



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111225917 A

(43)申请公布日 2020.06.02

(21)申请号 201880069633.4

(22)申请日 2018.10.18

(30)优先权数据

17198021.2 2017.10.24 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.04.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/078653 2018.10.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/081353 DE 2019.05.02

(71)申请人 拜耳股份公司

地址 德国莱沃库森

申请人 拜耳制药股份公司

(72)发明人 D.迈博姆 J.迈尔 K.科林斯

N.奥特加埃南德斯 J.施坦普富斯

F.旺德 T.弗罗伊登贝格

T.蒙德里齐基 N.A.舍雷尔

K.莱内韦伯 J.尚贝格

A.施特劳布 K.M.格里克 W.克罗

M.洛贝尔 K.明特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 章敏 邵长准

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

权利要求书7页 说明书90页

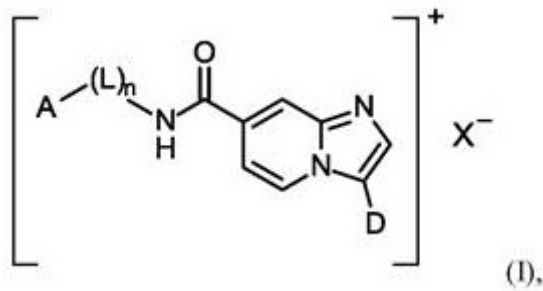
(54)发明名称

取代咪唑并吡啶酰胺及其用途

(57)摘要

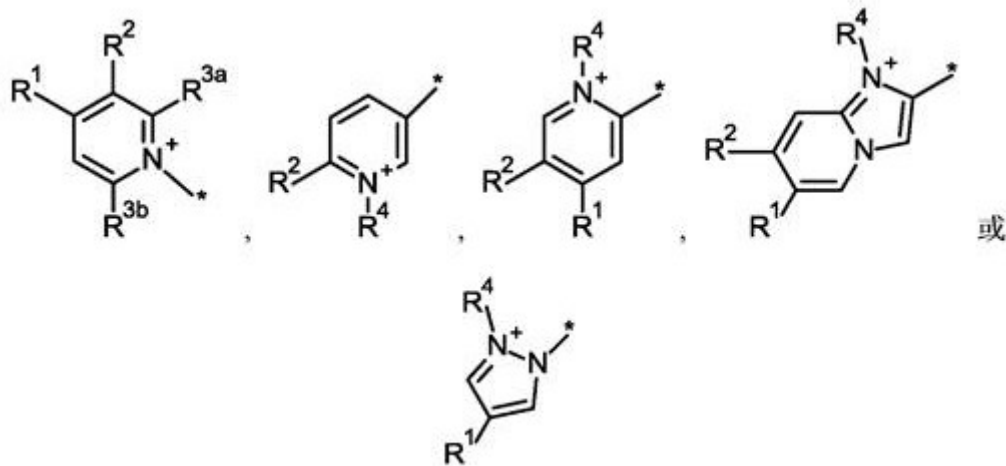
本申请涉及式(I)的新型取代咪唑并吡啶酰胺、它们的制备方法、它们独自或联合用于治疗
和/或预防疾病的用途和它们用于制备治疗和/或预防疾病,特别是治疗和/或预防心血管、神经
和中枢神经疾病以及代谢疾病的药剂的用途。

1. 式 (I) 的化合物及其溶剂合物、盐和盐的溶剂合物



其中

A代表下式的带正电荷的氮杂杂芳基



其中

*代表连接点,

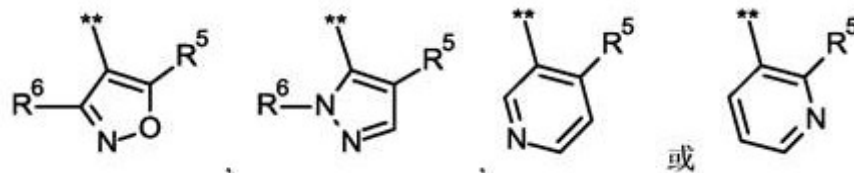
R^1 、 R^2 和 R^{3a} 、 R^{3b} 互相独立地代表选自氢、氨基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基、苯氧基和哌啶-1-基的基团,

其中苯氧基和哌啶-1-基可被(C₁-C₄)-烷基和/或氟取代且

其中(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基和二-(C₁-C₄)-烷基氨基中的烷基可各自被氟最多五取代,

R^4 代表可被氟最多五取代的(C₁-C₄)-烷基或代表式CH₂CN、CH₂CONH₂的基团,

D代表下式的杂芳基



其中

**代表连接点,

R^5 和 R^6 互相独立地代表氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基,

其中(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷氧基可各自被氟最多五取代,

L代表CH₂,

n代表数值0、1、2或3且

X代表生理可接受的阴离子。

2. 根据权利要求1的式(I)的化合物及其溶剂合物、盐和盐的溶剂合物,其中

R¹、R²和R^{3a}、R^{3b}互相独立地代表选自氢、乙基氨基、二甲基氨基、甲基氨基、氨基、甲基、乙基、三氟甲基、叔丁基、异丙基、苯氧基或哌啶-1-基的基团,

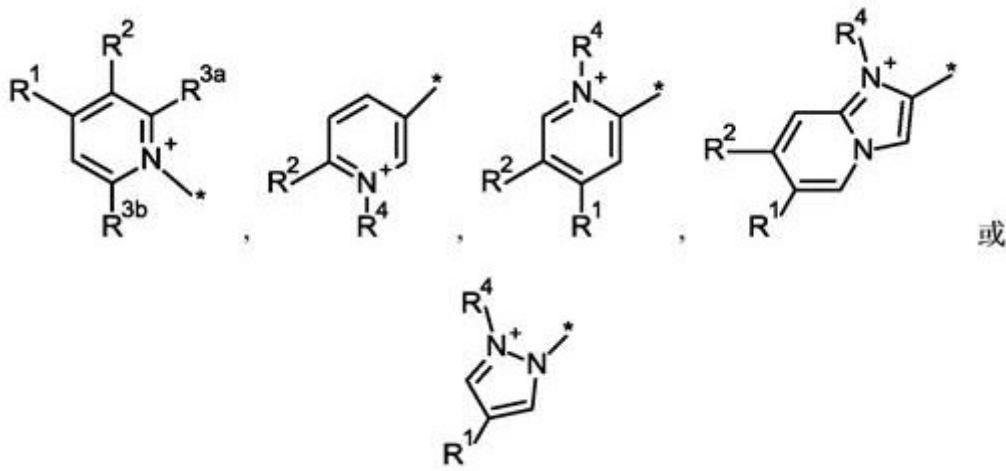
R⁴代表甲基,

R⁵和R⁶互相独立地代表氢、甲基、乙基、异丙基或甲氧基,

n代表数值1或2,

X代表溴离子、氯离子或甲酸根且

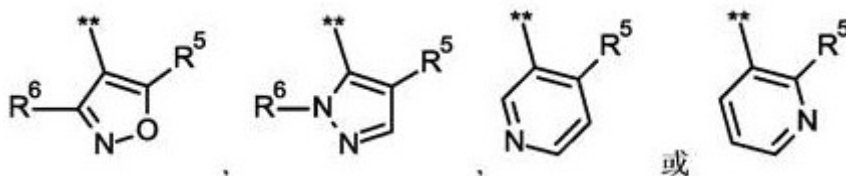
A代表下式的带正电荷的氮杂杂芳基



其中

*代表连接点,

D代表下式的杂芳基



其中

**代表连接点且

L代表CH₂。

3. 根据权利要求1或2的式(I)的化合物及其溶剂合物、盐和盐的溶剂合物,其中

R¹代表氢或甲基氨基,

R²代表氢或甲基,

R^{3a}、R^{3b}代表氢,

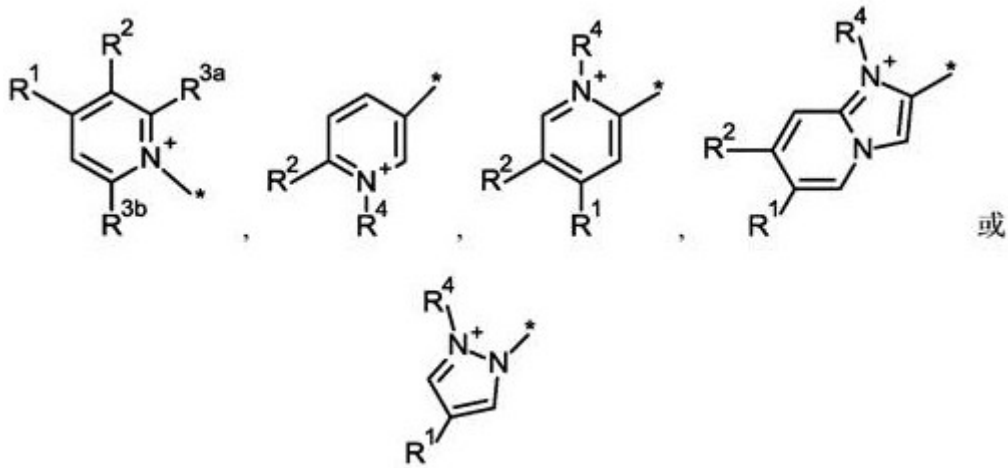
R⁴代表甲基,

R⁵和R⁶互相独立地代表甲基、甲氧基或氢,

n代表数值1或2,

X代表溴离子、氯离子或甲酸根且

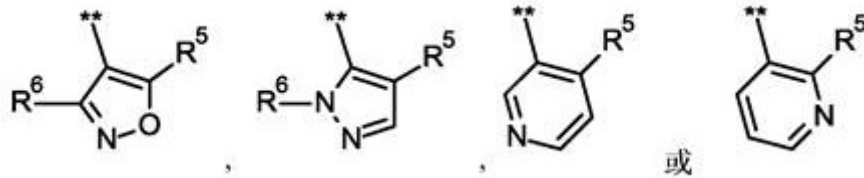
A代表下式的带正电荷的氮杂杂芳基



其中

*代表连接点,

D代表下式的杂芳基



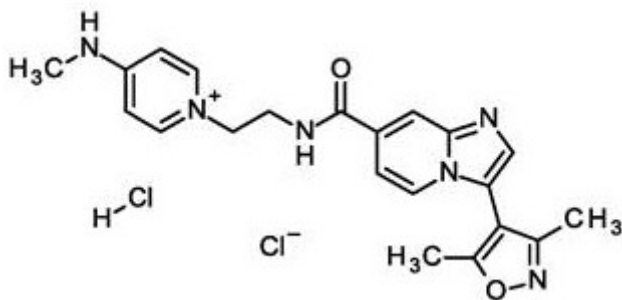
其中

**代表连接点且

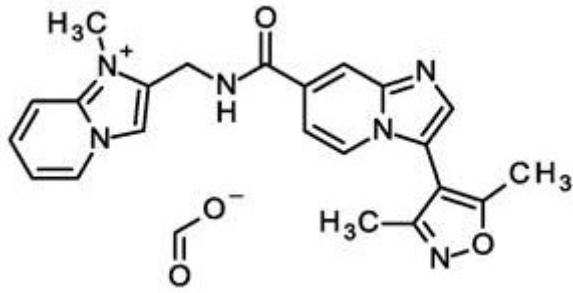
L代表CH₂。

4. 根据权利要求1、2或3的式(I)的化合物,其选自

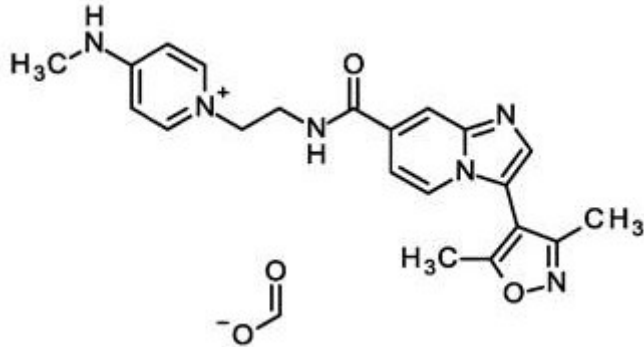
氯化1-[2-((3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐



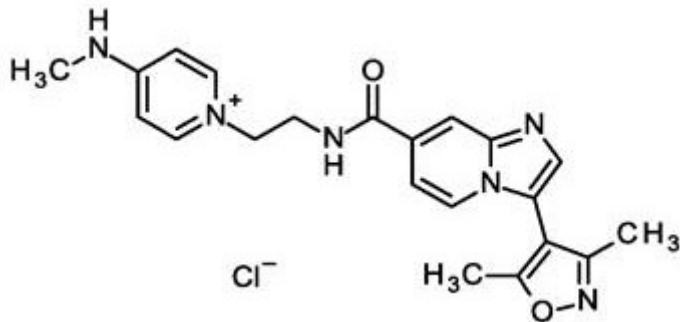
甲酸2-[(3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基)氨基)甲基]-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓



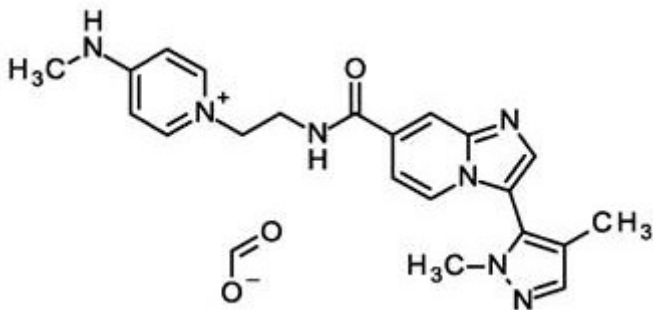
甲酸1-[2-([3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



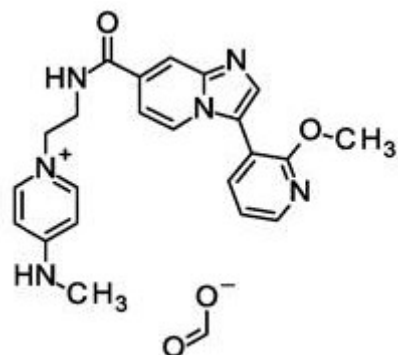
氯化1-[2-([3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



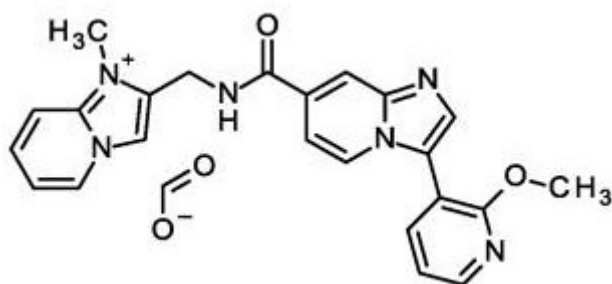
甲酸1-[2-([3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



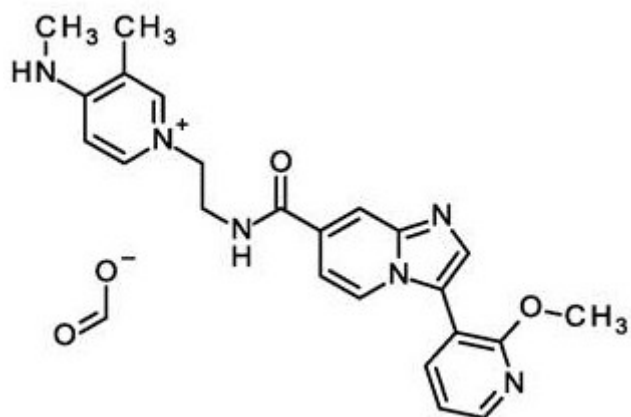
甲酸1-[2-([3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



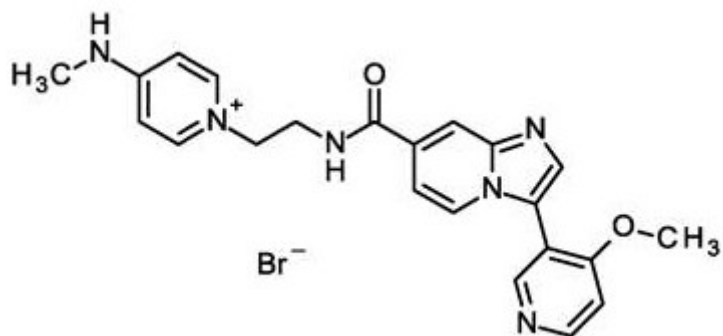
甲酸2-[[[3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基]氨基]甲基]-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓



甲酸1-[2-([3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基]乙基]-3-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓

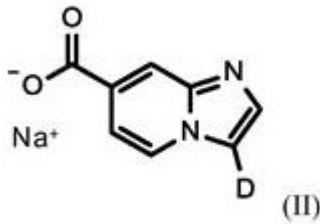


溴化1-[2-([3-(4-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基]乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



及其溶剂合物、盐和盐的溶剂合物。

5. 制备如权利要求1至4中所述的式(I)的化合物的方法,其特征在于式(II)的化合物或其相应的羧酸



其中D具有上文给出的含义,

在具有缩合剂,例如1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的惰性溶剂中在碱,例如4-二甲基氨基吡啶存在下与式(III)的化合物反应



其中A、L和n具有上文给出的含义。

6. 如权利要求1至4任一项中所述的式(I)的化合物,其用于治疗 and/或预防疾病。

7. 如权利要求1至4中所述的式(I)的化合物,其用于治疗 and/或预防急性心功能不全、右心功能不全、左心功能不全、全心功能不全、糖尿病心功能不全、射血分数正常性心功能不全(HFpEF)、舒张性心功能不全、射血分数减低的心功能不全(HFrEF收缩性心功能不全)、不稳定型心绞痛、心肌缺血、急性冠状动脉综合征、NSTEMI(非ST段抬高心肌梗死)、STEMI(ST段抬高心肌梗死)、缺血性心肌损伤、心肌梗死、冠状动脉微血管功能障碍、微血管阻塞、无复流现象、一过性和缺血性发作、缺血性和出血性中风、外周血管和心血管疾病、外周循环受损、外周动脉闭塞性疾病、原发性和继发性雷诺综合征、微循环受损、肺动脉高压、冠状动脉和外周动脉痉挛、再狭窄如在溶栓疗法、经皮腔内血管成形术(PTA)、腔内冠状动脉成形术(PTCA)后、再灌注损伤、内皮功能障碍、缺血性心肌病、肾功能不全、肾病和压力相关性高血压的方法。

8. 如权利要求1至4中所述的式(I)的化合物用于制备治疗和/或预防急性心功能不全、右心功能不全、左心功能不全、全心功能不全、糖尿病心功能不全、射血分数正常性心功能不全(HFpEF)、舒张性心功能不全、射血分数减低的心功能不全(HFrEF收缩性心功能不全)、冠心病、稳定和/或不稳定型心绞痛、心肌缺血、急性冠状动脉综合征、NSTEMI(非ST段抬高心肌梗死)、STEMI(ST段抬高心肌梗死)、缺血性心肌损伤、心肌梗死、冠状动脉微血管功能障碍、微血管阻塞、无复流现象、一过性和缺血性发作、缺血性和出血性中风、外周血管和心血管疾病、外周循环受损、外周动脉闭塞性疾病、原发性和继发性雷诺综合征、微循环受损、肺动脉高压、冠状动脉和外周动脉痉挛、再狭窄如在溶栓疗法、经皮腔内血管成形术(PTA)、腔内冠状动脉成形术(PTCA)后、再灌注损伤、内皮功能障碍、缺血性心肌病、肾功能不全、肾病和压力相关性高血压的药剂的用途。

9. 包含如权利要求1至4任一项中所述的化合物以及一种或多种惰性、无毒、可药用赋形剂的药剂。

10. 包含如权利要求1至4中所述的化合物以及选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂、促纤溶物质、影响心脏的能量代谢和影响线粒体功能/ROS产生的物质、降压药、盐皮质激素受体拮抗剂、HMG CoA还原酶抑制剂、改变脂肪物质代谢的药物、改变葡萄糖代谢的活性成分和

用于焦虑和疼痛治疗的活性成分,如苯二氮草类和阿片类的一种或多种活性成分的药剂。

11. 根据权利要求9或10的药剂,其用于治疗和/或预防急性心功能不全、右心功能不全、左心功能不全、全心功能不全、糖尿病心功能不全、射血分数正常性心功能不全(HFpEF)、舒张性心功能不全、射血分数减低的心功能不全(HFrEF收缩性心功能不全)、冠心病、稳定和不稳定型心绞痛、心肌缺血、急性冠状动脉综合征、NSTEMI(非ST段抬高心肌梗死)、STEMI(ST段抬高心肌梗死)、缺血性心肌损伤、心肌梗死、冠状动脉微血管功能障碍、微血管阻塞、无复流现象、一过性和缺血性发作、缺血性和出血性中风、外周血管和心血管疾病、外周循环受损、外周动脉闭塞性疾病、原发性和继发性雷诺综合征、微循环受损、肺动脉高压、冠状动脉和外周动脉痉挛、再狭窄如在溶栓疗法、经皮腔内血管成形术(PTA)、腔内冠状动脉成形术(PTCA)后、再灌注损伤、内皮功能障碍、缺血性心肌病、肾功能不全、肾病和压力相关性高血压。

12. 使用有效量的至少一种如权利要求1至4中所述的式(I)的化合物或如权利要求9至11任一项中所述的药剂治疗和/或预防人类和动物的急性心功能不全、右心功能不全、左心功能不全、全心功能不全、糖尿病心功能不全、射血分数正常性心功能不全(HFpEF)、舒张性心功能不全、射血分数减低的心功能不全(HFrEF收缩性心功能不全)、冠心病、稳定和不稳定型心绞痛、心肌缺血、急性冠状动脉综合征、NSTEMI(非ST段抬高心肌梗死)、STEMI(ST段抬高心肌梗死)、缺血性心肌损伤、心肌梗死、冠状动脉微血管功能障碍、微血管阻塞、无复流现象、一过性和缺血性发作、缺血性和出血性中风、外周血管和心血管疾病、外周循环受损、外周动脉闭塞性疾病、原发性和继发性雷诺综合征、微循环受损、肺动脉高压、冠状动脉和外周动脉痉挛、再狭窄如在溶栓疗法、经皮腔内血管成形术(PTA)、腔内冠状动脉成形术(PTCA)后、再灌注损伤、内皮功能障碍、缺血性心肌病、肾功能不全、肾病和压力相关性高血压的方法。

取代咪唑并吡啶酰胺及其用途

[0001] 本申请涉及新型取代咪唑并吡啶酰胺、它们的制备方法、它们独自或联合用于治疗 and/或预防疾病的用途和它们用于制备治疗和/或预防疾病,特别是治疗和/或预防心血管、神经和中枢神经疾病以及代谢疾病的药剂的用途。

[0002] α -2B肾上腺素能受体(ADRA2B)属于被天然递质肾上腺素和去甲肾上腺素活化并因此对肾上腺素和去甲肾上腺素介导的效应负责的肾上腺素能受体类。 α -2B肾上腺素能受体是与抑制性Gai信号通路相关的G-蛋白偶联受体(GPCR)。

[0003] 该受体中枢表达在脑中和外周表达在血管平滑肌细胞上并介导中枢性钠潴留和外周血管收缩(Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. 2002;283:R287-295)。该受体也在肾中高度表达(Clin Sci (Lond). 2005;109(5):431-7),其中其对肾灌注和利尿可能具有作用(International Journal of Cardiology 2004;97:367-372)。

[0004] 如同许多G-蛋白偶联受体的情况,对于ADRA2B,许多内源性激动剂也诱发GRK(G-蛋白受体激酶)-依赖性的磷酸化,其造成该受体的脱敏和内化。在受体被激动剂长时间刺激的情况下,该受体的这种脱敏和内化导致下游信号级联的活化(G-蛋白活化)降低和因此细胞对激动剂的响应性降低。在ADRA2B的遗传性DD变体中,在该受体的第三胞内环中缺失3个谷氨酸,这降低激动剂诱发的受体磷酸化和脱敏。这导致该受体和在激动剂刺激后的信号级联的活化延长(Cell Commun Signal. 2011;9(1):5)。

[0005] 许多研究已经显示ADRA2B DD变体与某些疾病的发生的显著相关性。在正常人群中,根据种族划分,20-30%的人群携带该受体的DD变体。在心脏疾病的患者中,携带DD变体的人口数增加到几乎50%。因此,DD变体与人类的心肌梗死和心脏猝死的发生显著相关(J Am Coll Cardiol. 2003;41(2):190-4;J Am Coll Cardiol. 2001;37(6):1516-22)。基于DD变体的延长活性的体外发现,DD变体被认为通过延长的受体活化导致小冠状血管的功能降低和内皮功能障碍(Clin Sci (Lond). 2002;103(5):517-24;Clin Sci (Lond). 2003;104(5):509-20)。因此,ADRA2B的DD基因型被认为是上述疾病的遗传风险因子。

[0006] 此外,ADRA2B的DD变体与缺血性中风的发生显著相关。这也看似基于小血管的功能失调(Clin Neurol Neurosurg. 2013;115(1):26-31)。这些相关性研究(遗传数据)指向ADRA2B受体 - 与基因型无关 - 对缺血性疾病,特别是缺血性心脏病的病理机制重要性。

[0007] 由创伤事件的增强记忆造成的创伤后应激障碍(PTSD)的发生也与ADRA2B的DD变体有关(Nat Neurosci. 2007;10(9):1137-9;Neurobiol Learn Mem. 2014;112:75-86)。作为神经递质,去甲肾上腺素参与情绪记忆过程的进程。ADRA2B受体的DD变体有可能导致作为对情绪事件的响应的提高的去甲肾上腺素作用,这造成增强的杏仁核激活和增加的情感回忆。在PTSD患者中,增强的杏仁核激活与症状的严重程度相关联(Li等人, Psychopharmacology 2015;Rasch等人PNAS 2009;van Stegeren, Acta Psychologica, 2008)。这些效应由中枢ADRA2B受体和受此影响的去甲肾上腺素能信号转导介导。

[0008] 也可以证实DD变体与2型糖尿病的早发的相关性(Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006;114: 424-427)。

[0009] 因此,ADRA2B受体的抑制代表对心血管、神经和中枢神经疾病以及代谢疾病的有希望的治疗选择。

[0010] 在心血管疾病领域中,非常需要新型治疗方法。甚至借助目前可得的疗法,心肌梗死后的发病率和死亡率仍然很高。尽管迅速重新开放冠状血管(再灌注、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)),但是由心肌梗死造成的死亡率仍然高:7% -11%的患者死于梗死,并且在一年内,22%的患者由于由梗死引起的心功能不全而不得不去医院(Freisinger等人, European Heart Journal (2014) 35, 979-988)。

[0011] 心肌梗死过程中的血流中断造成由相应冠状血管供血的区域中的细胞死亡。虽然公认的是,堵塞血管的重新开放和因此血流的恢复对挽救所涉心脏组织至关重要;但是,矛盾的是,由于恢复的血流也造成组织损伤,这抵消了再灌注的原有优点。最终梗死面积的50%可归结于这种所谓的再灌注损伤(Fröhlich等人, European Heart Journal 2013, 34)。尽管心外膜血管中的原始堵塞重新开放,但小冠状血管中的扰动血流(微血管功能障碍)对再灌注损伤和因此对最终梗死面积做出贡献。

[0012] 需要用于减小梗死面积和维持心脏功能的新型治疗策略以改善患者存活和防止心肌梗死后出现心功能不全。

[0013] 本发明的目的是识别和提供充当ADRA2B受体的强效拮抗剂并因此适用于治疗和/或预防心血管、神经和中枢神经疾病以及代谢疾病的新型低分子量化合物。

[0014] 另一目的在于识别用于心肌梗死患者,特别用于减轻再灌注损伤的ADRA2B拮抗剂。

[0015] 例如在WO 03/008387和WO2010/033393中描述了ADRA2B抑制剂。WO2009/47506和WO2009/47522公开了咪唑并吡啶甲酰胺作为酪氨酸激酶抑制剂。

[0016] EP 1277754公开了充当磷脂酰肌醇3-激酶(P13K)抑制剂并因此可用作抗肿瘤剂的咪唑并吡啶衍生物。

[0017] WO 2008/027812公开了充当大麻素受体配体,例如CB2配体的咪唑并吡啶和咪唑并嘧啶衍生物。

[0018] WO 2008/134553描述了尤其可用于治疗疼痛的双环化合物。

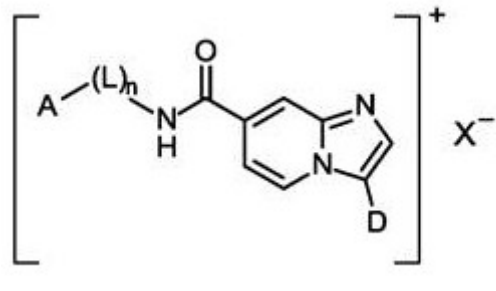
[0019] 在WO 2014/009295中描述了咪唑并吡啶衍生物作为TNF活性的调制剂。

[0020] 但是,现有技术没有描述本文中描述和定义的本发明的通式(I)的咪唑并吡啶酰胺。

[0021] 现在已经发现,本发明的化合物具有令人惊讶的和有利的性质,其实现本发明的目的。

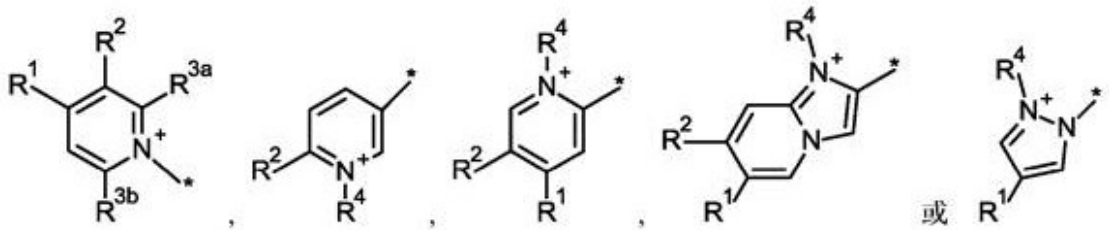
[0022] 特别已经发现,本发明的化合物是ADRA2B拮抗剂。特别地,由于它们的良好溶解度,根据本发明的化合物适用于肠胃外给药形式(Europäisches Arzneibuch, 第6版, Grundwerk (Ph.Eur. 6.0), 第1024页),因此可提供新型治疗选择。因此,所提到的化合物特别适用于急性疗法,例如在经皮冠状动脉介入治疗过程中的急性给药,以及用于可能造成低灌注和器官损伤(心、肾、大脑)的其它急性状况。

[0023] 本发明的主题是式(I)的化合物和式(I)的化合物的溶剂合物、盐和盐的溶剂合物



其中

A代表下式的带正电荷的氮杂杂芳基



其中

*代表连接点，

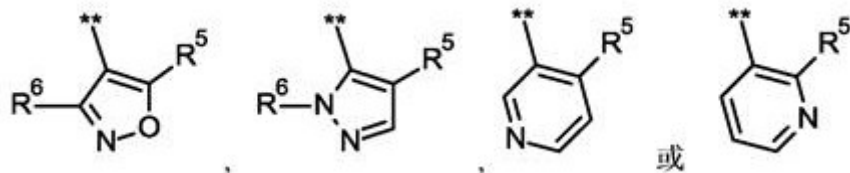
R^1 、 R^2 和 R^{3a} 、 R^{3b} 互相独立地代表选自氢、氨基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基、苯氧基和哌啶-1-基的基团，

其中苯氧基和哌啶-1-基可被(C₁-C₄)-烷基和/或氟取代且

其中(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基和二-(C₁-C₄)-烷基氨基中的烷基可各自被氟最多五取代，

R^4 代表可被氟最多五取代的(C₁-C₄)-烷基或代表式CH₂CN、CH₂CONH₂的基团，

D代表下式的杂芳基



其中

**代表连接点，

R^5 和 R^6 互相独立地代表氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基，

其中(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷氧基可各自被氟最多五取代，

L代表CH₂，

n代表数值0、1、2或3且

X代表生理可接受的阴离子。

[0024] 本发明还包含本发明的化合物的适宜形式，如代谢物、水合物、溶剂合物、前药、盐，特别是可药用盐和/或共沉淀物。

[0025] 根据本发明的式(I)的化合物已经以盐形式存在；但是它们可形成进一步的加成盐。如果式(I)包括的并在下文中提到的化合物尚未是盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，本发

明的化合物是式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物、式(I)包括的并具有下文中提到的式的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物和式(I)包括的并在下文中作为实施例列举的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0026] 本发明中优选的盐是本发明的化合物的生理可接受盐。还包括本身不适合药物用途但可例如用于本发明的化合物的分离或提纯的盐。

[0027] 术语“可药用盐”是指根据本发明的化合物的无机或有机酸加成盐。参见例如S. M. Berge等人, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

[0028] 本发明的化合物的合适的可药用盐可以是例如本发明的化合物的酸加成盐, 如与无机酸或“矿物酸(mineral acid)”, 例如盐酸、氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、焦硫酸、磷酸或硝酸, 或与有机酸, 例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、3-苯基丙酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸或硫氰酸的酸加成盐。

[0029] 本领域技术人员会进一步认识到, 可以经由许多已知方法的任一种通过该化合物与相应的无机酸或有机酸的反应制备所要求保护的化合物的酸加成盐。本发明包括作为单一盐或作为所述盐在任意比率下的混合物的本发明的化合物的所有可能的盐。

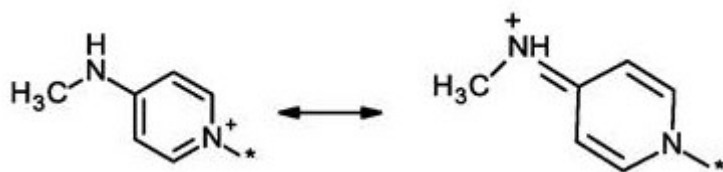
[0030] 生理可接受的阴离子在本发明中是无机酸、羧酸和磺酸的阴离子, 例如盐酸、氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。优选的是下列酸的阴离子: 盐酸、氢溴酸、甲酸。特别优选的是盐酸、氢溴酸和甲酸的阴离子。

[0031] 溶剂合物在本发明中被描述为以固态或液态通过与溶剂分子配位而形成络合物的本发明的化合物的那些形式。水合物是溶剂合物的一种特定形式, 其中与水发生配位。本发明中优选的溶剂合物是水合物。

[0032] 根据它们的结构, 根据本发明的化合物可以不同的立体异构形式, 即以构型异构体或任选地以构象异构体(对映体 and/或非对映体, 包括阻转异构体的情况中的那些)的形式存在。本发明因此包括对映体和非对映体和它们各自的混合物。可以以已知方式从对映体和/或非对映体的此类混合物中分离出立体异构一致的成分; 为此优选使用色谱法, 特别是在非手性或手性分离相上的HPLC色谱法。在羧酸作为中间体或最终产物的情况下, 也可以使用手性胺碱经由非对映体盐实现分离。

[0033] 如果本发明的化合物可以互变异构形式存在, 则本发明包含所有互变异构形式。

[0034] 在根据本发明的式(I)的化合物中, 带正电荷的氮杂芳基除所示式A外, 还可以各自的内消旋极限结构(其应被图式A包括, 特别是下列极限结构)存在:



通式 (I) 的化合物可为同位素变体的形式。本发明因此包含通式 (I) 的化合物的一种或多种同位素变体,尤其是含氘的通式 (I) 的化合物。

[0035] 化合物或试剂的术语“同位素变体”被定义为具有构成这种化合物的一种或多种同位素的非天然比例的化合物。

[0036] 术语“通式 (I) 的化合物的同位素变体”被定义为具有构成这种化合物的一种或多种同位素的非天然比例的通式 (I) 的化合物。

[0037] 短语“非天然比例”被理解是指高于其天然频率的这种同位素的比例。在这方面使用的同位素的天然频率可见于“Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70 (1), 217-235, 1998。

[0038] 此类同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的稳定和放射性的同位素,如²H(氘)、³H(氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I和¹³¹I。

[0039] 关于本文中规定的障碍的治疗和/或预防,通式 (I) 的化合物的(一种或多种)同位素变体优选含有氘(“含氘的通式 (I) 的化合物”)。其中已并入一种或多种放射性同位素如³H或¹⁴C的通式 (I) 的化合物的同位素变体例如在药剂和/或底物组织分布研究中有益。由于它们容易并入和检测,这些同位素特别优选。可以将发射正电子的同位素如¹⁸F或¹¹C并入通式 (I) 的化合物。通式 (I) 的化合物的这些同位素变体适用于体内成像用途。通式 (I) 的含氘和含¹³C的化合物可用在质谱分析中的临床前或临床研究内。

[0040] 通式 (I) 的化合物的同位素变体通常通过如本文中描述的图式和/或实施例中描述的本领域技术人员已知的方法通过用试剂的同位素变体,优选含氘试剂替代该试剂来制备。根据所需氘化位点,在一些情况下,来自D₂O的氘可直接并入该化合物或并入可用于合成此类化合物的试剂中。用于将氘并入分子的另一有用的试剂是氘气。用于并入氘的快速途径是烯键和炔键的催化氘化。为了将含官能团的烃中的氢直接换成氘,也可以在氘气存在下使用金属催化剂(即Pd、Pt和Rh)。各种氘化试剂和合成装置可购自例如C/D/N Isotopes, Quebec, 加拿大;Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA;和CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA之类的公司。

[0041] 术语“含氘的通式 (I) 的化合物”被定义为是其中一个或多个氢原子已被一个或多个氘原子替代并且其中在通式 (I) 的化合物中的每个氘化位置的氘频率高于氘的天然频率(其为大约0.015%)的通式 (I) 的化合物。特别地,在含氘的通式 (I) 的化合物中,在通式 (I) 的化合物中的每个氘化位置的氘频率在这一位置或这些位置高于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%,优选高于90%、95%、96%或97%,再更优选高于98%或99%。显而易见,每个氘化位置的氘频率与其它氘化位置的氘频率无关。

[0042] 通过一个或多个氘原子的选择性并入通式 (I) 的化合物中,可以改变物理化学性质(例如酸性 [C. L. Perrin等人, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490]、碱性 [C. L. Perrin等人, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、亲脂性 [B. Testa等人, Int. J. Pharm., 1984, 19 (3), 271])和/或分子的代谢状况并导致母体化合物与代谢物的比率或形成的代谢物的量的改变。这样的改变可能带来特定治疗益处,因此在特定情况下是优选的。已经报道了降低的代谢率和代谢转换,其中代谢物的比率改变(A. E. Mutlib等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。相对于母体化合物和代谢物而言暴

露的所述这些改变对含氮的通式(I)的化合物的药效学、耐受性和效力具有重要影响。在一些情况下,由于氮取代而减少或消除不想要的或有毒的代谢物的形成并增强所需代谢物的形成(例如Nevirapine: A. M. Sharma等人, Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在另一些情况下,氮化的主要作用是降低全身清除速率。因此,该化合物的生物半衰期提高。潜在的临床益处包括保持相似的全身暴露且具有降低的峰浓度和提高的谷浓度的能力。取决于各自化合物的药代动力学/药效学关系,这可带来较低副作用和增强的效力。这种氮作用的实例是ML-337(C. J. Wenthur等人, J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)和Odanacatib(K. Kassahun等人, W02012/112363)。已经报道了另一些情况,其中降低的代谢率导致药物暴露提高而不改变全身清除速率(例如Rofecoxib: F. Schneider等人, Arzneim. Forsch./Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais等人, J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。表现出这种作用的氮化药物可能具有降低的剂量要求(例如较低剂数或较低剂量以实现所需作用)和/或可能产生较低的代谢物负荷。

[0043] 通式(I)的化合物可具有多个潜在的攻击位点以供代谢。为了优化对物理化学性质和代谢状况的上述作用,可以选择具有一个或多个氮-氢交换的特定型式的含氮的通式(I)的化合物。特别地,所述(一种或多种)含氮的通式(I)的化合物的一个氮原子/多个氮原子附着于碳原子和/或位于作为代谢酶,例如细胞色素P₄₅₀的攻击位点的通式(I)的化合物的那些位置。

[0044] 本发明另外还包括根据本发明的化合物的前药。术语“前药”在本文中是指本身可能在生物学上有活性或无活性但在它们的体内停留期间(例如通过代谢或水解途径)反应产生本发明的化合物的化合物。

[0045] 在本发明中,除非另行规定,取代基具有如下含义:

在本发明中,烷基或(C₁-C₄)-烷基是具有1至4个碳原子的直链或支化烷基。优选实例包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1-甲基丙基、叔丁基。优选的是甲基、乙基和异丙基。特别优选的是甲基。

[0046] 在本发明中,烷氧基或(C₁-C₄)-烷氧基是具有1至4个碳原子的直链或支化烷氧基。优选实例包括:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和叔丁氧基。优选的是甲氧基和乙氧基。特别优选的是甲氧基。

[0047] 在本发明中,单-(C₁-C₄)-烷基氨基是含有具有1至4个碳原子的直链或支化烷基取代基的氨基。优选实例包括下列:甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基和叔丁基氨基。特别优选的是甲基氨基。

[0048] 在本发明中,二-(C₁-C₄)-烷基氨基是具有两个相同或不同的直链或支化烷基取代基的氨基,各烷基取代基具有1至4个碳原子。优选实例包括下列:N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-正丙基氨基、N-异丙基-N-甲基氨基、N-异丙基-N-正丙基氨基、N,N-二异丙基氨基、N-正丁基-N-甲基氨基和N-叔丁基-N-甲基氨基。特别优选的是二甲基氨基。

[0049] 当本发明的化合物中的基团被取代时,除非另行规定,该基团可被单-或多取代。在本发明中,所有多次出现的基团的含义是彼此独立的。优选被一个或两个相同或不同的取代基取代。非常特别优选被一个取代基取代。

[0050] 在本发明中,术语“治疗”或“治疗”包括抑制、延迟、阻止、缓解、减弱、限制、降低、遏止、击退或治愈疾病、状况、障碍、损伤或健康问题、或此类状态和/或此类状态的症状的发展、过程或进行。术语“疗法”在此被理解为与术语“治疗”同义。

[0051] 术语“防止”、“预防”或“预防措施”在本发明中同义使用并且是指避免或降低感染、发生、受困于或患上疾病、状况、障碍、损伤或健康问题或此类状态和/或此类状态的症状的发展或进行的危险。

[0052] 疾病、状况、障碍、损伤或健康问题的治疗或预防可以部分或完全地实现。

[0053] 在本发明中,优选的是通式(I)的化合物及其溶剂合物、盐和盐的溶剂合物,其中
 R^1 、 R^2 和 R^{3a} 、 R^{3b} 互相独立地代表选自氢、乙基氨基、二甲基氨基、甲基氨基、氨基、甲基、乙基、三氟甲基、叔丁基、异丙基、苯氧基或哌啶-1-基的基团,

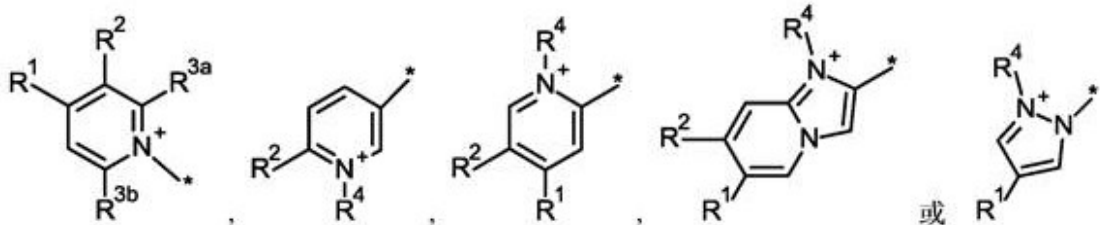
R^4 代表甲基,

R^5 和 R^6 互相独立地代表氢、甲基、乙基、异丙基或甲氧基,

n 代表数值1或2,

X 代表溴离子、氯离子或甲酸根且

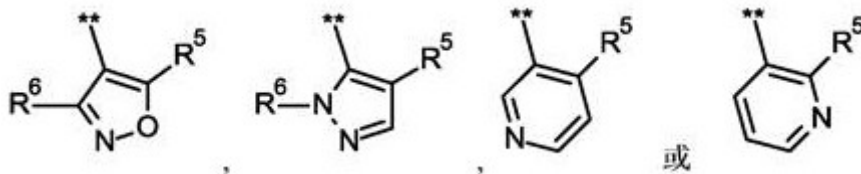
A 代表下式的带正电荷的氮杂杂芳基



其中

*代表连接点,

D 代表下式的杂芳基



其中

**代表连接点且

L 代表 CH_2 。

[0054] 在本发明中特别优选的是通式(I)的化合物及其溶剂合物、盐和盐的溶剂合物,其中

R^1 代表氢或甲基氨基,

R^2 代表氢或甲基,

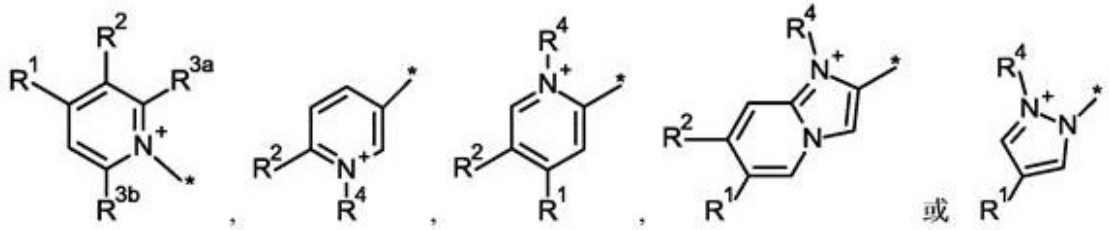
R^{3a} 、 R^{3b} 代表氢,

R^4 代表甲基,

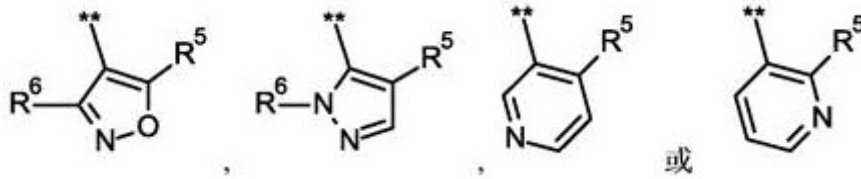
R^5 和 R^6 互相独立地代表甲基、甲氧基或氢,

n 代表数值1或2,

X代表溴离子、氯离子或甲酸根且
A代表下式的带正电荷的氮杂杂芳基



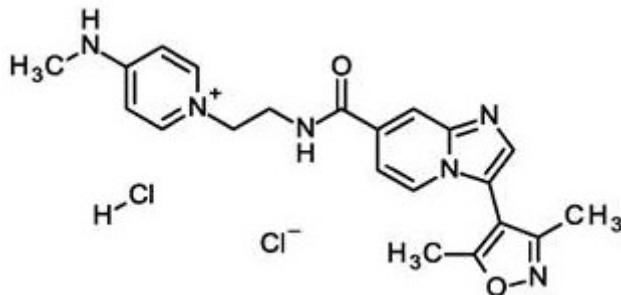
其中
*代表连接点,
D代表下式的杂芳基



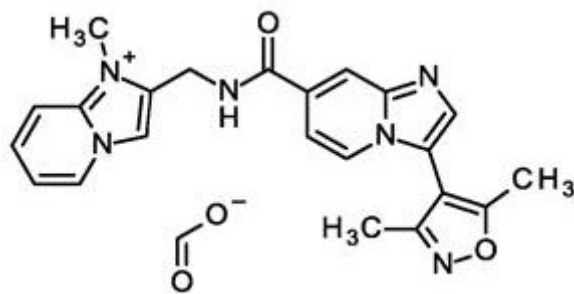
其中
**代表连接点且
L代表CH₂。

[0055] 在本发明中,优选的还有选自下列组的式(I)的化合物

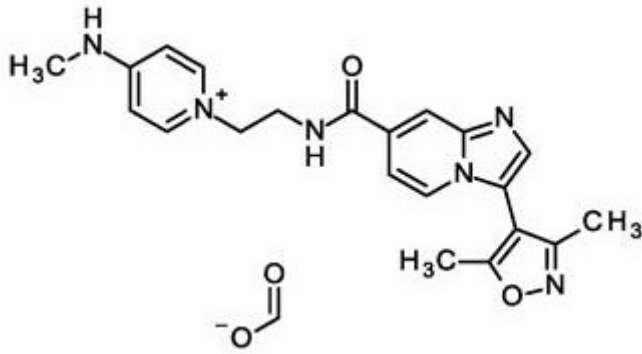
氯化1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐



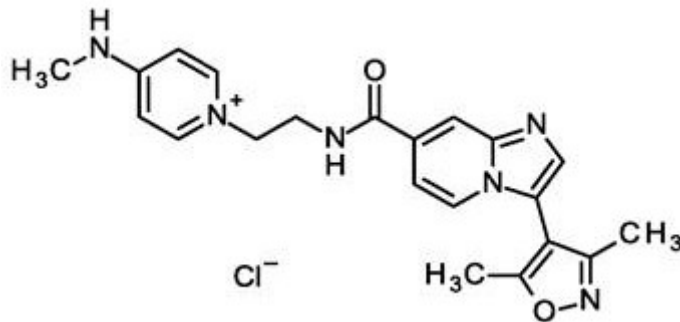
甲酸2-[(3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)甲基]-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓



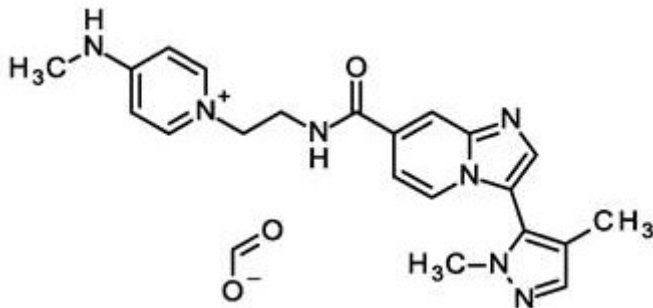
甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



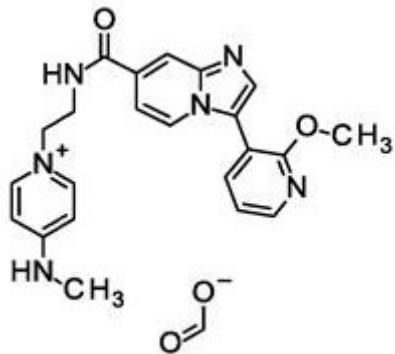
氯化1-[2-((3-(3,5-二甲基-1,2-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



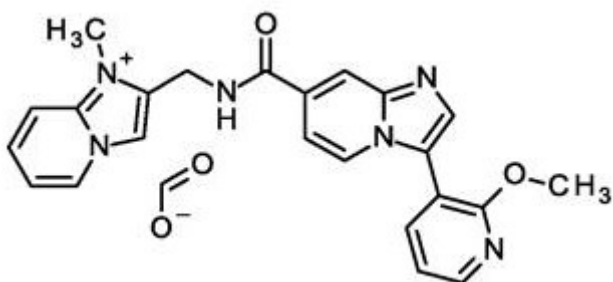
甲酸1-[2-((3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



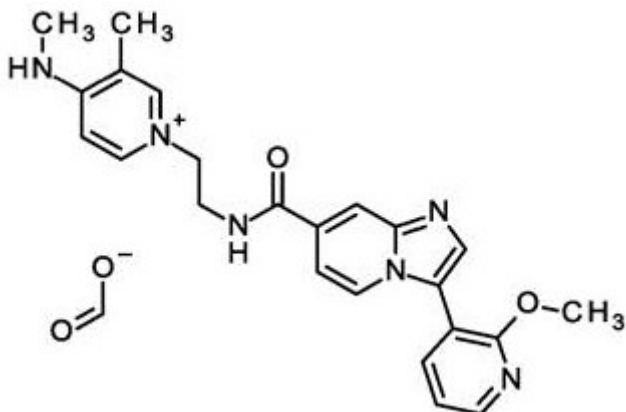
甲酸1-[2-((3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



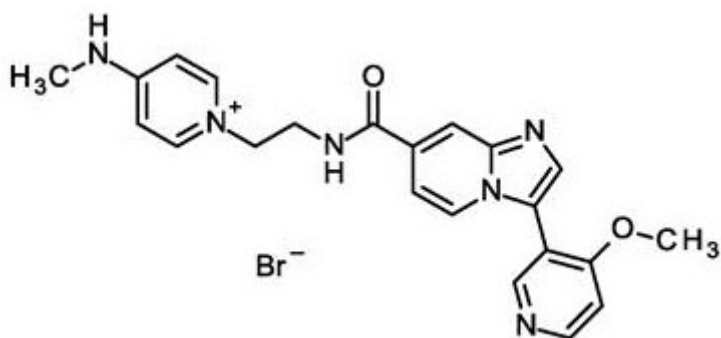
甲酸2-(((3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓



甲酸1-[2-((3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基)氨基)乙基]-3-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓

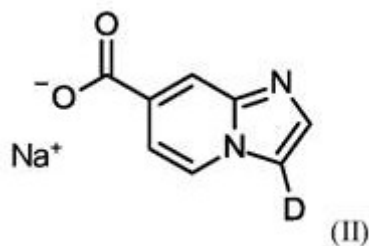


溴化1-[2-((3-(4-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



及其溶剂合物、盐和盐的溶剂合物。

[0056] 本发明的另一主题是制备根据本发明的式(I)的化合物的方法,其特征在于式(II)的化合物或其相应的羧酸



其中D具有上文给出的含义,

在具有缩合剂,例如1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的惰性溶剂中在

碱,例如4-二甲基氨基吡啶存在下与式(III)的化合物反应



其中A、L和n具有上文给出的含义。

[0057] 用于方法步骤(II) + (III) \rightarrow (I)的惰性溶剂是例如卤代烃,如二氯甲烷、三氯乙烯、氯仿或氯苯,醚,如二乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或乙二醇二甲醚,烃,如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或石油馏分,或其它溶剂,如乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、*N,N'*-二甲基亚丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)或吡啶。同样可以使用所提到的溶剂的混合物。优选使用二氯甲烷、四氢呋喃或吡啶。特别优选使用二氯甲烷。

[0058] 适合用作用于方法步骤(II) + (III) \rightarrow (I)中的酰胺形成的缩合剂的是例如碳二亚胺,如*N,N'*-二乙基-、*N,N'*-二丙基-、*N,N'*-二异丙基-、*N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC)或*N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)、光气衍生物,如*N,N'*-羰基二咪唑(CDI),1,2-噁唑鎓化合物,如3-硫酸2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓或高氯酸2-叔丁基-5-甲基异噁唑鎓,酰氨基化合物,如2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉,或氯甲酸异丁酯、丙膦酸酐(T3P)、1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺、氰基膦酸二乙酯、双-(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酰基氯、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷(PyBOP)、四氟硼酸*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓(TBTU)、六氟磷酸*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓(HBTU)、四氟硼酸2-(2-氧代-1-(2*H*)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(TPTU)、六氟磷酸*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓(HATU)或四氟硼酸*O*-(1*H*-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(TCTU),其任选与其它辅助剂,如1-羟基苯并三唑(HOBT)或*N*-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)组合。优选使用EDC、HATU、DCC和T3P。特别优选使用EDC。

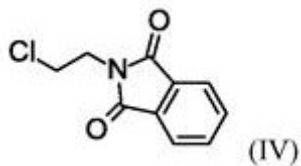
[0059] 适合用作用于方法步骤(II) + (III) \rightarrow (I)中的酰胺形成的碱的是例如碱金属碳酸盐,例如碳酸钠或碳酸钾或碳酸氢钠或碳酸氢钾,或有机碱,如三烷基胺,例如三乙胺(TEA),*N*-甲基吗啉、*N*-甲基哌啶或*N,N*-二异丙基乙基胺(DIPEA)或4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)。优选使用DMAP、TEA和DIPEA。特别优选使用DMAP。

[0060] 缩合(II) + (III) \rightarrow (I)通常在-20°C至+100°C,优选0°C至+60°C的温度范围内进行。该转化可在标准、升高或降低的压力(例如0.5至5巴)下进行。通常使用室温和标准压力来操作。

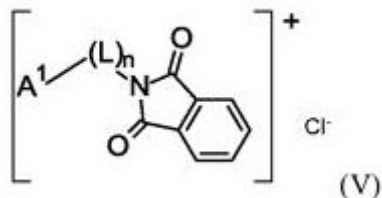
[0061] 或者,式(II)的羧酸盐也可首先转化成相应的羰基氯,后者可随后直接或在单独的反应中用式(III)的化合物转化成本发明的化合物。通过本领域技术人员已知的方法由羧酸形成羰基氯,例如通过在合适的碱存在下,例如在吡啶存在下以及任选在添加二甲基甲酰胺的情况下、任选在合适的惰性溶剂中、用亚硫酸氯、硫酸氯或草酰氯处理(II)或相应的游离羧酸。

[0062] 在缩合(II) + (III) \rightarrow (I)中,后处理的性质此外决定在根据本发明的化合物中获得哪种抗衡阴离子 X^- 。如果例如通过制备型HPLC提纯粗产物且其中使用包含甲酸的水作为洗脱剂,则获得甲酸盐。如果另一方面例如通过在氨基官能化硅胶(Biotage公司,SNAP NH-Cartridge)上的柱色谱法提纯粗产物,则取决于合成路线而获得氯化物或溴化物。如果

使用邻苯二甲酰亚胺保护的氯乙胺 (IV) 根据反应方程 $A^{1'} + (IV) \rightarrow (V)$ 进行 $A^{1'}$ 的烷基化



以产生结构单元 (V)



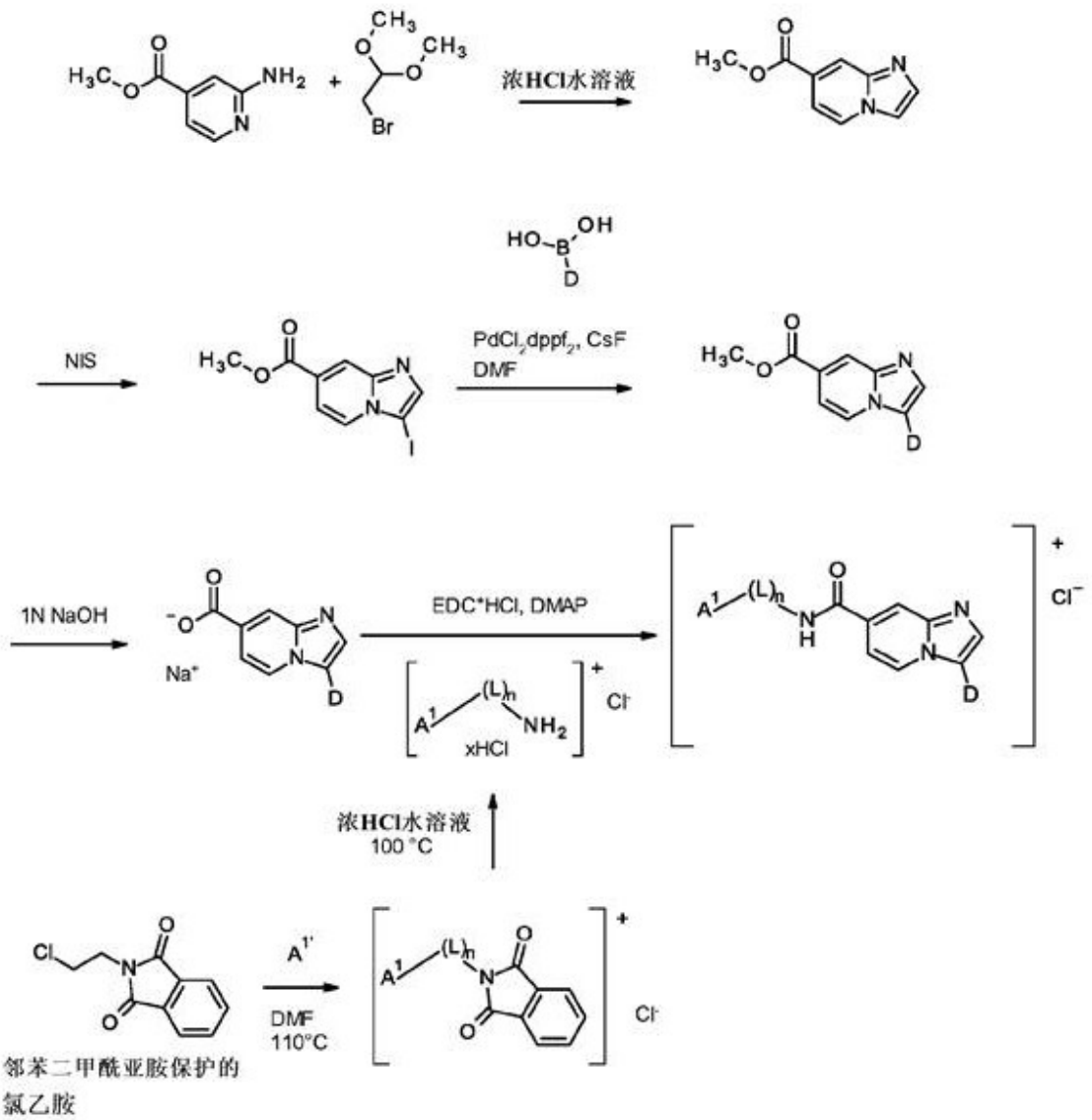
和随后使用盐酸进行脱保护 (也参见图式1), 则获得氯化物。

[0063] 如果使用相应的溴化物进行烷基化并用溴化氢除去保护基, 则获得溴化物。其它生理可接受的抗衡阴离子可由甲酸盐、氯化物或溴化物使用离子交换剂获得。

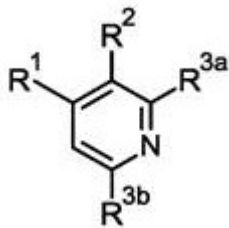
[0064] 所用化合物可购得、从文献中已知或可类似于文献方法制备。

[0065] 通过下列图式 (图式1) 以示例性方式图解通用方法:

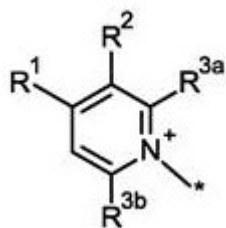
图式1:



其中A^{1'}代表



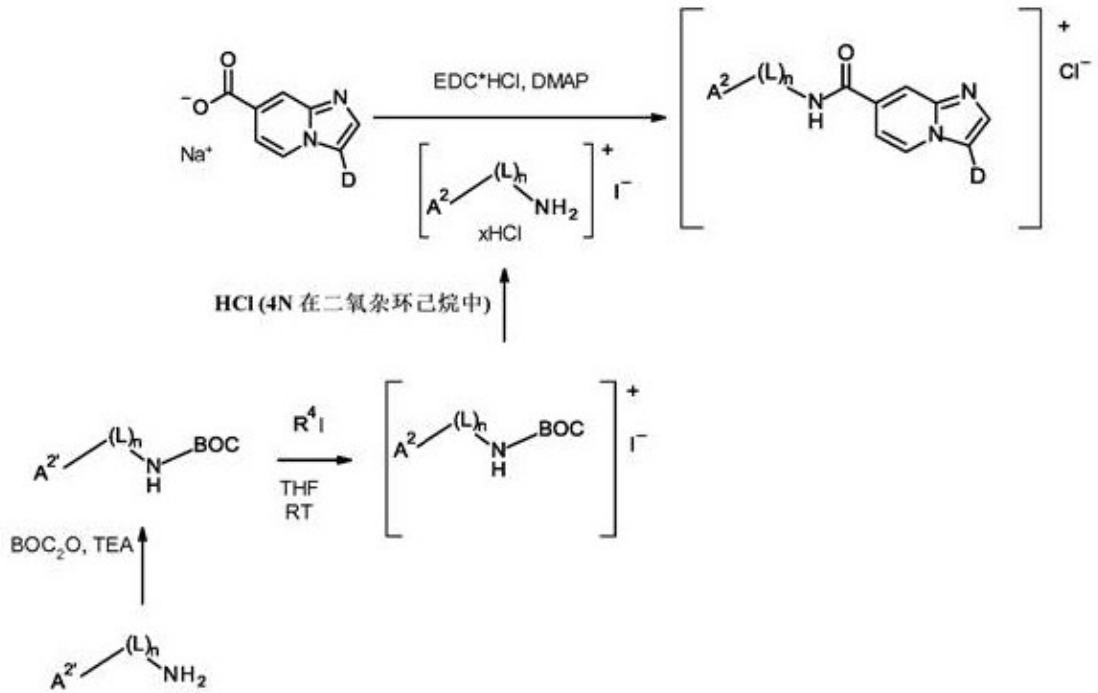
且A¹代表



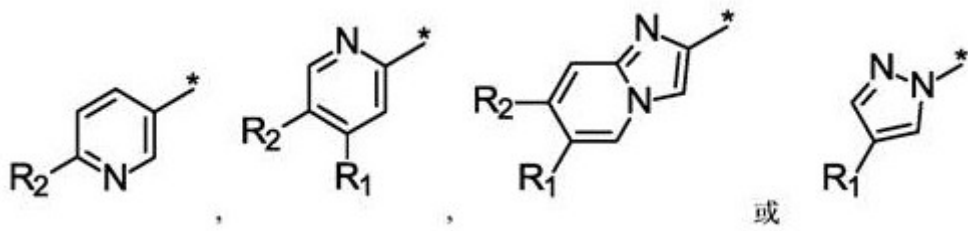
且*、L、n、D、R¹、R²、R^{3a}和R^{3b}具有上示含义。

[0066] 例如通过下列图式(图式2)图解另一通用方法:

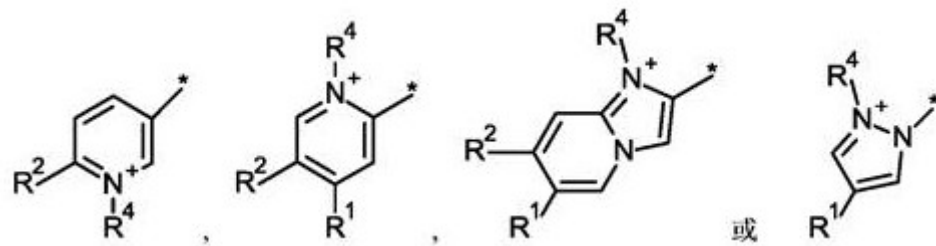
图式2:



其中A^{2'}代表



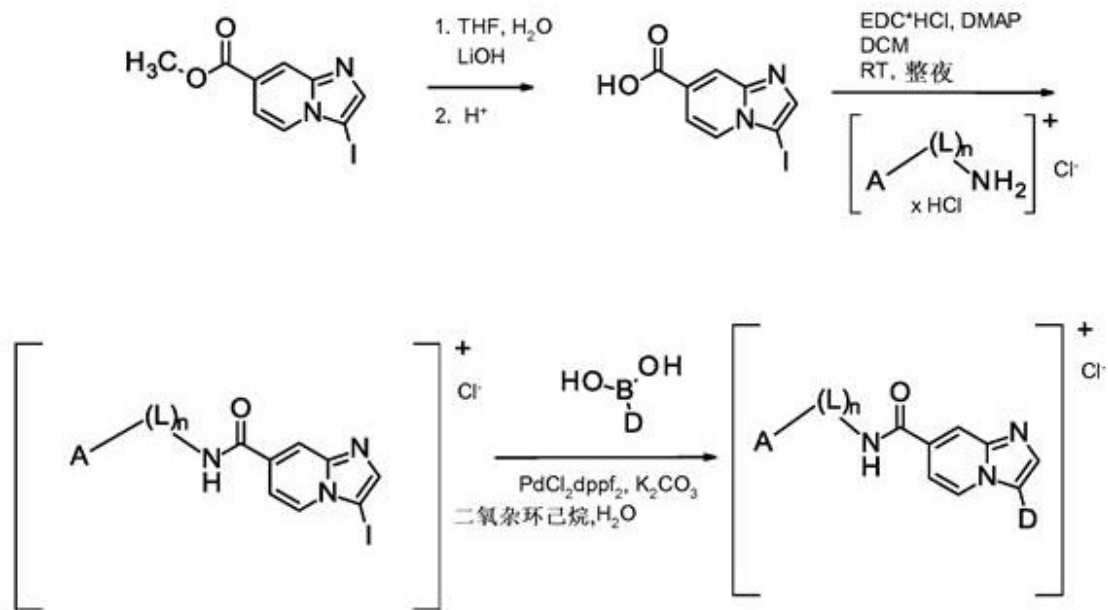
A²代表



且*、L、n、D、R¹、R²和R⁴具有上示含义。

[0067] 另一方法变体显示在图式3中:

图式3:



其中A、L、n和D具有上示含义。如上所述获得化合物 $[A(L)_nNH_2xHCl]^+Cl^-$ 。

[0068] 详细程序也可见于实验部分，关于起始化合物和中间体的制备的章节。

[0069] 本发明的化合物具有有价值的药理性质并可用于治疗和/或预防人类和动物的疾病。

[0070] 根据本发明的化合物是ADRA2B受体的强效、化学稳定的拮抗剂，因此适用于治疗和/或预防疾病和病理过程，特别是心血管、肾、神经和中枢神经疾病。

[0071] 在本发明中，心血管系统的疾病或心血管疾病被理解是指例如下列疾病：急性和慢性心功能不全、动脉高血压、冠心病、稳定和不稳定型心绞痛、心肌缺血、心肌梗死、冠状动脉微血管功能障碍、微血管阻塞、无复流现象、休克、动脉粥样硬化、心脏肥厚、心肌纤维化、房性和室性心律失常、一过性和缺血性发作、中风、缺血性和出血性中风、先兆子痫、炎性心血管疾病、外周血管和心血管疾病、外周灌注障碍、外周动脉闭塞性疾病、原发性和继发性雷诺综合征、微循环受损、肺动脉高压、冠状动脉和外周动脉痉挛、血栓形成、血栓栓塞疾病、水肿发展，例如肺水肿、脑水肿、肾水肿或心功能不全相关的水肿，和再狭窄，如在溶栓疗法、经皮腔内血管成形术(PTA)、腔内冠状动脉成形术(PTCA)、心脏移植和搭桥手术后，和微血管和大血管损伤(脉管炎)、再灌注损伤、动脉和静脉血栓形成、微量白蛋白尿、心功能不全、内皮功能障碍、外周血管和心血管疾病。

[0072] 在本发明中，术语心功能不全也包括更具体或相关的疾病类型，如急性失代偿性心功能不全、右心功能不全、左心功能不全、全心功能不全、缺血性心肌病、扩张性心肌病、先天性心脏缺损、心脏瓣膜缺损、与心脏瓣膜缺损相关的心功能不全、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、联合心脏瓣膜缺损、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病心功能不全、酒精性心肌病、心脏贮积症(kardiale Speichererkrankung)、射血分数正常性心功能不全(HFpEF)、舒张性心功能不全和射血分数减低的心功能不全(HFrEF收缩性心功能不全)。

[0073] 在本发明中，术语房性和室性心律失常也包括更具体或相关的疾病类型，如：心房

颤动、阵发性心房颤动、间歇性心房颤动、永久性心房颤动、心房扑动、窦性心律不齐、窦性心动过速、被动性异位症、主动性异位症、脱逸搏动(Ersatzsystolen)、期外收缩、冲动传导障碍(Reizleitungsstörung)、病窦综合征、过敏性颈动脉窦、心动过速、房室结折返性心动过速、房室折返性心动过速、WPW综合征(Wolff-Parkinson-White)、Mahaim心动过速、隐匿性旁道、永久性交界性折返性心动过速、局灶性房性心动过速、交界性异位心动过速、心房折返性心动过速、室性心动过速、心室扑动、心室颤动、心源性猝死。

[0074] 在本发明中,术语冠心病也包括更具体或相关的疾病类型,如:缺血性心脏病、稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、NSTEMI(非ST段抬高心肌梗死)、STEMI(ST段抬高心肌梗死)、缺血性心肌损伤、心律失常和心肌梗死。

[0075] 在本发明中,中枢神经和神经系统的疾病或中枢神经和神经疾病被理解是指例如下列疾病:一过性和缺血性发作、中风、缺血性和出血性中风、抑郁、焦虑症、创伤后应激障碍、多发性神经病、糖尿病多发性神经病、压力相关性高血压。

[0076] 根据本发明的化合物还适用于预防和/或治疗多囊性肾病(PCKD)和ADH分泌不当综合征(SIADH)。

[0077] 此外,根据本发明的化合物适用于治疗和/或预防肾病,特别是急性和慢性肾功能不全和急性和慢性肾衰竭。

[0078] 对本发明而言,术语急性肾功能不全包含需要和不需要透析的肾病、肾衰竭和/或肾功能不全的急性表现,以及基础的或相关的肾病,如肾灌注不足、透析中低血压、容量不足(Volumenmangel)(例如脱水、失血)、休克、急性肾小球肾炎、溶血性尿毒综合征(HUS)、血管灾变(Katastrophe)(动脉或静脉血栓形成或栓塞)、胆固醇栓塞、在浆细胞瘤情形中的急性本周氏肾、急性膀胱上(supravesikal)或膀胱下(subvesikal)流出梗阻、免疫性肾病,如肾移植排斥、免疫复合物诱发的肾病、肾小管扩张、高磷血症和/或可能以需要透析为特征的急性肾病,以及在肾的部分切除术的情况下、强迫利尿造成的脱水、具有恶性高血压的不受控血压提高、尿路梗阻和感染和淀粉样变性,和涉及肾小球因子的全身疾病,如风湿性-免疫性全身疾病,例如红斑狼疮、肾动脉血栓形成、肾静脉血栓形成、镇痛剂肾病和肾小管酸中毒,和X-射线造影剂诱发和药物诱发的急性间质性肾病。

[0079] 在本发明中,术语慢性肾功能不全包含需要和不需要透析的肾病、肾衰竭和/或肾功能不全的慢性表现,以及基础的或相关的肾病,如肾灌注不足、透析中低血压、梗阻性尿路病、肾小球病、肾小球性和肾小管性蛋白尿、肾性水肿、血尿、原发性、继发性和慢性肾小球肾炎、膜性和膜增生性肾小球肾炎、Alport综合征、肾小球硬化症、肾小管间质性疾病、肾病性疾病,如原发性和先天性肾病、肾炎、免疫性肾病,如肾移植排斥、免疫复合物诱发的肾病、糖尿病和非糖尿病性肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压肾硬化和肾病综合征,它们在诊断上的特征例如可能在于异常降低的肌酐和/或水排泄、异常升高的尿素、氮、钾和/或肌酐的血浓度、肾酶,例如谷氨酰合成酶的活性改变、改变的尿渗透压或尿量、升高的微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、肾小球和小动脉病变、肾小管扩张、高磷血症和/或需要透析,以及在肾细胞癌的情况下、在肾的部分切除术后、强迫利尿造成的脱水、具有恶性高血压的不受控血压提高、尿路梗阻和感染和淀粉样变性和涉及肾小球因子的全身疾病,如风湿性-免疫性全身疾病,例如红斑狼疮和肾动脉狭窄、肾动脉血栓形成、肾静脉血栓形成、镇痛剂肾病和肾小管酸中毒。此外,X-射线造影剂诱发和药物诱发的慢性间质性肾病、代谢综合征

和血脂异常。本发明还包含根据本发明的化合物用于治疗 and/或预防肾功能不全后遗症,例如肺水肿、心功能不全、尿毒症、贫血、电解质紊乱(例如高钾血症、低钠血症)和骨和碳水化合物代谢紊乱的用途。

[0080] 此外,根据本发明的化合物也适用于治疗和/或预防肺动脉高压(PAH)和其它形式的肺高压(PH)、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺纤维化、肺气肿(例如香烟烟雾诱发的肺气肿)、囊性纤维化(CF)、急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌炎症(心肌炎)和其它自身免疫性心脏病(心包炎、心内膜炎、心瓣炎、主动脉炎、心肌病)、心源性休克、动脉瘤、败血症(SIRS)、多器官功能衰竭(MODS/MOF)、炎性肾病、慢性肠炎(IBD、克罗恩病、UC)、胰腺炎、腹膜炎、类风湿病、炎性皮肤病和炎性眼病。

[0081] 根据本发明的化合物也可用于治疗 and/或预防具有间歇或持续特征的严重程度不同的气喘性疾病(难治性哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、内因性哮喘、外因性哮喘、药物或粉尘诱发的哮喘)、各种形式的支气管炎(慢性支气管炎、传染性支气管炎、嗜酸粒细胞性支气管炎)、闭塞性细支气管炎、支气管扩张、肺炎、特发性间质性肺炎、农民肺和相关疾病、咳嗽和寒病(慢性炎性咳嗽、医源性咳嗽)、鼻粘膜炎症(包括药物相关性鼻炎、血管舒缩性鼻炎和季节性变应性鼻炎,例如枯草热)和息肉。

[0082] 根据本发明的化合物也适用于治疗和/或预防内脏器官,例如肺、心、肾、骨髓,特别是肝的纤维化疾病,以及皮肤纤维化和眼部纤维化疾病。在本发明中,术语纤维化疾病特别包括下列术语:肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、心肌病、肾病、肾小球肾炎、肾间质纤维化、由糖尿病造成的纤维化损伤、骨髓纤维化和类似的纤维化疾病、硬皮病、硬斑病、瘢痕疙瘩、增生性瘢痕形成(也在外科手术后)、痣、糖尿病视网膜病变和增殖性玻璃体视网膜病变。

[0083] 此外,根据本发明的化合物也可用于治疗 and/或预防血脂异常(高胆固醇血症、高甘油三酯血症、餐后血浆甘油三酯浓度升高、低 α 脂蛋白血症、混合型高脂血症)、代谢障碍(1型和2型糖尿病、代谢综合征、超重、肥胖)、肾病和神经病、癌症(皮肤癌、脑肿瘤、乳腺癌、骨髓肿瘤、白血病、脂肪肉瘤、胃肠道癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、尿道癌、前列腺癌和生殖道癌以及淋巴增殖系统的恶性肿瘤,例如霍奇金和非霍奇金淋巴瘤)、胃肠道和腹部疾病(舌炎、牙龈炎、牙周炎、食管炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多症、克罗恩氏病、结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒、腹泻、乳糜泻、肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬变、胰腺炎和胆囊炎)、皮肤病(过敏性皮肤病、牛皮癣、痤疮、湿疹、神经性皮炎、各种形式的皮炎以及角膜炎、大疱病、血管炎、蜂窝组织炎、脂膜炎、红斑狼疮、红斑、淋巴瘤、皮肤癌、Sweet综合征、Weber-Christian综合征、瘢痕形成、疣、冻疮)、骨骼和关节以及骨骼肌的疾病(各种形式的关节炎、各种形式的关节病)、硬皮病和其它具有炎性或免疫组成的疾病,例如副肿瘤综合征、在器官移植后的排斥反应事件中和用于伤口愈合和血管生成,尤其是在慢性创伤的情况下。

[0084] 根据本发明的式(I)的化合物另外适用于治疗和/或预防眼科疾病,例如青光眼、正常眼压性青光眼、高眼内压及其组合、老年性黄斑变性(AMD)、干性或非渗出性AMD、湿性或渗出性或新生血管性AMD、脉络膜新生血管(CNV)、视网膜脱落、糖尿病视网膜病变、视网膜色素上皮细胞(RPE)的萎缩性病变、视网膜色素上皮细胞(RPE)的肥厚性病变、糖尿病黄斑水肿、糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞、脉络膜视网膜静脉阻塞、黄斑水肿、归因于视

网膜静脉阻塞的黄斑水肿、眼前血管新生,例如角膜血管新生,例如在角膜炎、角膜移植或角膜成形术后、归因于缺氧(长时间佩戴隐形眼镜)的角膜血管新生、翼状胬肉结膜(Pterygium conjunctivae)、视网膜下水肿和视网膜内水肿。

[0085] 此外,根据本发明的式(I)的化合物适用于治疗和/或预防由外伤性前房积血、眶周水肿、术后粘弹性固位(Viskoelastischer Retention)、眼内炎症、皮质类固醇的使用、瞳孔阻滞或特发性原因造成的升高的和高眼内压,和在小梁切除术后和归因于术前附加物的升高的眼内压。

[0086] 由于它们的生化和药理学性质状况,根据本发明的化合物特别适用于治疗和/或预防急性心功能不全、右心功能不全、左心功能不全、全心功能不全、糖尿病心功能不全、射血分数正常性心功能不全(HFpEF)、舒张性心功能不全、射血分数减低的心功能不全(HFrEF收缩性心功能不全)、冠心病、稳定和不稳定型心绞痛、心肌缺血、急性冠状动脉综合征、NSTEMI(非ST段抬高心肌梗死)、STEMI(ST段抬高心肌梗死)、缺血性心肌损伤、心肌梗死、冠状动脉微血管功能障碍、微血管阻塞、无复流现象、一过性和缺血性发作、缺血性和出血性中风、外周血管和心血管疾病、外周循环受损、外周动脉闭塞性疾病、原发性和继发性雷诺综合征、微循环受损、肺动脉高压、冠状动脉和外周动脉痉挛、再狭窄如在溶栓疗法、经皮腔内血管成形术(PTA)、腔内冠状动脉成形术(PTCA)后、再灌注损伤、内皮功能障碍、缺血性心肌病、肾功能不全和肾病和压力相关性高血压。

[0087] 人类中的上述充分表征的疾病也可以类似的病因学出现在其它哺乳动物中,并在其中同样可用本发明的化合物治疗。

[0088] 本发明的另一主题是用于治疗 and/或预防急性心功能不全、冠心病、心肌梗死、微血管功能障碍、外周动脉闭塞性疾病、肾功能不全和肾病的方法的根据本发明的化合物。

[0089] 疾病、状况、障碍、损伤或健康问题的治疗或预防可以部分或完全地实现。

[0090] 本发明的另一主题因此是本发明的化合物用于治疗 and/或预防疾病,尤其是上述疾病的用途。

[0091] 本发明的另一主题是本发明的化合物用于制备治疗和/或预防疾病,尤其是上述疾病的药剂的用途。

[0092] 本发明的另一主题是用于治疗 and/或预防疾病,尤其是上述疾病的包含至少一种本发明的化合物的药剂。

[0093] 本发明的另一主题是本发明的化合物在治疗 and/或预防疾病,尤其是上述疾病的方法中的用途。

[0094] 本发明的另一主题是使用有效量的至少一种本发明的化合物治疗和/或预防疾病,尤其是上述疾病的方法。

[0095] 本发明的化合物可独自使用或如果需要,与一种或多种其它药理活性物质联合使用,只要这种组合不会造成不合意和不可接受的副作用。本发明的另一主题因此是包含至少一种本发明的化合物和一种或多种附加活性成分的药剂,尤其用于治疗 and/或预防上述疾病。适合此用途的联合活性成分的优选实例包括:

- 降压活性成分,例如和优选选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、NEP抑制剂、血管肽酶抑制剂和这些的组合,如Sacubitril/缬沙坦,以及尼可地尔、内皮素拮抗剂、血栓素A2拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、

Rho激酶抑制剂、利尿剂以及其它血管活性的活性成分,如腺苷和腺苷受体激动剂。

- 抗心律不齐活性成分,例如和优选钠通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂、钾通道阻滞剂、钙拮抗剂、 I_f 通道阻滞剂、洋地黄、副交感神经阻断药(副交感神经药)、拟交感神经药和其它抗心律不齐药,如腺苷、腺苷受体激动剂和维纳卡兰;

- 具有正性肌力作用的活性成分,例如强心苷(地高辛)、 β -肾上腺素能和多巴胺能激动剂,如异丙肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺或多巴酚丁胺和Serelaxin;

- 加压素受体拮抗剂,例如和优选考尼伐坦、托伐普坦、利希普坦、莫扎伐普坦(Mozavaptan)、沙胺巴坦(Satavaptan)、SR-121463、RWJ 676070或BAY 86-8050,以及WO 2010/105770、WO2011/104322和WO 2016/071212中描述的化合物;

- 利钠肽,例如和优选心房利钠肽(ANP)、B型利钠肽(BNP、奈西立肽)、C型利钠肽(CNP)或尿舒张肽(Urodilatin);

- 心肌球蛋白的活化剂,例如和优选Omecamtiv Mecarbil(CK-1827452);

- 钙增敏剂,优选实例是左西孟旦

- 影响线粒体功能/ROS产生的活性成分,例如Bendavia/Elamipritide

- 影响心脏能量代谢的化合物,例如和优选乙莫克舍(Etomoxir)、二氯乙酸盐(Dichloroacetat)、雷诺嗪或曲美他嗪、完整或部分腺苷A1受体激动剂如GS-9667(前称CVT-3619)、Capadenoson和Neladenoson;

- 影响心率的化合物,例如伊伐布雷定

- 抑制环单磷酸鸟苷(cGMP)和/或环单磷酸腺苷(cAMP)的降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4和/或5的抑制剂,尤其是PDE 5抑制剂,如西地那非、伐地那非和他达拉非、乌地那非(Udenafil)、Desantafil、阿伐那非、米罗那非、罗地那非(Lodenafil)或PF-00489791;

- 抗血栓形成剂,例如和优选选自血小板聚集抑制物质(血小板聚集抑制剂、血小板聚集抑制物质)、抗凝血或抗凝血物资或促纤溶物质;

- 支气管扩张剂,例如和优选选自 β -肾上腺素能受体激动剂,尤其例如沙丁胺醇、异丙肾上腺素、奥西那林(Metaproterenol)、特布他林、福莫特罗或沙美特罗,或选自抗胆碱能药物,尤其例如异丙托溴铵;

- 抗炎药,例如和优选选自糖皮质激素,尤其例如强的松、泼尼松龙、甲基强的松龙、去炎松、地塞米松、倍氯米松、倍他米松、氟尼缩松、布地奈德或氟替卡松,以及非甾体抗炎药(NSAID),特别例如乙酰水杨酸(阿司匹林)、布洛芬和萘普生、5-氨基水杨酸衍生物、白三烯拮抗剂、TNF- α 抑制剂和趋化因子受体拮抗剂如CCR1、2和/或5抑制剂;

- 调节脂肪物质代谢的活性成分,例如和优选选自甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂,例如和优选HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂;

- 抑制信号转导级联的化合物,例如和优选选自激酶抑制剂,尤其选自酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;

- 抑制细胞外基质的降解和改变的化合物,例如和优选基质金属蛋白酶(MMP)的抑制剂,尤其是糜蛋白酶、基质溶素、胶原酶、明胶酶和聚蛋白多糖酶(在本文中特别是MMP-1、

MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11和MMP-13)和金属弹性蛋白酶(MMP-12)和中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)的抑制剂,如西维来司他(Sivelestat)或DX-890;

- 阻断5-羟色胺结合到其受体上的化合物,例如和优选5-HT_{2b}受体的拮抗剂;
- 有机硝酸酯和NO供体,例如硝普钠、硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明或SIN-1和吸入性NO;
- NO-独立性但血红素依赖性的可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂,尤其例如WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO2014/068099和2014/131760中描述的化合物;
- NO-和血红素-独立性的可溶性鸟苷酸环化酶活化剂,尤其例如WO 01/19355、WO 01/19780、WO2012/139888和2014/012934中描述的化合物;
- 提高cGMP合成的化合物,例如sGC调节剂,例如和优选利奥西呱、Cinaciguat或Vericiguat;
- 前列环素类似物,例如和优选伊洛前列素、贝前列素、曲前列环素或依前列醇;
- 抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH)的化合物,例如N,N'-二环己基脒、12-(3-金刚烷-1-基脒基)十二烷酸或1-金刚烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}脒;
- 改变葡萄糖代谢的活性成分,例如胰岛素、双胍、噻唑烷二酮、磺酰脲、阿卡波糖、DPP4抑制剂、GLP-1类似物或SGLT-1抑制剂;
- 调节神经递质的活性成分,例如三环抗抑郁药如阿米替林和丙咪嗪、单胺氧化酶(MAO)抑制剂如吗氯贝胺、5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂如万拉法新(Venlafloxin)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂如舍曲林或去甲肾上腺素/5-羟色胺选择性抗抑郁药如米氮平。
- 抗焦虑、镇静和催眠作用物质,所谓的镇静剂,如具有短期或中期作用的苯二氮草类;
- 止痛药,如阿片类。

[0096] 降血压剂优选被理解为是指选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、TXA₂拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、Rho激酶抑制剂和利尿剂的化合物。

[0097] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与钙拮抗剂,例如和优选硝苯地平、氨氯地平、维拉帕米或地尔硫卓联合给药。

[0098] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂,例如和优选氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦或恩布沙坦(Embursatan)、厄贝沙坦、奥美沙坦、依普沙坦或阿齐沙坦或双重血管紧张素AII拮抗剂/NEP抑制剂,例如和优选Entresto(LCZ696、缬沙坦/Sacubitril)联合给药。

[0099] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与ACE抑制剂,例如和优选依那普利、卡托普利、赖诺普利、雷米普利、地拉普利、福辛普利、奎诺普利、培哚普利或群多普利联合给药。

[0100] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与内皮素拮抗剂,例如和优选波生坦、达卢生坦、安倍生坦、Avosentan、马西替坦(Macitentan)、阿曲生坦或西他生坦联合给药。

[0101] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与血栓素A₂拮抗剂,例如和优选塞曲司特或KP-496联合使用。

[0102] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与肾素抑制剂,例如和优选阿利吉仑、SPP-600或SPP-800联合给药。

[0103] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与 α -1受体阻滞剂,例如和优选哌唑嗪联合给药。

[0104] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与 β 受体阻滞剂、例如和优选普萘洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、阿普洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、布拉洛尔、美替洛尔、纳多洛尔、甲吲洛尔、卡拉洛尔、索他洛尔、美托洛尔、倍他洛尔、塞利洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、艾司洛尔、拉贝洛尔、卡维地洛、阿达洛尔、兰替洛尔、奈必洛尔、依泮洛尔或布新洛尔联合给药。

[0105] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂,例如和优选安体舒通、依普利酮或Finerenon联合给药。

[0106] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与Rho激酶抑制剂,例如和优选法舒地尔、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095、SB-772077、GSK-269962A或BA-1049联合给药。

[0107] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与利尿剂,例如速尿、托拉塞米、布美他尼和吡咯他尼,与保钾利尿剂,例如阿米洛利和氨苯蝶啶,以及噻嗪类利尿剂,例如氢氯噻嗪、氯噻酮、希帕胺和吲达帕胺联合给药。

[0108] 抗血栓形成剂优选被理解为是指选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂和促纤溶物质的化合物。

[0109] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与血小板聚集抑制物质(血小板聚集抑制剂、血小板聚集抑制剂),例如和优选阿司匹林、氯吡格雷、普拉格雷、噻氯匹定、替卡格雷、坎格雷洛、Elinogrel、替罗非班、PAR-1拮抗剂,例如沃拉帕沙(Vorapaxar), PAR-4拮抗剂、EP3拮抗剂,例如DG041,或腺苷转运体抑制剂,如双嘧达莫(Dipyridamol)联合给药。

[0110] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂,例如和优选替罗非班或阿昔单抗联合给药。

[0111] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与凝血酶抑制剂,例如和优选达比加群、希美加群、美拉加群、比伐卢定或克赛联合给药。

[0112] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物因子Xa抑制剂,例如和优选利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班(DU-176b)、Darexaban、贝曲西班(Betrixaban)、奥米沙班(Otamixaban)、Letaxaban、Fidexaban、雷扎沙班(Razaxaban)、磺达肝素(Fondaparinux)、艾卓肝素(Idraparinux)以及凝血酶抑制剂,例如和优选达比加群、双重凝血酶/因子Xa抑制剂,例如和优选Tanogitran,或因子XIa抑制剂联合给药。

[0113] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与肝素或与低分子量(LMW)肝素衍生物,例如亭扎肝素、舍托肝素、帕肝素、那屈肝素、阿地肝素、依诺肝素、瑞维肝素、达肝素、达那肝素、Semuloparin(AVE 5026)、Adomiparin(M118)和EP-42675/ORG42675联合给药。

[0114] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与维生素K拮抗剂,例如和优选香豆素,如Macumar或苯丙香豆素联合给药。

[0115] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与促纤溶化合物,例如和优选链激酶、尿激酶或纤溶酶原激活剂联合给药。

[0116] 改变脂肪物质代谢的药物优选被理解为是指选自CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂,如HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂,ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂的化合物。

[0117] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与CETP抑制剂,例如和优选托彻普(Torcetrapib)(CP-529 414)、Anacetrapib、JJT-705或CETP疫苗(Avant)联合给药。

[0118] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与甲状腺受体激动剂,例如和优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲腺原氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(CGS 26214)联合给药。

[0119] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与选自他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂,例如和优选洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀或匹伐他汀联合给药。

[0120] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂,例如和优选BMS-188494或TAK-475联合给药。

[0121] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与ACAT抑制剂,例如和优选阿伐麦布、甲亚油酰胺、帕替麦布、依鲁麦布或SMP-797联合给药。

[0122] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与MTP抑制剂,例如和优选英普他派、BMS-201038、R-103757或JTT-130联合给药。

[0123] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- γ 激动剂,例如和优选吡格列酮或罗格列酮联合给药。

[0124] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- δ 激动剂,例如和优选GW 501516或BAY 68-5042联合给药。

[0125] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂,例如和优选依泽替米贝、替奎安或帕马昔联合给药。

[0126] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与脂肪酶抑制剂,例如和优选奥利司他联合给药。

[0127] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂,例如和优选消胆胺、考来替泊、Colesolvam、考来胶(CholestaGel)或Colestimid联合给药。

[0128] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂,例如和优选ASBT(= IBAT)抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635联合给药。

[0129] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂,例如和优选Gemcabene钙(CI-1027)或烟酸联合给药。

[0130] 抑制信号转导级联的活性成分优选被理解为是指选自酪氨酸激酶抑制剂和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂的化合物。

[0131] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与激酶抑制剂,例如和优选硼替佐米、卡奈替尼(Canertinib)、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、来他替尼(Lestaurtinib)、洛那法尼(Lonafarnib)、尼达尼布、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、阿昔替尼、替拉替尼(Telatinib)、伊马替尼、布立尼布(Brivanib)、帕唑帕尼、哌加他尼(Pegaptinib)、Pelitinib、Semaxanib、索拉非尼、瑞格非尼、舒尼替尼、坦度替尼(Tandutinib)、替吡法尼(Tipifarnib)、瓦他拉尼(Vatalanib)、法舒地尔、氯尼达明、来氟米特、BMS-3354825或Y-27632联合使用。

[0132] 调节葡萄糖代谢的活性成分优选被理解是指选自胰岛素、磺酰脲、阿卡波糖、DPP4抑制剂、GLP-1类似物或SGLT-1抑制剂的化合物。

[0133] 调节神经递质的活性成分优选被理解是指选自三环抗抑郁药、单胺氧化酶(MAO)抑制剂、5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNR)和去甲肾上腺素/5-羟色胺选择性抗抑郁药(NaSSa)的化合物。

[0134] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与三环抗抑郁药,例如和优选阿米替林或丙咪嗪联合给药。

[0135] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与单胺氧化酶(MAO)抑制剂,例如和优选吗氯贝胺(Mocolobemid)联合给药。

[0136] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与选择性5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI),例如和优选文拉法辛联合给药。

[0137] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,如舍曲林联合给药。

[0138] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与去甲肾上腺素/5-羟色胺选择性抗抑郁药(NaSSa),例如和优选米氮平联合给药。

[0139] 具有止痛、抗焦虑或镇静性质的活性成分优选被理解是指选自阿片类和苯二氮草类的化合物。

[0140] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与阿片类,例如和优选吗啡或舒芬太尼或芬太尼联合给药。

[0141] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与苯二氮草类,例如和优选咪达唑仑或地西洋联合给药。

[0142] 提高cGMP合成的活性成分,例如sGC调节剂优选被理解是指刺激或活化可溶性鸟苷酸环化酶的化合物。

[0143] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与sGC调节剂,例如和优选利奥西呱、Cinaciguat或Vericiguat联合给药。

[0144] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与完整或部分腺苷A1受体激动剂,如GS-9667(前称CVT-3619)、Capadenoson和Neladenoson或影响线粒体功能/ROS产生的活性成分,例如Bendavia/Elamipritide联合给药。

[0145] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与TGFbeta拮抗剂,例如和优选吡非尼酮或Fresolimumab联合给药。

[0146] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与TNF α 拮抗剂,例如和优选阿达木单抗联合给药。

[0147] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与HIF-PH抑制剂,例如和优选Molidustat或Roxadustat联合给药。

[0148] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与5-羟色胺受体拮抗剂,例如和优选PRX-08066联合使用。

[0149] 特别优选的是本发明的化合物与选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂、促纤溶物质、影响心脏的能量代谢和影响线粒体功能/ROS产生的物质、降压药、盐皮质激素受体拮抗剂、HMG CoA还原酶抑制剂、改变脂肪物质代谢的药物、改变葡萄糖代谢的活性成分和用于焦虑和疼痛治疗的活性成分,如苯二氮草类和阿片类的一种或多种附加活性成分的组合。

[0150] 本发明的另一主题是通常与一种或多种惰性、无毒、可药用赋形剂一起包含至少一种本发明的化合物的药剂和药物组合物,及其用于上述目的用途。

[0151] 本发明的化合物可全身和/或局部作用。为此目的,它们可以以合适方式给药,例如通过口服、肠道外、肺、鼻、舌下、舌、口腔、直肠、阴道、皮肤、透皮、结膜、经耳途径或作为植入物或支架。

[0152] 本发明的化合物可以适合这些给药途径的给药形式给药。

[0153] 肠胃外给药可以避免再吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰内途径)或包括再吸收(例如通过肌肉内、皮下、皮内、经皮、玻璃体内或腹膜内途径)进行。适合肠胃外给药的给药形式尤其包括溶液剂、混悬剂、乳剂、冻干产物或无菌粉末形式的注射和输液制剂。

[0154] 适合口服给药的给药形式是根据现有技术工作并快速和/或以调控方式递送本发明的化合物并含有结晶和/或非晶和/或溶解形式的本发明的化合物的那些,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如具有耐胃酸或延迟溶解或不可溶的包衣,它们控制本发明的化合物的释放)、在口腔中快速崩解的片剂或薄膜剂/圆片、薄膜剂/冻干产物、胶囊(例如硬或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、混悬剂、气雾剂或溶液剂。

[0155] 适合其它给药途径的给药形式是例如吸入剂型(包括粉末吸入器、喷雾器)、滴鼻剂、鼻用溶液剂或鼻用喷雾剂;舌、舌下或口腔给药的片剂、薄膜剂/圆片或胶囊、栓剂、滴眼剂、眼药膏、洗眼水、眼部植入物、滴耳剂、耳用喷雾剂、耳用粉剂、耳用洗剂或棉条、阴道胶囊、水混悬剂(洗剂、振荡混合物)、亲脂混悬剂、乳剂、微乳剂、软膏剂、乳膏剂、透皮治疗系统(例如贴剂)、乳液(Milch)、糊剂、泡沫剂、扑粉剂、植入物或支架。

[0156] 本发明的化合物可转化成所提到的给药形式。这可以以本身已知的方式通过与可药用赋形剂混合实现。这些赋形剂尤其包括

- 填料和载体(例如纤维素、微晶纤维素例如Avicel[®],乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙,例如Di-Cafos[®]),
- 软膏基质(例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇),
- 栓剂基质(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂),
- 溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中链甘油三酯、脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡),
- 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、卵磷脂、磷脂、脂肪醇,例如Lanette[®],山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如Span[®],聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如

Tween®，聚氧乙烯脂肪酸甘油酯，例如Cremophor®，聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆，例如Pluronic®)，

- 缓冲物质，以及酸和碱(例如磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺)，

- 等渗剂(例如葡萄糖、氯化钠)，

- 吸附剂(例如细碎二氧化硅)，

- 增粘剂、胶凝剂、增稠剂或粘合剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆、聚丙烯酸，例如Carbopol®、藻酸盐、明胶)，

- 崩解剂(例如改性淀粉、羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠，例如Explotab®，交联聚乙烯基吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠，例如AcDiSol®)，

- 流动调节剂、润滑剂、助流剂和脱模剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、细碎二氧化硅，例如Aerosil®)，

- 包衣剂(例如糖、虫胶)和用于快速或以调控方式溶解的薄膜或扩散膜的成膜剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮，例如Kollidon®，聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯，例如Eudragit®)，

- 胶囊材料(例如明胶、羟丙基甲基纤维素)，

- 合成聚合物(例如聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯，例如Eudragit®，聚乙烯基吡咯烷酮，例如Kollidon®，聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚环氧乙烷、聚乙二醇和它们的共聚物和嵌段共聚物)，

- 增塑剂(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋精、柠檬酸三乙酯(Triacetylcitrat)、邻苯二甲酸二丁酯)，

- 渗透促进剂，

- 稳定剂(例如抗氧化剂，例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁羟茴醚、丁羟甲苯、没食子酸丙酯)，

- 防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯类、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、醋酸氯己定、苯甲酸钠)，

- 染料(例如无机颜料，例如氧化铁、二氧化钛)，

- 香料、甜味剂、味道和/或气味矫正剂。

[0157] 肠胃外给药是优选的。特别优选的是静脉给药，尤其是在生理盐水中。

[0158] 本发明的另一主题是通常与一种或多种可药用赋形剂一起包含至少一种本发明的化合物的药物组合物，和它们的根据本发明的用途。

[0159] 通常已经发现在肠胃外给药的情况下有利的是给予大约0.001至1 mg/kg，优选大约0.01至0.5 mg/kg体重的量以实现有效结果。在口服给药的情况下，该剂量为大约0.01至100 mg/kg，优选大约0.01至20 mg/kg，最优选0.1至10 mg/kg体重。在肺内给药的情况下，该量通常为每次吸入大约0.1至50毫克。

[0160] 然而，任选地可能必须偏离规定的量，尤其取决于体重、给药途径、个体对活性成分的反应、制剂性质和给药时间点或时间间隔。因此，在一些情况下少于上述最低量可能是

足够的,而在另一些情况下必须超过所提到的上限。在给予更大量的情况下,可能最好将它们一天内分成几个单剂。

[0161] 下列实施例例示本发明。本发明不限于这些实施例。

[0162] 除非另行指明,下列试验和实施例中的百分比数据为重量百分比;份数为重量份。溶剂比、稀释比和液体/液体溶液的浓度数据在每种情况下基于体积计。

[0163] A. 实施例

缩写和首字母缩略词:

AAV	一般程序
abs.	纯
AIBN	偶氮双(异丁腈)
aq.	水性,水溶液
br.	宽(在NMR信号中)
Bsp.	实施例
Bu	丁基
c	浓度
ca.	circa,大约
cat.	催化量
CDI	羰基二咪唑
CI	化学电离(在MS中)
CH	环己烷
d	双重峰(在NMR中)
d	天
DC	薄层色谱法
DCM	二氯甲烷
dd	双重双峰(在NMR中)
de	非对映体过量
DEA	二乙基胺
dest.	蒸馏
DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺
DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
dt	双重三峰(在NMR中)
d. Th.	理论值的
EDC*HCl	1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐
ee	对映体过量
EE	乙酸乙酯
EI	电子轰击电离(在MS中)
ent	对映体纯,对映体

Äq.	当量
ESI	电喷雾电离(在MS中)
Et	乙基
GC	气相色谱法
GC/MS	气相色谱法-质谱法联用
h	小时
HATU	六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓
HPLC	高压高效液相色谱法
konz.	浓缩(在溶液的情况下)
LC	液相色谱法
LC/MS	液相色谱法-质谱法联用
Lit.	文献(参考)
m	多重峰(在NMR中)
M	摩尔浓度(在溶液中)
Me	甲基
min	分钟
MTBE	甲基叔丁基醚
MS	质谱法
N	标准(浓度说明)
NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
NMR	核磁共振谱法
q (或quart)	四重峰(在NMR中)
qd	四重双峰(在NMR中)
quant.	定量(在化学收率中)
quintt	五重峰(在NMR中)
rac	外消旋,外消旋物
RP	反相(反相,在HPLC中)
RT	室温
Rt	保留时间(在HPLC、LC/MS中)
s	单峰(在NMR中)
sept	七重峰(在NMR中)
SFC	超临界液相色谱法
t	三重峰(在NMR中)
tBu	叔丁基
td	三重双峰(在NMR中)
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
ûN	整夜

UV	紫外光谱学
vgl.	参见
v/v	(溶液的) 体积/体积比
Xantphos	9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)咕吨
zus.	一起

[0164] HPLC、GC-MS和LC-MS方法

方法1: 仪器: Waters Single Quad MS System; 仪器Waters UPLC Acquity; 柱: Waters BEH C18 1.7 μm 50 x 2.1 mm; 洗脱剂A: 1升水 + 1.0毫升(25%氨)/升, 洗脱剂B: 1升乙腈; 梯度: 0.0 min 92% A \rightarrow 0.1 min 92% A \rightarrow 1.8 min 5% A \rightarrow 3.5 min 5% A; 烘箱: 50°C; 流量: 0.45 ml/min; UV检测: 210 nm (208-400 nm).

方法2: MS仪器类型: Thermo Scientific FT-MS; 仪器类型UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; 柱: Waters, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 μm ; 洗脱剂A: 1升水 + 0.01%甲酸; 洗脱剂B: 1升乙腈 + 0.01%甲酸; 梯度: 0.0 min 10% B \rightarrow 2.5 min 95% B \rightarrow 3.5 min 95% B; 烘箱: 50°C; 流量: 0.90 ml/min; UV检测: 210 nm/最优积分路径210-300 nm.

方法3: 仪器: Waters ACQUITY SQD UPLC System; 柱: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 1 mm; 洗脱剂A: 1升水 + 0.25毫升99%甲酸, 洗脱剂B: 1升乙腈 + 0.25毫升99%甲酸; 梯度: 0.0 min 90% A \rightarrow 1.2 min 5% A \rightarrow 2.0 min 5% A; 烘箱: 50°C; 流量: 0.40 ml/min; UV检测: 208 - 400 nm.

方法4: 仪器: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; 柱: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 2.1 mm; 洗脱剂A: 1升水 + 0.25毫升99%甲酸, 洗脱剂B: 1升乙腈 + 0.25毫升99%甲酸; 梯度: 0.0 min 90% A \rightarrow 0.3 min 90% A \rightarrow 1.7 min 5% A \rightarrow 3.0 min 5% A; 烘箱: 50°C; 流量: 1.20 ml/min; UV检测: 205 - 305 nm.

方法5: MS仪器类型: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; HPLC仪器类型: Agilent 1200SL; 柱: Agilent, POROSHELL 120, 3 x 150 mm, SB - C18 2.7 μm ; 洗脱剂A: 1升水 + 0.1%三氟乙酸; 洗脱剂B: 1升乙腈 + 0.1%三氟乙酸; 梯度: 0.0 min 2% B \rightarrow 0.3 min 2% B \rightarrow 5.0 min 95% B \rightarrow 10.0 min 95% B; 烘箱: 40°C; 流量: 0.75 ml/min; UV检测: 210 nm.

方法6: 仪器: Waters ACQUITY SQD UPLC System; 柱: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 1 mm; 洗脱剂A: 1升水 + 0.25毫升99%甲酸, 洗脱剂B: 1升乙腈 + 0.25毫升99%甲酸; 梯度: 0.0 min 95% A \rightarrow 6.0 min 5% A \rightarrow 7.5 min 5% A; 烘箱: 50°C; 流量: 0.35 ml/min; UV检测: 210 - 400 nm.

[0165] 进一步说明:

在通过色谱法, 特别是通过柱色谱法提纯本发明的化合物的情况下, 预填充的硅胶滤筒, 例如Biotage SNAP滤筒KP-Sil[®]或KP-NH[®]与Biotage系统(SP4[®]或Isolera Four[®])结合使用。所用洗脱剂是己烷/乙酸乙酯或二氯甲烷/甲醇的梯度。

[0166] 在通过洗脱剂含有添加剂, 例如三氟乙酸或甲酸的上述方法通过制备型HPLC提纯本发明的化合物的情况下, 如果本发明的化合物含有足够碱性的官能度, 本发明的化合物可以盐形式, 例如作为三氟乙酸盐或甲酸盐获得。这样的盐可通过本领域技术人员已知的

各种方法转化成相应的游离碱。

[0167] 如果在下述本发明的合成中间体和实施例的情况下以相应的碱或酸的盐形式列出化合物,则通常不知道通过各自的制备和/或提纯法获得的这样的盐的确切化学计量组成。如果未更详细规定,名称和结构式上的加缀,如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“x盐酸”、“x CF₃COOH”、“x Na⁺”因此在样的盐的情况下不应在化学计量意义上理解,而是仅对所包含的成盐组分具有描述特性。

[0168] 如果通过所述制备和/或提纯方法以化学计量组成未知(如果具有特定类型)的溶剂合物,例如水合物的形式获得合成中间体或实施例或其盐,这相应地适用。

[0169] 此外,根据本发明的仲酰胺可作为旋转异构体/异构体混合物存在,特别是在NMR研究中。纯度数值通常基于LC/MS色谱图中的相应峰积分,但也可另外借助¹H NMR谱测定。如果没有指出纯度,该纯度通常根据LC/MS色谱图中的自动化峰积分为100%,或尚未明确测定纯度。

[0170] 如果指出<100%的纯度,通常针对纯度校正以理论值的%为单位的收率的数据。在含溶剂或受污染的批料中,收率在形式上(formal)可能“>100%”;在这些情况下不针对溶剂或纯度校正收率。

[0171] 在所有¹H NMR谱数据中,化学位移 δ [ppm] = 以ppm说明。

[0172] 下列段落中给出的¹H NMR谱中的质子信号的多重性代表在每种情况下观察到的信号形式并且没有考虑更高阶信号现象。一般而言,化学位移数据参考所涉信号的中心。在宽多重峰的情况下,给出区间。被溶剂或水掩盖的信号被暂定(tentativ)赋值或未列出。例如由分子部分的快速旋转或由于交换质子造成的显著增宽的信号同样被暂定赋值(通常被称为宽多重峰或宽单峰)或未列出。

[0173] 如果给出熔点和熔程,它们是未校正的。

[0174] 所选合成中间体和实施例的¹H NMR数据以¹H-NMR峰列表的形式列出。对于各信号峰,首先列出 δ [ppm] = 以ppm为单位的值,然后是在圆括号中的信号强度。不同信号峰的 δ [ppm] = 值/信号强度数值对被逗号彼此隔开列举。一个实施例的峰列表因此为下列形式:
 δ [ppm] = ₁ (强度₁), δ [ppm] = ₂ (强度₂), ... , δ [ppm] = _i (强度_i), ... , δ [ppm] = _n (强度_n)。

[0175] 尖锐信号的强度与NMR谱的打印实例中的信号高度(以cm为单位)相关联,并且与其它信号相比,显示信号强度的真实比率。在宽信号的情况下,可与谱中最强信号相比显示多个峰或信号的中心及其相对强度。¹H-NMR峰的列表类似于常规¹H-NMR打印输出,并因此通常含有常规NMR解释中列举的所有峰。此外,类似于常规¹H-NMR打印输出,它们可显示溶剂信号、同样作为本发明主题的目标化合物的立体异构体的信号和/或杂质的峰。目标化合物的立体异构体的峰和/或杂质的峰通常具有平均比目标化合物(例如具有> 90%的纯度)的峰低的强度。这样的立体异构体和/或杂质可能对于各自制备方法是典型的。它们的峰因此在此有助于参照“副产物指纹”识别我们的制备方法的再现。通过已知方法(MestReC、ACD模拟或使用经验评定的期望值)计算目标化合物的峰的专业人员可视需要分离目标化合物的峰,其中任选使用附加强度滤波器。这种分离类似于常规¹H-NMR解释中的所涉峰拾取。以峰列表形式显示NMR数据的详述可见于出版物“Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications”(参见Research Disclosure Database Number 605005, 2014,

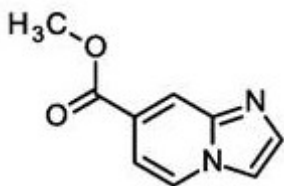
2014年8月1日或<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>)。在 Research Disclosure Database Number 605005中描述的峰拾取惯例中,可将参数“MinimumHeight”设定在1%至4%之间。根据化学结构的类型和/或根据待分析的化合物的浓度,可能合理的是设定参数“MinimumHeight”为<1%的值。

[0176] 对于下文未明确描述其制备的所有反应物或试剂而言,其购自一般可获取的来源。对于下文同样未描述其制备并且不可购得或获自并非一般可获取的来源的所有其它反应物或试剂而言,参考描述了它们的制备的公开文献。

[0177] 起始化合物和中间体:

实施例1A

咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯



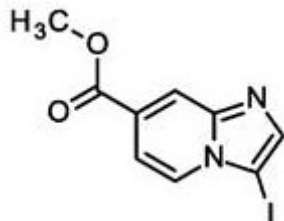
将2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(140毫升,1.2摩尔)最先装载在365毫升水和浓盐酸(8.5毫升)中并在85°C下搅拌1小时。冷却该混合物并小心地加入固体碳酸氢钠(104克,1.23摩尔)(pH值=8)。然后加入2-氨基异烟酸甲酯(125克,822毫摩尔)并将悬浮液在100°C下搅拌3小时。将随后存在的溶液冷却到室温并搅拌整夜。将重新形成的悬浮液抽吸过滤,残留物用水反复洗涤。固体(标题化合物)在真空干燥箱中在40°C下干燥整夜。使用氢氧化钠水溶液将滤液调节到pH值10并用氯化钠饱和。该混合物用每次500毫升乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。由此获得的残留物(标题化合物)在高真空下干燥。合并两个量的标题化合物。这产生总共108克(理论值的75%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 0.95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 177$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.325 (16.00), 7.317 (3.44), 7.320 (3.29), 7.334 (3.63), 7.337 (3.52), 7.799 (8.51), 8.156 (15.65), 8.650 (5.65), 8.667 (5.53)。

[0178] 实施例2A

3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯



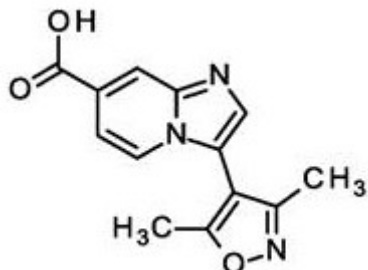
将咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(51.1克,290毫摩尔)溶解在2.5升乙腈中。加入1-碘吡咯烷-2,5-二酮(68.5克,304毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌4天。将该混合物添加到3.5升水中,使用固体碳酸氢钠调节到pH值8并搅拌15分钟。抽吸滤出沉淀物并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次和用水洗涤一次。然后将固体悬浮在乙腈中并吸干。该固体在真空下干燥2天。这产生总共81克(理论值的93%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 1.30$ min; MS (ESIpos): $m/z = 303$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.896 (0.56), 3.909 (16.00), 7.453 (1.52), 7.457 (1.59), 7.471 (1.63), 7.475 (1.70), 7.944 (3.59), 8.162 (1.97), 8.436 (2.14), 8.454 (2.16)。

[0179] 实施例3A

3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸



制备方法1:

将3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(2.80克,9.27毫摩尔)和四(三苯膦)钯(0)(536毫克,463微摩尔)最先装载在75毫升1,2-二甲氧基乙烷中,并加入(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)有机硼酸(3.27克,23.2毫摩尔)、碳酸钾(2.56克,18.5毫摩尔)和37毫升水。该混合物在75℃下搅拌4.5小时。追加(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)有机硼酸(653毫克,4.64毫摩尔)和四(三苯膦)钯(0)(268毫克,232微摩尔)并将混合物在75℃下搅拌24小时。该反应混合物通过硅胶色谱法(340 g Snap Cartridge Biotage®;Biotage-Isolera-One®;二氯甲烷/甲醇1:1 + 0.45%乙酸)提纯。合并产物级分并浓缩。这产生总共1230毫克(理论值的52%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.11), 0.008 (1.11), 1.563 (0.48), 1.574 (0.43), 2.128 (15.93), 2.336 (16.00), 3.243 (0.57), 3.896 (0.47), 7.337 (1.56), 7.342 (1.62), 7.355 (1.62), 7.359 (1.70), 7.920 (4.55), 8.195 (2.21), 8.235 (2.02), 8.253 (1.97)。

[0180] 制备方法2:

将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(3.85克,14.2毫摩尔)最先装载在90毫升四氢呋喃/甲醇中,加入氢氧化钠水溶液(28毫升,1.0 M,28毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌30分钟。在旋转蒸发器上除去有机溶剂,残留物用4 N盐酸酸化。抽吸滤出沉淀的固体并在高真空下干燥。这产生2.42克(100%纯度,理论值的66%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.54$ min; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.21), 0.008 (1.15), 2.128 (15.97), 2.336 (16.00), 7.340 (1.54), 7.344 (1.56), 7.358 (1.57), 7.362 (1.61), 7.927 (4.93), 8.199 (2.56), 8.241 (2.00), 8.260 (1.89), 13.365 (0.82)。

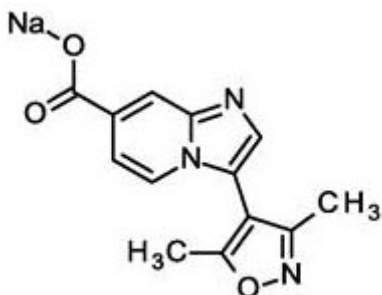
[0181] 浓缩滤液且残留物与甲醇一起搅拌。滤出不溶盐并弃置。将滤液再浓缩且残留物与乙腈一起搅拌。抽吸滤出固体并在高真空下干燥。这产生1.35克(100%纯度,理论值的

37%) 标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.57 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 258 [M+H]^+$ 。

[0182] 实施例4A

3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠

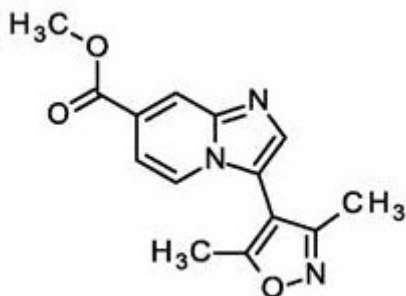


将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(680毫克,2.51毫摩尔)最先装载在16毫升四氢呋喃/甲醇(3:1)中,加入氢氧化钠水溶液(5.0毫升,1.0 M,5.0毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。该反应混合物用1 N盐酸中和并浓缩。残留物与甲醇一起搅拌并弃置不溶盐。浓缩滤液且残留物与乙腈一起搅拌。抽吸滤出固体并在高真空下干燥。这产生总共630毫克(理论值的90%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.56 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 258 [M+2H-Na]^+$ 。

[0183] 实施例5A

3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯

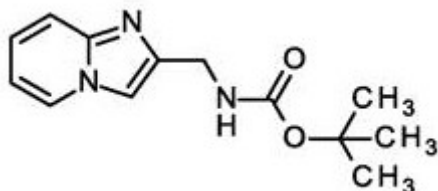


将3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(50.0克,166毫摩尔)最先装载在2.5升N,N-二甲基甲酰胺中。加入(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)硼酸(46.7克,331毫摩尔)和氟化铯(75.4克,497毫摩尔)。使氩气经过反应混合物10分钟。加入[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(13.5克,16.6毫摩尔)。将混合物加热到90℃并搅拌3小时。将该混合物添加到水和少量饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(1500 g柱;Biotage-Isolera-One®;梯度乙酸乙酯/环己烷20-100%)。合并产物级分并浓缩。这产生总共32.2克(理论值的72%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 1.13 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 272 [M+H]^+$ 。

[0184] 实施例6A

(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

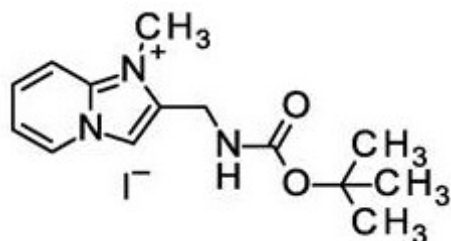


将1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐水合物(1.00克,4.20毫摩尔)最先装载在15毫升四氢呋喃中并冷却到0℃。在此温度下相继加入三乙胺(1.8毫升,13毫摩尔)、4-二甲基氨基吡啶(77.0毫克,630微摩尔)和二碳酸二叔丁酯(1.0毫升,4.4毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌整夜。向混合物中加入水并用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。这产生422毫克(理论值的41%,69%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 1.21 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 248 [M+H]^+$ 。

[0185] 实施例7A

碘化2-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓

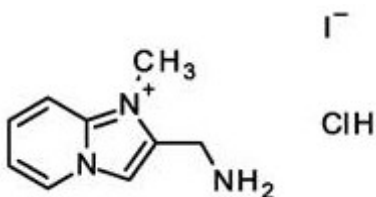


将(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(963毫克,3.89毫摩尔)最先装载在18毫升四氢呋喃中,加入碘甲烷(1.1毫升,18毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。抽吸滤出沉淀的固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生1.36克(理论值的87%,97%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.43 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 262 [M-I]^+$ 。

[0186] 实施例8A

碘化2-(氨基甲基)-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓盐酸盐(1:1:1)



将碘化2-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓(1.36克,3.49毫摩尔)最先装载在35毫升二氯甲烷中,加入4 N盐酸/二氧杂环己烷(8.7毫升,4.0 M,35毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌4小时。抽吸滤出固体并用二氯甲烷洗涤。该固体在高真空下干燥。这产生830毫克(理论值的73%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.14 \text{ min}$; MS (ESIneg): $m/z = 162 [M-I-HCl]^+$ 。

[0187] 实施例9A

溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓

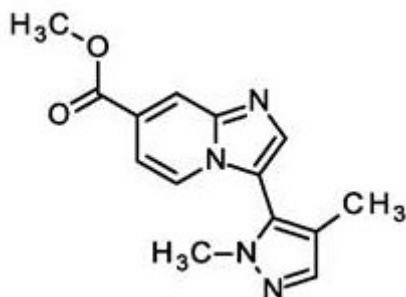


将N-甲基吡啶-4-胺(5.00克,46.2毫摩尔)最先装载在100毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(11.7克,46.2毫摩尔)并将混合物在110°C下搅拌整夜。抽吸滤出沉淀的固体,用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生13.7克(理论值的82%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.39$ min; MS (ESIpos): $m/z = 282$ [M-Br]⁺。

[0188] 实施例10A

3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯

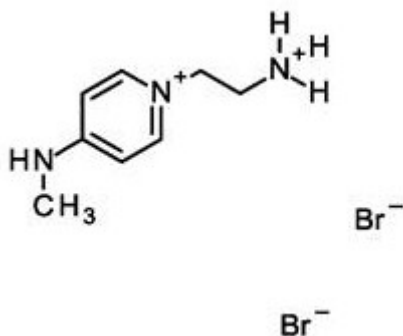


将3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(250毫克,828微摩尔)、1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(221毫克,993微摩尔)和碳酸钾(377毫克,2.73毫摩尔)最先装载在5毫升1,4-二氧杂环己烷中,并将混合物用氩气脱气10分钟。然后加入[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡/二氯甲烷络合物(33.8毫克,41.4微摩尔)并将混合物在110°C下搅拌整夜。将反应混合物浓缩并将残留物置于乙酸乙酯中并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物施加到Isolute并通过柱色谱法提纯(50 g Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; 二氯甲烷/甲醇梯度2%甲醇-20%甲醇;流量:100 ml/min)。合并产物级分并浓缩。这产生122毫克(理论值的40%,74%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.61$ min; MS (ESIpos): $m/z = 271$ [M+H]⁺。

[0189] 实施例11A

二溴化1-(2-铵乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓



溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓 (13.7克, 37.8毫摩尔) 在50毫升48%溴化氢水溶液中在100℃下回流2天。将反应混合物冷却, 分离出形成的固体并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出固体, 用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生11.5克(理论值的97%)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 0.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 152$ [M-HBr-Br]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (2.31), 0.008 (2.34), 2.524 (1.28), 2.911 (15.94), 2.923 (16.00), 4.348 (2.67), 4.363 (4.93), 4.378 (2.67), 6.893 (1.82), 6.900 (2.48)。

[0190] 实施例12A

3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸

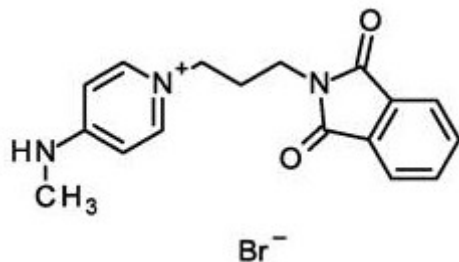


将3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(122毫克, 451微摩尔)最先装载在7毫升四氢呋喃/水(3:1)中, 加入氢氧化锂(21.6毫克, 903微摩尔)并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水, B=乙腈; 梯度: 0.0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; 流量: 50 ml/min; 0.1%甲酸)。合并含产物的级分, 浓缩并在高真空下干燥。这产生59毫克(理论值的51%, 100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 257$ [M+H]⁺。

[0191] 实施例13A

溴化1-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)丙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓

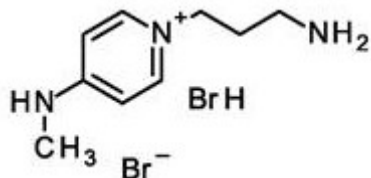


将N-甲基吡啶-4-胺(2.00克,18.5毫摩尔)最先装载在20毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(3-溴丙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(4.96克,18.5毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整夜。抽吸滤出沉淀的固体并用甲基叔丁基醚洗涤。该固体在高真空下干燥。这产生5.62克(理论值的81%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.83 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 296 [M-Br]^+$ 。

[0192] 实施例14A

溴化1-(3-氨基丙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓氢溴酸盐(1:1:1)



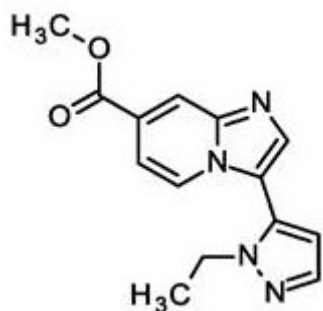
溴化1-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓(5.62克,14.9毫摩尔)在21毫升48%溴化氢水溶液中在100℃下回流整夜。将反应混合物冷却,分离出形成的固体并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生3.75克(理论值的77%)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 1.41 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 166 [M-HBr-Br]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.01), 2.017 (0.82), 2.035 (2.75), 2.053 (3.90), 2.072 (2.94), 2.090 (0.99), 2.755 (0.47), 2.770 (1.74), 2.786 (2.82), 2.805 (2.84), 2.821 (1.64), 2.835 (0.46), 2.882 (0.57), 2.898 (16.00), 2.910 (15.96), 4.222 (3.36), 4.239 (6.63), 4.256 (3.21), 6.904 (1.78), 6.911 (3.39), 6.924 (6.38), 6.939 (3.56), 6.945 (1.86), 7.839 (2.89), 8.153 (2.85), 8.171 (2.83), 8.356 (2.75), 8.373 (2.78), 8.725 (1.80), 8.736 (1.82)。

[0193] 实施例15A

3-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯



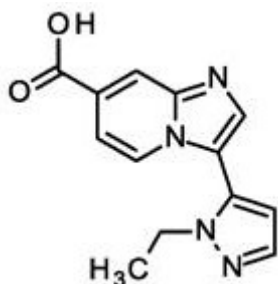
将3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(250毫克,828微摩尔)、1-乙基-5-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(221毫克,993微摩尔)和碳酸钾(377毫克,2.73毫摩尔)最先装载在5毫升1,4-二氧杂环己烷中,并将该混合物用氩气脱气10分钟。然后加入[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡/二氯甲烷络合物(33.8毫克,41.4微摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整夜。将反应混合物浓缩。将残留物置于乙酸乙酯中并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物施加到Isolute并通过柱色谱法提纯(25 g Biotage Snap Cartridge Ultra®;Biotage-Isolera-One®;二氯甲烷/甲醇梯度2%甲醇-10%甲醇)。合并产物级分并浓缩。这产生143毫克(理论值的47%,73%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 1.18$ min;MS (ESIpos): $m/z = 271$ $[M+H]^+$ 。

[0194] 实施例16A

3-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸

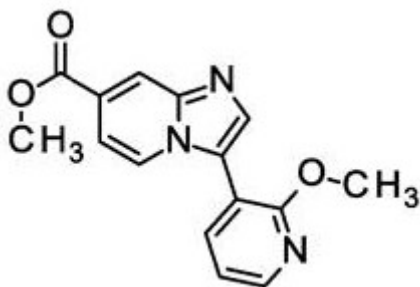


将3-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(143毫克,529微摩尔)最先装载在8毫升四氢呋喃/水(3:1)中,加入氢氧化锂(25.3毫克,1.06毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。该反应混合物用水稀释并用1N盐酸酸化。该混合物用乙酸乙酯洗涤。分离出水相,浓缩并通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1% 甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生39毫克(理论值的26%,89%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.33$ min;MS (ESIpos): $m/z = 257$ $[M+H]^+$ 。

[0195] 实施例17A

3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯



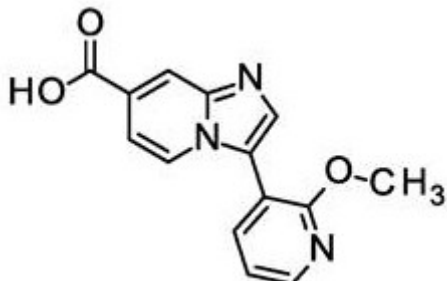
在氩气下,将3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(150毫克,588微摩尔)、(2-甲氧基吡啶-3-基)有机硼酸(135毫克,882微摩尔)和四(三苯膦)钯(0)(6.80毫克,5.88微摩尔)最先装载在6.7毫升N,N-二甲基甲酰胺中。然后加入2 M碳酸钠水溶液(1.5毫升,2.0 M,2.9毫摩尔)并将混合物在130℃下摇振75分钟。该反应混合物用甲酸酸化并经注射器过滤器过滤,滤液通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,

B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生30.5毫克(理论值的18%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 1.23$ min;MS (ESIpos): $m/z = 284$ $[M+H]^+$ 。

[0196] 实施例18A

3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸

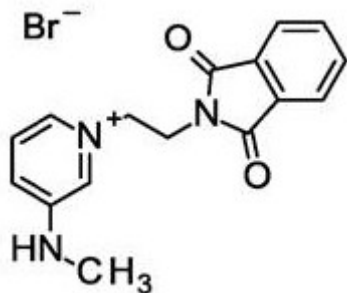


将3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(30.5毫克,108微摩尔)最先装载在2.2毫升四氢呋喃/水(3:1)中并加入1M氢氧化锂水溶液(1.1毫升,1.0 M,1.1毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌1.5小时。浓缩该混合物。将少量水添加到残留物中并将混合物酸化到pH值3-4,然后通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生25.2毫克(理论值的87%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法4): $R_t = 0.53$ min;MS (ESIpos): $m/z = 270$ $[M+H]^+$ 。

[0197] 实施例19A

溴化1-[2-(1,3-二氧化代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-3-(甲基氨基)吡啶鎓



将N-甲基吡啶-3-胺(1.00克,9.25毫摩尔)最先装载在20毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(2.35克,9.25毫摩尔)并将混合物在110°C下搅拌整夜。浓缩该混合物并与二氯甲烷一起搅拌。抽吸滤出固体,用二氯甲烷洗涤并在高真空下干燥。这产生1.8克(理论值的54%,100%纯度)标题化合物。

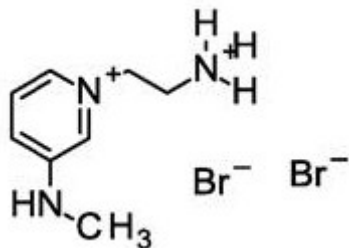
LC-MS (方法2): $R_t = 0.68$ min;MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[M-Br]^+$

1 H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.682 (7.73), 2.690 (7.71), 4.135 (2.25), 4.143 (3.24), 4.152 (2.36), 4.689 (2.34), 4.697 (3.14), 4.706 (2.20), 7.185 (1.37), 7.194 (1.35), 7.613 (1.01), 7.628 (1.96), 7.652 (1.73), 7.661 (1.77), 7.666 (1.00), 7.676 (0.93), 7.840 (0.47), 7.854 (16.00), 7.869

(0.40), 8.208 (2.03), 8.217 (1.98), 8.244 (2.94)。

[0198] 实施例20A

二溴化1-(2-铵乙基)-3-(甲基氨基)吡啶鎓

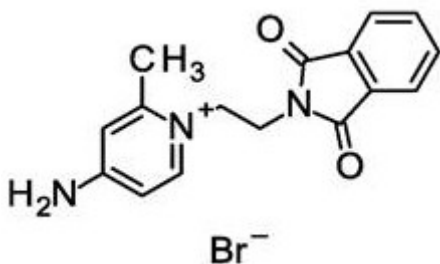


溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)乙基]-3-(甲基氨基)吡啶鎓(1.80克,4.97毫摩尔)在6.6毫升48%溴化氢水溶液中在100℃下回流整夜。将反应混合物冷却,分离出形成的固体并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生1.7克(理论值的82%,75%纯度)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ [ppm]: 2.906 (1.56), 3.896 (0.56), 4.981 (0.51), 8.116 (3.20), 10.224 (16.00)。

[0199] 实施例21A

溴化4-氨基-1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)乙基]-2-甲基吡啶鎓



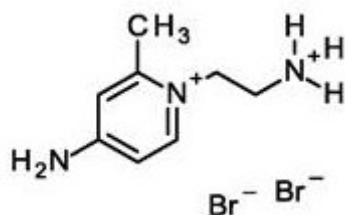
将2-甲基吡啶-4-胺(1.00克,9.25毫摩尔)最先装载在20毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮(2.35克,9.25毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整夜。将反应混合物基本浓缩并与乙腈一起搅拌。抽吸滤出固体并用-10℃冷的乙腈洗涤。这产生970毫克(理论值的28%,98%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 282$ [M-Br] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.78), 2.475 (5.44), 2.648 (16.00), 4.036 (1.87), 4.051 (3.75), 4.066 (2.06), 4.638 (1.98), 4.653 (3.56), 4.668 (1.81), 6.239 (3.70), 7.483 (0.43), 7.505 (0.93), 7.522 (1.12), 7.528 (1.17), 7.544 (2.36), 7.550 (2.05), 7.606 (3.44), 7.628 (2.01), 7.853 (2.07), 7.864 (2.15), 7.871 (2.47), 7.876 (8.50), 7.884 (8.57), 7.889 (2.67), 7.895 (2.05), 7.900 (0.92), 7.906 (1.10), 7.946 (3.23), 7.952 (3.23)。

[0200] 实施例22A

二溴化4-氨基-1-(2-铵乙基)-2-甲基吡啶鎓

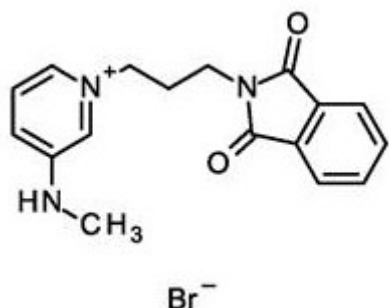


溴化4-氨基-1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡唑-2-基)乙基]-2-甲基吡啶鎓 (970毫克, 2.68毫摩尔) 在3.5毫升48%溴化氢水溶液中在100℃下回流30小时。将反应混合物冷却, 分离出形成的固体并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出固体, 用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生900毫克(理论值的96%, 89%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法5): $R_t = 0.66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 152$ $[M-HBr-Br]^+$ 。

[0201] 实施例23A

溴化1-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡唑-2-基)丙基]-3-(甲基氨基)吡啶鎓



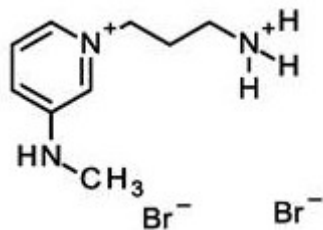
将N-甲基吡啶-3-胺(1.00克, 9.25毫摩尔)最先装载在20毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 加入2-(3-溴丙基)-1H-异吡唑-1,3(2H)-二酮(2.48克, 9.25毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整夜。抽吸滤出沉淀的固体, 用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生2.20克(理论值的63%, 100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.74$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Br]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.225 (1.01), 2.241 (3.14), 2.259 (4.36), 2.276 (3.23), 2.293 (1.07), 2.772 (16.00), 2.784 (15.76), 3.649 (4.40), 3.664 (8.09), 3.680 (4.14), 4.503 (3.90), 4.522 (6.20), 4.540 (3.71), 7.193 (2.63), 7.205 (2.53), 7.563 (2.65), 7.567 (2.43), 7.585 (3.54), 7.589 (3.28), 7.700 (2.99), 7.714 (3.28), 7.722 (2.39), 7.736 (2.30), 7.846 (3.32), 7.856 (4.85), 7.859 (4.97), 7.868 (10.50), 7.875 (5.84), 7.877 (5.58), 7.884 (10.44), 7.890 (5.19), 7.894 (4.62), 7.896 (4.30), 7.906 (2.93), 8.156 (5.84), 8.188 (4.27), 8.202 (3.96)。

[0202] 实施例24A

二溴化1-(3-铵丙基)-3-(甲基氨基)吡啶鎓

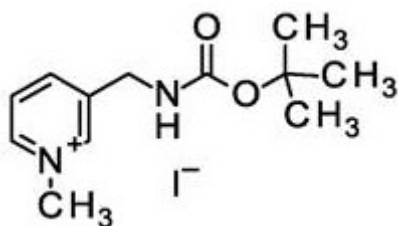


溴化1-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)丙基]-3-(甲基氨基)吡啶鎓(2.20克,5.85毫摩尔)在7.7毫升48%溴化氢水溶液中在100℃下回流36小时。将反应混合物冷却,分离出形成的固体并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生120毫克(理论值的6%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.195 (1.43), 2.444 (0.43), 2.459 (0.95), 2.475 (1.49), 2.490 (0.91), 2.791 (14.20), 3.275 (1.06), 3.291 (1.46), 3.306 (1.00), 4.556 (1.53), 4.571 (2.34), 4.586 (1.48), 7.558 (0.61), 7.561 (0.59), 7.576 (1.01), 7.579 (1.04), 7.616 (0.97), 7.622 (0.41), 7.628 (1.02), 7.634 (0.57), 7.646 (0.57), 7.951 (2.14), 7.960 (2.56), 8.116 (16.00), 10.477 (13.24)。

[0203] 实施例25A

碘化3-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基-1-甲基吡啶鎓

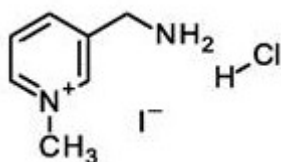


在封闭容器中,(吡啶-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(400毫克,1.92毫摩尔)和碘甲烷(140微升,2.3毫摩尔)在2.3毫升丙酮中在75℃下摇振整夜。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生575毫克(理论值的85%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.52$ min;MS (ESIpos): $m/z = 223$ $[\text{M}-\text{I}]^+$ 。

[0204] 实施例26A

碘化3-(氨基甲基)-1-甲基吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)



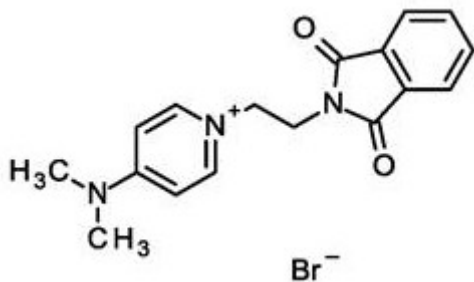
将碘化3-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基-1-甲基吡啶鎓(572毫克,1.63毫摩尔)最先装载在4毫升二氯甲烷中,加入盐酸/1,4-二氧杂环己烷(4.1毫升,4.0 M,16毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应溶液浓缩,并置于乙腈中和再浓缩三次。残留物在高真空

下干燥。这产生415毫克(理论值的89%,100%纯度)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.56), 0.008 (0.54), 4.264 (4.19), 4.367 (16.00), 8.196 (1.10), 8.211 (1.33), 8.216 (1.38), 8.231 (1.25), 8.719 (1.55), 8.739 (1.60), 8.783 (1.46), 8.999 (1.66), 9.014 (1.60), 9.229 (2.42)。

[0205] 实施例27A

溴化4-(二甲基氨基)-1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]吡啶鎓

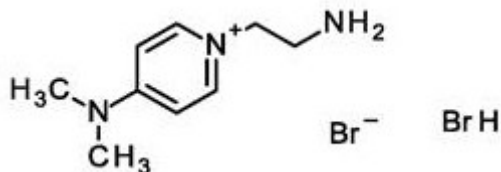


将N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.00克,16.4毫摩尔)最先装载在20毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(4.16克,16.4毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整夜。抽吸滤出沉淀的固体,用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生5.04克(理论值的82%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.75$ min;MS (ESIpos): $m/z = 296$ [M-Br] $^+$ 。

[0206] 实施例28A

溴化1-(2-氨基乙基)-4-(二甲基氨基)吡啶鎓氢溴酸盐(1:1:1)



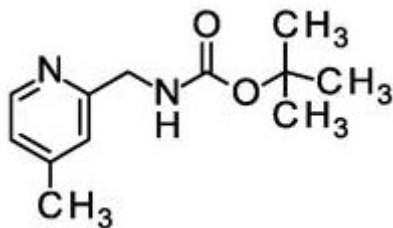
溴化4-(二甲基氨基)-1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]吡啶鎓(5.04克,13.4毫摩尔)在19毫升48%溴化氢水溶液中在100℃下搅拌整夜。将反应混合物冷却,分离出形成的固体并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生3.55克(理论值的81%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 1.32$ min;MS (ESIpos): $m/z = 166$ [M-HBr-Br] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.040 (0.67), 3.172 (1.20), 3.359 (6.47), 3.388 (2.45), 3.419 (13.71), 4.440 (7.12), 4.455 (12.63), 4.470 (6.81), 7.109 (15.57), 7.128 (16.00), 8.109 (6.23), 8.289 (14.04), 8.308 (13.55)。

[0207] 实施例29A

[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

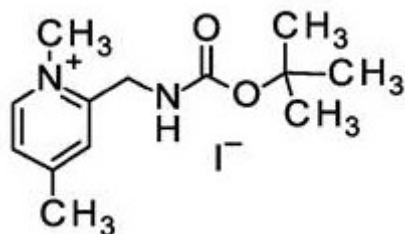


将1-(4-甲基吡啶-2-基)甲胺(250毫克,2.05毫摩尔)最先装载在22毫升二氧杂环己烷/水1/1中,相继加入碳酸钾(2.83克,20.5毫摩尔)和二碳酸二叔丁酯(520微升,2.3毫摩尔)。该混合物在室温下搅拌整夜。分离相,水相用乙酸乙酯萃取2x。合并的有机相经硫酸钠干燥并过滤,浓缩滤液且残留物在高真空下干燥。这产生415毫克(95%纯度,理论值的87%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.85$ min; MS (ESIpos): $m/z = 223$ $[M+H]^+$ 。

[0208] 实施例30A

碘化2-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基]-1,4-二甲基吡啶鎓

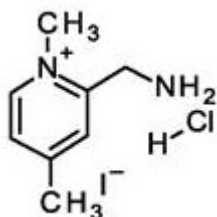


在封闭容器中,[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(415毫克,95%纯度,1.77毫摩尔)和碘甲烷(130微升,2.1毫摩尔)在2.1毫升丙酮中在75°C下摇振整夜。将反应溶液浓缩,残留物用乙腈浓缩3x并在高真空下干燥。这产生676毫克(97%纯度,理论值的102%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 237$ $[M-I]^+$ 。

[0209] 实施例31A

碘化2-(氨基甲基)-1,4-二甲基吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)



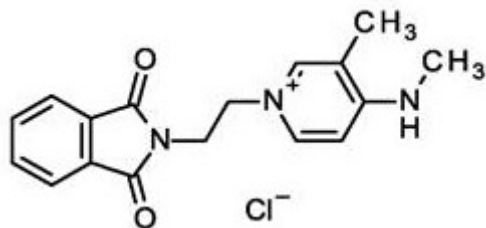
将盐酸/二氧杂环己烷(4.6毫升,4.0 M,19毫摩尔)添加到碘化2-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基]-1,4-二甲基吡啶鎓(676毫克,1.86毫摩尔)中,并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应溶液浓缩,且残留物用乙腈再浓缩三次并在高真空下干燥。这产生428毫克(100%纯度,理论值的77%)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 1.26$ min; MS (ESIpos): $m/z = 137$ $[M-I-HCl]^+$ 。

[0210] 实施例32A

氯化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)乙基]-3-甲基-4-(甲基氨基)吡

吡啶鎓



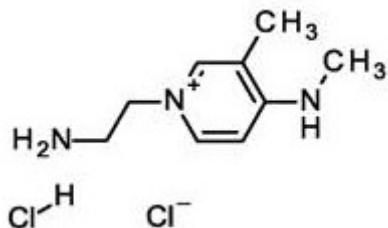
在氩气下,将N,3-二甲基吡啶-4-胺(689毫克,5.64毫摩尔)最先装载在12毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-氯乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(1.18克,5.64毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌48小时。抽吸滤出沉淀的固体,用二乙醚和乙酸乙酯洗涤并在高真空下干燥。这产生1.14克(100%纯度,理论值的61%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.74$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Cl]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.059 (16.00), 2.911 (8.46), 2.922 (8.56), 3.998 (2.07), 4.010 (2.97), 4.023 (2.39), 4.348 (2.42), 4.362 (2.95), 4.374 (2.12), 6.790 (2.82), 6.808 (2.88), 7.830 (0.78), 7.834 (0.58), 7.842 (1.63), 7.852 (10.91), 7.857 (11.45), 7.866 (1.61), 7.874 (0.54), 7.879 (0.74), 8.047 (0.97), 8.253 (3.63), 8.300 (1.93), 8.318 (1.86)。

[0211] 实施例33A

氯化1-(2-氨基乙基)-3-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)



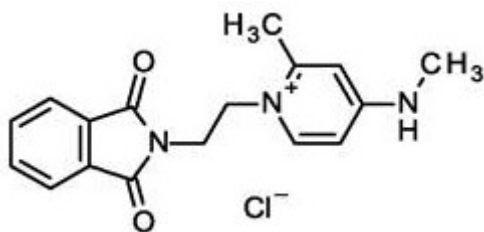
氯化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-3-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓(1.14克,3.44毫摩尔)在5.5毫升浓盐酸(37%在水中)中在100℃下搅拌整夜。加入另外1.5毫升浓盐酸(37%在水中)并且该混合物再在100℃下搅拌整夜。在冷却时,沉淀固体。将后者抽吸滤出并弃置。浓缩滤液且固体从四氢呋喃/乙腈中重结晶。这产生799毫克(95%纯度,理论值的93%)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 1.30$ min; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-Cl-HCl]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.121 (16.00), 2.949 (7.77), 2.961 (7.76), 3.312 (2.76), 3.333 (4.93), 4.481 (2.87), 4.493 (1.53), 6.917 (2.27), 6.935 (2.30), 8.115 (0.93), 8.263 (2.44), 8.352 (1.44), 8.370 (1.39), 8.547 (1.44)。

[0212] 实施例34A

氯化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-2-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓



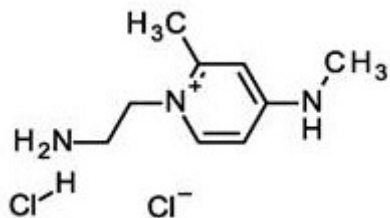
在氩气下,将N,2-二甲基吡啶-4-胺(895毫克,7.32毫摩尔)最先装载在15毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-(2-氯乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(1.54克,7.32毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌48小时。抽吸滤出沉淀的固体,用二乙醚和乙酸乙酯洗涤并在高真空下干燥。固体随后在硅胶上提纯(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/甲酸100/10/1至100/30/1)。合并产物级分并浓缩,残留物在高真空下干燥。这产生313毫克(100%纯度,理论值的13%)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.45$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Cl]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.605 (16.00), 2.828 (5.30), 2.840 (5.41), 2.862 (7.91), 2.874 (7.81), 3.943 (3.52), 3.957 (6.36), 3.971 (3.94), 4.370 (2.38), 4.384 (5.06), 4.398 (4.49), 4.412 (1.58), 6.652 (1.30), 6.672 (2.25), 6.685 (1.17), 6.691 (1.14), 6.751 (1.69), 6.841 (2.93), 6.847 (2.78), 7.845 (2.28), 7.856 (3.86), 7.868 (12.91), 7.877 (13.37), 7.888 (3.90), 7.899 (2.22), 7.976 (2.93), 7.994 (2.85), 8.205 (11.61), 8.228 (1.84), 8.712 (1.16)。

[0213] 实施例35A

氯化1-(2-氨基乙基)-2-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)



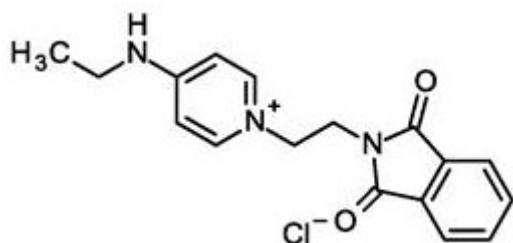
氯化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-2-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓(310克,934微摩尔)在1.5毫升浓盐酸(37%在水中)中在100℃下搅拌整夜。加入另外1.5毫升浓盐酸(37%在水中)并且该混合物再在100℃下搅拌整夜。在冷却时,沉淀固体。抽吸滤出固体,用水洗涤并弃置。浓缩滤液且残留物从四氢呋喃/乙腈/甲醇中重结晶。这产生182毫克(90%纯度,理论值的74%)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 0.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-Cl-HCl]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.07), 0.008 (0.91), 2.518 (2.43), 2.591 (2.46), 2.880 (2.68), 2.892 (2.66), 3.229 (0.62), 3.318 (16.00), 3.324 (9.54), 4.392 (0.56), 4.406 (0.75), 4.420 (0.49), 6.847 (0.78)。

[0214] 实施例36A

氯化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-(乙基氨基)吡啶鎓

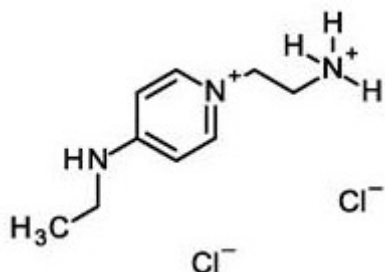


将N-乙基吡啶-4-胺(500毫克,4.09毫摩尔)最先装载在10毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-氯乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(858毫克,4.09毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整个周末。抽吸滤出沉淀的固体,用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生849毫克(100%纯度,理论值的62%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Cl]^+$ 。

[0215] 实施例37A

二氯化1-(2-铵乙基)-4-(乙基氨基)吡啶鎓

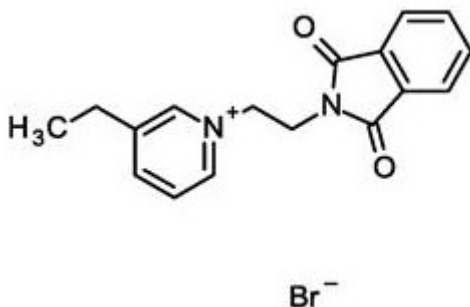


氯化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-(乙基氨基)吡啶鎓(848毫克,2.56毫摩尔)在5毫升浓盐酸(37%在水中)中在100℃下回流整夜。在冷却时,沉淀固体。将后者滤出并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生543毫克(100%纯度,理论值的89%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.58), 1.172 (7.58), 1.190 (16.00), 1.208 (7.59), 2.328 (0.56), 2.670 (0.58), 3.283 (3.50), 3.301 (6.90), 3.332 (5.53), 3.351 (1.33), 4.407 (2.71), 4.420 (3.54), 6.891 (1.65), 6.898 (1.67), 6.909 (1.74), 6.958 (1.93), 6.976 (1.97), 8.130 (1.86), 8.145 (1.52), 8.300 (2.65), 8.317 (2.71), 8.859 (1.14)。

[0216] 实施例38A

溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-3-乙基吡啶鎓



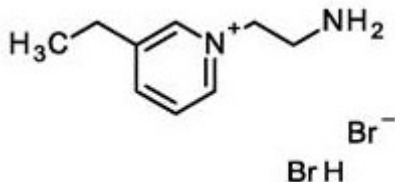
将3-乙基吡啶(2.00克,18.7毫摩尔)最先装载在20毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(4.74克,18.7毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整

夜。在旋转蒸发器上除去N,N-二甲基甲酰胺且残留物与甲基叔丁基醚一起搅拌。抽吸滤出沉淀的固体,用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生5.30克(100%纯度,理论值的79%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.70$ min; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[M-Br]^+$ 。

[0217] 实施例39A

溴化1-(2-氨基乙基)-3-乙基吡啶鎓氢溴酸盐(1:1:1)

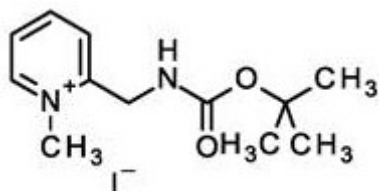


溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-3-乙基吡啶鎓(5.30克, 14.7毫摩尔)在20毫升浓氢溴酸(48%在水中)中在100℃下回流整夜。在冷却时,沉淀固体。将后者滤出并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生3.61克(理论值的79%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.274 (7.42), 1.293 (16.00), 1.312 (7.71), 2.820 (1.89), 2.839 (5.59), 2.858 (5.48), 2.877 (1.77), 3.383 (4.56), 4.861 (2.70), 4.875 (4.27), 4.890 (2.55), 8.127 (3.08), 8.143 (4.28), 8.147 (4.58), 8.162 (4.07), 8.545 (2.44), 8.565 (2.23), 8.924 (2.40), 8.939 (2.31), 9.056 (3.59)。

[0218] 实施例40A

碘化2-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基-1-甲基吡啶鎓

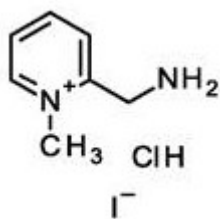


在封闭容器中,(吡啶-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(470微升,2.4毫摩尔)和碘甲烷(180微升,2.9毫摩尔)在2.5毫升丙酮中在75℃下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且残留物在高真空下干燥。这产生810毫克(理论值的96%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.87), 0.008 (0.49), 1.366 (0.77), 1.425 (16.00), 1.487 (0.99), 2.086 (7.32), 2.519 (0.50), 4.290 (12.40), 4.583 (2.42), 4.597 (2.27), 7.887 (0.89), 7.898 (1.23), 7.918 (0.92), 7.988 (0.61), 8.006 (1.06), 8.022 (0.62), 8.551 (0.64), 8.570 (1.10), 8.590 (0.54), 8.972 (1.38), 8.987 (1.31)。

[0219] 实施例41A

碘化2-(氨基甲基)-1-甲基吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)

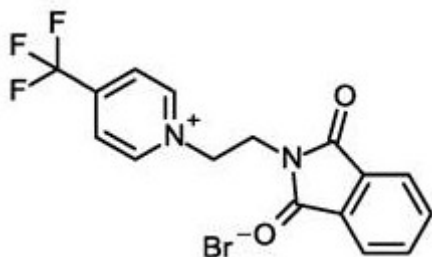


将碘化2-[[叔丁氧基羰基]氨基]甲基]-1-甲基吡啶鎓(810毫克,2.31毫摩尔)最先装载在24毫升二氯甲烷中,加入盐酸/二氧杂环己烷(5.8毫升,4.0 M,23毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且残留物与二氯甲烷一起搅拌。抽吸滤出沉淀的固体,用二氯甲烷洗涤并在高真空下干燥。这产生627毫克(100%纯度,理论值的95%)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 0.25 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 123 [M-I-HCl]^+$ 。

[0220] 实施例42A

溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-(三氟甲基)吡啶鎓

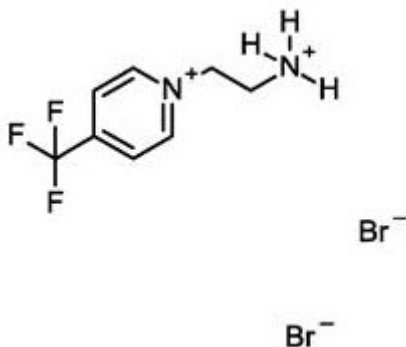


将4-(三氟甲基)吡啶(310微升,2.7毫摩尔)最先装载在10毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(677毫克,2.66毫摩尔)并将混合物在110°C下搅拌72小时。将反应混合物浓缩,将甲基叔丁基醚添加到油性残留物中并再浓缩该混合物。现为固体的残留物与甲基叔丁基醚一起搅拌,滤出固体,用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生390毫克(100%纯度,理论值的36%)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.45 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 321 [M-Br]^+$ 。

[0221] 实施例43A

二溴化1-(2-铵乙基)-4-(三氟甲基)吡啶鎓

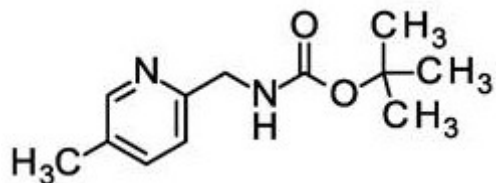


溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-(三氟甲基)吡啶鎓(390毫克,972微摩尔)在5毫升浓氢溴酸(48%在水中)中在100°C下回流整夜。在冷却时,沉淀固体。将后者滤出并弃置。浓缩滤液。残留物与四氢呋喃一起搅拌,滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生181毫克(100%纯度,理论值的53%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.329 (0.77), 2.671 (0.69), 3.584 (9.46), 5.002 (10.26), 8.043 (6.71), 8.789 (15.09), 8.805 (16.00), 9.428 (11.27), 9.442 (10.28)。

[0222] 实施例44A

[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

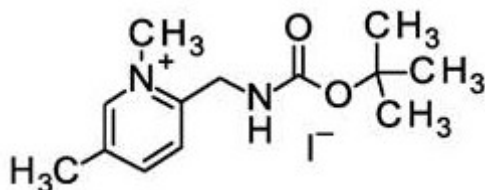


将1-(5-甲基吡啶-2-基)甲胺(150毫克,1.23毫摩尔)最先装载在4.1毫升氢氧化钠溶液(1N在水中)中,在0℃下加入二碳酸二叔丁酯(340微升,1.5毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将乙酸乙酯添加到反应混合物中并且该混合物用水洗涤2x和用饱和NaCl溶液洗涤1x。有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物通过柱色谱法提纯(10 g Biotage Snap Cartridge Ultra®;Biotage-Isolera-One®;CH/EE梯度,DC: CH/EE 1/1)。合并产物级分并浓缩,残留物在高真空下干燥。这产生168毫克(100%纯度,理论值的62%)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.50$ min;MS (ESIpos): $m/z = 223$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0223] 实施例45A

碘化2-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基-1,5-二甲基吡啶鎓

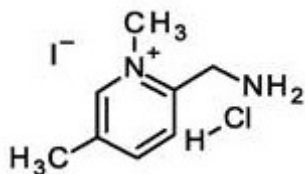


在封闭容器中,[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(372毫克,78%纯度,1.31毫摩尔)和碘甲烷(98微升,1.6毫摩尔)在1.6毫升丙酮中在75℃下摇振整夜。将反应溶液浓缩,残留物从乙腈中浓缩3x并在高真空下干燥。这产生597毫克(98%纯度,理论值的123%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.66$ min;MS (ESIpos): $m/z = 237$ $[\text{M}-\text{I}]^+$ 。

[0224] 实施例46A

碘化2-(氨基甲基)-1,5-二甲基吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)

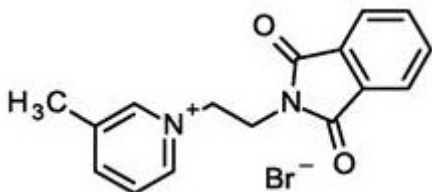


将盐酸/二氧杂环己烷(4.1毫升,4.0 M,16毫摩尔)添加到碘化2-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基-1,5-二甲基吡啶鎓(597毫克,1.64毫摩尔)中并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应溶液浓缩,残留物从乙腈中浓缩3x并在高真空下干燥。这产生483毫克(95%纯度,理论值的93%)标题化合物。

LC-MS (方法1): $R_t = 1.67 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 137 [M-I-HCl]^+$ 。

[0225] 实施例47A

溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-3-甲基吡啶鎓

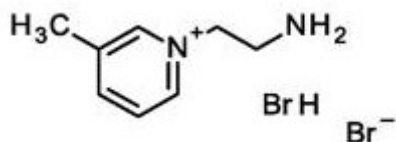


将3-甲基吡啶(2.00克, 21.5毫摩尔)最先装载在20毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(5.46克, 21.5毫摩尔)并将混合物在110°C下搅拌整夜。在旋转蒸发器上除去N,N-二甲基甲酰胺且残留物与甲基叔丁基醚一起搅拌。抽吸滤出沉淀的固体, 用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生6.39克(96%纯度, 理论值的82%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.60 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 268 [M-Br]^+$ 。

[0226] 实施例48A

溴化1-(2-氨基乙基)-3-甲基吡啶鎓氢溴酸盐(1:1:1)

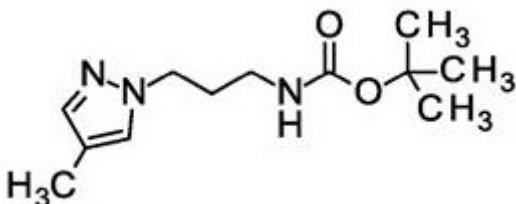


溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-3-甲基吡啶鎓(6.39克, 18.4毫摩尔)在25毫升浓氢溴酸(48%在水中)中在100°C下回流整夜。在冷却时, 沉淀固体。将后者滤出并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出沉淀的固体, 用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生4.55克(理论值的83%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.518 (16.00), 3.544 (1.90), 4.829 (1.79), 4.843 (3.01), 4.857 (1.68), 8.101 (2.52), 8.117 (3.09), 8.121 (3.19), 8.136 (2.60), 8.494 (1.72), 8.514 (1.56), 8.894 (1.57), 8.909 (1.50), 9.016 (2.34)。

[0227] 实施例49A

[3-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)丙基]氨基甲酸叔丁酯



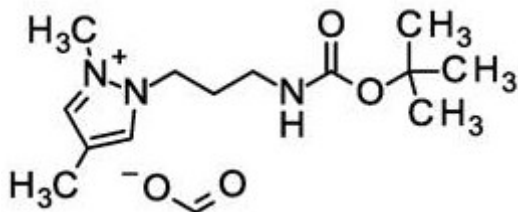
将3-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)丙烷-1-胺(350毫克, 2.51毫摩尔)最先装载在10毫升四氢呋喃中并冷却到0°C。在此温度下相继加入三乙胺(1.1毫升, 7.5毫摩尔)、4-二甲基氨基吡啶(46.1毫克, 377微摩尔)和二碳酸二叔丁酯(610微升, 2.6毫摩尔)。然后允许反应混合物缓慢升温到室温并搅拌整夜。反应混合物在水和乙酸乙酯之间萃取, 有机相用水和用饱和NaCl溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤, 浓缩滤液且残留物在高真空下干燥。这产生537毫

克(43%纯度,理论值的39%)标题化合物。

LC-MS (方法6): $R_t = 2.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 240$ $[M+H]^+$ 。

[0228] 实施例50A

甲酸1-[3-[叔丁氧基羰基]氨基]丙基]-2,4-二甲基-1H-吡唑-2-鎓

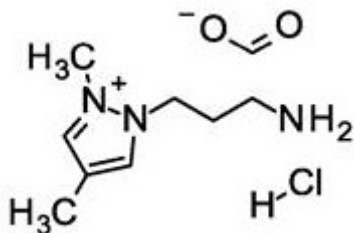


在封闭容器中, [3-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(537毫克, 2.24毫摩尔; 43%纯度)和碘甲烷(170微升, 2.7毫摩尔)在2.7毫升丙酮中在75°C下摇振整夜。将反应溶液浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水, B=乙腈; 梯度: 0.0 min 5% B; 3 min 5% B; 20 min 50% B; 23 min 100% B; 26 min 5% B; 流量: 50 ml/min; 0.1%甲酸)。合并产物级分并浓缩, 残留物在高真空下干燥。这产生403毫克(70%纯度, 理论值的33%)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.41$ min; MS (ESIpos): $m/z = 254$ $[M-I]^+$ 。

[0229] 实施例51A

甲酸1-(3-氨基丙基)-2,4-二甲基-1H-吡唑-2-鎓盐酸盐(1:1:1)

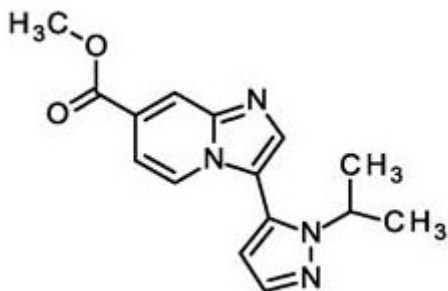


将盐酸/二氧杂环己烷(2.6毫升, 4.0 M, 11毫摩尔)添加到甲酸1-[3-[叔丁氧基羰基]氨基]丙基]-2,4-二甲基-1H-吡唑-2-鎓(403毫克, 1.06毫摩尔)中, 并将混合物在室温下搅拌3.5小时。将反应溶液浓缩, 且残留物从乙腈中再浓缩三次并在高真空下干燥。这产生331毫克(98%纯度, 理论值的97%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.24$ min; MS (ESIpos): $m/z = 154$ $[M-I-HCl]^+$ 。

[0230] 实施例52A

3-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯



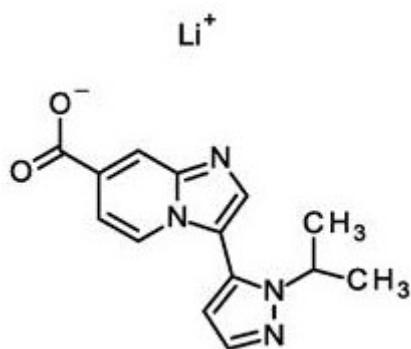
在氩气下, 将3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(200毫克, 662微摩尔)、(1-异丙基-

1H-吡唑-5-基) 硼酸 (122毫克, 795微摩尔) 和碳酸钾 (302毫克, 2.2毫摩尔) 最先装载在4毫升二氧杂环己烷中, 并将该混合物用氩气脱气10分钟。然后加入 [1,1-双(二苯基膦基) 二茂铁] 二氯化钨/二氯甲烷络合物 (27.0毫克, 33.1微摩尔) 并将反应混合物在110°C下搅拌整夜。浓缩该混合物并将残留物置于乙酸乙酯中, 并用水和饱和NaCl溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残留物通过柱色谱法提纯 (10 g Biotage Snap Cartridge Ultra®; Biotage-Isolera-One®; CH/EE梯度, 12% EE- 100% EE; 流量: 36 ml/min; DC: CH/EE 1/1)。浓缩产物级分且残留物在高真空下干燥。这产生80毫克 (89%纯度, 理论值的38%) 标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 1.36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 285$ $[M+H]^+$ 。

[0231] 实施例53A

3-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸锂

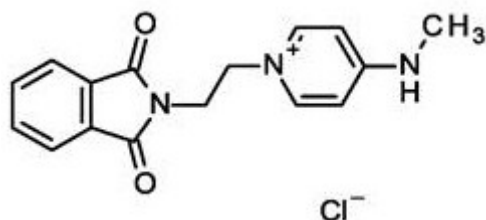


将3-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯 (80.0毫克, 89%纯度, 250微摩尔) 最先装载在5毫升四氢呋喃/水3:1中, 加入氢氧化锂 (12.0毫克, 500微摩尔) 并将混合物在60°C下搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩, 将残留物溶解在乙腈/水中并冻干。这产生90毫克 (100%纯度, 理论值的130%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.356 (15.82), 1.373 (16.00), 4.352 (0.43), 4.368 (1.10), 4.385 (1.48), 4.401 (1.09), 4.418 (0.43), 6.606 (3.63), 6.611 (3.85), 7.449 (1.57), 7.468 (1.66), 7.674 (0.65), 7.700 (3.24), 7.704 (3.36), 7.765 (4.34), 7.988 (3.46), 8.004 (1.93)。

[0232] 实施例54A

氯化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基) 乙基]-4-(甲基氨基) 吡啶鎓



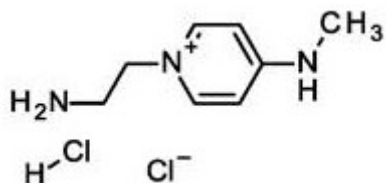
将N-甲基吡啶-4-胺 (1.00克, 9.25毫摩尔) 最先装载在10毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 加入2-(2-氯乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (1.94克, 9.25毫摩尔) 并将混合物在110°C下搅拌整夜。抽吸滤出沉淀的固体, 用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生1.99克 (100%纯度, 理论值的68%) 标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.67$ min; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[M-Cl]^-$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.857 (16.00), 2.867 (15.78), 3.981 (3.82), 3.991 (4.85), 4.002 (3.96), 4.357 (4.07), 4.368 (4.70), 4.378 (3.51), 6.801 (2.60), 6.806 (2.94), 6.816 (2.64), 6.821 (2.88), 6.882 (3.22), 6.888 (2.82), 6.897 (3.19), 6.903 (2.74), 7.835 (2.94), 7.840 (2.53), 7.844 (4.04), 7.848 (5.05), 7.853 (12.68), 7.861 (12.85), 7.866 (5.22), 7.871 (3.90), 7.874 (2.34), 7.879 (2.71), 8.141 (3.12), 8.145 (3.18), 8.156 (3.02), 8.160 (3.03), 8.350 (2.91), 8.353 (2.83), 8.365 (2.82), 8.368 (2.70), 9.077 (2.07), 9.087 (2.03)。

[0233] 实施例55A

氯化1-(2-氨基乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)

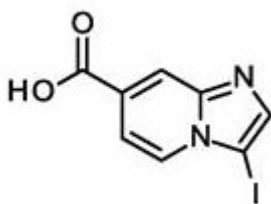


氯化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓(16.0克,50.2毫摩尔)在100毫升浓盐酸中在100℃下搅拌2天。抽吸滤出沉淀的固体并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。抽吸滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生12克(100%纯度,理论值的106%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.892 (15.95), 2.904 (16.00), 3.286 (3.87), 3.299 (3.90), 4.462 (4.14), 4.477 (7.20), 4.491 (3.94), 6.910 (2.46), 6.917 (3.11), 6.928 (2.52), 6.935 (3.26), 6.962 (2.92), 6.968 (2.48), 6.980 (2.92), 6.986 (2.51), 8.188 (3.45), 8.206 (3.36), 8.384 (3.46), 8.402 (3.34), 8.575 (3.87), 9.081 (1.81)。

[0234] 实施例56A

3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸

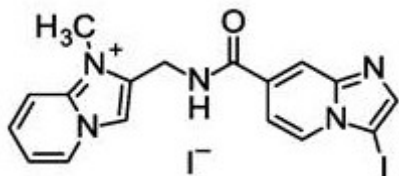


将3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(1.00克,3.31毫摩尔)最先装载在20毫升四氢呋喃中,加入氢氧化锂溶液(6.6毫升,1.0 M,6.6毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌2小时。在旋转蒸发器上除去四氢呋喃且水性残留物用4 N盐酸酸化(pH 3)。抽吸滤出沉淀的固体,用乙腈洗涤并在高真空下干燥。从滤液中沉淀更多固体。抽吸滤出固体,用乙腈洗涤并在高真空下干燥。这产生总共743毫克(100%纯度,理论值的78%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.67$ min;MS (ESIpos): $m/z = 288$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0235] 实施例57A

碘化2-({[(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基]氨基}甲基)-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓

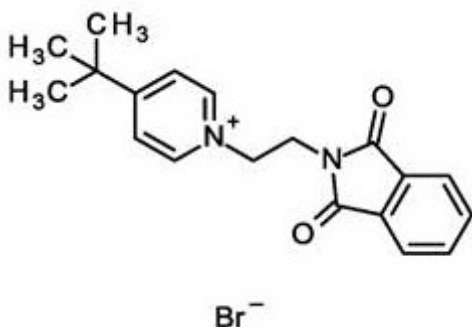


将3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(81.4毫克,283微摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中,加入碘化2-(氨基甲基)-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓盐酸盐(1:1:1)(92.0毫克,283微摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(81.3毫克,424微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(104毫克,848微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。抽吸滤出沉淀的固体,用二氯甲烷洗涤并在高真空下干燥。这产生121毫克(100%纯度,理论值的99%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 432$ $[M-I]^+$ 。

[0236] 实施例58A

溴化4-叔丁基-1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]吡啶鎓

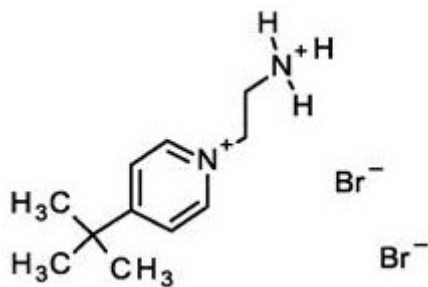


将4-叔丁基吡啶(540微升,3.7毫摩尔)最先装载在5毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(940毫克,3.70毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整夜。在旋转蒸发器上浓缩反应混合物,将甲基叔丁基醚添加到残留物中并再浓缩。残留物在高真空下干燥48小时,然后再与甲基叔丁基醚一起搅拌并浓缩。残留物最后与四氢呋喃一起搅拌,抽吸滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生1.06克(100%纯度,理论值的74%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 309$ $[M-Br]^+$ 。

[0237] 实施例59A

二溴化1-(2-铵乙基)-4-叔丁基吡啶鎓



溴化4-叔丁基-1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]吡啶鎓(1.06克,2.72毫摩尔)在14毫升浓氢溴酸(48%在水中)中在100℃下搅拌48小时。在冷却时,沉淀固

体。滤出固体并弃置和浓缩滤液。残留物与四氢呋喃一起搅拌，抽吸滤出固体，用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生799毫克(100%纯度，理论值的86%)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 179$ [M-H-2Br]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.381 (16.00), 3.522 (0.54), 4.808 (0.43), 4.823 (0.66), 4.837 (0.40), 8.075 (0.41), 8.241 (1.13), 8.258 (1.18), 8.956 (0.88), 8.973 (0.81)。

[0238] 实施例60A

溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-异丙基吡啶鎓



将4-异丙基吡啶(500毫克,4.13毫摩尔)最先装载在5.5毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(1.05克,4.13毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整夜。在旋转蒸发器上浓缩反应混合物,残留物与甲基叔丁基醚一起搅拌,过滤并在高真空下干燥。这产生1.28克(93%纯度,理论值的77%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 295$ [M-Br]⁺。

[0239] 实施例61A

二溴化1-(2-铵乙基)-4-异丙基吡啶鎓



将溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-异丙基吡啶鎓(1.28克,3.41毫摩尔)最先装载在18毫升浓氢溴酸(48%在水中)中并在100℃下搅拌48小时。在冷却时,沉淀固体。滤出固体并弃置和浓缩滤液。残留物与四氢呋喃一起搅拌,过滤,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生920毫克(95%纯度,理论值的79%)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 166$ [M-HBr-Br]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (0.43), 1.288 (15.93), 1.305 (16.00), 3.220 (0.92), 3.237 (1.20), 3.254 (0.88), 3.376 (1.32), 4.793 (1.41), 4.807 (2.21), 4.822 (1.33), 8.070 (1.24), 8.135 (3.54), 8.152 (3.67), 8.943 (2.76), 8.959 (2.56)。

[0240] 实施例62A

溴化1-(2-[(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基]氨基)乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓



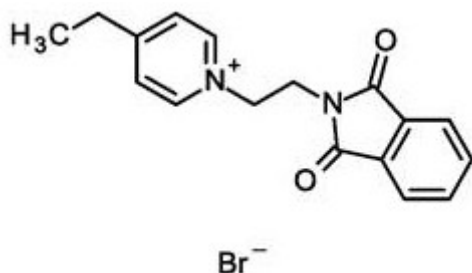
将3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(550毫克,1.91毫摩尔)和溴化1-(2-氨基乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓氢溴酸盐(1:1:1)(657毫克,2.10毫摩尔)最先装载在30毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(549毫克,2.86毫摩尔)和4-二甲氨基吡啶(700毫克,5.73毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物施加到Isolute®并通过硅胶色谱法提纯(28 g Snap Cartridge KP-NH Biotage®;Biotage-Isolera-One®;二氯甲烷/甲醇梯度10%甲醇至40%甲醇)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生797毫克(95%纯度,理论值的79%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.68$ min;MS (ESIpos): $m/z = 422$ [M-Br]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.950 (1.15), 0.968 (2.48), 0.986 (1.39), 1.116 (0.45), 1.453 (0.54), 1.470 (0.82), 1.488 (0.58), 2.107 (7.82), 2.136 (0.45), 2.163 (0.59), 2.181 (0.96), 2.199 (0.50), 2.861 (15.62), 2.873 (16.00), 2.943 (10.33), 2.965 (1.51), 2.982 (1.52), 2.997 (0.96), 3.040 (1.42), 3.122 (0.68), 3.162 (1.20), 3.176 (1.24), 3.226 (2.11), 3.706 (4.43), 3.718 (4.65), 3.732 (2.16), 4.304 (3.83), 4.318 (5.58), 4.330 (3.64), 5.756 (0.75), 6.571 (0.92), 6.574 (0.83), 6.587 (1.01), 6.810 (2.49), 6.817 (3.46), 6.828 (2.44), 6.835 (3.81), 6.848 (3.50), 6.854 (2.40), 6.866 (3.32), 6.873 (2.57), 7.361 (3.69), 7.364 (4.05), 7.379 (3.74), 7.382 (4.20), 7.872 (11.63), 8.081 (8.11), 8.106 (3.63), 8.293 (3.37), 8.310 (3.37), 8.395 (5.54), 8.413 (5.27), 8.599 (2.60), 8.611 (2.48), 8.852 (1.67), 8.866 (3.40), 8.881 (1.72)。

[0241] 实施例63A

溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-乙基吡啶鎓



将4-乙基吡啶(530微升,4.7毫摩尔)最先装载在6毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(1.19克,4.67毫摩尔)并将混合物在110°C下搅拌整夜。在旋转蒸发器上浓缩反应混合物且残留物与甲基叔丁基醚一起搅拌。抽吸滤出固体,用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生1.35克(85%纯度,理论值的68%)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.44$ min;MS (ESIpos): $m/z = 281$ [M-Br]⁺。

[0242] 实施例64A

二溴化1-(2-铵乙基)-4-乙基吡啶鎓

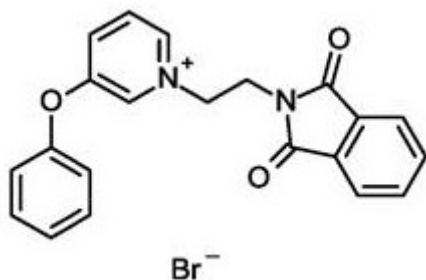


溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-乙基吡啶鎓(1.35克, 3.74毫摩尔)在21毫升浓氢溴酸(48%在水中)中在100℃下搅拌48小时。在冷却时,沉淀固体。滤出固体并在旋转蒸发器上浓缩滤液。残留物与四氢呋喃一起搅拌,抽吸滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生1.11克(理论值的95%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.05), 0.008 (1.05), 1.262 (7.42), 1.281 (16.00), 1.300 (7.52), 2.731 (7.67), 2.772 (0.63), 2.891 (9.39), 2.907 (1.82), 2.926 (5.16), 2.945 (5.01), 2.964 (1.57), 3.412 (0.54), 3.485 (1.27), 3.500 (2.39), 3.514 (2.45), 3.526 (1.50), 3.542 (0.93), 3.560 (0.43), 3.637 (0.49), 3.652 (0.87), 3.668 (0.43), 3.971 (1.82), 4.782 (2.02), 4.797 (3.46), 4.810 (1.96), 7.953 (1.42), 8.049 (1.89), 8.089 (5.82), 8.106 (5.78), 8.914 (3.80), 8.930 (3.70)。

[0243] 实施例65A

溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-3-苯氧基吡啶鎓



将3-苯氧基吡啶(500毫克,2.92毫摩尔)最先装载在3.8毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(742毫克,2.92毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌48小时。在旋转蒸发器上浓缩反应混合物且残留物与甲基叔丁基醚一起搅拌。滗析出甲基叔丁基醚且残留物在高真空下干燥。这产生1.1克(78%纯度,理论值的69%)标题化合物。

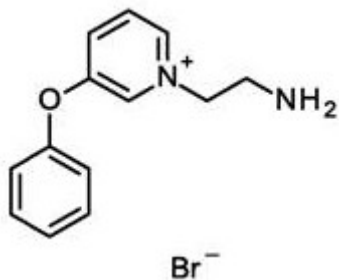
LC-MS (方法2): $R_t = 0.95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 345$ [M-Br] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.106 (0.80), 2.328 (0.49), 2.670 (0.44), 2.731 (1.84), 2.766 (0.46), 2.778 (0.44), 2.891 (2.16), 3.853 (0.74), 3.866 (1.03), 3.880 (0.59), 3.932 (0.49), 4.153 (2.44), 4.165 (3.19), 4.177 (2.57), 4.311 (0.54), 4.325 (0.93), 4.338 (0.55), 4.819 (2.60), 4.831 (3.18),

4.843 (2.32), 7.064 (0.70), 7.083 (0.80), 7.107 (4.54), 7.126 (5.46), 7.129 (4.33), 7.197 (0.44), 7.258 (1.22), 7.276 (2.98), 7.295 (1.95), 7.395 (3.84), 7.416 (4.99), 7.434 (3.42), 7.450 (0.48), 7.831 (1.77), 7.848 (1.63), 7.857 (1.39), 7.863 (2.38), 7.866 (2.64), 7.878 (16.00), 7.903 (1.24), 8.115 (1.83), 8.129 (1.93), 8.136 (2.26), 8.151 (2.24), 8.165 (0.97), 8.313 (1.99), 8.318 (1.92), 8.335 (1.56), 8.340 (1.62), 8.371 (0.60), 8.382 (0.74), 8.992 (2.61), 9.008 (2.49), 9.215 (3.17)。

[0244] 实施例66A

溴化1-(2-氨基乙基)-3-苯氧基吡啶鎓



溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)乙基]-3-苯氧基吡啶鎓(1.10克, 2.59毫摩尔)在14毫升浓氢溴酸(48%在水中)中在100℃下搅拌48小时。在冷却时,沉淀固体。滤出固体并在旋转蒸发器上浓缩滤液。残留物与甲醇/四氢呋喃一起搅拌,滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生593毫克(理论值的78%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.150 (0.75), 0.146 (0.60), 1.760 (0.99), 2.328 (0.99), 2.367 (1.04), 2.670 (0.97), 2.710 (0.91), 2.773 (0.63), 2.864 (0.52), 3.531 (7.25), 3.601 (0.99), 3.634 (0.60), 3.650 (1.14), 4.855 (10.05), 6.971 (0.78), 7.098 (0.97), 7.226 (0.80), 7.265 (13.82), 7.285 (16.00), 7.338 (3.84), 7.356 (8.82), 7.375 (5.30), 7.527 (11.00), 7.547 (14.84), 7.567 (7.68), 7.876 (1.08), 8.048 (6.30), 8.169 (4.92), 8.184 (5.20), 8.191 (7.94), 8.206 (8.17), 8.257 (6.68), 8.281 (3.99), 8.829 (5.54), 8.842 (5.33), 9.055 (9.73)。

[0245] 实施例67A:

溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)乙基]-4-(哌啶-1-基)吡啶鎓



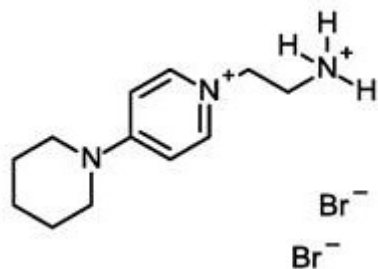
将4-(哌啶-1-基)吡啶(500毫克,3.08毫摩尔)最先装载在4毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入2-(2-溴乙基)-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮(783毫克,3.08毫摩尔)并将混合物在110℃下搅拌整夜。抽吸滤出沉淀的固体,用甲基叔丁基醚洗涤并在高真空下干燥。这产生692毫

克(100%纯度,理论值的54%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 336$ $[M-Br^-]^+$ 。

[0246] 实施例68A:

二溴化1-(2-铵乙基)-4-(哌啶-1-基)吡啶鎓



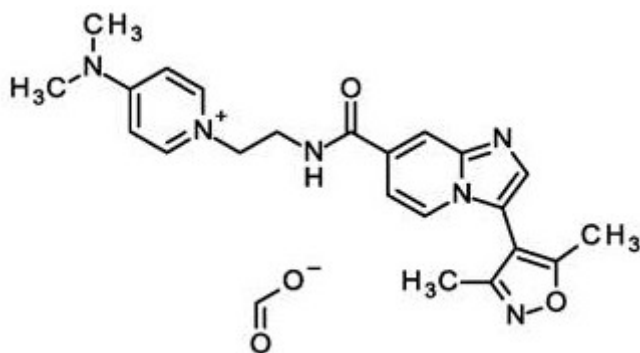
溴化1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-4-(哌啶-1-基)吡啶鎓(690毫克,1.66毫摩尔)在9毫升氢溴酸水溶液(48%)中在100℃下搅拌3小时。在冷却时,沉淀固体。将后者滤出并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。再次将固体置于9毫升氢溴酸水溶液(48%)中并将混合物在110℃下搅拌1.5天。然后抽吸滤出沉淀的固体并弃置。浓缩滤液且残留物与四氢呋喃一起搅拌。抽吸滤出固体,用四氢呋喃洗涤并在高真空下干燥。这产生390毫克(理论值的64%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.18), 0.008 (2.12), 1.596 (12.04), 1.605 (10.17), 1.689 (5.81), 1.701 (5.76), 3.333 (5.34), 3.346 (5.36), 3.479 (2.67), 3.542 (0.88), 3.695 (12.37), 3.708 (16.00), 3.722 (12.32), 4.367 (5.26), 4.382 (9.20), 4.396 (4.81), 7.280 (13.14), 7.300 (13.63), 8.011 (5.15), 8.207 (10.12), 8.225 (9.57)。

[0247] 实施例:

实施例1

甲酸4-(二甲基氨基)-1-[2-([3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基]乙基]吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)和溴化1-(2-氨基乙基)-4-(二甲基氨基)吡啶鎓氢溴酸盐(1:1:1)(63.6毫克,194微摩尔)最先装载在5毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9毫克,292微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(71.2毫克,583微摩尔)并将混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex

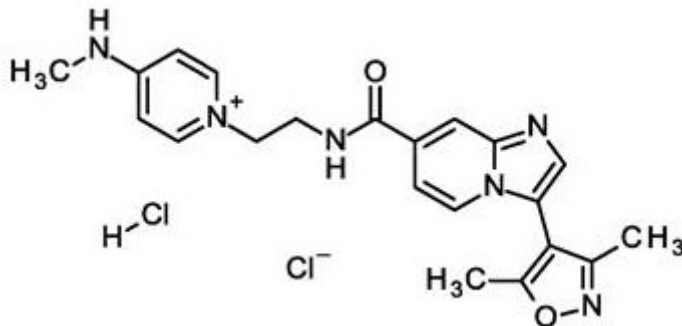
C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并从乙腈/水中冻干整夜。获得50毫克(理论值的56%,98%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.63 \text{ min}$;MS (ESIpos): $m/z = 405 [M-HCO_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.114 (10.41), 2.323 (10.60), 3.155 (16.00), 3.748 (1.56), 3.760 (1.60), 4.405 (1.64), 7.005 (2.22), 7.023 (2.22), 7.304 (0.94), 7.321 (0.91), 7.860 (2.03), 8.207 (2.56), 8.339 (1.60), 8.508 (1.17)。

[0248] 实施例2

氯化1-[2-({3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)



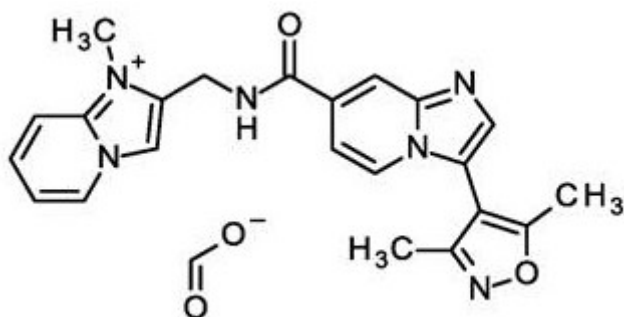
将甲酸1-[2-({3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓(500毫克,1.15毫摩尔)最先装载在1.1毫升4 N盐酸水溶液中并搅拌5分钟。随后,将反应混合物浓缩。将这一操作进行四次。将残留物溶解在5毫升水中并冻干。获得507毫克(理论值的96%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.60 \text{ min}$;MS (ESIpos): $m/z = 391 [M-HCl-Cl]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.173 (15.69), 2.395 (16.00), 2.854 (5.59), 2.866 (5.59), 3.757 (0.80), 3.770 (1.79), 3.783 (1.85), 3.796 (0.88), 4.404 (1.51), 4.416 (2.17), 4.428 (1.38), 6.837 (1.00), 6.843 (1.21), 6.855 (1.07), 6.862 (1.24), 6.917 (0.98), 6.934 (0.97), 7.801 (1.01), 7.814 (0.74), 8.182 (1.32), 8.200 (1.30), 8.379 (1.33), 8.397 (1.32), 8.522 (3.44), 8.635 (1.76), 8.653 (1.67), 9.061 (0.52), 9.732 (0.62)。

[0249] 实施例3

甲酸2-[(3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基)氨基)甲基]-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓



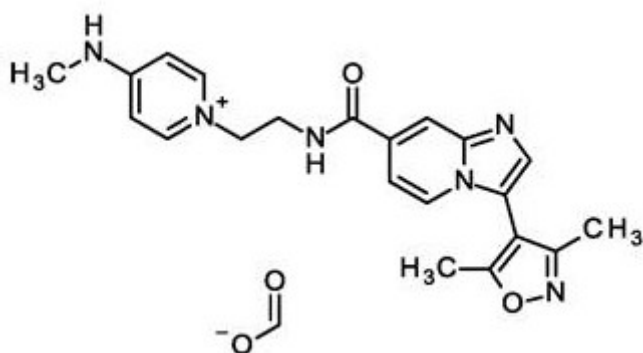
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)和碘化(2-氨基甲基)-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓盐酸盐(1:1:1)(63.3毫克,194微摩尔)最先装载在5毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9毫克,292微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(71.2毫克,583微摩尔)并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并从乙腈/水中冻干整夜。获得55毫克(理论值的62%,99%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.60 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 401 [M-HCO_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.007 (0.47), 1.563 (0.49), 2.116 (1.11), 2.124 (16.00), 2.146 (0.71), 2.325 (0.96), 2.333 (15.60), 3.495 (0.42), 3.898 (0.49), 4.073 (13.30), 4.856 (2.06), 4.866 (1.99), 7.442 (1.17), 7.445 (1.18), 7.457 (1.15), 7.460 (1.13), 7.522 (0.76), 7.535 (1.49), 7.549 (0.80), 7.884 (4.49), 8.007 (0.79), 8.025 (1.04), 8.040 (0.88), 8.206 (1.72), 8.225 (1.36), 8.262 (1.61), 8.277 (1.50), 8.352 (2.28), 8.427 (1.67), 8.546 (1.75), 8.899 (1.07), 8.912 (1.03), 10.079 (0.51), 10.089 (0.91), 10.100 (0.48)。

[0250] 实施例4

甲酸1-[2-({3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



制备方法1:

将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(865毫克,3.36毫摩尔)最先装载在10毫升二氯甲烷中,加入二溴化1-(2-铵乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓(1.16克,3.70毫摩尔)、4-二甲基氨基吡啶(1.23克,10.1毫摩尔)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙

基碳二亚胺盐酸盐(967毫克,5.04毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。反应混合物通过硅胶色谱法提纯(110 g Biotage NH-Snap Cartridge[®];Biotage-Isolera-One[®];二氯甲烷/甲醇梯度2%甲醇-40% 甲醇;流量:100 ml/min)。合并产物级分并浓缩。然后将粗产物溶解在10毫升水/乙腈中,加入3毫升甲酸并将该混合物搅拌20分钟。该混合物分几份通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。这产生两个含产物的级分。将第一个含产物的级分浓缩并冻干。获得167毫克(理论值的11%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.60$ min;MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCO_2]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.114 (15.52), 2.323 (16.00), 2.854 (6.29), 3.714 (2.38), 3.725 (2.45), 4.332 (2.60), 6.835 (1.27), 6.854 (0.92), 6.886 (0.97), 7.290 (1.24), 7.304 (1.20), 7.863 (2.79), 8.119 (1.21), 8.177 (1.95), 8.217 (1.27), 8.228 (1.17), 8.312 (1.39), 8.329 (1.31), 8.541 (1.49)。

[0251] 将第二个含产物的级分浓缩,溶解在10毫升乙腈/水中,加入3毫升甲酸并将混合物搅拌1小时。该混合物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并冻干。获得360毫克(理论值的25%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.62$ min;MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCO_2]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.116 (15.89), 2.325 (16.00), 2.857 (5.52), 2.869 (5.49), 3.700 (1.07), 3.714 (2.07), 3.726 (2.13), 3.740 (1.12), 4.316 (1.56), 4.330 (2.23), 4.342 (1.44), 6.842 (1.29), 6.856 (2.89), 6.873 (1.11), 7.274 (1.48), 7.277 (1.50), 7.295 (1.54), 7.866 (3.76), 8.105 (1.38), 8.123 (1.24), 8.164 (2.85), 8.222 (1.71), 8.240 (1.61), 8.310 (1.37), 8.327 (1.27), 8.449 (1.14), 8.922 (0.42), 9.085 (0.53)。

[0252] 制备方法2:

步骤1: 装载离子交换剂:

将90毫升Amberlite IRA 410氯化物形式装载到空滤筒中。使500毫升1 M甲酸钠水溶液,接着500毫升水经过离子交换剂。

[0253] 步骤2: 交换氯化物/甲酸盐:

将氯化1-[2-({3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}羰基)氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓(1.00克,2.34毫摩尔)溶解在3毫升水中并经过步骤1中描述的离子交换剂。该离子交换剂用250毫升水洗涤,浓缩合并的滤液并在高真空下干燥。将残留物分成三份并通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并产物级分,浓缩并冻干。这产生787毫克(100%纯度,理论值的77%)标题化合物。

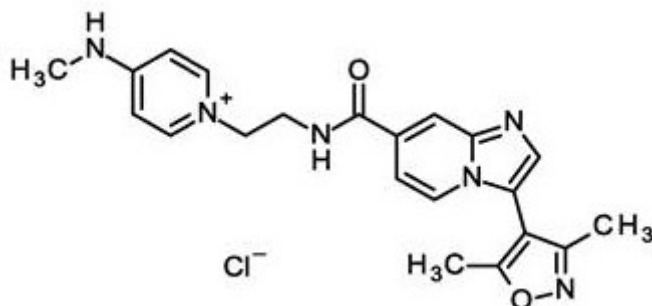
LC-MS (方法2): $R_t = 0.59$ min;MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCO_2]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.115 (15.84), 2.324 (16.00), 2.856

(4.73), 2.868 (4.74), 3.698 (0.94), 3.712 (1.91), 3.724 (1.98), 3.738 (0.99), 4.311 (1.51), 4.325 (2.18), 4.337 (1.40), 6.842 (1.55), 6.853 (2.27), 6.860 (1.64), 7.272 (1.35), 7.290 (1.40), 7.864 (3.67), 8.100 (1.35), 8.118 (1.15), 8.161 (2.47), 8.220 (1.44), 8.238 (1.40), 8.306 (1.26), 8.323 (1.24), 8.440 (1.95)。

[0254] 实施例5:

氯化1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



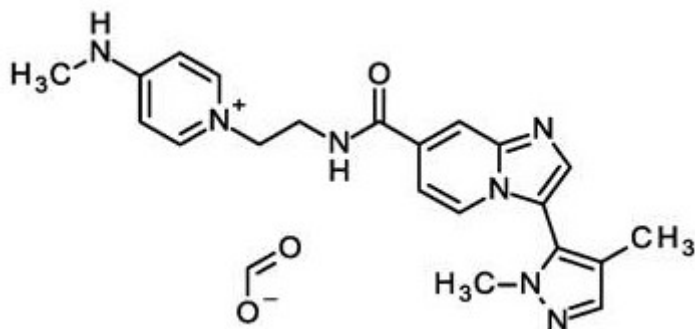
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠(2.97克,10.64毫摩尔)和二氯化1-(2-铵乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓(2.38克,10.64毫摩尔)最先装载在30毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(3.09克,16.1毫摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(3.90克,31.9毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物施加到Isolute®并通过柱色谱法提纯(375 g Biotage Snap Cartridge KP-NH®; Biotage-Isolera-One®;二氯甲烷/甲醇梯度5%甲醇 - 40%甲醇;流量: 150 ml/min)。合并含产物的级分并浓缩。将残留物溶解在水中并冻干。这产生2.55克(100%纯度,理论值的56%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.60$ min;MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-Cl]^{+}$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.118 (15.72), 2.327 (16.00), 2.861 (11.94), 2.943 (0.44), 3.323 (1.28), 4.336 (1.43), 4.349 (2.05), 4.361 (1.30), 6.845 (1.22), 6.864 (2.11), 6.887 (1.07), 7.290 (1.49), 7.293 (1.39), 7.307 (1.50), 7.311 (1.44), 7.868 (5.44), 8.119 (1.20), 8.137 (1.24), 8.190 (2.69), 8.223 (2.08), 8.241 (1.97), 8.319 (1.35), 8.337 (1.24), 9.027 (0.44)。

[0255] 实施例6

甲酸1-[2-({[3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



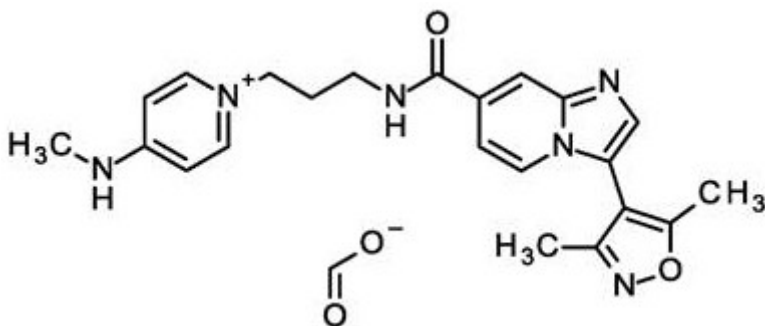
将3-(1,4-二甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(59.0毫克,230微摩尔)和二溴化1-(2-铵乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓(72.1毫克,230微摩尔)最先装载在5毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(66.2毫克,345微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(84.4毫克,691微摩尔)并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分并浓缩。获得41毫克(理论值的39%,96%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.66 \text{ min}$;MS (ESIpos): $m/z = 390 [M-HCO_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.95), 0.008 (0.79), 1.069 (0.58), 1.872 (14.04), 2.103 (0.48), 2.144 (0.44), 2.860 (4.76), 3.637 (0.99), 3.652 (16.00), 3.717 (1.54), 3.729 (1.59), 3.901 (0.52), 4.315 (1.25), 4.329 (1.85), 4.341 (1.16), 6.839 (1.01), 6.856 (1.95), 6.874 (0.87), 6.880 (0.79), 7.316 (1.27), 7.334 (1.33), 7.508 (3.86), 7.980 (4.00), 8.046 (1.62), 8.064 (1.52), 8.112 (1.07), 8.129 (1.06), 8.205 (2.13), 8.312 (1.17), 8.330 (1.09), 8.557 (2.73), 9.144 (0.41)。

[0256] 实施例7

甲酸1-[3-({3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}羰基)氨基)丙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)和溴化1-(3-氨基丙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓氢溴酸盐(1:1:1)(63.6毫克,194微摩尔)最先装载在5毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9毫克,292微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(71.2毫克,583微摩尔)并将混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10

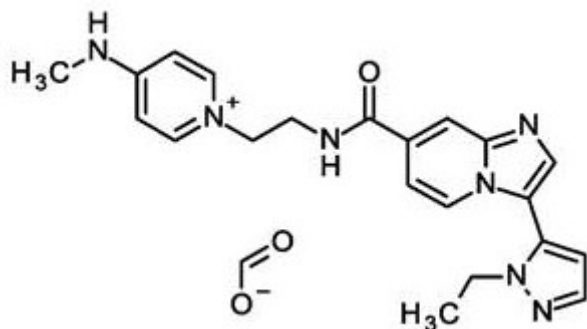
μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。获得41毫克(理论值的44%,95%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.64 \text{ min}$;MS (ESIpos): $m/z = 405 [M-HCO_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.035 (0.42), 2.052 (1.54), 2.068 (2.34), 2.085 (1.61), 2.112 (3.08), 2.123 (15.78), 2.152 (0.46), 2.320 (2.82), 2.333 (16.00), 2.849 (6.22), 2.861 (6.05), 3.157 (0.85), 3.300 (0.96), 3.316 (2.41), 3.330 (2.39), 3.346 (0.94), 4.207 (1.77), 4.224 (3.47), 4.241 (1.74), 6.850 (1.17), 6.868 (1.20), 6.912 (1.11), 6.929 (1.14), 7.361 (1.78), 7.381 (1.83), 7.697 (0.70), 7.863 (4.51), 8.163 (1.59), 8.166 (1.67), 8.181 (1.60), 8.184 (1.64), 8.230 (6.07), 8.248 (1.93), 8.364 (1.60), 8.382 (1.59), 8.432 (4.36), 8.943 (0.81), 9.088 (0.47)。

[0257] 实施例8

甲酸1-[2-({[3-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



将3-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(39.0毫克,152微摩尔)和二溴化1-(2-铵乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓(47.6毫克,152微摩尔)最先装载在5毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(43.8毫克,228微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(55.8毫克,457微摩尔)并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并从乙腈/水中冻干整夜。获得15毫克(理论值的22%,96%纯度)标题化合物。

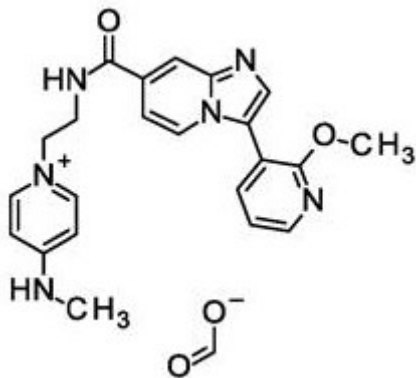
LC-MS (方法2): $R_t = 0.67 \text{ min}$;MS (ESIneg): $m/z = 388 [M-HCO_2-2H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.68), -0.008 (6.13), 0.008 (5.34), 0.146 (0.68), 1.272 (7.25), 1.290 (16.00), 1.308 (7.36), 2.150 (0.84), 2.328 (1.36), 2.367 (1.00), 2.670 (1.39), 2.710 (1.10), 2.860 (8.27), 2.869 (7.96), 3.714 (3.04), 3.727 (3.12), 4.063 (2.04), 4.081 (6.31), 4.099 (6.21), 4.117 (1.94), 4.323 (3.61), 6.692 (6.31), 6.697 (6.39), 6.838 (3.22), 6.847 (3.46), 6.857 (3.35), 7.319 (2.59), 7.337 (2.67), 7.716 (6.05), 7.720 (6.00), 7.793 (0.60), 8.011 (8.56), 8.100 (2.12), 8.115 (2.33), 8.184 (4.84),

8.280 (3.43), 8.298 (5.18), 8.316 (2.15), 8.559 (5.39), 8.792 (1.28), 9.022 (1.36)。

[0258] 实施例9

甲酸1-[2-({[3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



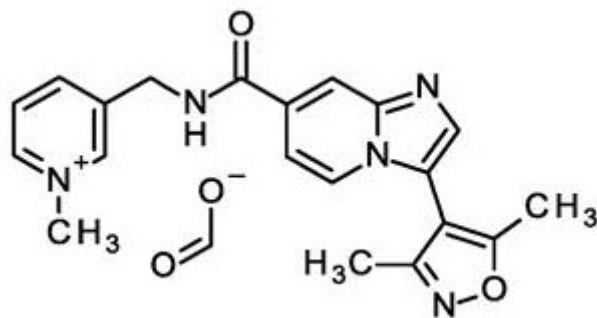
将3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(47.7毫克,92%纯度,163微摩尔)和二溴化1-(2-铵乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓(51.1毫克,163微摩尔)最先装载在5.3毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(46.9毫克,245微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(59.8毫克,489微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。获得49.5毫克(理论值的64%,95%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法4): $R_t = 0.55$ min;MS (ESIpos): $m/z = 403$ [M-HCO₂]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (1.43), 0.008 (1.23), 2.154 (1.28), 2.857 (4.86), 2.869 (4.85), 2.942 (0.51), 3.715 (1.61), 3.728 (1.56), 3.901 (16.00), 4.315 (1.18), 4.330 (1.65), 4.342 (1.07), 6.837 (0.68), 6.843 (1.17), 6.858 (2.39), 6.874 (1.18), 6.880 (0.69), 7.181 (1.40), 7.193 (1.51), 7.199 (1.44), 7.212 (1.43), 7.263 (1.20), 7.267 (1.20), 7.281 (1.17), 7.285 (1.27), 7.865 (4.02), 7.908 (1.55), 7.913 (1.67), 7.927 (1.59), 7.931 (1.56), 8.110 (1.11), 8.128 (1.21), 8.137 (1.89), 8.156 (3.68), 8.307 (1.14), 8.325 (1.01), 8.340 (1.53), 8.345 (1.56), 8.353 (1.51), 8.358 (1.39), 8.488 (1.48), 8.903 (0.71), 8.915 (0.71), 9.044 (0.51), 9.058 (0.97), 9.071 (0.49)。

[0259] 实施例10

甲酸3-[(3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)甲基]-1-甲基吡啶鎓



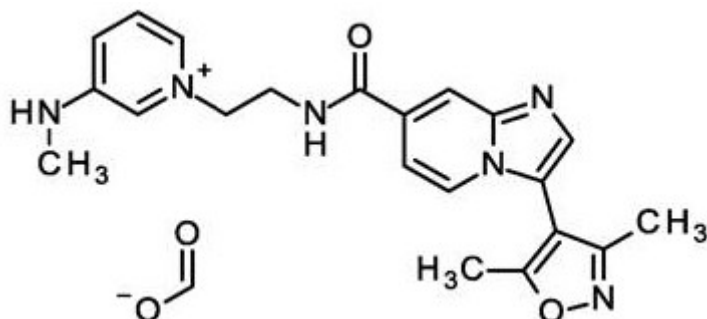
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)和碘化3-(氨基甲基)-1-甲基吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)(55.7毫克,194微摩尔)最先装载在6毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9毫克,292微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(71.2毫克,583微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并通过制备型HPLC再提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。获得78毫克(理论值的97%,98%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.23$ min;MS (ESIpos): $m/z = 362$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.124 (16.00), 2.334 (15.98), 3.431 (0.50), 4.365 (11.33), 4.688 (2.67), 4.702 (2.69), 5.755 (1.65), 7.388 (1.43), 7.392 (1.47), 7.406 (1.46), 7.410 (1.51), 7.891 (5.48), 8.094 (0.88), 8.109 (1.09), 8.114 (1.14), 8.129 (1.01), 8.274 (2.00), 8.292 (1.92), 8.318 (2.71), 8.391 (0.79), 8.537 (1.28), 8.557 (1.17), 8.890 (1.33), 8.905 (1.29), 9.022 (2.16), 9.603 (0.87)。

[0260] 实施例11

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-3-(甲基氨基)吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(60.0毫克,233微摩尔)和二溴化1-(2-铵乙基)-3-(甲基氨基)吡啶鎓(73.0毫克,233微摩尔)最先装载在3毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(67.1毫克,350微摩尔)

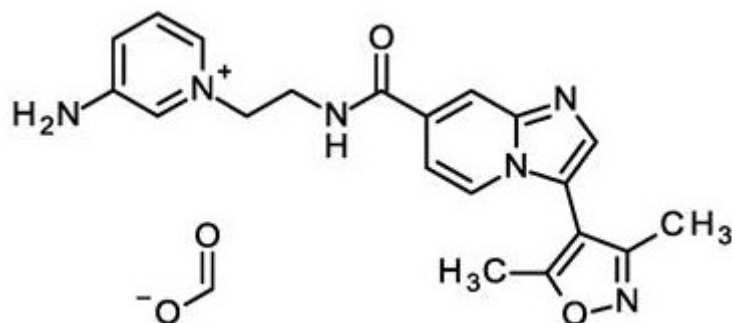
和4-二甲基氨基吡啶(85.5毫克,700微摩尔)并将混合物在室温下搅拌72小时。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。获得43毫克(理论值的42%,99%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.61$ min;MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.59), -0.008 (4.93), 0.008 (4.93), 0.146 (0.61), 2.115 (15.55), 2.147 (0.75), 2.323 (16.00), 2.366 (0.66), 2.388 (1.51), 2.670 (0.87), 2.710 (0.76), 2.732 (6.20), 2.745 (6.23), 3.845 (1.56), 3.858 (1.61), 4.611 (1.32), 4.624 (1.98), 4.637 (1.27), 7.180 (0.85), 7.190 (0.89), 7.243 (1.42), 7.247 (1.44), 7.261 (1.42), 7.265 (1.51), 7.580 (0.85), 7.602 (1.21), 7.607 (1.27), 7.681 (1.30), 7.695 (1.41), 7.702 (0.90), 7.717 (0.95), 7.871 (4.82), 8.127 (3.70), 8.139 (1.68), 8.154 (1.86), 8.233 (2.00), 8.251 (1.87), 8.378 (0.78), 8.911 (0.76)。

[0261] 实施例12

甲酸3-氨基-1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]吡啶鎓



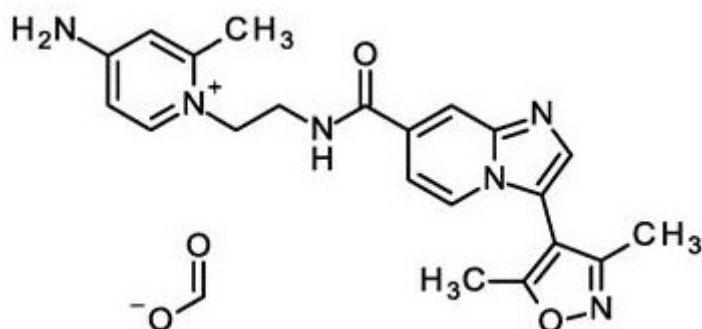
在甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-3-(甲基氨基)吡啶鎓的制备中,作为副产物获得17毫克(理论值的17%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.54$ min;MS (ESIpos): $m/z = 377$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.81), -0.008 (6.93), 0.008 (6.53), 0.146 (0.81), 2.073 (0.94), 2.114 (15.69), 2.322 (16.00), 2.366 (0.52), 2.670 (0.63), 2.710 (0.54), 2.941 (1.11), 3.805 (1.38), 3.817 (1.44), 4.592 (1.69), 6.634 (1.96), 7.260 (1.09), 7.278 (1.15), 7.547 (0.77), 7.572 (1.25), 7.642 (1.00), 7.656 (1.08), 7.678 (0.67), 7.868 (4.82), 8.102 (1.82), 8.116 (1.44), 8.140 (2.00), 8.223 (1.67), 8.241 (1.56), 8.554 (2.52)。

[0262] 实施例13

甲酸4-氨基-1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-2-甲基吡啶鎓



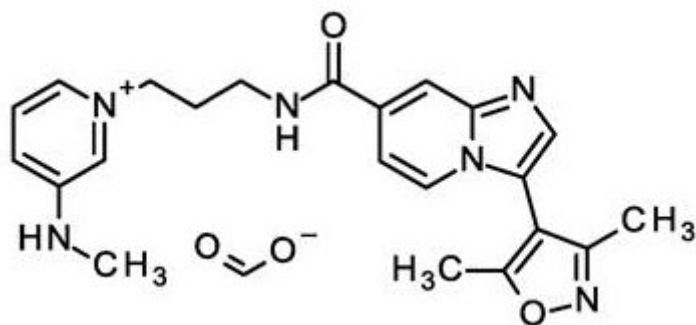
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(60.0毫克,233微摩尔)和二溴化4-氨基-1-(2-铵乙基)-2-甲基吡啶鎓(73.0毫克,233微摩尔)最先装载在3毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(67.1毫克,350微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(85.5毫克,700微摩尔)并将混合物在室温下搅拌72小时。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并通过制备型HPLC再提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。获得36毫克(理论值的34%,96%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.61$ min;MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.561 (0.80), 1.573 (0.80), 2.118 (15.68), 2.147 (0.98), 2.326 (16.00), 2.352 (0.47), 2.630 (13.63), 2.670 (0.59), 2.709 (0.44), 3.462 (1.08), 3.778 (2.45), 3.792 (2.52), 3.806 (1.26), 3.895 (1.03), 4.558 (1.57), 4.572 (2.78), 4.586 (1.53), 6.331 (2.50), 7.274 (1.43), 7.292 (1.49), 7.511 (0.86), 7.516 (0.86), 7.533 (1.74), 7.538 (1.83), 7.574 (2.11), 7.596 (1.02), 7.874 (3.58), 7.981 (1.04), 8.150 (2.89), 8.235 (1.56), 8.253 (1.48), 8.400 (2.24), 8.408 (2.28)。

[0263] 实施例14

甲酸1-[3-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)丙基]-3-(甲基氨基)吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(60.0毫克,233微摩尔)和二溴化1-(3-铵丙基)-3-(甲基氨基)吡啶鎓(76.3毫克,233微摩尔)最先装载在7.5毫

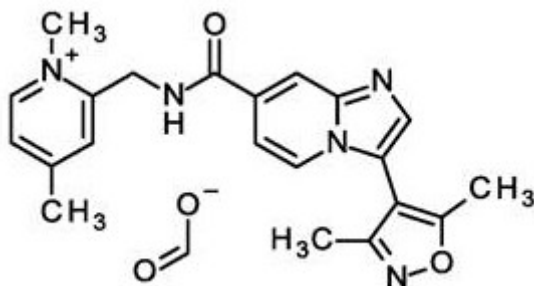
升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(67.1毫克,350微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(85.5毫克,700微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且残留物直接通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。获得42毫克(理论值的40%,100%纯度)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.67$ min;MS (ESI_{neg}): $m/z = 403$ $[M-2H-HCO_2]^-$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.55), 0.008 (1.43), 2.124 (15.80), 2.146 (1.04), 2.194 (1.14), 2.210 (1.69), 2.227 (1.16), 2.323 (1.25), 2.333 (16.00), 2.524 (0.90), 2.780 (5.84), 2.792 (5.89), 3.357 (5.15), 3.371 (5.15), 4.526 (1.27), 4.543 (2.52), 4.561 (1.23), 7.362 (1.52), 7.383 (1.44), 7.568 (0.90), 7.573 (0.93), 7.590 (1.17), 7.595 (1.21), 7.714 (1.08), 7.728 (1.17), 7.735 (0.85), 7.750 (0.85), 7.867 (4.82), 8.213 (1.52), 8.227 (1.63), 8.239 (5.30), 8.257 (2.60), 8.525 (2.73), 8.948 (0.47)。

[0264] 实施例15

甲酸2-[(3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基]氨基甲基]-1,4-二甲基吡啶鎓



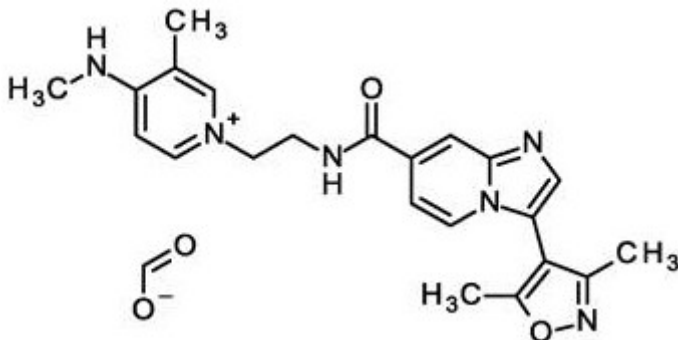
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)和碘化2-(氨基甲基)-1,4-二甲基吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)(58.4毫克,194微摩尔)最先装载在15毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9毫克,292微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(71.2毫克,583微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生35毫克(98%纯度,理论值的42%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.63$ min;MS (ESI_{pos}): $m/z = 376$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.03), 0.008 (0.81), 2.129 (16.00), 2.329 (1.46), 2.338 (15.97), 2.464 (0.46), 2.579 (10.08), 4.322 (10.68), 4.360 (0.46), 4.890 (2.68), 4.903 (2.71), 5.754 (1.84), 7.425 (1.44), 7.429 (1.49), 7.443 (1.46), 7.447 (1.49), 7.848 (1.19), 7.864 (1.14), 7.905 (5.07), 7.919 (2.28), 8.280 (1.99), 8.298 (1.88), 8.396 (2.62), 8.502 (1.83), 8.850 (2.03), 8.866 (1.97), 9.909 (0.75)。

[0265] 实施例16

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-3-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓



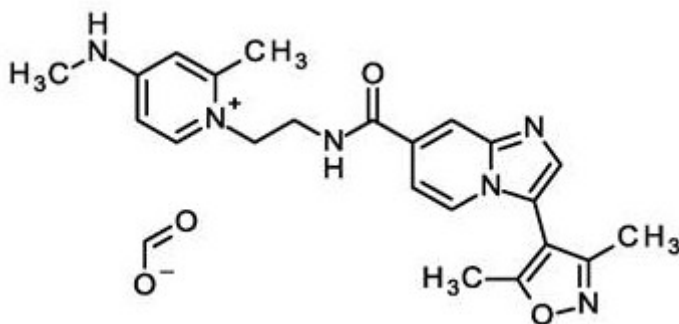
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠(50.0毫克,179微摩尔)和氯化1-(2-氨基乙基)-3-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)(46.9毫克,197微摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(51.5毫克,269微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(65.6毫克,537微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩,将残留物置于甲醇中,加入0.5毫升甲酸并在旋转蒸发器上在50℃下蒸发15分钟的时间。随后,该混合物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 10% B;5 min 10% B;19 min 50% B;20 min 95% B;26 min 10% B;流量: 100 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分并浓缩并将残留物溶解在水/乙腈中并冻干。这产生43.3毫克(100%纯度,理论值的54%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.65$ min;MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.080 (10.98), 2.115 (16.00), 2.146 (0.61), 2.324 (15.78), 2.908 (5.10), 2.915 (4.84), 3.447 (1.02), 3.733 (1.81), 3.744 (1.83), 4.349 (2.08), 6.825 (1.53), 6.843 (1.54), 7.285 (1.34), 7.303 (1.37), 7.861 (2.13), 8.114 (0.63), 8.169 (2.44), 8.215 (1.31), 8.238 (2.79), 8.295 (1.11), 8.312 (1.08), 8.551 (0.77)。

[0266] 实施例17

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-2-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠(50.0毫克,179微摩尔)和氯化1-(2-氨基乙基)-2-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)(46.9毫克,197微

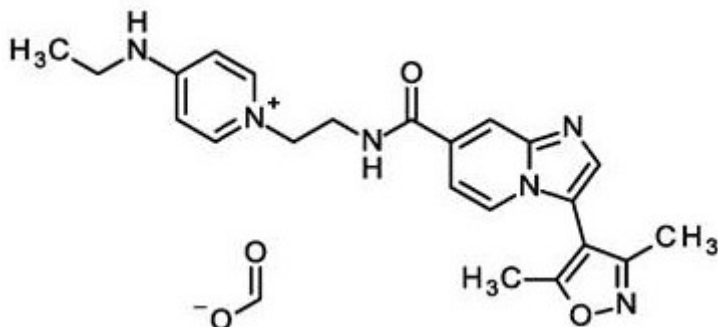
摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(51.5毫克,269微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(65.6毫克,537微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩,将残留物置于甲醇中,加入0.5毫升甲酸并在旋转蒸发器上在50℃下蒸发15分钟的时间。随后,该混合物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 10% B;5 min 10% B;19 min 50% B;20 min 95% B;26 min 10% B;流量: 100 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分并浓缩并将残留物溶解在水/乙腈中并冻干。这产生36毫克(100%纯度,理论值的45%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.69$ min;MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.39), 0.008 (0.90), 2.074 (0.54), 2.119 (16.00), 2.146 (0.83), 2.327 (15.93), 2.606 (6.17), 2.828 (2.07), 2.849 (3.06), 2.859 (2.53), 3.434 (1.28), 3.692 (2.02), 3.705 (2.00), 4.331 (1.79), 4.344 (1.55), 6.747 (1.60), 6.800 (1.09), 7.291 (1.07), 7.307 (1.06), 7.868 (1.71), 8.024 (0.52), 8.041 (0.59), 8.173 (1.63), 8.229 (1.42), 8.245 (1.28), 8.534 (0.43)。

[0267] 实施例18

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(乙基氨基)吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠(100毫克,358微摩尔)和二氯化1-(2-胺乙基)-4-(乙基氨基)吡啶鎓(93.8毫克,394微摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(103毫克,537微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(131毫克,1.07毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整个周末。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分并浓缩并将残留物溶解在水/乙腈中并冻干。这产生112毫克(100%纯度,理论值的69%)标题化合物。

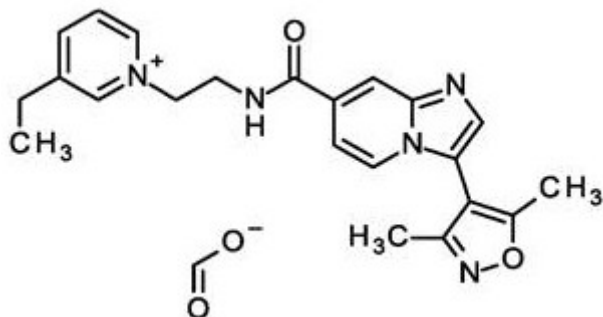
LC-MS (方法2): $R_t = 0.71$ min;MS (ESIpos): $m/z = 405$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.05), 0.008 (1.00), 1.136 (3.32), 1.154 (7.09), 1.172 (3.42), 2.115 (15.93), 2.324 (16.00), 3.228 (0.56), 3.246 (1.48), 3.263 (1.75), 3.277 (1.54), 3.295 (0.77), 3.712 (1.57), 3.723 (1.61), 4.325 (1.88), 6.857 (1.83), 6.863 (1.80), 6.875 (1.81), 7.282

(1.31), 7.300 (1.35), 7.862 (4.54), 8.111 (0.97), 8.129 (1.04), 8.171 (2.38), 8.216 (1.74), 8.234 (1.63), 8.281 (1.01), 8.297 (0.96), 8.549 (2.43)。

[0268] 实施例19

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-3-乙基吡啶鎓



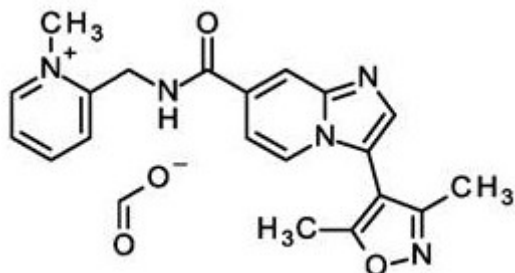
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)和溴化1-(2-氨基乙基)-3-乙基吡啶鎓氢溴酸盐(1:1:1)(60.7毫克,194微摩尔)最先装载在5毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9毫克,292微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(71.2毫克,583微摩尔)并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物溶解在水/乙腈中并冻干。这产生67毫克(99%纯度,理论值的79%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.66$ min;MS (ESIpos): $m/z = 390$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.125 (3.30), 1.144 (6.98), 1.162 (3.39), 2.108 (15.98), 2.317 (16.00), 2.728 (0.97), 2.747 (2.86), 2.766 (2.79), 2.785 (0.89), 3.434 (0.61), 3.899 (0.76), 3.913 (1.75), 3.926 (1.78), 3.939 (0.79), 4.817 (1.94), 7.271 (1.24), 7.289 (1.28), 7.853 (3.00), 8.019 (0.97), 8.035 (1.22), 8.039 (1.24), 8.055 (1.07), 8.188 (4.11), 8.206 (1.49), 8.457 (1.37), 8.478 (1.25), 8.585 (1.06), 9.008 (1.04), 9.021 (1.01), 9.153 (1.48)。

[0269] 实施例20

甲酸2-[(3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)羰基]氨基)甲基]-1-甲基吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠(50.0毫克,179微摩

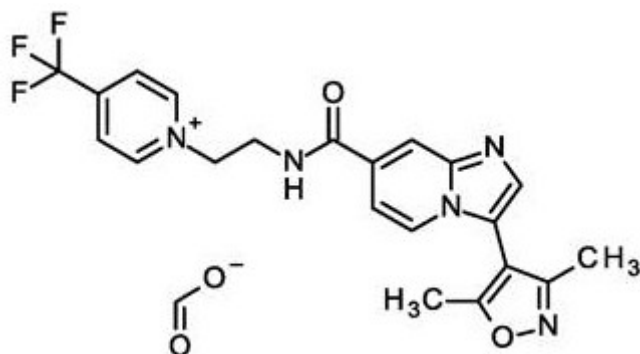
尔)和碘化2-(氨基甲基)-1-甲基吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)(51.3毫克,179微摩尔)最先装载在5毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(51.5毫克,269微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(65.6毫克,537微摩尔)并将混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生40毫克(100%纯度,理论值的55%)标题化合物。

LC-MS (方法3): $R_t = 0.26$ min;MS (ESIpos): $m/z = 362$ [M-HCO₂]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (0.60), 0.008 (0.54), 2.075 (0.57), 2.130 (16.00), 2.285 (0.57), 2.339 (15.95), 2.942 (0.95), 3.408 (1.20), 4.411 (11.92), 4.951 (2.75), 4.964 (2.70), 7.429 (1.36), 7.432 (1.33), 7.447 (1.37), 7.450 (1.34), 7.906 (4.54), 8.008 (0.75), 8.025 (1.40), 8.042 (0.79), 8.086 (1.51), 8.106 (1.61), 8.283 (1.85), 8.301 (1.75), 8.394 (2.71), 8.495 (1.19), 8.516 (0.98), 8.535 (1.54), 8.554 (0.72), 9.023 (1.57), 9.038 (1.51), 10.094 (0.45)。

[0270] 实施例21

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(三氟甲基)吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠(100毫克,358微摩尔)和二溴化1-(2-胺乙基)-4-(三氟甲基)吡啶鎓(107毫克,394微摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(103毫克,537微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(131毫克,1.07毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。残留物通过制备型HPLC再提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生50毫克(91%纯度,理论值的27%)标题化合物。

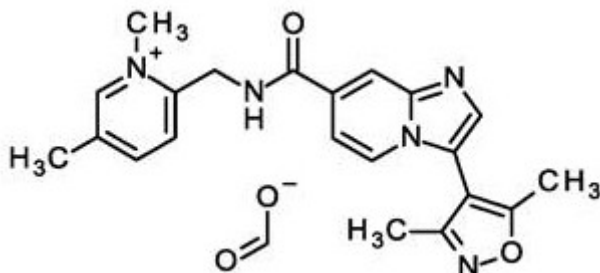
LC-MS (方法2): $R_t = 0.72$ min;MS (ESIpos): $m/z = 430$ [M-HCO₂]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.110 (15.91), 2.122 (2.59), 2.318

(16.00), 2.330 (2.79), 2.891 (0.43), 3.469 (1.48), 3.485 (1.48), 3.935 (1.85), 3.947 (1.88), 4.938 (2.18), 7.232 (1.47), 7.249 (1.51), 7.852 (0.60), 7.865 (4.73), 8.147 (2.95), 8.219 (2.13), 8.237 (2.06), 8.460 (3.96), 8.688 (2.87), 8.703 (2.94), 9.367 (0.52), 9.500 (2.58), 9.515 (2.48)。

[0271] 实施例22

甲酸2-([3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基甲基]-1,5-二甲基吡啶鎓



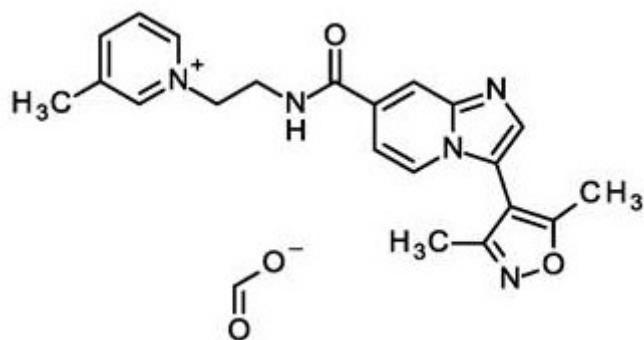
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)和碘化2-(氨基甲基)-1,5-二甲基吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)(58.4毫克,194微摩尔)最先装载在6毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9毫克,292微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(71.2毫克,583微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。残留物通过制备型HPLC再提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生47毫克(91%纯度,理论值的52%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.61$ min;MS (ESIpos): $m/z = 376$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.42), 0.008 (0.40), 1.398 (0.59), 2.075 (1.24), 2.115 (0.69), 2.122 (1.83), 2.130 (15.87), 2.154 (0.61), 2.323 (0.73), 2.330 (1.75), 2.339 (16.00), 2.431 (0.42), 2.469 (10.38), 4.360 (11.57), 4.899 (2.66), 4.912 (2.67), 7.399 (1.33), 7.403 (1.39), 7.417 (1.38), 7.421 (1.45), 7.908 (4.87), 7.976 (1.90), 7.997 (2.08), 8.288 (2.11), 8.306 (2.01), 8.345 (0.78), 8.364 (3.69), 8.388 (1.21), 8.950 (2.35), 9.758 (0.62)。

[0272] 实施例23

甲酸1-[2-([3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基乙基]-3-甲基吡啶鎓



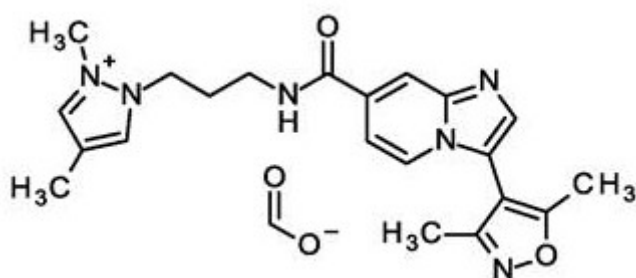
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)和溴化1-(2-氨基乙基)-3-甲基吡啶鎓氢溴酸盐(1:1:1)(57.9毫克,194微摩尔)最先装载在5毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9毫克,292微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(71.2毫克,583微摩尔)并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分并浓缩并将残留物溶解在水/乙腈中并冻干。这产生53毫克(100%纯度,理论值的65%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.58 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 376 [M-HCO_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.140 (16.00), 2.354 (15.94), 2.478 (11.38), 3.892 (0.86), 3.906 (1.85), 3.919 (1.88), 3.933 (0.86), 4.749 (1.52), 4.762 (2.21), 4.775 (1.36), 7.416 (1.00), 7.433 (1.01), 8.017 (1.13), 8.033 (1.30), 8.037 (1.38), 8.052 (1.24), 8.151 (1.57), 8.226 (2.29), 8.414 (1.39), 8.432 (1.34), 8.458 (1.39), 8.478 (1.26), 8.907 (1.48), 8.922 (1.41), 9.068 (2.40), 9.114 (0.81)。

[0273] 实施例24

甲酸1-[3-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)丙基]-2,4-二甲基-1H-吡啶-2-鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠(50.0毫克,179微摩尔)和甲酸1-(3-氨基丙基)-2,4-二甲基-1H-吡啶-2-鎓盐酸盐(1:1:1)(62.6毫克,197微摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(51.5毫克,269微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(65.6毫克,537微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩并将残留物溶解在甲酸中并通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合

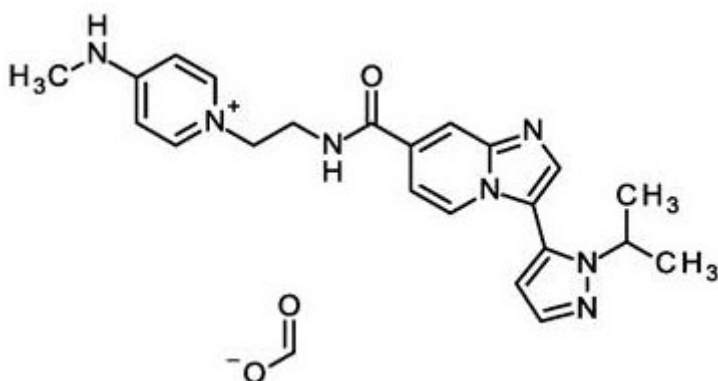
并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生62毫克(96%纯度,理论值的76%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 393$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.087 (11.28), 2.123 (16.00), 2.133 (2.26), 2.150 (2.21), 2.168 (0.51), 2.332 (15.49), 3.356 (1.34), 3.371 (2.57), 3.386 (2.57), 3.401 (1.36), 3.707 (0.43), 4.087 (14.14), 4.472 (1.46), 4.490 (2.84), 4.507 (1.43), 5.755 (3.87), 7.352 (1.26), 7.370 (1.31), 7.870 (4.41), 8.226 (2.59), 8.247 (1.81), 8.265 (1.72), 8.298 (2.94), 8.380 (1.55), 8.418 (2.28), 8.905 (0.54)。

[0274] 实施例25

甲酸1-[2-({[3-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓



将3-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸锂(90.0毫克,326微摩尔)和二溴化1-(2-铵乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓(112毫克,358微摩尔)最先装载在5毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(93.7毫克,489微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(119毫克,977微摩尔)并将混合物在室温下搅拌48小时。追加二溴化1-(2-铵乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓(50.0毫克,160微摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(50.0毫克,260微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(50.0毫克,409微摩尔)并将混合物在室温下搅拌另外48小时。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生58毫克(97%纯度,理论值的38%)标题化合物。

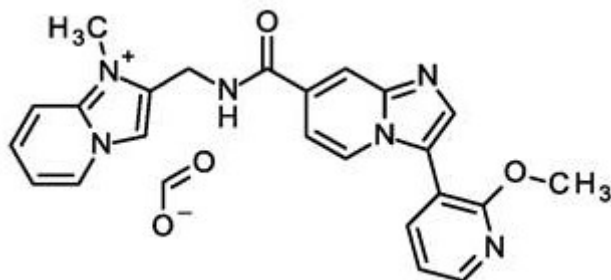
LC-MS (方法2): $R_t = 0.73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 404$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.39), 0.008 (1.29), 1.360 (15.93), 1.376 (16.00), 2.150 (0.41), 2.857 (5.60), 3.717 (1.83), 3.729 (1.87), 4.330 (2.19), 4.363 (1.18), 4.379 (1.46), 4.396 (1.07), 4.412 (0.41), 6.642 (4.11), 6.647 (4.11), 6.835 (0.97), 6.852 (1.67), 6.866 (0.92), 7.326 (1.13), 7.343 (1.20), 7.733 (3.20), 7.737 (3.09), 7.964 (4.28), 8.110 (1.09), 8.128 (1.10), 8.196 (2.04), 8.214 (1.72), 8.232 (1.53), 8.309 (1.25), 8.327

(1.18), 8.561 (2.45)。

[0275] 实施例26

甲酸2-([3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基)甲基)-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓



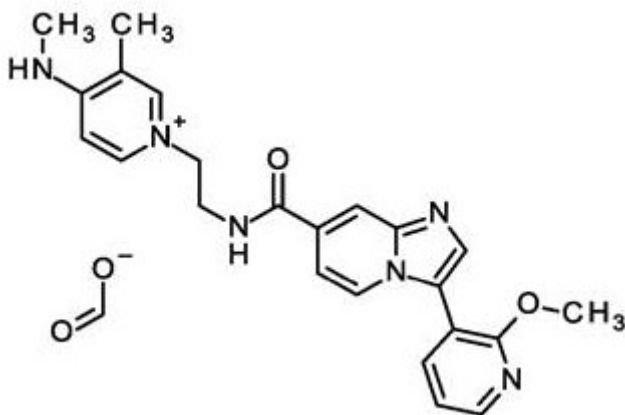
在氩气下最先装载2-([3-(2-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基)甲基)-1-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎓(120毫克,278微摩尔)、(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(84.9毫克,555微摩尔)、碳酸钾(115毫克,833微摩尔)和[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(II)(20.3毫克,27.8微摩尔)。加入3.5毫升脱气二氧杂环己烷/水(4:1)并将混合物在90℃下搅拌1小时。该反应混合物用甲醇稀释并加入0.2毫升甲酸。过滤该混合物,滤液通过制备型HPLC提纯(柱:RP, Chromatorex C18, 250 x 30 mm 10 μm;流量:50 ml/min;洗脱剂:A=水+0.1%甲酸,B=乙腈;梯度:0 min 5% B, 9 min 5% B, 24 min 95% B, 27 min 95% B, 29 min 10% B;检测:210 nm)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生42毫克(100%纯度,理论值的33%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 413$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.366 (2.73), 3.904 (16.00), 4.068 (12.78), 4.846 (2.26), 4.859 (2.22), 7.187 (1.47), 7.200 (1.55), 7.206 (1.54), 7.218 (1.52), 7.402 (1.25), 7.420 (1.29), 7.521 (0.80), 7.539 (1.59), 7.555 (0.88), 7.890 (1.49), 7.927 (1.59), 7.931 (1.70), 7.945 (1.56), 7.950 (1.49), 8.009 (0.79), 8.030 (1.11), 8.048 (0.90), 8.188 (1.00), 8.205 (2.59), 8.228 (1.37), 8.319 (1.97), 8.345 (1.66), 8.350 (1.67), 8.358 (1.63), 8.362 (1.52), 8.421 (2.31), 8.887 (1.35), 8.903 (1.30), 9.717 (0.56)。

[0276] 实施例27

甲酸1-[2-([3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基)氨基)乙基]-3-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓



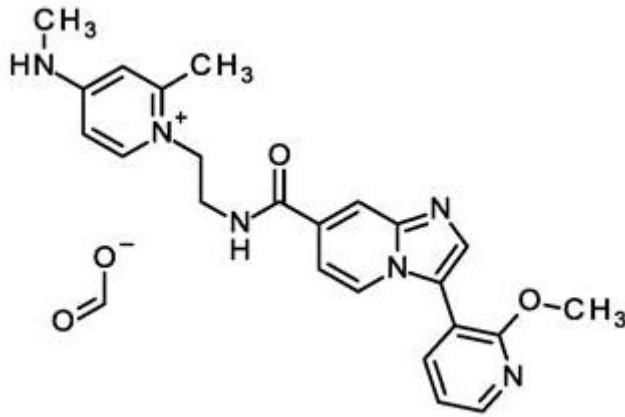
将3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(60.0毫克,80%纯度,178微摩尔)和氯化1-(2-氨基乙基)-3-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)(42.3毫克,178微摩尔)最先装载在1.9毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(51.1毫克,267微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(65.1毫克,533微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生17毫克(100%纯度,理论值的21%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.72 \text{ min}$; MS (ESI^{neg}): $m/z = 415 [M-2H-HCO_2]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.14), 0.008 (0.95), 2.080 (9.55), 2.096 (0.52), 2.151 (1.89), 2.328 (0.45), 2.523 (1.12), 2.670 (0.46), 2.912 (5.24), 2.923 (5.18), 2.941 (0.68), 3.355 (1.82), 3.727 (1.52), 3.739 (1.54), 3.799 (1.03), 3.900 (16.00), 4.318 (1.23), 4.332 (1.79), 4.344 (1.14), 6.845 (1.89), 6.863 (1.91), 7.182 (1.48), 7.194 (1.56), 7.200 (1.54), 7.213 (1.55), 7.251 (1.34), 7.256 (1.32), 7.269 (1.31), 7.274 (1.37), 7.865 (5.03), 7.911 (1.61), 7.916 (1.66), 7.929 (1.57), 7.934 (1.51), 7.966 (0.78), 7.977 (0.76), 8.139 (4.14), 8.158 (1.82), 8.214 (2.24), 8.271 (1.15), 8.289 (1.12), 8.341 (1.53), 8.346 (1.55), 8.353 (1.52), 8.358 (1.38), 8.522 (1.17), 9.012 (0.75)。

[0277] 实施例28

甲酸1-[2-({[3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-2-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓



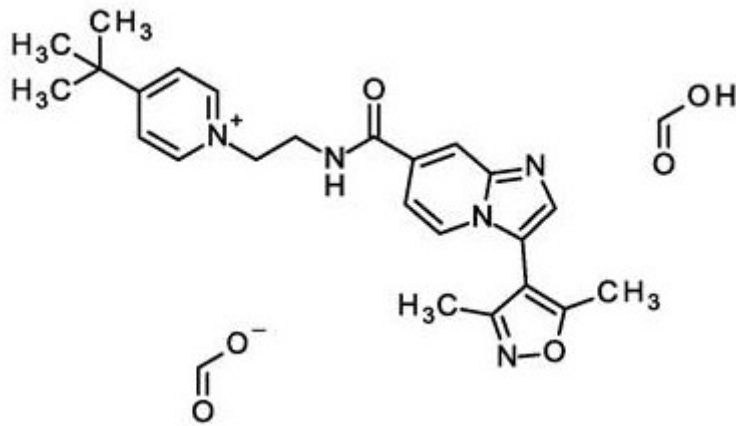
将3-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(60.0毫克,80%纯度,178微摩尔)和氯化1-(2-氨基乙基)-2-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)(42.3毫克,178微摩尔)最先装载在1.9毫升二氯甲烷和2毫升二甲基甲酰胺中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(51.1毫克,267微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(65.1毫克,533微摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。追加氯化1-(2-氨基乙基)-2-甲基-4-(甲基氨基)吡啶鎓盐酸盐(1:1:1)(21毫克,90微摩尔)、4-二甲基氨基吡啶(32.6毫克,265微摩尔)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(26毫克,135微摩尔)并将混合物再在室温下搅拌整夜。然后将反应混合物在40℃下搅拌3小时。随后,将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生11.7毫克(95%纯度,理论值的14%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.65$ min;MS (ESIpos): $m/z = 417$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.925 (0.41), 1.919 (0.57), 2.154 (1.41), 2.611 (5.38), 2.834 (1.98), 2.846 (2.36), 2.854 (3.19), 2.867 (2.99), 3.395 (0.62), 3.689 (1.71), 3.703 (1.76), 3.903 (16.00), 4.325 (1.67), 4.339 (1.47), 6.715 (1.14), 6.724 (1.17), 6.764 (0.42), 6.815 (1.07), 7.183 (1.47), 7.195 (1.58), 7.201 (1.58), 7.214 (1.52), 7.265 (1.21), 7.284 (1.24), 7.872 (5.12), 7.912 (1.63), 7.917 (1.74), 7.931 (1.55), 7.935 (1.59), 8.011 (0.95), 8.029 (0.92), 8.153 (4.06), 8.171 (1.79), 8.206 (0.67), 8.225 (0.55), 8.343 (1.69), 8.347 (1.75), 8.355 (1.68), 8.360 (1.51), 8.446 (2.83), 8.631 (0.64), 9.078 (0.90)。

[0278] 实施例29

甲酸4-叔丁基-1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]吡啶鎓甲酸(1:1:1)



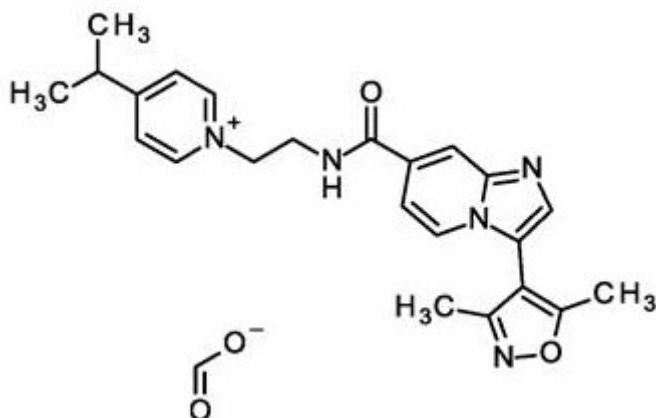
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中,加入二溴化1-(2-铵乙基)-4-叔丁基吡啶鎓(66.1毫克,194微摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9毫克,292微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(95.0毫克,777微摩尔)并将混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.50 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生58毫克(100%纯度,理论值的59%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.85 \text{ min}$;MS (ESIpos): $m/z = 418 [M-HCO_2^- HCO_2H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.345 (16.00), 2.111 (5.51), 2.319 (5.56), 3.865 (0.60), 3.879 (0.61), 4.748 (0.66), 7.216 (0.47), 7.234 (0.48), 7.867 (1.44), 8.122 (0.88), 8.141 (1.12), 8.159 (1.09), 8.227 (0.61), 8.245 (0.58), 8.345 (0.88), 8.964 (0.95), 8.981 (0.93)。

[0279] 实施例30

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-异丙基吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中,加入二溴化1-(2-铵乙基)-4-异丙基吡啶鎓(63.4毫克,194微摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9克,292毫摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(95.0毫克,777微摩尔)并将混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物浓缩

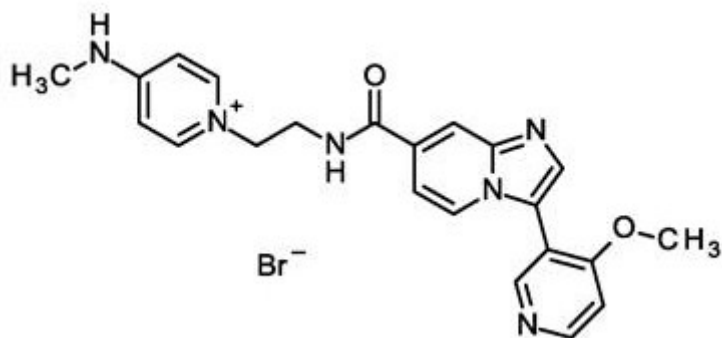
且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生14.5毫克(100%纯度,理论值的17%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.77 \text{ min}$;MS (ESIpos): $m/z = 404 [M-HCO_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.248 (13.24), 1.265 (13.42), 2.111 (16.00), 2.319 (15.81), 3.172 (0.84), 3.189 (1.11), 3.206 (0.85), 3.224 (0.42), 3.339 (1.20), 3.871 (1.63), 3.883 (1.67), 4.755 (1.77), 7.238 (1.16), 7.256 (1.19), 7.861 (3.52), 8.031 (2.65), 8.047 (2.78), 8.149 (2.11), 8.212 (1.43), 8.230 (1.38), 8.555 (1.67), 8.998 (2.03), 9.012 (1.66)。

[0280] 实施例31

溴化1-[2-({[3-(4-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(甲基氨基)吡啶鎓

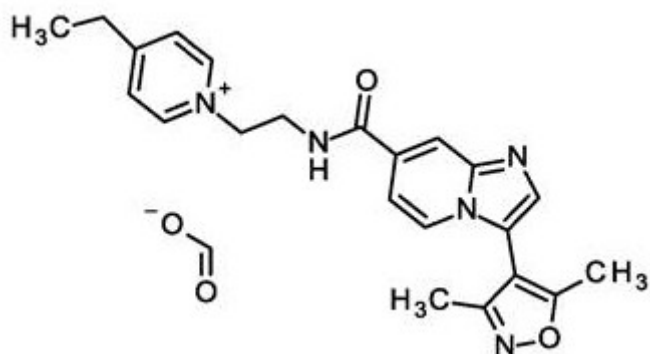


在氩气下最先装载溴化1-(2-{{[3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基}乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓(70.0毫克,139微摩尔)、(4-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(42.6毫克,279微摩尔)、碳酸钾(57.8毫克,418微摩尔)和[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(10.2毫克,13.9微摩尔)。加入2毫升脱气二氧杂环己烷/水(4:1)并将混合物在90 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌3小时。该反应混合物用甲醇稀释,加入0.5毫升甲酸并过滤。滤液通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 10% B;5 min 10% B;19 min 50% B;20 min 95% B;26 min 10% B;流量: 100 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分并浓缩。残留物通过制备DC再提纯(Alox neutral, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇10:1)。这产生22.1毫克(95%纯度,理论值的31%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.006 (1.46), 2.869 (15.13), 3.714 (1.71), 3.721 (1.74), 3.884 (16.00), 4.313 (1.66), 4.323 (2.29), 4.334 (1.53), 6.833 (1.16), 6.847 (1.39), 6.856 (1.40), 6.870 (1.19), 7.239 (1.62), 7.243 (1.65), 7.254 (1.64), 7.257 (1.69), 7.309 (2.77), 7.321 (2.87), 7.872 (6.30), 8.102 (3.49), 8.116 (3.37), 8.149 (3.08), 8.300 (1.17), 8.315 (1.18), 8.517 (6.03), 8.613 (3.43), 8.624 (3.28), 8.893 (0.83)。

[0281] 实施例32

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-乙基吡啶鎓



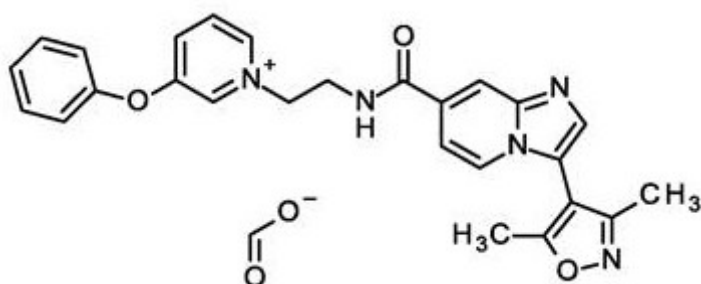
将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(50.0毫克,194微摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中,加入二溴化1-(2-铵乙基)-4-乙基吡啶鎓(60.7毫克,194微摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(55.9克,292毫摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(95.0毫克,777微摩尔)并将混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生22毫克(100%纯度,理论值的26%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.71 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 390 [M-HCO_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.221 (3.25), 1.239 (6.82), 1.258 (3.45), 2.111 (15.76), 2.146 (0.47), 2.319 (16.00), 2.864 (1.06), 2.882 (2.98), 2.901 (2.92), 2.920 (1.02), 3.015 (0.47), 3.868 (2.24), 3.880 (2.29), 4.747 (2.38), 7.240 (1.51), 7.257 (1.54), 7.862 (3.91), 7.991 (3.24), 8.007 (3.27), 8.148 (2.56), 8.210 (1.73), 8.228 (1.64), 8.507 (1.84), 8.978 (2.58)。

[0282] 实施例33

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-3-苯氧基吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠(100毫克,358微摩尔)和溴化1-(2-氨基乙基)-3-苯氧基吡啶鎓(117毫克,394微摩尔)最先装载在3毫升二氯甲烷中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(103毫克,537微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(131毫克,1.07毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物溶解在水/乙腈中并通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。这产生

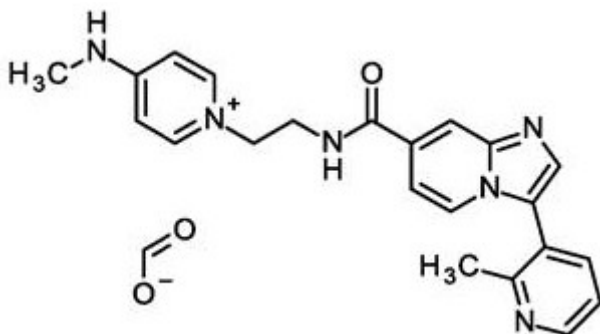
103毫克(99%纯度,理论值的57%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M-HCO_2]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.112 (15.97), 2.321 (16.00), 3.387 (0.72), 3.893 (1.65), 3.903 (1.60), 4.801 (1.86), 7.124 (3.00), 7.143 (3.62), 7.210 (0.75), 7.229 (1.87), 7.247 (1.21), 7.270 (1.38), 7.287 (1.39), 7.355 (2.45), 7.375 (3.12), 7.394 (1.58), 7.881 (5.10), 8.086 (0.90), 8.102 (0.96), 8.108 (1.12), 8.123 (1.08), 8.177 (2.39), 8.233 (1.89), 8.251 (2.72), 8.266 (0.93), 8.510 (5.33), 8.917 (1.26), 8.931 (1.18), 9.130 (1.90), 9.364 (0.40)。

[0283] 实施例34

甲酸4-(甲基氨基)-1-[2-({[3-(2-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]吡啶鎓

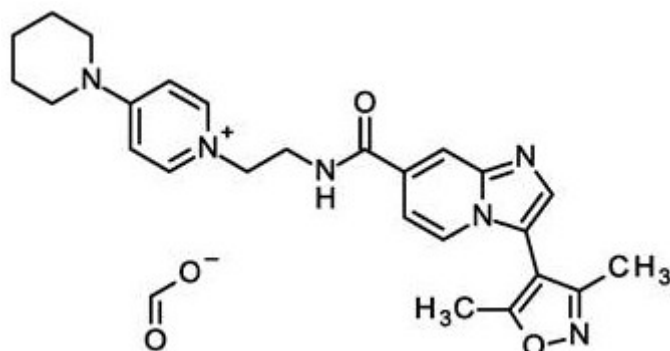


在氩气下最先装载溴化1-(2-{{[3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基}乙基)-4-(甲基氨基)吡啶鎓(70.0毫克,139微摩尔)、(2-甲基吡啶-3-基)硼酸(38.2毫克,279微摩尔)、碳酸钾(57.8毫克,418微摩尔)和[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(10.2毫克,13.9微摩尔)。加入2毫升脱气二氧杂环己烷/水(1:1)并将混合物在90°C下搅拌1.5小时。该反应混合物用甲醇稀释,加入0.5毫升甲酸并过滤。滤液通过制备型HPLC提纯(柱:Chromatorex C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度:0.0 min 10% B;5 min 10% B;19 min 50% B;20 min 95% B;26 min 10% B;流量:100 ml/min;0.1%甲酸)。合并含产物的级分,浓缩并在高真空下干燥。残留物通过制备DC再提纯(Alox neutral, 洗脱剂:二氯甲烷/甲醇10:1)。这产生21.3毫克(90%纯度,理论值的32%)标题化合物。

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.309 (1.58), 2.324 (15.42), 2.868 (16.00), 3.718 (2.12), 4.313 (1.85), 4.326 (2.66), 4.339 (1.71), 6.834 (1.42), 6.850 (3.40), 6.866 (1.72), 7.262 (1.84), 7.266 (1.96), 7.280 (1.89), 7.284 (2.02), 7.408 (1.25), 7.420 (1.35), 7.427 (1.40), 7.439 (1.39), 7.837 (1.72), 7.841 (1.84), 7.856 (1.63), 7.860 (1.65), 7.890 (4.98), 7.908 (0.55), 8.103 (3.22), 8.121 (2.99), 8.182 (3.68), 8.298 (1.48), 8.317 (1.58), 8.614 (1.66), 8.618 (1.75), 8.626 (1.69), 8.630 (1.66), 8.911 (0.77)。

[0284] 实施例35:

甲酸1-[2-({[3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]羰基}氨基)乙基]-4-(哌啶-1-基)吡啶鎓



将3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸钠(100毫克,358微摩尔)和二溴化1-(2-铵乙基)-4-(哌啶-1-基)吡啶鎓(145毫克,394微摩尔)最先装载在2毫升二氯甲烷中。加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(103毫克,537微摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(131毫克,1.07毫摩尔)并将混合物在室温下搅拌整夜。随后,将反应混合物浓缩且残留物通过制备型HPLC提纯(柱: Chromatorex C18 10 μm , 250 x 30 mm, 洗脱剂A=水,B=乙腈;梯度: 0.0 min 5% B;3 min 5% B;20 min 50% B;23 min 100% B;26 min 5% B;流量: 50 ml/min;0.1%甲酸)。合并产物级分,浓缩并冻干。这产生39.8毫克(89%纯度,理论值的20%)标题化合物。

LC-MS (方法2): $R_t = 0.92 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 445 [M-HCO_2]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.553 (2.64), 1.560 (2.26), 1.636 (0.62), 1.649 (1.26), 1.659 (1.34), 2.114 (16.00), 2.323 (14.93), 3.627 (2.68), 3.638 (3.37), 3.648 (2.62), 3.743 (1.30), 3.752 (1.31), 4.364 (1.09), 4.374 (1.55), 7.182 (2.05), 7.197 (2.09), 7.310 (1.18), 7.325 (1.33), 7.848 (1.27), 7.862 (0.8)。

[0285] B. 药理效力的评估

B1 拮抗作用的体外测定

使用另外也重组表达发光蛋白线粒体Obelin的重组人 $\alpha 2\text{B-Ga}16$ 受体融合蛋白CHO细胞系测试对 $\alpha 2\text{B}$ 肾上腺素能受体(ADRA2B)的拮抗。

[0286] 该细胞在另外含有10% (v/v)灭活胎牛血清、1 mM丙酮酸钠、0.9 mM碳酸氢钠、50 U/ml青霉素、50 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素、2.5 $\mu\text{g/ml}$ 两性霉素B和1 mg/ml遗传霉素的含L-谷氨酰胺的Dulbecco's改良Eagle's培养基/NUT mix F12中在37°C和5% CO_2 下培养。该细胞用无酶Hank's基细胞解离液传代。使用的所有细胞培养试剂来自Invitrogen (Carlsbad, USA)。

[0287] 在白色384孔微滴定板上进行发光测量。在25微升体积中铺板接种2000个细胞/孔并在含腔肠素($\alpha 2\text{B}$: 5 $\mu\text{g/ml}$)的细胞培养基中在30°C和5% CO_2 下培养1天。将受试物质的连续稀释液(10 μl)添加到细胞中。在6分钟后,将去甲肾上腺素添加到细胞中(35 μl ;最终浓度: EC50 - EC80),并在暗箱中使用CCD(电荷耦合器件)摄像机(Hamamatsu Corporation, Shizuoka, 日本)测量发射的光50秒。

[0288] 测试受试物质直至10 μM 的最大浓度。由相应的剂量响应曲线计算 IC_{50} 值(显示在表1中)。

[0289] 表1:

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
1	9
2	19
3	18
4	24
5	13
6	29
7	55
8	57
9	8

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
10	165
11	100
12	370
13	200
14	815
15	28
16	36
17	49
18	86
19	205
20	225
21	265
22	275
23	330
24	510
25	545
26	4
27	11
28	19
29	47
30	66

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
31	86
32	94
33	155
34	785
35	470

[0290] B2. 麻醉犬中的冠状动脉血流储备的测定

可以进行对麻醉和镇痛犬的血液动力学研究以评估物质的体内效力。

[0291] 为此,使用戊巴比妥钠和泮库溴铵诱发麻醉,并使用戊巴比妥钠、芬太尼和环境空气/氧气混合物维持。另外,输注林格乳酸盐溶液。

[0292] 冠状动脉血流储备的稍后测定要求量化冠脉血流量。这可用置于冠状血管周围的流量计探头实施。

[0293] 在扩张剂如腺苷(通常140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$,5 min,作为输液)的静脉内或冠状动脉内给药后,可以使用流量计探头测量响应腺苷的冠脉血流量的增加。

[0294] “在腺苷给药过程中的冠脉血流量”(例如在腺苷输液过程中的峰值流量)与“基础流量”(在腺苷输液前通常3分钟的平均流量)的比较使得能够得出冠状动脉血流储备,即除供给心肌的基础流量外在压力下最大可提供的血液体积量。可由这些测量测定冠状动脉血流储备(在腺苷下的峰值流量/基础流量)。

[0295] 随后,将L-NAME(通常60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$,在15 $\mu\text{l}/\text{kg}/\text{min}$ 下,60 min,作为连续输液)输入犬,尤其用于阻断内皮NO合酶,以模拟内皮损伤。

[0296] 在L-NAME的进一步连续输液下,然后重复如上所述的腺苷给药以测定由L-NAME输液造成的冠状动脉血流储备的降低(NO合酶的阻断)。最后,在L-NAME的进一步连续输液下,在给予赋形剂后和随后给予ADRA2b拮抗剂后测定对冠状动脉血流储备的影响(如上所述的腺苷输液)。赋形剂和ADRA2b拮抗剂作为“团注(50 $\mu\text{l}/\text{kg}$) + 输液(输液速率: 450 $\mu\text{l}/\text{kg}/\text{h}$)”静脉内给药。

[0297] B3 大鼠梗死面积的测定

为了评估物质的体内效力,可以测定物质对大鼠的梗死区域(基于灌注不足的危险区域)大小的影响以及获取心脏功能的血液动力学参数。为此,将物质处理的动物与仅接收安慰剂的动物比较。原则上,大鼠的急性心肌梗死方法由外科手术程序构成(在麻醉和镇痛下),其中冠状动脉,优选LAD(左前降支)用缝线结扎并在30分钟的特定阻塞期后,再打开。在这一时间后,通过解开缝线使血管再开放(心脏组织的再灌注)。再关闭动物的胸腔,并使用缝合材料(Vicryl L 4-0或5-0 (V990H))缝合肌肉层和表皮。在麻醉和镇痛下的最终检查中,为动物装备仪器(经颈动脉引入Millar导管(2F)以测量心脏血液动力学)。将动物在测量结束后尚未苏醒的情况下通过过量加入麻醉剂(异氟烷>5%,戊巴比妥>200 mg/kg)和/

或在深度麻醉下放血来无痛处死。通过灌注Evans Blue (0.2%)，死后进行心脏中的危险面积(无灌注面积)和梗死面积的测定，以测定由于阻塞而无灌注的区域(危险面积)和随后通过TTC染色(氯化三苯基四唑鎓(TTC)，(活体染剂))检测活体(vital)组织。

[0298] B4 血液动力学研究

可以进行对大鼠的血液动力学研究以评估物质的体内效力。为此，用利血平(5 mg/kg s.c.)预处理大鼠(WiWu品系)3天。这导致肾上腺素能激动剂和拮抗剂在动物中的作用增强。在由此预处理的大鼠中，在麻醉下侵入性测量血压。最初，i.v.给予动物拮抗剂，接着i.v.给药ADRA2激动剂右旋美托咪啶3 μg/kg/min (15 min)。选择性ADRA2b拮抗剂以剂量依赖性方式对抗激动剂诱发的血压升高。

[0299] B5 PK测定

iv (静脉内)研究:

为了检查物质的药代动力学性质，可将各自物质以团注或输液形式注射于动物(例如大鼠、犬)。这些物质优选在0.9%氯化钠溶液、血浆/二甲亚砜(99/1)、50/10/40比率的聚乙二醇/乙醇/水中配制(其它合适的配制剂也有可能)。

[0300] 可以通过导管或静脉穿刺从动物中取出血样并收集在含抗凝血剂(例如肝素锂或钾EDTA)的管中。在下列时间点，从试验动物中提取血样：在物质给药后0.033、0.083、0.167、0.25、0.283、0.333、0.5、0.75、1、2、3、5、7、24小时。(也有可能在更少、更多或更晚的时间点取出)。为了获得血浆，将血样离心。取出上清液(血浆)并且直接进一步加工或冷冻以用于以后的样品制备。对于样品制备，将50 μl血浆与250 μl乙腈混合(沉淀剂乙腈还含有内标ISTD以供以后的分析测定)，然后允许在室温下静置5分钟。然后将混合物在16000 g下离心3分钟。取出上清液，并加入500 μl适用于洗脱剂的缓冲液。然后通过LC-MS/MS分析(例如使用来自Phenomenex的Gemini 5 μM C18 110A 50 mm x 3 mm(或150 mm x 3 mm)柱的液相色谱法；通过使用API 5500或API 6500;SCIEX，加拿大的质谱法)检查样品以测定各个样品中的物质浓度。

[0301] 除血浆浓度外，还可测定全血与血浆的各自物质浓度比。为此，该物质在特定浓度下在全血中培养20分钟。然后如上所述加工样品以测定血浆中的物质浓度。所设浓度除以在血浆中测得的浓度得出参数Cb/Cp。

[0302] 通过非房室分析(NCA)计算药代动力学参数。用于计算参数的算法基于药代动力学的普通教科书中公开的规则(例如Rowland和Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, ISBN 978-0-7817-5009-7)。

[0303] 主要药代动力学参数清除率(CL)和分布容积(Vss)可如下计算:

参数	公式
CL血浆 (血浆清除率)	CL血浆 = 剂量 / AUC (AUC = 曲线下面积)
CL血液 (血液清除率)	CL血液 = CL血浆 / (Cb/Cp)
Vss	Vss = CL血浆 * MRTiv
MRTiv	MRTiv = AUMC/AUC
AUMC	AUMC = AUMC(0-t _{最终}) + t _{最终} *C _{最终,计算值} /λ _z + C _{最终,计算值} /λ _z ²

λ_z	用于终末期的速率常数;由具有高于检出限的数据点的来自终末期的未加权数据的对数线性回归计算
AUC	$AUC = AUC(0-t_{\text{最终}}) + C_{\text{最终,计算值}}/\lambda_z$
AUCnorm	AUC除以体重归一化的剂量 (mg/kg)

[0304] C. 药物组合物的实施例

本发明的化合物可如下转化成药物制品:

i.v. 溶液:

将根据本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶解在生理耐受的溶剂(例如等渗氯化钠溶液,5%葡萄糖溶液和/或30% PEG 400溶液)中。该溶液进行灭菌过滤并灌装到无菌和无热原的注射容器中。