、加巴喷丁、拉莫三嗪、锂、奥氮平、喹硫平、丙戊酸盐、丙戊酸、维拉帕米(verapamil)、和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0234] (xi) 用于治疗肥胖的药物,例如像奥利司他(orlistat)、西布曲明(sibutramine)、利莫那班(rimonabant)、和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0235] (xii) 用于治疗ADHD的药剂,所述药剂预期包括例如以下各项中的一种或多种:安非他命(amphetamine)、甲基苯丙胺(methamphetamine)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、阿托西汀(atomoxetine)、哌甲酯(methylphenidate)、右旋哌甲酯(dexmethylphenidate)、莫达非尼(modafinil)、和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0236] (xiii) 用于治疗物质滥用病症、物质依赖性以及物质戒断的药剂,所述药剂预期包括例如以下各项中的一种或多种:尼古丁替代疗法(例如口香糖、贴剂、以及喷鼻剂);烟碱能受体激动剂、部分激动剂以及拮抗剂(例如瓦伦尼克林(varenicline));阿坎酸(acomprosate);丁氨苯丙酮(bupropion);可乐定(clonidine);双硫仑(disulfiram);美沙酮(methadone);纳洛酮(naloxone);纳曲酮(naltrexone);和其等同物以及一种或多种药物活性异构体和代谢物。

[0237] 在一些实施方案中,一种或多种其它药物活性成分包括非典型抗精神病药剂。非

典型抗精神病药剂包括例如奥氮平(以Zyprexa销售)、阿立哌唑(以Abilify销售)、利培酮(以Risperdal销售)、喹硫平(以Seroquel销售)、氯氮平(以Clozaril销售)、齐拉西酮(以Geodon销售)、以及奥氮平/氟西汀(以Symbyax销售)。

[0238] 在一些实施方案中,一种或多种其它药物活性成分包括选择性血清素再摄取抑制剂(或“血清素特异性再摄取抑制剂”或“SSRI”)。这些药剂包括例如氟西汀(以例如Prozac销售)、帕罗西汀(以例如Paxil销售)、西酞普兰(以例如Celexa销售)、达泊西汀(dapoxetine)、番杏碱(mesembrine)、艾司西酞普兰(以例如Lexapro销售)、氟伏沙明(以例如Luvox销售)、齐美利定(zimelidine)(以例如Zelmid销售)、以及舍曲林(以例如Zoloft销售)。

[0239] 在一些实施方案中,本发明的化合物或盐作为组合疗法的一部分与放射疗法一起施用。

[0240] 在一些实施方案中,本发明的化合物或盐与化学疗法一起作为组合疗法施用。这种化学疗法可以包括以下类别的抗肿瘤剂中的一种或多种:

[0241] (i) 抗增殖药/抗肿瘤药,这些药物预期包括例如烷化剂类,如顺铂(cis-platin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、氮芥(nitrogen mustard)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、替莫唑胺(temozolamide)、以及亚硝基脲类(nitrosourea);抗代谢物类,如吉西他滨(gemcitabine)和抗叶酸剂类(例如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)和替加氟(tegafur))、雷替曲塞(raltitrexed)、甲氨蝶呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)以及羟基脲);抗肿瘤抗生素类,如蒽环类药物(anthracycline)(例如阿霉素(adriamycin)、博来霉素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、道诺霉素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、更生霉素(dactinomycin)以及光辉霉素(mithramycin));抗有丝分裂剂类,如长春花生物碱类(例如长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)以及长春瑞滨(vinorelbine))、紫杉烷类(taxoid)(例如紫杉醇(taxol)和泰索帝(taxotere))、以及polo激酶抑制剂类;以及拓扑异构酶抑制剂类,如表鬼臼毒素类(epipodophyllotoxin)(例如依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide))、安吖啶(amsacrine)、拓扑替康(topotecan)、以及喜树碱(camptothecin)。

[0242] (ii) 细胞抑制剂,所述细胞抑制剂预期包括例如抗雌激素药类,如他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、以及艾多昔芬(iodoxyfene);抗雄激素药类,如比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、以及醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate);LHRH拮抗剂;LHRH激动剂,如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuporelin)以及布舍瑞林(buserelin);孕激素类,如醋酸甲地孕酮(megestrol acetate);芳香酶抑制剂,如阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorazole)以及依西美坦(exemestane);以及5 α -还原酶抑制剂,如非那雄胺(finasteride)。

[0243] (iii) 抗侵袭剂,所述抗侵袭剂预期包括例如c-Src激酶家族抑制剂,如4-(6-氯代-2,3-亚甲基二氧苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹

唑啉 (AZD0530, 国际专利申请公布W001/94341)、N-(2-氯代-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼(dasatinib)、BMS-354825, J. Med. Chem., 第47卷, 第6658-6661页(2004))、以及波舒替尼(bosutinib) (SKI-606); 金属蛋白酶抑制剂, 如马立马司他(marimastat); 尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂; 以及肝素酶的抗体。

[0244] (iv) 生长因子功能抑制剂, 所述抑制剂预期包括例如生长因子抗体; 生长因子受体抗体, 如抗erbB2抗体曲妥珠单抗(trastuzumab) (HerceptinTM)、抗EGFR抗体帕尼单抗(panitumumab)、抗erbB1抗体西妥昔单抗(cetuximab) (爱必妥(Erbitux)、C225)、以及由Stern等, Critical reviews in oncology/haematology, 第54卷, 第11-29页(2005)所公开的生长因子抗体或生长因子受体抗体; 酪氨酸激酶抑制剂, 如表皮生长因子家族抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂, 如N-(3-氯代-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib)、ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼(erlotinib)、OSI-774)、以及6-丙烯酰胺基-N-(3-氯代-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033))以及erbB2酪氨酸激酶抑制剂(例如拉帕替尼(lapatinib)); 肝细胞生长因子家族的抑制剂; 胰岛素生长因子家族的抑制剂; 血小板衍生生长因子家族的抑制剂, 如伊马替尼(imatinib)和尼罗替尼(nilotinib) (AMN107); 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂, 如Ras/Raf信号转导抑制剂(例如法呢基转移酶抑制剂, 如索拉非尼(sorafenib) (BAY 43-9006)、替吡法尼(tipifarnib) (R115777)、以及洛那法尼(lonafarnib) (SCH66336)); 经由MEK激酶和/或AKT激酶的细胞信号转导抑制剂; c-kit抑制剂; abl激酶抑制剂; PI3激酶抑制剂; Plt3激酶抑制剂; CSF-1R激酶抑制剂; IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂; 极光激酶抑制剂, 如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459; 以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 如CDK2抑制剂和CDK4抑制剂。

[0245] (v) 抗血管生成剂, 所述抗血管生成剂预期包括例如抑制血管内皮生长因子的作用的那些, 如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(bevacizumab) (AvastinTM)和VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂(例如凡德他尼(vandetanib) (ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib) (PTK787)、舒尼替尼(sunitinib) (SU11248)、阿西替尼(axitinib) (AG-013736)、帕唑帕尼(pazopanib) (GW 786034)、以及4-(4-氟代-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171, 国际专利申请公布W0 00/47212中的实施例240); 国际专利申请公布W097/22596、W0 97/30035、W0 97/32856、以及W0 98/13354中所公开的化合物; 以及通过其它机制起作用的化合物, 如三羧氨基喹啉(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂、以及血管抑素。

[0246] (vi) 血管损伤剂, 所述血管损伤剂预期包括例如考布他汀(combretastatin) A4以及国际专利申请公布W0 99/02166、W0 00/40529、W0 00/41669、W0 01/92224、W0 02/04434和W0 02/08213中所公开的化合物。

[0247] (vii) 内皮素受体拮抗剂, 所述内皮素受体拮抗剂预期包括例如齐泊腾坦(zibotentan) (ZD4054)和阿曲生坦(atrasentan)。

[0248] (viii) 反义疗法, 所述反义疗法预期包括例如针对上文所列的靶标的那些, 如ISIS 2503(抗ras反义序列)。

[0249] (ix) 基因治疗方法,所述基因治疗方法预期包括例如置换异常基因,如异常的p53、BRCA1、或BRCA2的方法;GDEPT方法(基因导向酶前药疗法),如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法;以及提高患者对化学疗法或放射疗法的耐受性的方法,如多药抗性基因疗法。

[0250] (x) 免疫治疗方法,所述免疫治疗方法预期包括例如提高患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法,如使用细胞因子(例如白细胞介素2、白细胞介素4、或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染;降低T细胞无反应性的方法;使用转染的免疫细胞,如细胞因子转染的树突状细胞的方法;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法;以及使用抗独特型抗体的方法。

[0251] 还预期的是,本发明的化合物或盐可以用作镇痛剂以在全身麻醉或监测麻醉护理期间使用。常常使用具有不同特性的药剂的组合以实现维持麻醉状态(例如记忆缺失、痛觉缺失、肌肉放松、以及镇静作用)所需的作用的平衡。这种组合可以包括例如一种或多种吸入型麻醉剂、安眠药、抗焦虑药、神经肌肉阻断剂、和/或阿片类物质。

[0252] 在其中使用组合疗法的一些实施方案中,本发明的化合物或盐的量和一种或多种其它药物活性剂的量在组合时对于治疗动物患者的所靶向的病症具有治疗有效性。在这种背景下,如果在组合时,所述组合量足以减轻或完全缓解所述病症的症状或其它不利影响;治愈所述病症;逆转、完全停止、或减缓所述病症进展;降低所述病症恶化的风险;或者延迟所述病症发作或降低所述病症发作的风险,那么所述组合量是“治疗有效量”。通常,这些量可以由本领域技术人员,通过例如以本专利中对于本发明的化合物或盐所述的剂量范围和一种或多种其它药物活性化合物的获得批准或以其它方式公开的剂量范围开始来确定。

[0253] 当用于组合疗法中时,预期的是,本发明的化合物或盐和其它活性成分可以单一组合物、完全独立的组合物或其组合的形式施用。还预期的是,这些活性成分可以并行、同时、相继、或分开施用。组合疗法的一种或多种具体组合物和给药频率将取决于多种因素,包括例如施用途径、待治疗的病况、患者的物种、当组合成单一组合物时活性成分之间的任何潜在相互作用,当向动物患者施用活性成分时它们之间的任何相互作用、以及医师(在人类患者的情况下)、兽医(在非人类患者的情况下)和本领域技术人员已知的各种其它因素。

[0254] 本发明还部分地涉及一种试剂盒,所述试剂盒包含式I化合物或其盐。在一些实施方案中,所述试剂盒还包含一种或多种另外的组分,例如像:(a) 用于施用式I化合物或其盐的装置;(b) 用于施用式I化合物或其盐的说明书;(c) 载体、稀释剂或赋形剂(例如再悬浮剂);以及(d) 另外的活性成分,所述另外的活性成分可以与式I化合物或其盐处于相同的和/或不同的剂型中。在一些实施方案中(特别是在所述试剂盒意图用于向动物患者施用式I化合物或其盐时),所述盐是药学上可接受的盐。

[0255] 实施例

[0256] 以下实施例仅说明了本发明的实施方案,而没有以任何方式限制本公开的其余部分。

[0257] 在以下实施例中的一些情况下,化合物结构与化合物名称有关。一般来说,这些名称是使用ISIS/Draw、ChemDraw 9.0.7、ISIS/Draw 2.5SP4、或ChemDraw 11.0.2内的AutoNom 2000根据结构而产生的。AutoNom(自动命名)和ChemDraw含有在按下按钮时为所绘制的结构指定系统IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure

and Applied Chemistry)) 化学名称的程序。然而, 在一些情况下, 对化学名称进行手动修正以确保符合IUPAC命名约定。如果化合物的结构与名称之间存在任何差异, 那么除非上下文另外指明, 否则应当根据结构来鉴定化合物。

[0258] 化合物制备

[0259] 以下实施例1-47说明了本发明的多种不同的化合物和用于制备这些化合物的中间体的制备。预期的是, 有机合成领域的技术人员在阅读单独的这些实施例或这些实施例和本领域的公知常识的组合之后, 可以改动和应用这些方法来制备由本发明所涵盖的任何化合物。本领域的公知常识包括例如:

[0260] A) 使用保护基的常规程序和合适的保护基的实例, 这些描述于例如《有机合成的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis), T.W.Green, P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience, New York (1999) 中。

[0261] B) 论述各种有机合成反应的参考文献, 包括有机化学的教科书, 例如像Advanced Organic Chemistry, 三月, 第4版, McGraw Hill (1992); 以及Organic Synthesis, Smith, McGraw Hill, (1994)。它们还包括例如R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, 第2版, Wiley-VCH: New York (1999); F.A.Carey; R.J.Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 第2版, Plenum Press: New York (1984); L.S.Hegedus, Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 第2版, University Science Books: Mill Valley, CA (1994); L.A.Paquette编著, The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley: New York (1994); A.R.Katritzky, O.Meth-Cohn, CW.Rees编著, Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Pergamon Press: Oxford, UK (1995); G.Wilkinson; F.G A.Stone; E.W.Abel编著, Comprehensive Organometallic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK (1982); B.M.Trost; I.Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press: Oxford, UK (1991); A.R.Katritzky, CW.Rees编著, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK (1984); A.R.Katritzky; CW.Rees, E.F.V.Scriven编著, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Pergamon Press: Oxford, UK (1996); C.Hansen; P.G.Sammes; J.B.Taylor编著, Comprehensive Medicinal Chemistry: Pergamon Press: Oxford, UK (1990)。此外, 合成方法和相关主题的经常性综述包括: Organic Reactions, John Wiley: New York; Organic Syntheses, John Wiley: New York; The Total Synthesis of Natural Products, John Wiley: New York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis, John Wiley: New York; Annual Reports in Organic Synthesis, Academic Press: San Diego CA; 以及Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Thieme: Stuttgart, Germany。

[0262] C) 论述杂环化学的参考文献包括例如Heterocyclic Chemistry, J.A.Joule, K.Mills, G.F.Smith, 第3版, Cheapman and Hall, 第189-225页 (1995); 以及Heterocyclic Chemistry, T.L.Gilchrist, 第2版, Longman Scientific and Technical, 第248-282页 (1992)。

[0263] D) 合成转化的数据库, 包括化学文摘 (Chemical Abstracts), 这些数据库可以使用CAS Online或SciFinder来检索; 以及Handbuch der Organischen Chemie (贝尔斯坦

(Beilstein)), 可以使用SpotFire来检索。

[0264] 在以下化合物制备实施例中的所有起始物质均是可商购获得的或者在文献中有所描述。空气和水分敏感性液体和溶液是经由注射器或插管转移, 并且经由橡胶隔片引入到反应容器中。商业级试剂和溶剂未经进一步纯化即被使用。术语“在减压下浓缩”和“在减压下蒸发”或“在真空中浓缩”指的是在约15mm Hg柱下使用Buchi旋转蒸发器。

[0265] 微波加热是在CEM Discover LabMate或Biotage Initiator系统上以指定的温度在推荐的微波管中进行的。

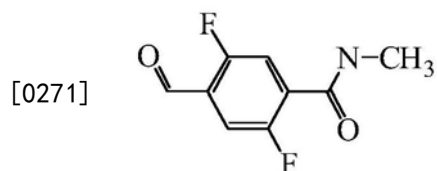
[0266] 柱色谱(快速色谱)是使用32-63微米、60 Å的硅胶预填充筒(在Biotage或ISCO系统上)或玻璃柱和空气压力进行的。制备型HPLC或LCMS(高pH值或低pH值)是使用例如Waters X-bridge制备型C₁₈OBD(柱尺寸: 30×50mm; 粒度: 5μm; 流动相A: 水、10mM NH₄HCO₃ (pH 10) 或含0.1% TFA的水; 以及流动相B: MeCN) 进行的。超临界流体色谱(SFC)是使用来自梅特勒-托利多公司(Mettler Toledo)的MiniGram SFC仪器来进行的, 所述仪器具有正相ChiralCel OD-H或OJ-H柱或者ChiralPak AS-H或AD-H或IC柱(柱尺寸: 10×250mm; 粒度: 5mm; 流动速率: 10毫升/分钟)或ChiralPak IA或Lux纤维素-2或Lux直链淀粉-2(柱尺寸: 4.6×250mm; 粒度: 5mm; 流动速率: 3.5毫升/分钟); 洗脱剂: CO₂, 含有MeOH或i-PrOH或EtOH+0.1% 二甲基乙胺(DMEA) 或1:1的异丙醇: 乙腈+0.1% DMEA作为改性剂; 温度: 35℃; 背压: 100巴; 以及在波长215nm-254nm进行UV检测。

[0267] 质谱是使用装备有以正离子模式或负离子模式操作的电喷雾离子源(ES)的Single-Quad质谱仪或被配置成具有以正离子模式和负离子模式操作的大气压化学电离(APCI)离子源的Triple-Quad质谱仪来记录的。质谱仪在m/z 100-1000之间扫描, 扫描时间是0.3秒。

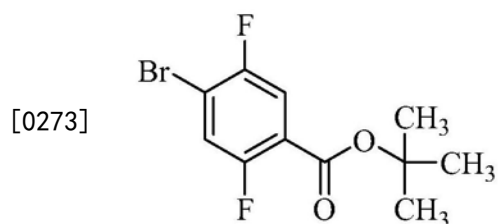
[0268] ¹H NMR谱是在Varian NMR光谱仪上以300MHz、400MHz记录的或者可替代地在Bruker Avance 500NMR光谱仪上以500MHz记录的。

[0269] 除非另外说明, 否则HRMS分析是在Agilent 1100HPLC联同Agilent MSD-TOF质谱仪和Agilent 1100二极管阵列检测器上使用Zorbax C-18柱(柱尺寸: 30×4.6mm; 粒度: 1.8 μm, 梯度: 5%-95%的B, 在4.5分钟内; 流动速率: 3.5毫升/分钟; 温度: 70℃, 洗脱剂A: 含0.05% TFA的H₂O; 以及洗脱剂B: 含0.05% TFA的CH₃CN) 进行的。

[0270] 实施例1.2, 5-二氟代-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺的制备



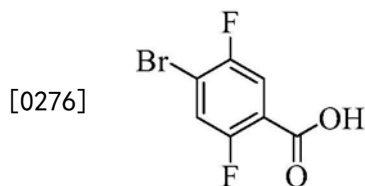
[0272] 部分A.4-溴代-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯



[0274] 在-10℃将正丁基氯化镁的溶液(2M THF溶液)(19.9mL, 39.7mmol)添加到正丁基

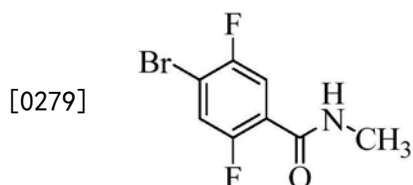
锂 (2.5M 己烷溶液) (31.8mL, 79.4mmol) 在无水甲苯 (40mL) 中的溶液中。调整添加速率以将内部温度保持在低于-5℃。在-10℃将所得混合物搅拌0.5小时。然后,以这样的将内部温度维持在低于-5℃的速率添加1,4-二溴代-2,5-二氟苯 (25.4g, 93.4mmol) 在无水甲苯 (80mL) 中的溶液。然后,在-10℃将混合物搅拌2小时。随后,以这样的将内部温度维持在低于-5℃的速率添加二碳酸二叔丁酯 (25.9g, 0.12mol) 在甲苯 (40mL) 中的溶液。然后使混合物经过2.5小时的时间逐渐地从-10℃升温到10℃。然后添加10%柠檬酸水溶液 (175mL), 并且分离各相。将有机层用10%柠檬酸水溶液 (175mL) 洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩, 得到4-溴代-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯, 它直接用于下一步中。

[0275] 部分B. 4-溴代-2,5-二氟苯甲酸



[0277] 在0℃将三氟甲磺酸 (125mL) 添加到4-溴代-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯 (27.4g, 93.4mmol) 在二氯甲烷 (125mL) 中的溶液中。在室温下将所得混合物搅拌3小时, 然后在减压下浓缩。然后将半饱和盐水 (100mL) 添加到残余物中, 并且使用二氯甲烷 (2×90mL) 萃取混合物。将有机层合并, 并且使用1N氢氧化钠水溶液 (1×90mL 和 1×50mL) 萃取产物。然后使用3N盐酸水溶液 (80mL) 将合并的水层酸化, 并且使用EtOAc (3×100mL) 萃取产物。将合并的有机层经过硫酸镁, 过滤, 并且在减压下浓缩, 得到呈固体状的4-溴代-2,5-二氟苯甲酸 (13.1g, 59%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.78 (dd, J=8.63, 6.23Hz, 1H), 7.90 (dd, J=9.72, 5.58Hz, 1H), 13.72 (br s, 1H)。

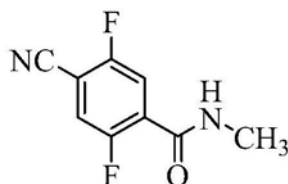
[0278] 部分C. 4-溴代-2,5-二氟代-N-甲基苯甲酰胺



[0280] 将盐酸甲胺 (3.7g, 54.9mmol) 和1-羟基苯并三唑 (5.99g, 44.3mmol) 添加到4-溴代-2,5-二氟苯甲酸 (10g, 42.2mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (70mL) 中的溶液中。然后在0℃, 添加三乙胺 (8.8mL, 63.3mmol) 和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (10.5g, 54.9mmol)。在0℃至室温将所得混合物搅拌16小时。然后添加水 (140mL), 并且使用EtOAc (3×100mL) 萃取产物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱纯化 (使用含10%-60% EtOAc的己烷洗脱), 得到呈固体状的4-溴代-2,5-二氟代-N-甲基苯甲酰胺 (9.97g, 95%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 3.03 (d, J=4.73Hz, 3H), 6.70 (br s, 1H), 7.38 (dd, J=10.37, 5.23Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.65, 6.69Hz, 1H)。

[0281] 部分D. 4-氰基-2,5-二氟代-N-甲基苯甲酰胺

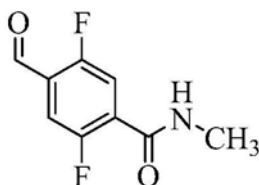
[0282]



[0283] 将氰化锌 (2.81g, 23.9mmol)、锌粉 (0.26g, 3.99mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钨(0) (0.73g, 0.80mmol)、1,1'-双(二苯膦基)二茂铁 (0.88g, 1.60mmol) 以及乙酸钠 (0.13g, 1.60mmol) 添加到4-溴代-2,5-二氟代-N-甲基苯甲酰胺 (9.97g, 39.9mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 中的溶液中。使N₂鼓泡通入所得混合物中,持续5分钟,然后将它在100℃搅拌2小时的时间。将所得混合物冷却到室温并且用EtOAc (150mL) 稀释。将混合物在硅藻土垫上过滤,随后用EtOAc (2×25mL) 冲洗所述硅藻土垫。将滤液用水 (300mL) 洗涤并且将水层使用EtOAc (2×50mL) 反萃取并且将合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱纯化(使用含10%-50%EtOAc的己烷洗脱),得到呈固体状的4-氰基-2,5-二氟代-N-甲基苯甲酰胺 (6.95g, 含有痕量的N,N-二甲基甲酰胺)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 3.05 (d, J=4.81Hz, 3H), 6.78 (br s, 1H), 7.43 (dd, J=10.00, 4.78Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.79, 5.85Hz, 1H)。

[0284] 部分E.2,5-二氟代-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺的制备

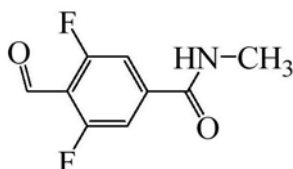
[0285]



[0286] 将雷尼镍 (Raney nickel) (50%在水中) (6.38g) 添加到4-氰基-2,5-二氟代-N-甲基苯甲酰胺 (6.95g, 35.4mmol) 在甲酸 (94mL) 和水 (32mL) 中的溶液中。将混合物在120℃搅拌6小时,然后在室温搅拌16小时。将所得混合物用甲醇 (140mL) 稀释。添加硅胶并且将浆液剧烈搅拌0.25小时,然后在硅藻土垫上过滤。将所述垫用甲醇冲洗并且在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶快速色谱纯化(使用含10%-60%EtOAc的己烷洗脱),得到呈浅黄色固体状的2,5-二氟代-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺 (5.25g, 74%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 3.06 (d, J=4.84Hz, 3H), 6.83 (br s, 1H), 7.62 (dd, J=10.84, 5.20Hz, 1H), 7.97 (dd, J=10.27, 5.62Hz, 1H), 10.34 (d, J=2.98Hz, 1H); MS (ESI) m/z 200.09 [M+H]⁺。

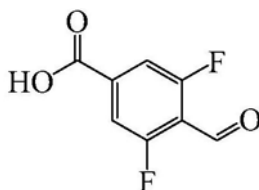
[0287] 实施例2.3,5-二氟代-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺的制备

[0288]



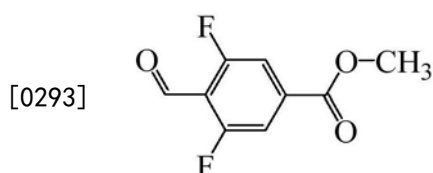
[0289] 部分A.3,5-二氟代-4-甲酰基苯甲酸的制备

[0290]



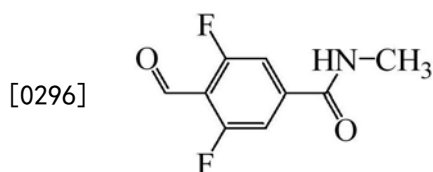
[0291] 在室温向3,5-二氟苯甲酸(291g,1.84mol)在2-甲基四氢呋喃(4.35L)中的溶液中添加TMEDA(604mL,4.03mol)。将所得溶液冷却到-78℃。然后,逐滴添加n-BuLi(2.5M己烷溶液)(1.77L,4.43mol),期间将混合物的温度保持在低于-65℃。然后在-78℃将混合物搅拌1.5小时。以使温度维持在低于-65℃的速率逐滴添加无水MeOCHO(239mL,3.88mol)。使所得溶液在室温下升温,然后维持室温,同时搅拌18小时。然后将混合物冷却到0℃-5℃,并且将过量的碱用6M HCl水溶液(2.2L,13.2mol)骤冷。然后分离各相,并且将水层用2-甲基四氢呋喃(3×500mL)萃取3次。将合并的有机相用饱和盐水洗涤,经过MgSO₄干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物在回流下溶解在乙酸乙酯(350mL)中,并且冷却到室温。然后添加己烷(480mL),并且将所得混合物进一步冷却到-15℃。将固体通过过滤收集,用己烷冲洗,并且在机械真空下干燥,形成呈固体状的标题化合物(122g,35%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.63-7.70(m,2H),10.23(s,1H);MS m/z (ESI) 187.17[M+H]⁺。

[0292] 部分B.3,5-二氟代-4-甲酰基苯甲酸甲酯的制备



[0294] 将K₂CO₃(14g,0.10mol)和CH₃I(4.6mL,74.5mmol)添加到3,5-二氟代-4-甲酰基苯甲酸(12.6g,67.7mmol)在DMF(135mL)中的溶液中。在室温将所得混合物搅拌3小时。然后添加水(200mL),并且用EtOAc(3×150mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱(含0%至20%EtOAc的己烷)纯化,形成呈油状的3,5-二氟代-4-甲酰基苯甲酸甲酯(6g,44%),所述油状物在静置后凝固。将固体在己烷中研磨,过滤,并且在真空中干燥,形成呈固体状的纯3,5-二氟代-4-甲酰基苯甲酸甲酯(4.5g,33%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ ppm 3.97(s,3H),7.62-7.68(m,2H),10.39(s,1H);MS (ESI) m/z 201.30[M+H]⁺。

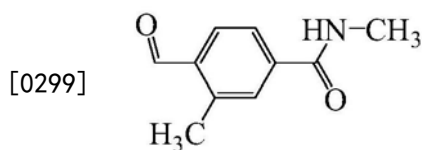
[0295] 部分C.3,5-二氟代-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺的制备



[0297] 以使得混合物不超过10℃的内部温度的速率向3,5-二氟代-4-甲酰基苯甲酸(120g,645mmol)在二氯甲烷(1.5L)和N,N-二甲基甲酰胺(2.0g,27mmol)中的冰冷溶液中逐滴添加乙二酰氯(90g,709mmol)。将所得混合物在相同的温度下搅拌0.5小时,升温到室温,并且再搅拌1.5小时。然后将溶液冷却到0℃,并且以使得混合物不超过7℃的内部温度的速率逐滴添加甲胺水溶液(40%,168mL,1.94mol)。然后,将混合物用HCl水溶液(2M,335mL,670mmol)骤冷并且升温到室温。将有机层分离,用盐水(500mL)洗涤,经过MgSO₄干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将所得的残余固体溶解在MTBE(500mL)中,并且将所得混合物加热到回流,持续0.5小时,冷却到室温,并且搅拌18小时。然后,将混合物冷却到0℃,过滤,用戊烷冲洗,并且在真空下干燥,形成呈固体状的标题化合物(103g,80%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ ppm 3.03(d,J=4.86Hz,3H),6.37(br s,1H),7.36-7.42(m,2H),10.36(s,1H);MS m/z

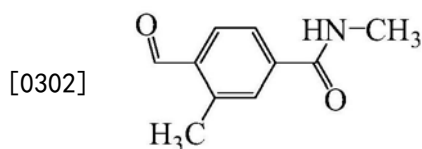
200.06 $[M+H]^+$ (ESI)。

[0298] 实施例3.4-甲酰基-N,3-二甲基苯甲酰胺的制备

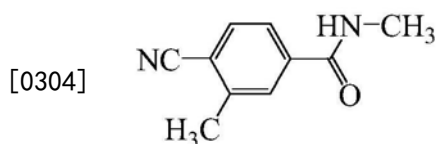


[0300] 将4-溴代-3-甲基苯甲酸 (10g, 46.5mmol) 悬浮在无水THF (400mL) 中, 用 N_2 吹扫, 并且冷却到 $0^\circ C$ 。添加NaH (60%在油中) (1.95g, 48.8mmol), 并且在室温将所得混合物搅拌20分钟。然后, 将混合物冷却到 $-78^\circ C$ 。然后以使得内部温度维持在低于 $-74^\circ C$ 的速率添加叔丁基锂 (1.7M的戊烷溶液, 64mL, 97.7mmol)。在添加完成后, 添加无水DMF (7.2mL, 93mmol)。在 $-78^\circ C$ 将所得混合物搅拌1小时, 然后使它升温到室温。1.5小时之后, 使用1M HCl水溶液使过量的碱骤冷直到混合物具有酸性pH值为止。然后用EtOAc ($3 \times 200mL$) 萃取混合物, 并且将合并的有机萃取物经过 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩, 得到4-甲酰基-3-甲基苯甲酸。将所述酸溶解在DMF (30mL) 中, 并且添加 $MeNH_2 \cdot HCl$ (4.08g, 60.5mmol) 和HOBt (6.91g, 51.2mmol)。将所得混合物冷却到 $0^\circ C$, 然后添加 Et_3N (26mL, 0.19mol), 继而添加EDC-HCl (11.6g, 60.5mmol)。在室温将混合物搅拌16小时, 然后在硅胶垫上过滤, 随后将所述硅胶垫用EtOAc冲洗。将滤液在减压下浓缩, 并且将残余物通过硅胶快速柱色谱 (Hex/EtOAc 1:1至1:2) 纯化, 得到呈固体状的标题化合物 (4.5g, 55%)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 2.43 (s, 3H), 3.00 (d, $J=4.9Hz$, 3H), 6.12 (m, 1H), 7.39 (dd, $J=8.2, 2.3Hz$, 1H), 7.57 (d, $J=8.2Hz$, 1H), 7.64 (d, $J=2.1Hz$, 1H)。

[0301] 实施例4.4-甲酰基-N,3-二甲基苯甲酰胺的替代性制备

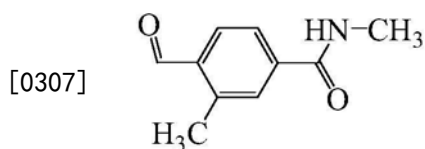


[0303] 部分A.4-氰基-N,3-二甲基苯甲酰胺的制备



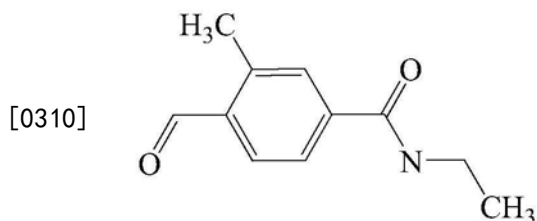
[0305] 将4-溴代-N-乙基-3-甲基苯甲酰胺 (3.76g, 16.5mmol, 可以根据以下参考文献 Oxford, A.W. 等的EP 533266 (1993) 来合成)、 $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ (2.09g, 4.94mmol)、 Na_2CO_3 (1.05g, 9.89mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (75mg, 0.33mmol)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (74mg, 0.66mmol)、以及DMA (20mL) 的混合物在 N_2 气氛下在 $126^\circ C$ - $130^\circ C$ 维持7.5小时。然后, 将混合物冷却到室温, 用EtOAc稀释, 搅拌20分钟, 并且经由硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液, 并且将残余物 (5.52g) 在 Et_2O (5mL) 和己烷 (10mL) 的混合物中搅拌。然后, 将固体通过过滤收集, 并且用 Et_2O 洗涤, 形成标题化合物 (2.53g)。在减压下浓缩母液, 并且将残余物在 Et_2O (2mL) 和己烷 (4mL) 的混合物中搅拌, 形成额外量的呈固体状的化合物 (0.265g)。将这两批合并 (2.80g, 97%)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (s, 3H), 3.03 (d, $J=4.9Hz$, 3H), 6.17 (br s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.2, 1.5Hz$, 1H), 7.66 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 7.73 (s, 1H)。


[0306] 部分B.4-甲酰基-N,3-二甲基苯甲酰胺的制备



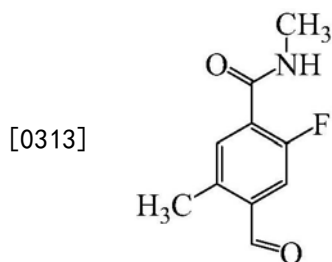
[0308] 向Raney Nickel **2800®** (湿, 2.02g) 在75%甲酸 (40mL) 中的混合物中添加4-氰基-N,3-二甲基苯甲酰胺 (1.94g, 11.1mmol)。将所得混合物在100℃维持3小时, 然后冷却, 经由硅藻土过滤, 并且用EtOAc和MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并且将残余物通过硅胶快速柱色谱 (EtOAc 100%) 纯化, 得到呈固体状的标题化合物 (1.94g, 69%)。

[0309] 实施例5.N-乙基-4-甲酰基-3-甲基苯甲酰胺的制备

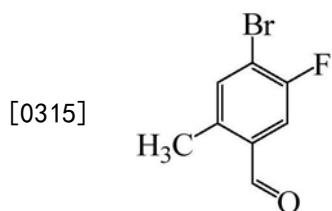


[0311] 在N₂下将乙胺 (0.041g, 0.91mmol) 添加到于THF (10mL) 中的4-甲酰基-3-甲基苯甲酸 (0.15g, 0.91mmol) 中。将所得悬浮液搅拌30分钟, 然后添加4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉-4- (0.243g, 1.01mmol) 并且将悬浮液再搅拌18小时。在减压下浓缩所得混合物并且将残余物溶解在EtOAc (20mL) 中并且依次用水和盐水洗涤。将有机层经过MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将残余物通过快速二氧化硅色谱纯化 (用含0%-10%MeOH的CH₂Cl₂的梯度洗脱), 得到N-乙基-4-甲酰基-3-甲基苯甲酰胺 (0.206g), 它含有约10%-20%的杂质。所述物质未经进一步纯化即被使用。C₁₁H₁₄N₂O₂的LCMS (ES+) m/z计算值: [M+H]⁺192.23, 实测值: 192.27。

[0312] 实施例6.2-氟代-4-甲酰基-N,5-二甲基苯甲酰胺的制备



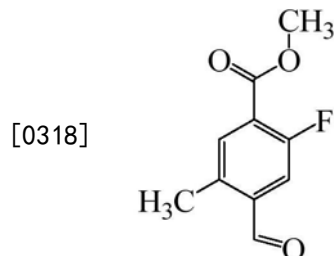
[0314] 部分B. 部分A.4-溴代-5-氟代-2-甲基苯甲醛的制备



[0316] 在-100℃将5-溴代-4-氟代-2-碘甲苯 (5g, 15.9mmol) 在Et₂O (15mL) 中的溶液逐滴添加到n-BuLi (2.5M的己烷溶液) (7.3mL, 15.9mmol) 在Et₂O (10mL) 中的溶液中, 期间将混合物的温度保持在低于-95℃。在15分钟之后, 逐滴添加无水DMF (1.35mL, 17.5mmol)。在搅拌同时, 使所得混合物经过2.5小时从-100℃升温到室温。然后, 添加1N HCl水溶液 (50mL) 以

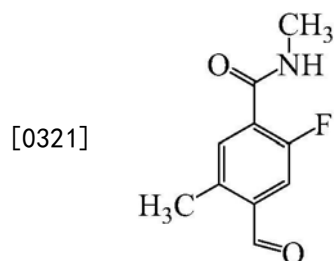
将pH值调节到1。用EtOAc (2×50mL) 萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经过MgSO₄干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱(含0%-10%EtOAc的己烷) 纯化, 得到呈固体状的4-溴代-5-氟代-2-甲基苯甲醛(2.9g, 84%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δppm 2.63 (s, 3H), 7.50 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.20 (d, J=1.8Hz, 1H)。

[0317] 部分B. 2-氟代-4-甲酰基-5-甲基苯甲酸甲酯的制备



[0319] 将Et₃N (3.5ml, 25mmol) 添加到4-溴代-5-氟代-2-甲基-苯甲醛(1.08g, 5.00mmol) 在DMF (20mL) 和MeOH (20mL) 中的溶液中。使CO鼓泡通过所得溶液, 持续10分钟, 然后添加PdCl₂(Ph₃P)₂ (0.35g, 0.50mmol)。然后, 再使CO鼓泡通过溶液10分钟, 然后在70℃在CO气氛下将混合物加热18小时。将溶液冷却到室温, 并且在减压下浓缩。将残余物用EtOAc (100mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液 (30mL) 洗涤, 用盐水 (30mL) 洗涤, 经过Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下蒸发。将残余物通过硅胶快速柱色谱(含10%-20%EtOAc的己烷) 纯化, 形成呈固体状的标题化合物(0.403g, 41%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 2.67 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.57 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=6.4Hz, 1H), 10.29 (d, J=1.6Hz, 1H)。

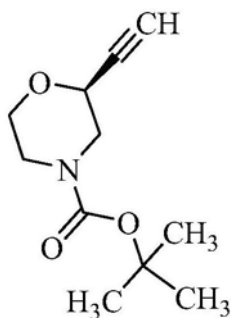
[0320] 部分C. 2-氟代-4-甲酰基-N, 5-二甲基苯甲酰胺的制备



[0322] 在50℃将2-氟代-4-甲酰基-5-甲基苯甲酸甲酯(0.35g, 1.65mmol) 在DMF (5mL) 和40wt%甲胺的水溶液(4.96mL, 57.64mmol) 中的混合物搅拌5小时。在减压下浓缩所得混合物并且将残余物通过硅胶快速色谱纯化(用乙酸乙酯(40%-100%) 和庚烷的混合物洗脱), 得到呈固体状的2-氟代-4-甲酰基-N, 5-二甲基苯甲酰胺(0.297g, 92%)。MS m/z (ESI) 195.91 [M+H]⁺。

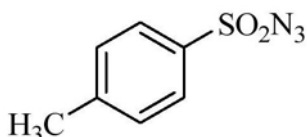
[0323] 实施例7. (S)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备

[0324]



[0325] 部分A. 甲苯磺酰基叠氮化物的制备

[0326]

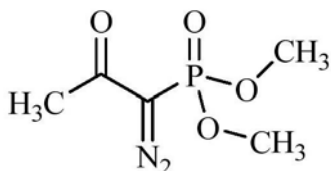


[0327] 在20℃向叠氮化钠(37.5g, 0.577mol)在水(100mL)中的溶液中添加乙醇(200mL)。向这一溶液中经过10分钟添加甲苯磺酰氯(100.0g, 0.525mol)在乙醇(500mL)中的温热溶液(40℃-45℃)。在20℃-25℃将所得悬浮液搅拌2.5小时。在减压下蒸发乙醇并且将残余物溶解在水(600mL)中。分离油性产物并且用二氯甲烷(150mL)萃取水层。将合并的有机相用水(2×100mL)洗涤, 经过硫酸钠干燥并且在减压下蒸发, 得到呈油状的甲苯磺酰基叠氮化物(98.0g, 95%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 2.49 (s, 3H), 7.43 (d, J=8.30Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.30Hz, 2H)。

[0328] 参考文献: Org. Synth. Coll. 第V卷, 第179页。

[0329] 部分B. (1-重氮基-2-氧代丙基) 膦酸二甲酯的制备

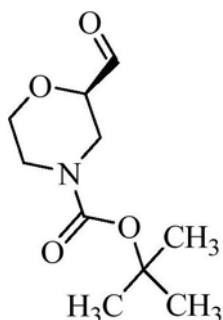
[0330]



[0331] 向(2-氧代丙基) 膦酸二甲酯(91.7g, 0.552mol)在乙腈(920mL)中的溶液中添加碳酸钾(91.6g, 0.662mol)。在40℃将悬浮液搅拌1小时。然后经过45分钟逐滴添加甲苯磺酰基叠氮化物(114.4g, 0.58mol)在乙腈(460mL)中的溶液。在添加期间将温度维持在18℃至24℃。在20℃-25℃将所得混合物再搅拌2小时, 然后经过硅藻土过滤。将滤饼用乙腈(2×100mL)冲洗并且在减压下蒸发合并的滤液。将残余物通过色谱(二氧化硅, 用乙酸乙酯/庚烷的混合物洗脱)纯化, 得到呈油状的(1-重氮基-2-氧代丙基) 膦酸二甲酯(90.5g, 85%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 2.26 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

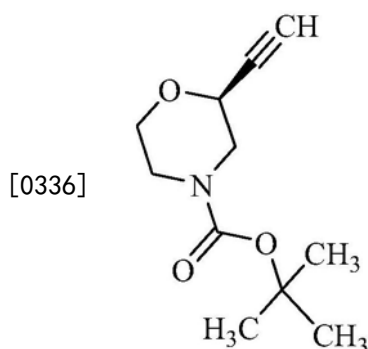
[0332] 部分C. (2R)-2-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备

[0333]



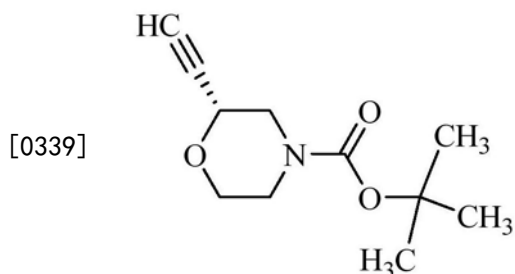
[0334] 将(2R)-2-(羟甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(91.0g, 0.418mol)、TEMPO(0.654g, 0.004mol)、溴化钠的水溶液(0.5M, 84mL, 0.04mol)以及二氯甲烷(910mL)的溶液冷却到0℃-5℃。通过添加碳酸氢钠(21g, 0.21mol)将次氯酸钠溶液(1.66M, 308mL, 0.52mol)的pH值调节到pH值=9.3, 并且将所得溶液经过30分钟逐滴添加到所得混合物中。在添加期间使用用于冷却的冰浴将温度保持在0℃至5℃。然后在0℃-5℃将双相混合物再搅拌30分钟。将温度调节到20℃并且添加水(450mL)。分离各相并且用二氯甲烷(2×180mL)萃取水相。将合并的有机相用水(2×180mL)洗涤, 然后经过硫酸钠干燥并且在减压下蒸发, 得到呈橙色粘性油状的(2R)-2-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯(63.02g, 70%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.47(s, 9H), 2.47-3.13(m, 2H), 3.37-3.72(m, 2H), 3.72-4.19(m, 3H), 9.65(s, 1H)。

[0335] 部分D. (S)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



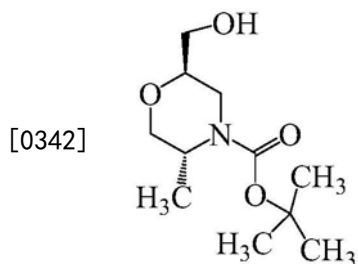
[0337] 向(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(64.7g, 0.337mol)在乙腈(526mL)和甲醇(105mL)的混合物中的溶液中添加碳酸钾(80.9g, 0.585mol)。在18℃-20℃将悬浮液搅拌15分钟。然后经过1小时逐滴添加(2R)-2-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯(63.0g, 0.293mol)在乙腈(53mL)和甲醇(10mL)的混合物中的溶液, 同时将温度维持在18℃至23℃。在添加结束之后, 将所得混合物在20℃搅拌2小时, 然后保持过夜。将所得悬浮液过滤并且在减压下蒸发滤液。将所得的油状物缓慢地添加到水(950mL)中, 并且通过过滤收集沉淀物, 并且用水(120mL)洗涤滤饼。将残余物通过硅胶色谱(用含10%乙酸乙酯的庚烷洗脱)纯化, 得到呈固体状的(S)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯(45.25g, 64%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.47(s, 9H), 2.49(s, 1H), 3.20-3.32(m, 2H), 3.49-3.61(m, 2H), 3.70-3.90(m, 1H), 3.90-3.99(m, 1H), 4.21-4.28(m, 1H); 手性HPLC(Chiracel OB-H 0.46×250mm, 93%己烷-3%乙醇, 30℃, 0.6毫升/分钟, 等度, 30分钟), 97.0%的所需对映体。

[0338] 实施例8. (R)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯

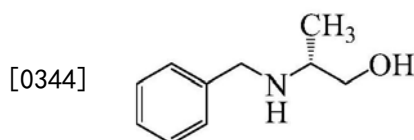


[0340] 这种化合物是使用与实施例6中所述的程序类似的程序来制备。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δppm 1.45(s, 9H), 2.47(d, J=1.81Hz, 1H), 3.17-3.37(m, 2H), 3.45-3.62(m, 2H), 3.70-3.87(m, 1H), 3.88-3.98(m, 1H), 4.20-4.26(m, 1H); MS(ESI) m/z 112.17[M-Boc+H]⁺。

[0341] 实施例9. (2R,5R)-2-(羟甲基)-5-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备

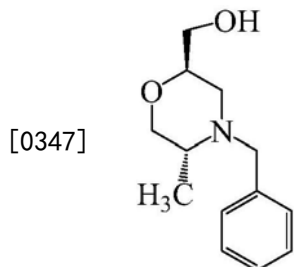


[0343] 部分A. (R)-2-(苯甲基氨基)丙-1-醇的制备



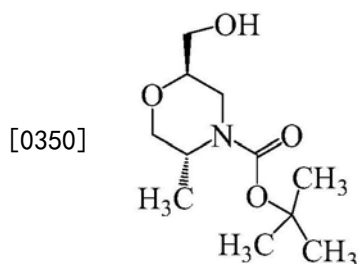
[0345] 将苯甲醛(10.0g,94.2mmol)和(D)-丙氨醇(7.08g,94.2mmol)在二氯乙烷(100mL)中稀释。将所得混合物冷却到0℃。添加乙酸(5.39mL,94.2mmol),继而10分钟后,添加NaBH(OAc)₃(9.47g,44.7mmol)。在室温搅拌18小时之后,添加Na₂CO₃水溶液以将pH值调节到9,并且将这一化合物用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机相经过MgSO₄干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱纯化(用100%CH₂Cl₂至10/89/1MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OH的混合物洗脱),得到呈油状的标题产物(5.30g,34%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δppm 1.08(d,J=6.3Hz,3H),2.04-2.30(m,2H),2.79-2.89(m,1H),3.28(dd,J=10.5,6.9Hz,1H),3.59(dd,J=10.5,4.2Hz,1H),3.73(d,J=12.9Hz,1H),3.86(d,J=12.9Hz,1H),7.24-7.36(m,5H)。

[0346] 部分B. (2R,5R)-4-苯甲基-5-甲基吗啉-2-基)甲醇的制备



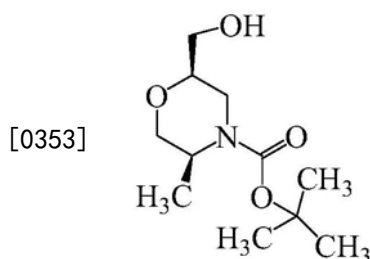
[0348] 将(R)-2-(苯甲基氨基)丙-1-醇(5.30g,32.1mmol)溶解在甲苯(150mL)中。然后添加(S)-表氯醇(3.76mL,48.1mmol),继而添加LiClO₄(5.12g,48.1mmol)。在室温将所得混合物搅拌18小时。将甲醇钠(它是通过将NaOH(3.85g,96.2mmol)添加到冰冷却的MeOH溶液(60mL)中并且搅拌30分钟来制备)逐滴添加到混合物中。在室温搅拌18小时之后,添加水。在减压下去除甲苯,并且将这一化合物用CH₂Cl₂萃取。将有机相经过MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱纯化(用Et₂O至5%MeOH/Et₂O的混合物洗脱),得到呈油状的标题化合物(5.13g,72%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δppm 1.08(d,J=6.0Hz,3H),1.90-2.03(m,2H),2.36-2.44(m,1H),2.57(dd,J=11.7,2.1Hz,1H),3.05(d,J=13.2Hz,1H),3.31-3.64(m,4H),3.77(dd,J=11.7,3.3Hz,1H),4.14(d,J=13.2Hz,1H),7.23-7.34(m,5H)。

[0349] 部分C. (2R,5R)-2-(羟甲基)-5-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



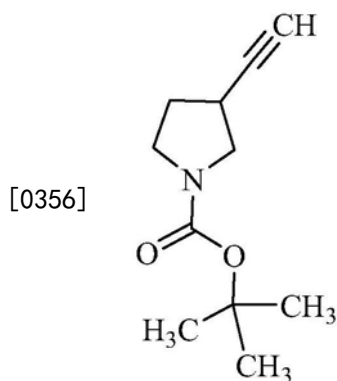
[0351] 将(2R,5R)-4-苯甲基-5-甲基吗啉-2-基)甲醇(5.10g,23.0mmol)溶解在MeOH中,并且使N₂鼓泡通过所得溶液。然后添加Boc₂O(5.03g,23.0mmol),继而添加Pd(OH)₂(2.55g)。在1.01巴H₂下搅拌18小时之后,将混合物用CH₂Cl₂稀释并且经由硅藻土垫过滤。在减压下浓缩滤液,并且将残余物通过硅胶快速色谱纯化(用70%至80%的EtOAc和己烷的混合物洗脱),产生呈油状的标题化合物(3.20g,60%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.12(d,J=6.3Hz,3H),1.39(s,9H),3.19-3.58(m,5H),3.60-3.74(m,2H),3.81-3.90(m,1H),4.69(dd,J=6.0,4.5Hz,1H)。MS(ESI)m/z 132.3[M+H-Boc]⁺。

[0352] 实施例10.(2R,5S)-2-(羟甲基)-5-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



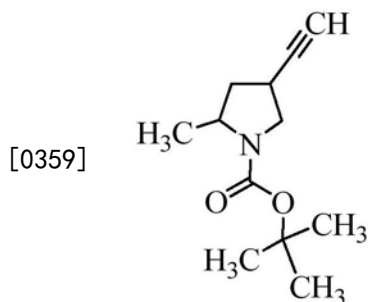
[0354] 这种化合物是使用与实施例8中所述的程序类似的程序来制备。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ_{ppm} 1.22(d,J=6.86Hz,3H),1.46(s,9H),1.89-1.95(m,1H),2.83-3.00(m,1H),3.38-4.04(m,7H)。

[0355] 实施例11.3-乙炔基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

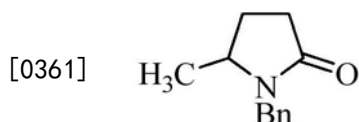


[0357] 这种化合物是使用与实施例6部分D中所述的程序类似的程序并且以可商购获得的起始物质为起始物来合成。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ_{ppm} 1.45(s,9H),1.85-2.00(m,1H),2.08-2.20(m,2H),2.87-3.00(m,1H),3.21-3.38(m,2H),3.40-3.69(m,2H);MS(ESI)m/z 96.15[M-Boc+H]⁺。

[0358] 实施例12.4-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

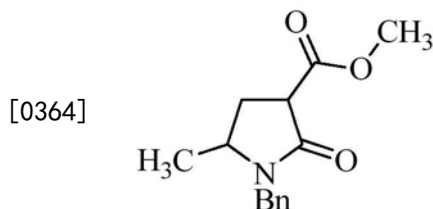


[0360] 部分A.1-苯甲基-5-甲基吡咯烷-2-酮的制备



[0362] 在0℃将氢化钠(60%在矿物油中的悬浮液)(2.54g,63.6mmol)添加到5-甲基吡咯烷-2-酮(4.2g,42.4mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(27mL)中的溶液中。然后添加苯甲基溴(6.05mL,50.8mmol)并且将所得混合物搅拌16小时,同时使温度从0℃升高到室温。然后缓慢地添加饱和氯化铵水溶液(50mL)并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取产物。将合并的有机层用5%碳酸氢钠水溶液(100mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过在100g硅胶筒上,使用含5%至75%EtOAc的己烷的梯度进行色谱来纯化,得到呈油状的1-苯甲基-5-甲基吡咯烷-2-酮(6.88g,86%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δppm 1.16(d,J=6.25Hz,3H),1.53-1.64(m,1H),2.04-2.21(m,1H),2.34-2.56(m,2H),3.46-3.58(m,1H),3.98(d,J=15.02Hz,1H),4.97(d,J=15.02Hz,1H),7.21-7.35(m,5H)。

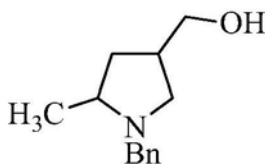
[0363] 部分B.1-苯甲基-5-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯的制备



[0365] 将正丁基锂(2.5M的己烷溶液)(29mL,72.7mmol)缓慢地添加到使用冰浴冷却以将内部温度保持在低于10℃的二异丙胺(10.7mL,76.3mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中。将所得混合物冷却到-78℃并且以这样的将内部温度维持在低于-65℃的速率添加1-苯甲基-5-甲基吡咯烷-2-酮(6.88g,36.4mmol)在四氢呋喃(46mL)中的溶液。在添加结束之后,在-78℃将混合物搅拌0.5小时。然后添加碳酸二甲酯(6.13mL,72.7mmol),并且在-78℃将混合物搅拌0.25小时。然后去除冷浴,并且使混合物逐渐地升温到室温并且在这一温度搅拌16小时。添加1N盐酸水溶液(100mL)并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取产物。将合并的有机层用水(150mL)洗涤,然后用盐水(150mL)洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶快速,使用含10%至60%EtOAc的己烷的梯度纯化,得到呈油状的并且呈非对映体的混合物形式的1-苯甲基-5-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(6.85g,76%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δppm 1.16和1.25(2d,J=6.37和6.25Hz,3H),1.79-1.89(m,0.5H),1.97-2.08(m,0.5H),2.34-2.54(m,1H),3.45-3.74(m,2H),3.79和3.81(2s,3H),4.01(dd,J=14.99,9.43Hz,1H),4.99(dd,J=15.01,11.63Hz,1H),7.21-7.36(m,5H)。

[0366] 部分C.(1-苯甲基-5-甲基吡咯烷-3-基)甲醇的制备

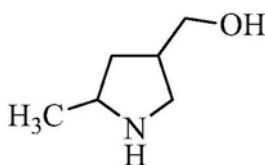
[0367]



[0368] 在0℃将氢化锂铝(3.89g,0.10mol)小心地添加到无水四氢呋喃(100mL)中。然后添加1-苯甲基-5-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(6.85g,27.7mmol)在无水四氢呋喃(39mL)中的溶液。将所得混合物在室温搅拌16小时,然后冷却到0℃,并且非常缓慢地添加水(4mL),继而添加15%氢氧化钠水溶液(4mL)并且再添加水(12mL)。将所得悬浮液在0℃搅拌1小时,然后添加硫酸镁。将悬浮液在0℃搅拌0.25小时并且在硅藻土垫上过滤。将滤饼用乙酸乙酯洗涤并且在减压下浓缩滤液,得到呈油状的(1-苯甲基-5-甲基吡咯烷-3-基)甲醇(5.53g,97%)。所得产物未经进一步纯化即用于下一步中。

[0369] 部分D. (5-甲基吡咯烷-3-基)甲醇的制备

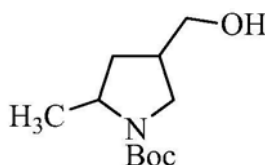
[0370]



[0371] 将(1-苯甲基-5-甲基吡咯烷-3-基)甲醇(5.53g,26.9mmol)在乙醇(192mL)中的溶液放在真空下并且用氮气回填三次。添加氢氧化钡/碳(20重量%,50%湿)(1.89g)。使氢气鼓泡进入悬浮液中,持续0.25小时。在1.01巴的氢气下在室温将所得混合物搅拌16小时。然后将混合物在硅藻土垫上过滤。将滤饼用乙醇洗涤并且在减压下浓缩滤液,得到呈油状的(5-甲基吡咯烷-3-基)甲醇(3.16g,定量,非对映体的混合物)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δppm 0.96-1.06(m,0.5H),1.14和1.18(2d,J=6.35和6.19Hz,3H),1.37-1.47(m,0.5H),1.65-1.74(m,0.5H),2.00-2.15(m,3H),2.27-2.43(m,1H),2.63(dd,J=10.90,6.50Hz,0.5H),2.86-3.00(m,1H),3.06-3.24(m,1H),3.48-3.66(m,2H)。

[0372] 部分E. 4-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

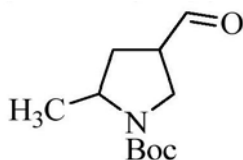
[0373]



[0374] 在0℃将碳酸钾(19g,0.14mol)和二碳酸二叔丁酯(5.99g,27.4mmol)添加到(5-甲基吡咯烷-3-基)甲醇(3.16g,27.4mmol)在四氢呋喃(30mL)和水(30mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌16小时,然后添加水(50mL)。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取产物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经过硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过在100g硅胶筒上,使用含10%至70%EtOAc的己烷的梯度进行色谱来纯化,得到4-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.38g,74%,非对映体的混合物)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δppm 1.14-1.28(m,3H),1.30-1.70(m,2H),1.45(s,9H),1.71-1.88(m,0.5H),2.17-2.35(m,1H),2.42-2.57(m,0.5H),3.00(dd,J=10.97,8.94Hz,0.5H),3.05-3.20(m,0.5H),3.50(dd,J=10.98,7.64Hz,0.5H),3.55-4.05(m,3.5H)。

[0375] 部分F. 4-甲酰基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

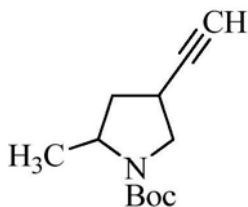
[0376]



[0377] 在0℃将戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (4.23g, 10.2mmol) 添加到4-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2g, 9.29mmol) 和碳酸氢钠(1.17g, 13.9mmol) 在二氯甲烷(23mL) 中的悬浮液中。将所得混合物在室温搅拌2小时, 然后添加10% 硫代硫酸钠水溶液(50mL) 和5% 碳酸氢钠水溶液(25mL)。将所得混合物在室温搅拌16小时。分离各相并且用二氯甲烷(1×25mL) 萃取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到呈油状的4-甲酰基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.09g, 定量, 非对映体的混合物)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δppm 1.13-1.22 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.71-1.81 (m, 0.5H), 1.86-1.96 (m, 0.5H), 2.15-2.40 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 0.5H), 3.00-3.13 (m, 0.5H), 3.48-3.58 (m, 0.5H), 3.60-3.75 (m, 1.5H), 3.85-4.05 (m, 1H) 9.65和9.73 (2d, J=2.14和1.51Hz, 1H)。

[0378] 部分H.4-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

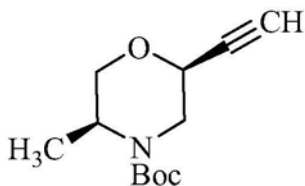
[0379]



[0380] 将碳酸钾(2.6g, 18.8mmol) 添加到4-甲酰基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 9.38mmol) 在乙腈(25mL) 和甲醇(5mL) 中的溶液中。然后逐滴添加(1-重氮基-2-氧代丙基) 膦酸二甲酯(2.16g, 11.3mmol)。在室温将悬浮液搅拌16小时, 然后在减压下浓缩。将5% 碳酸氢钠水溶液(25mL) 添加到粗残余物中。用乙酸乙酯(3×25mL) 萃取产物。将合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将粗物质通过硅胶色谱, 使用含0%至30% EtOAc的庚烷的梯度纯化, 得到呈油状的4-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.31g, 67%, 非对映体的混合物)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δppm 1.16 (d, J=6.21Hz, 1.5H), 1.31 (br s, 1.5H), 1.46 (s, 9H), 1.60-1.72 (m, 0.5H), 1.85 (ddd, J=12.25, 6.41, 2.53Hz, 0.5H), 2.03-2.18 (m, 0.5H), 2.10 (dd, J=5.13, 2.38Hz, 1H), 2.36-2.45 (m, 0.5H), 2.76-2.88 (m, 0.5H), 2.96-3.08 (m, 0.5H), 3.24 (dd, J=10.85, 8.70Hz, 0.5H), 3.28-3.40 (m, 0.5H), 3.59-3.67 (m, 0.5H), 3.74-4.06 (m, 1.5H); C₇H₁₂N的MS (ESI) m/z 计算值: 110.10 [M-Boc+H]⁺, 实测值: 110.11。

[0381] 实施例13. (2S, 5R)-2-乙炔基-5-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯

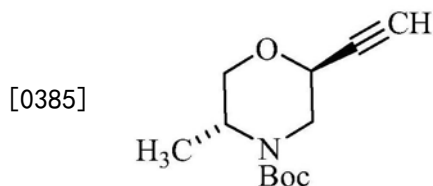
[0382]



[0383] 这种化合物是使用与实施例6部分D中所述的程序类似的程序来制备。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 1.24 (d, J=6.64Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.50 (s, 1H), 3.09 (t, J=

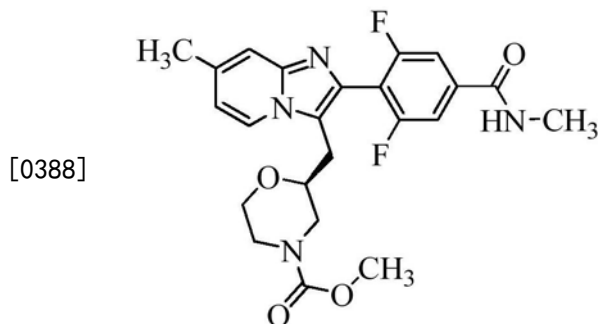
11.82Hz, 1H), 3.66 (q, $J=12.23\text{Hz}$, 2H), 3.85–3.99 (m, 1H), 4.08 (d, $J=7.82\text{Hz}$, 2H); MS (ESI) m/z 126.19 $[M-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

[0384] 实施例14. (2S,5S)-2-乙炔基-5-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯

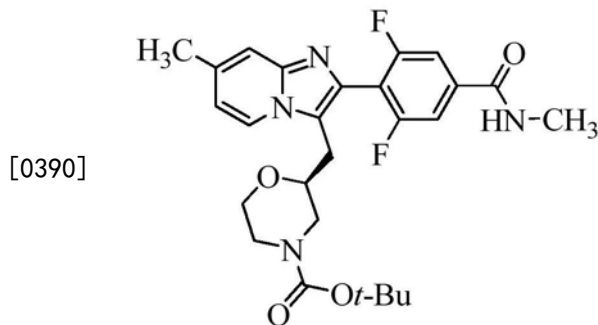


[0386] 这种化合物是使用与实施例6部分D中所述的程序类似的程序来制备。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.24 (d, $J=7.01\text{Hz}$, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.42 (s, 1H), 3.29–3.46 (m, 2H), 3.88 (d, $J=13.21\text{Hz}$, 1H), 4.11–4.23 (m, 2H), 4.55 (s, 1H); MS (ESI) m/z 126.21 $[M-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

[0387] 实施例15. (S)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



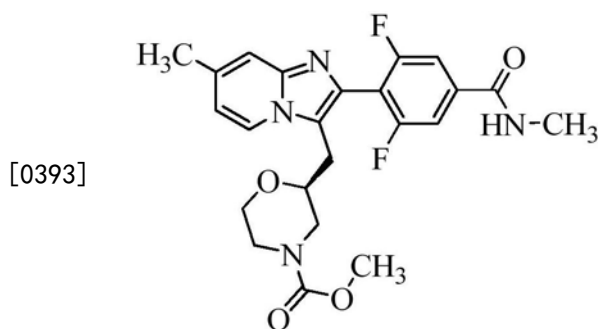
[0389] 部分A. (S)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备。还说明了一般环化条件1。



[0391] 在 N_2 下将4-甲基吡啶-2-胺 (5.41g, 0.050mol)、3,5-二氟代-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺 (9.96g, 0.050mol)、(S)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯 (10.57g, 0.050mol)、氯化铜(I) (1.49g, 0.015mol)、双(三氟甲基磺酰氧基)铜 (5.42g, 0.015mol) 以及甲苯 (120mL) 的混合物加入到250mL夹套反应器中。施用加热并且使温度在5分钟内达到 85°C 。然后添加N,N-二甲基乙酰胺 (1.0mL) 并且在 85°C 将所得混合物搅拌5小时。然后将所得混合物冷却到 20°C 并且在这一温度保持过夜。将甲苯层通过倾析与固体残余物分离,然后在减压下浓缩。将所得残余物与由倾析分离的固体残余物混合,并且将合并的固体溶解在二氯甲烷 (300mL) 中。将硫化钠的水溶液 (18% w/w) 添加到有机溶液中并且将混合物搅拌15分钟。然后将混合物经过硅藻土垫过滤并且用二氯甲烷 ($2 \times 160\text{mL}$) 洗涤滤饼。分离各层并且用二氯甲烷

(100mL) 萃取水相。在减压下浓缩合并的有机层。将残余物用乙酸乙酯 (500mL) 溶解, 与硅胶 (50g) 组合, 搅拌30分钟, 然后经过硅藻土垫过滤。在减压下浓缩溶液并且用二氯甲烷 (300mL) 溶解残余物。添加硅胶 (32.5g) 并且在减压下将混合物浓缩到干燥。将预先吸收的粗物质填充到干二氧化硅柱 (80g) 上并且用乙酸乙酯-庚烷 (50-50v/v) 洗脱, 得到13.7g残余物质, 然后将所述残余物质在乙酸乙酯-庚烷 (30-70v/v) 的混合物中研磨。通过过滤收集固体, 将滤饼用乙酸乙酯-庚烷 (30-70v/v) 洗涤, 并且将所得固体在机械真空下干燥, 得到呈白色固体状的 (S)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(甲基氨基甲酰基) 苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯 (11.0g, 44%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.35 (s, 9H), 2.36-2.81 (m, 5H), 2.85 (d, J=4.46Hz, 3H), 3.06 (d, J=6.12Hz, 2H), 3.24 (t, J=10.93Hz, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.56-3.72 (m, 3H), 6.85 (d, J=6.84Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.89Hz, 2H), 8.44 (d, J=6.84Hz, 1H), 8.72 (br. s, 1H); MS (ESI) m/z 501.16 [M+H]⁺。关于与这种方法相关的进一步论述, 参见Chernyak, N等, “对咪唑并杂环的一般和高效的铜催化的三组分偶合反应: 阿吡坦和唑吡坦的一锅法合成 (General and Efficient Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction towards Imidazoheterocycles. One-Pot Synthesis of Alpidem and Zolpidem)”, *Angewandte Chemie*, 第49 (15) 卷, 第2743-2746页 (国际版, 2010)。

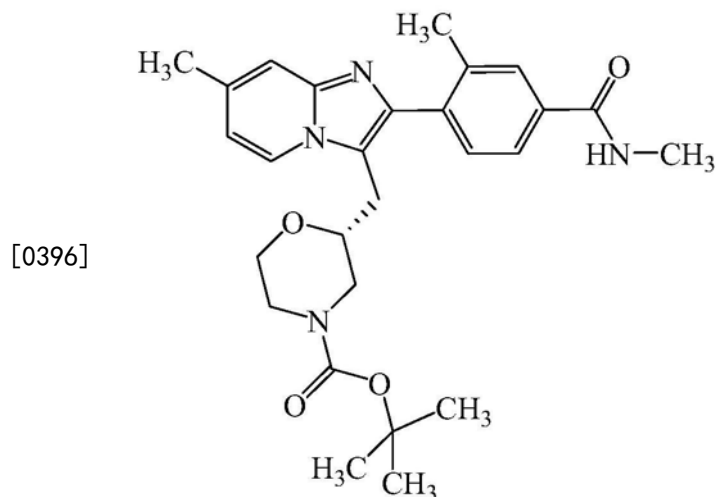
[0392] 部分B. (S)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(甲基氨基甲酰基) 苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基) 吗啉-4-甲酸甲酯的制备



[0394] 在20℃-25℃向 (S)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(甲基氨基甲酰基) 苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯 (41.0g, 0.082mol) 在甲醇 (330mL) 中的溶液中经过15分钟添加3N氯化氢的甲醇溶液 (273mL, 0.819mol)。将所得混合物加热到40℃-45℃并且搅拌1小时。然后将所得混合物冷却到20℃并且在减压下浓缩。将残余物用二氯甲烷 (410mL) 溶解, 并且添加N,N-二异丙基乙胺 (26.5g, 0.205mol)。然后在20℃逐滴添加氯甲酸甲酯 (9.3g, 0.098mol), 继而再添加N,N-二异丙基乙胺 (5.3g, 0.040mol)。在搅拌16小时之后, 用水 (100mL) 洗涤有机层。用二氯甲烷 (50mL) 萃取水相, 然后将合并的有机相用碳酸氢钾水溶液 (20% w/w) 洗涤并且在减压下浓缩。使用趁热过滤步骤使残余物从乙酸乙酯 (860mL) 中重结晶以去除不溶性物质。通过过滤收集沉淀物并且将滤饼用乙酸乙酯 (2×40mL) 冲洗, 然后在机械真空下在50℃干燥, 得到呈乙酸乙酯溶剂化物形式的标题化合物 (白色固体, 31.8g)。如下去除乙酸乙酯: 通过逐步添加3N盐酸 (22.5mL) 将物质溶解在水 (320mL) 中, 并且将所得溶液经过滤纸过滤以去除不溶性物质。通过在减压下蒸发直到在接收器中已经收集约75mL的混合乙酸乙酯-水为止来去除乙酸乙酯。添加水 (75mL) 以代替所蒸馏的体积。将溶液转移到装备有机械搅拌的圆底烧瓶中, 并且通过缓慢添加20% w/w碳酸

氢钾水溶液(135mL)将pH值逐渐地调节到8.5。在20℃-25℃将所得悬浮液搅拌过夜。通过过滤收集产物并且将滤饼用水(30mL)洗涤,然后在真空烘箱中干燥,得到呈固体状的(S)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(25.25g,67%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.39(s,3H),2.85(s,4H),3.07(br s,2H),3.25(m,1H),3.45-3.79(m,8H),6.85(br s,1H),7.37(brs,1H),7.68(br s,2H),8.45(br s,1H),8.72(br s,1H);C₂₃H₂₅F₂N₄O₄的HRMS m/z计算值:459.1838[M+H]⁺,实测值:459.1844。

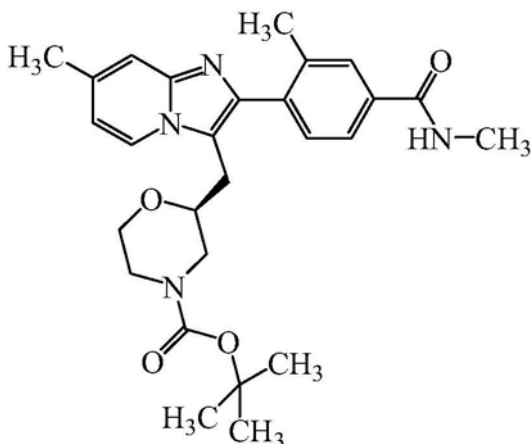
[0395] 实施例15B.(R)-2-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备。说明了一般环化条件2。



[0397] 向0.5mL-2.0mL微波小瓶中加入4-甲基吡啶-2-胺(1当量)、4-甲酰基-N,3-二甲基苯甲酰胺(1.05当量)、(R)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯(1当量)、氯化铜(I)(0.05当量)、双(三氟甲基磺酰氧基)铜(0.05)以及甲苯(4mL)。将所得混合物用N₂吹扫5分钟。将所得混合物在微波辐照下在140℃搅拌45分钟。将所得混合物溶解在EtOAc中并且使用带槽纹滤纸过滤。在减压下浓缩滤液并且将残余物通过硅胶快速色谱(用含2%至20%乙酸乙酯的甲醇洗脱)纯化,得到呈油状的(R)-2-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(30.3%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 1.32-1.48(m,10H),2.24(s,3H),2.39(s,3H),2.46-2.59(m,1H),2.70-2.91(m,1H),2.95(s,3H),2.98-3.10(m,2H),3.43-3.58(m,1H),3.60-3.79(m,3H),6.88(d,J=7.03Hz,1H),7.04(br.s.,1H),7.40(d,J=7.42Hz,1H),7.70(d,J=7.42Hz,1H),7.79(s,1H),8.37(d,J=5.47Hz,1H)。MS(ESI)m/z 479.18[M+H]⁺。

[0398] 实施例15C.(S)-2-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备。还说明了一般环化条件3。

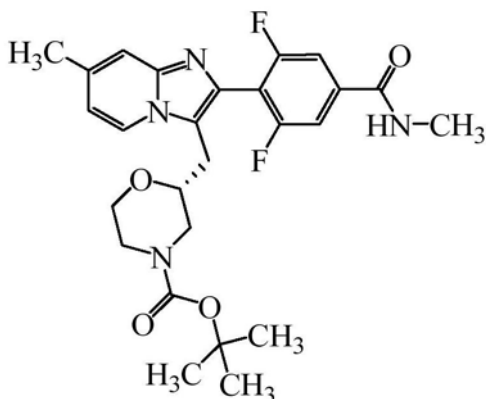
[0399]



[0400] 在室温在 N_2 下将4-甲基吡啶-2-胺(1当量)、氯化铜(I)(0.05当量)、双(三氟甲基磺酰氧基)铜(0.05当量)以及4-甲酰基-N,3-二甲基苯甲酰胺(1当量)的混合物搅拌5分钟。添加经过脱气的甲苯(2mL)、(S)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.5当量),并且在 120°C 将所得混合物搅拌17小时。将所得混合物冷却到室温,在减压下浓缩并且将残余物通过硅胶快速色谱(用含1%至10%甲醇的乙酸乙酯洗脱)纯化,得到呈油状的(S)-2-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(174mg,56.2%)。MS (ESI) m/z 479.58 $[M+H]^+$ 。

[0401] 实施例15D. (R)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备。还说明了一般环化条件4。

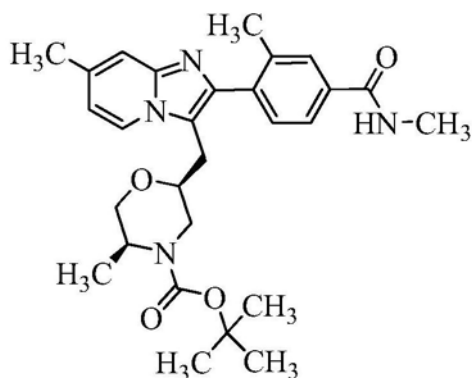
[0402]



[0403] 在 N_2 下在室温将4-甲基吡啶-2-胺(1当量)、3,5-二氟代-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺(1当量)、(R)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯(1当量)、氯化铜(I)(0.03当量)以及双(三氟甲基磺酰氧基)铜(0.03当量)在甲苯(4mL)和DMA(0.1mL)中的混合物搅拌5分钟。在 85°C 将所得混合物搅拌18小时。将所得混合物冷却到室温,在减压下浓缩并且将残余物通过硅胶快速色谱(用含2%至10%甲醇的乙酸乙酯洗脱)纯化,得到呈油状的(R)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(65.5%)。MS (ESI) m/z 501.77 $[M+H]^+$ 。

[0404] 实施例15E. (2S,5S)-5-甲基-2-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备。还说明了一般环化条件5。

[0405]



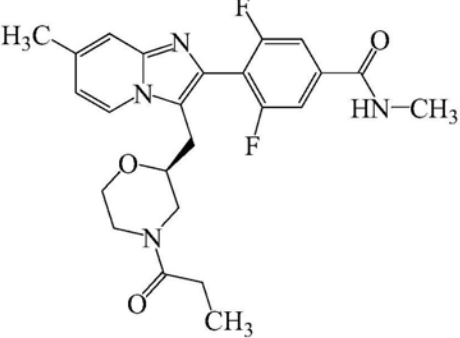
[0406] 将4-甲基吡啶-2-胺 (0.14g, 1.26mmol)、4-甲酰基-N,3-二甲基苯甲酰胺 (0.22g, 1.26mmol)、(2S,5S)-2-乙炔基-5-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯 (0.28g, 1.26mmol)、以及氯化铜 (I) (62mg, 0.63mmol) 添加到圆底烧瓶中。然后添加甲苯 (10mL) 和N,N-二甲基乙酰胺 (5滴)。将烧瓶放在真空下,然后用N₂回填三次。在90℃将所得混合物搅拌16小时,然后冷却到室温。然后,将乙醇和硅胶添加到混合物中,然后在减压下浓缩。将残余物通过在50g硅胶筒上进行快速色谱(使用含50%至100%乙酸乙酯的己烷作为洗脱剂,继而使用含0%至20%甲醇的乙酸乙酯进行洗脱)来纯化,得到呈油状的(2S,5S)-5-甲基-2-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (0.37g, 60%),它未经进一步纯化即被使用。

[0407] 下表1中的实施例16-44的化合物是使用与实施例15、15B、15C、15D、以及15E中所述的方法类似的方法,使用相应的起始物质和如下文所示的一般环化条件中的一种来制备。

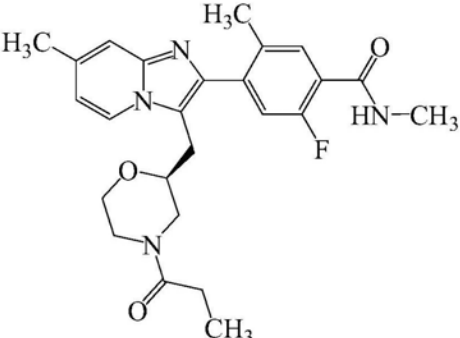
[0408] 表1

[0409] 实施例18-46

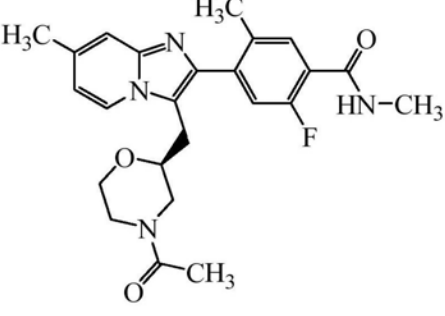
[0410]

| 实 施 例 | 化合物结构 | 环 化 程 序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-------------|---|------------------|---|---|
| 16 |  | 1 | C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ 的 HRMS (ESI) m/z 计算值: 457.2046 [M+H] ⁺ , 实测值: 457.2042。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.04 (dt, J = 9.77, 7.42 Hz, 3 H), 2.20 - 2.43 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60-2.90 (m, 1H), 2.95 (s, 3 H), 3.05 - 3.18 (m, 3 H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.47 - 3.64 (m, 1 H), 3.70 (t, J = 12.11 Hz, 1 H), 3.75 - 3.85 (m, 1 H), 4.18 - 4.31 (m, 1 H), 6.87 (td, J = 4.69, 2.34 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.20, 5.86 Hz, 2 H), 8.36 - 8.46 (m, 1 H)。 |

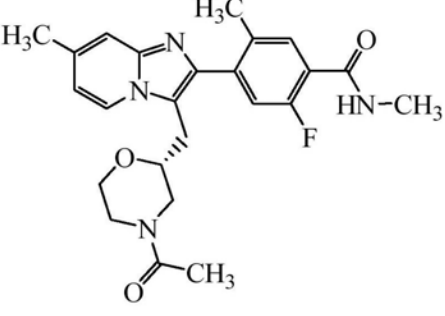
[0411]

| 实 施 例 | 化合物结构 | 环 化 程 序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-------------|---|------------------|---|--|
| 17 |  | 2 | C ₂₅ H ₃₀ FN ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算值: 453.2301 [M+H] ⁺ , 实测值: 453.2296。 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 - 0.99 (m, 3 H), 2.12 - 2.35 (m, 5 H), 2.38 (s, 3 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 4.30 Hz, 3 H), 2.92 - 3.13 (m, 2 H), 3.14 - 3.30 (m, 2 H), 3.40- 3.65 (m, 2 H), 3.67 - 3.84 (m, 1 H), 4.02 - 4.21 (m, 1 H), 6.77 - 6.88 (m, 1 H), 7.23 - 7.40 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 7.42 Hz, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H), 8.43 (dd, J = 17.38, 7.23 Hz, 1 H)。 |

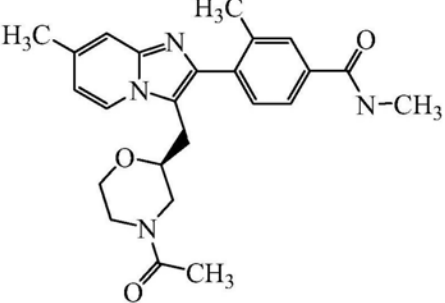
[0412]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|---|---|
| 18 |  | 2 | C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算 值: 439.214 [M+H] ⁺ , 实测值: 439.2143。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.05 (2 s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.41 (dd, J = 12.89, 10.94 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.70 (d, J = 3.52 Hz, 1 H), 3.03 - 3.10 (m, 3 H), 3.12 - 3.24 (m, 2 H), 3.34 - 3.45 (m, 1 H), 3.48 - 3.61 (m, 2 H), 3.62 - 3.86 (m, 1 H), 4.13 - 4.32 (m, 1 H), 6.87 (dt, J = 7.13, 1.90 Hz, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.70 (dd, J = 7.62, 3.71 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 15.23, 7.03 Hz, 1 H)。 |

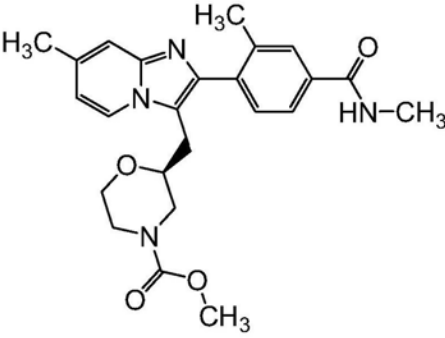
[0413]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|---|---|
| 19 |  | 2 | C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算 值: 439.214 [M+H] ⁺ , 实测值: 439.2142。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.05 (2 s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.41 (dd, J = 12.89, 10.94 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.70 (d, J = 3.52 Hz, 1 H), 3.03 - 3.10 (m, 3 H), 3.12 - 3.24 (m, 2 H), 3.34 - 3.45 (m, 1 H), 3.48 - 3.61 (m, 2 H), 3.62 - 3.86 (m, 1 H), 4.13 - 4.32 (m, 1 H), 6.87 (dt, J = 7.13, 1.90 Hz, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.70 (dd, J = 7.62, 3.71 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 15.23, 7.03 Hz, 1 H)。 |

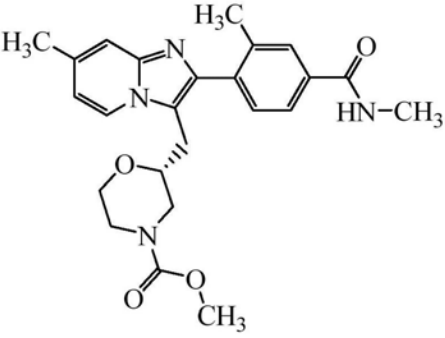
[0414]

| 实施例 | 化合物结构 | 纯化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|--|---|
| 20 |  | 3 | C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算 值: 421.2234 [M+H] ⁺ , 实测值: 421.224。 | ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.02 (2 s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.38 (dd, J = 13.09, 10.74 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60 - 2.74 (m, 1 H), 2.84 - 2.95 (m, 3 H), 3.03 - 3.10 (m, 2 H), 3.10 - 3.22 (m, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 2 H), 3.81 (dd, J = 11.91, 3.32 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 13.28 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 8.37 (dd, J = 12.11, 7.03 Hz, 1 H)。 |

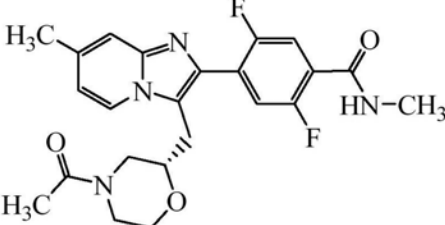
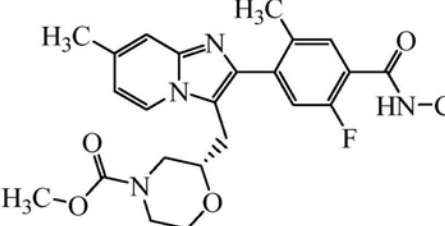
[0415]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|---|---|
| 21 |  <p>通过使用等度方法（流动相：含0.1% DMEA的35% iPrOH，超临界CO₂），在Lux直链淀粉-2（4.6×250 mm, 5 μm粒度）上进行手性SFC（UV检测）来分析产物，得到100%的对映体纯度，R_t：10.24分钟。</p> | 3 | C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₄ 的 HRMS m/z 计算 值：437.2183 [M+H] ⁺ ，实测值： 437.2177。 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.41 - 2.48 (m, 1 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.30 Hz, 4 H), 3.02 (d, <i>J</i> = 6.64 Hz, 2 H), 3.25 (td, <i>J</i> = 11.72, 2.73 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.58 - 3.76 (m, 3 H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 7.23, 1.76 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1 H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.81, 1.56 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.39 (d, <i>J</i> = 7.03 Hz, 1 H), 8.46 (d, <i>J</i> = 4.69 Hz, 1 H)。 |

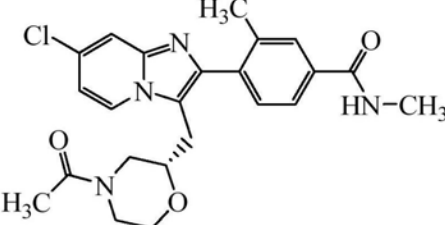
[0416]

| 实施例 | 化合物结构 | 纯化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|---|--|
| 22 |  <p>通过使用等度方法（流动相：含 0.1% DMEA 的 35% iPrOH，超临界 CO₂），在 Lux 直链淀粉-2（4.6×250 mm，5 μm 粒度）上进行手性 SFC（UV 检测）来分析产物，得到 95.244% 的对映体纯度，R_t：13.96 分钟。</p> | 3 | C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O ₄ 的 HRMS m/z 计算 值：437.2183 [M+H] ⁺ ，实测值： 437.2177。 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 4.30 Hz, 4 H), 3.02 (d, J = 6.64 Hz, 2 H), 3.17 - 3.30 (m, 1 H), 3.42 - 3.58 (m, 5 H), 3.59 - 3.75 (m, 3 H), 6.80 (dd, J = 7.23, 1.76 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 7.81 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 7.81, 1.56 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 4.30 Hz, 1 H)。 |

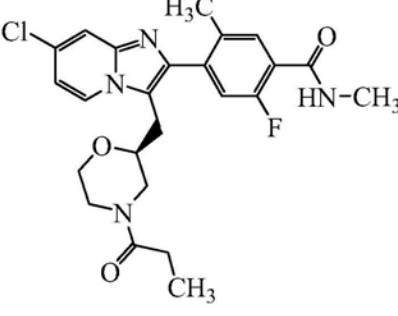
[0417]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|--|------|--|---|
| 23 |  | 3 | $C_{23}H_{25}F_2N_4O_3$ 的 HRMS m/z 计算 值: 443.1889 $[M+H]^+$, 实测值: 443.1897。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.06 (d, $J = 1.56$ Hz, 3 H), 2.39 - 2.77 (m, 4 H), 2.90 - 3.05 (m, 3 H), 3.10 - 3.25 (m, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 3.54 - 3.89 (m, 3 H), 4.20 - 4.37 (m, 1 H), 6.86 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 1 H), 8.42 (dd, $J =$ 14.06, 7.03 Hz, 1 H)。 |
| 24 |  | 3 | $C_{24}H_{28}FN_4O_4$ 的 HRMS m/z 计算 值 : 455.2089 $[M+H]^+$, 实测值: 455.2092。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.21 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.75 - 2.96 (m, 5 H), 3.02 (d, $J =$ 6.25 Hz, 2 H), 3.34 (br. s., 1 H), 3.52 (br. s., 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.76 (d, $J = 11.72$ Hz, 3 H), 6.83 (d, $J = 6.64$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J =$ 10.94 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.66 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J =$ 7.03 Hz, 1 H)。 |

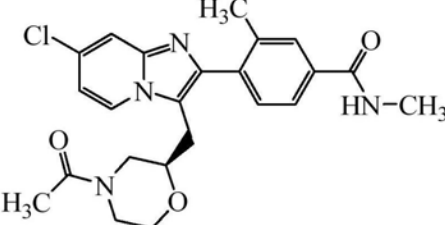
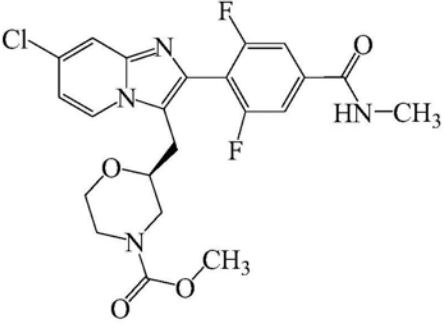
[0418]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|--|---|
| 25 |  | 3 | C ₂₃ H ₂₆ ClN ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算 值: 441.1688 [M+H] ⁺ , 实测值: 441.168。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.99 (d, J = 13.67 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.33 - 2.72 (m, 1 H), 2.81 - 2.98 (m, 4 H), 2.99 - 3.20 (m, 2 H), 3.31 - 3.42 (m, 1 H), 3.42 - 3.71 (m, 2 H), 3.71 - 3.86 (m, 1 H), 4.19 (d, J = 12.89 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 1 H), 7.58 (br. s., 1 H), 7.69 (d, J = 6.25 Hz, 1 H), 7.78 (br. s., 1 H), 8.44 - 8.59 (m, 1 H)。 |

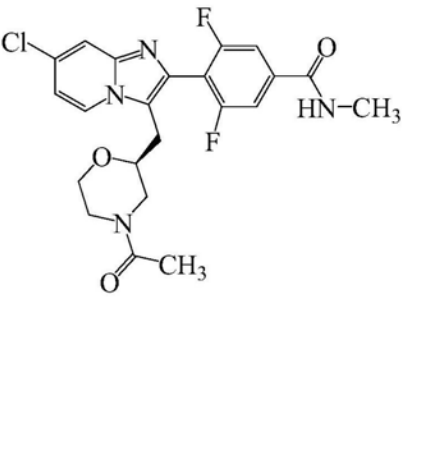
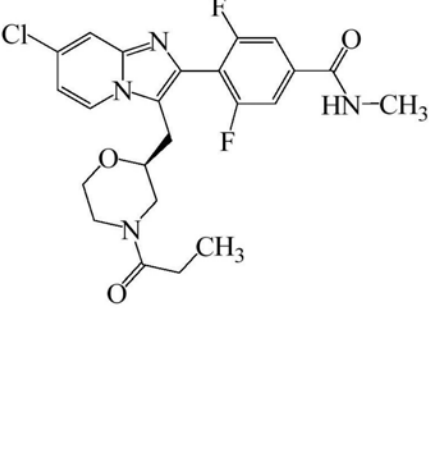
[0419]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|---|---|
| 26 |  | 3 | C ₂₄ H ₂₇ ClFN ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算值 : 473.1753 [M+H] ⁺ , 实测值: 473.1753。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0.99 - 1.13 (m, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.26 - 2.44 (m, 2 H), 2.94 - 2.98 (m, 4 H), 3.06 - 3.14 (m, 2 H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H), 3.50 - 3.76 (m, 3 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 4.16 - 4.34 (m, 1 H), 6.98 - 7.10 (m, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 1.95 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 7.42, 3.52 Hz, 1 H), 8.45 - 8.57 (m, 1 H)。 |

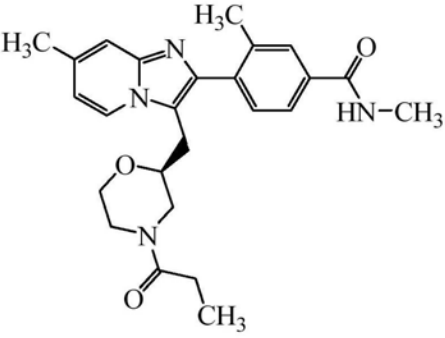
[0420]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|---|---|
| 27 |  | 3 | $C_{23}H_{26}ClN_4O_3$ 的 HRMS m/z 计算 值: 441.1688 $[M+H]^+$, 实测值: 441.1692。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.99 (d, $J = 14.45$ Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.31 - 2.72 (m, 1 H), 2.82 - 2.95 (m, 3 H), 3.00 - 3.20 (m, 3 H), 3.35 (td, $J = 11.72$, 2.34 Hz, 1 H), 3.44 - 3.69 (m, 2 H), 3.78 (dd, $J = 11.52$, 2.54 Hz, 1 H), 4.19 (d, $J = 12.89$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 7.42$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 11.72, 7.81 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 8.43 - 8.52 (m, 1 H)。 |
| 28 |  | 3 | $C_{22}H_{22}ClF_2N_4O_4$ 的 HRMS m/z 计算 值 : 479.1292 $[M+H]^+$, 实测值: 479.1290。 | ¹ H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.79 - 2.84 (m, 3 H), 2.99 - 3.11 (m, 2 H), 3.14 - 3.24 (m, 2 H), 3.30-3.70 (m, 5 H), 3.71 - 3.85 (m, 2 H), 7.08 (dd, $J = 7.42$, 1.95 Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.20$ Hz, 2 H), 7.75 - 7.79 (m, 1 H), 8.58 (d, $J = 7.42$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J = 4.30$ Hz, 1 H)。 |

[0421]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|--|------|--|--|
| 29 |  | 3 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₂ N ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算值 : 463.1343 [M+H] ⁺ , 实测值: 463.1348。 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.87 (d, J = 2.73 Hz, 3 H), 2.15-2.30 (m, 1 H), 2.77 (d, J = 4.69 Hz, 3 H), 2.96 - 3.08 (m, 2 H), 3.15-4.15 (m, 6H), 7.00 - 7.07 (m, 1 H), 7.61 (dd, J = 8.20, 2.73 Hz, 2 H), 7.70 - 7.74 (m, 1 H), 8.54 (t, J = 6.84 Hz, 1 H), 8.68 (d, J = 4.69 Hz, 1 H)。 |
| 30 |  | 3 | C ₂₂ H ₂₄ ClF ₂ N ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算值 : 477.1500 [M+H] ⁺ , 实测值: 477.1503。 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J = 7.42 Hz, 3 H) 2.00 - 2.29 (m, 3 H) 2.74 - 2.80 (m, 3 H) 2.99 - 3.30 (m, 3 H) 3.50-3.80 (m, 4H), 4.05 - 4.21 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.61 (d, J = 7.81 Hz, 2 H) 7.72 (d, J = 1.56 Hz, 1 H) 8.54 (t, J = 6.84 Hz, 1 H) 8.68 (d, J = 4.30 Hz, 1 H)。 |

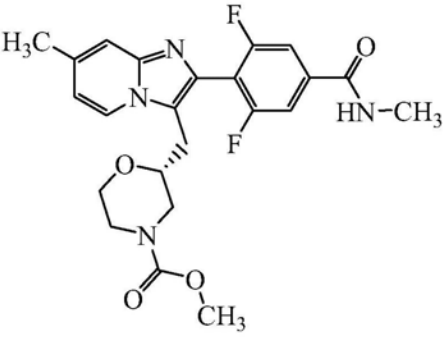
[0422]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|--|--|
| 31 |  | 3 | C ₂₅ H ₃₁ N ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算 值 : 435.2391 [M+H] ⁺ , 实测值: 435.2395。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.04 (dt, J = 12.11, 7.62 Hz, 3 H), 2.18 - 2.42 (m, 5 H), 2.45 (s, 3 H), 2.65 - 2.70 (m, 1 H), 2.86 (dd, J = 13.09, 10.35 Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 3.02 - 3.20 (m, 2 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 1 H), 3.67 (t, J = 13.87 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 11.91, 2.15 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 12.89 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 1 H), 7.65 - 7.76 (m, 1 H), 7.79 (br. s., 1 H), 8.27 - 8.43 (m, 1 H)。 |

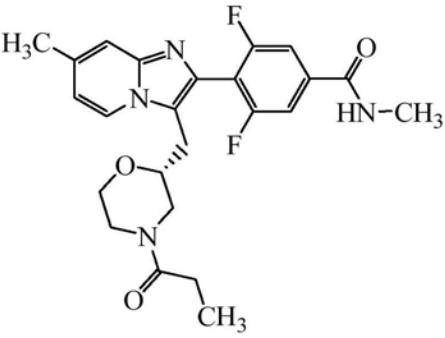
[0423]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|-------|------|---|---|
| 32 | | 3 | $C_{23}H_{25}F_2N_4O_3$ 的 HRMS m/z 计算 值 : 443.1886 $[M+H]^+$, 实测值: 443.1889。 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.91 (d, $J = 6.25$ Hz, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 3 H), 2.95 - 3.07 (m, 2 H), 3.10-3.45 (m, 3 H),, 3.50-4.50(m, 4 H), 6.80 - 6.89 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.63 (dd, $J = 8.20, 3.12$ Hz, 2 H), 8.37 - 8.46 (m, 1 H), 8.71 (d, $J = 4.30$ Hz, 1 H)。 |
| 33 | | 3 | $C_{25}H_{31}N_4O_3$ 的 HRMS m/z 计算 值 : 435.2391 $[M+H]^+$, 实测值: 435.2398。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.22 (t, $J = 7.23$ Hz, 3 H), 1.98 (d, $J = 16.80$ Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.59 - 2.91 (m, 1 H), 2.96 - 3.18 (m, 3 H), 3.31 - 3.53 (m, 4 H), 3.54 - 3.68 (m, 1 H), 3.78 (d, $J = 11.72$ Hz, 1 H), 4.17 (d, $J = 12.89$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.36 - 7.47 (m, 1 H), 7.63 - 7.72 (m, 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 8.33 (dd, $J = 11.91, 7.23$ Hz, 1 H)。 |

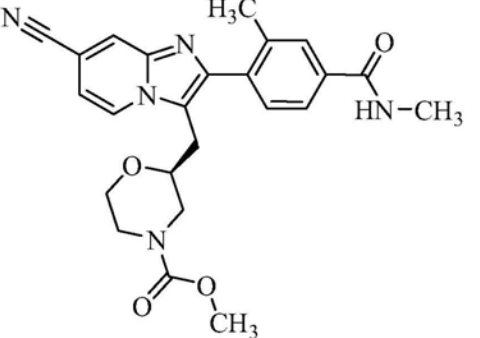
[0424]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|--|---|
| 34 |  | 4 | C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₄ O ₄ 的 HRMS m/z 计算值 : 459.1836 [M+H] ⁺ , 实测值: 459.1838。 | ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.45 (s, 3 H), 2.53 - 2.69 (m, 1 H), 2.78 - 2.99 (m, 4 H), 3.01 - 3.18 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.50 - 3.62 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.72 - 3.87 (m, 3 H), 6.86 (dd, $J = 7.03, 1.56$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.20$ Hz, 2 H), 8.40 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H)。 |

[0425]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|--|------|--|---|
| 35 |  <p>通过使用等度方法（流动相：含0.1% DMEA的40% EtOH，超临界CO₂），在ChiralPak IC-H（10×250 mm, 5 μm粒度）上进行手性SFC（UV检测）来分析产物，得到90.034%的对映体纯度，R_t：8.02分钟。</p> | 4 | C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N ₄ O ₃ 的 HRMS m/z 计算 值：457.2046 [M+H] ⁺ ，实测值： 457.2043。 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.60 (t, J = 7.42 Hz, 3 H), 1.76 - 2.04 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.15 - 2.29 (m, 4 H), 2.35 - 2.47 (m, 0.5 H), 2.59 - 2.78 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.04 - 3.08 (s, 1 H), 3.25 - 3.46 (m, 0.5 H), 3.65 - 3.86 (m, 1 H), 6.52 (d, J = 6.64 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 7.81 Hz, 2 H), 8.05 - 8.18 (m, 1 H), 8.36 (d, J = 4.69 Hz, 1 H)。 |

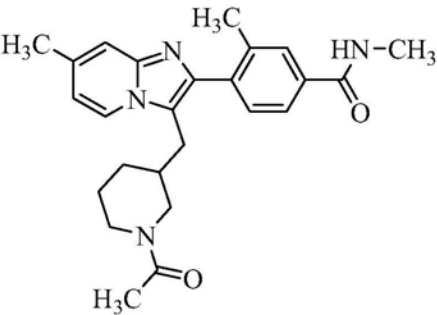
[0426]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|---|--|
| 36 |  | 4 | MS (ESI) m/z 448.11 [M+H] ⁺ ; MS (ESI) m/z 470.09 [M+Na] ⁺ . | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 2.50 - 2.62 (m, 1 H), 2.80 - 2.97 (m, 1 H), 3.00 (d, J = 5.95 Hz, 2 H), 3.05 (d, J = 4.87 Hz, 3 H), 3.30 - 3.41 (m, 1 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.70 - 3.95 (m, 3 H), 6.16 - 6.23 (m, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.17, 1.64 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.00 - 8.01 (m, 1 H), 8.38 (d, J = 7.21 Hz, 1 H). |

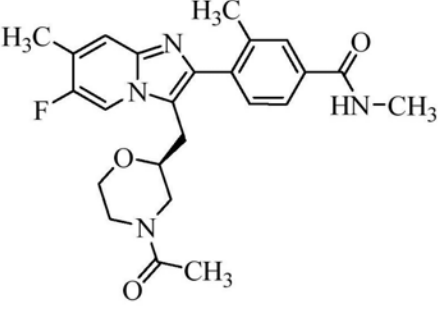
| 实例 | 化合物结构 | 纯化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|----|-------|------|--|---|
| 37 | | 5 | MS (ESI) m/z 435.16 [M+H] ⁺ | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.80 - 0.92 (m, 1 H), 1.18 - 1.32 (m, 2 H), 1.45 - 1.60 (m, 1 H), 1.65 - 1.80 (m, 1 H), 2.24 - 2.30 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.57 - 2.81 (m, 3 H), 3.03 (d, J = 4.87 Hz, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.80 - 4.05 (m, 2 H), 6.23 - 6.30 (m, 1 H), 6.70 (dd, J = 6.98, 1.35 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7.90 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (dd, J = 7.90, 1.44 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.11 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 6.98 Hz, 1 H)。 |

[0427]

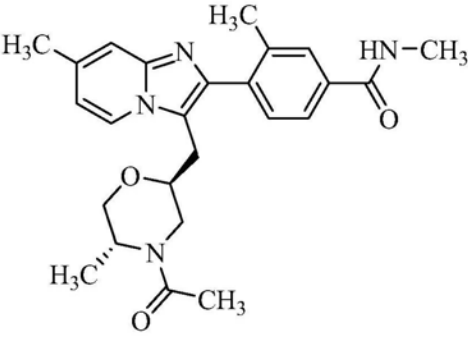
[0428]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|--|--|
| 38 |  | 5 | C ₂₅ H ₃₁ N ₄ O ₂ 的 MS (ESI) m/z 计算值: 419.24 [M+H] ⁺ , 实测值: 419.18。 | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.78 - 0.90 (m, 1 H), 1.18 - 1.30 (m, 2 H), 1.47 - 1.54 (m, 1 H), 1.65 - 1.78 (m, 1 H), 1.83 和 2.02 (2 s, 3 H), 2.17 - 2.25 (m, 0.75 H), 2.33 (s, 3 H), 2.41 - 2.44 (m, 3 H), 2.62 - 2.91 (m, 2.25 H), 3.02 - 3.06 (m, 3 H), 3.35 - 3.50 (m, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 1 H), 4.28 - 4.45 (m, 1 H), 6.15 - 6.22 (m, 1 H), 6.67 - 6.75 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 2 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.68 - 7.72 (m, 1 H), 7.81 - 7.85 (m, 1 H)。 |

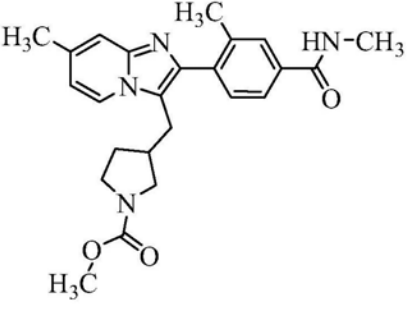
[0429]

| 实 施 例 | 化合物结构 | 环 化 程 序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-------------|---|------------------|--|--|
| 39 |  | 5 | MS (ESI) m/z 439.09 [M+H] ⁺ . | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.93 和 2.04 (2 s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.29 - 2.35 (m, 0.5 H), 2.39 (s, 3 H), 2.58 - 2.69 (m, 0.5 H), 2.77 (dd, J = 12.94, 10.69 Hz, 0.5 H), 2.93 (t, J = 5.62 Hz, 2 H), 3.01 (d, J = 4.73 Hz, 3 H), 3.12 - 3.22 (m, 0.5 H), 3.30 - 3.55 (m, 3 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 4.31 (t, J = 12.13 Hz, 1 H), 6.41 - 6.53 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 7.87 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 7.05 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 8.26 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.15 (dd, J = 17.69, 5.14 Hz, 1 H). |

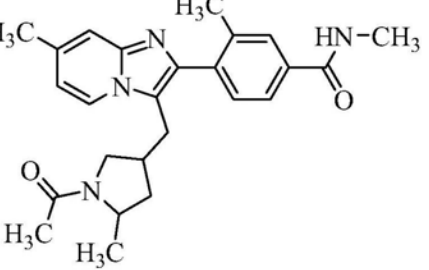
[0430]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|---|---|
| 40 |  | 5 | MS (ESI) m/z 435.12 [M+H] ⁺ ; MS (ESI) m/z 457.10 [M+Na] ⁺ . | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.09 - 1.26 (m, 3 H), 1.75 - 2.04 (m, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 3.03 (d, J = 4.76 Hz, 3 H), 3.16 - 3.28 (m, 3 H) , 3.40 - 3.77 (m, 3 H), 3.98 (br s, 1 H), 6.28 (d, J = 4.00 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 6.73 Hz, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 7.86 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.99 Hz, 1 H)。 |

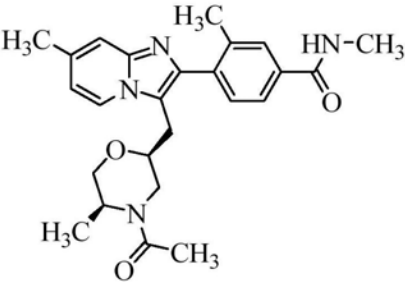
[0431]

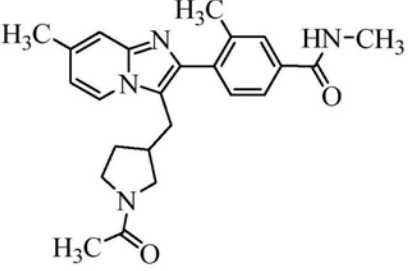
| 实 施 例 | 化合物结构 | 环 化 程 序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-------------|---|------------------|--|---|
| 41 |  | 5 | MS (ESI) m/z 421.13 [M+H] ⁺ . | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.32 - 1.42 (m, 1 H), 1.72 - 1.84 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.39 - 2.44 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.77 - 2.85 (m, 1 H), 2.89 (d, J = 7.55 Hz, 2 H), 3.03 (d, J = 4.88 Hz, 3 H), 3.12 - 3.48 (m, 3 H), 3.61 (d, J = 3.54 Hz, 3 H), 6.31 (br s, 1 H), 6.71 (dd, J = 7.00, 1.63 Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 7.79 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 6.95 Hz, 1 H)。 |

[0432]

| 实 施 例 | 化合物结构 | 环 化 程 序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-------------|---|------------------|---|---|
| 42 |  | 5 | MS (ESI) m/z 419.09 [M+H] ⁺ ; MS (ESI) m/z 441.06 [M+Na] ⁺ . | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.02 - 1.19 (m, 3 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.58 - 1.77 (m, 1 H), 1.80, 1.86, 1.96 和 1.97 (4 s, 3 H), 2.02 - 2.16 (m, 0.5 H), 2.33 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.53 - 2.67 (m, 0.5 H), 2.72 - 2.88 (m, 0.5 H), 2.90 - 2.97 (m, 2 H), 2.98 - 3.06 (m, 3 H), 3.27 - 3.35 (m, 0.5 H), 3.50 (dd, $J = 12.11$, 7.70 Hz, 0.5 H), 3.72 - 3.80 (m, 0.5 H), 3.85 - 4.00 (m, 0.5 H), 4.05 - 4.13 (m, 0.5 H), 6.22 - 6.30 (m, 1 H), 6.69 - 6.76 (m, 1 H), 7.35 (d, $J = 7.92$ Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.70 - 7.73 (m, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H). |

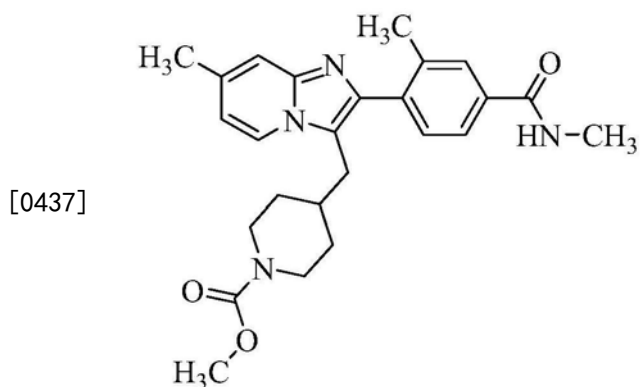
[0433]

| 实施例 | 化合物结构 | 环化程序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-----|---|------|--|--|
| 43 |  | 5 | MS (ESI) m/z 435.11 [M+H] ⁺ ; f; MS (ESI) m/z 457.09 [M+Na] ⁺ . | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.10 和 1.25 (2 d, J = 6.89 和 6.81 Hz, 3 H), 1.88 和 2.04 (2 s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.41 和 2.42 (2 s, 3 H), 2.47 - 2.52 (m, 0.5 H), 2.84 - 3.16 (m, 5 H), 3.38 - 3.50 (m, 2 H), 3.61 - 3.74 (m, 1.5 H), 4.16 (dd, J = 13.63, 2.70 Hz, 0.5 H), 4.44 - 4.51 (m, 0.5 H), 6.33 - 6.44 (m, 1 H), 6.65 - 6.71 (m, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 2 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.68 - 7.71 (m, 1 H), 8.07 和 8.15 (2 d, J = 7.06 和 7.24 Hz, 1 H)。 |

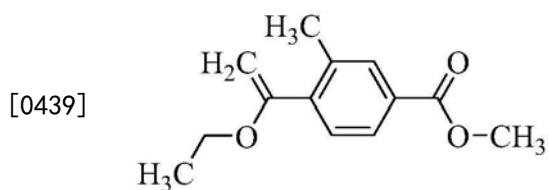
| 实 施 例 | 化合物结构 | 环 化 程 序 | LCMC (RT, m/z) ¹ | ¹ H NMR |
|-------------|---|------------------|--|--|
| [0434] |  | 5 | MS (ESI) m/z 405.16 [M+H] ⁺ . | ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.35 - 1.49 (m, 1 H), 1.76 - 1.92 (m, 1 H), 1.84 和 1.92 (2 s, 3 H), 2.32 (d, J = 2.07 Hz, 3 H), 2.36 - 2.55 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.79 - 2.98 (m, 3 H), 3.03 (d, J = 4.88 Hz, 3 H), 3.20 - 3.33 (m, 2 H), 3.41 - 3.57 (m, 1 H), 6.33 (br s, 1 H), 6.71 - 6.75 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 7.85 Hz, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 7.59 (dt, J = 7.96, 1.84 Hz, 1 H), 7.69 - 7.73 (m, 1 H), 7.86 (dd, J = 6.96, 3.14 Hz, 1 H)。 |

[0435] ¹通过使用低pH值方法(流动相:A:含0.05%TFA的H₂O;B:含0.05%TFA的CH₃CN; Zorbax SB C18,Agilent反相柱;柱尺寸:4.6×30mm;粒度:1.8 μ m;使用含5%-95%B的A的梯度运行4.5分钟)进行分析型HPLC(UV、ELSD以及MS)来分析这些化合物。

[0436] 实施例45.4-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯的制备

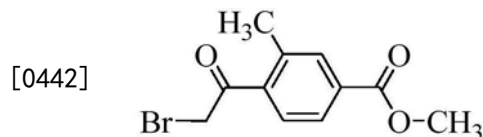


[0438] 部分A.4-(1-乙氧基乙烯基)-3-甲基苯甲酸甲酯的制备



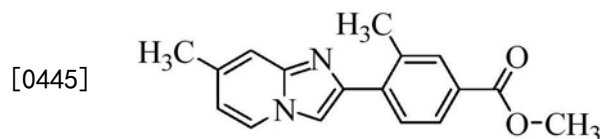
[0440] 在微波反应器中将4-溴代-3-甲基苯甲酸甲酯(5g, 21.83mmol)、PdCl₂(dbpf)(0.356g, 0.55mmol)以及三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(8.11mL, 24.01mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在150℃加热15分钟。将混合物在硅藻土垫上过滤,随后将所述硅藻土垫用EtOAc(100mL)洗涤。将盐水(60mL)添加到所得混合物中,并且分离各相。用EtOAc(3×60mL)萃取水相。将合并的有机萃取物经过硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。残余物未经进一步纯化即被用于下一步中。LCMS m/z 221.09[M+H]⁺(ESI)。

[0441] 部分B.4-(2-溴代乙酰基)-3-甲基苯甲酸甲酯的制备



[0443] 在22℃将4-(1-乙氧基乙烯基)-3-甲基苯甲酸甲酯(4.81g, 21.83mmol)溶解在THF(30mL)和水(15.00mL)中并且添加1-溴代吡咯烷-2,5-二酮(3.89g, 21.83mmol)。在22℃将所得混合物搅拌15分钟。将EtOAc(70mL)和水(50mL)添加到所得混合物中,并且分离各相。用EtOAc(3×50mL)萃取水相。将合并的有机萃取物经过硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱(用EtOAc和庚烷的混合物洗脱)纯化,得到呈固体状的4-(2-溴代乙酰基)-3-甲基苯甲酸甲酯(4.51g, 76%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 2.55(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.41(s, 2H), 7.68(d, 1H), 7.89-8.00(m, 2H)。

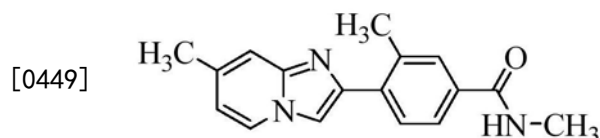
[0444] 部分C.3-甲基-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯的制备



[0446] 在微波反应中将4-甲基吡啶-2-胺(1.149g, 10.63mmol)、4-(2-溴代乙酰基)-3-甲基苯甲酸甲酯(2.4g, 8.85mmol)以及碳酸氢钠(1.487g, 17.71mmol)在乙醇(8mL)中的混合物在10分钟期间加热到120℃。在冷却到室温之后,将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并且在减压下干燥,得到呈固体状的3-甲基-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(1.49g, 60%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 2.43(s, 3H), 2.56(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.81(d, J=6.64Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.83-7.87(m, 1H), 7.87-7.92(m, 1H), 7.95(s, 1H), 7.99(s, 1H), 8.33(d, J=7.03Hz, 1H)。

[0447] LCMS m/z 281.02[M+H]⁺(ESI)。

[0448] 部分D.N,3-二甲基-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酰胺的制备

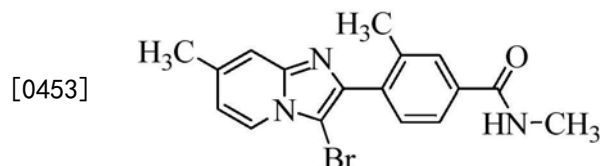


[0450] 在微波反应器中将3-甲基-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(1.47g, 5.24mmol)、40%甲胺水溶液(10mL, 116.17mmol)的混合物在10分钟期间加热到105℃。将EtOAc(50mL)添加到所得混合物中,将混合物过滤,并且分离两相。用EtOAc(3×50mL)萃取水相。将合并的有机相经过硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱(用EtOAc和甲醇的混合物洗脱)纯化,得到呈固体状的N,3-二甲基-4-(7-甲基咪

唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酰胺(1.1g,75%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 2.43 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 6.80 (dd, J=7.03, 1.56Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.03Hz, 1H)。

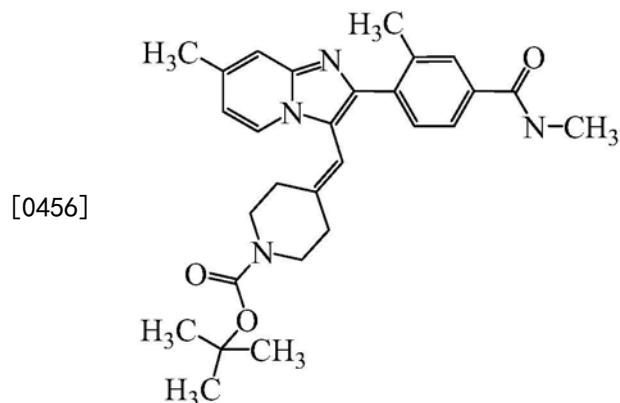
[0451] LCMS m/z 280.10 [M+H]⁺ (ESI)。

[0452] 部分E.4-(3-溴代-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N,3-二甲基苯甲酰胺的制备



[0454] 在室温将二溴(0.051mL,0.99mmol)在乙醇(1mL)中的溶液逐滴添加到N,3-二甲基-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酰胺(184mg,0.66mmol)在乙醇(1.000mL)中的经过搅拌的溶液中。将所得混合物搅拌90分钟,在减压下浓缩并且将残余物悬浮在水中。使用NaHCO₃使水性混合物呈碱性并且用CH₂Cl₂萃取。将有机相经过MgSO₄干燥,在减压下浓缩并且将残余物通过硅胶快速色谱(梯度:含7%-60%EtOAc的庚烷)纯化,得到呈固体状的4-(3-溴代-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N,3-二甲基苯甲酰胺(210mg,89%)。LCMS m/z 357.98,359.97 [M+H]⁺ (ESI)。

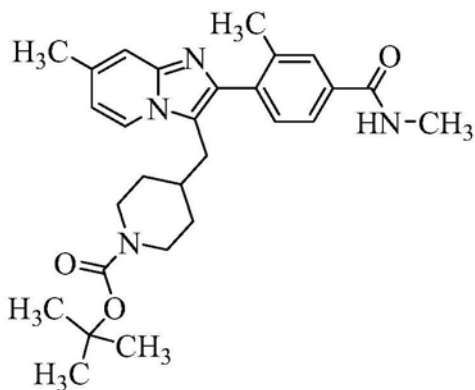
[0455] 部分F.4-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



[0457] 在N₂下向PdCl₂(dbpf)(60.0mg,0.09mmol)和氯化四丁铵(25.6mg,0.09mmol)的混合物中添加于DMA(10mL)中的4-(3-溴代-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N,3-二甲基苯甲酰胺(330mg,0.92mmol)和4-亚甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(545mg,2.76mmol),并且在微波反应器中在120℃将所得混合物加热45分钟。将所得混合物经过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩,然后添加EtOAc(20mL)和水(20mL)。分离各相并且用EtOAc(3×20mL)萃取水相。将合并的有机相经过硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。残余物未经进一步纯化即用于下一步中。LCMS m/z 475.30 [M+H]⁺ (ESI)。

[0458] 部分G.4-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

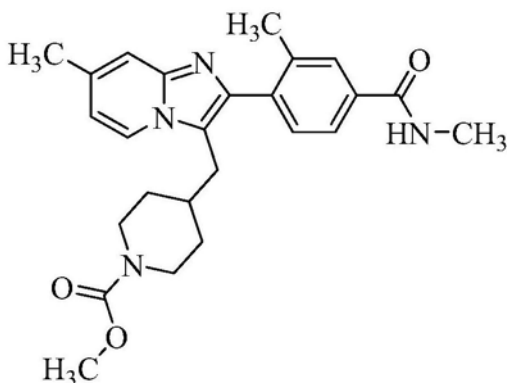
[0459]



[0460] 将H-cube的压力设定为60巴并且将温度设定为60℃,30mm筒容纳10%Pd/C。以毫升/分钟的速率将4-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在乙醇(5mL)和乙酸乙酯(5mL)中的溶液泵送通过H-Cube。在完成之后,将级分浓缩并且残余物未经进一步纯化即用于下一步中。MS m/z 477.30 $[M+H]^+$ (ESI)。

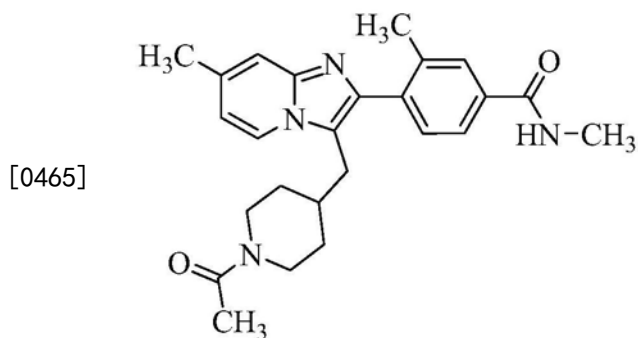
[0461] 部分H-4-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯的制备

[0462]



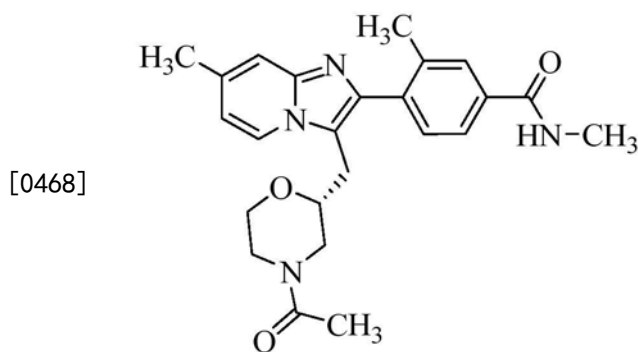
[0463] 将含有N,3-二甲基-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酰胺的4-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物(180mg,1:1混合物)和HCl(0.022mL,0.71mmol)在MeOH(2mL)中的混合物在70℃加热1小时。将所得混合物冷却到室温,在减压下浓缩,并且将残余物溶解在二氯甲烷(2.000mL)中。将氯甲酸甲酯(0.028mL,0.36mmol)和DIPEA(0.250mL,1.43mmol)添加到溶液中,并且在0℃将所得混合物搅拌1小时。在减压下浓缩之后,将残余物通过在XBridge制备型C180BD(30×150mm,5μm,Waters反相柱)上进行制备型HPLC MS(流动相:30%-50%B;A:含10mM NH_4CO_3 和0.375% (v/v) NH_4OH 的 H_2O ,B: CH_3CN ,运行25分钟)来纯化,得到呈固体状的4-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯(11.00mg,10.63%)。 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 0.81-1.03(m,2H),1.49(d, $J=12.50$ Hz,2H),1.71-1.89(m,1H),2.30(s,3H),2.45(s,3H),2.66(br.s.,2H),2.84(d, $J=7.42$ Hz,2H),2.94(s,3H),3.61(s,3H),3.92(d, $J=5.08$ Hz,2H),6.88(dd, $J=7.23$,1.76Hz,1H),7.32(s,1H),7.40(d, $J=7.81$ Hz,1H),7.70(dd, $J=7.81$,1.95Hz,1H),7.79(s,1H),8.25(d, $J=7.03$ Hz,1H)。 $C_{25}H_{31}N_4O_3$ 的HRMS m/z 计算值:435.2391 $[M+H]^+$,实测值:435.2405。

[0464] 实施例46.4- (3-((1-乙酰基哌啶-4-基) 甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N,3-二甲基苯甲酰胺的制备



[0466] 将含有N,3-二甲基-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 苯甲酰胺的4-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物(200mg,1:1混合物)和氯化氢(32.9mg,0.90mmol)在MeOH(3.0mL)中的混合物在70℃加热1小时。在浓缩之后,将残余物溶解在CH₂Cl₂(3.00mL)中,继而添加吡啶(143mg,1.80mmol)和乙酸酐(30.7mg,0.30mmol)。在0℃将所得混合物搅拌1小时。在浓缩之后,将粗物质通过硅胶快速色谱(用乙酸乙酯和甲醇的混合物洗脱)纯化,然后通过使用低pH值方法进行制备型HPLC(UV收集)(流动相:A:含0.05%TFA的H₂O;B:CH₃CN,在Luna C18,50×250mm,15μm Phenomenex反相柱上,使用含10%-20%B的A的梯度运行20分钟)纯化,然后通过使用高pH值方法进行HPLC(MS收集)(流动相:A:含10mM NH₄CO₃和0.375%(v/v)NH₄OH的H₂O;B:MeOH,在Gemini-NX C18 110A,Axia,30×150mm,5μm Phenomenex反相柱上,使用含40%-60%B的A的梯度运行19.5分钟)纯化,然后使用MettlerToledo Minigram超临界流体色谱仪器,使用下列条件来纯化:氰基柱,10.0×250mm,6μm粒度,10.0毫升/分钟,流动相:含0.1%DMEA的25%EtOH,超临界CO₂,调节器设定为100巴,柱温设定为35℃,UV 215nm,得到呈固体状的4-((7-甲基-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物(7.00mg,16.68%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)。δ_{ppm} 0.82-1.09(m,2H),1.35(d,J=10.55Hz,1H),1.46-1.66(m,2H),1.87(ddd,J=15.14,7.52,4.30Hz,1H),2.00(s,3H),2.30(s,3H),2.40-2.52(m,4H),2.83-3.02(m,5H),3.74(br.s.,1H),4.33(d,J=13.28Hz,1H),6.89(dd,J=7.03,1.56Hz,1H),7.33(s,1H),7.41(d,J=7.81Hz,1H),7.71(d,J=8.20Hz,1H),7.79(s,1H),8.27(d,J=7.03Hz,1H);C₂₅H₃₁N₄O₂的HRMS m/z计算值:419.2442[M+H]⁺,实测值:419.2437。

[0467] 实施例47.(R)-4-(3-((4-乙酰基吗啉-2-基) 甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N,3-二甲基苯甲酰胺的制备



[0469] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 2.02 (2s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (dd, $J=13.09$, 10.74Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.60-2.74 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 3H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.81 (dd, $J=11.91$, 3.32Hz, 1H), 4.21 (d, $J=13.28$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40-7.51 (m, 1H), 7.66-7.76 (m, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 8.37 (dd, $J=12.11$, 7.03Hz, 1H)。C₂₄H₂₉N₄O₂的HRMS m/z 计算值:421.2234[M+H]⁺,实测值:421.2237, R_t :0.993分钟。本发明的申请人使用相对复杂的方法合成这种化合物。如果本发明的申请人要重新合成这种化合物,他们将改为使用与实施例20中用于制备化合物的方法类似的方法。

[0470] 实施例48.在体外对作为人类P2X₃受体拮抗剂的化合物进行生物学评价。

[0471] 对本发明中的化合物的拮抗剂特性进行测定,所述化合物是由RLE细胞(大鼠肝脏内皮,ATCC)中所表达的hP2X₃(人类嘌呤能P2X受体亚型3,克隆A的登录号:AB016608以及克隆B的登录号:NM_002559)的激活所诱导的细胞内钙升高的抑制剂。在加湿孵育箱(5%CO₂和37℃)中,将RLE/hP2X₃细胞培养在补充有10%胎牛血清(维森特公司(Wisent),090850)、2mM L-谷氨酰胺(维森特公司,609-065-EL)以及600μg/mL遗传霉素G-418(维森特公司,61234)的威廉氏培养基(William's medium)(1×,Gibco公司,12551-032)中。

[0472] 在FDSS7000(滨松公司(Hamamatsu))上使用冷冻保存的稳定表达hP2X₃的RLE细胞进行Fluo-4测定,在实验前24小时之时将所述细胞以适合于获得所需的最终汇合度的密度接种到384孔培养板中。在使用Fluo-4处理细胞培养板并且进行后续的孵育,继而进行洗涤步骤之后,进行两次添加。第一次添加包括在含有2mM CaCl₂的HBSS缓冲液中稀释的测试化合物,在第二次添加之前预先孵育20分钟。第二次添加包括2μM的ATP。使用FDSS7000经过3分钟的时间推移来测量钙动员,并且输出荧光计数以进行分析。这产生pIC₅₀,所述pIC₅₀是使用ExcelFit在Activity base中计算得出的。还可以确定希尔系数(Hill coefficient)和抑制%。

[0473] 使用上述方法获得的IC₅₀示于表2中。

[0474] 表2

[0475] 对于实施例15-47的化合物所观测到的IC₅₀

[0476]

| 实施例 | 人类 P2X3 IC ₅₀ (μM) |
|-----|-------------------------------|
| 15 | 0.003 |
| 16 | 0.003 |
| 17 | 0.006 |
| 18 | 0.007 |
| 19 | 0.158 |
| 20 | 0.004 |
| 21 | 0.007 |
| 22 | 0.045 |
| 23 | 0.018 |
| 24 | 0.010 |
| 25 | 0.007 |
| 26 | 0.011 |
| 27 | 0.111 |
| 28 | 0.006 |
| 29 | 0.005 |
| 30 | 0.006 |
| 31 | 0.005 |

[0477]

| 实施例 | 人类 P2X3 IC ₅₀ (μM) |
|-----|-------------------------------|
| 32 | 0.003 |
| 33 | 0.007 |
| 34 | 0.030 |
| 35 | 0.016 |
| 36 | 0.114 |
| 37 | 0.011 |
| 38 | 0.010 |
| 39 | 0.010 |
| 40 | 0.074 |
| 41 | 0.084 |
| 42 | 0.059 |
| 43 | 0.008 |
| 44 | 0.103 |
| 45 | 0.026 |
| 46 | 0.066 |
| 47 | 0.087 |

[0478] 实施例49. 在体内炎症性疼痛模型中对实施例15进行生物学评价

[0479] 在体内炎症性疼痛模型中对本发明化合物中的一种进行评价。经口给予实施例15 (0.3-1-3-10-20μmol/kg) 在大鼠FCA 96小时足爪炎症性疼痛模型中产生热痛觉过敏终点和机械痛觉过敏终点这两者的游离血浆浓度依赖性逆转。在逆转热痛觉过敏和机械痛觉过敏中实施例15的效能 (EC50游离血浆浓度) 分别是18nM和87nM。结果示于图1和2中。

[0480] 用于在FCA 96小时大鼠炎症性疼痛模型中对实施例15的镇痛作用进行表征的方法:

[0481] 利用重200g-225g的雄性斯泼累格-多雷大鼠 (Sprague-Dawley rat) (加拿大魁北克省圣康斯坦的查尔斯河公司 (Charles River, St-Constant, Qc, CAN)) 进行动物实验研究。在控制环境的室内 (12小时明/暗循环, 20.5°C-23.5°C, 相对湿度: 40%-70%) 将这些动物群养在聚碳酸酯通风笼 (过滤器顶部) 中, 其中自由采食食物 (14%蛋白质啮齿动物维持饮食, 美国威斯康星州麦迪逊的Harlan Teklad公司 (Harlan Teklad, Madison, WI, USA)) 和水。

[0482] 通过将单次40μl弗氏完全佐剂 (Freund's complete adjuvant, FCA) 足底内注射到大鼠的左后爪中来诱发炎症。在FCA施用后96小时进行所有实验。在行为测试前二十四小

时之时,将动物带到实验室中以适应新的环境。在数据采集之后立即将动物处死。

[0483] 使用爪热刺激器对受影响的爪的足底表面施加受控的热来评估热痛觉过敏(足底测试)。将大鼠放置在单个有机玻璃箱中,所述有机玻璃箱在所述器件的玻璃表面上具有洞,所述器件维持在30℃。使它们习惯于它们的箱15-30分钟。使用具有倾斜镜的容纳热源的活动臂在不干扰动物的情况下将热源直接放置在受损的爪的下方。然后同时开启热源和计时器;在动物缩回后爪时,记录秒数。将每一只动物测试两次,相隔5分钟,以避免敏化,并且取平均值。为了避免任何组织损伤,使用20秒的截止时间。

[0484] 使用Ugo Basile镇痛计量器(意大利科梅里奥的乌戈巴西莱公司(Ugo Basile, Comerio, Italy))评估机械痛觉过敏。轻轻地限制动物,并且经由具有圆顶形尖端(1mm的直径)的探针将稳定递增的压力施加于后爪的背侧面。确定引起缩爪所需的压力。测定的截止设定在295g。进行两次试验,每一次试验之间有5分钟时间间隔。以两个值的平均值的形式计算缩爪阈值。将动物随机化并且分配到处理组中以实现80%的最小统计功效。在所有情况下,实验员对所接受的处理不知情。

[0485] 使用卫星动物(satellite animal)监测在伤害感受性测试中所使用的剂量和时间点下实施例15的游离血浆浓度。使用非线性回归和S形可变斜率逻辑模型(Prism 4.03, 美国的GraphPad软件公司(GraphPad Software Inc., USA))根据4点浓度-反应曲线确定在行为研究中的游离血浆EC50值。

[0486] *****

[0487] 除非另外指示,否则在阅读本专利时将使用下列定义:

[0488] 在本专利中所使用的化学命名法一般遵循《有机化学命名法》(Nomenclature of Organic Chemistry)的部分A、B、C、D、E、F、以及H, Pergamon Press, Oxford, 1979中所述的实例和规则。

[0489] 修饰语“C_m-C_n”意指所修饰的基团含有m至n个碳原子。举例来说,术语“C₁-C₆烷基”意指含有1至6个碳原子的烷基。

[0490] 术语“烷基”意指直链或支链烷烃(烃)基。烷基的实例包括例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、以及己基。

[0491] 术语“环烷基”指的是完全饱和的环状烃基。环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、以及环己基。

[0492] 术语“卤素”意指氯、溴、氟、或碘。



[0493] 术语“烷氧基”意指-O-烷基。烷氧基的实例包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、以及丁氧基。

[0494] 术语“任选取代”意指所修饰的基团、结构或分子可以:(1)在一个或多个可取代的位置上被取代基取代,或(2)未被取代。

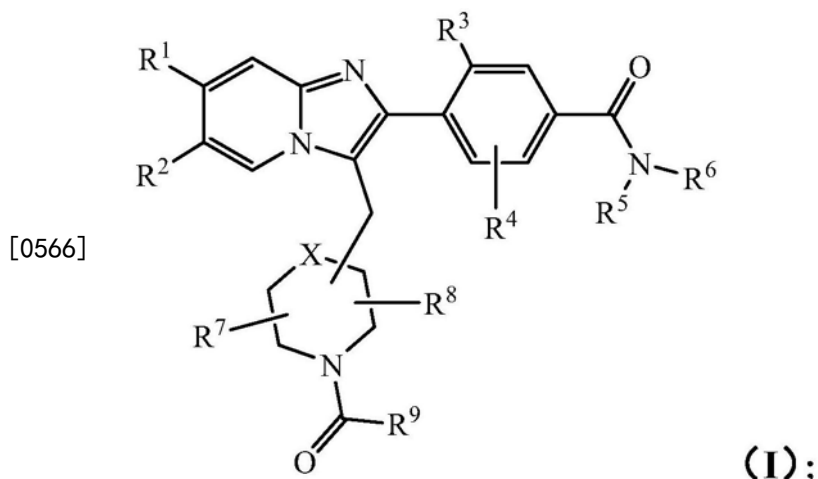
[0495] 术语“药学上可接受的”用于将部分(例如盐、剂型、载体、稀释剂或赋形剂)表征为根据合理的医学判断适于使用。一般来说,药学上可接受的部分具有比所述部分可能具有的任何有害影响更重要的一种或多种益处。有害影响可以包括例如过度的毒性、刺激性、过敏反应、以及其它问题和并发症。

[0496] “Ac”意指乙酰基。

[0497] “AcOH”意指乙酸。

- [0498] “AIBN”意指偶氮二异丁腈。
- [0499] “atm”意指大气压。
- [0500] “boc”意指叔丁基羰基。
- [0501] “Bu”意指丁基。
- [0502] “d”意指双峰。
- [0503] “DCM”意指二氯甲烷。
- [0504] “dd”意指双二重峰。
- [0505] “ddd”意指双重双二重峰。
- [0506] “DIPEA”意指二异丙基乙胺。
- [0507] “DMA”意指二甲基乙酰胺。
- [0508] “DMEA”意指二甲基乙胺。
- [0509] “DMF”意指N,N-二甲基甲酰胺。
- [0510] “DMSO-d₆”意指二甲亚砜-d₆。
- [0511] “DMT-MM”意指4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉 。
- [0512] “ESI”意指电喷雾电离。
- [0513] “Et”意指乙基。
- [0514] “Et₂O”意指乙醚。
- [0515] “Et₃N”意指三乙胺。
- [0516] “EtOAc”意指乙酸乙酯。
- [0517] “EtOH”意指乙醇。
- [0518] “Ex”意指实施例。
- [0519] “g”意指克。
- [0520] “hr”意指小时。
- [0521] “¹H NMR”意指质子核磁共振。
- [0522] “HATU”意指O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-六氟磷酸四甲基脒 。
- [0523] “HOBT”意指1-羟基苯并三唑。
- [0524] “HPLC”意指高效液相色谱。
- [0525] “HRMS”意指高分辨率质谱分析。
- [0526] “L”意指升。
- [0527] “LCMS”意指液相色谱/质谱分析。
- [0528] “m”意指多重峰。
- [0529] “M”意指摩尔/升。
- [0530] “mL”意指毫升。
- [0531] “Me”意指甲基。
- [0532] “MeCN”意指乙腈。
- [0533] “MeOH”意指甲醇。
- [0534] “mg”意指毫克。
- [0535] “MHz”意指兆赫。

- [0536] “min”意指分钟。
- [0537] “mmol”意指毫摩尔。
- [0538] “mol”意指摩尔。
- [0539] “MS”意指质谱测定。
- [0540] “MTBE”意指甲基叔丁基醚。
- [0541] “N”意指当量浓度。
- [0542] “NBS”意指N-溴代丁二酰亚胺。
- [0543] “Pd(OH)₂”意指氢氧化钯。
- [0544] “Ph”意指苯基。
- [0545] “ppm”意指百万分率。
- [0546] “Pr”意指丙基。
- [0547] “q”意指四重峰。
- [0548] “qt”意指五重峰。
- [0549] “R_t”意指保留时间(HPLC)。
- [0550] “s”意指单峰。
- [0551] “SFC”意指超临界流体色谱。
- [0552] “t”意指三重峰。
- [0553] “TFA”意指三氟乙酸。
- [0554] “THF”意指四氢呋喃。
- [0555] “TLC”意指薄层色谱。
- [0556] “TMEDA”意指N,N,N',N'-四甲基-1,2-乙二胺。
- [0557] “UV”意指紫外线。
- [0558] “v/v”意指每单位体积的体积。
- [0559] “vol”意指体积。
- [0560] 在提到单数时,也可以包括复数。举例来说,“一个(种)(a/an)”可以指一个(种)或多于一个(种)。
- [0561] 本专利(包括权利要求书)中的词语“包含(comprise)”、“包含(comprises)”以及“包含(comprising)”应当被理解成具有包括性,而不是具有排他性。这种理解意图与美国专利法中给予这些词语的理解相同。
- [0562] 说明性实施方案的上述说明仅意图使本领域技术人员获悉本发明、它的原理、以及它的实际应用,以使本领域技术人员可以本发明的多种形式改变和应用本发明,这是因为它们可能最适合于具体用途的要求。本发明因此不限于上述实施方案,并且可以进行各种修改。
- [0563] 本发明包括以下内容:
- [0564] 1. 一种式I化合物或其盐,其中:
- [0565] 所述式I化合物对应于:



[0567] R^1 选自由氰基、卤素、甲基以及乙基组成的组；

[0568] R^2 选自由氢、卤素、甲基以及乙基组成的组；

[0569] R^3 选自由卤素、甲基以及乙基组成的组；

[0570] R^4 选自由氢、卤素、甲基、乙基以及甲氧基组成的组；

[0571] 对于 R^5 和 R^6 ：

[0572] R^5 和 R^6 独立地选自由以下各项组成的组：氢、 C_1 - C_6 烷基、以及羟基- C_1 - C_6 烷基；或

[0573] R^5 和 R^6 连同它们这两者所连接的氮一起形成5元或6元杂环烷基，其中：

[0574] 所述杂环烷基任选地被独立地选自由以下各项组成的组的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、以及 C_1 - C_4 烷基；

[0575] R^7 和 R^8 独立地选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的组；

[0576] R^9 选自由以下各项组成的组： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基- C_3 - C_6 环烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、以及 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基；以及

[0577] X选自化学键、 CH_2 以及O。

[0578] 2.根据实施方案1所述的化合物或盐，其中 R^1 是甲基。

[0579] 3.根据实施方案1至2中任一项所述的化合物或盐，其中 R^2 是氢。

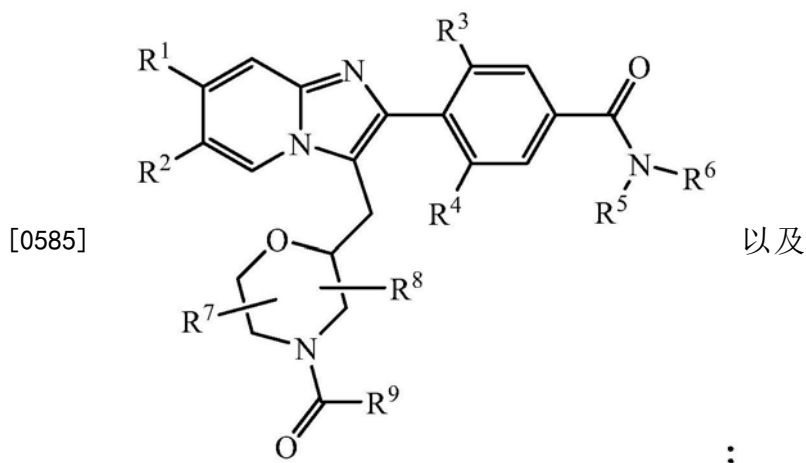
[0580] 4.根据实施方案1至3中任一项所述的化合物或盐，其中 R^3 是氟。

[0581] 5.根据实施方案1至4中任一项所述的化合物或盐，其中 R^4 是氟。

[0582] 6.根据实施方案1至5中任一项所述的化合物或盐，其中X是O。

[0583] 7.根据实施方案1至6中任一项所述的化合物或盐，其中：

[0584] 所述化合物在结构上对应于



[0586] R⁴选自自由卤素、甲基、以及乙基组成的组。

[0587] 8. 根据实施方案1至7中任一项所述的化合物或盐, 其中R⁵是氢。

[0588] 9. 根据实施方案1至8中任一项所述的化合物或盐, 其中R⁶是C₁-C₆烷基。

[0589] 10. 根据实施方案9所述的化合物或盐, 其中R⁶是甲基。

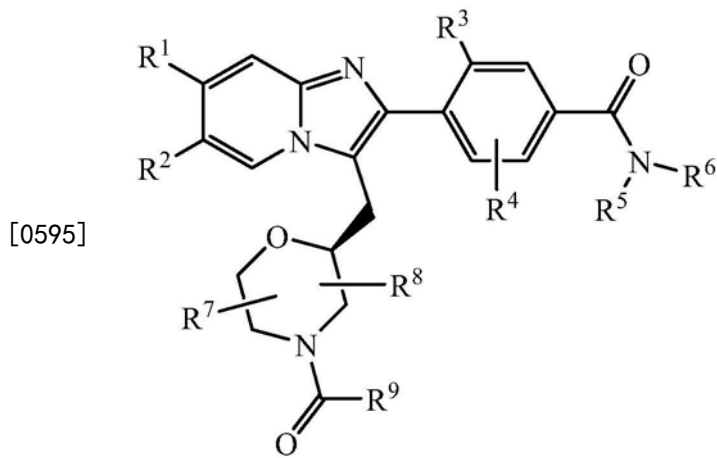
[0590] 11. 根据实施方案1至10中任一项所述的化合物或盐, 其中R⁷是氢。

[0591] 12. 根据实施方案1至11中任一项所述的化合物或盐, 其中R⁸是氢。

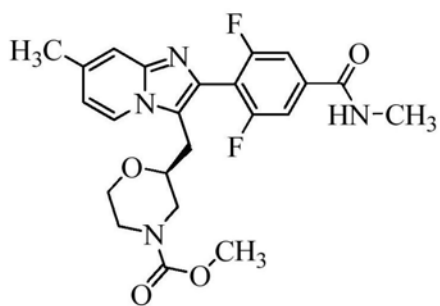
[0592] 13. 根据实施方案1至12中任一项所述的化合物或盐, 其中R⁹是C₁-C₆烷氧基。

[0593] 14. 根据实施方案13所述的化合物或盐, 其中R⁹是甲氧基。

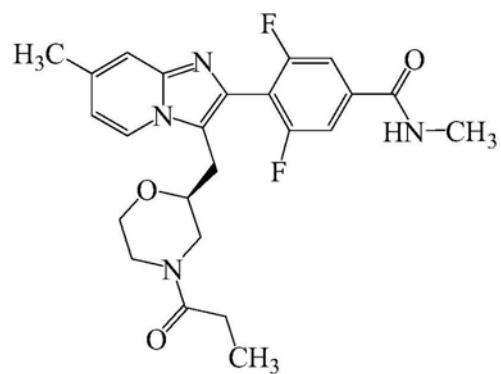
[0594] 15. 根据实施方案1至14中任一项所述的化合物或盐, 其中所述化合物在结构上对应于:



[0596] 16. 根据实施方案1所述的化合物或盐, 其中所述化合物在结构上对应于:

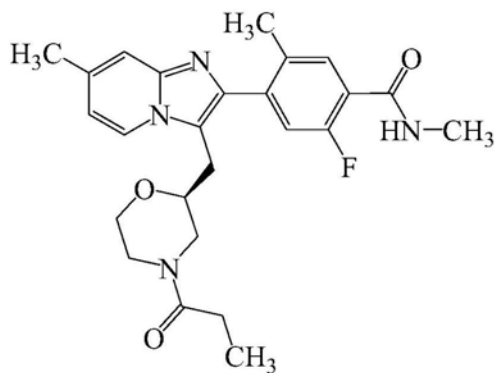


(16-1)、

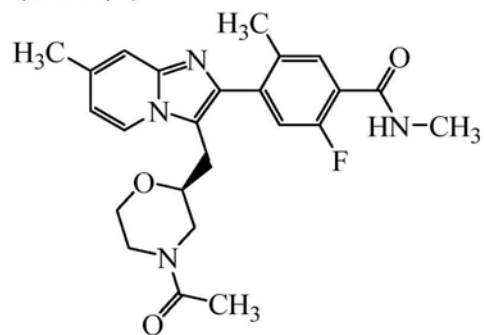


(16-2)、

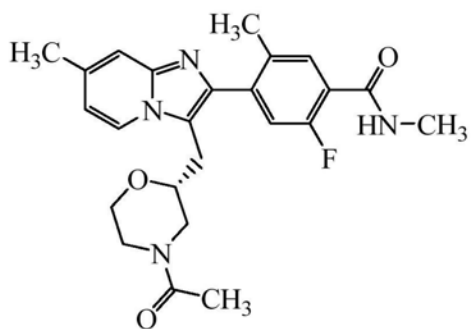
[0597]



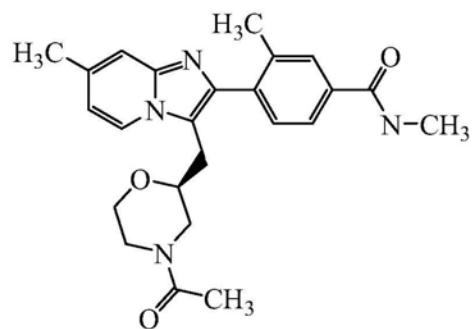
(16-3)、



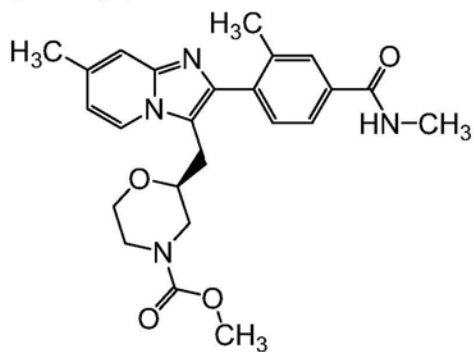
(16-4)、



(16-5)、

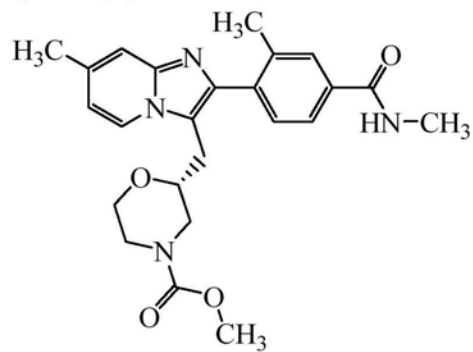


(16-6)、

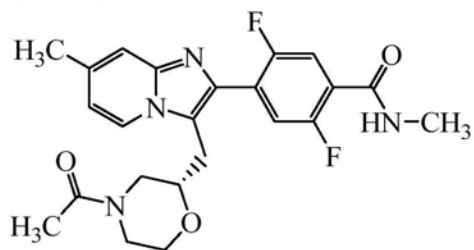


[0598]

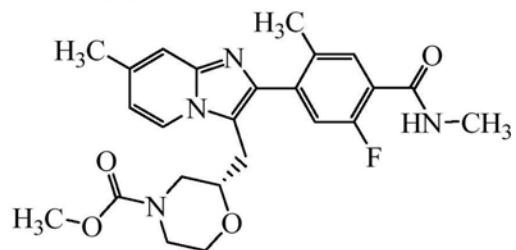
(16-7)、



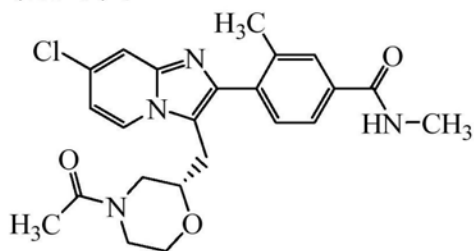
(16-8)、



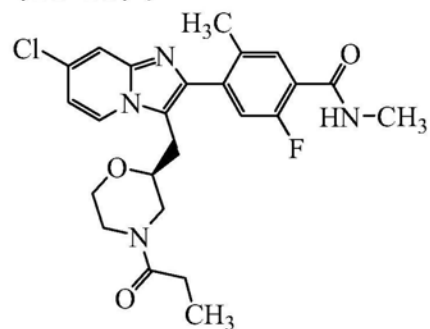
(16-9)、



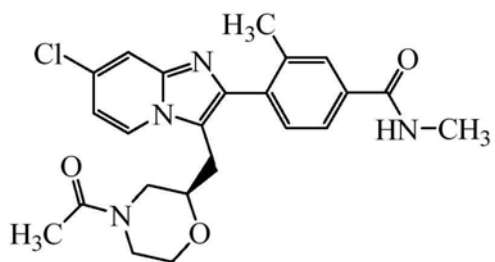
(16-10)、



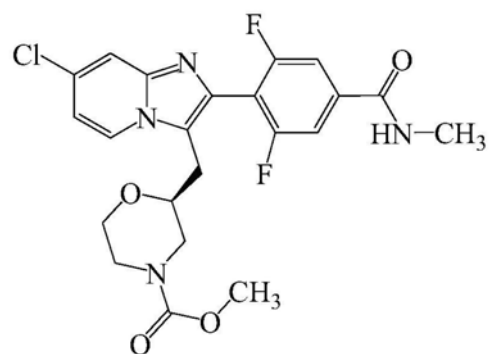
(16-11)、



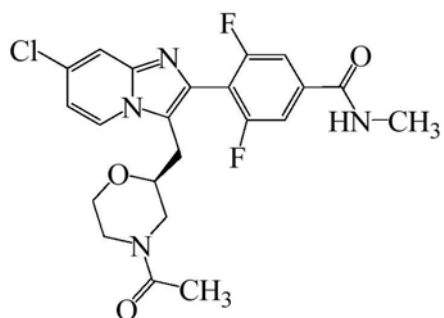
(16-12)、



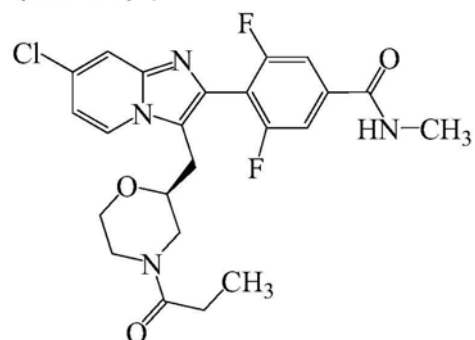
(16-13)、



(16-14)、

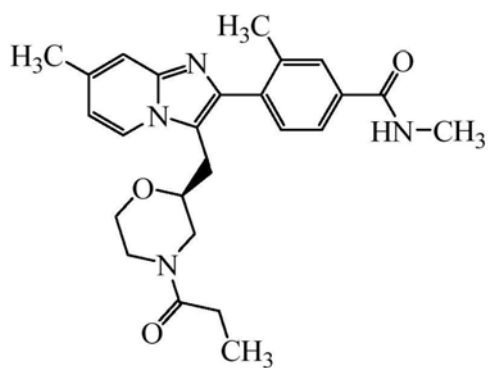


(16-15)、

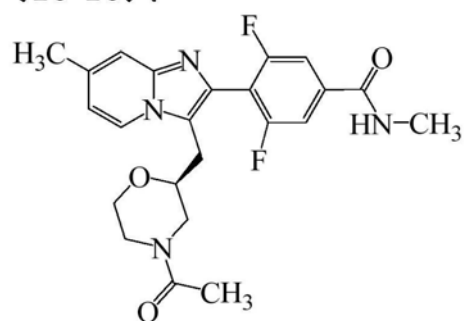


(16-16)、

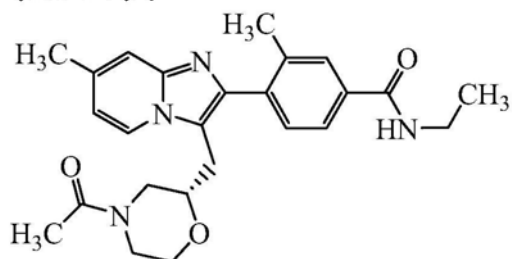
[0599]



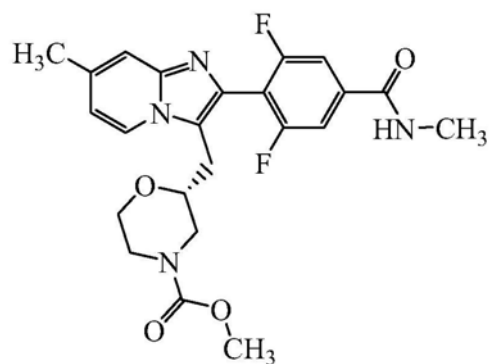
(16-17)、



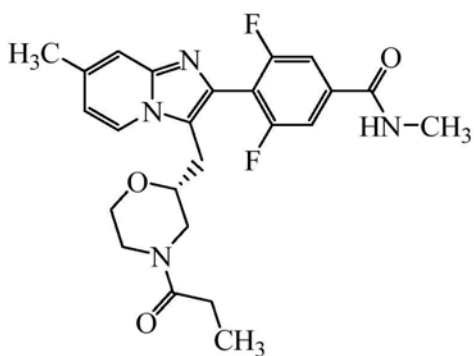
(16-18)、



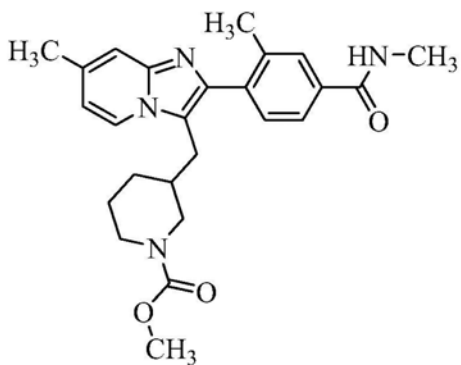
(16-19)、



(16-20)、

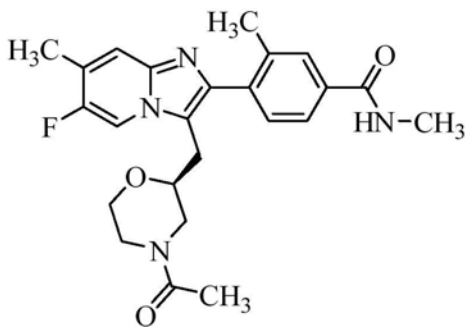


(16-21)、

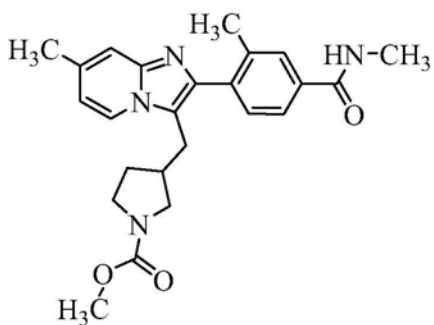


[0600]

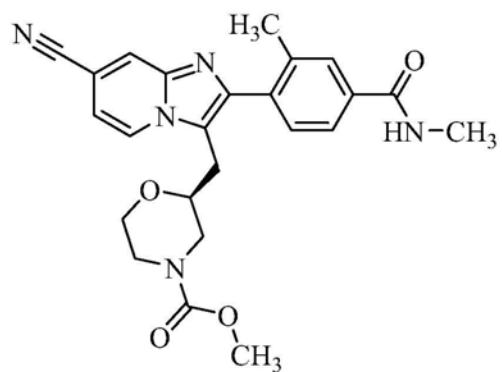
(16-23)、



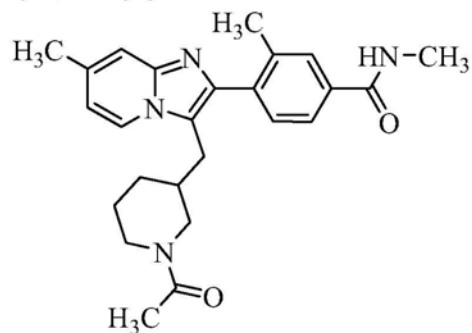
(16-25)、



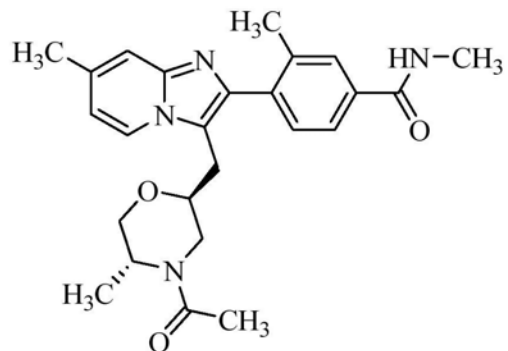
(16-27)、



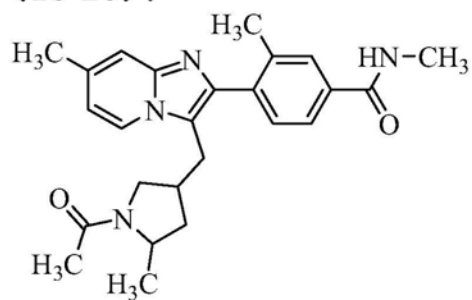
(16-22)、



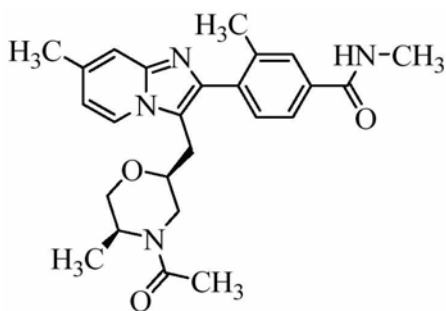
(16-24)、



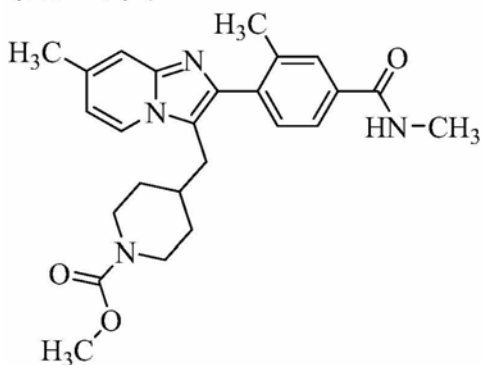
(16-26)、



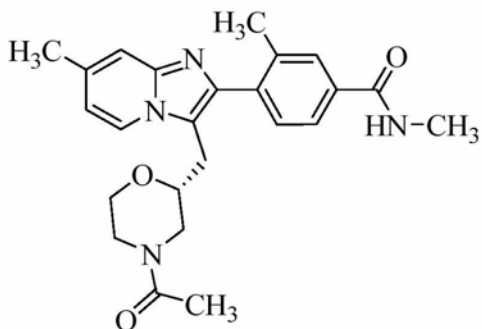
(16-28)、



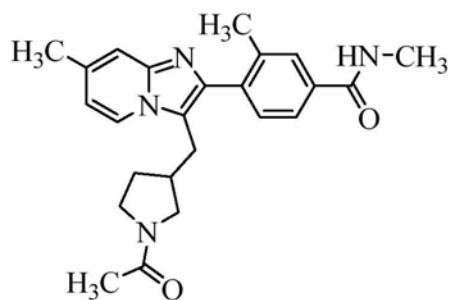
(16-29)、



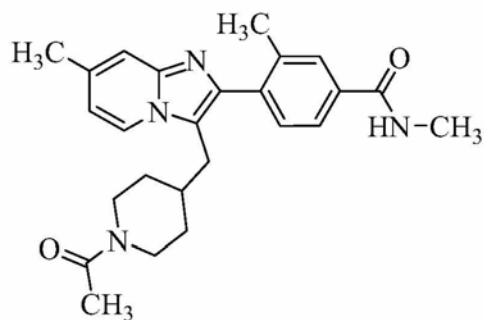
(16-31)、



(16-33)。



(16-30)、



(16-32)、以及

[0601]

[0602] 17. 一种药物组合物, 其中所述组合物包含:

[0603] 根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐; 以及

[0604] 载体、稀释剂、或赋形剂。

[0605] 18. 一种试剂盒, 其中所述试剂盒包含:

[0606] 根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐; 以及

[0607] 用于向动物患者施用所述化合物或盐的装置; 用于向动物患者施用所述化合物或盐的说明书; 载体、稀释剂或赋形剂; 或除所述化合物或盐以外的药物活性成分。

[0608] 19. 根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐, 所述化合物或盐用作药物。

[0609] 20. 根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐用于制造用于治疗动物的与P2X3活性相关的病况的药物的用途。

[0610] 21. 根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐用于制造用于治疗动物的与P2X2/3活性相关的病况的药物的用途。

[0611] 22. 根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐用于制造用于治疗动物的疼痛的药物的用途。

- [0612] 23. 根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐用于制造用于治疗动物的泌尿道病症的药物的用途。
- [0613] 24. 根据实施方案20至23中任一项所述的用途, 其中所述动物是哺乳动物。
- [0614] 25. 根据实施方案24所述的用途, 其中所述哺乳动物是人类。
- [0615] 26. 一种用于治疗需要这种治疗的动物的与P2X3活性相关的病症的方法, 其中所述方法包括向所述动物施用治疗有效量的根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐。
- [0616] 27. 一种用于治疗需要这种治疗的动物的与P2X2/3活性相关的病症的方法, 其中所述方法包括向所述动物施用治疗有效量的根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐。
- [0617] 28. 一种用于治疗需要这种治疗的动物的疼痛的方法, 其中所述方法包括向所述动物施用治疗有效量的根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐。
- [0618] 29. 一种用于治疗需要这种治疗的动物的泌尿道病症的方法, 其中所述方法包括向所述动物施用治疗有效量的根据实施方案1至16中任一项所述的化合物或盐。
- [0619] 30. 根据实施方案29所述的方法, 其中所述泌尿道病症包括膀胱过度活动症。
- [0620] 31. 根据实施方案26至30中任一项所述的方法, 其中所述动物是哺乳动物。
- [0621] 32. 根据实施方案31所述的方法, 其中所述哺乳动物是人类。

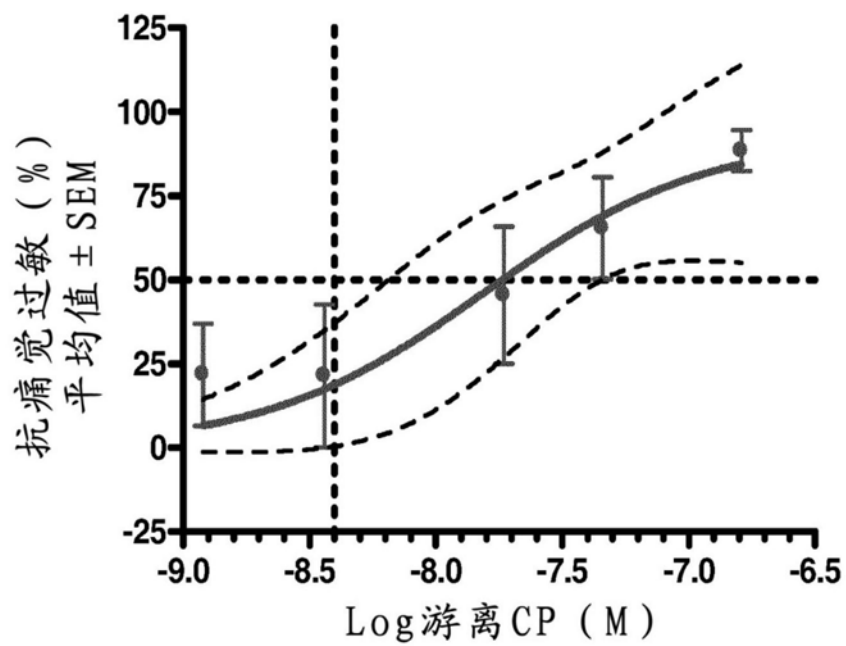


图1

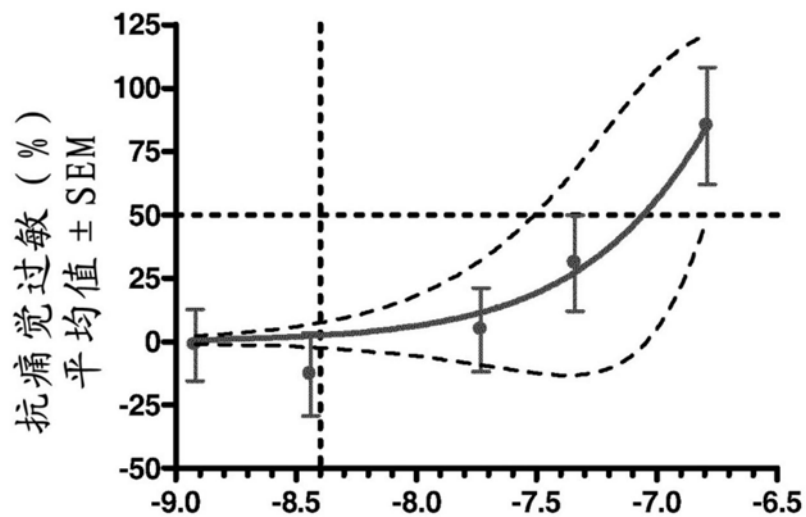


图2