

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 02816017.7

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 100343252C

[22] 申请日 2002.8.21 [21] 申请号 02816017.7

[30] 优先权

[32] 2001.8.22 [33] SE [31] 0102808-3

[86] 国际申请 PCT/SE2002/001489 2002.8.21

[87] 国际公布 WO2003/018582 英 2003.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.16

[73] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 K·阿明 M·达尔斯特伦

P·诺尔德贝里 I·施塔克

[56] 参考文献

WO9955706 1999.11.4

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 谭明胜

权利要求书 8 页 说明书 18 页

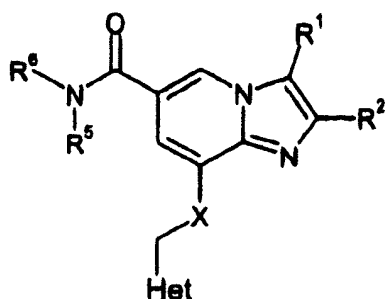
[54] 发明名称

具有治疗作用的新咪唑并吡啶化合物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)咪唑并吡啶衍生物,该衍生物可抑制外源性或内源性刺激胃酸分泌,因此可用于预防和治疗胃肠炎症性疾病。

1. 式 I 化合物或其可药用盐,



其中 Het 为含至少一个氮、氧或硫原子的 4-、5-或 6-元芳族或脂族杂环基团, 该基团在邻位上被 R^3 和 R^4 取代;

R^1 为 H、 CH_3 或 CH_2OH ;

R^2 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

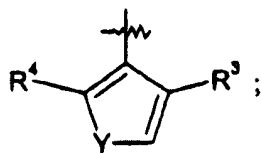
R^3 和 R^4 独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、羟基化 C_1-C_6 烷基或卤素;

R^5 和 R^6 独立地选自含 C、H、N、O、S、Se、P 和卤原子的取代基, 其使得式 I 化合物的分子量 ≤ 600 ; 以及

X 为 NH 或 O。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

Het 为



R^1 为 H、 CH_3 或 CH_2OH ;

R^2 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

R^3 和 R^4 独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、羟基化 C_1-C_6 烷基或卤素;

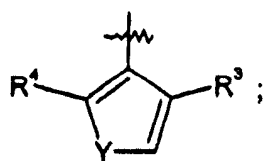
R^5 和 R^6 独立地选自含 C、H、N、O、S、Se、P 和卤原子的取代基, 其使得式 I 化合物的分子量 ≤ 600 ;

X 为 NH 或 O; 以及

Y 为 S、SO、 SO_2 、O、NH、C=N 或 N=C。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

Het 为



R¹ 为 CH₃ 或 CH₂OH;

R² 为 CH₃ 或 CH₂CH₃;

R³ 和 R⁴ 独立地选自 H、C₁—C₆ 烷基、羟基化 C₁—C₆ 烷基和卤素;

R⁵ 和 R⁶ 独立地为

- (a) H,
- (b) C₁—C₆ 烷基,
- (c) 羟基化 C₁—C₆ 烷基,
- (d) C₁—C₆ 烷氧基—取代 C₁—C₆ 烷基,
- (e) C₂—C₆ 链烯基,
- (f) C₂—C₆ 链炔基,
- (g) 卤代 C₁—C₆ 烷基,
- (h) C₃—C₈ 环烷基,
- (i) 环烷基—取代 C₁—C₆ 烷基,
- (j) 芳基, 其中芳基代表苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基, 可被一个或多个选自卤素、C₁—C₆ 烷基、C₁—C₆ 烷氧基、CF₃、OH、硝基、氨基、C₁—C₆ 烷基—NH—、(C₁—C₆ 烷基)₂—N—或 CN 的取代基任意取代,
- (k) 芳基取代的 C₁—C₆ 烷基, 其中芳基代表苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基, 可被一个或多个选自卤素、C₁—C₆ 烷基、C₁—C₆ 烷氧基、CF₃、OH、硝基、氨基、C₁—C₆ 烷基—NH—、(C₁—C₆ 烷基)₂—N—或 CN 的取代基任意取代;
- (l) R⁸—烷基, 其中 R⁸ 为 NH₂C=O—、C₁—C₆ 烷基—NHC=O—、(C₁—C₆ 烷基)₂NC=O—、C₁—C₆ 烷基—OOC—、NH₂SO₂—、C₁—C₆ 烷基—SO₂NH—、ArSO₂NH—、氰基、C₁—C₆ 烷基—CO—NH—、C₁—C₆ 烷基—OOCNH—、C₁—C₆ 烷基—O—、C₁—C₆ 烷基—SO—、C₁—C₆ 烷基—S—、C₁—C₆ 烷基—SO₂—、C₁—C₆ 烷基—C=O—、NH₂

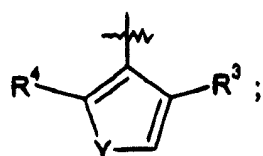
—、 C_1-C_6 烷基—NH—、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2N$ —、 $ArCONH$ —、 $ArNHSO_2$ —、 $(Ar)_2-N-SO_2$ —、 C_1-C_6 烷基— $NHSO_2$ —、 ArS —、 $ArSO$ —、 $ArSO_2$ —、 $ArC=O$ —、 $NH_2CONH-C_1-C_6$ 烷基— $NHCONH$ —、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2-CONH$ —、 $ArNHCONH$ —、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2-N-SO_2$ —、 $Ar-O$ —、 $Ar-NH$ —、 $Ar(C_1-C_6)N$ —或 $(C_1-C_6)_2NSO_2$ —，其中 Ar 表示苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基，可被一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 CF_3 、 OH 、硝基、氨基、 C_1-C_6 烷基—NH—或 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2-N$ —的取代基任意取代；

X 为 NH 或 O ；以及

Y 为 S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NH 、 $C=N$ 或 $N=C$ 。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中

Het 为



R^1 为 CH_3 或 CH_2OH ；

R^2 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ；

R^3 和 R^4 独立地选自 H 或 C_1-C_6 烷基；

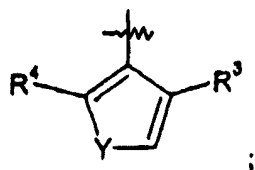
R^5 和 R^6 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、羟基化 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基—取代 C_1-C_6 烷基；

X 为 NH ，以及

Y 为 S 、 O 、 NH 、 $C=N$ 或 $N=C$ 。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中

Het 为



R^1 为 H 、 CH_3 或 CH_2OH ；

R^2 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ；

R^3 为 C_1-C_6 烷基;

R^4 为 C_1-C_6 烷基;

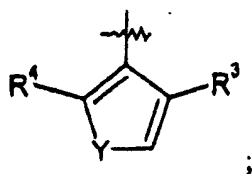
R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、一或二羟基化 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基—(C_1-C_6 烷基)、羟基化 C_1-C_6 烷氧基—(C_1-C_6 烷基), 或 R^5 和 R^6 与和其相连的氮原子一起形成吗啉或羟基化吡咯烷;

X 为 NH, 以及

Y 为 S 或 O.

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

Het 为



R^1 为 CH_3 ;

R^2 为 CH_3 ;

R^3 为 C_1-C_6 烷基;

R^4 为 C_1-C_6 烷基;

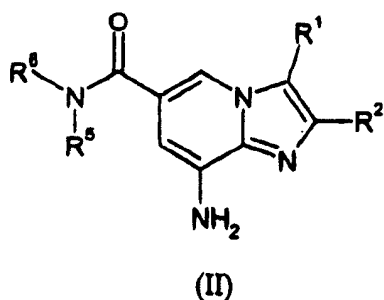
R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、一或二羟基化 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基—(C_1-C_6 烷基)、羟基化 C_1-C_6 烷氧基—(C_1-C_6 烷基), 或 R^5 和 R^6 与和其相连的氮原子一起形成吗啉或羟基化吡咯烷;

X 为 NH, 以及

Y 为 S 或 O.

7. 根据权利要求 1 的化合物或盐, 其为 8—{[(2,4-二甲基噻吩-3-基甲基)甲基]氨基}-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺。

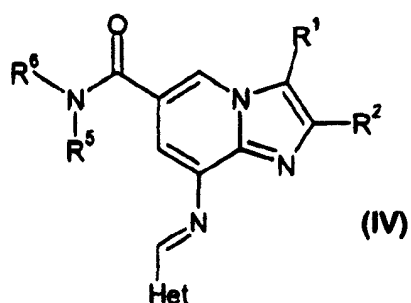
8. 权利要求 1 至 7 任一化合物的制备方法, 该方法包括步骤:
在存在路易斯酸 (如氯化锌) 条件下, 式 II 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 如权利要求 1 定义，与通式 III 化合物

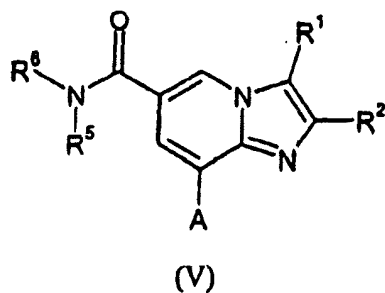


反应，其中 Het 如权利要求 1 定义，得到通式 IV 化合物，



在标准条件下，利用如硼氢化钠或氰基硼氢化钠，于惰性溶剂（如甲醇或乙醇）中，将通式 IV 化合物还原成其中 X 为 NH 的权利要求 1 定义的式 I 化合物。

9. 权利要求 1 至 7 任一化合物的制备方法，该方法包括步骤：
式 V 化合物



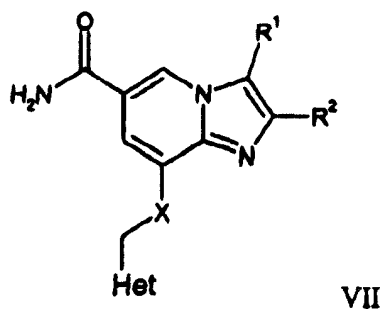
其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 如权利要求 1 定义且 A 为 NH_2 或 OH，与式 VI 化合物反应，



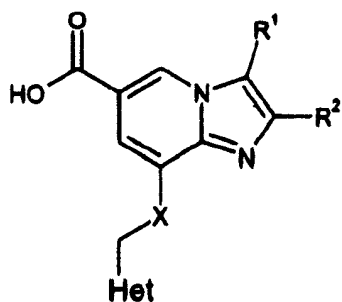
其中 Het 如权利要求 1 定义且 Z 为离去基团，如卤化物、甲苯磺酰基或甲磺酰基，得到权利要求 1 定义的式 I 化合物，该反应在存在或不存在碱的条件下，于惰性溶剂中进行，所述惰性溶剂如丙酮、乙腈、二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇或二甲基甲酰胺，所述碱为如碱金属氢氧化物或无机胺。

10. 权利要求 1 至 7 任一化合物的制备方法，该方法包括步骤：

a) 在标准条件下水解式 VII 化合物

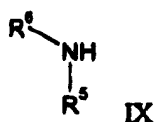


其中 R^1 、 R^2 、Het 和 X 如权利要求 1 定义，得到相应的式 VIII 羧酸，



VIII

b) 在存在偶合剂，如苯并三唑—1—基—N,N,N',N'—四甲基糖四氟硼酸盐 (TBTU) 的条件下，将其中 R¹、R²、Het 和 X 如权利要求 1 定义的式 VIII 化合物与式 IX 氨基化合物反应，



其中 R⁵ 和 R⁶ 如权利要求 1 定义，得到相应的式 I 酰胺化合物，该反应可在标准条件下于惰性溶剂中进行。

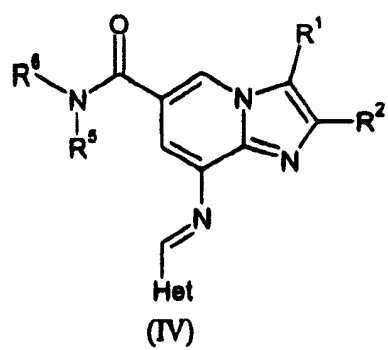
11. 含有与可药用稀释剂或载体结合的权利要求 1 至 7 任一化合物作为活性成分的药物制剂。

12. 权利要求 1 至 7 任一化合物用于制备用作抑制胃酸分泌的药物的用途。

13. 权利要求 1 至 7 任一化合物用于制备用于治疗胃肠炎症疾病的药物的用途。

14. 权利要求 1 至 7 任一化合物用于制备用于治疗或预防被人的胃粘膜幽门螺杆菌感染的疾病的药物的用途，所述化合物适于与至少一种抗菌素结合给药。

15. 式 IV 化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 和 Het 如权利要求 1 定义。

具有治疗作用的新咪唑并吡啶化合物

技术领域

本发明涉及新化合物及其可药用盐,该化合物可抑制外源性或内源性刺激胃酸分泌,因此可用于预防和治疗胃肠炎症性疾病。另一方面,本发明涉及本发明化合物用于治疗的用途、这类新化合物的制备方法、含有至少一种本发明化合物或其可药用盐作为活性成分的药物组合物,以及涉及活性化合物在制备适于上述医疗用途的药物中的用途。

背景技术

可用于治疗胃溃疡疾病的取代咪唑[1,2-a]在现有技术中是公知的,例如 EP-B-0033094 和 US 4,450,164 (Schering 公司), EP-B-0204285 和 US 4,725,601 (Fujisawa 医药公司), W099/55706 和 W099/55705 (AstraZeneca) 和出版物 J. J. Kaminski 等人, Journal of Medical Chemistry (vol. 28, 876-892, 1985; vol. 30, 2031-2046, 1987; vol. 30, 2047-2051, 1987; vol. 32, 1686-1700, 1989 及 vol. 34, 533-541, 1991)。

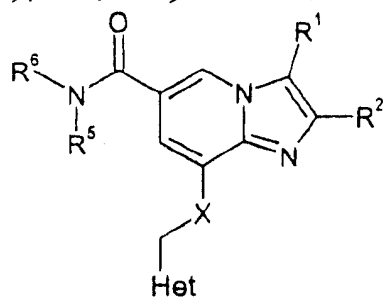
对于胃酸泵(H^+ 、 K^+ -ATP 酶)的药理学,可参见 Sachs 等人, (1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35: 277-305。

我们现在发现了另一种可用于治疗胃溃疡疾病的取代咪唑并[1,2-a]吡啶,该化合物显示出了有利的性能和效能。

发明内容

本发明惊奇地发现,作为胃肠 H^+ 、 K^+ -ATP 酶的抑制剂,式 I 化合物特别有效,因此可用作胃酸分泌抑制剂。

本发明一方面涉及通式 I 化合物或其可药用盐,



I

其中 Het 为含至少一个氮、氧或硫原子的 4-、5-或 6-元芳族或脂族杂环基团，该基团在邻位上被 R^3 和 R^4 取代；

R^1 为

- (a) H,
- (b) CH_3 , 或
- (c) CH_2OH ;

R^2 为

- (a) CH_3 , 或
- (b) CH_2CH_3 ;

R^3 和 R^4 独立地选自

- (a) H,
- (b) C_1-C_6 烷基,
- (c) 羟基化 C_1-C_6 烷基, 或
- (d) 卤素;

R^5 和 R^6 独立地选自含 C、H、N、O、S、Se、P 和卤原子的取代基，其使得式 I 化合物的分子量 ≤ 600 ; R^5 和 R^6 与和其相连的氮原子一起形成任意含有一个或多个另外杂原子的饱和或不饱和环；以及

X 为

- (a) NH, 或
- (b) O.

正如这里所使用，术语“ C_1-C_6 烷基”是指含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基。所述 C_1-C_6 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基及直链和支链戊基和己基。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

术语“含至少一个氮、氧或硫原子的 4-、5-或 6-元芳族或脂族杂环基团”包括但不限于取代或未取代氮杂环丁烷、呋喃、噻吩、吡咯、吡咯啉、吡咯烷、二氧戊环、氧杂硫杂环戊烷、噁唑烷、噁唑、噻唑、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、异噁唑、异噻唑、噁二唑、呋咱、三唑、噻二唑、吡喃、吡啶、哌啶、二噁烷、吗啉、二噻烷、氧硫杂环己烷、硫代吗啉、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、三嗪、噻二嗪、二噻嗪基团，应当理解为包括上述指定基团的所有异构体。

例如,“氮杂环丁烷基”应当理解为包括 2-和 3-异构体;例如,“吡啶基”和“哌啶基”应当理解为包括 2-、3-和 4-异构体。

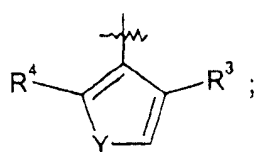
纯对映体、外消旋混合物及两种对映体的不平等混合物均在本发明范围内。应当理解,所有可能的非对映异构形式(纯对映体、外消旋混合物及两种对映体的不平等混合物)均在本发明范围内。本发明也包括具有式 I 化合物生物学功能的式 I 化合物的衍生物。

根据方法的条件,式 I 的最终产物既可以以中性形式,也可以以盐形式得到。这些最终产物的游离碱和盐均在本发明范围内。

新化合物的酸加成盐可以通过本身公知的方式,利用碱性试剂,如碱,或通过离子交换转变成游离碱。所得的游离碱也可与有机或无机酸形成盐。

在制备酸加成盐中,优选使用形成适宜的可药用盐的这类酸。这类酸的实例包括氢氯酸、硫酸、磷酸、硝酸;脂族、脂环族或杂环羧酸或酸性硫酸基酸,如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、丙酮酸、对羟基苯甲酸、embonic acid、甲磺酸、乙磺酸、羟基乙磺酸、卤代苯磺酸、甲苯磺酸或萘磺酸。

本发明优选的化合物为下述式 I 化合物或其可药用盐,其中 Het 为



R¹ 为

- (a) H,
- (b) CH₃, 或
- (c) CH₂OH;

R² 为

- (a) CH₃, 或
- (b) CH₂CH₃;

R³ 和 R⁴ 独立地选自

- (a) H,

- (b) C_1-C_6 烷基,
- (c) 羟基化 C_1-C_6 烷基, 或
- (d) 卤素;

R^5 和 R^6 独立地选自含 C、H、N、O、S、Se、P 和卤原子的取代基, 其使得式 I 化合物的分子量 ≤ 600 ;

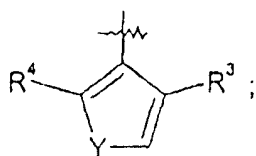
R^5 和 R^6 与和其相连的氮原子一起形成任意含有一个或多个另外杂原子的饱和或不饱和环;

X 为

- (a) NH, 或
- (b) O; 以及

Y 为 S、SO、SO₂、O、NH、C=N 和 N=C。

本发明更优选的化合物为下述式 I 化合物或其可药用盐, 其中 Het 为



R^1 为 CH_3 或 CH_2OH ;

R^2 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

R^3 和 R^4 独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、羟基化 C_1-C_6 烷基和卤素;

R^5 和 R^6 独立地为

- (a) H,
- (b) C_1-C_6 烷基,
- (c) 一或二羟基化 C_1-C_6 烷基,
- (d) C_1-C_6 烷氧基—取代 C_1-C_6 烷基,
- (e) C_2-C_6 链烯基,
- (f) C_2-C_6 链炔基,
- (g) 卤代 C_1-C_6 烷基,
- (h) C_3-C_8 环烷基,
- (i) 环烷基—取代 C_1-C_6 烷基,
- (j) 芳基, 其中芳基代表苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基, 可被

一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 CF_3 、OH、硝基、氨基、 C_1-C_6 烷基—NH—、 $(C_1-C_6\text{烷基})_2-N$ —或CN的取代基任意取代，

(k) 芳基取代的 C_1-C_6 烷基，其中芳基代表苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基，可被一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 CF_3 、OH、硝基、氨基、 C_1-C_6 烷基—NH—、 $(C_1-C_6\text{烷基})_2-N$ —或CN的取代基任意取代；

(l) R^8 —烷基，其中 R^8 为 $NH_2C=O$ —、 C_1-C_6 烷基— $NHC=O$ —、 $(C_1-C_6\text{烷基})_2NC=O$ —、 C_1-C_6 烷基— OOC —、 NH_2SO_2 —、 C_1-C_6 烷基— SO_2NH —、 $ArSO_2NH$ —、氰基、 C_1-C_6 烷基— $CO-NH$ —、 C_1-C_6 烷基— $OOCNH$ —、 C_1-C_6 烷基— O —、 C_1-C_6 烷基— SO —、 C_1-C_6 烷基— S —、 C_1-C_6 烷基— SO_2 —、 C_1-C_6 烷基— $C=O$ —、 NH_2 —、 C_1-C_6 烷基— NH —、 $(C_1-C_6\text{烷基})_2N$ —、 $ArCONH$ —、 $ArNHSO_2$ —、 $(Ar)_2-N-SO_2$ —、 C_1-C_6 烷基— $NHSO_2$ —、 ArS —、 $ArSO$ —、 $ArSO_2$ —、 $ArC=O$ —、 $NH_2CONH-C_1-C_6\text{烷基}-NHCONH$ —、 $(C_1-C_6\text{烷基})_2-CONH$ —、 $ArNHCONH$ —、 $(C_1-C_6\text{烷基})_2-N-SO_2$ —、 $Ar-O$ —、 $Ar-NH$ —、 $Ar(C_1-C_6)N$ —或 $(C_1-C_6)_2NSO_2$ —，其中 Ar 表示苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基，可被一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 CF_3 、OH、硝基、氨基、 C_1-C_6 烷基—NH—或 $(C_1-C_6\text{烷基})_2-N$ —的取代基任意取代；

R^5 和 R^6 与和其相连的氮原子一起形成任意含有一个或多个另外杂原子的饱和或不饱和环；

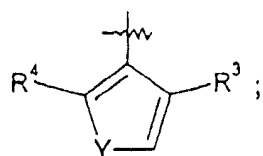
X 为

(a) NH，或

(b) O；以及

Y 为 S、SO、 SO_2 、O、NH、C=N 或 N=C。

本发明特别优选的化合物为下述式 I 化合物或其可药用盐，其中 Het 为



R^1 为 CH_3 或 CH_2OH ;

R^2 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

R^3 和 R^4 独立地选自 H 或 C_1-C_6 烷基;

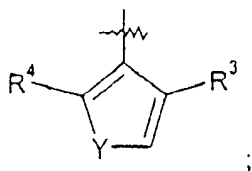
R^5 和 R^6 独立地为

- (a) H,
- (b) C_1-C_6 烷基,
- (c) 一或二羟基化 C_1-C_6 烷基,
- (d) C_1-C_6 烷氧基—取代 C_1-C_6 烷基;

X 为 NH, 以及

Y 为 S、O、NH、C=N 或 N=C。

本发明的另一实施方案为式 I 化合物, 其中
Het 为



R^1 为 H、 CH_3 或 CH_2OH ;

R^2 为 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

R^3 为 C_1-C_6 烷基;

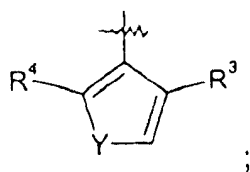
R^4 为 C_1-C_6 烷基;

R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、一或二羟基化 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基—(C_1-C_6 烷基)、羟基化 C_1-C_6 烷氧基—(C_1-C_6 烷基), 或
 R^5 和 R^6 与和其相连的氮原子一起形成吗啉或羟基化吡咯烷;

X 为 NH, 以及

Y 为 S 或 O。

本发明的再一实施方案为式 I 化合物, 其中
Het 为



R^1 为 CH_3 ;

R^2 为 CH_3 ;

R^3 为 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基;

R^4 为 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基;

R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、一或二羟基化 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基—($\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基)、羟基化 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基—($\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基), 或 R^5 和 R^6 与和其相连的氮原子一起形成吗啉或羟基化吡咯烷;

X 为 NH , 以及

Y 为 S 或 O 。

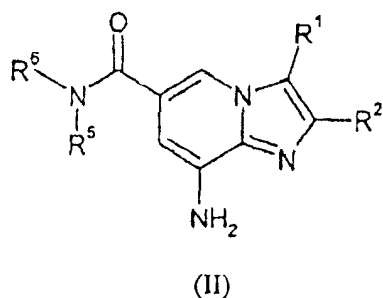
本发明最优选的化合物为 2,3-二甲基-8-[(2,4-二甲基噻吩-3-基甲基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺或其可药用盐。

制备

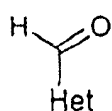
本发明也提供了制备式 I 化合物的下述制备方法。

方法 A

式 II 化合物

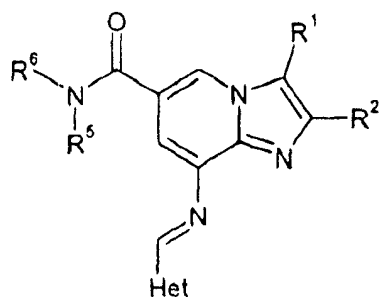


其中 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 如式 I 定义, 可以在存在路易斯酸 (如氯化锌) 条件下, 与通式 III 化合物



(III)

反应，其中 Het 如式 I 定义，得到通式 IV 化合物，

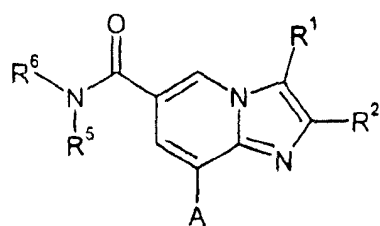


(IV)

其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 和 Het 如式 I 定义，利用如硼氢化钠或氰基硼氢化钠，将通式 IV 化合物还原成其中 X 为 NH 的式 I 化合物。该反应可在标准条件下于惰性溶剂（如甲醇或乙醇）中进行。

方法 B

式 V 化合物



(V)

其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 如式 I 定义且 A 为 NH_2 或 OH，可与式 VI 化合物反应，

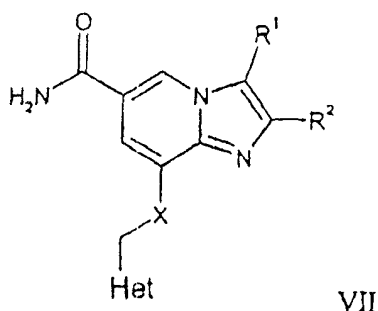


其中 Het 如式 I 定义且 Z 为离去基团, 如卤化物、甲苯磺酰基或甲磺酰基, 得到式 I 化合物。该反应可方面地在存在或不存在碱的条件下于惰性溶剂中进行, 所述惰性溶剂如丙酮、乙腈、二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇或二甲基甲酰胺。所述碱为如碱金属氢氧化物, 如氢氧化钠和氢氧化钾; 碱金属碳酸盐, 如碳酸钾和碳酸钠; 或无机胺, 如三乙胺。

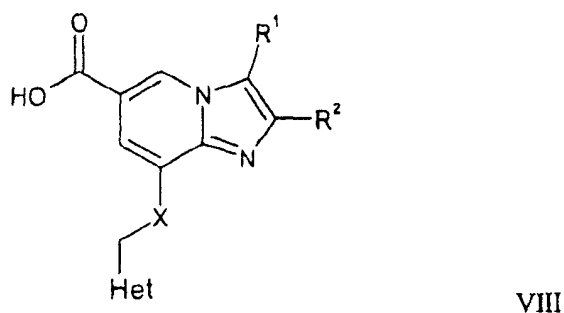
方法 C

制备通式 I 化合物的方法包括如下步骤:

a) 式 VII 化合物

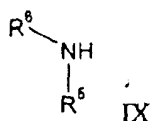


其中 R^1 、 R^2 、Het 和 X 如式 I 定义, 可在标准条件下水解得到相应的式 VIII 羧酸,



b) 其中 R^1 、 R^2 、Het 和 X 如式 I 定义的式 VIII 化合物可在存在偶合剂 (如苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基糖四氟硼酸盐 (TBTU)) 的

条件下, 与式 IX 氨基化合物反应,



其中 R^5 和 R^6 如式 I 定义, 得到相应的式 I 酰胺化合物。该反应可在标准条件下于惰性溶剂中进行。

医疗用途

另一方面, 本发明涉及式 I 化合物在治疗中的用途, 特别是用于治疗胃肠炎症性疾病。本发明也提供了式 I 化合物在制备用于抑制胃酸分泌或用于治疗胃肠炎症性疾病的药物中的用途。

由此, 本发明化合物可用于预防和治疗胃肠炎症性疾病及包括人的哺乳动物中与胃酸有关的疾病, 如胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎和卓林格-艾丽逊综合症。进一步地, 该化合物可用于治疗其它抗胃分泌作用合适的胃肠性疾病, 如治疗促胃液素瘤患者和患有上消化道出血的患者。它们也可用于处于重病特别护理状态下的患者和手术前后的患者, 从而预防酸吸出和压力溃疡。

活性物质的典型日剂量可在宽范围内变化, 可取决于各种因素, 如各个患者的个体需求、给药路线及疾病情况。一般地, 口服和非肠道给药的剂量为每天 5 至 1000mg 活性物质的范围。

药物制剂

在再一方面, 本发明涉及含有至少一种本发明化合物或其可药用盐作为活性成分的药物组合物。

本发明化合物也可与其它活性成分, 如抗生素 (如阿莫西林) 一起用于制剂中。

对于临床用途, 本发明化合物可制成适于经口、直肠、非肠道或其它路线给药的药物制剂。药物制剂包含与一种或多种可药用成分结合的本发明化合物。载体可以以固体、半固体、液体稀释剂或胶囊形式存在。这些药物制剂是本发明的另一目的。一般地, 活性化合物量为制剂重量的 0.1 ~ 95%; 对于非肠道用途, 优选 0.1 ~ 20% (重量); 对

于口服给药，优选 0.1 ~ 50%（重量）。

在含有以口服剂量单位形式存在的本发明化合物的药物制剂的制备中，所选择的化合物与固体、粉末状成分及崩解剂和润滑剂成分混合，所述固体、粉末状成分如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物、明胶或其它成分，所述崩解剂和润滑剂成分如硬脂酸镁和聚乙二醇石蜡。混合物然后被加工成颗粒或压成片剂。

软明胶可利用含活性化合物或本发明化合物、植物油、脂肪或其它适于软明胶的载体的混合物的胶囊制备。硬明胶可含有活性化合物颗粒。硬明胶也可包含与固体粉末状成分，如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、土豆淀粉、玉米淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物或明胶混合的活性化合物。

适于直肠给药的剂量单位可制备成 (i) 含有与中性脂肪基混合的活性物质的栓剂形式；(ii) 含有与植物油、石蜡油或适于明胶直肠胶囊的其它适宜载体混合的明胶直肠胶囊形式；(iii) 容易制造的微灌肠剂形式；或 (iv) 可在给药前在适宜溶剂中再生的干燥微微灌肠剂形式。

适于口服给药的液体制剂可制备成糖浆或悬浮液形式，如含 0.1% 至 20% 重量活性成分且剩余为糖或糖醇及乙醇、水、丙三醇、丙二醇和聚乙二醇的混合物的溶液或悬浮液。如果需要的话，这类液体制剂可包含着色剂、香味剂、糖精和羧甲基纤维素或其它增稠剂。适于口服给药的液体制剂也可制备成干粉形式，该干粉在使用前与适宜的溶剂再生。

适于非肠道给药的溶液可在可药用溶剂中制备成本发明化合物的溶液，浓度优选地为 0.1% 至 10%（重量）。这些溶液也可以含有稳定成分和/或缓冲成分，可分散在安瓿或小瓶形式的单位剂量中。适于非肠道给药的溶液也可制备成干粉制剂，该干粉制剂在使用前与适宜的溶剂再生。

本发明化合物也可与其它活性成分一起用于制剂中，所述制剂如用于治疗或预防被人的胃粘膜幽门螺杆菌感染的疾病。这类其它活性成分可以是抗菌剂，特别是：

· β -内酰胺抗菌素，如阿莫西林、氨苄西林、头孢菌素、氯头孢

菌素或头孢克肟;

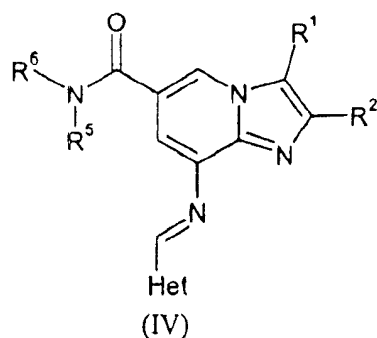
- 大环内酯药物, 如红霉素或克红霉素;
- 四环素类, 如四环素或强力霉素;
- 氨基配糖类, 如庆大霉素、卡那霉素或阿米卡星;
- 喹诺酮类, 如诺氟沙星、环丙氟哌酸或氟啶酸;
- 其它, 如灭滴灵、呋喃妥因或氯霉素; 或
- 含铋盐的制剂, 所述铋盐如碱式柠檬酸铋、碱式水杨酸铋、碱式碳酸铋、碱式硝酸铋或碱式没食子酸铋。

本发明化合物也可与其它活性成分一起用于制剂中, 所述制剂如用于治疗或预防涉及由胃溃疡引起的药物的疾病。这类其它活性成分可以是 NSAID、NO-NSAID、COX-2 抑制剂或二膦酸。

中间体

本发明进一步的方面涉及用于合成本发明化合物的新中间体。

由此, 本发明包括式 IV 化合物,



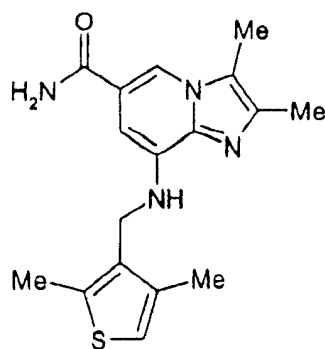
其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 和 Het 如上述式 I 定义。

实施例

制备本发明化合物

实施例 1.1

合成 8—{[(2,4-二甲基噻吩-3-基)甲基]氨基}—2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺

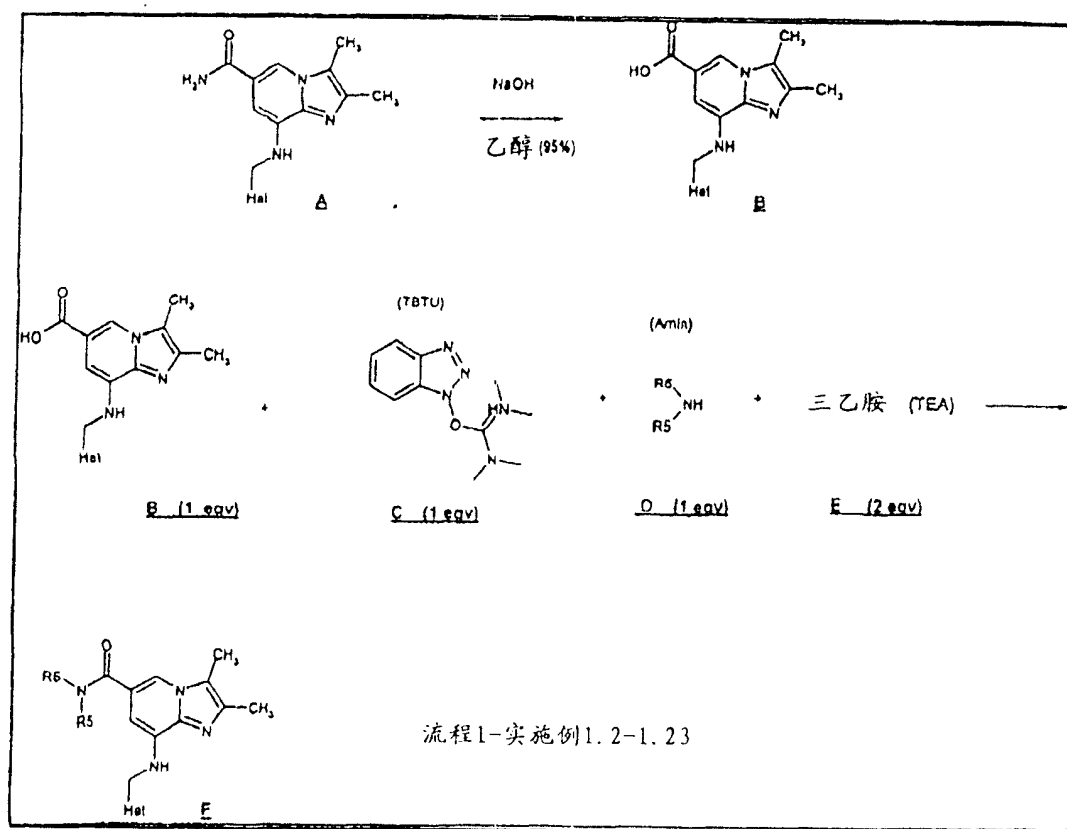


将 8-氨基-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐 (0.36g, 1 mmol)、2,4-二甲基噻吩-3-羧甲醛 (0.17g, 1.2 mmol)、氯化锌 (0.15g, 1.1 mmol) 和氰基硼氢化钠 (0.14g, 2.1 mmol) 加入到甲醇 (20ml) 中, 混合物在氮气气氛下回流 20 小时。在室温下冷却后, 将三乙胺 (0.5ml) 加入到反应混合物中, 减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残留物, 利用二氯甲烷: 甲醇 (10:1) 作为洗脱液, 得到 6mg (2 %) 标题化合物。

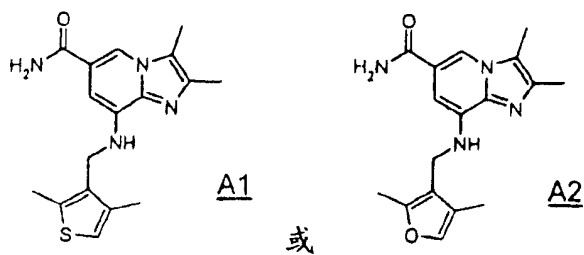
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.3 (d, 2H), 5.4 (t, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.3 (bs, 1H), 7.95 (bs, 1H), 8.1 (s, 1H)

实施例 1.2 ~ 1.23

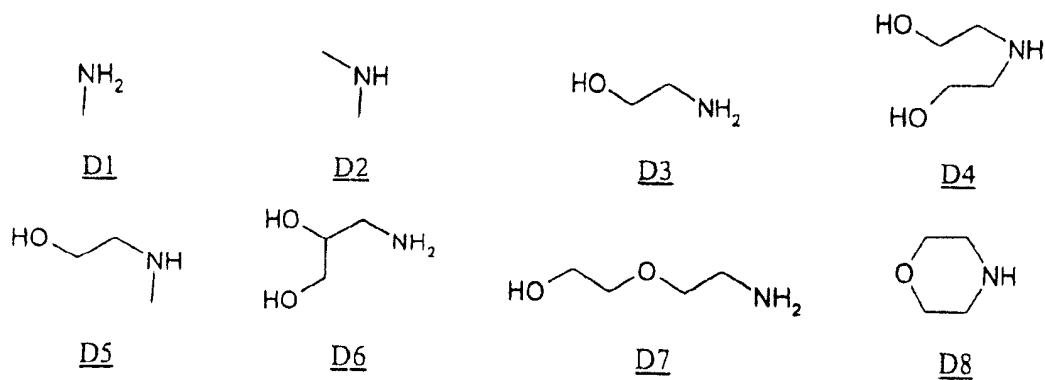
根据流程 1.1 描述的步骤制备实施例 1.2 ~ 1.23。

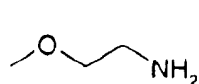
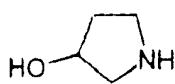
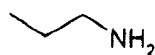


下述化合物用作反应的起始化合物 A。



下述化合物用作反应化合物 D。



D9D10D11

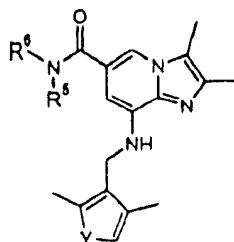
由此制备下述化合物 F。

	A1	A2
D1	实施例 1.2	实施例 1.3
D2	实施例 1.4	实施例 1.5
D3	实施例 1.6	实施例 1.7
D4	实施例 1.8	实施例 1.9
D5	实施例 1.10	实施例 1.11
D6	实施例 1.12	实施例 1.13
D7	实施例 1.14	实施例 1.15
D8	实施例 1.16	实施例 1.17
D9	实施例 1.18	实施例 1.19
D10	实施例 1.20	实施例 1.21
D11	实施例 1.22	实施例 1.23

一般步骤：将 A (1 当量) 和氢氧化钠 (5 当量) 溶解在乙醇 (95%) 中，回流混合物 24 小时。减压蒸发溶剂，将水加入到残留物中。通过加入乙酸调节 pH，过滤分离所沉淀的固体，利用水洗涤，得到所需的标题化合物 (B)。

将 B (1 当量)、C (1 当量)、D (1 当量) 和 E (2 当量) 加入到二甲基甲酰胺中，混合物在室温下搅拌 24 小时。减压蒸发溶剂，通过硅胶色谱纯化残留物并利用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液，得到所需化合物 F。

表 1: 实施例 1.2 ~ 1.23 化合物



Ex. #	$\begin{array}{c} R^6 \\ \\ NH \\ \\ R^5 \end{array}$	Y
1.2	$\begin{array}{c} NH_2 \\ \end{array}$	S
1.3	$\begin{array}{c} NH_2 \\ \end{array}$	O
1.4	$\begin{array}{c} NH \\ \end{array}$	S
1.5	$\begin{array}{c} NH \\ \end{array}$	O
1.6	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$	S
1.7	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$	O
1.8	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-OH \end{array}$	S
1.9	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-OH \end{array}$	O
1.10	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_2-NH-CH_3 \end{array}$	S
1.11	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_2-NH-CH_3 \end{array}$	O
1.12	$\begin{array}{c} HO-CH(CH_3)-CH_2-NH_2 \\ \\ HO-CH_2 \end{array}$	S

Ex. #	$\begin{array}{c} R^6 \\ \\ NH \\ \\ R^5 \end{array}$	Y
1.13	$\begin{array}{c} HO-CH(CH_3)-CH_2-NH_2 \\ \\ HO-CH_2 \end{array}$	O
1.14	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$	S
1.15	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$	O
1.16	$\begin{array}{c} \text{Morpholine ring} \end{array}$	S
1.17	$\begin{array}{c} \text{Morpholine ring} \end{array}$	O
1.18	$\begin{array}{c} CH_3-O-CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$	S
1.19	$\begin{array}{c} CH_3-O-CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$	O
1.20	$\begin{array}{c} \text{Cyclopentyl ring with OH} \end{array}$	S
1.21	$\begin{array}{c} \text{Cyclopentyl ring with OH} \end{array}$	O
1.22	$\begin{array}{c} CH_3-CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$	S
1.23	$\begin{array}{c} CH_3-CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$	O

生物学试验

1. 体外实验

分离兔胃腺中的酸分泌抑制

根据 Berglinde 等人(1976) *Acta Physiol. Scand.* 97, 401-414 中描述的方法测定分离兔胃腺中的酸分泌抑制作用。

测定 H^+ 、 K^+ -ATP 酶活性

在+37℃下, 于含有 2 mM $MgCl_2$ 、10 mM KCl 和 2 mM ATP 的 18 mM Pipes/Tris 缓冲液(pH 7.4)中孵育膜囊 15 分钟。如 LeBel 等人(1978) *Anal. Biochem.* 85, 86-89 描述的方法, 将 ATP 酶活性估计成无机磷酸盐从 ATP 中的释放。

2. 体内实验

雌性大鼠中的酸分泌抑制作用

利用 Sprague-Dawley 系雌性大鼠。它们在胃部(内腔)和十二指肠上部分别安装有插入导管的漏管, 用于收集胃分泌物和给用试验物质。在着手试验之前, 允许有手术后的 14 天恢复期。

在分泌试验之前, 动物禁食 20 小时, 但可以给水。利用自来水(+37℃), 通过胃管反复洗涤胃部, 经皮下给用 6ml 套环葡萄糖。在 2.5~4 小时内, 通过灌输(1.2ml/h)五肽促胃酸激素和卡巴可(分别为 20 和 110nmol/kg·h), 刺激酸分泌, 在此期间, 以 30-min 馏分收集胃酸分泌。在开始刺激后 60 分钟(静内和十二指肠内给用, 剂量 1ml/kg)或开始刺激 2 小时(口服, 剂量 5ml/kg, 胃管闭合), 给用试验物质或载体。为了研究作用的时间间隔, 给药与刺激之间的时间间隔可以增加。利用 0.1M NaOH 滴定胃液样品至 pH 7.0, 将酸的输出计算成滴定剂体积和浓度的乘积。

进一步的计算基于 4~6 只大鼠的组平均响应。在刺激过程中给药的情况下, 给用试验物质或载体后期间的酸输出表达成馏分响应, 将上述给药 30 分钟期间的酸输出设定为 1.0。从试验化合物和载体得出的馏分响应, 可计算出抑制百分数。在刺激前给药的情况下, 可直接由试验化合物和载体后记录的酸输出计算出抑制百分数。

大鼠中的生物药效率

使用 Sprague-Dawley 系成年大鼠。在实验前 1 至 3 天, 在麻醉条

件下，通过左颈动脉导管插入术制备所有的大鼠。用于静内实验的大鼠也要进行颈静脉导管插入术（Popovic (1960) J. Appl. Physiol. 15, 727-728）。将套管在颈部从腹中取出。

在给药后最长 5.5 小时时间间隔内，从颈动脉中重复取出血液样品（0.1 ~ 0.4g）。冷冻该样品，直至分析试验化合物。

由大鼠和狗，分别通过计算(i)十二指肠内(i.d.)或口服(p.o.)给药和(ii)静内(i.v.)给药后的血液/血浆浓度曲线下的面积(AUC)之间的比值，可测评生物药效率。

血液浓度下面积与时间的曲线，AUC，可通过对数/线性梯形法则和外推无穷大确定；所述外推无穷大可通过在末项中消除速率常数的方法，分配最终确定的血液浓度。十二指肠内或口服给药后的系统生物药效率可计算成 $F(\%) = (AUC(p.o. \text{ 或 } i.d.) / AUC(i.v.)) \times 100$ 。

有知觉狗中的胃酸分泌抑制和生物药效率

使用任一性别的拉布拉多猎狗或猎兔犬。它们安装有供给用试样化合物或载体的十二指肠瘘和供收集胃分泌物的插入导管的胃瘘或Heidenhaim袋。

在分泌试验之前，动物禁食大约 18 小时，但可自由地饮水。刺激胃酸分泌长达 6.5 小时，灌注二盐酸组胺（12ml/h），剂量能够产生大约 80%单个最大分泌响应，在连续 30-min 馏分中收集胃液。在组胺灌注后 1 或 1.5 小时经口 i.d. 或 i.v. 给用试验物质或载体，给用体积为 0.5ml/kg 体重。在经口给药情况下，应当指出，试验化合物给与 Heidenham 袋狗的酸分泌主要胃部。

胃液样品的酸度可通过滴定至 pH 7.0 而确定，计算酸输出。给用试验物质或载体后期间收集的酸输出表达成馏分响应，将给药前馏分的酸输出设定为 1.0。从试验化合物和载体得出的馏分响应，可计算出抑制百分数。

在给药后最长 4 小时时间间隔内，取出用于分析血浆中试验化合物的血液样品。在收集 30 分钟内分离血浆并冷冻，然后分析。根据上述大鼠模型中的方法，计算口服或 i.d. 给药后的系统生物药效率（F%）。