

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D401/12

A61K 31/404 A61P 43/00

C07D403/12 C07D417/14

C07D209/18



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01804670.3

[43] 公开日 2003 年 2 月 19 日

[11] 公开号 CN 1398264A

[22] 申请日 2001.1.5 [21] 申请号 01804670.3

[30] 优先权

[32] 2000. 2. 11 [33] DE [31] 10006139.7

[86] 国际申请 PCT/EP01/00084 2001.1.5

[87] 国际公布 WO01/58893 德 2001.8.16

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.7

[71] 申请人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 S·谷德曼 R·高特施利普

M·维斯尼尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

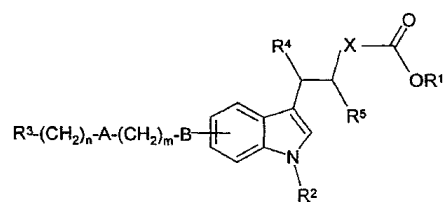
代理人 张敏

权利要求书 5 页 说明书 64 页

[54] 发明名称 吲哚-3-基衍生物

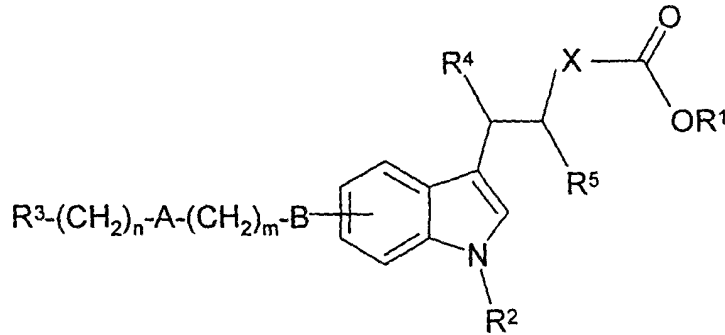
[57] 摘要

其中 A、B、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、n 或 m 具有在权利要求 1 中给出的含义的通式 (I) 吲哚-3-基衍生物及其生理可接受盐或溶剂化物可用于治疗血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、炎症、肿瘤、骨质疏松、类风湿性关节炎、黄斑变性疾病、糖尿病性视网膜病、感染和血管成形术后或血管生成所维持或传播的病理过程中的再狭窄。



ISSN 1008-4274

## 1. 式 I 咪唑-3-基衍生物及其生理可接受盐和溶剂化物



其中

A 和 B 彼此独立地为 O、S、NH、NR<sup>7</sup>、CO、CONH、NHCO 或一个键，

X 是未取代或被 R<sup>4</sup> 或 R<sup>5</sup> 单取代的具有 1-2 个碳原子的亚烷基或一个键，

R<sup>1</sup> 是 H、Z 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar，

R<sup>2</sup> 是 H、R<sup>7</sup> 或 -C(O)Z，

R<sup>3</sup> 是 NHR<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>-C(=NR<sup>6</sup>)-NHR<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>6</sup>)-NHR<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>-C(=NR<sup>9</sup>)-NHR<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>9</sup>)-NHR<sup>6</sup> 或 Het<sup>1</sup>，

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 彼此独立地为 H、氧代基、R<sup>7</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-R<sup>7</sup>、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Het、Het、NHR<sup>6</sup>、NHAr、NH-Het、CONH-R<sup>7</sup>、CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Het、OR<sup>7</sup>、OAR、OR<sup>6</sup> 或 O-Het，

R<sup>6</sup> 是 H、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)-Ar、-C(O)-Het、R<sup>7</sup>、COOR<sup>7</sup>、COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Het、SO<sub>2</sub>-Ar、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 或 SO<sub>2</sub>-Het，

R<sup>7</sup> 是具有 1-10 个碳原子的烷基或具有 3-10 个碳原子的环烷基，

R<sup>8</sup> 是 Hal、NO<sub>2</sub>、CN、Z、-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、COOR<sup>1</sup>、OR<sup>1</sup>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、NHR<sup>1</sup>、N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、NH-C(O)R<sup>1</sup>、NHCOOR<sup>1</sup>、COOH、COOZ 或 C(O)R<sup>1</sup>，

R<sup>9</sup> 是 CN 或 NO<sub>2</sub>，

Z 是具有 1-6 个碳原子的烷基，

Ar 是未取代或被 R<sup>8</sup> 单取代或多取代的芳基，

Hal 是 F、Cl、Br 或 I，

Het 是饱和、部分或完全不饱和单环或二环 5-10 元杂环基，其中可存在 1 或 2 个 N 原子和/或 1 或 2 个 S 原子或 0 原子，并且所述杂环基可以被 R<sup>8</sup> 单取代或二取代，

Het<sup>1</sup> 是饱和、部分或完全不饱和单环或二环 5-10 元杂环基，其中存在 1-4 个 N 原子，所述杂环基可未取代或者被 Hal、R<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、CN、NHZ、氧代基或 NO<sub>2</sub> 单取代或二取代，

n 是 0、1 或 2，

m 是 0、1、2、3、4、5 或 6，且

o 是 0、1 或 2。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物的对映体。

3. 权利要求 1 和 2 的式 I 化合物，其特征在于 X 是一个键。

4. 权利要求 1-3 的式 I 化合物，其特征在于

B 是 0，

R<sup>4</sup> 是 R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar 或 Het，

o 是 0 或 1，

R<sup>5</sup> 是 H，且

R<sup>7</sup> 是具有 1-10 个碳原子的烷基或具有 3-10 个碳原子的环烷基。

5. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中所述化合物是

a) 3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸；

b) 3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸；

c) 3-苯基-3-{6-[4-(吡啶-2-基氨基)丁氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸；

d) 3-苯基-3-{5-[4-(吡啶-2-基氨基)丁氧基]-1H-吡啶-3-基}丙

酸;

e) 3-苯基-3-[5-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基]丙

酸;

f) 3-苯基-3-[6-(吡啶-2-基酰氨基羧基甲氧基)吡啶-3-基]丙酸;

g) 3-苯基-3-[6-(苯并咪唑-2-基酰氨基羧基甲氧基)吡啶-3-基]

丙酸;

h) 3-苯基-3-[6-(咪唑-2-基酰氨基羧基甲氧基)吡啶-3-基]丙酸;

i) 3-[6-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基]-3-苯基丙酸;

j) 3-(4-氟苯基)-3-[6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸;

k) 3-(3,5-二氯苯基)-3-[6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸;

l) 3-(4-氯-5-三氟甲基苯基)-3-[6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸;

m) 3-环己基-3-[6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸;

n) 3-吡啶-4-基-3-[6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸;

o) 3-(3-氯苯基)-3-[6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸;

p) 3-苯基-3-[6-[3-(胍基丙氧基)]吡啶-3-基]丙酸;

q) 3-苯并-1,2,5-噻二唑-5-基-3-[6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸;

r) 3-(3-羟基苯基)-3-[6-[3-(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸; 或

s) 3-[4-甲氧基羧基苯基]-3-[6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸;

和它们的生理可接受盐以及溶剂化物。

6. 制备权利要求 1 的式 I 化合物及其盐和溶剂化物的方法，其特征在于，

a) 通过用溶剂解或氢解试剂处理将式 I 化合物从一种其官能衍生物中释放出来，或

b) 通过例如下述方法将基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和/或  $R^6$  转化成其它基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和/或  $R^6$ ，

i) 通过与酰胺化剂反应将氨基转化成胍基；

ii) 将酯皂化，

iii) 将氨基烷基化或酰化，

iv) 将氰基转化成脘基，

和/或将式 I 碱或酸转化成一种其盐。

7. 用作治疗活性组分的权利要求 1 的式 I 化合物及其生理可接受盐或溶剂化物。

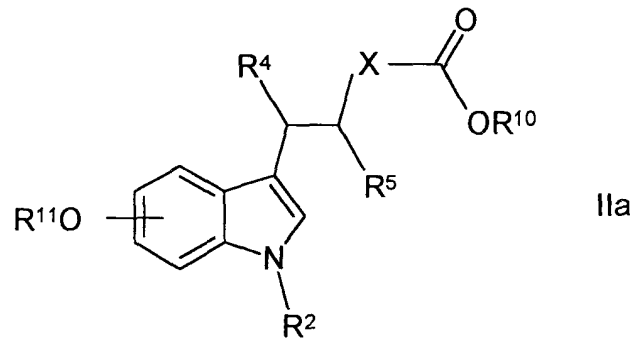
8. 用作整联蛋白抑制剂的权利要求 1 的式 I 化合物及其生理可接受盐或溶剂化物。

9. 药物制剂，其特征在于含有至少一种权利要求 1 的式 I 化合物和/或其生理可接受盐或溶剂化物。

10. 权利要求 1 的式 I 化合物和/或其生理可接受盐或溶剂化物在制备药物中的应用。

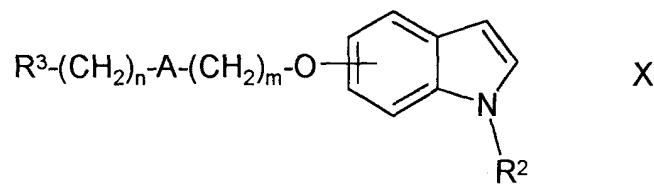
11. 权利要求 1 的式 I 化合物和/或其生理可接受盐或溶剂化物在制备用于治疗下列疾病的药物中的应用：血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、炎症、类风湿性关节炎、黄斑变性疾病、糖尿病性视网膜病、肿瘤疾病、骨质疏松、感染和血管成形术后的再狭窄。

## 12. 式 IIa 化合物



其中  $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如权利要求 1 中所定义，  
 $X$  是一个键，且  
 $R^{10}$  和  $R^{11}$  彼此独立地为羟基保护基或 H。

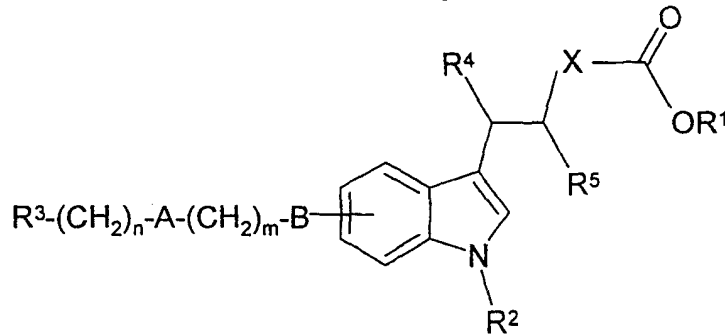
## 13. 式 X 化合物



其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $n$  和  $m$  如权利要求 1 中所定义。

## 吲哚-3-基衍生物

本发明涉及式 I 吲哚-3-基衍生物及其生理可接受盐



其中

A 和 B 彼此独立地为 O、S、NH、NR<sup>7</sup>、CO、CONH、NHCO 或一个键，  
X 是未取代或被 R<sup>4</sup> 或 R<sup>5</sup> 单取代的具有 1 - 2 个碳原子的亚烷基或一个键，

R<sup>1</sup> 是 H、Z 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar，

R<sup>2</sup> 是 H、R<sup>7</sup> 或 -C(O)Z，

R<sup>3</sup> 是 NHR<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>-C(=NR<sup>6</sup>)-NHR<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>6</sup>)-NHR<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>-C(=NR<sup>9</sup>)-NHR<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>9</sup>)-NHR<sup>6</sup> 或 Het<sup>1</sup>，

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 彼此独立地为 H、氧代基、R<sup>7</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-R<sup>7</sup>、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Het、Het、NHR<sup>6</sup>、NHAr、NH-Het、CONH-R<sup>7</sup>、CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Het、OR<sup>7</sup>、OAR、OR<sup>6</sup> 或 O-Het，

R<sup>6</sup> 是 H、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)-Ar、-C(O)-Het、R<sup>7</sup>、COOR<sup>7</sup>、COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Het、SO<sub>2</sub>-Ar、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 或 SO<sub>2</sub>-Het，

R<sup>7</sup> 是具有 1 - 10 个碳原子的烷基或具有 3 - 10 个碳原子的环烷基，

R<sup>8</sup> 是 Hal、NO<sub>2</sub>、CN、Z、-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar、COOR<sup>1</sup>、OR<sup>1</sup>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、NHR<sup>1</sup>、N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、NH-C(O)R<sup>1</sup>、NHCOOR<sup>1</sup>、COOH、COOZ 或 C(O)R<sup>1</sup>，

R<sup>9</sup> 是 CN 或 NO<sub>2</sub>，

Z 是具有 1 - 6 个碳原子的烷基，

Ar 是未取代或被 R<sup>8</sup> 单取代或多取代的芳基,

Hal 是 F、Cl、Br 或 I,

Het 是饱和、部分或完全不饱和单环或二环 5-10 元杂环基, 其中可存在 1 或 2 个 N 原子和/或 1 或 2 个 S 原子或 O 原子, 并且所述杂环基可以被 R<sup>8</sup> 单取代或二取代,

Het<sup>1</sup> 是饱和、部分或完全不饱和单环或二环 5-10 元杂环基, 具有 1-4 个 N 原子, 所述杂环基可未取代或者被 Hal、R<sup>7</sup>、OR<sup>7</sup>、CN、NHZ、氧代基或 NO<sub>2</sub> 单取代或二取代,

n 是 0、1 或 2,

m 是 0、1、2、3、4、5 或 6, 且

o 是 0、1 或 2.

W099/30713 或 W094/12478 中公开了一些类似的化合物。

本发明的目的是发现具有有价值性质的新化合物, 特别是可用于制备药物的新化合物。

已经发现, 式 I 化合物及其盐可被良好地耐受, 并具有非常有价值的药理性质。特别是, 它们起整联蛋白抑制剂的作用, 特别是抑制  $\Delta v$ -、E3-和 E5-整联蛋白受体与配体的相互作用, 例如抑制玻连蛋白与整联蛋白受体的结合。整联蛋白是膜结合的杂二聚糖蛋白, 由  $\Delta$  亚单位和更小的 E 亚单位构成。对配体结合的相对亲和力和特异性由复合的各  $\Delta$  和 E 亚单位决定。对于整联蛋白  $\Delta vE1$ 、 $\Delta vE3$ 、 $\Delta vE5$ 、 $\Delta IIbE3$ 、 $\Delta vE6$  和  $\Delta vE8$ , 优选  $\Delta vE3$ 、 $\Delta vE5$  和  $\Delta IIbE3$ , 本发明化合物表现出特别的效力。本发明化合物是玻连蛋白受体  $\Delta vE3$  和/或  $\Delta vE5$  和/或血纤蛋白原受体  $\Delta IIbE3$  的特别有效的抑制剂。本发明化合物特别优选为玻连蛋白受体  $\Delta vE3$  的抑制剂。

整联蛋白抑制剂活性的一个关键因素是在距离碱中心合适的距离处存在酸官能团。活性和特异性可通过调节间隔基长度和碱中心的类型来控制。合适的中心模板是吲哚。

$\Delta vE3$  整联蛋白在多种细胞中表达, 例如内皮细胞、血管例如动脉平滑肌细胞、打破骨基质的细胞(破骨细胞)、或肿瘤细胞。



本发明化合物的作用可通过例如 J.W. Smith 等人在 J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271 中描述的方法证实。B. Felding-Habermann 和 D. A. Cheresh 在 Curr. Opin. Cell. Biol. 1993, 5, 864 中描述了对于多种现象和临床图像、尤其是涉及玻连蛋白受体 $\Delta vE3$  的现象和临床图像，整联蛋白作为粘着受体的重要性。

P. C. Brooks, R. A. Clark 和 D. A. Cheresh 在 Science 1994, 264, 569-571 中描述了血管生成依赖于血管整联蛋白与细胞外基质蛋白之间的相互作用。

P. C. Brooks, A. M. Montgomery, M. Rosenfeld, R. A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier 和 D. A. Cheresh 在《细胞》(Cell) 1994, 79, 1157-1164 中描述了通过环肽抑制该相互作用并由此引起血管生成性血管细胞的细胞程序死亡(编程性细胞死亡)的可能性。例如其中描述了引起肿瘤由于细胞程序死亡而皱缩的 $\Delta vE3$  拮抗剂或抗 $\Delta vE3$  的抗体。

可在类似于 F. Mitjans 等人,《细胞科学杂志》(J. Cell Science) 1995, 108, 2825-2838 的方法的细胞粘着实验中提供本发明化合物还防止活细胞与相应的基质蛋白附着并因此还防止肿瘤细胞与基质蛋白附着的实验证据。

P. C. Brooks 等人在 J. Clin. Invest. 1995, 96, 1815-1822 中描述了用于抵抗癌症和用于治疗肿瘤引起的血管生成性疾病的 $\Delta vE3$  拮抗剂。本发明化合物能够抑制金属蛋白酶与整联蛋白的结合，并因此阻止细胞利用蛋白酶的酶活性。一个实例是，如 P. C. Brooks 等人,《细胞》(Cell) 1996, 85, 683-693 所述，环-RGD 肽能够抑制 MMP-2-(基质金属蛋白酶-2)与玻连蛋白受体 $\Delta vE3$  的结合。

因此，本发明式 I 化合物可用作药物活性组分，特别是用于治疗肿瘤疾病、骨质疏松、溶骨性疾病以及用于抑制血管生成的药物的活性组分。

阻断整联蛋白受体与配体的相互作用例如血纤蛋白原与血纤蛋白原受体(糖蛋白 IIb/IIIa 或 $\Delta IIE3$ )的相互作用的式 I 化合物防止肿瘤

如果将药物活性组分以注射液的形式静脉内施用给生物体，其绝对生物利用度，即在全身血液中、也就是说进入总体循环的未改变的药物所占的比例为 100%。当治疗活性组分是口服施用时，活性组分一般以固体形式存在于制剂中，并且因此必须迅速溶解以克服进入屏障例如胃肠道、口腔粘膜、鼻粘膜或皮肤、特别是角质层，并且可被身体吸收。药动学数据，即生物利用度数据可按照类似于 J. Shaffer 等人，《药物科学杂志》(J. Pharm. Sciences), 1999, 88, 313-318 的方法获得。

本发明涉及用作治疗活性组分的权利要求 1 的式 I 化合物及其生理可接受盐和/或溶剂化物。

本发明因此涉及用作 $\Delta v$ -整联蛋白抑制剂的权利要求 1 的式 I 化合物及其生理可接受盐和/或溶剂化物。

本发明还涉及用作 GPIIb/IIIa 拮抗剂的权利要求 1 的式 I 化合物及其生理可接受盐和/或溶剂化物。

本发明涉及用于治疗疾病的权利要求 1 的式 I 化合物及其生理可接受盐和/或溶剂化物。

本发明式 I 化合物具有至少一个手性中心，因此可以存在多种立体异构形式。所有这些形式(例如 D 和 L 形式)及其混合物(例如 DL 形式)都包括在式 I 化合物范围内。

权利要求 1 的本发明化合物还包括所谓的前药衍生物，即用例如烷基或酰基、糖或寡肽修饰的、在生物体中迅速裂解以生成有效的本发明化合物的式 I 化合物。此外，作为式 I 化合物取代基的游离氨基或游离羟基可以呈具有相应保护基的形式。

术语式 I 化合物的溶剂化物是指式 I 化合物与惰性溶剂分子加合物，这样的加合物是由于它们之间的相互吸引力形成的。溶剂化物是例如一水合物或二水合物，或与醇例如甲醇或乙醇形成的加合物。

本发明涉及权利要求 1 的式 I 化合物及其盐和溶剂化物，和制备式 I 化合物及其盐和溶剂化物的方法，其特征在于，

a) 通过用溶剂解或氢解试剂处理将式 I 化合物从一种其官能衍生

细胞通过转移而扩散，并因此可在手术切除或对抗肿瘤的手术中用作抗转移剂。这通过下列观察得到了证实：

肿瘤细胞从病灶肿瘤扩散到血管系统是通过由于肿瘤细胞与血液血小板相互作用形成微聚集体(微血栓)而发生的。在微聚集体中肿瘤细胞被掩蔽，不能被免疫系统细胞识别。微聚集体能附着在血管壁上，这进一步使得肿瘤细胞更容易穿透到组织中。因为配体与活化的血液血小板上的相应整联蛋白受体例如 $\Delta vE3$  或 $\Delta IIbE3$  的结合促进了微血栓的形成，所以相应的拮抗剂可视为有效的转移抑制剂。

除了抑制血纤蛋白原、纤连蛋白和 vonWillebrand 因子与血液血小板的血纤蛋白原受体的结合以外，式 I 化合物还抑制其它粘着蛋白例如玻连蛋白、胶原和层粘连蛋白与不同类型细胞表面上的相应受体结合。特别是，它们阻止形成血液血小板血栓，并因此可用于治疗血栓、中风、心肌梗塞、炎症和动脉硬化。

血小板聚集抑制作用可通过 Born 的方法 (Nature1962, 4832, 927-929) 在体外证实。

式 I 化合物可用作药物和兽药，特别是用于预防和/或治疗下列病症的药物和兽药中的活性组分：循环障碍、血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、中风、心绞痛、肿瘤疾病例如肿瘤发生或肿瘤转移、溶骨性疾病例如骨质疏松、病理性血管生成性疾病例如炎症、眼科疾病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、近视、眼睛组织胞浆菌病、再狭窄、类风湿性关节炎、骨关节炎、发红性青光眼、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、动脉粥样硬化、牛皮癣、血管成形术后的再狭窄、多发性硬化、病毒感染、细菌感染、真菌感染、急性肾衰竭，和用于伤口愈合以支持愈合过程的药物和兽药。

式 I 化合物可在其中使用生物材料、植入物、插管或心脏起搏器的手术中用作抗微生物剂。它们在这样的手术中具有消毒剂作用。可通过 P.Valentin-Weigund 等人在《感染和免疫》(Infection and Immunity), 1988, 2851-2855 中描述的方法证实抗微生物活性的效力。

药物活性组分在生物体中摄取的一个度量标准是生物利用度。

物中释放出来,

b) 通过例如下述方法将基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和/或  $R^6$  转化成其它的基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和/或  $R^6$ ,

i) 通过与酰胺化剂反应将氨基转化成胍基;

ii) 将酯皂化,

iii) 将氨基烷基化或酰化,

iv) 将氰基转化成脒基,

和/或将式 I 碱或酸转化成一种其盐。

在上式中, Z 是具有 1-6 个碳原子、优选具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链烷基。Z 优选为甲基, 和乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基或叔丁基, 以及戊基, 1-、2-或 3-甲基丁基、1,1-、1,2-或 2,2-二甲基丙基, 1-乙基丙基, 己基, 1-、2-、3-或 4-甲基戊基, 1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或 3,3-二甲基丁基, 1-或 2-乙基丁基, 1-乙基-1-甲基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 1,1,2-或 1,2,2-三甲基丙基。Z 特别优选为甲基或乙基。

具有 1-10 个碳原子的烷基可以是直链或支链, 并优选具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子。具有 1-10 个碳原子的烷基优选为甲基, 和乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基或叔丁基, 以及正戊基, 1-、2-或 3-甲基丁基, 正己基, 1-、2-、3-或 4-甲基戊基, 正庚基, 正辛基, 正壬基或正癸基。

具有 1-2 个碳原子的亚烷基是亚甲基或亚乙基, 其中亚烷基的至少一个 C-H 键可被 C- $R^4$  或 C- $R^5$  键代替。

Ar 是未取代或者被  $R^8$  单取代、二取代或三取代的芳基, 其中所述芳基是苯基、萘基、蒽基或联苯基, 芳基优选是苯基、萘基或联苯基, 每一所述基团未取代或者被  $R^8$  单取代、二取代或三取代。Ar 特别优选为苯基或联苯-4-基, 每一所述基团未取代或者被  $R^8$  单取代或多取代。

Ar 优选为苯基, 邻-、间-或对-甲基苯基, 邻-、间-或对-乙基苯基, 邻-、间-或对-丙基苯基, 邻-、间-或对-异丙基苯基, 邻-、间-或对-叔丁基苯基, 邻-、间-或对-羟基苯基, 邻-、间-或对-甲氧基苯

基, 邻-、间-或对-乙氧基苯基, 邻-、间-、对-三氟甲基苯基, 邻-、间-、对-三氟甲氧基苯基, 邻-、间-或对-氟苯基, 邻-、间-或对-氯苯基, 邻-、间-或对-溴苯基, 邻-、间-、对-羧基苯基, 还优选为 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4-或 3, 5-二甲基苯基, 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4-或 3, 5-二羟基苯基, 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4-或 3, 5-二氟苯基, 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4-或 3, 5-二氯苯基, 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4-或 3, 5-二溴苯基, 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4-或 3, 5-二甲氧基苯基, 3-氟-4-氟苯基, 4-氟-3-三氟甲基苯基, 3-氟-4-三氟甲基苯基, 4-氟-2-羟基苯基, 2, 4, 6-三氟苯基, 2-氟-3, 6-二氟苯基, 3-氟基-4-二甲基氨基-2-氟苯基或联苯-4-基, 萘-1-基, 萘-2-基或 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-甲基-萘-1-基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-乙基-萘-1-基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-氟-萘-1-基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-溴-萘-1-基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-羟基-萘-1-基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-甲基-萘-2-基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-乙基-萘-2-基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-氟-萘-2-基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-溴-萘-2-基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-羟基-萘-2-基。

Ar 特别优选为苯基, 间-或对-三氟甲氧基苯基, 对-异丙基苯基, 对-氟苯基, 间-氟苯基, 间-羟基苯基, 对-羧基苯基, 2, 4-或 3, 5-二氟苯基, 4-氟-3-三氟甲基苯基, 2, 6-、3, 4-或 3, 5-二氟苯基, 3-氟-4-三氟甲基苯基, 2, 4, 6-三氟苯基, 2-氟-3, 6-二氟苯基, 3-氟基-4-二甲基氨基-2-氟苯基或联苯-4-基。Ar 非常特别优选为对-氟苯基。

C(O)Z 是链烷酰基, 并优选为甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基或己酰基。

C(O)-Ar 是芳酰基, 其中 Ar 如上所定义。其特别优选为苯甲酰基。

COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar 是芳基烷基氧基羧基, 其中-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar 如下所定义。其特别优选为苄氧基羧基。

具有 3-10 个碳原子的环烷基优选为环丙基、环丁基、环戊基、

2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-或-7-1H-吡啶基, 2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基, 四氢-1-、-3-或-4-吡唑基, 1,4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基, 1,2,3,6-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基, 1-、2-、3-或4-哌啶基, 1-、2-、3-或4-氮杂环庚烷基, 2-、3-或4-吗啉基, 四氢-2-、-3-或-4-吡喃基, 1,4-二氧杂环己烷基, 1,3-二氧杂环己烷-2-、-4-或-5-基, 六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基, 六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基, 1-、2-或3-哌嗪基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-异喹啉基。

Het 优选为 Z-取代或未取代的吗啉-4-基、四氢吡喃-4-基、哌啶-4-基、吡咯-2-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、噻吩-2-基、噻唑-2-基或苯并噻二唑-5-基。Het 特别优选为未取代的吡咯-2-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、噻吩-2-基、噻唑-2-基或苯并噻二唑-5-基。

Het<sup>1</sup> 优选为取代或未取代的 1-、2-或 3-吡咯基, 1-、2-、4-或 5-咪唑基, 3-、4-或 5-吡唑基, 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、4-、5-或 6-嘧啶基, 还优选为 3-或 4-哒嗪基, 吡嗪基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-1H-吡啶基, 1-、2-、4-或 5-苯并咪唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并吡唑基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基, 3-、4-、5-、6-、7-或 8-噌啉基, 1-、4-、5-、6-、7-或 8-酞嗪基, 2-、3-、5-、6-、7-或 8-喹啉基, 2-、4-、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基。杂环基还可以是部分或完全氢化的杂环基。因此 Het<sup>1</sup> 还可以是 2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基, 2,5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基, 1-、2-或 3-吡咯烷基, 四氢-1-、-2-或-3-吡咯基, 四氢-1-、-2-或 4-咪唑基, 2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-1H-吡啶基, 2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基, 四氢-1-、-3-或-4-吡唑基, 1,5-二氢咪唑-4-酮-2-或-5-基, 1,4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基, 1,2,3,6-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、

环己基、环庚基或环辛基。环烷基也可以是单环或二环茛，优选为对薄荷烷、薄荷醇、蒎烷、降冰片烷或樟脑，包括各种已知的立体异构形式，或金刚烷基、樟脑包括 L-樟脑和 D-樟脑。

$-(CH_2)_o-Ar$  优选为  $o=0$  时的 Ar，或  $o=1$  或  $2$  时的苄基、苯基乙基或萘基甲基。 $-(CH_2)_o-Ar$  特别优选为  $o=1$  时的苄基或  $o=0$  的 Ar。

Hal 是 F、Cl、Br 或 I，特别优选为 F、Cl 或 Br。

Het 优选为取代或未取代的 2-或 3-咪唑基，2-或 3-噻吩基，1-、2-或 3-吡咯基，1-、2-、4-或 5-咪唑基，3-、4-或 5-吡唑基，2-、4-或 5-噁唑基，3-、4-或 5-异噁唑基，2-、4-或 5-噻唑基，3-、4-或 5-异噻唑基，2-、3-或 4-吡啶基，2-、4-、5-或 6-嘧啶基，还优选为 1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基，1,2,4-三唑-1-、-4-或-5-基，1-或 5-四唑基，1,2,3-噁二唑-4-或-5-基，1,2,4-噁二唑-3-或-5-基，1,3,4-噻二唑-2-或-5-基，1,2,4-噻二唑-3-或-5-基，1,2,3-噻二唑-4-或-5-基，2-、3-、4-、5-或 6-2H-噻喃基，2-、3-或 4-4H-噻喃基，3-或 4-哒嗪基，吡嗪基，2-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并咪唑基，2-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并噻吩基，1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-1H-吡啶基，1-、2-、4-或 5-苯并咪唑基，1-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并吡唑基，2-、4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基，3-、4-、5-、6-或 7-苯并异噁唑基，2-、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基，4-或 5-苯并噻二唑基，2-、4-、5-、6-或 7-苯并异噻唑基，4-、5-、6-或 7-苯并-2,1,3-噁二唑基，1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基，1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基，1-、2-、3-、4-或 9-吡嗪基，1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或 9-吡啶基，3-、4-、5-、6-、7-或 8-噌啉基，2-、4-、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基。杂环基还可以是部分或完全氢化的杂环基。因此 Het 还可以是 2,3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-咪唑基，2,5-二氢-2-、-3-、-4-或-5-咪唑基，四氢-2-或-3-咪唑基，1,3-二氧杂环戊烷-4-基，四氢-2-或-3-噻吩基，2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基，2,5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基，1-、2-或 3-吡咯烷基，四氢-1-、-2-或-3-吡咯基，四氢-1-、-2-或 4-咪唑基，

基吡啶-2-基、3-(N-乙酰基氨基)吡啶-2-基、吡啶-2-基、1,4,5,6-四氢吡啶-2-基、苯并咪唑-2-基、咪唑-2-基、4,5-二氢咪唑-2-基、3,5-二氢咪唑-4-酮-2-基、嘧啶-2-基或1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基。R<sup>3</sup>特别优选为1H-咪唑-2-基、4,5-二氢咪唑-2-基、3,5-二氢咪唑-4-酮-2-基或吡啶-2-基。

R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>彼此独立地为H、氧代基、R<sup>7</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Ar、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Ar、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-R<sup>7</sup>、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Het、Het、NHR<sup>6</sup>、NHAr、NH-Het、CONH-R<sup>7</sup>、CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Ar、CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Het、OR<sup>7</sup>、OAr、OR<sup>6</sup>或O-Het，其中Ar和Het如上所定义，且R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>如下所定义。

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Ar 优选为苯基羰基、苄基羰基或苯基乙基羰基。在-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-R<sup>7</sup>中，R<sup>7</sup>如下所定义。-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-R<sup>7</sup> 优选为乙酰基、丙酰基、丁酰基、环己基羰基、环戊基羰基、环己基甲基羰基或环己基乙基羰基。在-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Het 中，Het 如上所定义。-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Het 优选为吡啶-4-基羰基、吡啶-4-基甲基羰基或吡啶-4-基乙基羰基。

在CONH-R<sup>7</sup>中，R<sup>7</sup>如下所定义。-CONH-R<sup>7</sup> 优选为甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、环己基氨基羰基、环戊基氨基羰基、环己基甲基氨基羰基或环己基乙基氨基羰基。CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Ar 优选为苯基氨基羰基、苄基氨基羰基或苯基乙基氨基羰基。

CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Het 优选为吡啶-4-基氨基羰基、吡啶-4-基甲基氨基羰基或吡啶-4-基乙基氨基羰基。

R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>优选彼此独立地为H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Ar、R<sup>7</sup>或Het，其中o是0或1。R<sup>4</sup>特别优选为苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、3-羟基苯基、吡啶-4-基、3,5-二氯苯基、2,4-二氯苯基、环己基、4-氯-3-三氟甲基苯基、苯并噻二唑-4-基、2,6-二氯苯基、2-氯-3,6-二氯苯基、2,4,6-三氯苯基或环己基。R<sup>5</sup>特别优选为H。

R<sup>6</sup>优选为H、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)-Ar、R<sup>7</sup>、COOR<sup>7</sup>、COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-Ar、SO<sub>2</sub>-Ar、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>或SO<sub>2</sub>-Het，其中Ar和Het如上所定义，且R<sup>7</sup>是具有1-10个碳原子的烷基或具有3-10个碳原子的环烷基。R<sup>6</sup>优选为H、甲氧基羰基、



-5-或-6-吡啶基, 1-, 2-, 3-或4-哌啶基, 1-, 2-, 3-或4-氮杂环庚烷基, 四氢-2-, -3-或-4-吡喃基, 六氢-1-, -3-或-4-哒嗪基, 六氢-1-, -2-, -4-或-5-嘧啶基, 1-, 2-或3-哌嗪基, 1, 2, 3, 4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-喹啉基, 1, 2, 3, 4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-异喹啉基。所述杂环还可以被=O或NHZ单取代或二取代。

Het 特别优选为 3-硝基吡啶-2-基、3-氨基吡啶-2-基、3-(N-乙酰基氨基)吡啶-2-基、吡啶-2-基、1, 4, 5, 6-四氢吡啶-2-基、苯并咪唑-2-基、咪唑-2-基、4, 5-二氢咪唑-2-基、3, 5-二氢咪唑-4-酮-2-基、嘧啶-2-基或 1, 4, 5, 6-四氢嘧啶-2-基。

A 和 B 彼此独立地为 O、S、NH、NR<sup>7</sup>、CO、CONH、NHCO 或一个键, 其中 R<sup>7</sup> 如下所定义。A 特别优选为 NH、CONH、NHCO 或一个键, 非常特别优选为 NH。B 特别优选为 O 或一个键, 非常特别优选为 O。

X 是未取代或者被 R<sup>4</sup> 或 R<sup>5</sup> 单取代的具有 1-2 个碳原子的亚烷基, 其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 如下所定义, 或者 X 是一个键。X 特别优选为一个键或被苯基取代的亚甲基。X 非常特别优选为一个键。

m 是 0、1、2、3、4、5 或 6。m 特别优选为 3 或 4。m 非常特别优选为 3。

n 是 0、1 或 2。n 特别优选为 0。

o 是 0、1 或 2, 优选为 0 或 1, 特别优选为 0。

R<sup>1</sup> 是 H、Z 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar, 其中 Z、o 和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Ar 如上所定义。R<sup>1</sup> 特别优选为 H。

R<sup>2</sup> 是 H、R<sup>7</sup> 或 -C(O)Z, 其中 R<sup>7</sup> 如下所定义, 且 Z 如上所定义。R<sup>2</sup> 特别优选为 H、甲基或乙酰基。R<sup>2</sup> 非常特别优选为 H。

R<sup>3</sup> 是 NHR<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>-C(=NR<sup>6</sup>)-NHR<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>6</sup>)-NHR<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>-C(=NR<sup>9</sup>)-NHR<sup>6</sup>、-C(=NR<sup>9</sup>)-NHR<sup>6</sup> 或 Het<sup>1</sup>, 其中 R<sup>6</sup> 如下所定义, 且 Het<sup>1</sup> 如上所定义。R<sup>3</sup> 优选为氨基、胍基、NH<sub>2</sub>Boc、-C(=N-Boc)-NH<sub>2</sub>Boc、-NH-C(=N-Boc)-NH<sub>2</sub>Boc、-NBoc-C(=N-Boc)-NH<sub>2</sub>, 其中 Boc 是叔丁氧基羰基, -NH-C(=N-CN)-NR<sup>6</sup> 或 -NH-C(=N-NO<sub>2</sub>)-NR<sup>6</sup>, 其 R<sup>6</sup> 如下所定义, 或 3-硝基吡啶-2-基、3-氨

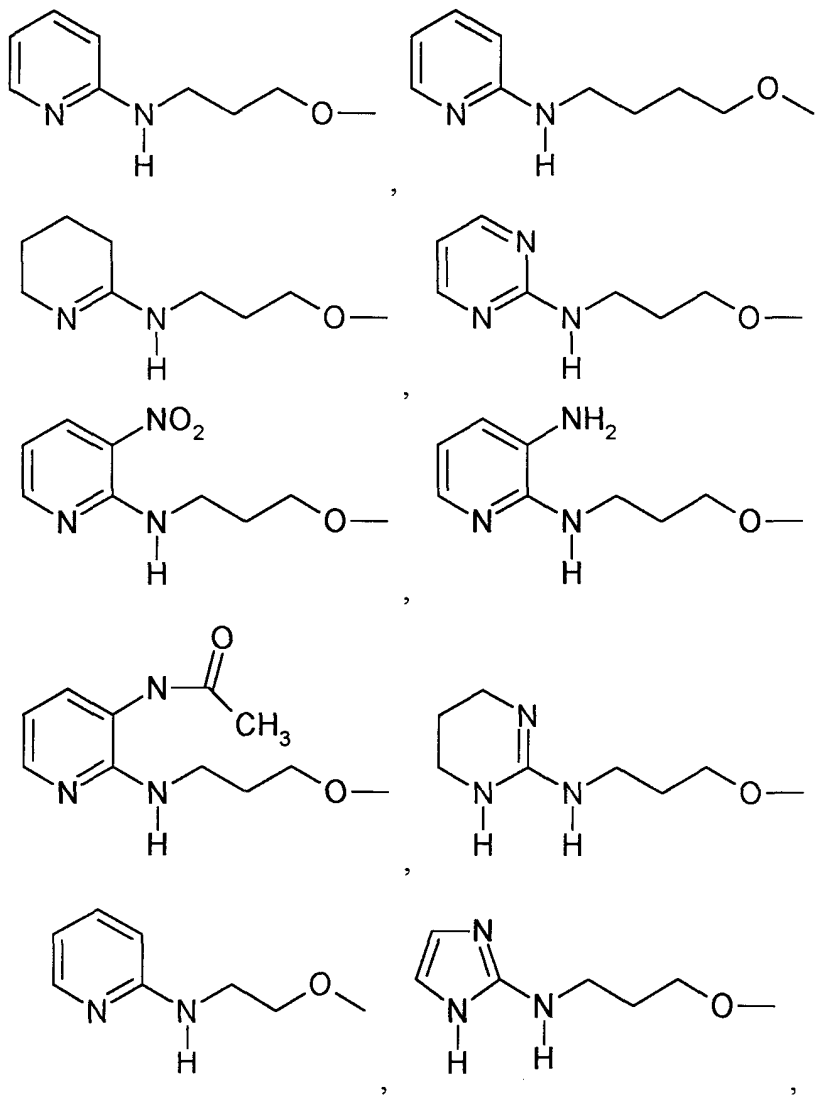
乙氧基羰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基。

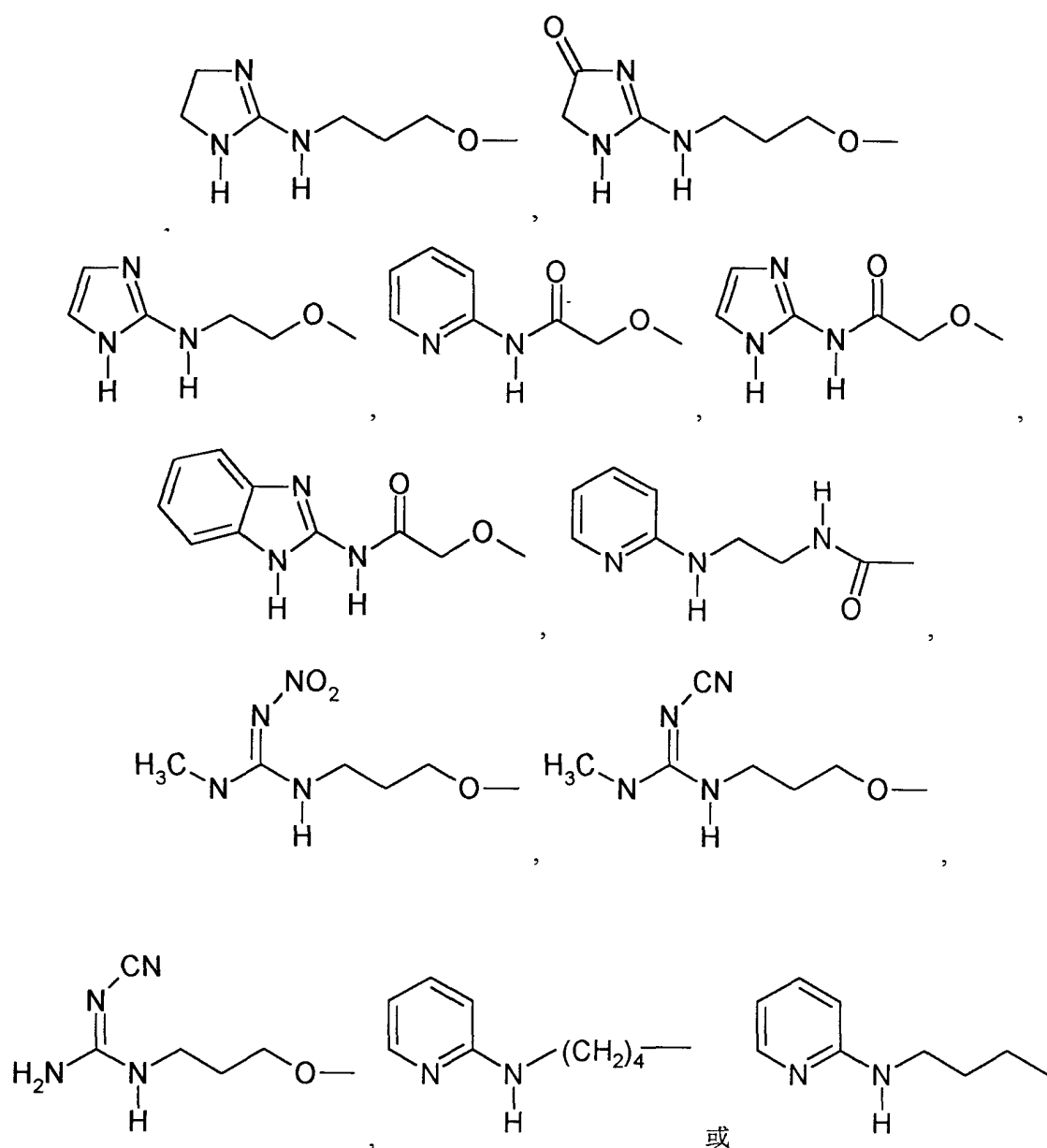
$R^7$  是具有 1-10 个碳原子的烷基或具有 3-10 个碳原子的环烷基，其中术语烷基和环烷基如上所定义。 $R^7$  优选为叔丁基、2,2-二甲基丙基、环丙基或环己基。

$R^8$  是  $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{Z}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$ 、 $\text{COOR}^1$ 、 $\text{OR}^1$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $\text{NHR}^1$ 、 $\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $\text{NHCOOR}^1$  或  $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ ，其中  $\text{Hal}$ 、 $\text{Z}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$  和  $\text{R}^1$  如上所定义。

$R^9$  是  $\text{CN}$  或  $\text{NO}_2$ ，特别优选为  $\text{CN}$ 。

优选的取代基  $\text{R}^3-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{B}$  是

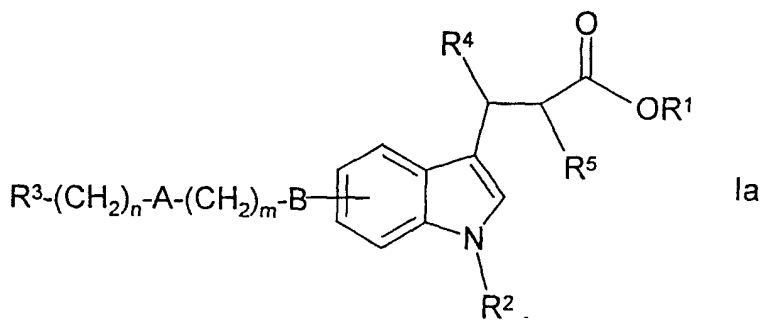




取代基  $R^3-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-B$  优选在咪唑环的 5-或 6-位, 特别优选在 6-位。

因此, 本发明特别涉及其中至少一个所述取代基具有一个上述优选含义的式 I 化合物。某些优选组的化合物可由下述亚式 Ia - Ii 代表, 这些亚式相当于式 I, 并且未更详细指出的基团如式 I 中所定义, 其中

在 Ia 中, X 是一个键



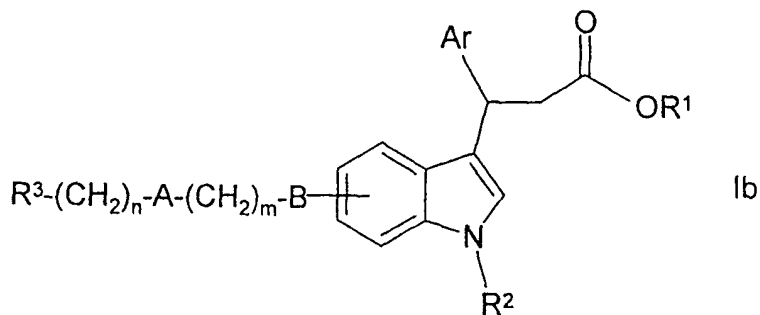
在 Ib 中, X 是一个键,

$R^2$  是 H,

$R^5$  是 H,

$R^4$  是  $(CH_2)_o$ -Ar, 且

$o$  是 0



在 Ic 中, X 是一个键,

$R^5$  是 H,

$R^4$  是  $(CH_2)_o$ -Ar 或 Het, 且

$o$  是 0;

在 Id 中, X 是一个键,

$R^5$  是 H,

B 是 O,

A 是 NH,

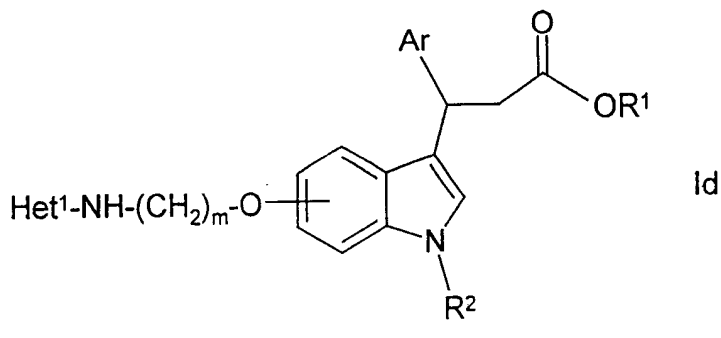
$n$  是 0,

$m$  是 3 或 4,

$R^3$  是 Het<sup>1</sup>,

$R^4$  是  $(CH_2)_o$ -Ar, 且

$o$  是 0



在 Ie 中, X 是一个键,

$R^5$  是 H,

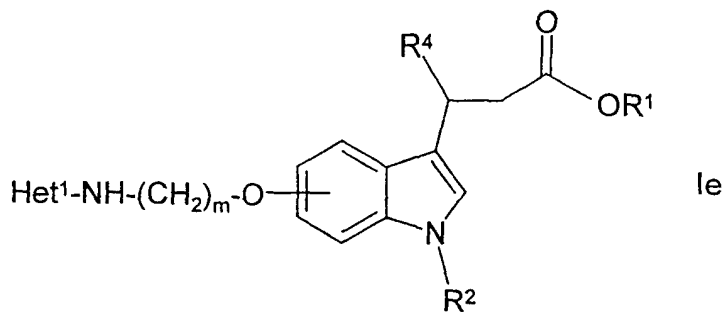
B 是 O,

A 是 NH,

n 是 0,

m 是 3 或 4, 且

$R^3$  是 Het<sup>1</sup>,

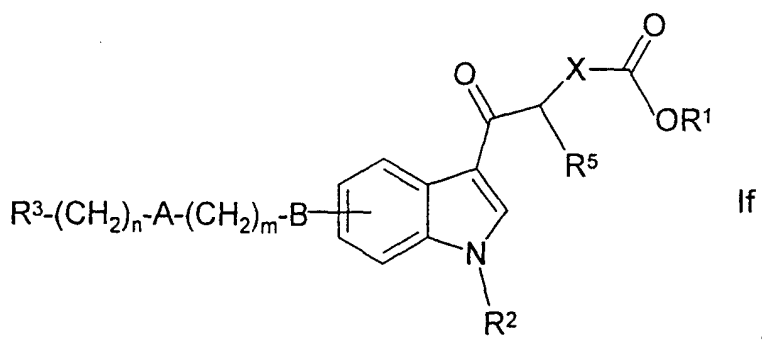


在 If 中, X 是未取代或被 Ar 取代的亚甲基,

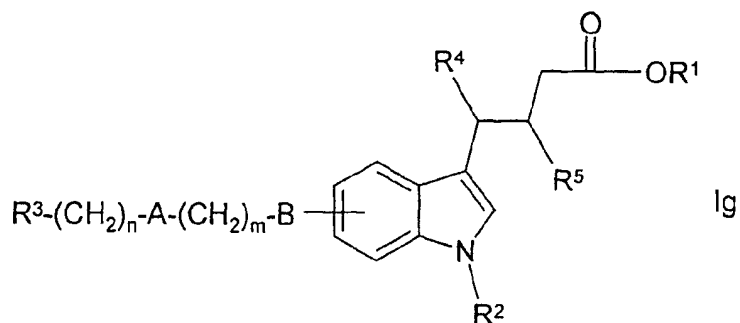
$R^2$  是 H,

$R^5$  是 H 或 Ar, 且

$R^4$  是氧代基,



在 Ig 中, X 是亚甲基,



在 Ih 中, X 是亚甲基,

$R^4$  是 H 或  $(CH_2)_o-Ar$ ,

$R^5$  是 H 或  $(CH_2)_o-Ar$ ,

$o$  是 0, 且

$R^2$  是 H;

在 Ii 中, X 是亚甲基,

$R^4$  是 H 或  $(CH_2)_o-Ar$ ,

$R^5$  是 H 或  $(CH_2)_o-Ar$ ,

$o$  是 0,

B 是 0,

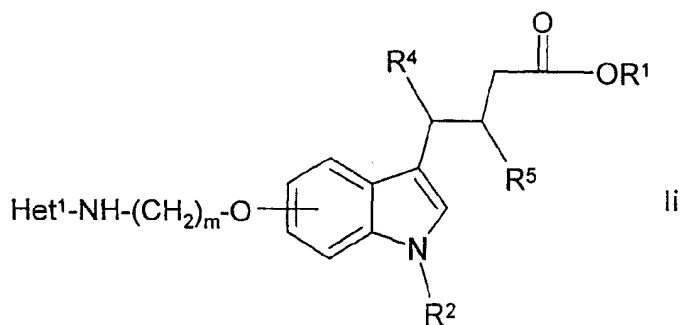
A 是 NH,

n 是 0,

m 是 3 或 4,

$R^3$  是 Het<sup>1</sup>, 且

$R^2$  是 H,



权利要求 1 的式 I 化合物及其制备原料可通过如在文献中所述的

已知方法(例如在标准教科书如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)制得, 这些方法是在已知的并且适于所述反应的反应条件下进行。还可以使用未在本文中详细提及的自身已知的方法变型。

如果需要的话, 原料可就地形成, 不用将其从反应混合物中分离出来, 而是立即将其转化成权利要求 1 的式 I 化合物。

式 I 化合物还优选通过用溶剂解或氢解试剂处理从一种其官能衍生物中释放出式 I 化合物来获得。

用于溶剂解或氢解的优选的原料是与式 I 一致, 但是一个或多个游离氨基和/或羟基被相应的保护的氨基和/或羟基代替的化合物, 特别是其中 H-N 基团被 SG<sup>1</sup>-N 基团代替的化合物, 其中 SG<sup>1</sup> 是氨基保护基, 和/或其中羟基的 H 原子被羟基保护基代替的化合物, 例如与式 I 一致, 但是 -COOH 被 -COOSG<sup>2</sup> 代替的化合物, 其中 SG<sup>2</sup> 是羟基保护基。

原料分子中还可以存在多个相同或不同的保护的氨基和/或羟基。如果存在的保护基彼此是不同的, 在很多情况下它们可选择性地被除去(在这方面参见: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 《有机化学中的保护基》(Protective Groups in Organic Chemistry), 2<sup>nd</sup>Edn., Wiley, New York 1991, 或 P. J. Kocienski, 《保护基》(Protecting Groups), 1<sup>st</sup>Edn., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994, H. Kunz, H. Waldmann《有机合成大全》(Comprehensive Organic Synthesis), Vol. 6 (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, 1991, pp. 631-701)。

术语“氨基保护基”是已知的, 并且是指适于保护(封闭)氨基不受化学反应影响的基团。典型的氨基保护基特别是未取代或取代的酰基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。因为氨基保护基是在所需反应(或合成顺序)之后除去, 因此它们的类型和大小并不重要; 然而, 具有 1 - 20 个碳原子的氨基保护基是优选的。术语“酰基”应当与本发明方法联系起来作最广义上的理解。其包括衍生自脂族、芳脂族、脂环族、芳族和杂环羧酸与磺酸的酰基, 以及特别是烷氧基羰基、链烯氧羰基、

芳氧基羰基和尤其是芳烷氧基羰基。这样的酰基的实例是链烷酰基，例如乙酰基、丙酰基和丁酰基；芳烷酰基，例如苯基乙酰基；芳酰基例如苯甲酰基和甲苯甲酰基；芳氧基烷酰基例如苯氧基乙酰基；烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、Boc和2-碘乙氧基羰基；链烯氧基羰基例如烯丙氧基羰基(Aloc)，芳烷氧基羰基例如CBZ(与Z同义)、4-甲氧基苄氧基羰基(MOZ)、4-硝基苄氧基羰基或9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)；2-(苯基磺酰基)乙氧基羰基；三甲基甲硅烷基乙氧基羰基(Teoc)，和芳基磺酰基例如4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基磺酰基(Mtr)。优选的氨基保护基是Boc、Fmoc和Aloc，以及Z、苄基和乙酰基。

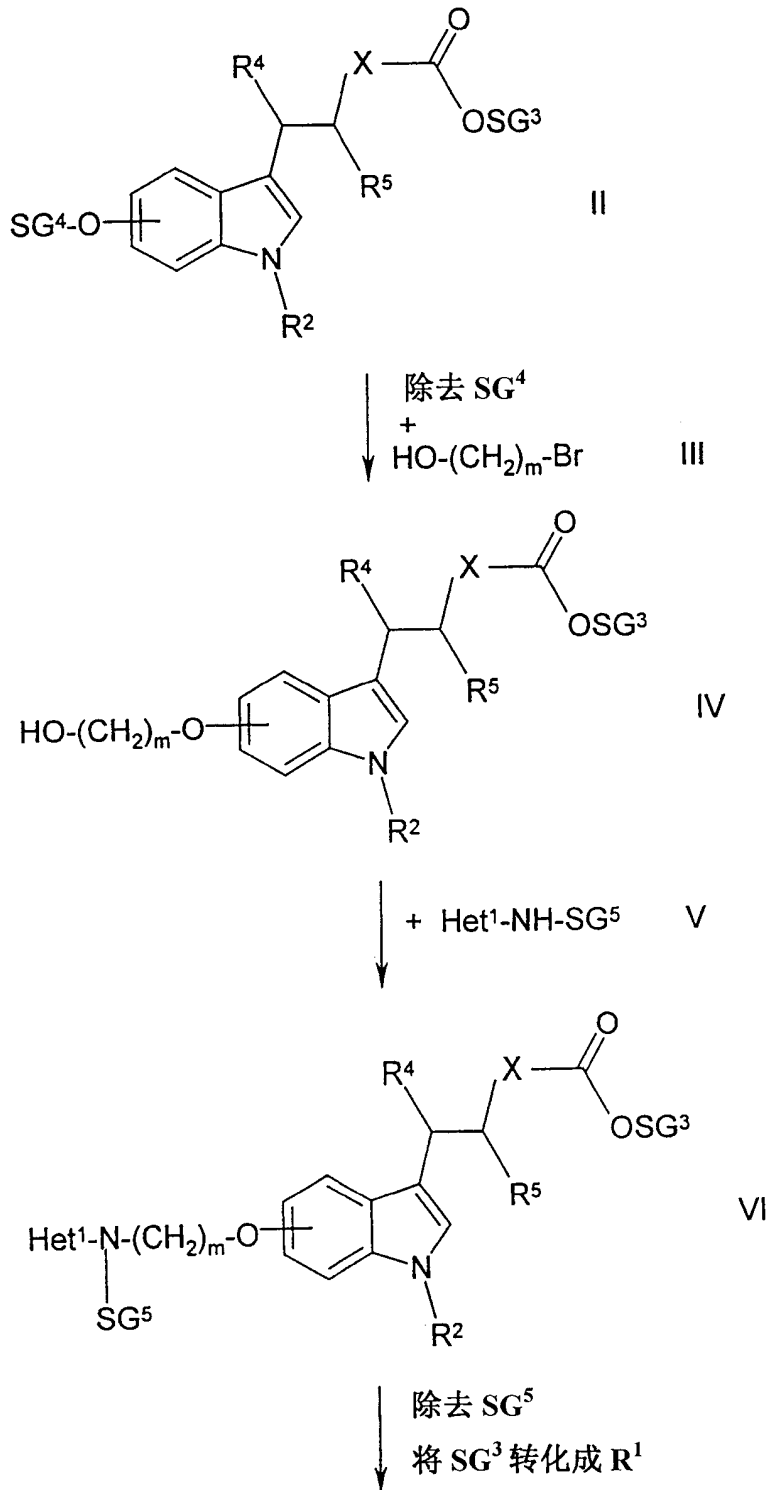
术语“羟基保护基”同样是已知的，并且是指适于保护羟基不受化学反应影响的基团。典型的羟基保护基是上述未取代或取代的芳基、芳烷基、芳酰基或酰基，以及烷基、烷基甲硅烷基、芳基甲硅烷基、和芳烷基甲硅烷基，和O、O-和O,S-醛缩醇。羟基保护基的性质和大小并不重要，因为它们在所需的化学反应或合成顺序之后被除去；具有1-20个碳原子、特别是1-10个碳原子的羟基保护基是优选的。羟基保护基的实例尤其是芳烷基例如苄基、4-甲氧基苄基和2,4-二甲氧基苄基，芳酰基例如苯甲酰基和对硝基苯甲酰基，酰基例如乙酰基和戊酰基，对甲苯磺酰基，烷基例如甲基和叔丁基，还有烯丙基、烷基甲硅烷基例如三甲基甲硅烷基(TMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)和三乙基甲硅烷基，三甲基甲硅烷基乙基，芳烷基甲硅烷基例如叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)，环状缩醛例如亚异丙基醛缩醇、亚环戊基醛缩醇、亚环己基醛缩醇、亚苄基醛缩醇、对甲氧基亚苄基醛缩醇和邻,对-二甲氧基亚苄基醛缩醇，无环族醛缩醇例如四氢吡喃基(Thp)、甲氧基甲基(MOM)、甲氧基乙氧基甲基(MEM)、苄氧基甲基(BOM)和甲硫基甲基(MTM)。特别优选的羟基保护基是苄基、乙酰基、叔丁基和TBS。

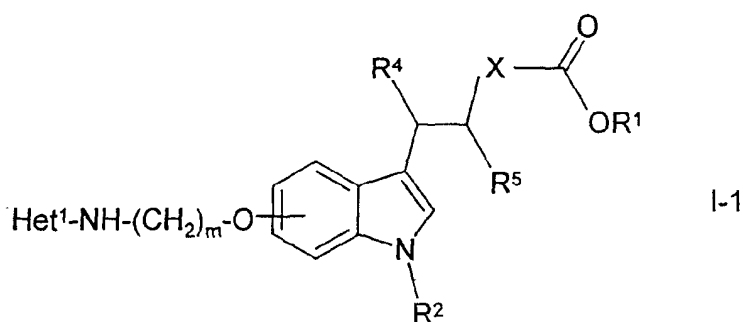
对于在每种情况下所用的保护基，将式I化合物从其官能衍生物中释放出来是文献中已知的(例如T.W.Greene, P.G.M.Wuts, 《有机化



学中的保护基》(Protective Groups in Organic Chemistry), 2<sup>nd</sup>Edn., Wiley, New York 1991 或 P. J. Kocienski, 《保护基》(Protecting Groups), 1<sup>st</sup>Edn., Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New-York, 1994)。还可以使用未在本文中详细提及的自身已知的方法变型。

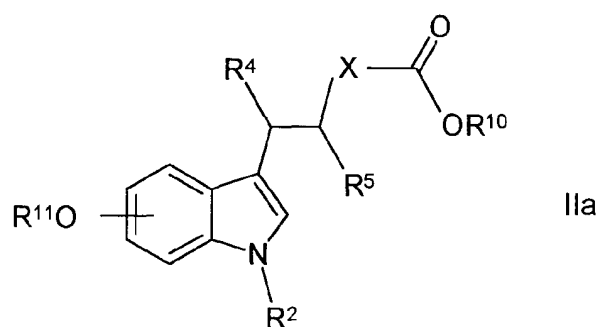
其中  $R^3 = \text{Het}^1$ ,  $B = \text{O}$ ,  $A = \text{NH}$  且  $n = 0$  的式 I 化合物(式 I-1)可优选依据下面的反应方案 1 获得。 $\text{SG}^3$  和  $\text{SG}^4$  是如上所定义的羟基保护基。 $\text{SG}^5$  是如上所定义的氨基保护基。在化合物 I-1 和 II-VI 中提及的基团 X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  以及变量  $m$  如权利要求 1 中所定义。

反应方案 1:



在已知的相应反应条件下将羟基保护基  $SG^4$  从式 II 化合物上除去以后，按照类似于亲核取代的反应条件进行与式 III 化合物的反应。在用于进行 Mitsunobu 反应的已知反应条件下[文献：O. Mitsunobu, 《合成》(Synthesis) 1981, 1-28]，在随后的步骤中进行与式 V 化合物的反应，并相应地将氨基保护基  $SG^5$  脱保护。除去羟基保护基  $SG^3$ ，获得了式 I-1 游离酸 ( $R^1=H$ )。如果需要的话，将羟基保护基  $SG^3$  转化成取代基  $R^1$ 。

本发明还涉及式 IIa 化合物



其中  $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如权利要求 1 中所定义，

$X$  是一个键，

$R^{10}$  是羟基保护基或 H，且

$R^{11}$  是羟基保护基或 H。

$R^{10}$  优选为 H 或作为羟基保护基的烷基 Z，其中 Z 如上所定义。

$R^{11}$  优选为 H 或如上所述的作为羟基保护基的芳烷基。

羟基  $OR^{11}$  优选在咪唑环的 6-位。

式 IIa 化合物是合成其中  $X$  是一个键的本发明式 I 化合物的有价值的中间体。

优选的式 IIa 化合物是

- 3-苯基-3-(6-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-苯基-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-苯基-3-(5-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-苯基-3-(5-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(4-甲基苯基)-3-(6-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(4-甲基苯基)-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(3-甲基苯基)-3-(6-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(3-甲基苯基)-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(2-甲基苯基)-3-(6-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(2-甲基苯基)-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-[(4-三氟甲基)苯基]-3-(6-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-[(4-三氟甲基)苯基]-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(4-甲氧基苯基)-3-(6-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(4-甲氧基苯基)-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(4-乙氧基苯基)-3-(6-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(4-乙氧基苯基)-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(4-氯苯基)-3-(6-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(4-氯苯基)-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(3-氯苯基)-3-(6-0-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(3-氯苯基)-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-3-吡啶-4-基丙酸乙酯;
- 3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-吡啶-4-基丙酸乙酯;
- 3-苯并-1,2,5-噁二唑-4-基-3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-苯并-1,2,5-噁二唑-4-基-3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-苯并-1,2,5-噁二唑-5-基-3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;
- 3-苯并-1,2,5-噁二唑-5-基-3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;

- 3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-3-萘-1-基}丙酸乙酯;  
3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-萘-1-基}丙酸乙酯;  
3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-3-萘-2-基}丙酸乙酯;  
3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-萘-2-基}丙酸乙酯;  
3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(1H-吡啶-2-基)丙酸乙酯;  
3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-(1H-吡啶-2-基)丙酸乙酯;  
3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(噻吩-2-基)丙酸乙酯;  
3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-(噻吩-2-基)丙酸乙酯;  
3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯-2-基)丙酸乙酯;  
3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯-2-基)丙酸乙酯;  
3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(噻唑-2-基)丙酸乙酯;  
3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-(噻唑-2-基)丙酸乙酯;  
3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(1H-吡啶-2-基)丙酸乙酯;  
3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-3-(1H-吡啶-2-基)丙酸乙酯;  
3-联苯-4-基-3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-联苯-4-基-3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-(3-氟基-4-二甲基氨基-2-氟苯基)-3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)  
丙酸乙酯;  
3-(3-氟基-4-二甲基氨基-2-氟苯基)-3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)丙  
酸乙酯;  
3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-(4-异丙基苯基)-3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-(4-异丙基苯基)-3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-环己基-3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-环己基-3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-环丙基-3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-环丙基-3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯;  
3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯;

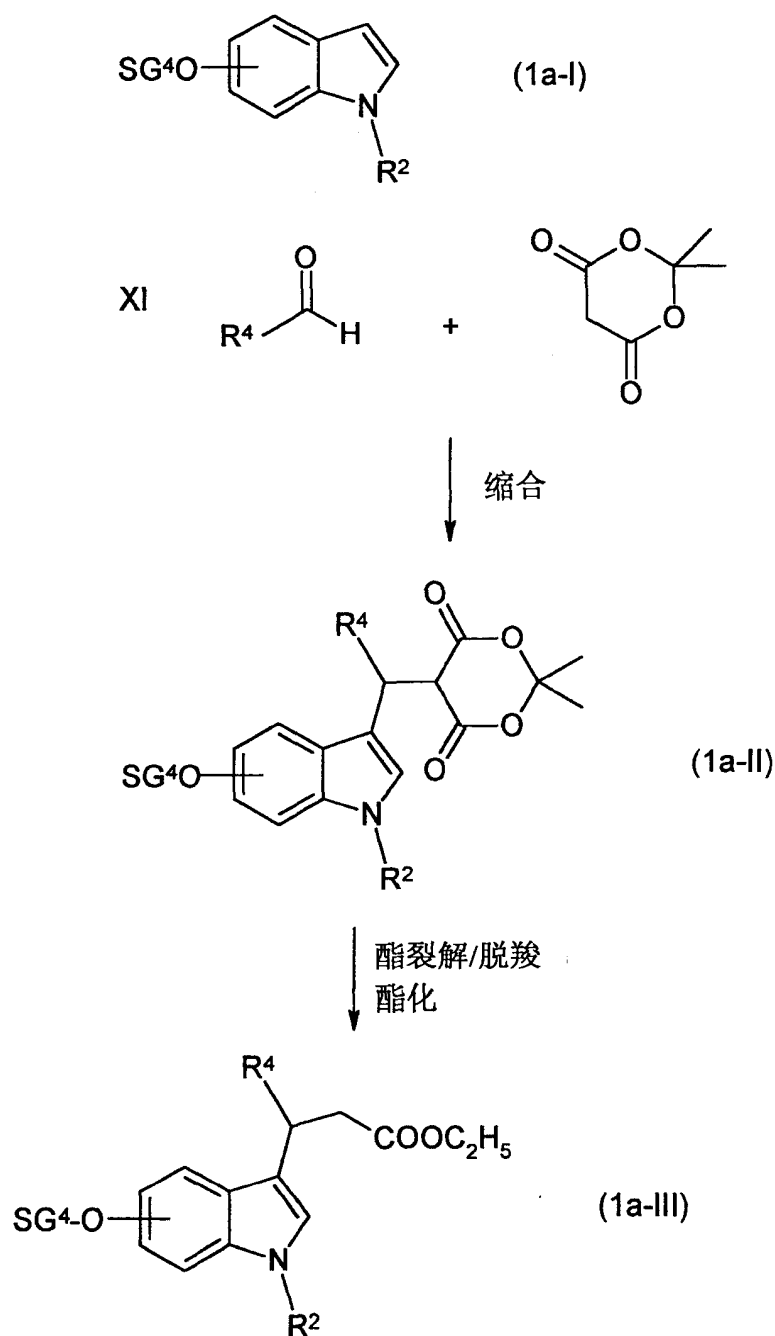
3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯;

3-(6-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-5,5-二甲基己酸乙酯; 或

3-(6-羟基-1H-吡啶-3-基)-5,5-二甲基己酸乙酯。

如上所定义的式 IIa 化合物可依据反应方案 1a 通过类似于实施例 1 的方法制得, 其中  $R^5$  是 H, 且  $R^{11}$  是羟基保护基  $SG^4$ 。

反应方案 1a:

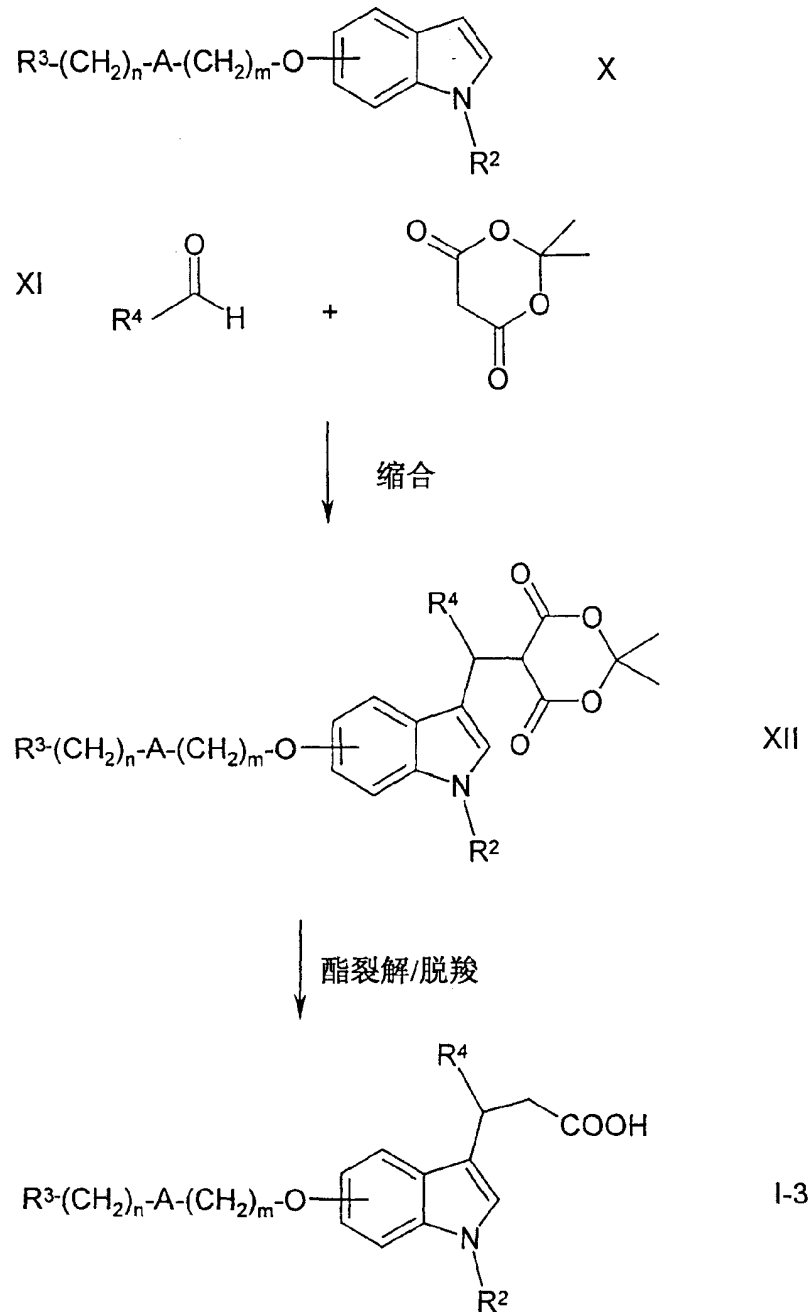


在已知的缩合反应条件下将式(1a-I)化合物与醛 XI 和 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(Meldrum's 酸)缩合,生成式(1a-II)化合物。一并的酯裂解/脱羧/酯化生成了式(1a-III)乙酯。可通过文献中的已知方法除去羟基保护基 SG<sup>4</sup>,生成式 IIa 游离羟基化合物。式(1a-II)化合物或羟基类似物的酯裂解生成了式 IIa 游离酸。

其中 R<sup>3</sup>=Het<sup>1</sup>, B=O, A=NHCO 且 n=0 的式 I 化合物(式 I-2)可优选依据下面的反应方案 2 制得。SG<sup>3</sup>、SG<sup>4</sup>和 SG<sup>6</sup>是如上所定义的羟基保护基。在化合物 I-2、II 和 VII-IX 中提及的基团 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>以及变量 m 如权利要求 1 中所定义。

选按照下面的反应方案 3 制得。在化合物 X - XII 中提及的基团  $R^3$ 、 $R^2$  和  $R^4$  以及变量 A、n 和 m 如权利要求 1 中所定义，其中在合成期间用氨基保护基将  $R^3$  中的游离氨基保护，并在最后的反应步骤中除去保护基。

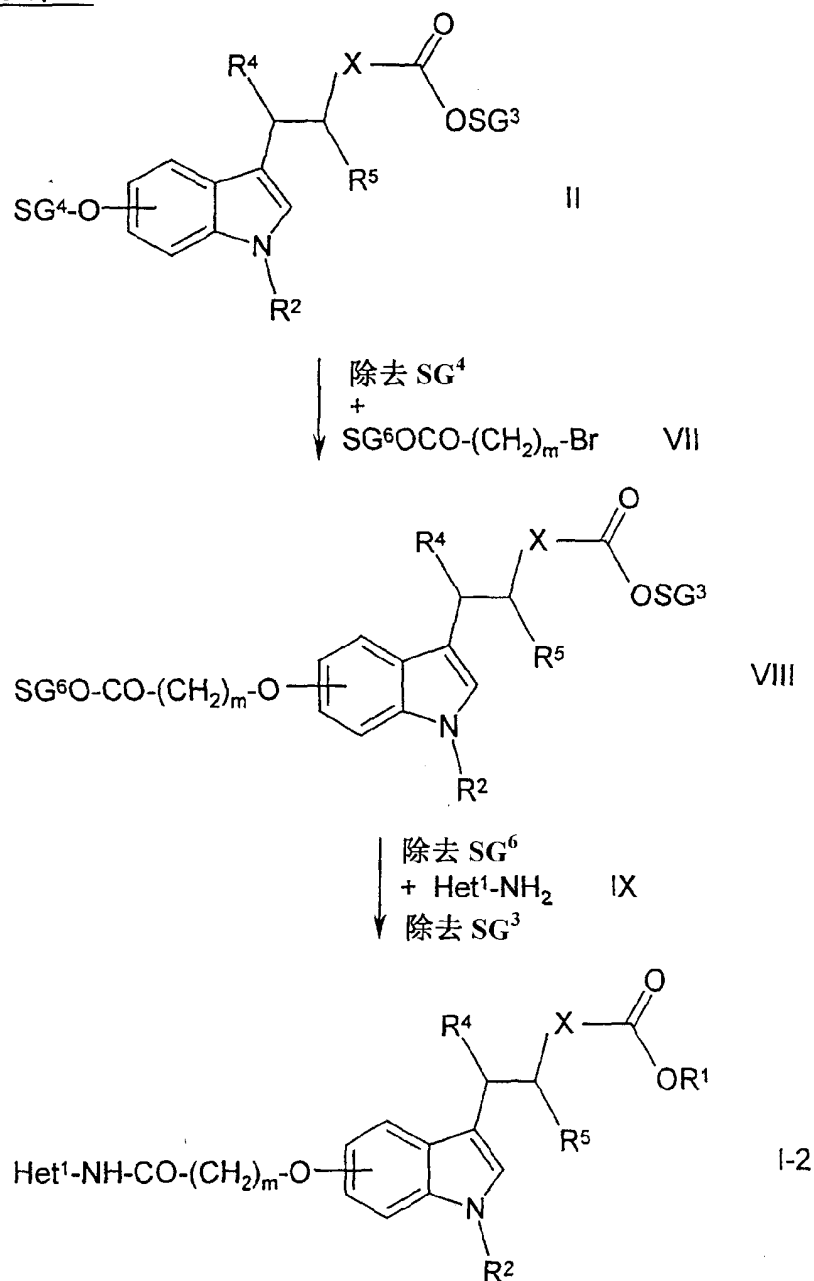
反应方案 3:



在已知的缩合反应条件下将式 X 化合物与醛 XI 和 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮缩合，生成了式 XII 化合物。酯裂解和脱羧后，生成了式 I-3 游离酸。如果需要的话，将羟基转化成取代基



## 反应方案 2:

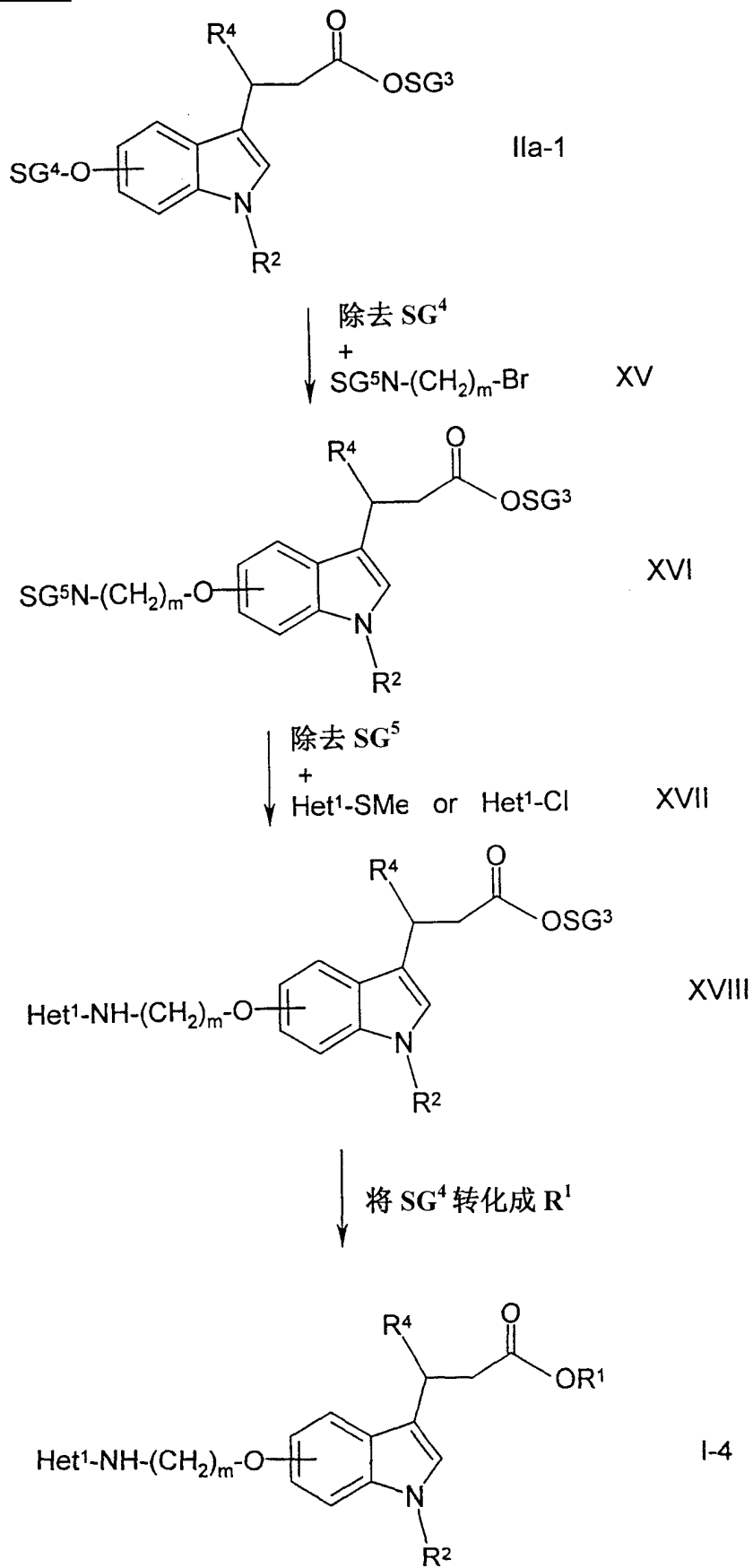


在已知的相应反应条件下将羟基保护基  $\text{SG}^4$  从式 II 化合物上除去以后, 按照类似于亲核取代的反应条件进行与式 VII 化合物的反应。除去羟基保护基  $\text{SG}^6$  后, 在已知的用于肽类似物偶联的反应条件下与式 IX 化合物反应。除去羟基保护基  $\text{SG}^3$ , 获得了式 I-2 游离酸 ( $\text{R}^1=\text{H}$ )。如果需要的话, 将羟基保护基  $\text{SG}^3$  转化成取代基  $\text{R}^1$ 。

其中  $\text{B}=\text{O}$ ,  $\text{X}=\text{一个键}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$  且  $\text{R}^5=\text{H}$  的式 I 化合物 (化合物 I-3) 可优

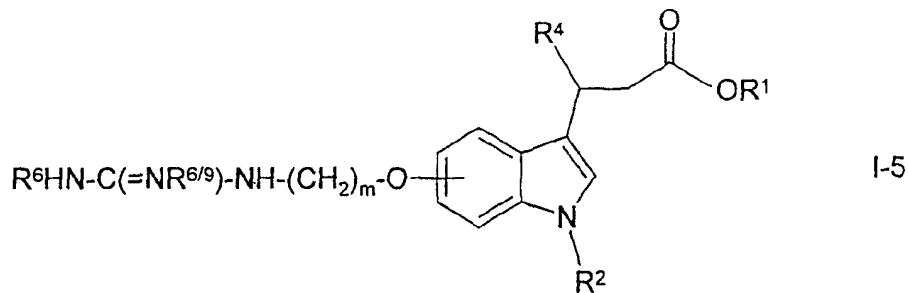
$R^1$ , 或者将式 I-3 酸转化成生理可接受盐。式 X 化合物是通过用式 III 溴化物 ( $R^3-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-Br$ XIII) 将 1H-咪唑-6-醇烷基化而获得的, 其中所述基团  $R^3$  和变量 A、n 和 m 如权利要求 1 中所定义。

其中  $R^3=Het^1$ ,  $R^5=H$ , X=一个键, A=NH, B=O 且  $n=0$  的式 I 化合物(式 I-4)可优选按照下面的反应方案 4 制得。在如上所述的式 Iia 化合物中,  $R^{10}$  是  $SG^3$ , 且  $R^{11}$  是  $SG^4$ (式 Iia-1), 其中  $SG^3$  和  $SG^4$  是如上所定义的羟基保护基。 $SG^5$  是如上所述的氨基保护基。在化合物 I-4 和 XV-XVIII 中提及的基团  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^4$  以及变量 m 如权利要求 1 中所定义。

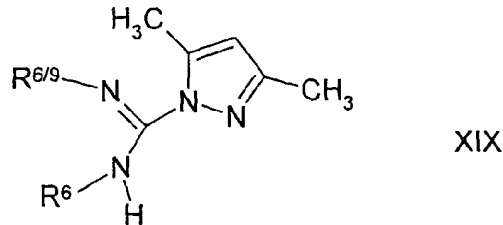
反应方案 4:

在反应方案 4 中，在相应的已知反应条件下将羟基保护基  $SG^4$  从式 Iia-1 化合物上除去之后，按照类似于亲核取代的反应条件进行与式 XV 化合物的反应。在随后的步骤中，除去氨基保护基  $SG^5$ ，并将游离胺与式 XVII 甲硫基或氯化物反应。除去羟基保护基  $SG^3$ ，获得了式 I-4 游离酸 ( $R^1=H$ )。如果需要的话，将羟基保护基  $SG^3$  转化成取代基  $R^1$ 。

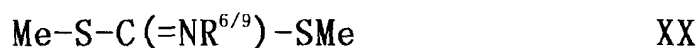
其中  $R^3=-C(=NR^6)-NHR^6$  或  $-C(NR^9)-NHR^6$ ， $R^5=H$ ， $X$  是一个键， $A=NH$ ， $B=O$  且  $n=0$  的式 I 化合物 (式 I-5) 也可类似地优选依据反应方案 4 制得。



然而，代替与式 XVII 化合物 ( $Het^1-SMe$  或  $Het^1-Cl$ ) 的反应，进行与式 XIX 化合物



或式 XX 化合物的反应

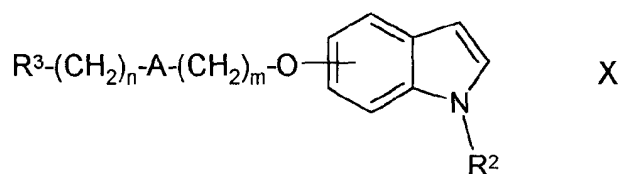


然后用式 XXI 胺取代



在化合物 I-4 和 XIX-XXI 中提及的基团  $R^6$  和  $R^9$  如权利要求 1 中所定义。

式 X 化合物



腈；亚砷例如二甲亚砷(DMSO)；二硫化碳；羧酸例如甲酸和乙酸；硝基化合物例如硝基甲烷和硝基苯；酯例如乙酸乙酯，和所述溶剂的混合物。

还可以将基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和/或  $R^6$  转化成其它的基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和/或  $R^6$ 。

因此，可在标准条件下将式 I 酯皂化，例如在二氧杂环己烷/水中于 0 - 60℃ 用 NaOH 进行皂化。

通过下述方法将氰基转化成脞基：与例如羟基胺反应，然后在催化剂例如 Pd/C 存在下用氢将 N-羟基脞还原。

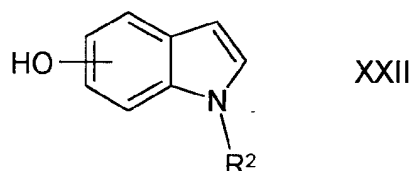
为了制备式 I 脞 ( $R^3 = -C(=NH)-NH_2$ )，可将氨加成到式 I 腈上。该加成反应优选通过下列自身已知的方式分多步进行：a) 使用  $H_2S$  将腈转化成硫代酰胺，然后用烷化剂例如  $CH_3I$  将硫代酰胺转化成相应的 S-烷基亚氨酸硫酸酯，之后将硫酸酯与  $NH_3$  反应以生成脞；b) 使用醇例如在 HCl 存在下使用乙醇将腈转化成相应的亚氨酸酯，并用氨处理该酯，或 c) 将腈与二(三甲基甲硅烷基)氨基锂反应，然后将产物水解。

将氨基转化成胍基可用酰胺化剂例如 1-脞基-3,5-二甲基吡唑 (DPFN) 来进行，其中 DPFN 特别以其硝酸盐的形式使用。该反应在加入碱例如三乙胺或乙基二异丙基胺的情况下在惰性溶剂或溶剂混合物例如水/二氧杂环己烷中于 0 - 120℃、优选 60 - 120℃ 有利地进行。

此外，可以按照常规方法，使用酰氯或酸酐将游离氨基酰化，或使用未取代或取代的烷基卤将游离氨基烷基化，反应在惰性溶剂例如二氯甲烷或 THF 中、和/或在碱例如三乙胺或吡啶存在下、于 -60 - +30℃ 温度下有利地进行。

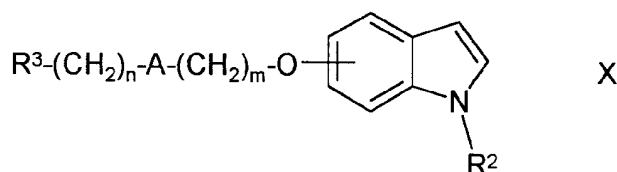
可用酸将式 I 碱转化成酸加成盐，例如将等当量的碱与酸在惰性溶剂例如乙醇中反应，然后蒸发。适用于该反应的酸特别是能生成生理可接受盐的酸。因此可使用无机酸例如硫酸、亚硫酸、连二硫酸、硝酸、氢卤酸例如盐酸或氢溴酸、磷酸例如正磷酸、氨基磺酸，以及有机酸，特别是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环一元或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、辛酸、癸酸、十六烷酸、

其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、A、n 和 m 如权利要求 1 中所定义，  
可按照类似于反应方案 4 的合成方法，通过用羟基取代的吲哚化合物 XXII 代替化合物 IIa-1 来制得



其中  $R^2$  如权利要求 1 中所定义。将羟基吲哚 XXII 与式 XV 化合物反应并除去如上所述的氨基保护基  $SG^5$  之后，可根据取代基  $R^3$  与式 XVII 或 XIX 化合物或者与式 XX 化合物反应，然后与式 XXI 化合物反应。在合成期间，用氨基保护基将式 XVII 化合物中的游离氨基保护。

本发明类似地还涉及式 X 化合物或其盐



其中

$R^2$ 、 $R^3$ 、A、n 和 m 如权利要求 1 中所定义。

优选的式 X 化合物是

6-(3-(N-苄基吡啶鎓-2-基氨基)丙氧基)吲哚；

6-(3-(N-苄基吡啶鎓-2-基氨基)丙氧基)吲哚氢溴酸盐；

6-(3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基)吲哚；

6-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]吲哚；或

6-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丁氧基]吲哚。

合适的惰性溶剂的实例有烃例如己烷、石油醚、苯、甲苯和二甲苯；氯代烃例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿和二氯甲烷；醇例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇和叔丁醇；醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)和二氧杂环己烷；二醇醚例如乙二醇一甲醚和一乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮例如丙酮和丁酮；酰胺例如乙酰胺、二甲基乙酰胺和二甲基甲酰胺(DMF)；腈例如乙

十八烷酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、三甲氧基苯甲酸、金刚烷甲酸、对甲苯磺酸、乙醇酸、扑酸、氯苯氧基乙酸、天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸、乙醛酸、棕榈酸、对氯苯氧基异丁酸、环己烷甲酸、葡萄糖 1-磷酸酯、萘一磺酸、萘二磺酸、或十二烷基硫酸。与非生理可接受酸例如苦味酸形成的盐可用于分离和/或纯化式 I 化合物。另一方面，可用碱(例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾)将式 I 化合物转化成相应的金属盐、特别是碱金属盐或碱土金属盐，或者转化成相应的铵盐。合适的盐还有取代的铵盐，例如二甲基铵盐、二乙基铵盐和二异丙基铵盐，一乙醇铵盐、二乙醇铵盐和二异丙醇铵盐，环己基铵盐和二环己基铵盐，二苄基乙二铵盐，以及与精氨酸或赖氨酸形成的盐。

式 I 化合物含有至少一个手性中心，因此可以以外消旋或旋光形式存在。可通过已知的物理或化学方法将所获得的外消旋体拆分成异构体。非对映体优选通过与旋光拆分剂反应由外消旋混合物形成。合适的拆分剂的例子是旋光酸例如 D 和 L 型酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光樟脑磺酸例如 E-樟脑磺酸。还可以用填充旋光拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱拆分对映体；合适的洗脱剂的实例是己烷/异丙醇/乙腈混合物，例如体积比为 82:15:3 的该混合物。非对映体拆分还可以用标准纯化方法例如色谱法或分步结晶法来进行。

当然还可以按照上述方法使用旋光原料来获得式 I 旋光化合物。

本发明还涉及包含至少一种式 I 化合物和/或其生理可接受盐或溶剂化物的药物制剂，所述制剂是通过特别是非化学方法制得的。可将式 I 化合物制成包含至少一种固体、液体和/或半液体赋形剂或助剂，以及如果需要的话一种或多种其它活性组分的适当剂型。

这些制剂可用作药物或兽药。合适的赋形剂是适于经肠(例如口服)、胃肠外或局部施用，并且不与本发明新化合物反应的有机物或无机物，例如水、植物油、苯甲醇、烷二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、

明胶、碳水化合物，如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉或凡士林。适于口服给药的剂型特别是片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊、粉剂、粒剂、糖浆剂、果汁剂或滴剂，适于直肠给药的剂型有栓剂，适于胃肠外给药的剂型有溶液，优选油或水溶液，以及悬浮液、乳剂或植入物，适于局部施用的剂型有膏剂、霜剂或粉剂。还可以将本发明新化合物冷冻干燥，并将所得冻干物用于例如制备注射剂。制剂可灭菌处理和/或包含助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、调节渗透压的盐、缓冲物质、染料、矫味剂和/或多种其它活性组分例如一种或多种维生素。

为了作为吸入喷雾剂施用，可使用其中活性组分溶解或悬浮在推进气体或推进气体混合物(例如 CO<sub>2</sub> 或氯氟烃)中。活性组分可有利地以微粉化形式使用，在这种情况下可存在一种或多种另外的生理可接受溶剂例如乙醇。可借助于常用吸入器施用吸入溶液。

式 I 化合物及其生理可接受盐可用作治疗疾病，特别是血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、肿瘤、骨质疏松、炎症和感染的整联蛋白抑制剂。

式 I 化合物和/或其生理可接受盐还可用于由血管生成维持或蔓延的病症，特别是肿瘤、再狭窄、糖尿病性视网膜病、黄斑变性疾病或类风湿性关节炎。

本发明化合物一般按照类似于其它已知的市售肽的方式给药，但是特别是按照类似于在 W099/30713 和 W094/12478 中描述的化合物的方式给药，剂量优选为每个剂量单位约 0.05 - 500mg、特别是 0.5 - 100mg。日剂量优选为约 0.01 - 2mg/kg 体重。然而，对于每个患者，具体剂量取决于多种因素，例如所用的特定化合物、年龄、体重、总体健康状况、饮食、给药时间和方法、排泄速度、药物联合、以及所治疗的特定疾病的严重程度。胃肠外给药是优选的。

在本发明上下文中，温度都是以℃给出的。在下文的实施例中，“常规后处理”是指用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤有机相，如果需要的话用水和饱和 NaCl 溶液洗涤，分离各相，用硫酸钠干燥有机相，并蒸发，并通



过硅胶色谱、制备 HPLC 和/或结晶纯化产物。如果需要的话，将纯化的化合物冷冻干燥。

HPLC: 洗脱剂 A=水+0.3% TFA, 洗脱剂 B=乙腈/水+0.3% TFA, 比例为 4:1。R<sub>t</sub>是指保留时间。R<sub>f</sub>是指保留因子。

#### 实施例 1:

1.5-[苯基(6-O-苄基吡啶-3-基)-甲基]-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 2

将 5g(22.4mmol)6-苄氧基吡啶与 2.26ml(22.4mmol)苯甲醛和 3.23g(22.4mmol) Meldrum 酸(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂环己烷-4,6-二酮)溶解在 100ml 无水乙腈中,并在 129mg(1.1mmol)L-脯氨酸存在下于 30℃ 搅拌直至反应完全(3 小时, TLC 检查)。将该混合物冷却至室温,抽滤出所形成的沉淀,并用乙醚洗涤。干燥后,将粗产物 5-[苯基-(6-O-苄基吡啶-3-基)甲基]-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮不用进一步纯化直接进行以后的反应。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 50:50 - 1:99, 1 小时, 其中 A=水+0.3% TFA, B=乙腈/水+0.3% TFA 4:1) R<sub>t</sub>=41.4 分钟;

TLC: Si-60, 甲苯/丙酮 4:1, R<sub>f</sub>=0.3;

FAB-MS: (M+1)=456.

2.3-苯基-3-(6-O-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯 3

将 5g(11mmol) 2 与 300mg 铜粉和 3ml 无水乙醇加到 30ml 无水吡啶中,并将该混合物在搅拌下回流 3 小时(TLC 检查)。然后将该混合物经由硅藻土过滤,将溶液蒸发,把残余物置于乙酸乙酯中。进行常规后处理,获得了 3-苯基-3-(6-O-苄基吡啶-3-基)丙酸乙酯,通过硅胶色谱纯化,使用甲苯/丙酮 20:1 作为洗脱剂。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 50:50 - 1:99, 如上所述 1 小时) R<sub>t</sub>=54 分钟;

TLC: Si-60, 甲苯/丙酮 4:1, R<sub>f</sub>=0.7;

FAB-MS: (M+1)=400.

### 3. 3-苯基-3-(6-羟基吲哚-3-基)丙酸乙酯 4

将 3.7g (9.26mmol) 3 溶解在 60ml 乙醇中, 并在 900mg 钨/10% 活性炭存在下于室温和常压下氢化 2.5 小时。当所有苄基已经被除去时, 将催化剂过滤, 并用少量乙醇洗涤, 将溶液蒸发, 获得了 3-苯基-3-(6-羟基吲哚-3-基)丙酸乙酯。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=40.3$  分钟;

TLC: Si-60, 甲苯/丙酮 4:1,  $R_f=0.2$

FAB-MS:  $(M+1)=310$ 。

### 4. 3-苯基-3-[6-(3-羟基丙氧基)吲哚-3-基]丙酸乙酯 5

将 1.2g (3.88mmol) 4 与 0.66ml (7.6mmol) 3-溴-1-丙醇和 2.1g (15.2mmol) 碳酸钾一起在 30ml 丙酮中回流过夜。冷却后, 过滤出不溶残余物, 并将滤液蒸发。通过硅胶色谱纯化粗产物 (洗脱剂梯度甲苯/丙酮 9:1 - 4:1), 获得了 3-苯基-3-[6-(3-羟基丙氧基)吲哚-3-基]丙酸乙酯。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=42.4$  分钟;

TLC: Si-60, 甲苯/丙酮 4:1,  $R_f=0.1$ ;

FAB-MS:  $(M+1)=368$ 。

### 5. 3-苯基-3-(6-{3-[(吡啶-2-基)(2,2,2-三氯乙氧基)羰基]氨基}丙氧基)吲哚-3-基)丙酸乙酯 6

将 500mg (1.36mmol) 5 和 550mg (2.04mmol) 2-(2,2,2-三氯乙氧基)羰基氨基吡啶和 907mg (2.72mmol) 三苯基膦 (结合聚合物的) 加到 7.5ml 无水 THF 中, 在室温用 30 分钟滴加 0.32ml (2.04mmol) 偶氮二羧酸二乙酯 (偶氮二羧酸二乙酯, DEAD) 在 7.5ml THF 中的溶液。TLC 检查表明 1.5 小时后转化完全。过滤出聚合物, 将该溶液用少量水洗涤, 干燥并蒸发。可通过硅胶色谱纯化残余物 (洗脱剂梯度甲苯/丙酮 20:1 - 4:1), 获得了 3-苯基-3-(6-{3-[(吡啶-2-基)(2,2,2-三氯乙氧基)羰基]氨基}丙氧基)吲哚-3-基)丙酸乙酯。

基)氨基]丙氧基}吡啶-3-基)丙酸乙酯。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=56.1$  分钟;

TLC: Si-60, 甲苯/丙酮 4:1,  $R_f=0.5$ ;

FAB-MS:  $(M+1)=619$ 。

6. 3-苯基-3-{6-[ (3-吡啶-2-基氨基) 丙氧基] 吡啶-3-基} 丙酸乙酯 7

将 275mg (0.44mmol) 6 与 500mg 锌粉、0.5ml 水和 0.5ml 乙酸在 5ml THF 中于室温搅拌 2.5 小时。当反应完全时, 过滤出锌粉, 将溶液蒸发, 通过在 RP-18 上进行的制备 HPLC 纯化残余物 (洗脱剂梯度水/丙酮 99:1 - 1:99), 获得了 3-苯基-3-{6-[ (3-吡啶-2-基氨基) 丙氧基] 吡啶-3-基} 丙酸乙酯三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=42.8$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=444$ 。

7. 3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基) 丙氧基] 吡啶-3-基} 丙酸 8

将 80mg (0.18mmol) 7 溶解在 2ml 二氧杂环己烷中, 并将该混合物与 0.9ml 1N NaOH (0.9mmol) 在室温搅拌过夜。当醚裂解完全后, 用少量乙酸将该溶液中和, 获得了 3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基) 丙氧基] 吡啶-3-基} 丙酸。通过制备 HPLC 纯化, 获得了 3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基) 丙氧基] 吡啶-3-基} 丙酸三氟乙酸盐; 熔点为 232°C (分解)。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=34.7$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=416$ 。

## 实施例 2

1. 3-苯基-3-(6-{3-[ (咪唑-2-基) (2,2,2-三氟乙氧基) 氨基] 丙氧基} 吡啶-3-基) 丙酸乙酯 9

按照实施例 1.5 的方法, 将 907mg (2.72mmol) 三苯基膦 (聚合物结

合的)加到 500mg (1.36mmol) 5、527mg (2.04mmol) 和 2-(2,2,2-三氯乙氧基羰基氨基)咪唑在 7.5ml 无水 THF 内的溶液中,然后在室温缓慢地滴加 0.32ml (2.04mmol) DEAD。将该溶液搅拌过夜,过滤出聚合物,并将该 THF 溶液用水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发。通过制备 HPLC 纯化粗产物,获得了 3-苯基-3-(6-{3-[(咪唑-2-基)(2,2,2-三氯乙氧基羰基)氨基]丙氧基}吡啶-3-基)丙酸乙酯三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=47.5$  分钟;

FAB-MS: (M+1)=608.

2. 3-苯基-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸乙酯 10

按照实施例 1.6 的方法,将 185mg (0.304mmol) 9 与 400mg 锌粉和 0.4ml 乙酸在 4ml THF 中反应,对该混合物进行后处理。通过在 RP-18 上进行的制备 HPLC 进行纯化,获得了 3-苯基-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸乙酯三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=40.9$  分钟;

FAB-MS: (M+1)=433.

3. 3-苯基-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸 11  
将 25mg (0.058mmol) 10 与 0.3ml 1N HCl (0.3mmol) 一起在 1ml 二氧杂环己烷中于 70℃ 搅拌 36 小时,获得了 3-苯基-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。通过制备 HPLC 纯化,获得了 3-苯基-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=33.4$  分钟;

FAB-MS: (M+1)=405.

### 实施例 3

类似于实施例 1, 将 6-苄氧基吡啶

与 4-甲基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-甲基苯

基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后,得到了 3-(4-甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 3-甲基苯甲醛反应,并进行随后的合成,获得了 3-(3-甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后,得到了 3-(3-甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 2-甲基苯甲醛反应,并进行随后的合成,获得了 3-(2-甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后,得到了 3-(2-甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-三氟甲基苯甲醛反应,并进行随后的合成,获得了 3-(4-三氟甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后,得到了 3-(4-三氟甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-甲氧基苯甲醛反应,并进行随后的合成,获得了 3-(4-甲氧基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后,得到了 3-(4-甲氧基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-乙氧基苯甲醛反应,并进行随后的合成,获得了 3-(4-乙氧基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后,得到了 3-(4-乙氧基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-氯苯甲醛反应,并进行随后的合成,获得了 3-(4-氯苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后,得到了 3-(4-氯苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 3-氯苯甲醛反应,并进行随后的合成,获得了 3-(3-氯苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC

后,得到了 3-(3-氯苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=34.3$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=450$

与吡啶-4-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-吡啶-4-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-吡啶-4-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=20.7$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=417$

与苯并-1, 2, 5-噻二唑-4-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-苯并-1, 2, 5-噻二唑-4-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-苯并-1, 2, 5-噻二唑-4-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与萘-1-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-萘-1-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-萘-1-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐; 或

与萘-2-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-萘-2-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-萘-2-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐。

#### 实施例 4

类似于实施例 2, 将 6-苄氧基吡啶:

与 4-甲基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-甲基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4-甲基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-

-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 3-甲基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(3-甲基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(3-甲基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 2-甲基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(2-甲基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(2-甲基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-三氟甲基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-三氟甲基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4-三氟甲基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-甲氧基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-甲氧基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4-甲氧基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-乙氧基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-乙氧基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4-乙氧基苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-氯苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-氯苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4-氯苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-氟苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-氟苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4-氟苯基)-3-{6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与吡啶-4-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-吡啶-4-基-3-[6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-咪唑-3-基]丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-吡啶-4-基-3-[6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-咪唑-3-基]丙酸三氟乙酸盐;

与苯并-1, 2, 5-噻二唑-4-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-苯并-1, 2, 5-噻二唑-4-基-3-[6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-咪唑-3-基]丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-苯并-1, 2, 5-噻二唑-4-基-3-[6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-咪唑-3-基]丙酸三氟乙酸盐;

与萘-1-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-萘-1-基-3-[6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-咪唑-3-基]丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-萘-1-基-3-[6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-咪唑-3-基]丙酸三氟乙酸盐; 或

与萘-2-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-萘-2-基-3-[6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-咪唑-3-基]丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-萘-2-基-3-[6-[3-(咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-咪唑-3-基]丙酸三氟乙酸盐。

### 实施例 5

#### 1. 3-苯基-3-[6-(4-羟基丁氧基)咪唑-3-基]丙酸乙酯 12

类似于实施例 1.4, 将 1.2g (3.88mmol) 3-苯基-3-(6-羟基咪唑-3-基)丙酸乙酯与 1.16g (7.6mmol) 4-溴-1-丁醇在 2.1g (15.2mmol) 碳酸钾存在下在 30ml 丙酮中反应, 获得了 3-苯基-3-[6-(4-羟基丁氧基)咪唑-3-基]丙酸乙酯。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 如上所述 1 小时)  $R_t=43.4$  分钟;

TLC: Si-60, 甲苯/丙酮 4:1,  $R_f=0.13$ ;

FAB-MS:  $(M+1)=382$ 。



2. 3-苯基-3-(6-{4-[(吡啶-2-基)(2,2,2-三氯乙氧基羰基)氨基]丁氧基}吡啶-3-基)丙酸乙酯 13

根据实施例 1.5, 将 170mg (0.45mmol) 12 与 178mg (0.66mmol) 2-(2,2,2-三氯乙氧基羰基氨基)吡啶在 293mg (0.88mmol) 三苯基膦 (聚合物结合的) 和 0.103ml (0.66mmol) DEAD 存在下在 6ml THF 中反应, 后处理和色谱纯化后, 获得了 3-苯基-3-(6-{4-[(吡啶-2-基)-(2,2,2-三氯乙氧基羰基)氨基]丁氧基}吡啶-3-基)丙酸乙酯。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 如上所述 1 小时)  $R_t=57.4$  分钟;

TLC: Si-60, 甲苯/丙酮 4:1,  $R_f=0.47$ ;

FAB-MS:  $(M+1)=633$ .

3. 3-苯基-3-{6-[4-(吡啶-2-基氨基)丁氧基]吡啶-3-基}丙酸乙酯 14

类似于实施例 1.6, 使用锌粉在乙酸/THF 中除去 Troc, 得到 3-苯基-3-{6-[4-(吡啶-2-基氨基)丁氧基]吡啶-3-基}丙酸乙酯。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 如上所述的 1 小时)  $R_t=44.3$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=458$ .

4. 3-苯基-3-{6-[4-(吡啶-2-基氨基)丁氧基]吡啶-3-基}丙酸 15

类似于实施例 1.7, 在二氧杂环己烷中使用 1N 氢氧化钠溶液在碱性条件下裂解乙酯, 获得了 3-苯基-3-{6-[4-(吡啶-2-基氨基)丁氧基]吡啶-3-基}丙酸。通过制备 HPLC 纯化, 获得了 3-苯基-3-{6-[4-(吡啶-2-基氨基)丁氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 如上所述的 1 小时)  $R_t=36.1$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=430$ .

### 实施例 6:

1. 类似于实施例 1, 将 5-苄氧基吡啶与苯甲醛和 Meldrum 酸反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-苯基-3-{5-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-苯基-3-{5-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐, 熔点为 240℃ (分解)。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 如上所述的 1 小时)  $R_t=33.5$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=416$ 。

2. 类似于实施例 1, 将 5-苄氧基吡啶与苯甲醛和 Meldrum 酸反应, 并用 4-溴-1-丁醇进行随后的合成, 获得了 3-苯基-3-{5-[4-(吡啶-2-基氨基)丁氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-苯基-3-5-[4-(吡啶-2-基氨基)丁氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 如上所述的 1 小时)  $R_t=35.1$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=430$ 。

### 实施例 7:

1. 3-苯基-3-[6-(叔丁氧基羰基甲氧基)吡啶-3-基]丙酸乙酯 18

类似于实施例 1.1 - 1.3, 将化合物 3-苯基-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯 4 (3.23mmol) 与 0.94ml (6.4mmol) 溴乙酸叔丁酯和 1.8g (13mmol) 碳酸钾在 20ml 丙酮中于 60℃ 搅拌过夜。当反应完全时 (TLC 检查, 甲苯/丙酮 4:1), 过滤出残余物, 将溶液蒸发, 并通过硅胶色谱纯化粗产物 (洗脱剂甲苯/丙酮 9:1), 获得了 3-苯基-3-[6-(叔丁氧基羰基甲氧基)吡啶-3-基]丙酸乙酯。

TLC: Si-60, 甲苯/丙酮 4:1,  $R_f=0.56$ ;

FAB-MS:  $(M+1)=424$ 。

2. 3-苯基-3-(6-羧基甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙酯 19

将 1g (2.36mmol) 18 溶解在 20ml 二氯甲烷中, 并与 2ml 三氟乙酸

在室温搅拌 20 小时。然后将该溶液蒸发，通过在 RP-18 上进行的制备 HPLC 纯化残余物，获得了 3-苯基-3-(6-羧基甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙酯三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=40.72$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=368$ 。

### 3. 3-苯基-3-[6-(吡啶-2-基酰氨基羧基甲氧基)吡啶-3-基]丙酸乙酯 20

将 100mg (0.27mmol) 19 与 51mg (0.54mmol) 2-氨基吡啶在 112mg (0.35mmol) TBTU (O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐)、11mg (81 $\mu$ mol) HOBT (1-羟基苯并三唑水合物) 和 90 $\mu$ l (0.82mmol) 4-甲基吗啉存在下在 5ml DMF 中于室温搅拌过夜。当反应完全时，将该反应溶液倒入 100ml 水中，并用乙酸乙酯萃取。进行常规后处理，获得了 3-苯基-3-[6-(吡啶-2-基酰氨基羧基甲氧基)吡啶-3-基]丙酸乙酯。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=40.96$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=444$ 。

### 4. 3-苯基-3-[6-(吡啶-2-基酰氨基羧基甲氧基)吡啶-3-基]丙酸 21

将 50mg (113 $\mu$ mol) 20 与 0.15ml 1N NaOH 在 1ml 二氧杂环己烷中于室温反应，24 小时后，获得了 3-苯基-3-[6-(吡啶-2-基酰氨基羧基甲氧基)吡啶-3-基]丙酸。经制备 HPLC 后，得到了 3-苯基-3-[6-(吡啶-2-基酰氨基羧基甲氧基)吡啶-3-基]丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=32.1$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=416$ 。

#### 实施例 8:

1. 类似于实施例 7.3, 将 3-苯基-3-(6-羧基甲氧基吡啶-3-基)丙

酸乙酯与 2-氨基苯并咪唑反应。在实施例 7.4 的条件下进行酯皂化后, 获得了 3-苯基-3-[6-(苯并咪唑-2-基酰氨基羧基甲氧基)咪唑-3-基]丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-苯基-3-[6-(苯并咪唑-2-基酰氨基羧基甲氧基)咪唑-3-基]丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=35.4$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=455$ 。

1. 类似于实施例 7.3, 将 3-苯基-3-(6-羧基甲氧基咪唑-3-基)丙酸乙酯与 2-氨基苯并咪唑反应。在实施例 7.4 的条件下进行酯皂化后, 获得了 3-苯基-3-[6-(咪唑-2-基酰氨基羧基甲氧基)咪唑-3-基]丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-苯基-3-[6-(咪唑-2-基酰氨基羧基甲氧基)咪唑-3-基]丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=29.3$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=405$ 。

#### 实施例 9:

##### 1. 6-(3-苄氧基羧基氨基丙氧基)咪唑 22

将 10g (75mmol) 6-羟基咪唑和 21.5g (79mmol) 3-苄氧基羧基氨基丙基溴溶解在 150ml 乙腈中, 并与 31.1g (225mmol) 碳酸钾一起在 80 °C 搅拌 12 小时。当反应完全时 (TLC 检查: 硅胶 Si-60, 甲苯/丙酮 10:1), 过滤出不溶残余物, 将溶液蒸发, 并通过硅胶色谱纯化, 使用甲苯/丙酮 10:1 洗脱。

HPLC/MS: (ChromolithRP-18, 梯度 A:B 80:20 - 0:100, 3.5 分钟, 使用 A=水+0.01% TFA, B=乙腈)  $R_t=2.13$  分钟;

TLC: Si-60, 甲苯/丙酮 6:1,  $R_f=0.31$ ;

FAB-MS:  $(M+1)=325$ 。

##### 2. 6-(3-氨基丙氧基)咪唑 23

将 15g (46mmol) 22 溶解在 100ml 乙醇中, 并在室温 (RT) 于常压下用 2g 钯/活性炭 (10%) 氢化。4 小时后, 过滤出催化剂, 并将该溶液蒸发。粗产物可不用进一步纯化直接用于下一反应。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=19.1$  分钟;

TLC: Si-60, 乙酸乙酯/甲醇/水 4:3:2,  $R_f=0.07$ ;

FAB-MS:  $(M+1)=191$ .

### 3. 6-(3-(N-苄基吡啶鎓-2-基氨基)丙氧基)吡啶氢溴酸盐 24

在保护气体(氮气)下,将 3.5g (18.4mmol) 23 与 5.2g (18.4mmol) N-苄基-2-氯吡啶鎓氢溴酸盐在 11g (129mmol) 碳酸氢钠存在下在 200ml 乙醇中于室温搅拌 12 小时。当反应完全时,过滤出无机盐,并将溶液减压蒸发。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=35.6$  分钟;

TLC: Si-60, 二氯甲烷/甲醇 6:1,  $R_f=0.55$ ;

FAB-MS:  $M^+=438$ .

### 4. 3-[(1-(4-氟苯基)-2-(4,6-二氧代-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-基)乙基]-6-[3-(N-苄基吡啶鎓-2-基氨基)丙氧基]吡啶氢溴酸盐 25

将 500mg (1.05mmol) 24 与 110 $\mu$ l (1.05mmol) 4-氟苯甲醛、150mg (1.05mmol) Meldrum's 酸 (2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮) 和 6mg (0.05mmol) L-脯氨酸在 4ml 乙腈中于 30 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时。将溶液蒸发后,用 MTB 醚(甲基叔丁基醚)研制产物,抽滤出结晶残余物。产物可直接用于酯裂解和脱羧。

HPLC/MS: (ChromolithRP-18, 梯度 A:B 80:20 - 0:100, 3.5 分钟, 使用 A=水+0.01% TFA, B=乙腈)  $R_t=1.77$  分钟;

$M^+=608$ .

### 5. 3-(4-氟苯基)-3-{6-[3-(N-苄基吡啶鎓-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐 26

将 295mg (0.43mmol) 25 溶解在 3.5ml DMSO 中,并在 100 $^{\circ}$ C 与 36mg (0.85mmol) 氯化锂和 9 $\mu$ l 水搅拌 12 小时。当反应完全时 (HPLC/MS 检查), 将该溶液蒸发, 并通过在 RP-18 上进行的制备 HPLC 纯化残余

物。将 HPLC 溶液冷冻干燥后, 获得了产物, 为三氟乙酸盐形式的白色无定形固体。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=38.1$  分钟;

FAB-MS:  $(M^+)=524$ 。

### 6. 3-(4-氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸 27

将 60mg (94 $\mu$ mol) 26 溶解在 5ml 丙酮中, 然后在 40mg (0.48mmol) 碳酸氢钠和 20mg 钨/活性炭(%) 存在下于室温和常压下氢化 10 小时。通过过滤除去催化剂, 并将该溶液蒸发, 获得了 3-(4-氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后得到了 3-(4-氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=31.6$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=434$ 。

### 实施例 10:

类似于实施例 9, 将 6-(3-(N-苄基吡啶鎓-2-基氨基)丙氧基)吡啶氢溴酸盐 24:

与 3,5-二(三氟甲基)苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=36.5$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=594$ 。

与 3,5-二氯苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(3,5-二氯苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(3,5-二氯苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=37.2$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=485$ .

与 4,6-二氯苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4,6-二氯苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4,6-二氯苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=37.3$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=485$ .

与 4-氯-5-三氟甲基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-氯-5-三氟甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4-氯-5-三氟甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=38.7$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=518$ .

与 3-环己基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-环己基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-环己基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=37.2$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=422$ .

与 苯并-1,2,5-噻二唑-5-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-苯并-1,2,5-噻二唑-5-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-苯并-1,2,5-噻二唑-5-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=30.7$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=474$ .

与 2,6-二氟苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(2,6-二氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备

HPLC 后, 得到了 3-(2,6-二氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=32.6$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=452$ .

与 2-氯-3,6-二氟苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(2-氯-3,6-二氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(2-氯-3,6-二氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=34.6$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=486$ .

与 2,4,6-三氟苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(2,4,6-三氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(2,4,6-三氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=33.8$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=470$ .

与 4-甲氧基羰基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-甲氧基羰基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4-甲氧基羰基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐。

### 实施例 11:

#### 1. 6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶 28

将 6g (12.9mmol) 6-(3-(N-苄基吡啶鎓-2-基氨基)丙氧基)吡啶氢溴酸盐 24 (按照类似于实施例 9.1-9.3 的方法制得的) 溶解在 300ml 丙酮中, 并在 2g 钨/活性炭 (10%) 存在下于室温和常压下氢化 8 小时。过滤出催化剂后, 将溶液蒸发, 获得了粗产物, 为白色固体。

TLC: Si-60, 二氯甲烷/甲醇 6:1,  $R_f=0.67$ ;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=28.6$  分钟;



FAB-MS: (M+1)=268.

2. 3-[(1-(4-三氟甲氧基苯基)-2-(4,6-二氧代-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-5-基)乙基)-6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶 29

将 350mg (1.3mmol) 28 与 190 $\mu$ l (1.3mmol) 4-三氟甲氧基苯甲醛、190mg (1.3mmol) Meldrum's 酸和 9mg (0.07mmol) 脯氨酸在 5ml 乙腈中于室温搅拌 12 小时。当反应完全时(通过 HPLC/MS 检查), 将溶液蒸发, 产物不用进一步纯化即直接用于酯裂解和脱羧。

HPLC/MS: (ChromolithRP-18, 梯度 A:B 80:20 - 0:100, 3.5 分钟, 其中 A=水+0.01% TFA, B=乙腈)  $R_t$ =1.71 分钟;

(M+1)=544.

3. 3-(4-三氟甲氧基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐 30

相应于实施例 9.5, 将 760mg (1.3mmol) 29 与 110mg 氯化锂和 29 $\mu$ l 水在 4ml DMSO 中于 100 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时。当反应完全时, 将该溶液蒸发, 获得了 3-(4-三氟甲氧基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经过在 RP-18 上进行的制备 HPLC 后, 获得了 3-(4-三氟甲氧基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t$ =36.7 分钟;

FAB-MS: (M+1)=498.

类似于实施例 11, 将 6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶 28 与 3-三氟甲氧基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(3-三氟甲氧基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(3-三氟甲氧基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t$ =40.2 分钟;

FAB-MS: (M+1)=500.

实施例 12:

1. 6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶 31

将 500mg (2.6mmol) 6-(3-氨基丙氧基)吡啶 23 [按照实施例 9.1 制得的] 与 0.97g (3.9mmol) 2-(3, 5-二甲基吡啶基)-4, 5-二氢咪唑氢溴酸盐和 1.7ml (11.9mmol) 三乙胺溶解在 10ml DMF 中, 将该溶液在 60℃ 搅拌 12 小时。将该溶液蒸发后, 通过制备 HPLC 纯化粗产物。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=26.7$  分钟;

FAB-MS: (M+1)=259.

2. 3-[(1-(苯并-1, 2, 5-噻二唑-5-基)-2-(4, 6-二氧代-2, 2-二甲基-1, 3-二氧杂环己烷-5-基)乙基)-6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶 32

按照实施例 11.2 的方法, 将 100mg (0.33mmol) 31 与 53mg (0.33mmol) 5-甲酰基苯并-1, 2, 5-噻二唑、46mg (0.33mmol) Meldrum's 酸和 2mg L-脯氨酸在 4ml 乙腈中于 30℃ 反应。蒸发后, 残余物不用纯化直接进行反应。

HPLC/MS: (ChromolithRP-18, 梯度 A:B 80:20 - 0:100, 3.5 分钟, 使用 A=水+0.01% TFA, B=乙腈)  $R_t=1.29$  分钟;

(M+1)=549.

2. 3-(苯并-1, 2, 5-噻二唑-5-基)-3-{6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸 33

粗产物 32 与 27mg 氯化锂和 7 $\mu$ l 水在 4ml DMSO 中于 100℃ 搅拌 12 小时, 然后蒸发, 获得了 3-(苯并-1, 2, 5-噻二唑-5-基)-3-{6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。通过制备 HPLC 纯化后, 获得了 3-(苯并-1, 2, 5-噻二唑-5-基)-3-{6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙

酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=28.1$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=465$ 。

### 实施例 13:

类似于实施例 12, 将 6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]吡啶 31:

与 4-氟苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-{6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-(4-氟苯基)丙酸, 经制备 HPLC 后, 得到了 3-{6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-(4-氟苯基)丙酸三氟乙酸盐;

与苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-{6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸, 经制备 HPLC 后, 得到了 3-{6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=29.8$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=407$ 。

与吡啶-4-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-吡啶-4-基-3-{6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-吡啶-4-基-3-{6-[3-(3, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐。

类似于实施例 12, 将依据类似于实施例 9.1 - 9.3 的方法通过与 4-苄氧基羰基氨基丁基溴反应制得的 6-[3-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丁氧基]吡啶与苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-{6-[4-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丁氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-{6-[4-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丁氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸三氟乙酸盐;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=30.5$  分钟;

在丙酮中沉淀出产物。该化合物可不用进一步纯化直接用于反应。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=25.8$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=339$ 。

#### 4. 3-苯基-3-[6-(3-胍基丙氧基)咪唑-3-基]丙酸 37

将 250mg (0.74mmol) 36 与 223mg (1.11mmol) 3,5-二甲基-1-吡啶甲基甲脒硝酸盐和 0.31ml (2.22mmol) 三乙胺在 10ml DMF 中于 60℃ 搅拌 12 小时。当反应完全时 (HPLC/MS 检查), 将该溶液蒸发, 获得了 3-苯基-3-[6-(3-胍基丙氧基)咪唑-3-基]丙酸。通过制备 HPLC 纯化后, 获得了 3-苯基-3-[6-(3-胍基丙氧基)咪唑-3-基]丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=28.9$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=381$ 。

#### 实施例 15:

类似于实施例 14, 将 3-苯基-3-(6-羟基咪唑-3-基)丙酸乙酯 4 与 N-(4-溴丁基)邻苯二甲酰亚胺反应, 并进行随后的反应, 获得了 3-[6-(4-胍基丁氧基)-1H-咪唑-3-基]-3-苯基丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-[6-(4-胍基丁氧基)-1H-咪唑-3-基]-3-苯基丙酸三氟乙酸盐,

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=30.6$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=395$ 。

#### 实施例 16:

3-苯基-3-{6-[3-(1,5-二氢咪唑-4-酮-2-基氨基)丙氧基]咪唑-3-基}丙酸 38

将按照类似于实施例 14 的方法制得的 130mg (0.29mmol) 36 与 115mg (0.87mmol) 2-甲硫基-1,5-二氢咪唑-4-酮和 0.12ml (0.87mmol) 三乙胺在 2ml 乙醇和 1ml DMF 的混合物中于室温搅拌 24 小时, 获得了 3-苯基-3-{6-[3-(1,5-二氢咪唑-4-酮-2-基氨基)丙氧基]咪唑-3-基}

FAB-MS: (M+1)=421.

实施例 14:

1. 3-苯基-3-[6-(3-邻苯二甲酰亚氨基丙氧基)吡啶-3-基]丙酸乙酯 34

将 25g (81mmol) 3-苯基-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙酸乙酯 4 [按照实施例 1.1 - 1.2 制得] 与 30.3g (113mmol) N-(3-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺一起溶解在 250ml 乙腈中, 加入 26.4g (80.6mmol) 碳酸铯和 0.67g (4mmol) 碘化钾, 并将该混合物回流 12 小时。将该反应混合物冷却, 然后经由硅藻土层过滤, 并将滤液蒸发。可从热乙醇中将粗产物结晶。

熔点: 95°C,

TLC: Si-60, 甲苯/MTB 醚 4:1,  $R_f=0.31$ ,

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=49.9$  分钟;

FAB-MS: (M+1)=497.

2. 3-苯基-3-[6-(3-氨基丙氧基)吡啶-3-基]丙酸乙酯盐酸盐 35

将 34.6g (69.7mmol) 34 溶解在 350ml 乙醇中, 并与 5.1ml (104.5mmol) 胍水合物回流直至 2.5 小时后反应完全。将该溶液在冰浴中冷却后, 过滤出沉淀的邻苯二甲酰胍, 用 HCl 的乙醇溶液将该溶液酸化。抽滤出新形成的邻苯二甲酰胍盐酸盐, 并将溶液浓缩至约 100ml。在 0°C 产物从乙醇溶液中结晶出来, 为盐酸盐。

熔点: 158°C,

TLC: Si-60, 二氯甲烷/甲醇/氨 4:1:0.1,  $R_f=0.33$ ,

FAB-MS: (M+1)=367.

3. 3-苯基-3-[6-(3-氨基丙氧基)吡啶-3-基]丙酸 36

将 1.6g (4mmol) 35 溶解在 10ml 二氧杂环己烷中, 并与 10ml 2N 氢氧化钠溶液在室温搅拌 2 天。当反应完全时, 用 2NHCl 将该溶液中和,

丙酸。通过在 RP-18 上进行的制备 HPLC 纯化后, 获得了 3-苯基-3-[6-[3-(1,5-二氢咪唑-4-酮-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]丙酸三氟乙酸盐。

FAB-MS: (M+1)=421.

#### 实施例 17:

类似于实施例 16, 将 3-(4-氟苯基)-3-[6-(3-氨基丙氧基)吡啶-3-基]丙酸(按照类似于实施例 1.1-1.2 和 15 的方法制得的)与 2-甲硫基-1,5-二氢咪唑-4-酮反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-氟苯基)-3-[6-[3-(4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基]丙酸。通过制备 HPLC 纯化后, 获得了 3-(4-氟苯基)-3-[6-[3-(4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基]丙酸三氟乙酸盐。

类似于实施例 16, 将 3-[6-(3-氨基丙氧基)-1H-吡啶-3-基]-3-吡啶-4-基丙酸(按照类似于实施例 1.1-1.2 和 15 的方法制得的)与 2-甲硫基-1,5-二氢咪唑-4-酮反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-[6-[3-(4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基]-3-吡啶-4-基丙酸。通过制备 HPLC 纯化后, 获得了 3-[6-[3-(4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基]-3-吡啶-4-基丙酸三氟乙酸盐。

类似于实施例 16, 将 3-[6-(3-氨基丙氧基)-1H-吡啶-3-基]-3-苯并-1,2,5-噁二唑-5-基丙酸(按照类似于实施例 1.1-1.2 和 15 的方法制得的)与 2-甲硫基-1,5-二氢咪唑-4-酮反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-苯并-1,2,5-噁二唑-5-基-3-[6-[3-(4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基]丙酸。通过制备 HPLC 纯化后, 获得了 3-苯并-1,2,5-噁二唑-5-基-3-[6-[3-(4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基]丙酸三氟乙酸盐。

#### 实施例 18:

3-苯基-3-{6-[3-(嘧啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸乙酯  
39

将依据实施例 14.2 制得的 1g (2.48mmol) 35 与 426mg (3.72mmol) 2-氯嘧啶和 1ml (7.44mmol) 三乙胺溶解在 30ml 无水乙醇中, 并将该溶液回流 20 小时。蒸发后, 通过硅胶色谱纯化残余物(洗脱剂为乙酸乙酯)。

TLC: Si-60, 乙酸乙酯,  $R_f=0.42$ ;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=39.0$  分钟;

FAB-MS: (M+1)=445.

使用氢氧化钠溶液在二氧杂环己烷中于室温进行酯裂解, 获得了游离酸 3-苯基-3-{6-[3-(嘧啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。

FAB-MS: (M+1)=417.

实施例 19:

3-苯基-3-{6-[3-(3,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸乙酯 40

将 200mg (0.45mmol) 39 溶解在 10ml 乙醇中, 并在 0.68ml (1.35mmol) 2N HCl 和 60mg 钨/活性炭(10%) 存在下于室温和常压下氢化 3 小时。当反应完全时, 过滤出催化剂, 将该溶液蒸发, 通过在 RP-18 上进行的制备 HPLC 纯化残余物。

TLC: Si-60, 乙酸乙酯/甲醇 4:1,  $R_f=0.08$ ;

HPLC/MS: (ChromolithRP-18, 梯度 A:B 80:20 - 0:100, 3.5 分钟, 其中 A=水+0.01% TFA, B=乙腈)  $R_t=1.39$  分钟;

FAB-MS: (M+1)=449.

在二噁烷中室温下用氢氧化钠进行酯裂解得到游离酸 3-苯基-3-{6-[3-(3,4,5,6-四氢嘧啶-2-基-氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。

FAB-MS: M+1=421.

实施例 20:

1. 3-苯基-3-{6-[3-(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)氨基丙氧基]吡啶-3-基}丙酸乙酯 41

按照实施例 19 的方法, 将 200mg 3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸乙酯 7 在 2N 盐酸和钯/活性炭(10%) 存在下氢化, 获得了 41。

FAB-MS: (M+1)=448

使用氢氧化钠溶液在二氧杂环己烷中于室温进行酯裂解, 获得了游离酸 3-苯基-3-{6-[3-(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)氨基丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。

FAB-MS: (M+1)=420.

2. 类似于实施例 19, 将化合物 24 与 3-羟基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(3-羟基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸甲酯。

类似于实施例 19, 将 3-(3-羟基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸甲酯氢化, 获得了 3-(3-羟基苯基)-3-{6-[3-(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸甲酯。

使用氢氧化钠溶液在二氧杂环己烷中于室温进行酯裂解, 获得了游离酸 3-(3-羟基苯基)-3-{6-[3-(3,4,5,6-四氢吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B99:1 - 1:99, 1 小时)  $R_t=26.6$  分钟;

FAB-MS: (M+1)=436.

### 实施例 21:

1. 3-苯基-3-{6-[3-(甲硫基-N-氰基亚氨基甲基)氨基丙氧基]吡啶-3-基}丙酸 42

将 1g(2.9mmol) 36 与 1.3g(8.7mmol) N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯在 10ml DMF 中于 80℃ 搅拌 20 小时。当反应完全时, 将该溶液蒸



发, 通过硅胶色谱纯化粗产物 42, 使用甲苯/乙酸乙酯 1:1 作为洗脱剂。

TLC: Si-60, 甲苯/甲醇 3:1,  $R_f=0.55$ ;

HPLC/MS: (ChromolithRP-18, 梯度 A:B 80:20 - 0:100, 3.5 分钟, 其中 A=水+0.01% TFA, B=乙腈)  $R_t=1.75$  分钟;

$M+1=437$ 。

2. 苯基-3-{6-[3-(N'-甲基-N''-氰基胍基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸 43

将 100mg (0.23mmol) 42 溶解在 2ml DMF 中, 并将该溶液与 1ml 甲胺溶液 (33% 的乙醇溶液) 在 60℃ 搅拌 12 小时。然后将该溶液蒸发, 获得了苯基-3-{6-[3-(N'-甲基-N''-氰基胍基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。通过在 RP-18 上进行的制备 HPLC 纯化后, 获得了苯基-3-{6-[3-(N'-甲基-N''-氰基胍基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐。

TLC: Si-60, 二氯甲烷/甲醇 1:1,  $R_f=0.53$ ;

HPLC/MS: (ChromolithRP-18, 梯度 A:B 80:20 - 0:100, 3.5 分钟, 其中 A=水+0.01% TFA, B=乙腈)  $R_t=1.49$  分钟;

$M+1=420$ 。

### 实施例 22:

类似于实施例 1, 将 6-苄氧基吡啶:

与 1H-吡啶-2-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(1H-吡啶-2-基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(1H-吡啶-2-基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与噻吩-2-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-噻吩-2-基丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-噻

吩-2-基丙酸三氟乙酸盐;

与 1H-吡咯-2-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}-3-(1H-吡咯-2-基)丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}-3-(1H-吡咯-2-基)丙酸三氟乙酸盐;

与 噻唑-2-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}-3-噻唑-2-基丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}-3-噻唑-2-基丙酸三氟乙酸盐;

与 联苯-4-甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-联苯-4-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-联苯-4-基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 6-二甲基氨基-2-氟-3-甲酰基苄腈反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(3-氟基-4-二甲基氨基-2-氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(3-氟基-4-二甲基氨基-2-氟苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 3-氟-4-三氟甲基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 4-异丙基苯甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-(4-异丙基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}丙酸。经制备 HPLC 后, 得到了 3-(4-异丙基苯基)-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 环丙烷甲醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 3-环丙基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡咯-3-基}丙酸。经制备

HPLC 后, 得到了 3-环丙基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}丙酸三氟乙酸盐;

与 2,2-二甲基丙醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 4,4-二甲基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}戊酸。经制备 HPLC 后, 得到了 4,4-二甲基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}戊酸三氟乙酸盐;

与 2,2-二甲基丁醛反应, 并进行随后的合成, 获得了 5,5-二甲基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}己酸。经制备 HPLC 后, 得到了 5,5-二甲基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}己酸三氟乙酸盐。

### 实施例 23

类似于实施例 1.7, 将类似于实施例 1.1-1.6 制得的 4-(2-乙氧羰基-1-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}乙基)苯甲酸乙酯与二噁烷/1N NaOH 搅拌, 得到 4-(2-羧基-1-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}乙基)苯甲酸。

### 实施例 24

类似于实施例 18, 将按照实施例 14.2 制得的化合物 35 与 2-氯-3-硝基吡啶和三乙胺反应, 得到 3-{6-[3-(3-硝基吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸。经制备性 HPLC 后, 得到 3-{6-[3-(3-硝基吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸三氟乙酸盐。

TLC: Si-60, 甲苯/甲醇 4:1,  $R_f=0.36$ ;

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 为 99:1-1:99, 1 小时)  $R_t=43.5$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=461$ .

通过催化氢化(钯/活性碳、氢、乙醇)还原硝基, 得到 3-{6-[3-(3-氨基吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸。经制备性

HPLC 后, 得到 3-{6-[3-(3-氨基吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 为 99:1-1:99, 1 小时)  $R_t=33.3$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=431$ .

借助乙酸酐进行氨基的 N-乙酰化, 得到 3-{6-[3-(3-乙酰氨基吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸。经制备性 HPLC 后, 得到 3-{6-[3-(3-乙酰氨基吡啶-2-基氨基)丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-3-苯基丙酸三氟乙酸盐。

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 为 99:1-1:99, 1 小时)  $R_t=31.7$  分钟;

FAB-MS:  $(M+1)=473$ .

### 实施例 25

1. (3S)-3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸 46

通过连续进行改性纤维素载体 (Chiralcel10D-H) 色谱, 用异丙醇/正庚烷 30:70 将按照实施例 1 制备的 50g (0.113mol) 3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸乙酯 7 分离为两种对映体。

产率: 24.5g 活性 S 对映体 (理论产率的 98%)。

HPLC: Chiralcel10D-H, 异丙醇/正庚烷 30/70,  $R_t=14.08$  分钟。

为使酯裂解, 将 24.4g (55mmol) S 对映体溶于 100ml 乙醇中并在 60 °C 下与 110ml 1N NaOH (110mmol) 搅拌 12 小时。当反应完全时, 使反应溶液冷却并用 1N HCl 酸化至 pH6。吸滤出所得沉淀, 用水洗涤后, 用 MTB 醚洗涤并干燥, 得到 (3S)-3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸。

m. p. : 137 °C

HPLC: (RP-18, 梯度 A:B 为 99:1-1:99, 1 小时), 其中 A = 水 + 0.3% TFA, B = 乙腈/水 + 0.3% TFA (4:1)  $R_t=31.1$  分钟;

手性 HPLC: ChirobioticV, 水 (+1% 乙酸三乙铵 / 甲醇 65:35,  $R_t=21.15$  分钟。

2. (3S)-3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸盐酸盐

将 2g(4.8mmol) 内盐 46 溶于 5ml 二噁烷中并在 RT 下与 20ml1N HCl(20mmol) 搅拌 2 小时。随后将该溶液冻干, 得到 (3S)-3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸盐酸盐。

元素分析: 计算值: 66.4%C, 5.80%H, 9.30%N, 7.84%Cl

实测值: 65.9%C, 5.91%H, 9.11%N, 7.44%Cl.

3. (3S)-3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸甲磺酸盐

将 2g(4.8mmol) 内盐 46 溶于 5ml 二噁烷中并在 RT 下与 310 $\mu$ l(4.8mmol) 甲磺酸在 5ml 水中搅拌 2 小时。随后将该溶液蒸发, 由乙腈/水冻干后, 得到 (3S)-3-苯基-3-{6-[3-(吡啶-2-基氨基)丙氧基]吡啶-3-基}丙酸甲磺酸盐。

元素分析: 计算值: 61.04%C, 5.71%H, 8.21%N, 6.26%S

实测值: 60.90%C, 5.99%H, 8.01%N, 5.92%S.

下列实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 注射剂(小瓶)

将 100g 式 I 活性成分和 5g 磷酸氢二钠在 3L 双蒸水中的溶液用 2N 盐酸调至 pH6.5, 无菌过滤, 转移至注射小瓶中, 无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每瓶注射剂含 5mg 活性成分。

实施例 B: 栓剂

将 20g 式 I 的活性成分与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物熔融, 倒入模具中并使其冷却。每枚栓剂含 20mg 活性成分。

### 实施例 C: 溶液

制备 1g 式 I 的活性成分、9.38g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  和 0.1g 苯扎氯铵在 940ml 双蒸水中的溶液。将 pH 调至 6.8, 该溶液加至 1L 并经辐射灭菌。该溶液可用作滴眼剂。

### 实施例 D: 油膏

在无菌条件下, 将 500mg 式 I 的活性成分与 99.5g 凡士林混合。

### 实施例 E: 片剂

以常规方式, 将 1kg 式 I 的活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 土豆淀粉、0.2kg 滑石和 0.1kg 硬脂酸镁压成片, 由此每片含 10mg 活性成分。

### 实施例 F: 包衣片剂

类似于实施例 E 进行压片, 随后以常规方式, 用蔗糖、土豆淀粉、滑石、黄芪胶和颜料组成的包衣材料包衣。

### 实施例 G: 胶囊

以常规方式, 将 2kg 式 I 的活性成分装入硬明胶胶囊中, 由此使得每枚胶囊含 20mg 活性成分。

### 实施例 H: 安瓿

无菌过滤 1kg 式 I 的活性成分在 60L 双蒸水中的溶液, 转移至安瓿中, 在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每安瓿含 10mg 活性成分。

### 实施例 I: 吸入喷雾剂

将 14g 式 I 的活性成分溶于 10L 等渗 NaCl 溶液中, 将该溶液转移到市售的带泵机械的喷雾器中。该溶液可喷雾至口腔或鼻中。每次喷射(约 0.1ml)相当于约 0.14mg 的剂量。