

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480025275.5

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006年10月11日

[11] 公开号 CN 1845922A

[22] 申请日 2004.8.20

[21] 申请号 200480025275.5

[30] 优先权

[32] 2003.9.3 [33] US [31] 60/500,144

[86] 国际申请 PCT/IB2004/002741 2004.8.20

[87] 国际公布 WO2005/021539 英 2005.3.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.3

[71] 申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约

[72] 发明人 井口觉 胜义安广 曾根广记

内田力 小岛上

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

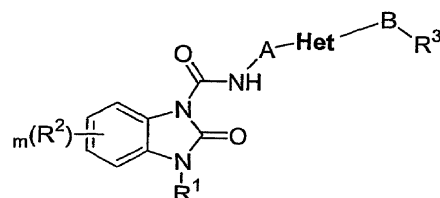
权利要求书 6 页 说明书 67 页

## [54] 发明名称

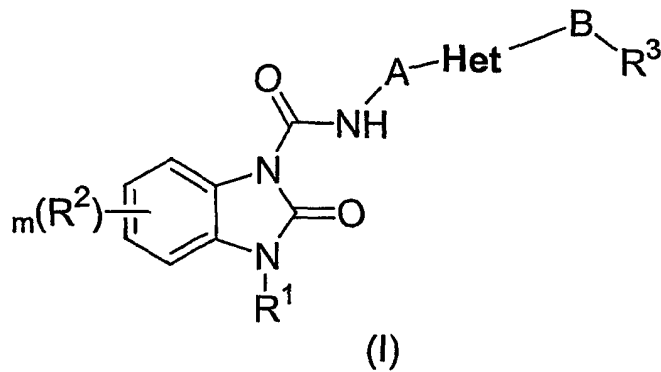
具有 5-HT<sub>4</sub>受体激动活性的苯并咪唑酮化合物

## [57] 摘要

本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、含有这类化合物的组合物和这类化合物在制备药物中的用途,所述药物用于胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激惹综合征(IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经疾病、疼痛、心血管病症、心力衰竭、心律失常、糖尿病和呼吸暂停综合征。这些化合物具有 5-HT<sub>4</sub>受体激动活性,因而可用于治疗哺乳动物、尤其人的胃食管反流病、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激惹综合征等。



## 1. 式(I)的化合物:



其中:

Het 代表杂环基团, 其具有一个直接与 B 键合的氮原子和 4 至 7 个碳原子, 所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由取代基 $\alpha^1$ 组成的组;

A 代表具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基;

B 代表共价键或者具有 1 至 5 个碳原子的亚烷基, 所述亚烷基是未取代的或者当  $R^3$  代表杂环基团时被氧代基取代;

$R^1$  代表异丙基或环戊基;

$R^2$  独立地代表卤素原子或者具有 1 至 4 个碳原子的烷基; m 是 0、1、2、3 或 4; 且

$R^3$  代表

(i) 具有 3 至 8 个碳原子的环烷基, 所述环烷基被 1 至 5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由取代基 $\alpha^2$ 组成的组, 或者

(ii) 具有 3 至 8 个原子的杂环基团, 所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由取代基 $\beta$ 组成的组;

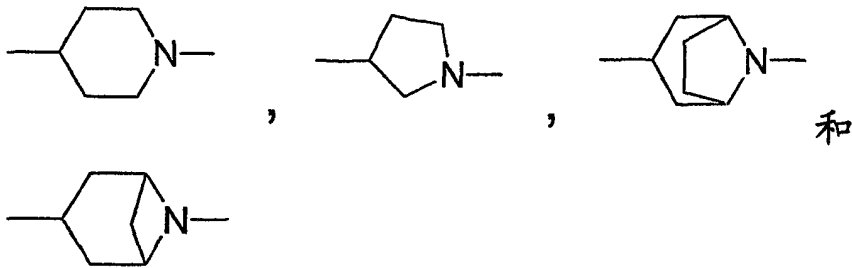
所述取代基 $\alpha^1$ 独立地选自羟基和氨基;

所述取代基 $\alpha^2$ 独立地选自羟基、氨基、羟基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基、羧基和具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基; 且

所述取代基 $\beta$ 独立地选自羟基、羟基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基、

羧基、氨基、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、氨基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基和氨基甲酰基，  
或其药学上可接受的盐。


2. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中  
Het 代表选自以下的杂环基团



所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自取代基 $\alpha^1$ 组成的组；且

A 代表具有 1 至 3 个碳原子的亚烷基。

3. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Het 代表式  的基团，该基团是未取代的或者被一个取代基取代，所述取代基选自取代基 $\alpha^1$ 组成的组；

A 代表具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基；


B 代表具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基，所述亚烷基是未取代的或者当  $R^3$  代表杂环基团时被氧代基取代；

$R^2$  独立地代表卤素原子或者具有 1 至 2 个碳原子的烷基；m 是 0、1 或 2；  
且

$R^3$  代表

- (i) 具有 4 至 7 个碳原子的环烷基，所述环烷基被 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自取代基 $\alpha^2$ 组成的组，或者
- (ii) 具有 4 至 7 个原子的杂环基团，所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自取代基 $\beta$ 组成的组。

4. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Het 代表式  的基团，该基团是未取代的或者被一个取代基取代，所述取代基选自自由取代基 $\alpha^1$ 组成的组；

A 代表亚甲基；

B 代表具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基；

$R^1$  代表异丙基；

$R^2$  独立地代表氟原子、氯原子或甲基；且

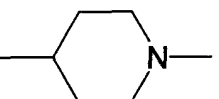
$R^3$  代表

(i) 具有 5 至 7 个碳原子的环烷基，所述环烷基被 1 至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自自由取代基 $\alpha^2$ 组成的组，或者

(ii) 具有 5 至 7 个原子的杂环基团，所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自自由取代基 $\beta$ 组成的组；

所述取代基 $\alpha^2$ 独立地选自羟基、氨基和具有 1 至 2 个碳原子的烷氧基；且所述取代基 $\beta$ 独立地选自羟基、羟基-取代的具有 1 至 2 个碳原子的烷基、羧基、氨基、氨基-取代的具有 1 至 2 个碳原子的烷基和氨基甲酰基。

5. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Het 代表式  的基团；

A 代表亚甲基；

B 代表亚甲基；

$R^1$  代表异丙基；

$R^2$  代表氟原子；m 是 0 或 1；且

$R^3$  代表

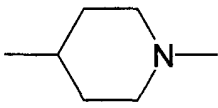
(i) 具有 5 至 6 个碳原子的环烷基，所述环烷基被 1 至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自自由取代基 $\alpha^2$ 组成的组，或者

(ii) 具有 5 至 6 个原子的杂环基团，所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自自由取代基 $\beta$ 组成的组；

所述取代基 $\alpha^2$ 独立地选自羟基和氨基；且

所述取代基 $\beta$ 独立地选自羟基和氨基。

6. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Het 代表式  的基团；

A 代表亚甲基；

B 代表亚甲基；

$R^1$  代表异丙基；

$R^2$  代表氟原子；m 是 0；且

$R^3$  代表

- (i) 被 1 至 2 个取代基取代的环己基，所述取代基独立地选自羟基或氨基，或者
- (ii) 具有 6 个原子的杂环基团，所述杂环基团被羟基或氨基取代。

7. 权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

$R^3$  代表

- (i) 被 1 或 2 个羟基取代的环己基，或者
- (ii) 被 1 或 2 个羟基取代的四氢吡喃基。

8. 权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

$R^3$  代表羟基四氢吡喃基或二羟基环己基。

9. 权利要求 1 所述的化合物，其选自：

N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺；

N-({1-[(反式-1,4-二羟基己基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺；

N-({1-[(顺式-1,4-二羟基己基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺；和

6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺，

或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中药学上可接受的盐是盐酸盐或半乙二磺酸盐。

11. 药物组合物，其包含权利要求 1 至 10 中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

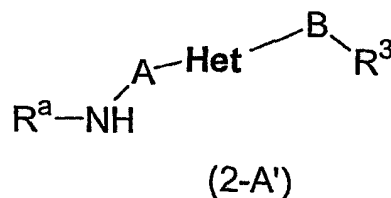
12. 治疗哺乳动物个体的由 5-HT<sub>4</sub> 受体活性介导的疾病状态的方法，其包括对所述的需要这类治疗的个体施用治疗有效量的权利要求 1 至 10 中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

13. 治疗选自胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激惹综合征(IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经疾病、疼痛、心血管病症、心力衰竭、心律失常、糖尿病和呼吸暂停综合征的疾病的方法，其包括对所述个体施用治疗有效量的权利要求 1 至 10 中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗哺乳动物个体的由 5-HT<sub>4</sub> 受体活性介导的疾病状态。

15. 权利要求 14 所述的化合物用途，其中所述疾病状态选自胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激惹综合征(IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经疾病、疼痛、心血管病症、心力衰竭、心律失常、糖尿病和呼吸暂停综合征。

16. 式(2-A')的化合物:



其中:

R<sup>a</sup> 代表氢原子或 N-保护基团;

Het 代表杂环基团，其具有一个直接与 B 键合的氮原子和 4 至 7 个碳原子，

所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由取代基 $\alpha^1$ 组成的组;

A 代表具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基;

B 代表共价键或者具有 1 至 5 个碳原子的亚烷基, 所述亚烷基是未取代的或者当  $R^3$  代表杂环基团时被氧代基取代;

$R^3$  代表

(i) 具有 3 至 8 个碳原子的环烷基, 所述环烷基被 1 至 5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由取代基 $\alpha^2$ 组成的组, 或者

(ii) 具有 3 至 8 个原子的杂环基团, 所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由取代基 $\beta$ 组成的组;

所述取代基 $\alpha^1$ 独立地选自羟基和氨基;

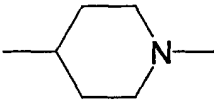
所述取代基 $\alpha^2$ 独立地选自羟基、氨基、羟基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基、羧基和具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基; 且

所述取代基 $\beta$ 独立地选自羟基、羟基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基、羧基、氨基、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、氨基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基和氨基甲酰基,

或其盐。

17. 权利要求 16 所述的化合物或其盐, 其中

$R^a$  代表氢原子或叔丁氧羰基;

Het 代表式  的基团;

A 代表亚甲基;

B 代表亚甲基; 且

$R^3$  代表羟基四氢吡喃基或二羟基环己基。

18. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐与另一种药理学活性剂的组合。

19. 药物组合物, 其包含权利要求 1 至 10 中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和另一种药理学活性剂。

## 具有 5-HT<sub>4</sub>受体激动活性的苯并咪唑酮化合物

### 技术领域

本发明涉及新的苯并咪唑酮化合物。这些化合物具有选择性 5-HT<sub>4</sub>受体激动活性。本发明还涉及包含上述化合物的药物组合物、治疗方法和用途，用于治疗由 5-HT<sub>4</sub>受体活性介导的疾病状态。

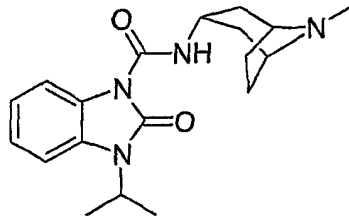
### 背景技术

一般而言，发现 5-HT<sub>4</sub>受体激动剂可用于治疗多种疾病，例如胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍(gastric motility disorder)、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激惹综合征(IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经疾病、疼痛、心血管病症、心力衰竭、心律失常、糖尿病和呼吸暂停综合征(参见 *TiPs*, 1992, 13, 141; Ford A. P. D. W.等, *Med. Res. Rev.*, 1993, 13, 633; Gullikson G. W.等, *Drug Dev. Res.*, 1992, 26, 405; Richard M. Eglen 等, *TiPS*, 1995, 16, 391; Bockaert J.等, *CNS Drugs*, 1, 6; Romanelli M. N.等, *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 1993, 43, 913; Kaumann A. 等, *Naunyn-Schmiedeberg's*. 1991, 344, 150; 和 Romanelli M. N.等, *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 1993, 43, 913)。而且，已知莫沙必利可用于治疗糖尿病。

如果提供具有更大 5-HT<sub>4</sub>受体激动活性的 5-HT<sub>4</sub>受体激动剂，将是有利的。

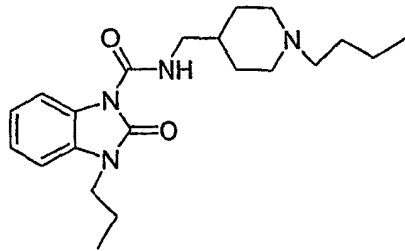
US5223511 公开了作为 5-HT<sub>4</sub>受体拮抗剂的苯并咪唑化合物。尤其公开了下式表示的化合物：





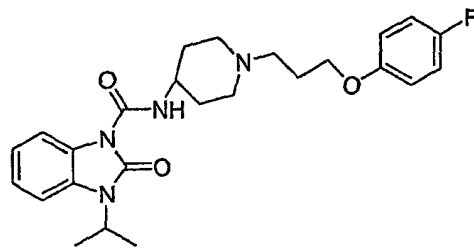
化合物 A。

WO93/18027 公开了作为 5-HT<sub>4</sub> 受体拮抗剂的苯并咪唑酮化合物。尤其公开了下式表示的化合物:



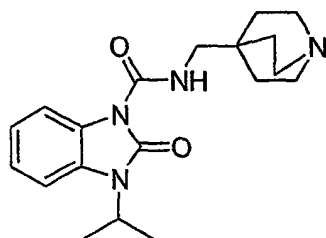
化合物 B。

WO99/17772 公开了作为 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂和/或拮抗剂的苯并咪唑酮化合物。尤其公开了下式表示的化合物:



化合物 C。

WO94/00449 公开了作为 5-HT<sub>4</sub> 激动剂或拮抗剂和/或 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂的苯并咪唑酮化合物。尤其公开了下式表示的化合物:



化合物 D。

需要提供为良好的药物候选物的新的 5-HT<sub>4</sub> 激动剂。具体而言, 优选的化合物应当与 5-HT<sub>4</sub> 受体有力结合, 同时对其它受体几乎不显示出亲和性, 并且显示出作为激动剂的功能活性。它们应当被胃肠道良好吸收, 代谢稳定, 并且具备可取的药动学性质。在靶向中枢神经系统中的受体时, 它们应当自由穿过血脑屏障, 在选择性地靶向外周神经系统中的受体时, 它们应当不穿过血脑屏障。它们应当是无毒的, 并且证明有很少的副作用。

此外，理想的药物候选物将以稳定的、非吸湿性的和容易配制的物理形式存在。

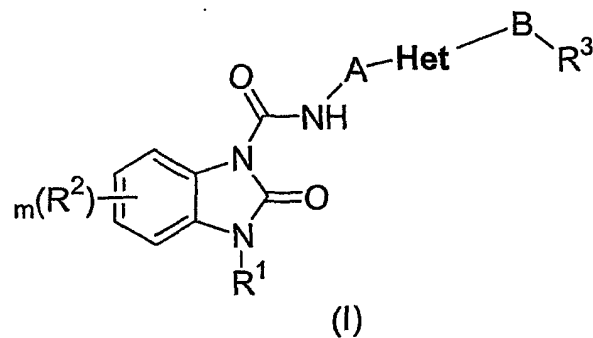
### 发明简述

现已惊人地发现，本发明的化合物具有强的选择性 5-HT<sub>4</sub> 激动活性，因而可用于治疗由 5-HT<sub>4</sub> 活性介导的疾病状态，例如胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激惹综合征(IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经疾病、疼痛、心血管病症、心力衰竭、心律失常、糖尿病和呼吸暂停综合征(尤其由阿片样物质给药所致)。

此外，本发明的化合物通过向式(I)的 R<sup>3</sup> 引入极性基团而显示出 QT 延长减少。已知 QT 延长具有产生致命性的尖端扭转型室性心动过速(TdP)心律失常的潜在倾向。延长心脏动作电位持续时间的能力被认为是由于对 HERG 钾通道的作用所致。例如，已知由于 QT 延长而撤出市场的药物如西沙必利和特非那定是强 HERG 钾通道阻滞剂(Expert Opinion of Pharmacotherapy; 2, 第 947-973 页, 2000)。通过检查 [<sup>3</sup>H] 多非利特结合研究了对 HERG 型钾通道的亲和性，由此能预测对 HERG 通道的抑制活性(Eur. J. Pharmacol., 430, 第 147-148 页, 2001)。

本发明的化合物可显示出低毒性、良好的吸收、分布、良好的溶解性、低蛋白结合亲和性、很少的药物-药物相互作用和良好的代谢稳定性。

本发明提供了以下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。



其中：

Het 代表杂环基团,其具有一个直接与 B 键合的氮原子和 4 至 7 个碳原子,所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自取代基 $\alpha^1$ 组成的组;

A 代表具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基;

B 代表共价键或者具有 1 至 5 个碳原子的亚烷基,所述亚烷基是未取代的或者当  $R^3$  代表杂环基团时被氧代基取代;

$R^1$  代表异丙基或环戊基;

$R^2$  独立地代表卤素原子或者具有 1 至 4 个碳原子的烷基; m 是 0、1、2、3 或 4; 且

$R^3$  代表

(i) 具有 3 至 8 个碳原子的环烷基,所述环烷基被 1 至 5 个取代基取代,所述取代基独立地选自取代基 $\alpha^2$ 组成的组,或者

(ii) 具有 3 至 8 个原子的杂环基团,所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 5 个取代基取代,所述取代基独立地选自取代基 $\beta$ 组成的组;

所述取代基 $\alpha^1$ 独立地选自羟基和氨基;

所述取代基 $\alpha^2$ 独立地选自羟基、氨基、羟基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基、羧基和具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基; 且

所述取代基 $\beta$ 独立地选自羟基、羟基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基、羧基、氨基、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、氨基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基和氨基甲酰基。

另外,本发明提供了用于治疗哺乳动物个体的由 5-HT<sub>4</sub> 受体介导的疾病状态的药物组合物,其包括对所述个体施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

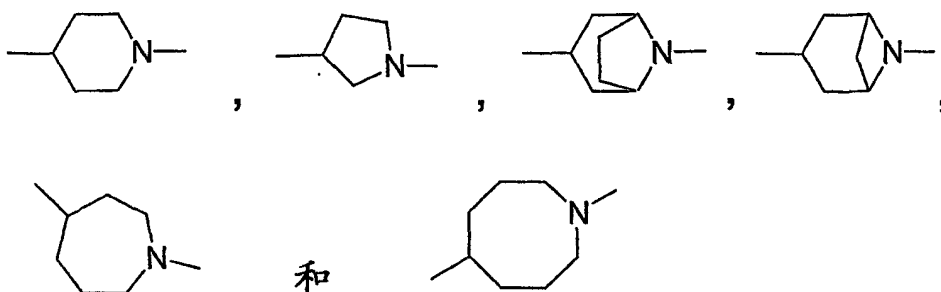
此外,本发明还提供了用于治疗选自胃食管反流病、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良、肠易激惹综合征(IBS)、便秘、消化不良、食管炎、胃食管疾病、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、认知障碍、呕吐、偏头痛、神经疾病、疼痛、心血管病症、心力衰竭、心律失常、糖尿病和呼吸暂停综合征等的疾病的药物组合物,其包



烷基、羧基和具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基；且  
 所述取代基 $\beta$ 独立地选自羟基、羟基-取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷基、  
 羧基、氨基、具有 1 至 4 个碳原子的烷基、氨基-取代的具有 1 至 4 个碳原  
 子的烷基和氨基甲酰基。

### 发明详述

本文中所用的“Het”中的术语“杂环”表示具有 1 个氮原子和 4 至 7 个碳原子的杂环基团，例如



本文中所用的“A”中的术语“亚烷基”表示具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链的饱和原子团，包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基、亚仲丁基、亚叔丁基。“A”中的“亚烷基”优选地代表亚甲基、亚乙基或亚丙基；更优选亚甲基或亚乙基；最优选亚甲基。

本文中所用的“B”中的术语“亚烷基”表示具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链的饱和原子团，包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基、亚仲丁基、亚叔丁基、亚正戊基、亚异戊基、亚仲戊基、亚叔戊基。“B”中的“亚烷基”优选地代表具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基；更优选具有 1 至 3 个碳原子的亚烷基；更加优选亚甲基或亚乙基；进而更优选亚甲基。

本文中所用的“R”中的术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘，优选氟或氯。

本文中所用的“R<sup>2</sup>”中的术语“烷基”；“取代基 $\alpha^2$ ”中的“羟基-取代的烷基”和“具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基”中的术语“烷基”；“取

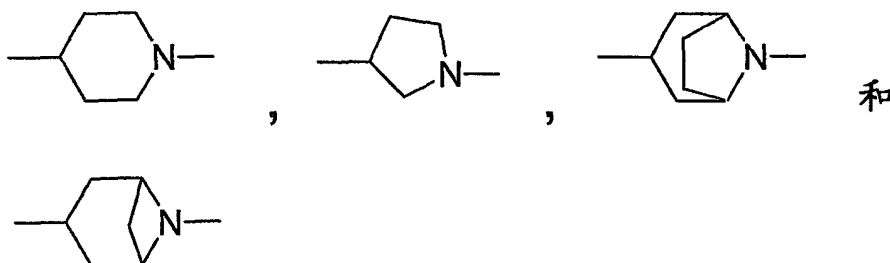
代基 $\beta$ ”中的术语“烷基”；和“取代基 $\beta$ ”中的“羟基-取代的烷基”和“氨基-取代的烷基”中的术语“烷基”表示具有1至4个碳原子的直链或支链的饱和原子团，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

本文中所用的“ $R^3$ ”中的术语“环烷基”表示具有3至8个碳原子的环状烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

本文中所用的“ $R^3$ ”的术语“杂环”表示在环中具有一个或多个杂原子、优选具有2至6个碳原子和1至3个杂原子的杂环，包括氮丙啶基、氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基(包括吗啉代)、吡咯烷基、吡唑烷基、哌嗪基、四氢吡唑基、吡唑啉基、四氢吡喃基等。

本文中所用的动词术语“治疗”是指逆转、减轻、预防该术语适用的病症或疾患或这类病症或疾患的一种或多种症状或者抑制其进展。本文中所用的名词术语“治疗”是指刚才所定义的动词术语“治疗”的治疗行为。

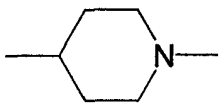
本发明优选的式(I)化合物是这样的化合物，其中 Het 代表选自以下的杂环基团



所述杂环基团是未取代的或者被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自由取代基 $\alpha^1$ 组成的组；且

A 代表具有1至3个碳原子的亚烷基。

本发明更优选的式(I)化合物是这样的化合物，其中

Het 代表式  的基团，该基团是未取代的或者被一个取代基取代，所述取代基选自由取代基 $\alpha^1$ 组成的组；

A 代表具有1至2个碳原子的亚烷基；

B 代表具有1至4个碳原子的亚烷基，所述亚烷基是未取代的或者当  $R^3$

代表杂环基团时被氧代基取代；

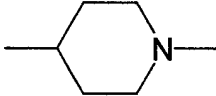
$R^2$  独立地代表卤素原子或者具有 1 至 2 个碳原子的烷基； $m$  是 0、1 或 2；  
且

$R^3$  代表

(i) 具有 4 至 7 个碳原子的环烷基，所述环烷基被 1 至 3 个取代基取代，  
所述取代基独立地选自由取代基  $\alpha^2$  组成的组，或者

(ii) 具有 4 至 7 个原子的杂环基团，所述杂环基团是未取代的或者被 1  
至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由取代基  $\beta$  组成的组。

另外，本发明进一步优选的式(I)化合物是这样的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Het 代表式  的基团，该基团是未取代的或者被一个取代基取代，所述取代基选自由取代基  $\alpha^1$  组成的组；

A 代表亚甲基；

B 代表具有 1 至 2 个碳原子的亚烷基；

$R^1$  代表异丙基；

$R^2$  独立地代表氟原子、氯原子或甲基；且

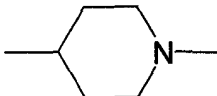
$R^3$  代表

(i) 具有 5 至 7 个碳原子的环烷基，所述环烷基被 1 至 2 个取代基取代，  
所述取代基独立地选自由取代基  $\alpha^2$  组成的组，或者

(ii) 具有 5 至 7 个原子的杂环基团，所述杂环基团是未取代的或者被 1  
至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自由取代基  $\beta$  组成的组；

所述取代基  $\alpha^2$  独立地选自羟基、氨基和具有 1 至 2 个碳原子的烷氧基；且  
所述取代基  $\beta$  独立地选自羟基、羟基-取代的具有 1 至 2 个碳原子的烷基、  
羧基、氨基、氨基-取代的具有 1 至 2 个碳原子的烷基和氨基甲酰基。

本发明进一步优选的式(I)化合物是这样的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Het 代表式  的基团；

A 代表亚甲基；

B 代表亚甲基；

R<sup>1</sup> 代表异丙基；

R<sup>2</sup> 代表氟原子；m 是 0 或 1；且

R<sup>3</sup> 代表

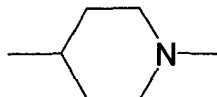
(i) 具有 5 至 6 个碳原子的环烷基，所述环烷基被 1 至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自由取代基 $\alpha^2$ 组成的组，或者

(ii) 具有 5 至 6 个原子的杂环基团，所述杂环基团是未取代的或者被 1 至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自由取代基 $\beta$ 组成的组；

所述取代基 $\alpha^2$ 独立地选自羟基和氨基；且

所述取代基 $\beta$ 独立地选自羟基和氨基。

本发明进一步优选的式(I)化合物是这样的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Het 代表式  的基团；

A 代表亚甲基；

B 代表亚甲基；

R<sup>1</sup> 代表异丙基；

R<sup>2</sup> 代表氟原子；m 是 0；且

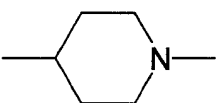
R<sup>3</sup> 代表

(i) 被 1 至 2 个取代基取代的环己基，所述取代基独立地选自羟基或氨基，或者

(ii) 具有 6 个原子的杂环基团，所述杂环基团被羟基或氨基取代。

本发明最优选的式(I)化合物是这样的化合物或其药学上可接受的盐，其中



Het 代表式  的基团；

A 代表亚甲基；

B 代表亚甲基；

R<sup>1</sup> 代表异丙基；

R<sup>2</sup> 代表氟原子；m 是 0；且

R<sup>3</sup> 代表

(i) 被 1 或 2 个羟基取代的环己基(尤其是二羟基环己基)，或者

(ii) 被 1 或 2 个羟基取代的四氢吡喃基(尤其是羟基四氢吡喃基)。

在式(I)化合物或其药学上可接受的盐中，R<sup>2</sup> 优选地代表氟原子、氯原子、甲基或亚乙基；更优选氟原子、氯原子、甲基；最优选氟原子。

在式(I)化合物或其药学上可接受的盐中，m 优选地是 0、1 或 2；更优选 0 或 1；更加优选 0。

本发明优选的个别化合物是：

N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺；

N-({1-[(反式-1,4-二羟基己基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺；

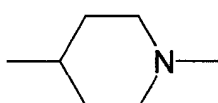
N-({1-[(顺式-1,4-二羟基己基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺；和

6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺，

或其药学上可接受的盐。

本发明优选的式(2-A')化合物是这样的化合物，其中

R<sup>a</sup> 代表氢原子或叔丁氧羰基；

Het 代表式  的基团；

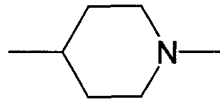

A 代表亚甲基；

B 代表亚甲基；且

R<sup>3</sup> 代表羟基四氢吡喃基或二羟基环己基。

### 通用合成法

本发明的化合物可以通过各种制备这类化合物的公知方法制备，例如如下反应流程图中所示。除非另有说明，否则以下反应流程图和讨论中的 R<sup>1</sup> 至 R<sup>3</sup> 和 m 如上文所定义。下文所用的术语“保护基团”表示羟基或氨基保护基团，其选自 T. W. Greene 等编辑的 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, 1991) 中所述的典型的羟基或氨基保护基团；以下通用合成法中的所有原料均可商购获得或者通过本领域技术人员已知的常规方法制备。

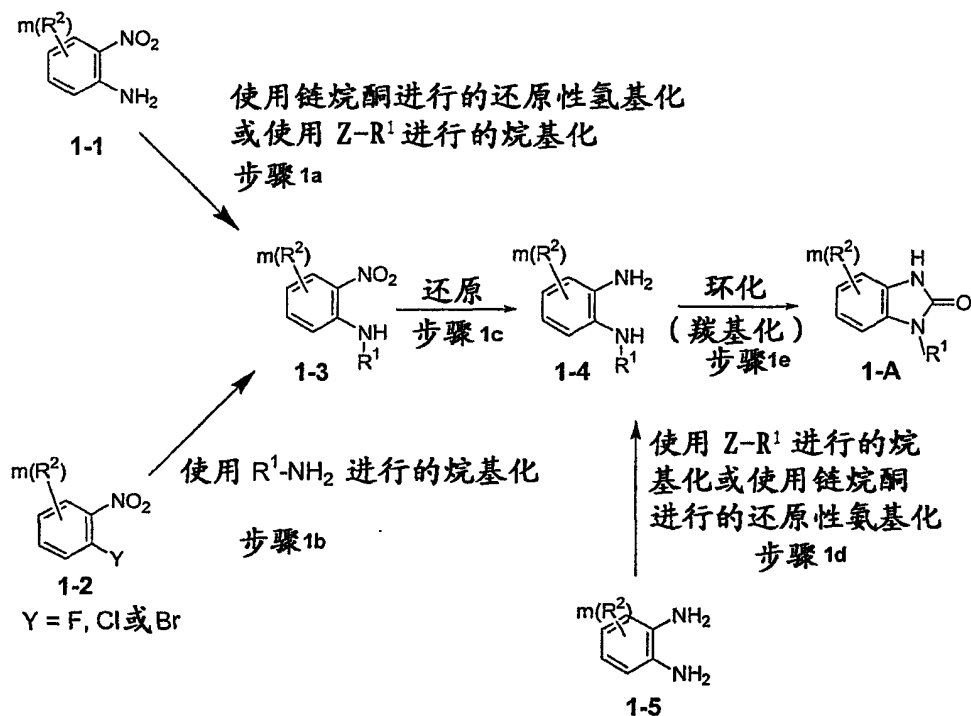
其中 Het 是  的式(I)化合物是通过下列合成法制备的。其中 Het 不是  的式(I)化合物可以通过类似的方法或本领域技术人员已知的方法制备。

在以下流程图的步骤 1a、1b、1d、2a、2c、2e、3a、3c、3d 中，每个反应优选地在碱存在下进行。对所用碱的性质没有特别的限制，这类反应中常用的任何碱同样可以用在这里。所采用的碱包括例如碱金属氢氧化物，例如氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾；碱金属碳酸盐，例如碳酸钠和碳酸钾；碱金属氢化物，例如氢化钠、氢化钾和氢化锂；碱金属醇化物，例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾和甲醇锂；烷基锂，例如丁基锂和甲基锂；锂氨基化物，例如二乙氨基锂、二异丙氨基锂和双(三甲基硅烷基)氨基锂；碱金属碳酸氢盐，例如碳酸氢钠和碳酸氢钾；和三元有机胺，例如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯和 N,N-二异丙基乙胺。

### 苯并咪唑酮(1-A)的合成：

以下反应流程图阐述了式 1-A 的苯并咪唑酮化合物的制备。

流程图 1a:



在以上各式中，Z 代表“卤素”，例如氯、溴或碘原子。

### 步骤 1a

在步骤 1a 中，式 1-3 的胺化合物可以通过在惰性溶剂中于存在或不存在还原剂或金属试剂的条件下用式 1-1 的胺化合物将链烷酮(alkanone)化合物(具有 1 至 4 个碳原子)进行还原性氨基化来制备。

该反应通常并优选地于溶剂存在下进行。对所采用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对反应和所涉及的反应物没有不利影响并且能溶解反应物、至少在一定程度上能溶解反应物即可。适合的水性或非水性有机溶剂的实例包括：醇，例如甲醇、乙醇或异丙醇；醚，例如四氢呋喃(THF)、二甲氧基乙烷或二噁烷；乙腈；N,N'-二甲基甲酰胺；二甲基亚砷；乙酸；和卤代烃，例如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿。

该反应可以在宽的温度范围内发生，精确的反应温度不是发明的关键。优选的反应温度将取决于溶剂的性质和所用的原料或反应物等因素。但是，一般而言，方便的是在  $-78^\circ\text{C}$  至  $100^\circ\text{C}$ 、更优选约  $-20^\circ\text{C}$  至  $60^\circ\text{C}$  的温度下用还原剂进行反应。反应所需时间也可以有很大不同，这取决于很多因素，主要有反应温度和所采用的反应物和溶剂的性质。但是，如果反应在上述

优选条件下进行, 5分钟至1周、更优选30分钟至24小时的时间通常就足够了。在与金属试剂反应的情况下, 方便的是在20°C至100°C、优选约20°C至60°C的温度下将反应进行10分钟至48小时、优选30分钟至24小时。

适合的还原剂是还原反应中常用的那些, 例如包括硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠。

也可以采用金属试剂与氢气的组合作为还原剂。适合的金属试剂的实例包括钨-碳、氢氧化钨-碳、氧化钨、钨-碳、钨-碳、钨-碳、钨-氧化铝和氯化三(三苯膦)钨。用金属试剂进行的还原可以在氢气氛下进行, 压力为1至100atm, 优选1至10atm。

该还原可以于相应的链烷酮化合物的烯胺或链烷酮化合物的亚胺生成后在反应惰性溶剂例如苯、甲苯或二甲苯中于20至130°C的温度下进行1小时至1周。

作为替代选择, 式1-3的化合物可以基本上按照下文(步骤1d)所述的相同条件、优选于碱存在下通过将式1-1化合物用其中Z是卤素(卤素是氯、溴或碘)的式Z-R<sup>1</sup>的烷基卤进行烷基化来制备。

### 步骤 1b

在该步骤中, 式1-3的化合物可以通过将式1-2的化合物用式R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>的化合物进行烷基化来制备。

该反应可以在宽的温度范围内发生, 精确的反应温度不是发明的关键。优选的反应温度将取决于溶剂的性质和所用的原料或反应物等因素。但是, 一般而言, 方便的是在0°C至150°C、更优选20°C至120°C的温度下进行反应。反应所需时间也可以有很大不同, 这取决于很多因素, 主要有反应温度和所采用的反应物和溶剂的性质。但是, 如果反应可在上述优选条件下进行, 5分钟至48小时、更优选30分钟至24小时的时间通常就足够了。

### 步骤 1c

式1-4的化合物可以这样制备: 在反应惰性溶剂例如甲醇、乙醇、丙

醇、丁醇、四氢呋喃(THF)(优选甲醇或乙醇)中,一般在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $60^{\circ}\text{C}$ 、优选约 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $45^{\circ}\text{C}$ 的温度下,将式 1-3 的化合物用适合的还原剂还原,所述还原剂例如硼氢化钠( $\text{NaBH}_4$ )、氢化铝锂(LAH)、乙硼烷、氢与金属催化剂、铁与盐酸、氯化锡与盐酸、锌与盐酸、甲酸、硼烷-二甲硫复合物、硼烷-THF(优选氢与金属催化剂),还原剂通常是过量的,反应时间为 5 分钟至 24 小时,优选 60 分钟至 12 小时。

### 步骤 1d

在步骤 1d 中,式 1-4 的胺化合物可以通过在与步骤 1a 相似的条件将链烷酮化合物用式 1-5 的胺化合物进行还原性氨基化来制备。

作为替代选择,式 1-4 的化合物可以通过将式 1-5 的化合物用式  $\text{Z-R}^1$  的化合物进行烷基化来制备。

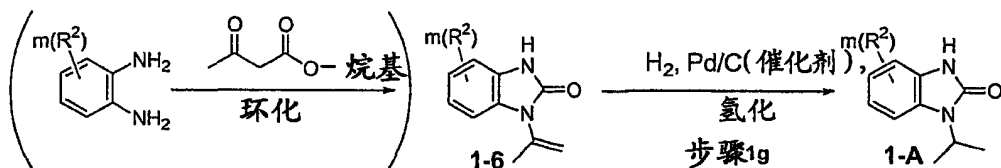
该反应可以在宽的温度范围内发生,精确的反应温度不是发明的关键。优选的反应温度将取决于溶剂的性质和所用的原料或反应物等因素。但是,一般而言,方便的是在 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ 、更优选 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $70^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行反应。反应所需时间也可以有很大不同,这取决于很多因素,主要有反应温度和所采用的反应物和溶剂的性质。但是,如果反应可在上述优选条件下进行,5 分钟至 48 小时、更优选 30 分钟至 24 小时的时间通常就足够了。

### 步骤 1e

式 1-A 的化合物可以这样制备:在反应惰性溶剂例如二甲氧基乙烷、二噁烷、乙腈、 $\text{N,N}'$ -二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氢呋喃(THF)(优选 THF)中,一般在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ 、优选约 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 的温度下,将式 1-4 的化合物用适合的羰基化剂进行环化,所述羰基化剂例如羰基二咪唑、氯甲酸三氯甲酯、三光气和脲(优选羰基二咪唑),羰基化剂通常是过量的,反应时间为 5 分钟至 24 小时,优选 60 分钟至 12 小时。

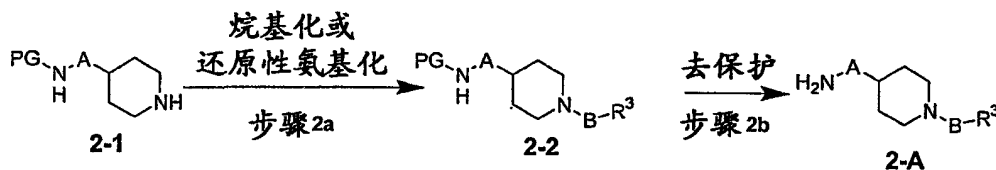
作为替代选择,式 1-A 的化合物(其中  $\text{R}^1$  是异丙基,如流程 1b 所示)可以按照以下的流程 1b 在技术人员已知的反应条件下从式 1-6 的链烯基-苯并咪唑酮化合物来制备。

流程图 1b:

胺部分(2-A)的合成:

以下反应流程图阐述了式(2-A)的哌啶化合物的制备。

流程图 2a:



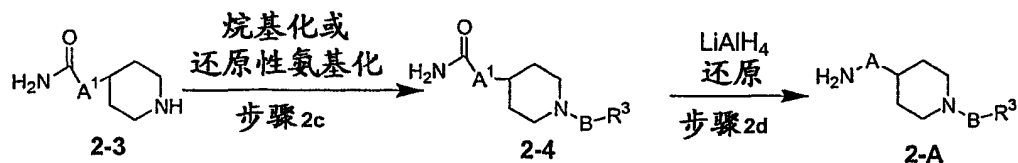
在以上各式中，PG 代表保护基团。此处所用的术语“保护基团”表示氨基保护基团，其选自 T. W. Greene 等编辑的 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, 1991) 中所述的典型的氨基保护基团。典型的氨基保护基团包括苄基、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$ 、叔丁基二甲基硅烷基(TBS)、叔丁基二苯基硅烷基、用 Z 表示的苄氧羰基和用 t-Boc 或 Boc 表示的叔丁氧羰基。

式 2-2 的化合物可以通过在与步骤 1a 相似的条件将式 2-1 的化合物用式烷基- $\text{R}^3$ 、卤素- $\text{R}^3$  或  $\text{H}(\text{C}=\text{O})-\text{R}^3$  的化合物进行烷基化或还原性氨基化来制备。当  $\text{-B-R}^3$  代表 4-羟基四氢吡喃基甲基时，该烷基化作用可以使用 1,6-二氧杂螺[2.5]辛烷化合物来进行。

然后，在该反应之后进行去保护，得到式 1-A 的化合物。该去保护作用可以按照本领域技术人员已知的方法进行，得到式 2-A 的化合物。

作为替代选择，式 2-A 的化合物可以按照以下的流程图 2b 用技术人员已知的反应条件由式 2-3 的哌啶化合物来制备。

流程图 2b:

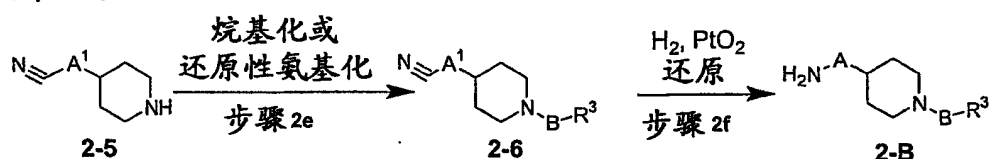


( $\text{A}^1$  是共价键或  $\text{C}_{1-3}$  亚烷基)

例如，在步骤 2c 中，化合物 2-4 可以在基本上与流程图 2a 的步骤 2a 中所述条件相同的条件下通过烷基化或还原性氨基化来制备。然后，可以于还原剂例如  $\text{LiAlH}_4$  存在下在反应惰性溶剂例如 THF 中进行步骤 2d 中的还原。适合的反应温度为约  $-78^\circ\text{C}$  至约  $100^\circ\text{C}$ ，优选约  $-30^\circ\text{C}$  至约  $40^\circ\text{C}$ 。

式(1-A)的化合物可以按照以下的流程图 2c 用技术人员已知的反应条件由式 2-5 的哌啶化合物来制备。

流程图 2c:



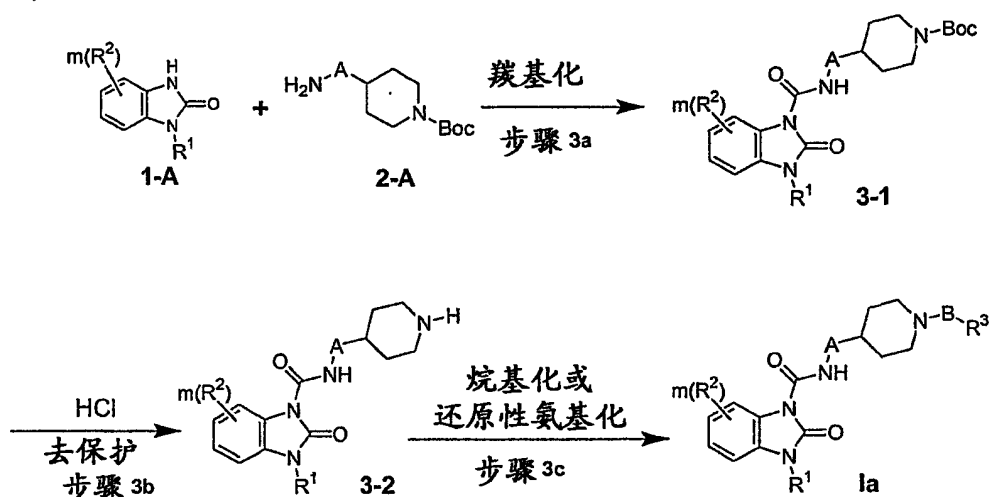
( $\text{A}^1$  是共价键或  $\text{C}_{1-3}$  亚烷基)

例如，在步骤 2e 中，化合物 2-6 可以通过在与流程图 2a 的步骤 2a 中所述条件相似的条件下进行烷基化或还原性氨基化来制备。然后，可以于  $\text{H}_2$  和氢化催化剂例如  $\text{PtO}_2$  存在下在反应惰性溶剂例如 THF 中进行步骤 2f 中的还原。适合的反应温度为约  $-78^\circ\text{C}$  至约  $100^\circ\text{C}$ ，优选约  $-30^\circ\text{C}$  至约  $40^\circ\text{C}$ 。

式(I)化合物的合成:

以下反应流程图阐述了式 I 的苯并咪唑酮化合物的制备。

流程图 3a:



步骤 3a:

式 3-1 的化合物可以这样制备：在反应惰性溶剂例如二甲氧基乙烷、二噁烷、乙腈、 $\text{N,N}'$ -二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、二氯乙烷、

四氢呋喃(THF)、苯、甲苯或氯仿(优选 THF)中,一般在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ 、优选约 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $90^{\circ}\text{C}$ 的温度下,于适合的羰基化剂存在下将式 1-A 的化合物用式 2-A 的化合物进行羰基化,所述羰基化剂例如羰基二咪唑、氯甲酸三氯甲酯、三光气、氯甲酸 4-硝基苯酯或脲(优选三光气),羰基化剂通常是过量的,反应时间为 5 分钟至 24 小时,优选 60 分钟至 12 小时。

### 步骤 3b:

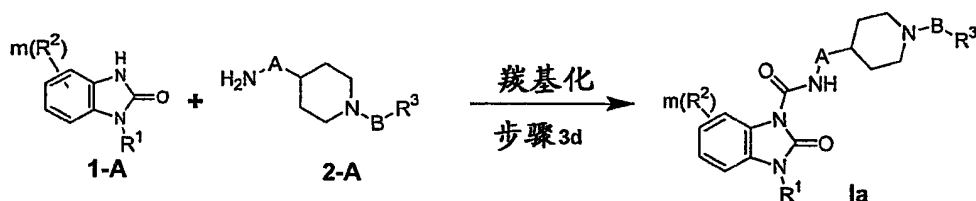
式 3-2 的化合物是通过将式 3-1 的化合物用酸例如盐酸进行去保护制备的。

### 步骤 3c:

式(Ia)的化合物可以通过在与流程图 2a 的步骤 2a 中所述条件相似的条件下进行烷基化或还原性氨基化来制备。

作为替代选择,式(Ia)的化合物可以按照以下的流程图 3b 在技术人员已知的反应条件下由烷基苯并咪唑酮化合物来制备。

### 流程图 3b:

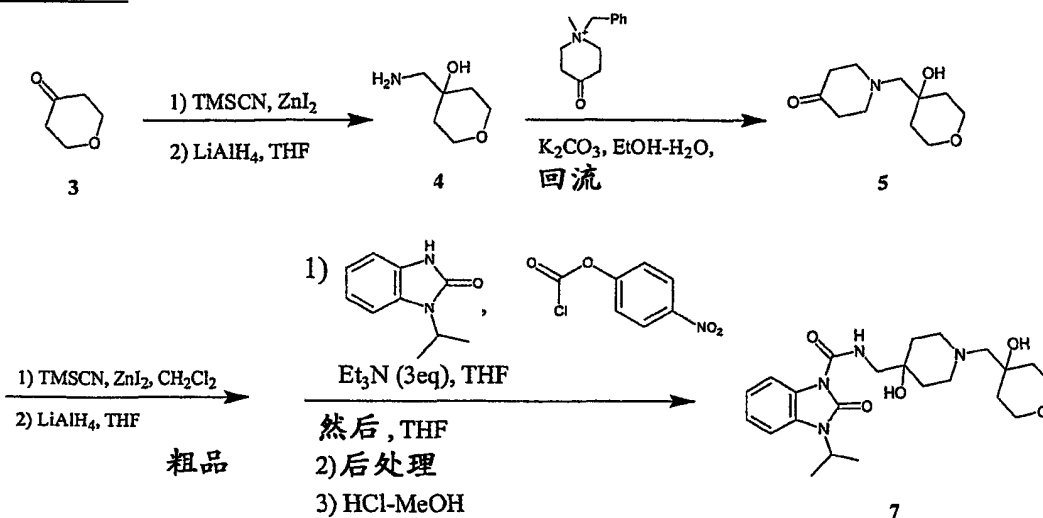


例如,在步骤 3d 中,可以使式 1-A 化合物与式 2-A 化合物反应,反应条件是:在羰基化剂存在下,所述羰基化剂例如羰基二咪唑、氯甲酸三氯甲酯、三光气、氯甲酸 4-硝基苯酯或脲(优选三光气),羰基化剂通常是过量的,在反应惰性溶剂中,所述反应惰性溶剂例如二甲氧基乙烷、二噁烷、乙腈、 $N,N'$ -二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃(THF)、苯、甲苯或氯仿(优选 THF),一般在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ 、优选约 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $90^{\circ}\text{C}$ 的温度下,反应时间为 5 分钟至 24 小时,优选 60 分钟至 12 小时。

式 7 化合物可以利用技术人员已知的反应来制备。例如,式 7 化合物可以按照以下的流程图 3c 在技术人员已知的反应条件下由式 3 化合物制备。



## 流程图 3c:



在上述 1a 至 3c 的流程图中，适合的溶剂的实例包括每个步骤中所述那些溶剂中任意两种或多种的混合物。

式(I)化合物和上述制备方法中所提及的中间体可以通过常规方法被分离和纯化，例如蒸馏、重结晶或色谱纯化。

可以通过多种方法制备光学活性的本发明化合物。例如，可以通过色谱分离、酶法拆分或分步结晶从最终的化合物得到光学活性的本发明化合物。

本发明的许多化合物具备不对称中心。因此，这些化合物可以以单独的(+)-和(-)-光学活性形式以及其外消旋形式存在。在本发明范围内包括所有这样的形式。通过已知方法可以得到单个的异构体，例如在终产物或其中间体的制备中进行光学选择性反应或色谱分离。

本发明也包括同位素标记的化合物，除了以下事实外所述的同位素标记化合物与式(I)中所述的那些化合物相同：一个或多个原子被原子质量或质量数与通常在自然界中所发现的原子质量或质量数不同的原子所代替。可以结合在本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，分别例如 <sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F 和 <sup>36</sup>Cl。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物、所述化合物的药学上可接受的酯和所述化合物、所述酯或所述前体药物的药学上可接受的盐也包括在本发明的范围内。某些同

位素标记的本发明化合物、例如结合有放射性同位素如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 的那些可用在药物和/或底物组织分布测定中。氚、即 $^3\text{H}$ 和碳-14、即 $^{14}\text{C}$ 同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。进而，被更重的同位素例如氘、即 $^2\text{H}$ 取代由于代谢稳定性更高而可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明的式(I)化合物及其前体药物一般可以通过用容易获得的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂来进行上述流程图和/或下文实施例与制备例中所公开的方法来制备。

本发明包括所得到的化合物(I)的盐形式。

式(I)化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱加成盐(包括二盐)。

式(I)化合物的药学上可接受的无毒性盐可以通过常规技术制备，例如通过在水或适当的有机溶剂例如乙醇、异丙醇、其混合物等中使所述化合物与化学计量的适当的碱金属或碱土金属(钠、钾、钙和镁)的氢氧化物或醇化物接触来制备。

用于制备本发明的酸性式(I)化合物的药学上可接受的碱加成盐的碱是生成无毒性碱加成盐、即含有药学上可接受的阳离子的盐的那些碱，例如腺嘌呤、精氨酸、胞嘧啶、赖氨酸、苄乙苄胺(即 N-苄基-2-苄基乙胺)、benzathine (即 N,N-二苄基乙二胺)、胆碱、二乙醇胺(即二乙醇胺)、乙二胺、葡糖胺、甘氨酸、胍、鸟嘌呤、葡甲胺(即 N-甲基葡糖胺)、烟酰胺、乙醇胺(即乙醇胺)、鸟氨酸、普鲁卡因、脯氨酸、吡哆素、丝氨酸、酪氨酸、缬氨酸和氨丁三醇(即 tris 或三(羟甲基)氨基甲烷)。碱加成盐可以通过常规方法制备。

在本发明的某些化合物是碱性化合物的情况下，它们能够与各种无机和有机酸生成多种不同的盐。

用于制备本发明的碱性式(I)化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是生成无毒性酸加成盐、即含有药学上可接受的阴离子的盐的那些酸，例如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、磷酸盐或酸式磷

酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐或酸式柠檬酸盐、酒石酸盐或酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、蔗糖盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、樟脑磺酸盐、乙二磺酸盐(即 1,2-乙烷二磺酸盐)、依托酸盐(即十二烷基硫酸盐)、葡庚糖酸盐(即葡庚糖酸盐)、葡糖酸盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、xionfoate(即 1-羟基-2-萘甲酸盐)、羟乙基磺酸盐(即 2-羟基乙磺酸盐)、粘酸盐(即半乳糖二酸盐)、2-萘磺酸盐(即萘磺酸盐)、硬脂酸盐、胆酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、马尿酸盐、乳糖酸盐、赖氨酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、萘二磺酸盐、nicatinate、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、色氨酸盐、硼酸盐、碳酸盐、油酸盐、邻苯二甲酸盐和扑姆酸盐(即 1,1'-亚甲基-双(2-羟基-3-萘甲酸盐)。其中,我们优选乙二磺酸盐(包括半-乙二磺酸盐)和盐酸盐。酸加成盐可以通过常规方法制备。

关于适合的盐的综述,参见 Berge 等, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19, 1977。

本发明包括所得到的式(2-A')化合物的盐形式。

式(2-A')化合物能生成阳离子。式(2-A')化合物的阳离子可以通过常规技术制备,例如通过在水或适当的有机溶剂例如乙醇、异丙醇、其混合物等中使所述化合物与化学计量的适当的碱金属或碱土金属(钠、钾、钙和镁)的氢氧化物或醇化物接触来制备。

用于制备酸性式(2-A')化合物的碱加成盐的碱是生成碱加成盐的那些碱。这类碱加成盐包括上述药学上可接受的碱加成盐和含有阳离子如三乙胺、吡啶和氨的盐。

式(2-A')化合物能够与各种无机和有机酸生成多种不同的盐。

用于制备式(2-A')化合物的酸加成盐的酸是生成酸加成盐的那些酸。这类酸加成盐包括上述药学上可接受的酸加成盐和含有阴离子如氰根的盐。

也包括在本发明范围内的还有式(I)化合物的生物前体(也称前体药物)。式(I)化合物的生物前体是在生物系统中可容易地转化回式(I)的母体化合物的其化学衍生物。具体而言,在生物前体被施用于哺乳动物个体、例如人类个体并被其吸收后,式(I)化合物的生物前体转化回式(I)的母体化合

物。例如，通过制备羟基的酯，有可能制备其中 L 和 W 中的一个或二者均包括羟基的式(I)化合物的生物前体。当 L 和 W 中只有一个包括羟基时，只有单酯是可能的。当 L 和 W 均包括羟基时，可以制备单酯和二酯(它们可以相同或不同)。典型的酯是简单的链烷酸酯，例如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯等。另外，当 L 或 W 包括羟基时，可以通过与酰氧基甲基卤化物(例如新戊酰氧基甲基氯)的反应而将羟基转化为酰氧基甲基衍生物(例如新戊酰氧基甲基衍生物)来制备生物前体。

当本发明的式(I)化合物可以生成溶剂合物例如水合物时，这类溶剂合物也包括在本发明的范围内。

含有一个或多个不对称碳原子的式(I)化合物可以以两种或多种立体异构体的形式存在。如果式(I)化合物含有烯基或亚烯基，几何顺式/反式(或 Z/E)异构体是可能的。如果化合物含有例如酮基或肟基或芳族部分，可以发生互变的异构现象(互变异构现象)。由此可见，单一的化合物可以表现出一种以上类型的异构现象。

包括在本发明范围内的还有式(I)化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变异构形式，包括具有一种以上类型的异构现象的化合物和其一种或多种的混合物。还包括其中抗衡离子有光学活性的酸加成盐或碱盐，例如 D-乳酸盐或 L-赖氨酸盐，或者外消旋的，例如 DL-酒石酸盐或 DL-精氨酸盐。

顺式/反式异构体可以通过本领域技术人员所熟知的常规技术被分离，例如色谱法和分步结晶。

用于制备/分离单个对映体的常规技术包括以适合的光学纯前体为原料的手性合成或外消旋物(或者盐或衍生物的外消旋物)的拆分，例如使用手性高效液相色谱(HPLC)进行的拆分。

作为替代选择，可以使外消旋物(或外消旋的前体)与适合的光学活性化合物例如醇反应，或者在式(I)化合物含有酸性或碱性部分的情况下，与酸或碱例如酒石酸或 1-苯基乙胺反应。所得的非对映体混合物可以通过色谱法和/或分步结晶被分离，通过技术人员熟知的手段可以将一种或两种非

对映异构体转化为相应的绝对映体。

立体异构混合物可以通过本领域技术人员已知的常规技术加以分离，例如参见 E L Eliel 的“*Stereochemistry of Organic Compounds*”(Wiley, 纽约, 1994)。

旨在药用的本发明的化合物可以以结晶性或无定形产物的形式被施用。它们可以例如通过冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥而以固体物、粉末或薄膜的形式被获得。微波或射频干燥可用于此目的。

它们可以单独施用或者与一种或多种其它本发明的化合物组合施用或者与一种或多种其它药物组合施用(或者以其任意组合的形式被使用)。一般而言，它们将与一种或多种药学上可接受的赋形剂联用以制剂的形式被施用。术语“赋形剂”在本文中用于描述除本发明化合物以外的任何成分。赋形剂的选择将在很大程度上取决于特定施用方式、赋形剂对溶解性与稳定性的影响和剂型性质等因素。

适合用于递送本发明的化合物的药物组合物和它们的制备方法对本领域技术人员而言将是非常显而易见的。这类组合物和它们的制备方法例如可以参见 ‘*Remington's Pharmaceutical Sciences*’, 第 19 版 (Mack Publishing Company, 1995)。

### 口服施用

本发明的化合物可以口服施用。口服施用可能涉及吞服，以便使化合物进入胃肠道中，或可采用口含和舌下施用，通过这些施用方式化合物从口直接进入血流。

适于口服施用的制剂包括固体制剂如片剂、含有颗粒、液体或粉末的胶囊剂、锭剂(包括填充液体的锭剂)、咀嚼剂(chew)、复合粒(multi-particulate)和纳米粒、凝胶剂、固体溶液、脂质体、膜剂(包括粘膜-粘着剂)、珠形剂(ovule)、喷雾剂和液体制剂。

液体制剂包括混悬剂、溶液剂、糖浆剂和酏剂。这类制剂可以用作软或硬胶囊中的填充物，通常包含载剂，例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或适合的油和一种或多种乳化剂和/或悬浮剂。液体制剂也可以

通过将固体进行重组来制备，例如用小药囊重组来制备。

本发明的化合物也可以用在速溶、速崩剂型中，如 Liang 和 Chen 的 *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11(6), 981-986 (2001) 中所述的那些剂型。

就片剂剂型而言，根据剂量的大小，药物可占该剂型的1重量%至80重量%，更典型地占该剂型的5重量%至60重量%。除了药物之外，片剂一般含有崩解剂。崩解剂的实例包括淀粉羟乙酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基取代的羟丙基纤维素、淀粉、预胶化淀粉和藻酸钠。一般而言，崩解剂占该剂型的1重量%至25重量%，优选5重量%至20重量%。

粘合剂一般用于使片剂具有粘结性质。适宜的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖类、聚乙二醇、天然和合成胶类、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂还可以含有稀释剂，例如乳糖(单水合物、喷雾干燥的一水合物、无水乳糖等)、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纤维素、淀粉和磷酸氢钙二水合物。

片剂还可以任选地包含表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠和聚山梨酯 80；和助流剂，例如二氧化硅和滑石粉。当存在时，表面活性剂可占片剂的0.2重量%至5重量%，助流剂可占片剂的0.2重量%至1重量%。

片剂一般还含有润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酰醇富马酸钠和硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物。润滑剂一般占片剂的0.25重量%至10重量%，优选0.5重量%至3重量%。

其它可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂和味道掩蔽剂。

示例性的片剂含有至多约80%药物，约10重量%至约90重量%粘合剂，约0重量%至约85重量%稀释剂，约2重量%至约10重量%崩解剂，和约0.25重量%至约10重量%润滑剂。

片剂混合物可以被直接压制或通过辊压而形成片剂。或者，可以在压

片之前将片剂混合物或部分混合物进行湿法、干法-或熔融-制粒、熔融-凝结或挤出。最终的制剂可以包含一层或多层并且可以是包衣或不包衣；其甚至可以是包封的。

在H. Lieberman和L. Lachman的“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第1卷” Marcel Dekker, N. Y., N. Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)中对片剂的配制进行了讨论。

用于口服施用的固体制剂可以被配制成进行立即和/或调节释放。调节释放制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序性释放。

美国专利 No. 6,106,864 描述了用于本发明目的的适合的调节释放制剂。其它适合的释放技术例如高能分散物、渗透和包衣颗粒的细节可参见 Verma 等, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)。WO 00/35298 描述了利用口香糖来实现控制释放。

### 胃肠外施用

本发明的化合物也可直接施用入血流、肌肉或内脏器官中。用于胃肠外施用的适合的手段包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内和皮下。用于胃肠外施用的适合的装置包括针头(包括微针头)注射器、无针头注射器和输注技术。

胃肠外制剂通常为水性溶液，其可含有赋形剂如盐、碳水化合物和缓冲剂(优选调节至3至9的pH)，但对于一些应用而言，它们可以更适当地被配制成无菌非水性溶液或配制成用于与适当介质如无菌、无热原的水联用的干燥形式。

使用本领域技术人员熟知的标准药学技术可以容易地在无菌条件下、例如通过冷冻干燥来完成胃肠外制剂的制备。

可以通过使用适当的配制技术例如加入增溶剂来增加用于制备胃肠外溶液的式(I)化合物的溶解度。

用于胃肠外施用的制剂可以被配制成进行立即和/或调节释放。调节释放制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序

性释放。因此，本发明的化合物可以被配制成作为植入式储库施用以提供活性化合物的调节释放的固体、半固体或触变液体。这类制剂的实例包括涂药支架和PGLA微球。

### 局部施用

本发明的化合物也可以局部施用于皮肤或粘膜，即皮肤施用或透皮施用。用于此目的的典型制剂包括凝胶剂、水凝胶、洗剂、溶液剂、乳膏剂、软膏剂、扑粉、敷料(dressing)、泡沫剂、膜剂、皮肤贴剂、糯米纸囊剂、植入剂、海绵、纤维、绷带和微乳。也可以使用脂质体。典型的载体包括醇、水、矿物油、液体石蜡、白凡士林、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以掺入渗透促进剂—参见例如 Finnin 和 Morgan 的 *J Pharm Sci*, **88** (10), 955-958 (1999 年 10 月)。

局部施用的其它手段包括通过离子电渗法、电致孔法、超声透入法、超声促渗法和微针头或无针头(例如 Powderject<sup>TM</sup>、Bioject<sup>TM</sup> 等)注射进行递送。

用于局部施用的制剂可以被配制成进行立即和/或调节释放。调节释放制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序性释放。

### 吸入/鼻内施用

本发明的化合物也可以鼻内或经吸入施用，典型的是以干粉形式(或者是单独的药物，或者是混合物形式，例如与乳糖的干混合物，或者是混合组份颗粒形式，例如与磷脂如磷脂酰胆碱的混合物)从干粉吸入器中施用或者以气雾喷雾剂形式从加压容器、泵、喷射器、喷雾器(优选使用电流体动力学以产生微细雾气的喷雾器)或雾化器中施用，使用或不使用适合的抛射剂，例如 1,1,2,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。就鼻内使用而言，粉末可以包含生物粘着剂，例如壳聚糖或环糊精。

加压容器、泵、喷射器、喷雾器或雾化器含有本发明化合物的溶液或混悬液，所述溶液或混悬液包含例如用于分散、溶解或延长释出该活性化合物的乙醇、含水乙醇或适合的替代试剂；作为溶剂的一种或多种抛射剂；



和任选的表面活性剂，例如失水山梨醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸(oligolactic acid)。

在用于干粉或混悬制剂之前，将药物产品微粉化至适合通过吸入递送的大小(通常小于5微米)。这可以通过任何适当的粉碎方法来实现，如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、用以形成纳米粒的超临界流体处理、高压均化或喷雾干燥。

用于在吸入器或吹入器中使用的胶囊剂、发泡药(blister)和药筒(例如由明胶或HPMC制成)可以被配制为含有本发明化合物、适合的粉末基质如乳糖或淀粉以及性能调节剂如L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁的粉末混合物。乳糖可以是无水的或者是一水合物的形式，优选后者。其它适合的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。

用于在喷雾器中利用电流体动力学以产生微细雾气的适合的溶液制剂可以含有1 $\mu$ g至20mg本发明化合物/喷射(actuation)，喷射体积可以从1 $\mu$ l至100 $\mu$ l不等。典型的制剂可以包含式(I)化合物、丙二醇、无菌水、乙醇和氯化钠。可用于代替丙二醇的替代溶剂包括甘油和聚乙二醇。

可以向那些用于吸入/鼻内施用的本发明的制剂中加入适合的香料例如薄荷醇和左旋薄荷醇，或甜味剂例如糖精或糖精钠。

用于吸入/鼻内施用的制剂可以被配制成进行立即和/或调节释放，例如使用聚(DL-乳酸-共聚羟基乙酸)(PGLA)进行配制。调节释放制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序性释放。

在干粉吸入剂和气雾剂的情况下，剂量单位是利用递送计量量的阀门来确定的。本发明的单位通常被设计为施用含1至100 $\mu$ g式(I)化合物的计量剂量或“喷”。总日剂量通常为50 $\mu$ g至20mg，其可以以单个剂量被施用，或者更常见地，以多个分剂量分布在全天施用。

#### 直肠/阴道内施用

本发明的化合物可以经直肠或阴道施用，例如以栓剂、阴道栓(pessary)或灌肠剂的形式经直肠或阴道施用。可可脂是常规的栓剂基质，但是也可以酌情使用各种替代物。

用于直肠/阴道施用的制剂可以被配制成进行立即和/或调节释放。调节释放制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序性释放。

### 眼部/耳部施用

本发明的化合物也可以直接施用于眼或耳，通常以在等渗的、经 pH 调整的、无菌盐水中的微粉化混悬液或溶液的滴剂形式施用于眼或耳。适于眼部和耳部施用的其它制剂包括软膏剂、生物可降解的(例如可吸收的凝胶海绵、胶原)和生物不可降解的(例如硅氧烷)植入剂、糯米纸囊剂、镜片和微粒或囊状系统，例如磷脂超微渗体(niosome)或脂质体。聚合物如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸、纤维素聚合物例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素或杂多糖聚合物例如琼脂糖胶可以与防腐剂如苯扎氯铵一起掺入其中。这类制剂也可以通过离子电渗法递送。

用于眼部/耳部施用的制剂可以被配制成进行立即和/或调节释放。调节释放制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序性释放。

### 其它技术

本发明的化合物可以与可溶性大分子实体如环糊精和其适合的衍生物或含聚乙二醇的聚合物组合使用以改善其溶解度、溶解速率、味道掩蔽、生物利用度和/或稳定性。

药物-环糊精复合物例如一般可用于大部分剂型和施用途径。包合配合物和非包合配合物均可使用。作为一种直接与药物复合的替代选择，可以将环糊精用作辅助添加剂，即用作载体、稀释剂或增溶剂。最常用于这些目的的有  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -环糊精，其实例可参见国际专利申请 No. WO 91/11172、WO 94/02518 和 WO 98/55148。

### 套药包(kit-of-parts)

就治疗特定疾病或疾患的目的而言，可能需要施用活性化合物的组合，因此，在本发明的范围内，可以方便地以适于共同施用组合物的套药包的形式将两种或多种药物组合物(其中至少一种组合物含有本发明的化合物)

进行组合。

因此，本发明的套药包包含两种或多种独立的药物组合物(其中至少一种组合物含有本发明的式(I)化合物)以及用于独立容纳所述组合物的构件，例如容器、分开的瓶或分开的箔包装。这类套药包的实例是用于片剂、胶囊剂等的熟悉的泡罩包装。

本发明的套药包特别适合于施用不同的剂型，例如口服和胃肠外剂型，适合于以不同的剂量间隔施用独立的组合物，或者适合于彼此滴定独立的组合物。为了有助于顺应性，套药包通常包含指导施用的说明，并且可以具有所谓的记忆辅助物。

### 剂量

就人类患者的施用而言，本发明化合物的总日剂量通常在 0.05mg 至 100mg 的范围内，当然这取决于施用方式，优选 0.1mg 至 50mg，更优选 0.5mg 至 20mg。例如，口服施用可能需要 1mg 至 20mg 的总日剂量，而静脉内剂量可能仅需要 0.5mg 至 10mg。总日剂量可以以单个剂量或以多个分剂量施用。

这些剂量是基于体重约 65kg 至 70kg 的普通人类个体而言的。医师将很容易地能确定用于体重超出该范围的个体例如婴儿和老年人的剂量。

为了避免疑问，本文中所言及的“治疗”包括言及治愈性、缓解性和预防性处置。

本发明的 5-HT<sub>4</sub> 激动剂可以与另一种药理学活性化合物组合使用，或者与两种或多种其它药理学活性化合物组合使用，特别是在胃食管反流病的治疗中。例如，5-HT<sub>4</sub> 激动剂、特别是上文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物可以与选自以下的一种或多种药物同时、相继或分别组合施用：

(i) 组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂，例如雷尼替丁、拉呋替丁、尼扎替丁、西咪替丁、法莫替丁和罗沙替丁；

(ii) 质子泵抑制剂，例如奥美拉唑、依美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、替那拉唑、ilaprazole 和兰索拉唑；

- (iii) 酸泵拮抗剂, 例如 soraprazan、revaprazan (YH-1885)、AZD-0865、CS-526、AU-2064 和 YJA-20379-8;
- (iv) 口服抗酸剂混合物, 例如 Maalox<sup>®</sup>、Aludrox<sup>®</sup>和 Gaviscon<sup>®</sup>;
- (v) 粘膜保护剂, 例如聚普瑞锌、依卡倍特钠、瑞巴派特、替普瑞酮、西曲酸酯、硫酸铝、chloropylline-copper 和普劳诺托;
- (vi) GABA<sub>B</sub> 激动剂, 例如巴氯芬和 AZD-3355;
- (vii)  $\alpha_2$  激动剂, 例如可乐定、美托咪定、洛非西定、莫索尼定、替扎尼定、胍法辛、胍那苳(guanabnz)、他利克索和右美托咪定;
- (viii) 花黄素(xanthin)衍生物, 例如茶碱、氨茶碱和多索茶碱;
- (ix) 钙通道阻滞剂, 例如阿雷地平、拉西地平、falodipine、阿折地平、克林地平、洛美利嗪、地尔硫革、加洛帕米、依福地平、尼索地平、氨氯地平、乐卡地平、贝凡洛尔、尼卡地平、伊拉地平、贝尼地平、维拉帕米、尼群地平、巴尼地平、普罗帕酮、马尼地平、苳普地尔、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、硝苯地平和法舒地尔;
- (x) 苯并二氮杂革激动剂, 例如地西洋、扎来普隆、唑吡坦、卤哌唑仑、氯硝西洋、普拉西洋、夸西洋、氟太唑仑、三唑仑、劳拉西洋、咪达唑仑、托非索洋、氯巴占、氟硝西洋和氟托西洋;
- (xi) 前列腺素类似物, 例如前列腺素、米索前列醇、treprostinil、esoprostenol、拉坦前列素、伊洛前列素、贝前列素、恩前列素、异丁地特和奥扎格雷;
- (xii) 组胺 H<sub>3</sub> 激动剂, 例如 R- $\alpha$ -甲基组胺和 BP-294;
- (xiii) 抗胃溃疡药(anti-gastric agent), 例如抗胃泌素疫苗、伊曲谷胺和 Z-360;
- (xiv) 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剂, 例如多拉司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、阿扎司琼、雷莫司琼、米氮平、格拉司琼、托烷司琼、E-3620、昂丹司琼和吲哚司琼;
- (xv) 三环抗抑郁药, 例如米帕明、阿米替林、氟米帕明、阿莫沙平和洛非帕明;

- (xvi) GABA 激动剂, 例如加巴喷丁、托吡酯、西诺西洋、氯硝西洋、卤加比、溴替唑仑、佐匹克隆、普加巴林和左旋佐匹克隆(eszopiclone);
- (xvii) 类阿片镇痛剂, 例如吗啡、海洛因、氢吗啡酮、羟吗啡酮、左啡诺、左洛啡烷、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因、可待因、二氢可待因、羟可待酮、氢可酮、丙氧芬、纳美芬、纳洛芬、纳洛酮、纳曲酮、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡和喷他佐辛;
- (xviii) 促生长素抑制素类似物, 例如奥曲肽、AN-238 和 PTR-3173;
- (xix) Cl 通道活化剂, 例如 lubiprostone;
- (xx) 选择性血清素再摄取抑制剂, 例如舍曲林、依他普仑(escitalopram)、氟西汀、奈法唑酮、氟伏沙明、西酞普兰、米那普仑、帕罗西汀、文拉法辛、曲马多、西布曲明、度洛西汀、desvenlafaxine 和 depoxetine;
- (xxi) 抗胆碱药, 例如双环胺和莨菪碱;
- (xxii) 泻药, 例如 Trifyba<sup>®</sup>、Fybogel<sup>®</sup>、Konsyl<sup>®</sup>、Isogel<sup>®</sup>、Regulan<sup>®</sup>、Celevac<sup>®</sup>和 Normacol<sup>®</sup>;
- (xxiii) 纤维产品, 例如 Metamucil<sup>®</sup>;
- (xxiv) 解痉药, 例如美贝维林;
- (xxv) 多巴胺受体拮抗剂, 例如甲氧氯普安、多潘立酮和左舒必利;
- (xxvi) 胆碱能药, 例如新斯的明;
- (xxvii) AChE 抑制剂: 加兰他敏、美曲膦酯、雷司替明、伊托必利和多奈哌齐;
- (xxviii) 速激肽(NK)受体拮抗剂, 特别是 NK-3、NK-2 和 NK-1 受体拮抗剂, 例如奈帕坦特、沙瑞度坦、他奈坦、( $\alpha$ R,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮芳辛并[2,1-g][1,7]茶啉-6,13-二酮(TAK-637)、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-吗啉基]甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、拉奈匹坦、达匹坦和 3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基]甲基氨基]-2-苄基-哌啶(2S,3S)。

## 测定生物学活性的方法:

通过以下方法测定本发明化合物的 5-HT<sub>4</sub> 受体结合亲和性。

### 膜的制备

猪头是由屠宰场供应的。切割纹状体组织，称重，在 Polytron 匀化器中(全速 30 秒)，在 15 体积 50mM 冰冷的 HEPES (pH 7.5)中匀化。将混悬液在 48,000g 和 4°C 下离心 15 分钟。将所得沉淀重新混悬在适当体积的 50mM 冰冷的 HEPES 中，分成等分试样，贮存在-80°C 下备用。

牛头也是由屠宰场供应的。切割纹状体组织，称重，在 Polytron 匀化器中(全速 30 秒)，在 20 体积 50mM 冰冷的 Tris-HCl (pH 7.4)中匀化。将混悬液在 20,000g 和 4°C 下离心 30 分钟。将所得沉淀重新混悬在 15 体积 50mM 冰冷的 Tris-HCl 中，以相同的方式再次匀化和离心。将最终的沉淀重新混悬在适当体积的 50mM 冰冷的 Tris-HCl 中，分成等分试样，贮存在-80°C 下备用。

从雄性 Sprague-Dawley (SD)大鼠(Japan SLC)体内取出脑皮质组织，称重，置于 10 体积 50mM 冰冷的 Tris-HCl (pH 7.5)中。将其在 Polytron 匀化器中(全速 30 秒)匀化，随后在 48,000g 和 4°C 下离心 15 分钟。将所得沉淀重新混悬在 50mM 冰冷的 Tris-HCl 中，以相同的方式再次匀化和离心。将最终的沉淀重新混悬在适当体积的 50mM 冰冷的 Tris-HCl 中，分成等分试样，贮存在-80°C 下备用。

通过 Bradford 法或 BCA 蛋白法(Pierce)测定匀化产物的蛋白质浓度，用 BSA 作为标准。

### 结合测定

使用放射性标记的特异性配体 GR 113808 ([甲基-<sup>3</sup>H]-1H-吲哚-3-甲酸{1-[2-(甲磺酰基)乙基]-4-哌啶基}酯)和 BRL 43694 (1-甲基-N-(9-[甲基-<sup>3</sup>H]-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺)测定化合物对猪或牛 5-HT<sub>4</sub> 和大鼠 5-HT<sub>3</sub> 受体的亲和性。将化合物与 25-100pM [<sup>3</sup>H]-GR 113808 (Amersham)和混悬在最终体积为 0.8-1ml 的 50mM Tris-HCl (pH 7.5)中的 0.6-1mg 猪或牛纹状体膜蛋白一起温育。用 10-50μM 5-HT 测定非特异性结

合。使用混悬在最终体积为 500 $\mu$ l 的 50mM Tris-HCl (pH 7.5) 中的 400 $\mu$ g 大鼠皮质膜蛋白测量 0.3nM [ $^3$ H]-BRL 43694 (NEN) 的结合。用 10 $\mu$ M 5-HT 测定非特异性结合。

在板摇动器上, 将板在室温下温育 30 分钟。将 Wallac-B 过滤器于 4 $^{\circ}$ C 下在 0.2% 聚(乙烯亚胺) 中预浸泡 60-90 分钟, 通过用 Brandell 细胞收获器通过上述过滤器快速过滤而终止测定。将过滤器用 1ml 冰冷的 50mM HEPES 洗涤三次, 在微波中或室温下干燥。将它们装入袋中, 与 meltilex 闪烁剂 (Wallac) 一起加热或者浸泡在 BetaplateScint (Wallac) 中。使用 Big-spot 计数器、Betaplate 计数器(Wallac) 或 LS 计数器(Packard) 对与受体结合的放射性进行定量。

#### 人 5-HT<sub>4</sub> 结合(1)

在内部(in-house) 制备和生长人 5-HT<sub>4(d)</sub> 转染的 HEK293 细胞。将所收集的细胞混悬在补充有蛋白酶抑制剂合剂(Boehringer, 1:1000 稀释) 的 50mM HEPES (pH 7.4, 4 $^{\circ}$ C) 中, 用设置为满功率的手持式 Plolytron PT 1200 破坏器在冰上匀化 30 秒。将匀化产物在 40,000  $\times$  g、4 $^{\circ}$ C 下离心 30 分钟。然后将沉淀重新混悬在 50mM HEPES (pH 7.4, 4 $^{\circ}$ C) 中, 以相同的方式再离心一次。将最终的沉淀重新混悬在适当体积的 50mM HEPES (pH 7.4, 25 $^{\circ}$ C) 中, 匀化, 分成等分试样, 贮存在 -80 $^{\circ}$ C 下备用。使用 BCA 蛋白测定试剂盒(PIERCE) 和 ARVOSx 读板器(Wallac) 测定膜部分等分试样的蛋白质浓度。

关于结合实验, 将 25 $\mu$ l 供试化合物与 25 $\mu$ l [ $^3$ H]-GR113808 (Amersham, 最终 0.2nM) 和 150 $\mu$ l 膜匀化产物以及 WGA-SPA 珠粒(Amersham) 混悬液溶液(10 $\mu$ g 蛋白质和 1mg SPA 珠粒/孔) 一起在室温下温育 60 分钟。用 1 $\mu$ M GR 113808 (Tocris) 在终浓度下测定非特异性结合。通过在 1000rpm 下离心终止温育。用 MicroBeta 板计数器(Wallac) 进行计数来对与受体结合的放射性进行定量。

通过这种方法测试了所有在下述实施例中制备的化合物, 关于对 5-HT<sub>4</sub> 受体结合的抑制作用, 它们显示出 0.3nM 至 30nM 的 Ki 值。

## 人 5-HT<sub>4</sub> 结合(2)

在内部制备和生长人 5-HT<sub>4(d)</sub>转染的 HEK293 细胞。将所收集的细胞混悬在补充有蛋白酶抑制剂合剂(Boehringer, 1:1000 稀释)的 50mM Tris 缓冲液(pH 7.4, 4°C)中, 用设置为满功率的手持式 Plolytron PT 1200 破坏器在冰上匀化 30 秒。将匀化产物在 40,000 × g、4°C 下离心 10 分钟。然后将沉淀重新混悬在 50mM Tris 缓冲液(pH 7.4, 4°C)中, 以相同的方式再离心一次。将最终的沉淀重新混悬在适当体积的含有 10mM MgCl<sub>2</sub> 的 50mM Tris 缓冲液(pH 7.4, 25°C)中, 匀化, 分成等分试样, 贮存在-80°C 下备用。使用 BCA 蛋白测定试剂盒(PIERCE)和 ARVOSx 读板器(Wallac)测定膜部分等分试样的蛋白质浓度。

关于结合实验, 将 50μl 供试化合物与 50μl [<sup>3</sup>H] 5-HT (Amersham, 最终 8.0nM)和 400μl 膜匀化产物(300μg 蛋白质/管)一起在室温下温育 60 分钟。用 50μM GR 113808 (Tocris)在终浓度下测定非特异性结合。通过使用 BRANDEL 收获器在 0.2% PEI 浸泡过的玻璃纤维滤纸上迅速真空过滤、然后用 50mM Tris 缓冲液(pH 7.4, 25°C)洗涤三次来终止所有温育。使用 Packard LS 计数器通过液体闪烁计数对与受体结合的放射性进行定量。

所有实施例化合物均显示出 5-HT<sub>4</sub> 受体亲和性。

功能测定:

已有文献报道过在大鼠食管中存在 5-HT<sub>4</sub> 受体并且能证明在 TMM 制备物中证明部分激动作用(参见 G. S. Baxter 等 *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (1991) 343: 439-446; M. Yukiko 等 *JPET* (1997) 283: 1000-1008; 和 J. J. Reeves 等 *Br. J. Pharmacol.* (1991) 103: 1067-1072)。更具体而言, 按照以下方法可以测量部分激动剂活性。

使体重 250-350g 的雄性 SD 大鼠(Charles River)晕倒, 然后通过颈脱位法处死。从紧邻胃的近端(包括一段胃, 以标记远端)至气管水平切下食管, 然后置于新鲜的 Krebs 溶液中。

通过用镊子从底下的平滑肌层剥离外部骨骼肌层而将其一次性除去(胃至气管方向)。剩余的平滑肌内管被称为 TMM。从原来的“胃端”将其



修剪至 2cm，其余部分弃去。

将 TMM 以全“开放”管的形式沿纵向固定在填充有热(32°C)的充气 Krebs 溶液的 5ml 器官浴中。将组织置于 750mg 的初始张力下，使其平衡 60 分钟。在平衡期间以 15 分钟的时间间隔将组织重新拉伸两次。在此期间设置泵的流速为 2ml/分钟。

平衡之后，将泵关闭。使组织暴露于 1 $\mu$ M 卡巴胆碱，收缩，在 15 分钟内达到稳态收缩平台。然后将组织用 1 $\mu$ M 5-HT 处理(这用来使组织进入工作状态)。响应于 5-HT，组织相当迅速地松弛 - 在 1 分钟内。出现最大松弛并进行测量后，在最大速率(66ml/分钟)下洗涤组织达至少 1 分钟，直至恢复至原始基线水平(卡巴胆碱和 5-HT 之前)(通常，在初始平衡之后基线降至原始水平以下)。将泵的流速降低至 2ml/分钟，将组织维持在该流速下 60 分钟。

跨越 0.1nM 至 1 $\mu$ M 构建对于 5-HT 的累积浓度-效应-曲线(CEC)，以半对数单位为增量(5-HT 曲线 1，用于数据分析)。剂量之间的接触时间为 3 分钟或者直至建立平台。随着溶液中 5-HT 的浓度增加，组织响应得更快。在曲线末端，尽可能快地洗涤组织(在最大速率下)以避免受体脱敏。将泵的流速降低至 2ml/分钟，将组织维持在该流速下 60 分钟。

构建第二条 CEC - 对于 5-HT(时间对照组织)、另一种 5-HT<sub>4</sub> 激动剂(标准)或供试化合物(曲线 2，用于数据分析)。接触时间因其它 5-HT<sub>4</sub> 激动剂和供试化合物而异，根据组织对每种特定试剂的个别响应对接触时间进行调整。在暴露于供试化合物的组织中，在最后一种浓度供试化合物之后向溶液中加入高浓度(1 $\mu$ M) 5-HT<sub>4</sub> 拮抗剂(SB 203,186: 1H-吡啶-3-甲酸, 2-(1-哌啶基)乙基酯, Tocris)。这用来观察是否能够逆转任何激动剂-诱发的松弛(如果有的话)。SB 203,186 逆转 5-HT 诱发的松弛，恢复组织原始程度的卡巴胆碱-诱发的紧张性。

如下确认供试化合物的激动剂活性: 将组织与 100nM 标准 5-HT<sub>4</sub> 拮抗剂例如 SB 203,186 一起预温育。在曲线 2 之前，在加入卡巴胆碱前 5 分钟向溶液中加入 SB 203,186。组织必须是“成对”的以进行数据分析，即，

将一份组织中无 SB 203,186 存在下的供试化合物和另一份组织中有 SB 203,186 存在下的供试化合物进行比较。进行曲线 3 是不可能的, 即, 5-HT 曲线 1, 然后是供试化合物曲线 2 (-SB 203,186), 然后是供试化合物曲线 3 (+SB 203,186)。

激动剂-诱发的人 5-HT<sub>4(d)</sub>转染 HEK293 细胞的 cAMP 升高

在内部构建人 5-HT<sub>4(d)</sub>转染的 HEK293 细胞。使细胞在 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 下在 DMEM 中生长, 所述 DMEM 补充有 10% FCS、20mM HEPES (pH 7.4)、200µg/ml 潮霉素 B (Gibco)、100 单位/ml 青霉素和 100µg/ml 链霉素。

使细胞生长至 60-80% 汇合。在用化合物处理的前一天, 用透析的 FCS (Gibco) 代替正常的, 将细胞温育过夜。

在 96-孔板中制备化合物(12.5µl/孔)。用 PBS/1mM EDTA 收获细胞, 离心, 用 PBS 洗涤。在测定开始时, 将细胞沉淀重新混悬在补充有 20mM HEPES、10µM 帕吉林(Sigma)和 1mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(Sigma)的 DMEM 中, 浓度为  $1.6 \times 10^5$  个细胞/ml, 在室温下放置 15 分钟。通过向板中加入细胞(12.5µl/孔)引发反应。在室温下温育 15 分钟后, 加入 1% Triton X-100 以终止反应(25µl/孔), 将板在室温下放置 30 分钟。按照生产商的说明进行均相时间分辨荧光 cAMP (Schering)检测。利用 ARVOSx 多标记计数器(Wallac)测量 HTRF (激发 320nm, 发射 665nm/620nm, 延迟时间 50µs, 窗口时间 400µs)。

基于 620nm 和 665nm 下各孔的荧光强度之比对数据进行分析, 然后用 cAMP 标准曲线进行 cAMP 定量。将由各化合物引起的 cAMP 产生增加标化为由 1000nM 血清素(Sigma)产生的 cAMP 量。

所有实施例化合物均显示出 5-HT<sub>4</sub> 受体激动活性。

人多非利特结合

在内部制备和生长人 HERG 转染的 HEK293S 细胞。将所收集的细胞混悬在 50mM Tris-HCl (pH 7.4, 4°C)中, 用设置为满功率的手持式 Polytron PT 1200 破坏器在冰上匀化 20 秒。将匀化产物在 48,000 × g、4°C 下离心 20 分钟。然后以相同的方式将沉淀重新混悬、匀化和离心。将最终

的沉淀重新混悬在适当体积的 50mM Tris-HCl、10mM KCl、1mM MgCl<sub>2</sub> (pH 7.4, 4°C)中, 匀化, 分成等分试样, 贮存在-80°C 下备用。使用 BCA 蛋白测定试剂盒(PIERCE)和 ARVOSx 读板器(Wallac)测定膜部分等分试样的蛋白质浓度。

在 96-孔板中进行结合测定, 总体积为 200 $\mu$ l。将 20 $\mu$ l 供试化合物与 20 $\mu$ l [<sup>3</sup>H]-多非利特(Amersham, 最终 5nM)和 160 $\mu$ l 膜匀化产物(25 $\mu$ g 蛋白质)一起在室温下温育 60 分钟。用 10 $\mu$ M 多非利特在终浓度下测定非特异性结合。通过使用具有 50mM Tris-HCl, 10mM KCl, 1mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4, 4°C 的 Skatron 细胞收获器在 0.5%预浸泡过的 GF/B Betaplate 滤器上快速真空过滤而终止温育。将滤器干燥, 置于样品袋中, 填充 Betaplate Scint. 用 Wallac Betaplate 计数器对与滤器结合的放射性进行计数。

#### I<sub>HERG</sub> 测定

使用稳定表达 HERG 钾通道的 HEK 293 细胞进行电生理学研究。用于在 HEK 细胞中稳定转染该通道的方法可以参见文献(Z. Zhou 等, 1998, Biophysical journal, 74, 第 230-241 页)。在实验当天之前, 从培养瓶中收获细胞, 在含有 10% FCS 的标准 MEM 培养基中涂布在玻璃盖玻片上。将接种的细胞贮存在 37°C 的培养箱中, 维持在 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> 的气氛中。在收获后 15-28 小时之间对细胞进行研究。

以全细胞方式利用标准膜片箝技术研究 HERG 电流。在实验期间, 将细胞用具有以下组成(mM)的标准外部溶液进行表面灌流(superfused): NaCl, 130; KCl, 4; CaCl<sub>2</sub>, 2; MgCl<sub>2</sub>, 1; 葡萄糖, 10; HEPES, 5; 用 NaOH 调节至 pH 7.4。使用膜片箝放大器和膜片吸管进行全细胞记录, 当填充具有以下组成(mM)的标准内部溶液时具有 1-3M $\Omega$  的电阻: KCl, 130; MgATP, 5; MgCl<sub>2</sub>, 1.0; HEPES, 10; EGTA 5; 用 KOH 调节至 pH 7.2。只有那些通路电阻(access resistance)低于 15M $\Omega$ 且封闭电阻(seal resistance)> 1G $\Omega$ 的细胞可被接受用于进一步的实验。应用串联电阻补偿, 不超过最大 80%。没有进行泄漏扣除。但是, 可接受的通路电阻取决于所记录电流的大小和能够安全使用的串联电阻补偿水平。在达到全细胞构型和足以用吸

管溶液进行细胞透析后(> 5 分钟), 向细胞应用标准电压方案, 以激发膜电流。电压方案如下。使膜从-80mV 的保持电位去极化为+20mV 达 1000ms。然后使电压下行(速率  $0.5\text{mV msec}^{-1}$ )回到保持电位。在实验期间每 4 秒连续向细胞应用电压方案(0.25Hz)。测量在下行期间-40mV 左右所引发的峰电流振幅。一旦在外部溶液中获得稳定的激发电流响应, 用蠕动泵施加介质(含 0.5% DMSO 的标准外部溶液)达 10-20 分钟。如果在基质对照条件中所激发的电流响应振幅存在最小变化, 施加 0.3、1、3 或  $10\mu\text{M}$  供试化合物达 10 分钟。该 10 分钟的时间包括供应溶液经由泵穿过管路从溶液贮器到记录室的时间。在室内药物浓度充分达到尝试浓度之后, 使细胞暴露于化合物溶液的时间大于 5 分钟。存在可逆性。最后, 使细胞暴露于高剂量多非利特( $5\mu\text{M}$ ) (一种特异性 IKr 阻滞剂), 以评估不敏感的内源性电流。

所有实验均在室温( $23\pm 1^\circ\text{C}$ )下进行。利用膜片箝放大器和特定数据分析软件, 在计算机上在线记录所激发的膜电流, 在 500-1KHz 下过滤(Bessel-3dB), 在 1-2KHz 下取样。在计算机上离线测量出现在-40mV 左右的峰电流振幅。

在对照条件下和在存在药物的条件下计算十个振幅数值的算术平均值。使用下式从标化电流值得到每个实验的  $I_N$  降低百分比:  $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$ , 其中  $I_D$  是在存在药物条件下的平均电流值,  $I_C$  是在对照条件下的平均电流值。每种药物浓度或时间-匹配对照均进行单独的实验, 每个实验的算术平均值被定义为研究的结果。

在人肝微粒体(HLM)中的半衰期

在 96-深孔板上, 将供试化合物( $1\mu\text{M}$ )与  $3.3\text{mM MgCl}_2$  和  $0.78\text{mg/ml HLM (HL101)}$ 一起在  $100\text{mM}$  磷酸钾缓冲液(pH 7.4)中于  $37^\circ\text{C}$  下进行温育。将反应混合物分为两组, 非 P450 组和 P450 组。仅向 P450 组的反应混合物中加入 NADPH。在 0、10、30 和 60 分钟的时间点收集 P450 组等分试样, 其中 0 分钟时间点表示向 P450 组的反应混合物中加入 NADPH 的时间。在-10 和 65 分钟的时间点收集非 P450 组等分试样。将所收集的等分试样用含有内标的乙腈溶液萃取。使沉淀的蛋白质在离心机(2000rpm,

15 分钟)中旋转下沉。用 LC/MS/MS 系统测量上清液中的化合物浓度。

将化合物/内标峰面积比的自然对数对时间作图，由此得到半衰期值。从各点最佳拟合直线的斜率得到代谢速率(k)。用以下方程将其转化为半衰期值：

$$\text{半衰期} = \ln 2/k.$$

大鼠胃排空模型方法：

通过 D. A. Droppleman 等(J. Pharmacol. Methods 4, 227-230 (1980))的方法的改进方法检查了化合物对大鼠胃排空的影响。按照 S. Ueki 等(Arzneim. -Forsch./Drug Res. 49 (II), 618-625 (1999))的方法制备试验饲料，即无脂肪热量饲料。从 Charles River Japan (Atsugi)购买 IGS-SD 大鼠(雄性, 7 周龄, 230-270g)。在适应环境一周后将这些大鼠用于实验。在实验中，在实验前使大鼠禁食 15 小时，但是可自由饮水。实验开始之前 45 分钟，从笼子中取出水以防止大鼠饮水。给予试验饲料前 5 分钟，经由适当途径向大鼠(n = 8-10)进行供试化合物、西沙比利或基质给药，体积为 0.1ml/100g 体重。西沙比利(3mg/kg)用作实验的阳性对照。通过管饲法向大鼠给予 3ml 试验饲料，返回到笼中。给予饲料后 30 分钟，通过暴露于 CO<sub>2</sub> 处死大鼠。中线剖腹术后，在下部食管括约肌(LES)和幽门处结扎胃。然后取出胃，称重(A)。打开胃并用 0.9%盐水冲洗后，用纸吸干表面以除去任何过量液体，再次称重(B)。排除已经食入粪便或者人工失败的大鼠后，用下式计算各个动物的胃排空率：

$$\text{GE 率(\%)} = (A - B) / \text{试验饲料重量}.$$

清醒犬的胃动力：

通过 Z. Itoh 等(Gastroenterol. Jpn., 12, 275-283 (1977))的方法的改进方法对犬进行手术操作。通过 N. Toshida 等(J. Pharmacol. Exp/Ther., 257, 781-787 (1991))的方法的改进方法检查供试化合物对犬胃动力的影响。

禁食状态下的评价：将动物在胃体上长期植入应变式力传感器(strain gauge force transducer)，实验前禁食过夜。施用化合物后用遥测系统连续记录胃动力达 8 小时。为了对胃肠动力的变化进行定量，测定运动指数，

为每 2 小时期间收缩曲线下面积除以消化移动收缩间的峰高。

餐后状态下的评价：将动物在胃体上长期植入应变式力传感器，实验前禁食过夜。饲喂固体饲料(100 克)诱发餐后运动，之后 2 小时施用化合物。施用化合物后用遥测系统连续记录胃动力达 8 小时。为了对胃肠动力的变化进行定量，测定运动指数，为每 1 小时期间收缩曲线下面积除以化合物施用前 1 小时的收缩曲线下面积。

本发明的式(I)化合物可以经口服、胃肠外或局部途径施用于哺乳动物。一般而言，这些化合物最可取的是以每天 0.3mg 至 750mg、优选每天 10mg 至 500mg 的剂量施用于人，不过必须根据所治疗的个体的体重和状况、所治疗的疾病状态和所选择的特定施用途径进行调整。但是，例如，对于炎症的治疗，最可取的是应用 0.06mg 至 2mg/kg 体重/天的剂量水平。

本发明的化合物可以通过上述途径单独施用或与药学上可接受的载体或稀释剂组合施用，这类施用可以以单个剂量或以多个剂量进行。更具体而言，本发明的新治疗剂可以以各种不同的剂型施用，即，它们可以与各种药学上可接受的惰性载体组合成片剂、胶囊剂、锭剂、糖锭剂(troche)、硬糖剂(hard candy)、散剂、喷雾剂、乳膏剂、油膏剂(salve)、栓剂、胶冻剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、注射用溶液剂、酞剂、糖浆剂等形式。这类载体包括固体稀释剂或填充剂、无菌水性介质和各种无毒性有机溶剂等。而且，口服药物组合物可以适当地被增甜和/或矫味。一般而言，本发明的治疗有效的化合物在这类剂型中以 5 重量%至约 70 重量%、优选 10 重量%至 50 重量%的浓度水平存在。

对于口服施用，可以采用片剂，其中含有各种赋形剂，例如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢二钾和甘氨酸，以及各种崩解剂，例如淀粉(优选玉米淀粉、马铃薯淀粉或木薯淀粉)、海藻酸和某些复合硅酸盐，和制粒粘合剂，如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外，对于压片目的而言，润滑剂例如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉经常是非常有用的。还可以采用相似类型的固体组合物作为明胶胶囊中的填充物；在这方面优选的材料也包括乳糖或乳糖以及大分子量的聚乙二醇。当口服

施用需要水性混悬剂和/或酞剂时，可以将活性成分与各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染料进行组合，如果需要，还可以组合使用乳化剂和/或悬浮剂以及稀释剂例如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合。

对于胃肠外施用，可以采用本发明化合物在芝麻油或花生油中或者在含水丙二醇中的溶液。如果必要，水性溶液应当被适当缓冲(优选地  $\text{pH}>8$ )，首先使液体稀释剂等张。这些水性溶液适合用于静脉内注射目的。油性溶液适合用于动脉内、肌肉和皮下注射目的。按照本领域技术人员熟知的标准药学工艺可以容易地实现所有这些溶液在无菌条件下的制备。另外，在治疗皮肤炎性病征时也有可能局部施用本发明的化合物，按照标准药学实践，这可以优选地通过乳膏剂、胶冻剂、凝胶剂、糊剂、软膏剂等来进行。

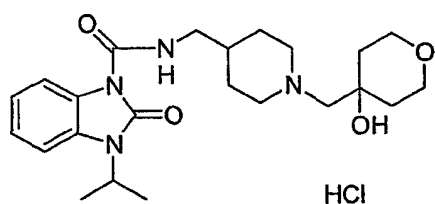
## 实施例

在下列非限制性实施例中对本发明进行了举例说明，在这些实施例中，除非另有规定，否则：所有操作均在室温或环境温度、即  $18-25^{\circ}\text{C}$  下进行；溶剂蒸发使用旋转蒸发器在减压下进行，浴温不超过  $60^{\circ}\text{C}$ ；反应通过薄层色谱(tlc)监测，反应时间仅供举例说明；所给出的熔点(m.p.)是未经校正的(多晶型可能导致不同的熔点)；所有分离出的化合物的结构和纯度均通过至少一种下列技术进行确定：tlc (Merck 硅胶 60 F<sub>254</sub> 预涂层的 TLC 板或者 Merck NH<sub>2</sub> F<sub>254s</sub> 预涂层的 HPTLC 板)、质谱、核磁共振(NMR)、红外吸收光谱(IR)、微量分析或者粉末 X-射线衍射(PXRD)图谱。收率仅以举例说明目的给出。快速柱色谱使用 Merck 硅胶 60 (230-400 目 ASTM)或 Fuji Silysia Chromatorex<sup>®</sup> DU3050 (氨基型, 30-50 $\mu\text{m}$ )进行。低分辨率质谱数据(EI)是在 Integrity (Waters)质谱仪或 Automass 120 (JEOL)质谱仪上获得的。低分辨率质谱数据(ESI)是在 ZMD2 (Waters)质谱仪或 Quattro II (Micromass)质谱仪上获得的。除非另外说明，否则 NMR 数据是在 270MHz (JEOL JNM-LA 270 分光计)或者 300MHz (JEOL JNM-LA300)下用氘代的氯仿(99.8% D)或二甲基亚砷(99.9% D)作为溶剂测得的，相对于四甲基硅烷(TMS)内标而言，以百万分之份数(ppm)计；所用常规缩写为：s = 单

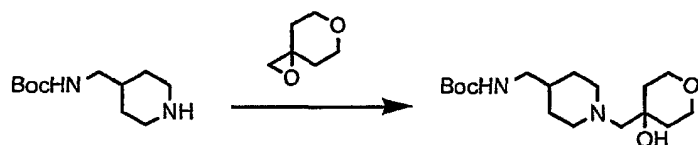
峰, d = 双峰, t = 三重峰, q = 四重峰, m = 多重峰, br. = 宽峰等。IR 光谱是利用 Shimadzu 红外分光计(IR-470)测量的。旋光度是利用 JASCO DIP-370 数字偏振计(Japan Spectroscopic CO, Ltd.)测量的。PXRD 图谱是利用 Rigaku RINT-TTR 粉末 X-射线衍射计测定的, 所述粉末 X-射线衍射计装配有自动样品转换器、 $2\theta$ - $\theta$ 测角计、光束发散狭缝、次级单色器和闪烁计数器。通过将样品粉末装在铝制样品容器上来准备分析样品。使样本以 60.00rpm 旋转, 以  $4^\circ$ /分钟进行扫描。化学符号具有它们平常的含义: b.p.(沸点)、m.p.(熔点)、l(升)、ml(毫升)、g(克)、mg(毫克)、mol(摩尔)、mmol(毫摩尔)、eq.(当量)。

### 实施例 1

N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐



步骤 1. ({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯



在环境温度下, 向搅拌着的(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(22.3g, 104mmol)的甲醇溶液中加入 1,6-二氧杂螺[2.5]辛烷(14.2g, 124mmol, Satyamurthy, Nagichettiar 等, *Phosphorus Sulfur*, 1984, 19, 113)。

然后, 将混合物在  $60^\circ\text{C}$  下加热 4 小时。蒸发除去挥发性组分, 将所得的粘性油状物用己烷和乙醚的混合物沉淀出来。过滤收集沉淀, 用己烷和 2-丙醇的混合物重结晶, 得到标题化合物 14.2g (42%), 为无色粉末。



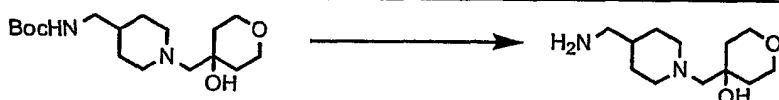
MS (ESI)  $m/z$ : 329 ( $M+H^+$ ).

m.p.: 104°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23-1.31 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.51-1.69 (8 H, m), 2.27-2.38 (4 H, m), 2.83-2.88 (2 H, m), 3.00 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.70-3.85 (4 H, m).

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$  的分析计算值: C, 62.17; H, 9.82; N, 8.53. 实测值: C, 62.07; H, 9.92; N, 8.58.

### 步骤 2. 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇

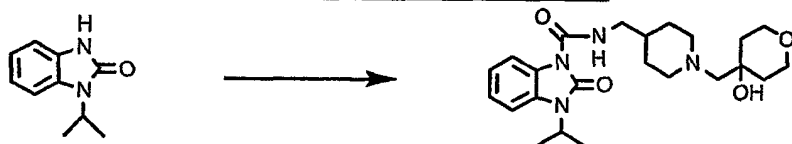


在室温下, 向({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯(50.28g, 153mmol)的甲醇溶液中加入 4N HCl 的二噁烷溶液(200mL, 800mmol)。4 小时后, 蒸发除去挥发物。将所得无定形物用乙醚/甲醇(5:1)沉淀出来。收集沉淀, 逐渐加入到冰冷的 6N NaOH 水溶液(200mL)中。将混合物用二氯甲烷/甲醇(10:1)萃取 4 次。合并有机相, 用盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 浓缩, 得到 24.90g (99%) 标题化合物, 为淡棕色无定形物。

MS (ESI)  $m/z$ : 229 ( $M+H^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19-1.28 (2 H, m), 1.44-1.63 (8 H, m), 1.65-1.71 (2 H, m), 2.32 (2 H, s), 2.35 (2 H, t,  $J=11.0$  Hz), 2.57 (2 H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.85-2.90 (2 H, m), 3.70-3.81 (4 H, m).

### 步骤 3. N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺



在室温下, 向搅拌着的 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(*J. Med. Chem.* 1999, 42, 2870-2880) (23.0g, 130mmol)和三乙胺(54.6mL, 392mmol)在四氢呋喃(300mL)中的混合物中逐渐加入三光气(38.8g, 130mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液。然后, 将混合物在 80°C 下加热 4 小时。冷却后, 向混合物中加入 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2) (24.9g, 109mmol)和三乙胺(45mL, 109mmol)在四氢呋喃

(500mL)中的溶液。然后,将混合物在 80°C 下加热 6 小时。冷却后,向混合物中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取(500mL × 4)。将萃取液用盐水洗涤,经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,浓缩。将残余物在氨基丙基-硅胶柱上进行色谱处理,用己烷/乙酸乙酯(3:1)洗脱,得到 31.3g (67%)标题化合物,为白色固体。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.80 (1 H, br t, *J* = 6.0 Hz), 8.06 (1 H, m), 7.41 (1 H, m), 7.19 (1 H, dt, *J* = 1.5, 7.7 Hz), 7.12 (1 H, dt, *J* = 1.3, 7.7 Hz), 4.64 (1 H, 七重峰, *J* = 7.0 Hz), 4.08 (1 H, br s), 3.68-3.44 (4 H, m), 3.19 (2 H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.89 (2 H, m), 2.20 (2 H, br s), 2.09 (2 H, m), 1.68-1.10 (9 H, m), 1.47 (6 H, d, *J* = 7.0 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 431 (M+H<sup>+</sup>).

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 的分析计算值: C, 64.16; H, 7.96; N, 13.01. 实测值: C, 64.13; H, 7.97; N, 12.99.

#### 步骤 4. N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐

在环境温度下,向搅拌着的 N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(27.0g, 62mmol)在甲醇(150mL)中的溶液中加入 10% HCl-甲醇(100mL)。30 分钟后,蒸发除去挥发物。将所得无定形物用乙醇/乙醚沉淀出来。使沉淀从乙醇/乙醚(1:1)中重结晶,得到 26.5g (90%)标题化合物,为无色粉末。

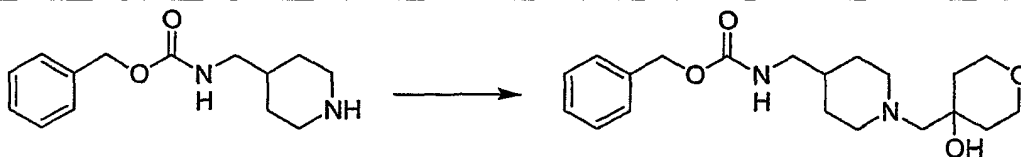
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.49 (6 H, d, *J*=6.9 Hz), 1.50-1.70 (4 H, m), 1.76-1.91 (5 H, m), 3.00-3.12 (3 H, m), 3.15-3.45 (3 H, m), 3.60-3.70 (6 H, m), 4.61-4.69 (1 H, m), 5.46-5.49 (1 H, m), 7.13 (1 H, t, *J*=7.8 Hz) 7.20 (1 H, t, *J*=7.8 Hz), 7.42 (1 H, d, *J*=7.9 Hz), 8.07 (1 H, d, *J*=8.0 Hz), 8.86 (1 H, m), 9.61-9.81 (1 H, m)

MS (ESI) *m/z*: 431 (M+H<sup>+</sup>).

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl 的分析计算值: C, 59.15; H, 7.55; N, 2.00. 实测值: C, 58.81; H, 7.57; N, 11.85.

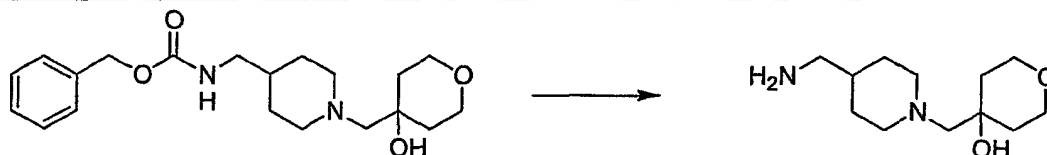
下面描述合成 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇的替代途径。

### 步骤 1. {1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基}氨基甲酸苄酯



将(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸苄酯(7.77g, 31.3mmol, Bose, D. Subhas 等, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 6903)和 1,6-二氧杂螺[2.5]辛烷(4.29g, 37.6mmol, Satyamurthy, Nagichettiar 等, *Phosphorus Sulfur*, 1984, 19, 113)在甲醇(93mL)中的混合物在室温下搅拌 20 小时。然后, 将混合物回流 8 小时。冷却至室温后, 在真空中除去溶剂。将残余物在硅胶柱上进行色谱处理, 用甲醇/二氯甲烷(1:20)洗脱, 得到 5.60g (49%)标题化合物, 为无色油状物。

### 步骤 2. 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇



将({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)氨基甲酸苄酯(5.60g, 15.5mmol, 步骤 1)与披钬活性炭(10wt.%, 1.20g)在甲醇(250mL)中的混合物在室温下氢化 20 小时。然后, 将混合物通过硅藻土垫过滤, 在真空中浓缩滤液, 得到 3.30g (94%)标题化合物, 为浅黄色油状物。

下面是合成 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇的另一种途径。

### 步骤 1. 1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-甲酰胺

将碘化三甲基氧化硫(trimethylsulfoxonium iodide) (0.791g, 3.52mmol)和 2N-NaOH 水溶液(1.76mL, 3.52mmol)在乙腈(1.62mL)中的混合物在 50°C 下搅拌 30 分钟。然后向混合物中加入四氢-4H-吡喃-4-酮(0.324g, 3.20mmol), 将所得混合物在 50°C 下搅拌 3 小时。在室温下, 向反应混合物中加入饱和 NaCl 水溶液(10mL), 将有机层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL)萃取, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。

除去溶剂后, 向残余物中加入 MeOH (1.62mL)和六氢异烟酰胺(0.381g, 2.88mmol), 将混合物在 75°C 和 N<sub>2</sub> 下搅拌 14 小时。浓缩反应混合物, 使

残余物从 MeOH-乙腈中重结晶, 得到 0.484g (2.00mmol)标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.19 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.70-3.50 (m, 4 H), 2.95-2.85 (m, 2 H), 2.20 (s, 2 H), 2.15-1.85 (m, 3 H), 1.65-1.50 (m, 6 H), 1.40-1.25 (m, 2 H).

#### 步骤 2.4- $\{[4-(\text{氨基甲基})\text{哌啶-1-基}] \text{甲基}\}$ 四氢-2H-吡喃-4-醇甲苯磺酸盐

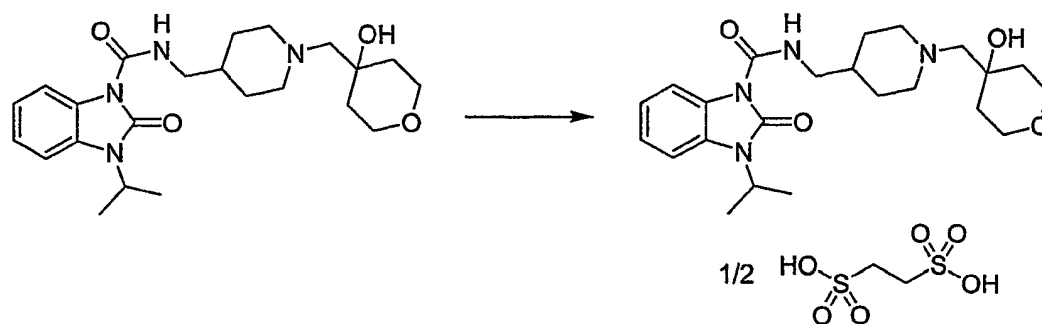
在 80°C 和 N<sub>2</sub> 下, 向搅拌着的 NaBH<sub>4</sub> (0.505g, 13.2mmol)在三甘醇二甲醚(12.8mL)中的混悬液中滴加 1- $\{[4-(\text{羟基四氢-2H-吡喃-4-基}) \text{甲基}]\}$ 哌啶-4-甲酰胺(0.640g, 2.64mmol)和 AcOH (0.765mL, 13.2mmol)在三甘醇二甲醚(3.2mL)中的溶液。将反应混合物用 2N-HCl 水溶液猝灭, 直至 pH 值 < 3, 然后将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。向混合物中加入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL) 和 2N-NaOH 水溶液, 直至水层的 pH 值 > 10。将有机层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取三次, 合并有机层, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。

在 60°C 下, 向残余溶液(标题化合物的三甘醇二甲醚溶液)中加入对甲苯磺酸一水合物(0.408g, 2.11mmol)在 MeOH (1.28mL)中的溶液, 然后将混合物冷却至室温。抽滤收集所出现的固体, 用己烷洗涤, 得到标题化合物(0.340g, 0.849mmol), 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.61 (br s, 2 H), 7.55-7.40 (m, 2 H), 7.15 -7.05 (m, 2 H), 4.11 (br s, 1 H), 3.70-3.45 (m, 4 H), 2.95-2.85 (m, 2 H), 2.68 (d, J = 7.0, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.22 (s, 2 H), 2.07 (t, J = 11.0, 2 H), 1.65-1.45 (m, 4 H), 1.55-1.35 (m, 1 H), 1.40-1.25 (m, 2 H), 1.30-1.10 (m, 2 H).

#### 实施例 2

N- $\{[1-[(4-(\text{羟基四氢-2H-吡喃-4-基}) \text{甲基}) \text{哌啶-4-基}]\} \text{甲基}\}$ -3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺半乙二磺酸盐



向搅拌着的N-((1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(1.51g, 3.51mmol)在乙酸乙酯(10mL)和甲醇(10mL)中的溶液加入 1,2-乙二磺酸二水合物(397mg, 1.75mmol)在甲醇(5.0mL)中的溶液, 将所得混悬液在室温下搅拌 5 小时。将混合物过滤, 将第一批产物在 100°C 下真空干燥 5 小时, 得到 1.78g 粗产物。将 1.61g 粗产物溶于甲醇(20mL), 向该溶液中加入乙酸乙酯(20mL)。将所得混悬液在室温下搅拌 2 小时。将混合物过滤, 将该批产物在 100°C 下真空干燥 4 小时, 得到标题化合物 1.13g (61%), 为无色晶体。

MS (ESI) m/z: 431 (M+H)<sup>+</sup>.

m.p.: 233 °C.

IR (KBr) v: 2866, 1738, 1683, 1558, 1373, 1217, 1028, 756 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.96 (0.25 H, br s), 8.85 (1 H, br t, *J* = 6.0 Hz), 8.61 (0.75 H, br s), 8.06 (1 H, m), 7.43 (1 H, m), 7.21 (1 H, dt, *J* = 1.3, 7.7 Hz), 7.13 (1 H, dt, *J* = 1.2, 7.7 Hz), 5.26 (1 H, br s), 4.65 (1 H, 七重峰, *J* = 7.0 Hz), 3.74-2.92 (12 H, m), 2.64 (2 H, s), 2.00-1.35 (9 H, m), 1.47 (6 H, d, *J* = 7.0 Hz).

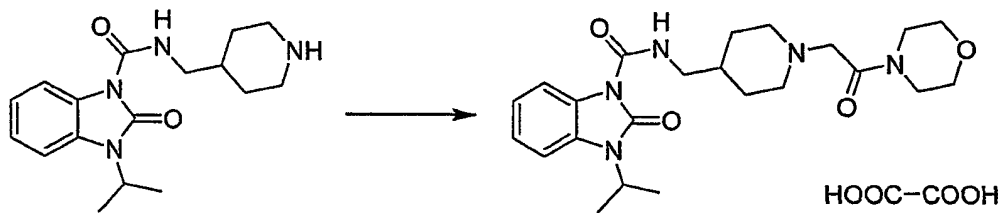
C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.5 C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 的分析计算值: C, 54.84; H, 7.09; N, 10.66; S, 6.10.

实测值: C, 54.50; H, 7.24; N, 10.60; S, 6.08.

PXRD 图角度 (2-θ °): 10.2, 11.9, 16.3, 17.3, 17.6, 21.8, 24.2.

### 实施例 3

3-异丙基-N-[[1-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)哌啶-4-基]甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺一草酸盐



通过与制备例 1 步骤 3 中所示相似的方法使用 4-(氯乙酰基)吗啉(B. G. Hazra; V. S. Pore; S. P. Maybhate, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1989, 21, 355-8) 制备标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$ : 440 (M+H)<sup>+</sup>.

m.p.: 194.2 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3443, 2934, 1765, 1728, 1686, 1659, 1612, 1551  $\text{cm}^{-1}$ .

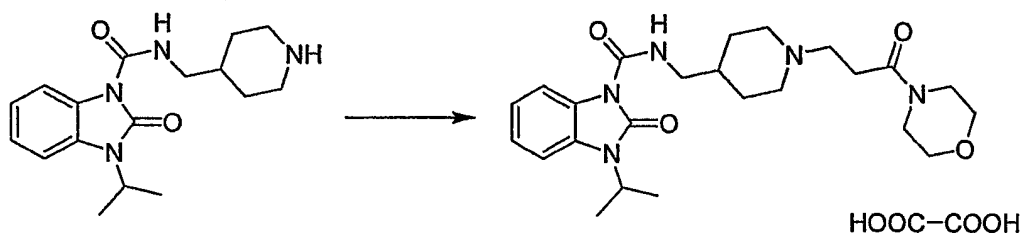
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (游离碱)  $\delta$ : 9.00-8.88 (1H, m), 8.30-8.22 (1H, m), 7.23-7.12 (3H, m), 4.78-4.62 (1H, m), 3.66 (4H, s), 3.70-3.58 (4H, m), 3.32 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.15 (2H, s), 2.94-2.84 (2H, m), 2.14-2.01 (2H, m), 1.86-1.23 (5H, m), 1.56 (6H, d, J=7.0 Hz).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (盐形式)  $\delta$ : 8.92-8.80 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.26-7.06 (2H, m), 4.76-4.56 (1H, m), 4.10-2.60 (18H, m), 1.90-1.40 (3H, m), 1.49 (6H, d, J=6.9 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> 的分析计算值: C, 56.27; H, 6.61; N, 13.13. 实测值: C, 56.25; H, 6.82; N, 12.98.

#### 实施例 4

3-异丙基-N-[[1-(3-吗啉-4-基-3-氧代丙基)哌啶-4-基]甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺一草酸盐



向 3-异丙基-2-氧代-N-(哌啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(150mg, 0.474mmol)和 4-(3-氯-丙酰基)吗啉(G. Mattalia; C. Serafini; U.

Bucciarelli, *Farmaco. Ed. Sci.*, 1976, 31, 457-67) (300mg, 1.185mmol)在 4.7ml N,N-二甲基甲酰胺中的混合物中加入三乙胺(0.23ml, 1.659mmol)和碘化钠(178ml, 1.185mmol)。将反应混合物在 90°C 下搅拌 6 天。然后蒸发浓缩反应混合物。将残余物用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(10ml)稀释, 用二氯甲烷(30ml)萃取三次。合并萃取液, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩。经过制备型 TLC 处理(洗脱剂: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇= 10/1), 得到棕色无定形油状物 130mg (60%)。将无定形物(130mg)溶于 3ml 甲醇, 用 24mg 草酸在 2ml MeOH 中的溶液酸化。浓缩混合物。将所得残余物用 AcOEt-EtOH 结晶, 得到白色无定形物 107mg, 为标题化合物。

MS (ESI) m/z: 458 (M+H)<sup>+</sup>.

IR (KBr) v: 3443, 2941, 1732, 1697, 1686, 1647, 1638, 1558 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (游离碱) δ: 9.06-8.94 (1H, br) 8.24-8.19 (1H, m), 7.26-7.10 (3H, m), 4.76-4.64 (1H, m), 3.75-2.80 (10H, m), 2.60-1.30 (13H, m), 1.56 (6H, d, J=7.0 Hz).

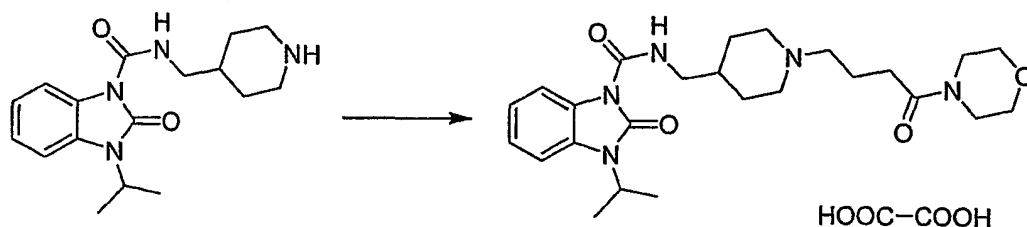
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (盐形式) δ: 9.10-9.00 (1H, m) 8.27-8.17 (1H, m), 7.33-7.12 (3H, m), 4.87-4.62 (1H, m), 3.78-2.65 (16H, m), 2.20-1.60 (7H, m), 1.56 (6H, d, J=6.9 Hz).

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>•0.9C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•1.3H<sub>2</sub>O 的分析计算值 : C, 51.21; H, 6.40; N, 10.74.

实测值 : C, 50.90; H, 6.26; N, 11.13.

### 实施例 5

3-异丙基-N-[[1-(4-吗啉-4-基-4-氧代丁基)哌啶-4-基]甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺一草酸盐



通过与实施例 4 中所示相似的方法使用 4-(4-氯-丁酰基)吗啉 (Schlesinger; Prill; B. G. Hazra; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 6123-6124) 制备标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$ : 472 (M+H)<sup>+</sup>.

IR (KBr)  $\nu$ : 3443, 1728, 1686, 1647-1616, 1551  $\text{cm}^{-1}$ .

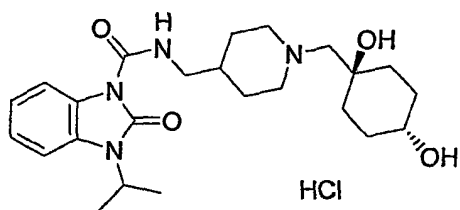
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (游离碱)  $\delta$ : 9.02-8.88 (1H, m) 8.31-8.20 (1H, m), 7.22-7.04 (3H, m), 4.80-4.60 (1H, m), 3.66-3.56 (8H, m), 3.40-3.22 (2H, m), 3.00-2.88 (2H, m), 2.50-2.30 (6H, m), 2.00-1.20 (7H, m), 1.57 (6H, d,  $J=7.1$  Hz).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (盐形式)  $\delta$ : 8.93-8.79 (1H, m) 8.07 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.27-7.08 (2H, m), 4.75-4.58 (1H, m), 4.47-2.30 (18H, m), 1.90-0.90 (7H, m), 1.49 (6H, d,  $J=6.9$  Hz).

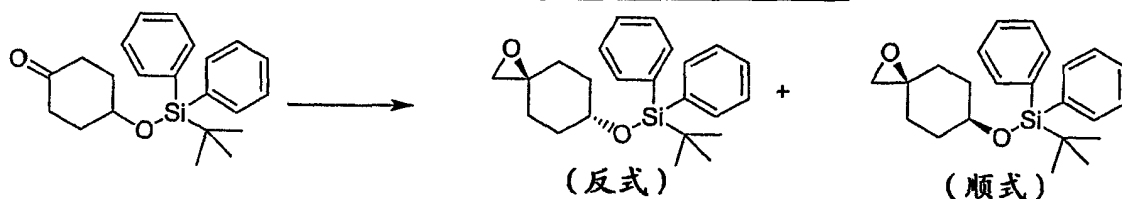
C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> 的分析计算值 : C, 57.74; H, 7.00; N, 12.47. 实测值: C, 57.52; H, 7.03; N, 12.32.

### 实施例 6

N-({1-[(反式-1,4-二羟基己基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐



#### 步骤 1. 叔丁基(1-氧杂螺[2.5]辛-6-基氧基)二苯基硅烷



在室温下, 向搅拌着的氯化钠(60%在矿物油中, 441mg, 11.0mmol)在 DMSO (7ml)中的混悬液中加入碘化三甲基氧化铈(2.53g, 11.5mmol), 将混合物在室温下搅拌 30 分钟。在室温下向该混合物中滴加 4-{{叔丁基(二苯基)硅烷基}氧基}环己酮(Okamura, William H.等, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 600-610, 3.53g, 10.0mmol)在 DMSO (35ml)中的溶液, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将混合物用水(600ml)稀释, 用乙醚萃取(200ml × 4)。合并有机层, 经硫酸镁干燥, 在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上进行色谱处



理, 用正己烷/乙酸乙酯(1:10)洗脱, 然后用 PTLC 纯化, 用正己烷/乙酸乙酯(1:15)洗脱, 分别得到 459mg (13%, 反式)和 390mg (11%, 顺式)的标题化合物, 为无色油状物。

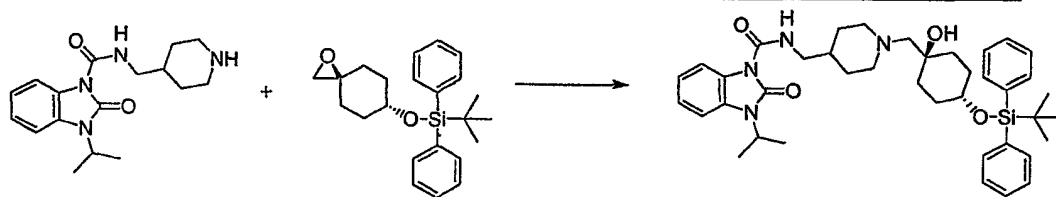
(反式)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.70-7.66 (4 H, m), 7.46-7.35 (6 H, m), 4.03-3.97 (1 H, m), 2.63 (2 H, s), 2.07-1.63 (8 H, m), 1.08 (9 H, s).

(顺式)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.70-7.65 (4 H, m), 7.46-7.35 (6 H, m), 3.97-3.83 (1 H, m), 2.58 (2 H, s), 1.83-1.37 (8 H, m), 1.07 (9 H, s).

**步骤 2. N-[[1-({反式-4-[叔丁基(二苯基)硅烷基]氧基-1-羟基环己基}甲基)哌啶-4-基]甲基]-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺**

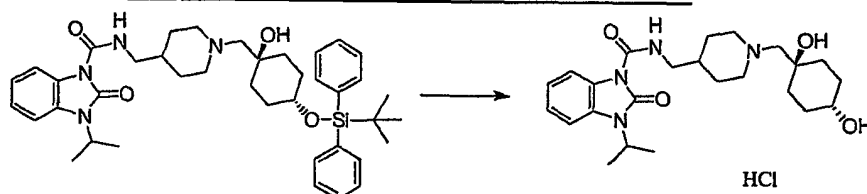


将叔丁基[(3R,6R)-1-氧杂螺[2.5]辛-6-基氧基]二苯基硅烷(步骤 1, 反式-异构体, 283.0mg, 0.772mmol)与 3-异丙基-2-氧代-N-(哌啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(制备例 1, 步骤 2, 2.48g, 0.0194mol)在 MeOH (4ml)中的混合物在 50°C、搅拌下加热 2 天。冷却后, 蒸发反应混合物以除去溶剂, 将残余物在硅胶柱上进行色谱处理, 用乙酸乙酯/正己烷(1:10)、再用甲醇/二氯甲烷(1:20)洗脱, 得到 308.1mg (58%)标题化合物, 为无色糖浆状物。

MS (ESI)  $m/z$ : 683 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.93 (1 H, m), 8.32-8.23 (1 H, m), 7.72-7.60 (4 H, m), 7.46-7.32 (6 H, m), 7.22-7.10 (3 H, m), 4.80-4.62 (1 H, m), 3.96 (1 H, m), 3.31 (2 H, t,  $J=6.26\text{Hz}$ ), 2.92 (2 H, d,  $J=10.88\text{ Hz}$ ), 2.45-2.29 (4 H, m), 1.85-1.65 (6 H, m), 1.65-1.43 (9 H, m, 包括 6 H, d,  $J=7.09\text{ Hz}$ , 1.56 ppm), 1.43-1.25 (4 H, m), 1.06 (9 H, s).

**步骤 3. N-([1-[(反式-1,4-二羟基环己基)甲基]哌啶-4-基]甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐**



将叔丁基 N-([1-[(反式-4-[叔丁基(二苯基)硅烷基]氧基-1-羟基环己基]甲基]哌啶-4-基]甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺 (234mg, 0.343mol) 与 HCl 的 MeOH 溶液(50ml) 的混合物在室温下搅拌 4 小时。然后在真空中除去溶剂。将残余物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(30ml) 碱化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取(30ml × 3), 合并有机层, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。除去溶剂, 得到残余物, 将其在 NH-硅胶柱上进行色谱处理, 用乙酸乙酯/正己烷(1:1 - 2:1) 洗脱, 得到 140.1mg (92%) 标题化合物, 为无色糖浆状物。

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.93 (1 H, br t, J=5.87 Hz), 8.32-8.20 (1 H, m), 7.25-7.03 (3 H, m), 4.80-4.62 (1 H, m), 3.94 (1 H, m), 3.31 (2 H, t, J=6.10 Hz), 2.89 (2 H, br d, J=11.53 Hz), 2.36 (2 H, s), 2.34 (2 H, t, J=11.86 Hz), 2.00-1.85 (2 H, m), 1.82-1.25 (18 H, m, 包括 6 H, d, J=7.09 Hz, 1.56 ppm).

将 140.1mg 该糖浆状物溶于 HCl 的 MeOH 溶液(4ml), 浓缩, 在 50°C 下真空干燥 5 小时, 得到 139.2mg 标题化合物, 为黄色无定形固体。

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.35-8.75 (1H, m), 8.86 (1 H, t, J=6.59 Hz), 8.07 (1 H, d, J=7.74 Hz), 7.44 (1 H, d, J=7.58 Hz), 7.22 (1 H, dt, J=1.15 Hz, 7.42 Hz), 7.14 (1 H, dt, J=1.32 Hz, 7.74 Hz), 5.04 (1 H, br s), 4.75-4.45 (1 H, m), 3.70 (1 H, br s), 3.59 (2 H, d, J=11.70 Hz), 3.50-2.90 (8 H, m), 1.90-1.57 (8 H, m), 1.57-1.30 (10 H, m, 包括 6 H, d, J=6.92 Hz, 1.49 ppm)

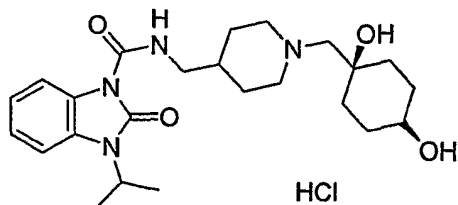
IR(KBr): 3285, 2936, 2677, 1728, 1686, 1611, 1549, 1481, 1375, 1298, 1204, 1157, 1101, 1018, 762 cm<sup>-1</sup>

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·HCl·2H<sub>2</sub>O 的分析计算值: C, 57.76; H, 7.88; N, 11.23. 实测值: C, 57.54; H, 7.90; N, 11.21.

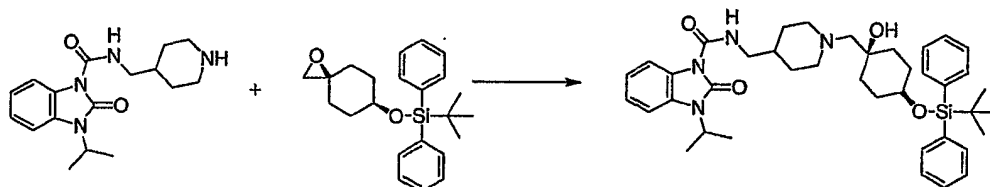
PXRD 图角度 (2-θ°): 8.3, 14.5, 17.7, 18.3, 19.1, 26.4, 27.5.

### 实施例 7

**N-({1-[(顺式-1,4-二羟基己基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐**



**步骤 1. N-{{1-[(顺式-4-[叔丁基(二苯基)硅烷基]氧基-1-羟基环己基]甲基}哌啶-4-基}甲基}-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺**

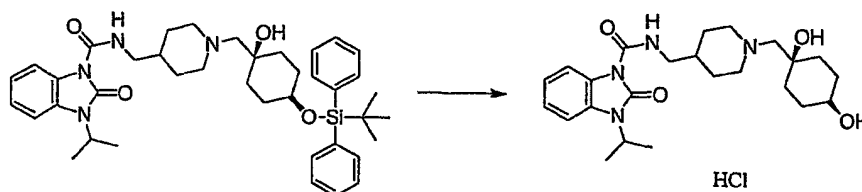


使用叔丁基[(3S,6S)-1-氧杂螺[2.5]辛-6-基氧基]二苯基硅烷(实施例 6, 步骤 1, 顺式-异构体, 311.0mg, 0.848mmol)代替叔丁基[(3R,6R)-1-氧杂螺[2.5]辛-6-基氧基]二苯基硅烷, 按照实施例 6 步骤 2 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$ : 683 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.91 (1 H, t, J=5.87 Hz), 8.30-8.22 (1 H, m), 7.72-7.63 (4 H, m), 7.45-7.30 (6 H, m), 7.20-7.10 (3 H, m), 4.80-4.63 (1 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.29 (2 H, t, J=6.24 Hz), 2.83 (2 H, d, J=11.74 Hz), 2.26 (2 H, t, J=11.55 Hz), 2.18 (2 H, s), 1.85-1.65 (4 H, m), 1.65-1.50 (11 H, m, 包括 6 H, d, J=7.15 Hz, 1.56 ppm), 1.40-1.30 (2 H, m), 1.15-1.00 (11 H, m, 包括 9 H, s, 1.05 ppm).

**步骤 2. N-({1-[(顺式-1,4-二羟基环己基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐**



使用 N-{{1-[(顺式-4-[叔丁基(二苯基)硅烷基]氧基-1-羟基环己基]甲基}哌啶-4-基}甲基}-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

(295.0mg, 0.432mmol)代替 N-{{1-({反式-4-[二苄基(三甲基硅烷基)甲氧基]-1-羟基环己基}甲基)哌啶-4-基}甲基}-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺, 按照实施例 6 步骤 3 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.93 (1 H, br t, J=5.60 Hz), 8.31-8.22 (1 H, m), 7.25-7.10 (3 H, m), 4.80-4.62 (1 H, m), 3.63-3.49 (1 H, m), 3.31 (2 H, t, J=6.10 Hz), 2.89 (2 H, br d, J=11.54 Hz), 2.33 (2 H, dt, J=1.81 Hz, 11.70 Hz), 1.85-1.60 (16 H, m, 包括 6 H, d, J=7.09 Hz, 1.57 ppm), 1.45-1.18 (4 H, m).

将 165.7mg 该糖浆状物溶于 HCl 的 MeOH 溶液(4ml), 浓缩, 在 50°C 下真空干燥 5 小时, 得到 164.7mg 标题化合物, 为黄色无定形固体。

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)<sup>+</sup>.

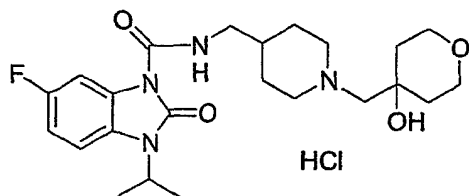
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.30-8.90 (1H, m), 8.86 (1 H, t, J=5.93 Hz), 8.07 (1 H, d, J=7.58 Hz), 7.44 (1 H, d, J=7.58 Hz), 7.22 (1 H, dt, J=1.48 Hz, 7.75 Hz), 7.15 (1 H, dt, J=1.15 Hz, 7.74 Hz), 4.75-4.58 (1 H, m), 3.70-2.90 (11 H, m), 1.90-1.67 (6 H, m), 1.67-1.20 (12 H, m, 包括 6 H, d, J=6.92 Hz, 1.49 ppm).

IR(KBr): 3294, 2936, 2673, 1728, 1686, 1611, 1545, 1479, 1375, 1298, 1203, 1158, 1134, 1101, 1051, 762 cm<sup>-1</sup>

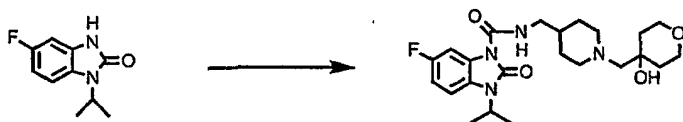
C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·HCl·5H<sub>2</sub>O 的分析计算值 : C, 54.79; H, 8.05; N, 10.65. 实测值 : C, 54.75; H, 7.88; N, 10.56.

## 实施例 8

6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐



步骤 1. 6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺



从 5-氟-1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(I. Tapia 等, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2880.)和 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2)开始, 按照实施例 1 步骤 3 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI) m/z: 449 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12-1.70 (8 H, m), 1.55 (6 H, d, J=7.0 Hz), 1.74 (2 H, brd, 12.8 Hz), 2.31 (2 H, s), 2.35 (2 H, brt, J=11.9 Hz), 2.88 (2 H, brd, J=11.7 Hz), 3.30 (2 H, t, J=6.2 Hz), 3.70-3.85 (4 H, m), 4.62-4.75 (1 H, m), 6.90 (1 H, td, J=9.0, 2.4 Hz), 7.02-7.07 (1 H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.5, 2.6 Hz), 8.85-8.92 (1 H, m).

**步骤 2. 6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐**

从 6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(实施例 8 的步骤 1)开始, 按照实施例 1 步骤 4 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI) m/z: 449 (M+H<sup>+</sup>).

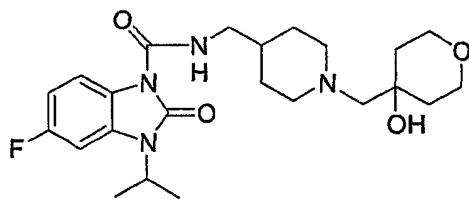
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.46 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.55-1.65 (4 H, m), 1.70-1.91 (4 H, m), 2.90-3.28 (8 H, m), 3.50-3.67 (6 H, m), 4.56-4.69 (1 H, m), 5.30-5.37 (1 H, m), 5.76 (1 H, s), 7.08 (1 H, td, J=9.0, 2.4 Hz), 7.44-7.49 (1 H, m), 7.85 (1H, dd, J=9.5, 2.5 Hz), 8.81-8.85 (1 H, m).

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl 的分析计算值 : C, 56.96; H, 7.07; N, 11.55. 实测值: C, 57.00; H, 7.20; N, 11.43.

PXRD 图角度 (2-θ°): 10.0, 14.6, 16.2, 18.5, 23.2, 25.3, 27.3.

**实施例 9**

**5-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺**



### 步骤 1. (5-氟-2-硝基苯基)异丙基胺

在 0°C 下，向搅拌着的 2,4-二氟-1-硝基苯(4.77g, 30mmol)和  $K_2CO_3$  (4.14g, 30mmol)在 THF (30mL)中的混合物中加入在 THF (10mL)中的异丙胺(1.77g, 30mmol)。搅拌 13 小时后，通过硅藻土垫除去不溶物，在减压下浓缩滤液，得到标题化合物(5.25g, 88%)，为淡黄色油状物。

MS (ESI) m/z: 405 ( $M+H^+$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.21 (1 H, dd,  $J=9.3, 6.0$  Hz), 6.48 (1 H, dd,  $J=11.7, 2.6$  Hz), 6.39-6.29 (1 H, m), 3.81-3.66 (1 H, m), 1.33 (6 H, d,  $J=6.4$  Hz)

### 步骤 2. 6-氟-1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

将(5-氟-2-硝基苯基)异丙基胺(实施例 9 的步骤 1, 5.85g, 30mmol)和 10% Pd-C (600mg)在 MeOH 中的混合物在氢气氛和室温下搅拌 12 小时。在硅藻土垫上滤出催化剂，在减压下蒸发滤液。向残余物中加入 1,1'-羰基二咪唑(4.5g, 28mmol)和 THF (100mL)，然后在 100°C 下搅拌 10 小时。冷却后，在减压下除去挥发物，使残余物在乙酸乙酯与  $H_2O$  之间分配。用乙酸乙酯萃取(3 次)后，合并有机相，用盐水洗涤，经  $MgSO_4$  干燥，浓缩。将残余物在硅胶柱上进行色谱处理，用己烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱，得到 3.47g (60%)标题化合物，为白色固体。

MS (ESI) m/z: 195 ( $M+H^+$ ), 193 ( $M-H^+$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.06-6.99 (1 H, m), 6.90 (1 H, dd,  $J=9.2, 2.4$  Hz), 6.82-6.72 (1 H, m), 4.83-4.62 (1 H, m), 1.54 (6 H, d,  $J=7.1$  Hz)

### 步骤 3. 5-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

在室温下，向搅拌着的 6-氟-1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(实施例 9 的步骤 2, 0.58g, 3mmol)和氯甲酸对-硝基苯酯(0.66g, 3.3mmol)在二氯甲烷(15mL)中的混合物中加入三乙胺(1.25mL, 9.0mmol)。搅拌 2 小时后，

向混合物中加入 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2, 0.75g, 3.3mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液。搅拌 4 小时后, 将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释。然后, 将有机层用 0.5N NaOH 水溶液(10mL)洗涤 5 次, 用盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 浓缩。将残余物在氨基丙基-硅胶柱上进行色谱处理, 用己烷/乙酸乙酯(3:1)洗脱, 得到 0.97g (79%) 标题化合物, 为白色固体。

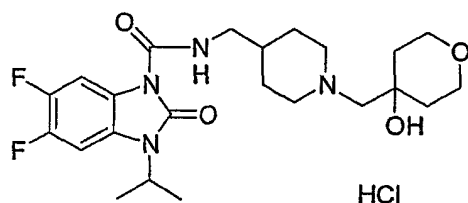
MS (ESI)  $m/z$ : 449 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.84-8.74 (1 H, m), 8.21-8.11 (2 H, m), 7.02-6.91 (2 H, m), 4.68-4.56 (1 H, m), 3.87-3.72 (4 H, m), 3.34-3.25 (2 H, m), 2.93-2.82 (2 H, m), 2.42-2.25 (4 H, m), 1.79-1.68 (2 H, m), 1.67-1.29 (13 H, m).

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}$  的分析计算值 : C, 61.59; H, 7.42; N, 12.49. 实测值: C, 61.45; H, 7.33; N, 12.40.

## 实施例 10

5,6-二氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐



### 步骤 1. 4,5-二氟-N-异丙基-2-硝基苯胺

将 4,5-二氟-2-硝基苯胺(3.48g, 20mmol)、2,2-二甲氧基丙烷(11.9mL, 100mmol)和三氟乙酸(1.6mL, 21mmol)溶于甲苯(40mL), 在室温下搅拌 1 小时。缓慢加入硼-吡啶复合物(2.12mL, 21mmol)。将反应混合物搅拌 20 小时。在真空中蒸发溶剂, 将残余物用水吸收, 用二氯甲烷萃取。将有机萃取液干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 在真空中浓缩。将残余物在氨基丙基-硅胶柱上进行色谱处理, 用己烷/乙酸乙酯(30:1)洗脱, 得到 2.42g (56%) 标题化合物, 为亮橙色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05 (1 H, dd,  $J=10.8, 8.6$  Hz), 6.61 (1 H, dd,  $J=12.6, 6.8$  Hz), 3.77-3.62 (1 H, m), 1.33 (6 H, d,  $J=6.2$  Hz).

### 步骤 2. 5,6-二氟-1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

从 4,5-二氟-N-异丙基-2-硝基苯胺(实施例 10 的步骤 1)开始, 按照实施例 9 步骤 2 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$ : 213 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 211 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.00-6.89 (2 H, m), 4.76-4.57 (1 H, m), 3.86-3.69 (4 H, m), 3.31 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.95-2.82 (2 H, m), 2.35 (2 H, t,  $J=, 13.7$  Hz), 2.31 (2 H, s), 1.67-1.25 (10 H, m), 1.55 (6 H, d,  $J=7.7$  Hz).

### 步骤 3. 5,6-二氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

从 5,6-二氟-1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(实施例 10 的步骤 2)和 4-{{[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2)开始, 按照实施例 9 步骤 3 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$ : 467 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.88-8.78 (1 H, m), 8.25-8.15 (1 H, m), 6.94-6.79 (2 H, m), 4.73-4.57 (1 H, m), 3.86-3.69 (4 H, m), 3.31 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.95-2.82 (2 H, m), 2.35 (2 H, t,  $J=, 13.7$  Hz), 2.31 (2 H, s), 1.67-1.25 (10 H, m), 1.55 (6 H, d,  $J=7.7$  Hz).

### 步骤 4. 5,6-二氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐

将 5,6-二氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(实施例 10 的步骤 3, 113mg, 0.242mmol)和 10% HCl-甲醇(5mL)的混合物搅拌 1 小时。然后, 在减压下除去挥发性组分, 使残余物从乙醇-乙醚中重结晶, 得到 88mg (72%)标题化合物, 为无色粉末。



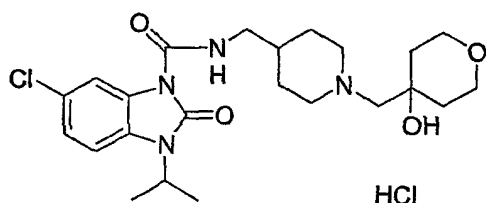
MS (ESI) m/z: 467 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.82-8.71 (1 H, m), 8.08-7.93 (1 H, m), 7.78-7.67 (1 H, m), 5.35-5.26 (1 H, m), 4.69-4.52 (1 H, m), 3.70-3.51 (6 H, m), 3.41-2.91 (7 H, m), 1.94-1.53 (8 H, m), 1.45 (6 H, d, J=7.0 Hz).

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub>Cl·1H<sub>2</sub>O 的分析计算值 : C, 53.96; H, 6.69; N, 10.94. 实测值: C, 53.67; H, 6.64; N, 10.89.

### 实施例 11

#### 6-氯-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐



#### 步骤 1. 6-氯-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

从 5-氯-1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(I. Tapia 等, *J. Med. Chem.*, 42, 2880 (1999))和 4-{{4-(氨基甲基)哌啶-1-基}甲基}四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2)开始,按照实施例 9 步骤 3 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI) m/z: 465 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.33-8.30 (1 H, m), 7.19-7.14 (1 H, m), 7.04-7.03 (1 H, m), 4.73-4.57 (1 H, m), 3.82-3.71 (4 H, m), 3.31 (2 H, t, J=6.4 Hz), 2.95-2.83 (2 H, m), 2.41-2.29 (4 H, m), 1.79-1.68 (2 H, m), 1.67-1.25 (8 H, m), 1.54 (6 H, d, J=7.0 Hz).

#### 步骤 2. 6-氯-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐

从 6-氯-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(实施例 11 的步骤 1)开始,按照实施例 10 步骤 4 所述的方法制备标题化合物。

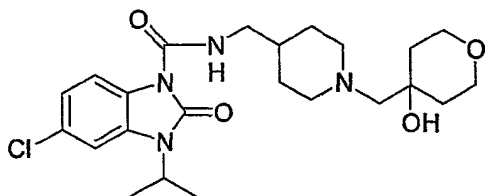
MS (ESI)  $m/z$ : 465 ( $M+H^+$ ).

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.84-8.76 (1 H, m), 8.10-8.07 (1 H, m), 7.51-7.45 (1 H, m), 7.32-7.25 (1 H, m), 5.38-5.32 (1 H, m), 4.73-4.56 (1 H, m), 3.70-3.55 (6 H, m), 3.41-2.91 (7 H, m), 1.95-1.58 (8 H, m), 1.48 (6 H, d,  $J=7.7$  Hz).

$C_{23}H_{34}N_4O_4Cl_2 \cdot 0.5H_2O$  的分析计算值 : C, 54.12; H, 6.91; N, 10.98. 实测值: C, 53.85; H, 6.90; N, 10.78.

## 实施例 12

5-氯-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺



### 步骤 1. 5-氯-N-异丙基-2-硝基苯胺

从 5-氯-2-硝基苯胺开始, 按照实施例 10 步骤 1 所述的方法制备标题化合物。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.12 (1 H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.84 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.57 (1 H, dd,  $J=9.2, 2.0$  Hz), 3.81-3.71 (1 H, m), 1.33 (6 H, d,  $J=6.2$  Hz)

### 步骤 2. 6-氯-1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

将 5-氯-N-异丙基-2-硝基苯胺(实施例 12 的步骤 1, 0.76g, 3.54mmol)、铁(0.99g, 17.7mmol)和氯化铵(0.38g, 7.08mmol)的混合物混悬在乙醇(27mL)和  $H_2O$  (9mL)中。然后, 将混合物在  $80^\circ C$  下加热 3 小时。冷却后, 在硅藻土垫上滤出不溶物, 在减压下蒸发滤液。向残余物中加入  $N,N'$ -羰基二咪唑(CDI, 0.57g, 3.50mmol)和 THF (10mL), 然后在  $100^\circ C$  下搅拌 10 小时。冷却后, 在减压下除去挥发物, 使残余物在乙酸乙酯与  $H_2O$  之间分配。用乙酸乙酯萃取(3 次)后, 合并有机相, 用盐水洗涤, 经  $MgSO_4$  干燥, 浓缩。将残余物在硅胶柱上进行色谱处理, 用己烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱, 得到 0.30g (40%)标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.99-6.90 (2 H, m), 6.84-6.74 (1 H, m), 4.94-4.77 (1 H, m), 1.64 (6 H, d,  $J=7.0$  Hz)

**步骤 3. 5-氯-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺**

从 6-氯-1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(实施例 12 的步骤 2)和 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2)开始, 按照实施例 9 步骤 3 所述的方法制备标题化合物。

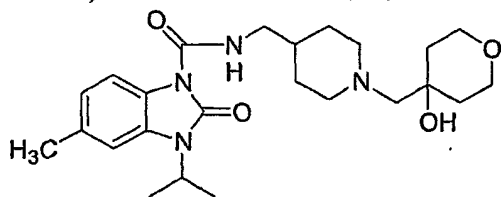
MS (ESI)  $m/z$ : 465 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.88-8.78 (1 H, m), 8.21-8.14 (1 H, m), 7.19-7.10 (2 H, m), 4.73-4.56 (1 H, m), 3.87-3.69 (4 H, m), 3.30 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 2.94-2.84 (2 H, m), 2.41-2.27 (4 H, m), 1.79-1.68 (2 H, m), 1.67-1.25 (11 H, m).

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$  的分析计算值: C, 59.41; H, 7.15; N, 12.05. 实测值: C, 59.27; H, 7.10; N, 11.72.

**实施例 13**

**N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺**



**步骤 1. N-异丙基-5-甲基-2-硝基苯胺**

从 2-氯-4-甲基-1-硝基苯开始, 按照实施例 9 步骤 1 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.12-8.01 (2 H, m), 6.63 (1 H, brs), 6.42 (1 H, d,  $J=10.3$  Hz), 3.94-3.72 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 1.32 (6 H, d,  $J=6.4$  Hz)

**步骤 2. 1-异丙基-6-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮**

从 N-异丙基-5-甲基-2-硝基苯胺(实施例 13 的步骤 1)开始, 按照实施例 9 步骤 2 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI) m/z: 191 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.04-6.93 (2 H, m), 6.90-6.80 (1 H, m), 4.82-4.63 (1 H, m), 2.40 (3 H, s), 1.55 (6 H, d, J=7.0 Hz).

**步骤 3. N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺**

从 1-异丙基-6-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(实施例 13 的步骤 2)和 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2)开始, 按照实施例 9 步骤 3 所述的方法制备标题化合物。

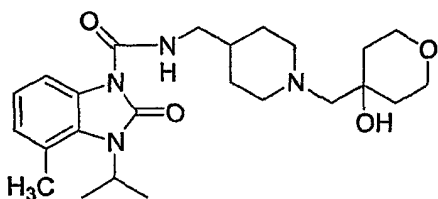
MS (ESI) m/z: 445 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97-8.84 (1 H, m), 8.10 (1 H, d, J= 8.8Hz), 7.01-6.93 (2 H, m), 4.76-4.58 (1 H, m), 3.85-3.69 (4 H, m), 3.30 (2 H, t, J=6.4 Hz), 2.94-2.82 (2 H, m), 2.41 (3 H, s), 2.43-2.27 (4 H, m), 1.80-1.68 (2 H, m), 1.67-1.25 (11 H, m).

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 的分析计算值 : C, 64.84; H, 8.16; N, 12.60. 实测值: C, 64.78; H, 8.29; N, 12.58.

**实施例 14**

**N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺**



**步骤 1. N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺**

从 1-异丙基-7-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(I. Tapia 等, *J. Med. Chem.*, 42, 2880 (1999))和 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2)开始, 按照实施例 9 步骤 3 所述的方法制备标题化合物。

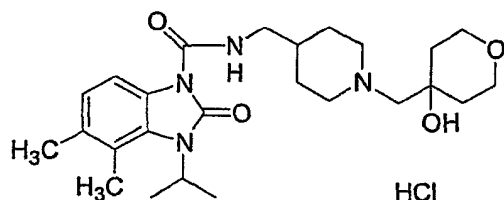
MS (ESI)  $m/z$ : 445 ( $M+H^+$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.11-8.97 (1 H, m), 8.17 (1 H, d,  $J=7.7$ Hz), 7.10-6.88 (2 H, m), 4.99-4.82 (1 H, m), 3.91-3.69 (4 H, m), 3.29 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 2.94-2.82 (2 H, m), 2.59 (3 H, s), 2.43-2.27 (4 H, m), 1.84-1.19 (7 H, m), 1.62 (6 H, d,  $J=6.8$  Hz).

$C_{24}H_{36}N_4O_4$  的分析计算值 : C, 64.84; H, 8.16; N, 12.60. 实测值: C, 64.73; H, 8.35; N, 12.56.

### 实施例 15

**N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-4,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐**



#### 步骤 1. N-异丙基-2,3-二甲基-6-硝基苯胺

从 2,3-二甲基-6-硝基苯胺开始, 按照实施例 10 步骤 1 所述的方法制备标题化合物。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.82 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.79 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz), 3.52-3.34 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.24 (3 H, s), 1.11 (6 H, d,  $J=6.2$  Hz)

#### 步骤 2. 1-异丙基-6,7-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

从 N-异丙基-2,3-二甲基-6-硝基苯胺(实施例 15 的步骤 1)开始, 按照实施例 9 步骤 2 所述的方法制备标题化合物。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.11 (1 H, brs), 6.92-6.70 (1 H, m), 5.00-4.82 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.32 (3 H, s), 1.63 (6 H, d,  $J=7.0$  Hz).

#### 步骤 3. N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-4,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐

在室温下, 向搅拌着的 1-异丙基-6,7-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(实施例 15 的步骤 2, 204mg, 1mmol)和氯甲酸对-硝基苯酯(220mg, 1.1mmol)在二氯甲烷(7mL)中的混合物中加入三乙胺(0.42mL, 3.0mmol)。

搅拌 2 小时后, 向混合物中加入 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2, 230mg, 1.0mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液。搅拌 4 小时后, 将混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释。然后, 将有机层用 0.5N NaOH 水溶液(5mL)洗涤 5 次, 用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩。将残余物通过氨基丙基-硅胶垫过滤, 用己烷/乙酸乙酯(3:1)洗脱, 浓缩滤液。向混合物中加入 10% HCl-甲醇(5mL), 搅拌 1 小时。然后, 在减压下除去挥发性组分, 使残余物从乙醇-乙醚中重结晶, 得到 100mg (20%)标题化合物, 为无色粉末。

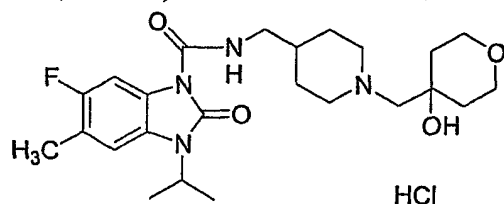
MS (ESI) m/z: 459 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.96-8.87 (1 H, m), 7.84 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.95 (1 H, d, J=8.3 Hz), 5.34-5.21 (1 H, m), 5.01-4.86 (1 H, m), 3.69-3.53 (6 H, m), 3.41-2.91 (7 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 1.87-1.70 (3 H, m), 1.67-1.48 (5 H, m), 1.52 (6 H, d, J=6.6 Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl·0.5H<sub>2</sub>O 的分析计算值 : C, 59.57; H, 8.00; N, 11.12. 实测值: C, 59.53; H, 7.98; N, 11.10.

## 实施例 16

6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐



### 步骤 1. 4-氟-N-异丙基-5-甲基-2-硝基苯胺

从 1,4-二氟-2-甲基-5-硝基苯(T. Timothy 等, *J. Med. Chem.*, 35, 2321 (1992))开始, 按照实施例 9 步骤 1 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI) m/z: 213 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (1 H, d, J=10.3 Hz), 6.64 (1 H, d, J=6.4 Hz), 3.88-3.67 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 1.31 (6 H, d, J=6.4 Hz)

### 步骤 2. 5-氟-1-异丙基-6-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

从 4-氟-N-异丙基-5-甲基-2-硝基苯胺(实施例 16 的步骤 1)开始, 按照实施例 9 步骤 2 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI) m/z: 209 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.00-6.96 (1 H, m), 6.92-6.90 (1 H, m), 4.75-4.56 (1 H, m), 2.31 (3 H, s), 1.55 (6 H, d, J=7.0 Hz).

### 步骤 3. 6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

从 5-氟-1-异丙基-6-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(实施例 16 的步骤 2)和 4-[[4-(氨基甲基)哌啶-1-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 1 的步骤 2)开始, 按照实施例 9 步骤 3 所述的方法制备标题化合物。

MS (ESI) m/z: 463 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92-8.83 (1 H, m), 7.96 (1 H, d, J=10.1 Hz), 6.91 (1 H, d, J=6.2 Hz), 4.75-4.56 (1 H, m), 3.85-3.70 (4 H, m), 3.30 (2 H, t, J=6.4 Hz), 2.94-2.82 (2 H, m), 2.42-2.29 (7 H, m), 1.84-1.19 (7 H, m), 1.55 (6 H, d, J=7.0 Hz).

### 步骤 4. 6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺盐酸盐

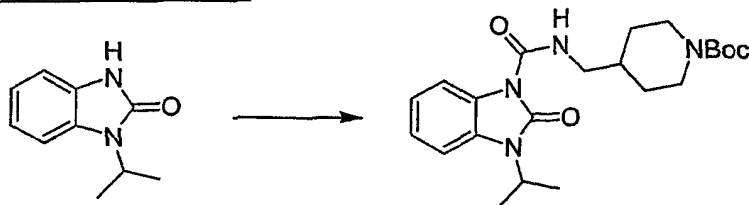
从 6-氟-N-({1-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-3-异丙基-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(实施例 16 的步骤 3)开始, 按照实施例 10 步骤 4 的方法工艺制备标题化合物。

MS (ESI) m/z: 463 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.55-9.11 (1 H, m), 8.89-8.74 (1 H, m), 7.77 (1 H, d, J=10.4 Hz), 7.40 (1 H, d, J=6.6 Hz), 5.42-5.34 (1 H, m), 4.70-4.56 (1 H, m), 3.69-3.53 (6 H, m), 3.52-2.91 (7 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.87-1.70 (3 H, m), 1.95-1.55 (8 H, m), 1.48 (6 H, d, J=6.8 Hz).

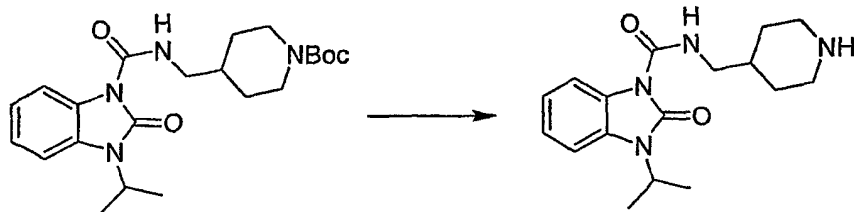
C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>FCl 的分析计算值: C, 57.76; H, 7.27; N, 11.23. 实测值: C, 57.47; H, 7.40; N, 11.05.

## 制备例 1

步骤 1. 4-({(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基}氨基}甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

在室温下，向搅拌着的 1-异丙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(*J. Med. Chem.* 1999, 42, 2870-2880) (3.00g, 17.02mmol) 和三乙胺 (7.12mL, 51.06mmol) 在 70mL 四氢呋喃中的溶液中加入在 14mL 四氢呋喃中的三光气(5.15g, 17.02mmol)。将反应混合物回流 19 小时。然后将混合物冷却至室温，加入在 10mL 四氢呋喃中的 4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(*J. Prugh, L. A. Birchenough 和 M. S. Egbertson, Synth. Commun., 1992, 22, 2357-60*) (3.28g, 15.32mmol)。将反应混合物再回流 24 小时。然后冷却，用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(50mL)碱化，用乙酸乙酯(100mL)萃取三次。合并萃取液，用盐水洗涤，经  $\text{MgSO}_4$  干燥，浓缩。将残余物用快速色谱处理(洗脱剂：己烷/乙酸乙酯= 5/1 至 1/2)，得到无色油状物 3.99g (62%)，为标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.04-8.88 (1 H, m), 8.83-8.20 (1H, m), 7.26-7.10 (3H, m), 4.80-4.60 (1H, m), 4.28-4.02 (2H, m), 3.32 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 2.82-2.60 (2H, m), 1.94-1.10 (5H, m), 1.57 (6H, d,  $J=7.1$  Hz), 1.45 (9H, s)。

步骤 2. 3-异丙基-2-氧代-N-(哌啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺

将 4-({(3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)羰基}氨基}甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.992g, 9.58mmol) 在 50mL 10% 盐酸的甲醇溶液和 10mL 浓盐酸中的溶液在室温下搅拌 18 小时。然后浓缩混合物，用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

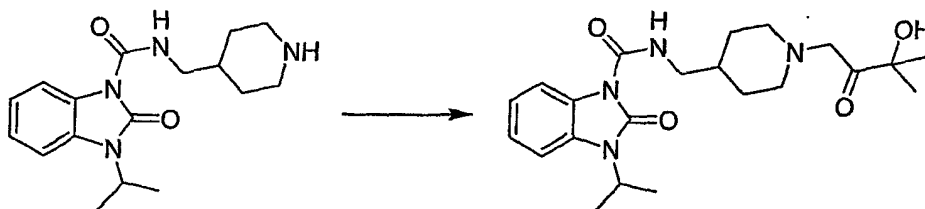


水溶液碱化，用  $\text{CHCl}_3$  (100mL) 萃取 3 次。合并萃取液，干燥，浓缩。将残余物用快速色谱处理(NH-硅胶，洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /甲醇= 100/1)，得到无色油状物 2.272g (75%)，为标题化合物。

MS (ESI)  $m/z$ : 317 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.93 (1H, br), 8.32-8.22 (1H, m), 7.24-7.02 (3H, m), 4.80-4.61 (1H, m), 3.31 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.20-3.05 (2H, m), 2.79-2.54 (2H, m), 1.84-1.52 (3H, m), 1.57 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.36-1.13 (2H, m).

步骤 3. N-[[1-(3-羟基-3-甲基-2-氧代丁基)哌啶-4-基]甲基]-3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺，一草酸盐



将 3-异丙基-2-氧代-N-(哌啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-甲酰胺(250mg, 0.790mmol)、1-溴-3-羟基-3-甲基丁烷-2-酮(G. Bertram; A. Scherer; W. Steglich; W. Weber, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 7955-7958) (181mg, 1.343mmol)和三乙胺(0.28mL, 1.975mmol)在 8mL 四氢呋喃中的混合物回流 15 小时。然后冷却，用 100mL 乙酸乙酯稀释，用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(20mL)和盐水洗涤，经  $\text{MgSO}_4$  干燥，浓缩。将残余物用快速色谱处理(洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /甲醇= 100/1 至 30/1)，得到无色油状物 202mg (61%)。将该油状物(202mg)溶于 3mL 甲醇，用 44mg 草酸在 1mL MeOH 中的溶液酸化。浓缩混合物。所得固体用 EtOH-AcOEt 重结晶，得到白色固体 246mg，为标题化合物。

MS (ESI) m/z: 417 (M+H)<sup>+</sup>.

m.p.: 140.5°C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3404, 3306, 2980, 2941, 1728, 1690, 1612, 1541 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (游离碱)  $\delta$ : 8.90 (1H, br), 8.30-8.20 (1H, m), 7.24-7.10 (3H, m), 4.78-4.61 (1H, m), 3.37 (2H, s), 3.33 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.00-2.86 (2H, m), 2.22-2.06 (2H, m), 1.90-1.22 (5H, m), 1.57 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.35 (6H, s).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (盐形式)  $\delta$ : 8.92-8.81 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=7.7, 6.8 Hz), 7.44 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.28-7.10 (2H, m), 4.74-4.60 (1H, m), 4.36 (2H, br), 4.00-2.70 (6H, m), 1.90-1.44 (5H, m), 1.49 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.24 (6H, s).

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>•0.3C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O•1H<sub>2</sub>O 的分析计算值 : C, 54.88; H, 7.08; N, 10.41. 实测值: C, 55.26; H, 7.18; N, 10.07.