

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

C07K 5/078
C07K 5/097 A61K 38/05
A61K 38/06

[21] 申请号 95193582.8

[43]公开日 1998年3月18日

[11] 公开号 CN 1176646A

[22]申请日 95.4.12

[30]优先权

[32]94.4.14 [33]GB[31]9407433.3

[32]94.10.14[33]GB[31]9420783.4

[86]国际申请 PCT/US95/04163 95.4.12

[87]国际公布 WO95/28419 英 95.10.26

[85]进入国家阶段日期 96.12.13

[71]申请人 葛兰素惠尔康公司

地址 美国北卡罗莱纳州

[72]发明人 C·J·阿奎诺 E·E·苏格

J·R·施韦齐克

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

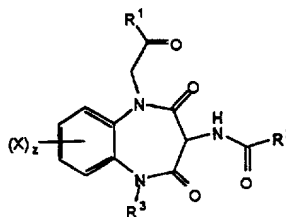
代理人 关立新 姜建成

权利要求书 5 页 说明书 49 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 5-杂环-1,5-苯并二氮杂萘衍生物

[57]摘要

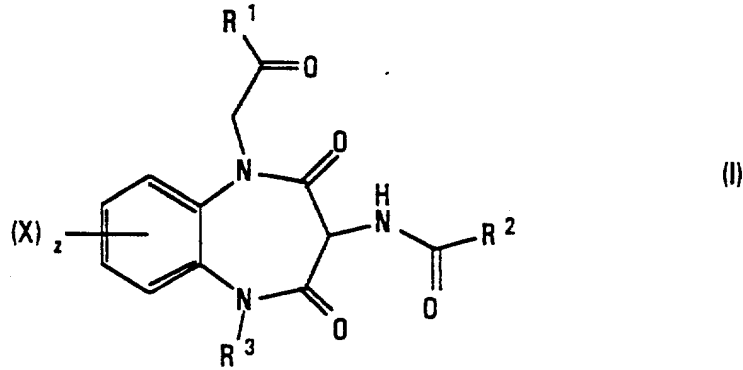
下列通式化合物及其生理上盐、其制备方法和作为胃分泌素及 CCK 调节剂的用途。



(I)

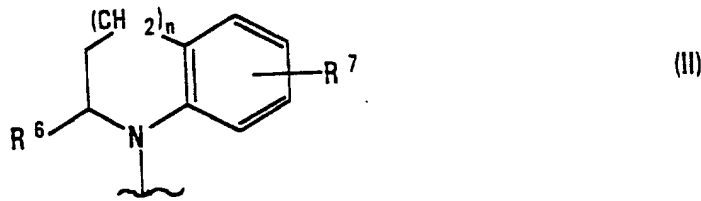
权 利 要 求 书

1. 式 (I) 化合物及其生理上可接受盐及溶剂化物,



其中:

X 是氢, 三氟甲基, 烷基, C_{1-4} 烷基硫基, $-O-(C_{1-4}$ 烷基) 或卤素;
 R^1 是式 II 或 $-NR^4R^5$;



R^2 是以下之一:

(1) 在 2 位连接有选自吡咯、四氢吡咯、咪唑、苯并咪唑、噻吩、
 20 苯并噻吩、二氢咪唑、喹啉或 4-氧苯并吡喃的杂环, 其中所述吡咯、四
 氢吡咯、咪唑或二氢咪唑在其环上氮原子上可任选被以下定义的 R^8 基
 团取代, 并且所述咪唑、二氢咪唑、喹啉、苯并咪唑、苯并噻吩或 4-
 氧苯并吡喃在其苯并环上任选被以下定义的 R^9 基团取代, 或者

(2) 苯基或独立地被卤素、羟基、氰基、羧基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、
 25 $O(CH_2C_6H_5)$ 、 $-COO(C_{1-4}$ 烷基)、氨基、二甲基氨基、 $-NHR^{10}$ 、1-吡咯
 烷基或四唑基一取代或二取代的苯基, 或者

(3) 吡啶或独立地被卤素、甲基、羟基、硝基、氰基、羧基、
 $O(C_{1-4}$ 烷基)、 $O(CH_2C_6H_5)$ 、 $-COO(C_{1-4}$ 烷基)、氨基或二甲基氨基一取
 代或二取代的吡啶基, 或者

(4) $-NHR^{11}$ 其中 R^{11} 如下定义或者 R^{11} 是在 N-1 位具有一个 R^{10}
 30 基团的 7-咪唑基;



R^3 是杂环基 (通过环上的碳原子连接到分子的其它部分), 选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、恶二唑基、噻唑基、噻二唑基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基, 其中杂环基可被
5 多达 3 个相同或不同的取代基取代, 取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷基、硝基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基或二(C_{1-4} 烷基)氨基

R^4 是独立的 C_{3-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 链烯基、苯基、 $-(CH_2)_pCN$ 或 $-(CH_2)_pCOO(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 R^5 是独立的 C_{3-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6}
10 链烯基、苄基、苯基或者独立地被 C_{1-3} 烷基一取代或二取代的苯基, 其中的 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个氟原子、氟基、羟基、二甲基氨基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O(CH_2C_6H_5)$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-COO(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 吡咯烷基、吗啉基或卤素或者 R^4 是 C_{1-2} 烷基及 R^5 是在 2 或 4 位被氯、甲基、甲氧基或甲氧羰基取代的苯基;

15 R^6 是氢或甲基;

R^7 是氢、羟基、氟、二甲基氨基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $-O(CH_2C_6H_5)$;

R^8 是 $(CH_2)_bCOOH$;

R^9 是甲基、氟、硝基、羟基、甲氧基或 $-NHR^{10}$;

20 R^{10} 是氢、乙酰基、 C_{1-4} 烷基、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 或 $-SO_2C_6H_5$ 、 C_{1-4} 烷氧羰基;

R^{11} 是苯基或独立地被氟、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 $-(CH_2)_cCOOH$ 、 $-(CH_2)_cCOO(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_cSCH_3$ 、 $-(CH_2)_cSOCH_3$ 、 $-(CH_2)_cSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_cCONH_2$ 、 $-SCH_2COOH$ 、 $-CONH(SO_2CH_3)$ 、 $-CONH(SO_2CF_3)$ 、 $-(CH_2)_cN(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_cNH(SO_2CF_3)$ 、 $-(CH_2)_cN(SO_2CF_3)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_cSO_2NHCO(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_cSO_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})CO(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_cCONHSO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_cCON(C_{1-4} \text{ 烷基})SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_cOR^{12}$ 、 $-(CH_2)_cNHR^{10}$ 一取代或二取代的苯基或者被 $-(CH_2)_c$ (四唑基)、 $-(CH_2)_c$ (甲酰胺四唑基)或
25 $-(CH_2)_c$ (吡咯烷基)单取代的苯基, 或者 R^{11} 选自吡啶或独立地被卤素、甲
30 基、羟基、硝基、氟基、羧基、 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、氨基、二甲基氨基、 $-NHR^{10}$ 一取代或二取代的吡啶基;

R^{12} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CH_2COOH$ 、

$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 或



5

z 是 1 或 2;

n 是 1 或 2;

p 是 1 - 4 的整数;

10 b 是 0 - 3 的整数; 以及

c 是 0 或 1。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 是吡啶基、嘧啶基或 1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^3 是-3-吡啶基。

15 4. 权利要求 1 至 3 任一权利要求的化合物, 其中 R^4 是丙基或异丙基, R^5 是在对位任选被选自羟基、甲氧基、氟、二甲基氨基、吡咯烷基或吗啉基取代的苯基。

5. 权利要求 1 至 4 任一权利要求的化合物, 其中 R^4 是异丙基且 R^5 是 4-甲氧基苯基。

20 6. 权利要求 1 至 5 任一权利要求的化合物, 其中 R^2 是任选被苯基或 NHR^{11} 取代的吲哚。

7. 权利要求 1 至 6 任一权利要求的化合物, 其中 R^2 是吲哚或其中 R^{11} 是苯基或 3-羧基苯基的 NHR^{11} 。

8. 权利要求 1 至 7 任一权利要求的化合物, 其中 X 是氢或氟。

25 9. H-吲哚-2-羧酸{1[异丙基-(4-甲氧基苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺及其对映体。

10. 权利要求 1 至 9 任一权利要求的化合物用于治疗。

30 11. 权利要求 1 至 9 任一权利要求的化合物在制备用于治疗其中改善胃分泌素或 CCK 的作用有益于治疗疾病的药物中的用途。

12. 一种治疗哺乳动物, 包括人, 疾病的方法, 其中改善胃分泌素和/或 CCK 的作用有益于治疗该疾病, 该方法包括给予有效量的权利要求

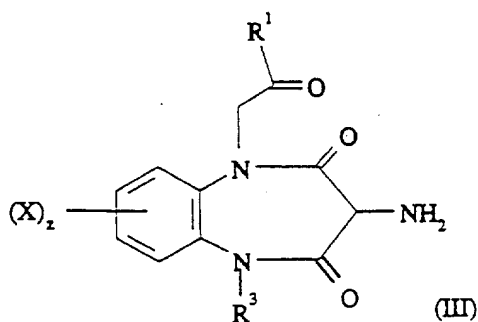
1 至 9 任一权利要求的化合物。

13. 一种药物组合物, 包括权利要求 1 至 9 任一权利要求的化合物及一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂混合物。

14. 制备权利要求 1 定义的化合物的方法, 包括:

- 5 (a) 将其中 R^1 、 R^3 、 X 和 z 如式 (I) 定义的式 (III) 化合物与其中 Y 是 $-NCO$ 、 $HNCOCI$ 或 $NHCORa$ (其中 Ra 是用苯氧基或 1-咪唑基取代的硝基) 的化合物 $R^{11}Y$ (IV) 反应 (其中 R^{11} 定义如式 (I) 或者为其上的转化基团)。

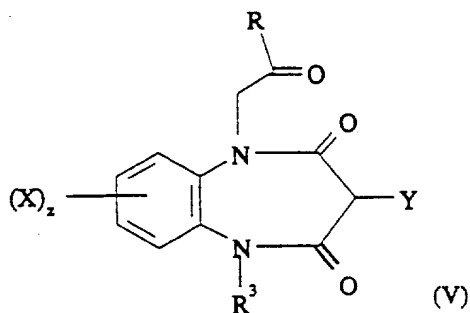
10



15

- (b) 将其中 R^1 、 R^3 、 X 和 z 如上定义且 Y 是 $-NCO$ 、 $HNCOCI$ 或 $NHCORa$ (其中 Ra 是用苯氧基或 1-咪唑基取代的硝基) 的下列式 (V) 化合物与胺 (VI) (其中 R^{11} 定义如式 (I) 和为其上的转化基团) 反应。

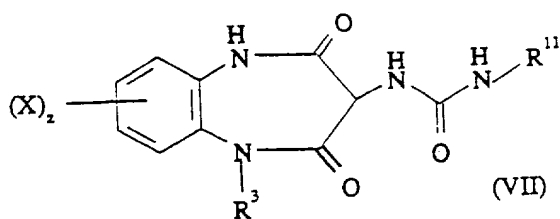
20



25



- (c) 将其中 R^3 、 R^{11} 和 X 如式 (I) 定义的式 (VII) 化合物与式 (VIII) 化合物 (VIII) (其中 R^1 如式 (I) 定义) 反应。

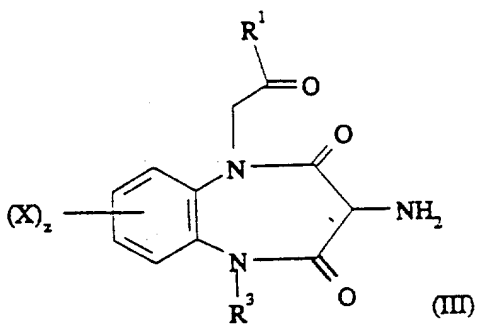


5

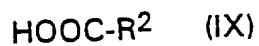


(d) 将其中 R^1 、 R^3X 和 Z 如式 (I) 定义的式 (III) 化合物与式 (IX) 酸或其活性衍生物反应, 其中 R^2 如式 (I) 定义或者是其上的转化基团;

10



15



20

然后, 如果需要, 将所得化合物转化为本发明的另一化合物。

说明书

5-杂环-1,5-苯并二氮杂萘衍生物

5 本发明涉及 5-杂环-1,5-苯并二氮杂萘衍生物，其制备方法，含有其的药物组合物以及其在医药中的应用。具体地说，本发明涉及对 CCK-A 受体具有激动活性的化合物，从而使其可调节哺乳动物的胃分泌素和缩胆囊素 (CCK) 等激素。

10 缩胆囊素 (CCK) 和胃分泌素是结构上相关的肽，它们存在于胃肠道组织和中枢神经系统中。缩胆囊素包括 CCK-33 (最初分离形式中有 33 个氨基酸的神经肽)、其羧基端的八肽、CCK-8 (也是一种天然产生的神经肽) 及 39 和 12 氨基酸形式。胃分泌素有 34 -、17 - 和 14 - 个氨基酸的形式，最短的活性序列是 C - 端四肽，即 Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ (CCK-4)，它是 CCK 和胃分泌素共有的结构单元。

15 CCK 和胃分泌素是胃肠道的激素及中枢和外周系统中的神经递质，通过结合到全身各种位点的特定受体上而分别发挥它们的生物作用。缩胆囊素受体至少有两种亚型，即 CCK-A 和 CCK-B，它们存在于外周和中枢神经系统中。

20 CCK - A 受体一般称为“外周型”受体，主要存在于胰腺、胆囊、回肠、幽门括约肌和迷走神经传入神经纤维中。A 型 CCK 也存在于大脑分散区，它可发挥许多中枢神经效应。由于 CCK-8 和 A 型 CCK 选择性促进一些动物种抑制摄取食物的能力，人们已对发展用作 A 型受体选择性 CCK 激动剂以作为减食欲剂的新物质产生了极大兴趣。

25 CCK-B 或胃分泌素受体存在于外周神经元、胃肠道平滑肌和胃肠道粘膜中，尤其在壁细胞、ECL 细胞、D 细胞和主细胞中。CCK-B 受体也大量存在于大脑中并参与焦虑、觉醒的调节以及参与精神抑制剂作用。

30 Gasc 等在美国专利 4988692 中描述了一组 3-酰基氨基 1-烷基-5-苯基 1,5-苯并二氮杂萘衍生物，其可作为缩胆囊素拮抗剂来逆转或阻滞内源激素在其受体中的作用。

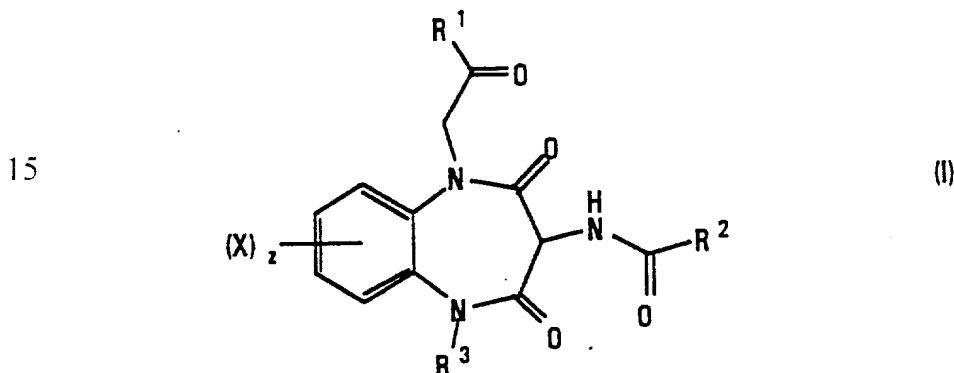
美国专利 4490304 和 PTC 申请 WO90/06937 及 WO91/19733 中描述了具有 CCK-A 激动活性的肽衍生物。以公开了这些化合物用于调节

动物，尤其是人的食欲及治疗和/或预防胃肠道疾病或中枢神经疾病。

美国专利 5187154 (作为本文参考) 描述了神经肽缩胆囊素 (CCK) 控制患者胃排空的作用，这些或者具有早期非胰岛素依赖性糖尿病症状而且胃排空快。另外该说明书中还说明了抑制胃排空的化合物可用于减轻或消除与早期或前期糖尿病相关的症状。特殊的症状包括血糖和胰岛素水平升高，胰岛素耐受，对感染或糖尿敏感性增加，但是胃排空保持在正常水平。

发明人现在发现了一组新的 5-杂环-1,5-苯并二氮杂萘衍生物，其对 CCK-A 受体具有激动活性，从而可调节哺乳动物中胃分泌素和缩胆囊素 (CCK) 等激素。某些该化合物也具有 CCK-B 受体的拮抗活性。

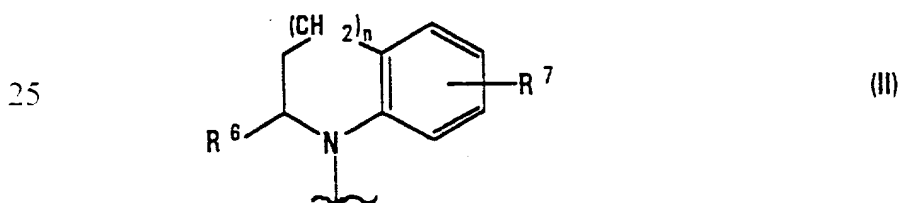
本发明提供了通式 (I) 化合物及其生理上接受的盐及溶剂化物：



20 其中，

X 是氢，三氟甲基，烷基，C₁₋₄烷基硫基，-O(C₁₋₄烷基)或卤素；

R¹ 是式 II 或 -NR⁴R⁵；



R² 是以下之一：

30 (1) 在 2 位连接有选自吡咯、四氢吡咯、吲哚、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、二氢吲哚、喹啉或 4-氧苯并吡喃的杂环，其中所述吡咯、四氢吡咯、吲哚或二氢吲哚在其环上氮原子上可任选被以下定义的 R⁸ 基

团取代, 并且所述吡啶、二氢吡啶、喹啉、苯并咪唑、苯并噻吩或 4-氧苯并咪唑在其苯并环上任选被以下定义的 R^9 基团取代; 或者

(2) 苯基或独立地被卤素、羟基、氟基、羧基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $O(CH_2C_6H_5)$ 、 $-COO(C_{1-4}$ 烷基)、氨基、二甲基氨基、 $-NHR^{10}$ 、1-吡咯烷基或四唑基一取代或二取代的苯基; 或者

(3) 吡啶或独立地被卤素、甲基、羟基、硝基、氟基、羧基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-O(CH_2C_6H_5)$ 、 $-COO(C_{1-4}$ 烷基)、氨基或二甲基氨基一取代或二取代的吡啶基; 或者

(4) $-NHR^{11}$ 其中 R^{11} 如下定义或者 R^{11} 是在 N-1 位具有一个 R^{10} 基团的 7-咪唑基;

R^3 是杂环基 (通过环上的碳原子连接到分子的其它部分), 选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、恶二唑基、噻唑基、噻二唑基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基, 其中杂环基可被多达 3 个相同或不同的取代基取代, 取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷基、硝基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基或二(C_{1-4} 烷基)氨基。

R^4 是独立的 C_{3-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 链烯基、苯基、 $-(CH_2)_pCN$ 或 $-(CH_2)_pCOO(C_{1-4}$ 烷基) 和 R^5 是独立的 C_{3-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 链烯基、苄基、苯基或者独立地被 C_{1-3} 烷基一取代或二取代的苯基, 其中的 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个氟原子、氟基、羟基、二甲基氨基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-O(CH_2C_6H_5)$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-COO(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂ 吡咯烷基、吗啉基或卤素或者 R^4 是 C_{1-2} 烷基及 R^5 是在 2 或 4 位被氯、甲基、甲氧基或甲氧羰基取代的苯基;

R^6 是氢或甲基;

R^7 是氢、羟基、氟、二甲基氨基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基) 或 $-O(CH_2C_6H_5)$;

R^8 是 $(CH_2)_bCOOH$;

R^9 是甲基、氟、硝基、羟基、甲氧基或 $-NHR^{10}$;

R^{10} 是氢、乙酰基、 C_{1-4} 烷基、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 或 $-SO_2C_6H_5$ 、 C_{1-4} 烷氧羰基;

R^{11} 是苯基或独立地被氟、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 $-(CH_2)_cCOOH$ 、 $-(CH_2)_cCOO(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CH_2)_cSCH_3$ 、 $-(CH_2)_cSOCH_3$ 、

$-(\text{CH}_2)_c\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_c\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}(\text{SO}_2\text{CH}_3)$ 、
 $-\text{CONH}(\text{SO}_2\text{CF}_3)$ 、 $-(\text{CH}_2)_c\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_c\text{NH}(\text{SO}_2\text{CF}_3)$ 、
 $(\text{CH}_2)_c\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_c\text{SO}_2\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、
 $(\text{CH}_2)_c\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_c\text{CONHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、
 5 $(\text{CH}_2)_c\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_c\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_c\text{NHR}^{10}$ 一取代
 或二取代的苯基或者被 $-(\text{CH}_2)_c$ (四唑基)、 $-(\text{CH}_2)_c$ (甲酰胺四唑基)或
 $(\text{CH}_2)_c$ (吡咯烷基)单取代的苯基, 或者 R^{11} 选自吡啶或独立地被卤素、甲
 基、羟基、硝基、氰基、羧基、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、氨基、二甲基氨基、
 $-\text{NHR}^{10}$ 一取代或二取代的吡啶基;

10 R^{12} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 或



15

z 是 1 或 2;

n 是 1 或 2;

p 是 1 - 4 的整数;

b 是 0 - 3 的整数; 以及

20 c 是 0 或 1。

当 R^1 代表通式 (II) 基团时, 该基团的实例包括其中 R^6 是氢或更特别的为甲基的基团, 则 R^7 是氢、羟基、甲氧基或氟, n 为 1。

25 当 R^1 代表通式 NR^4R^5 时, 适当基团的实例包括其中 R^4 代表 C_{3-6}
 烷基, 例如丙基或异丙基、环己基或苯基, 则 R^5 代表 C_{3-6} 烷基、苄基
 或任选在对位被羟基、二甲基氨基甲氧基、三氟甲基、氟、吡咯烷基或
 吗啉基取代的苯基。在该基团中, 特别有用的 R^1 基团包括其中 R^4 是丙
 基并且更特别是异丙基的基团, R^5 代表苯基或在対位被选自羟基、甲
 氧基、二甲基氨基、氟或吗啉基等基团取代的苯基。

30 特别适当的 R^1 基团包括其中 R^6 是甲基、 n 是 1 且 R^7 是氢、羟基、
 氟或甲氧基的式 (II) 的 R^1 基团, 或者 R^1 是 NR^4R^5 基团, 其中 R^4 为
 丙基或异丙基且 R^5 是任选在对位被选自羟基、甲氧基、氟、二甲基氨基、
 吡咯烷基或吗啉基基团取代的苯基。特别有用的 R^1 基团是其中 R^4

为异丙基且 R^5 是 4-甲氧基苯基的基团。

当 R^2 代表选自吡啶、二氢吡啶、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉或 4-氧苯并吡喃基团时，任选的取代基 R^9 为选自氢、甲基、甲氧基、羟基、硝基或氨基，当适当时，氮原子上的任选取代基(R^8)是 $-CH_2CO_2H$ 。

5 当 R^2 是任选取代的苯基时，其可以是苯基或被一个或两个相同或不同基团并选自氯、氟、氨基、羟基或羧基而取代的苯基。

当 R^2 代表 NHR^{11} 时， R^{11} 为苯基（任选被氟、羟基、氨基、二甲基氨基、三氟甲基磺酰氨基、 C_{1-4} 烷氧羰基、羧基、1H-四唑-5-基、乙酰氨基或 OR^{12} 其中 R^{12} 代表氢、甲基、苄基、 CH_2CO_2H 、
10 CH_2CONH_2 、 $CH_2CONHCH_3$ 、 $CH_2CON(CH_3)_2$ 、



15 取代) 或 7-吡啶基，其中 N - 1 取代基 (R^{10}) 是氢。

当 R^{11} 是一取代的苯基时，取代基可在邻位。

特别适当的 R^2 基团的实例包括吡啶、苯并咪唑、噻吩、苯并噻吩、吡啶、喹啉、4-氧苯并吡喃、任选取代的苯基或 NHR^{11} 基团。方便地， R^2 选自吡啶、二氢吡啶或苯并咪唑、任选取代的苯基或 NHR^{11} 基团。

20 更特别地， R^2 代表吡啶、任选 取代的苯基或 NHR^{11} 。

当 R^3 代表吡啶基时，适当基团的实例包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基。

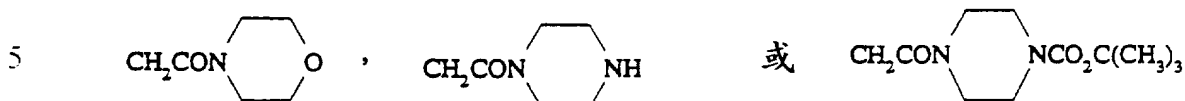
当 R^3 代表嘧啶基时，适当基团的实例包括 2-嘧啶基或 5-嘧啶基。

25 当 R^3 代表吡唑基时，适当基团的实例包括 1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基。

特别适当的 R^3 基团的实例包括吡啶基例如 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基，嘧啶基例如 2-嘧啶基或 5-嘧啶基或者 1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基。

30 本发明特别有用的化合物的基团包括那些其中 R^1 代表 NR^4R^5 基团，其中 R^4 为丙基或异丙基且 R^5 是任选在对位被选自羟基、甲氧基、氟、二甲基氨基或吗啉基基团取代的苯基； R^2 代表苯基（任选独立地被一个或两个选自氯、氟、羟基、氨基或羧基取代）， NHR^{11} ，其中

R^{11} 代表苯基 (任选被氨基、二甲基氨基、三氟甲基磺酰氨基、羧基、1H-四唑-5-基、乙酰氨基或 OR^{12} 其中 R^{12} 代表氢、甲基、苄基、 CH_2CO_2H 、 CH_2CONH_2 、 $CH_2CONHCH_3$ 、 $CH_2CON(CH_3)_2$ 、



取代, 其中取代基优选在间位) 或吡啶, 其中氮原子任选被 $-CH_2CO_2H$ 取代并且苯并环任选被氯、甲基、甲氧基、硝基、羟基或氨基取代; R^3 代表吡啶基如 2,3 或 4 吡啶基, 嘧啶基如 2 或 5 嘧啶基或 1,2,5-三甲基-1H-吡啶-4-基且 X 是氢或氟。

本发明特别有用的化合物, 即对 CCK-A 受体具有极高选择性亲和力以及特别有效的化合物是其中 R^2 为吡啶基团的化合物。在此中优选的化合物为那些其中吡啶基团在氮原子上被 $-CH_2CO_2H$ 基团取代的化合物, 或者更优选的是氮原子未被取代, 而吡啶上的苯并环任选被选自氯、甲基、甲氧基、硝基、羟基或氨基等基团取代。在此中尤其有用的化合物是那些其中 R^4 代表异丙基、 R^5 代表对甲氧基苯基和 R^3 代表吡啶基、嘧啶基或 1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基或更特别地 R^3 代表 3-吡啶基和 X 代表氢。

20 本发明优选的化合物包括:

1H-吡啶-2-羧酸{1-[异丙基-(4-甲氧基苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺;

1H-吡啶-2-羧酸{1-[异丙基-(4-甲氧基苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-嘧啶-2-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺;

25 2-[2,4-二氧-3-(3-苯基脲基)-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺及其对映体。

本发明特别优选的化合物为

30 1H-吡啶-2-羧酸{1-[异丙基-(4-甲氧基苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺; 及其对映体。

本文所用术语烷基一般是指直链及支链相应烷基的脂肪族异构体。例如, C_{1-6} 烷基意在包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、

异丁基、叔丁基、正戊基等。

本文所用术语环烷基是指相应烷基的脂环族异构体。例如本文所用术语 C₃₋₆ 烷基意在包括环丙基、环戊基和环己基。

术语卤素意指 F、Cl、Br 或 I。

5 作为一个基团或某个基团部分的术语四唑是指(1H)-四唑-5-基基团及其互变异构体。

本领域的专业人员会意识到式 (I) 化合物中存在立体中心。因此，本发明包括式 (I) 所有可能的立体异构体及几何异构体并且包括外消旋化合物和光学活性异构体。当需要式 (I) 化合物为单一的对映体时，
10 可通过解析终产物或通过从异构体纯度的起始物或任何可用的中间体利用立体特异性合成而获得。根据本领域已知的适当方法可对终产物、中间体或起始物进行解析。例如参见 E.L.Eliel(Mcgraw Hill, 1962)的 Stereochemistry of Carbon Compounds 及 S.H.Wilen 的 Tables of Resolving Agents。另外，当可能有式 (I) 化合物的互变异构体时，
15 本发明意在包括所有的化合物的互变异构体形式。

本领域的专业人员也会理解本发明的化合物可以可药用盐或其溶剂化物的形式使用。式 (I) 化合物的生理上可接受的盐包括从可药用无机酸或有机酸形成的常规盐以及季铵酸加成盐。适当盐的更具体的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、富马酸盐、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、羟乙酸盐、甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、扑酸盐、丙二酸盐、羟基马来酸盐、苯乙酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、富马酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯磺酸盐等。其它本身不是可药用的酸例如草酸，
20 可用于制备获得本发明化合物及其可药用盐的中间体。本发明化合物的参考包括式 (I) 化合物及其可药用盐及溶剂化物。
25

本发明的化合物具有 CCK-A 激动剂活性并且可被认为是全部或部分缩胆囊素激动剂，因为它们可结合到 CCK-A 受体上并且可全部或部分刺激胆囊收缩和/或减少动物模型的喂食。

作为 CCK-A 受体激动剂，本发明的化合物是治疗肥胖及相关病理如糖尿病或高血压有用的减食欲剂。而且，本发明公开的化合物提供了产生饱食感的新方法，可用于哺乳动物尤其是人的食欲调节及食物摄取调节以调节食欲、治疗肥胖并保持重量减轻。该化合物也可用于治疗与
30

快速胃排空相关的非胰岛素依赖性糖尿病。

此外，本发明的某些化合物也可对特殊的位点-特异性 CCK-B 和胃分泌素受体显示出一些拮抗剂活性，由于其可抑制 CCK-4 刺激的离体豚鼠回肠纵肌-肠肌丛收缩并可抑制大鼠离体胃粘膜中五肽胃分泌素-刺激的酸分泌，使用 M.Patel 和 C.F.Spraggs 在 Br.J.Pharmac., (1992), 106, 275-282 和 J.J.Reeves 和 R.Stables 在 Br.J.Pharmac., (1985), 86, 677-684 所述的方法。

本发明化合物对 CCK-A 和 CCK-B 受体的相对亲和力可用已知的常规方法例如由 Fornos 等在 J.Pharmacol Exp. Ther., 1992 261, 1056-1063 中描述的方法测定。

本发明化合物抑制胃酸分泌如抑制五肽胃泌素刺激的酸分泌的能力可在意识胃痿管大鼠中用 Hedges 和 Parsons 在 Journal of Physiology 1977, 267 191-194 上描述的方法测定。

式 (I) 化合物可抑制或延缓胃排空，这可以用标准试验测定。因此，例如在经管饲途径给予甲基纤维素食物前，对禁食 18 小时的大鼠在预先设定的时间 (20 分钟) 腹膜内给予测试化合物进行预处理。该食物含有标记元素如酚红。在特定的预定时间间隔之后处死大鼠，通过测量标记物的浓度来确定胃中的食物量。然后将此值与对照动物 (没有用测试化合物预处理的动物) 比较。

已发现本发明化合物具有特别优越的活性 - 良好的口服生物利用度及相对良好的水溶解度。

特别地，本发明提供了用于治疗特别是用于人医疗的式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物。

另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物在生产用于治疗其中改善 CCK 和/或胃分泌素的作用有益于治疗疾病的药物中的用途。

另外一方面，本发明提供了一种治疗哺乳动物 (包括人) 特别是治疗其中改善 CCK 和/或胃分泌素的作用有益于治疗疾病的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物。

本领域的专业人员可以理解本文所指的治疗应扩展到预防及治疗已患疾病或症状。而且，应理解治疗需用的本发明化合物含量根据所治

疗疾病的性质、患者年龄和状况的不同而不同，最后应由主治医师或兽医决定。但是，一般而言，治疗成人所用剂量一般在每日 0.02-5000mg 范围内，例如每日 1-1500mg。所需剂量可方便地为单一剂量或作为分剂量在适当间隔给药，例如每日两次、三次、四次或更多分剂量。

5 尽管本发明化合物可以以化学药品治疗性给药，但是优选使活性成分存在于药物制剂中。因此，本发明另外提供了含有式 (I) 化合物或其可药用盐与一种或多种可药用载体并且可任选含有其它治疗和/或预防性成分一起的药物制剂。该载体必须能与制剂中的其它成分配伍并且对受者无害。

10 本发明的制剂包括特别用于口服、颊、非肠道、植入或直肠给药的制剂，但是优选口服给药。对于颊给药而言，该组合物可以采用常规方式制备的片剂或锭剂形式。口服用片剂和胶囊可含有常规赋形剂，例如粘合剂（如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、西黄蓍胶、淀粉胶浆或聚乙烯吡咯烷酮），填充剂（例如乳糖、糖、微晶纤维素、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇），
15 润滑剂（例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或硅石），崩解剂（例如马铃薯淀粉或羟基乙酸淀粉钠）或润湿剂如十二烷基硫酸钠。可以根据本领域熟知的方法将片剂包衣。适当的片剂包衣包括常规的肠溶衣。

另外，本发明化合物可以制成口服液体制剂，例如水或油悬浮剂、
20 溶液剂、乳剂、糖浆剂或甘香酒剂。而且，含有这些化合物的制剂可以以干产品形式存在，在使用前与水或其它适当载体组合。这种液体制剂可含有常规的添加剂，例如悬浮剂如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝胶或氢化可食用脂肪；乳化剂如卵磷脂、单油酸脱水山梨糖醇或阿拉伯胶；非水赋形剂
25 （可包括食用油）如杏仁油、分馏可可油、油脂、丙二醇或乙醇；防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或者山梨酸。这些制剂也可配制成栓剂，例如含有常规的栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

对于口服给药来说，本发明化合物可以肠包衣片或用肠衣材料制成的胶囊或用肠溶衣包衣的胶囊方便给药。

30 另外，可将本发明的组合物配制成用于经注射或连续输注非肠道给药。注射用制剂可采用悬浮液、溶液或者油性或水性载体中的乳液形式，并且可含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂配制剂。另外，活性成

分可以是粉末形式，使用前与适当载体（例如灭菌、无热原水）组合。

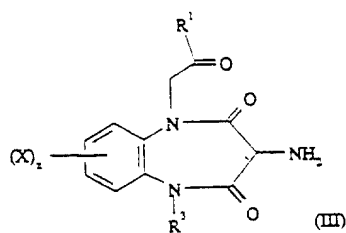
5 本发明组合物也可制成贮存制剂。这种长效制剂可以通过植入（例如皮下或肌肉）或肌肉注射给药。因此，可将本发明化合物与适当聚合物或疏水物（例如作为可接受油中的乳剂）、离子交换树脂或者微溶衍生物例如微溶盐配制。

本发明组合物可含有 0.1-99% 的活性成分，对于片剂和胶囊通常为 30-95 %，对于液体制剂则为 3-50 %。

10 通式 (I) 化合物及其盐可通过如下画线方法制备。在下文中，除非另外说明，基团 R^1 - R^{12} 和 X 如式 (I) 的化合物所定义或者是可变换基团。

因此对于任一个这些方法，有必要和/或需要保护敏感的或反应基团。所用保护基参见有机合成的标准方法 (T.W. Green and P.G.M Watts(1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。在合成的合宜阶段用本领域已知的方法将这些基团除去。因此，
15 例如氨基可以用选自芳基甲基（如苄基）、酰基或磺酰基如烯丙基磺酰基、邻苯二甲酰亚胺或甲苯磺酰基的基团保护；当需要时通过适当标准水解或氢解除去保护基。羟基和羧基用方便的羟基或羧基保护基保护。适当的羟基和羧基保护基实例包括选自烷基如甲基、叔丁基或甲氧基甲基，芳基甲基如苄基、二苯基甲基或三苯基甲基，杂环基团如四氢吡喃基，
20 酰基如乙酰基或苯甲酰基和甲硅烷基如三烷基甲硅烷基例如叔丁基二甲基甲硅烷基。通过常规技术即可除去羟基保护基。例如，烷基、甲硅烷基、酰基和杂环基团可在酸或碱条件下通过水解除去。类似地，芳基甲基如三苯基甲基可在酸条件下通过水解除去。芳烷基甲基如苄基可在 Nobel 金属催化剂如披钨碳存在下经氢解裂解。甲硅烷基也可用氟化离子源如氟化四正丁基铵方便除去。
25

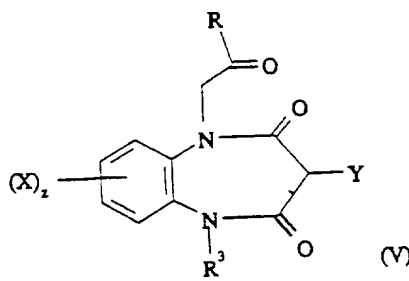
按照第一总方法 A，可通过将其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X 和 z 如式 (I) 定义的式 (III) 胺与其中 Y 是 -NCO、HNCOCI 或 NHCORa (其中 Ra 是用苯氧基或 1-咪唑基取代的硝基) 的化合物 $R^{11}Y$ (IV) 反应制备式 (I) 化合物。



该反应可合宜地在适当溶剂如卤代烃（例如二氯甲烷）、醚（例如四氢呋喃）或腈（如乙腈）或其混合物存在下于 0 °C - 80 °C 的温度范围内反应。

其中 Y 是 -NCO 的式 (IV) 化合物可购买而得或者通过将胺 H_2N-R^{11} 与碳酰氯或三碳酰氯在适当溶剂如二氯甲烷中反应制备而得。其中 Y 是 NHCOCI 的式 (IV) 化合物也可通过将胺 H_2NR^{11} 与碳酰氯或三碳酰氯在适当溶剂如二氯甲烷中反应制备而得。其中 Y 是 NHCORa 且 Ra 是 1-咪唑基的式 (IV) 化合物可通过将 H_2N-R^{11} 与羰基二咪唑在适当溶剂（二氯甲烷、醚、四氢呋喃）中于 0 - 80 °C 的温度范围内（通常在室温）处理制备而得。其中 Y 是 NHCORa 且 Ra 是被苯氧基取代的硝基的式 (IV) 化合物可通过将胺 $H_2N - R^{11}$ 与适当氯甲酸 $RaCOCl$ 在碱（吡啶、三乙胺）存在下于适当溶剂（二氯甲烷）中并于 0 - 50 °C 的温度反应制备而得。

按照另一总方法 B，式 (I) 化合物可以通过将其中 Y 是 -NCO、- NHCOCI 或 NHCORa（其中 Ra 是用苯氧基或 1-咪唑基取代的硝基）的式 (V) 中间体与胺 (VI) H_2N-R^{11} 并且任选在碱例如叔胺（如三乙胺）存在下反应制备而得。

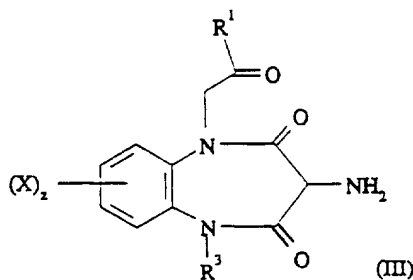


H_2N-R^{11} (VI)

该反应可合宜地在适当溶剂如卤代烃（例如二氯甲烷）或醚（例如四氢呋喃）或酰胺（如 N,N-二甲基甲酰胺）中任选在室温至溶剂回流温度的温度范围反应。

式 (V) 化合物可合宜地从胺 (III) 直接制备而得。

方法 (B) 的一个特殊方面即 Y 是 NHCORa 且 Ra 是 1-咪唑基时，咪唑酰胺 imidazolide (V) 可通过将式 (VI) 胺与式 (III) 化合物在羰基二咪唑存在下于前述条件下混合而得。



5

方法 B 中当 Y 是 NHCORa 且 Ra 是被苯氧基取代的硝基时, 与伯胺 (VI) 的反应优选在碱如叔胺 (例如三乙胺) 的存在下进行。

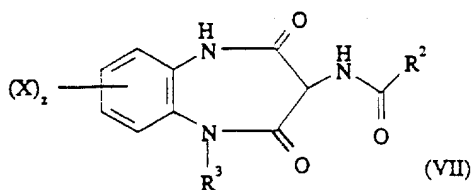
方法 B 中当 Y 是异氰酸酯- $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 时, 与伯胺 (VI) 的反应优选在非质子传递溶剂如卤代烃 (例如二氯甲烷) 中进行。合宜地是在加入伯胺 (VI) 之前形成异氰酸。

其中 Ra 是任选取代的苯氧基的式 (V) 化合物可以从伯胺 (III) 通过与相应氯甲酸苯酯取代的硝基在碱如吡啶存在下反应制备而得。该反应可在溶剂如卤代烃 (例如二氯甲烷) 中于 $0 - 50^\circ\text{C}$ 的温度进行。

其中 Ra 是 1-咪唑基的式 (V) 化合物可以通过将式 (III) 化合物与羰基二咪唑在适当溶剂如卤代烃 (例如二氯甲烷) 或醚 (例如四氢呋喃) 存在下, 在 0°C 至 80°C 温度 (合宜在室温) 反应制备而得。

其中 Y 是异氰酸酯- $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 或氨基甲酰氯- NHCOCI 的式 (V) 化合物可从伯胺 (III) 通过与碳酰氯 (COCl_2) 或三碳酰氯在适当溶剂如二氯甲烷中反应制备而得。

按照另外的总方法 C, 式 (I) 化合物也可通过将式 (VII) 化合物与式 (VIII) 卤代乙酰胺 (其中 $\text{hal} = \text{Cl}$ 或 Br) 反应制备而得。



25



(VIII)

该反应可合宜地通过将式 (VII) 化合物用强碱如氢氧化钠在极性非质子传递溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺中处理, 然后与乙酰卤化物 (VIII) 反应而进行。

乙酰卤化物 (VIII) 可通过胺 $\text{R}^1\text{-H}$ 与相应的卤代乙酰溴在二氯甲烷于 0°C 和适当碱如三乙胺反应制备而得。

其中 R^1 是 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 基团的胺 $\text{R}^1\text{-H}$ 可通过胺 $\text{H}_2\text{N-R}^5$ 与适当醛或酮的还原性烷基化作用制备而得。

按照总方法 D，通式 (I) 化合物也可通过式 (III) 中间体与如下的式 (IX) 酸反应制备而得。



因此式 (III) 中间体与式 (IX) 酸的反应可在适当脱水剂如二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 或 4-苯并三唑-1-基氧三-(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP) 存在下进行，特别是在适当醇 (N-羟基琥珀酰亚胺或 N-羟基苯并三唑) 存在下进行。

另外，式 (I) 化合物可通过通式 (III) 中间体与酸 (IX) 的活化衍生物如其酰氯或酸酐 (包括混合酸酐) 反应而得。

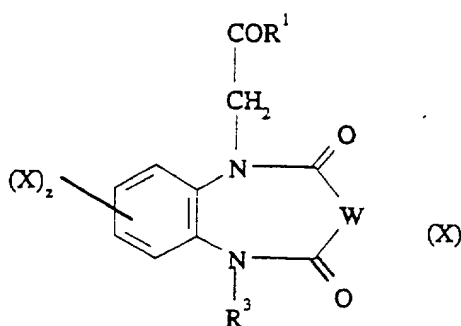
总方法 D 优选的溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷。优选的温度为 0 - 60 °C。反应优选的碱包括三乙胺 N-甲基吗啉或 N,N-二甲基氨基比林 (DAMP) (N, N - dimethylaminopyrine)。

按照总方法 (E)，式 (I) 化合物可通过将其中 R³ 代表氢的式 (I) 化合物的相应化合物与卤化物 R³hal (其中 hal 是 Cl 或 Br，并且 R³ 是如式 (I) 定义的基团，更具体的是杂芳基如吡啶基、嘧啶基等) 反应。反应合宜在铜金属和乙酸钾存在下且在溶剂如二甲基亚砷或 N,N-二甲基甲酰胺存在下进行，优选反应在 25 - 100 °C 的温度范围内进行。

根据总方法 (F)，本发明化合物可转化为本发明其它化合物。因此例如其中 R⁸ 是 (CH₂)_bCO₂H 的式 (I) 化合物可通过将其中 R⁸ 是氢的式 (I) 化合物与其中 R* 是 C₁₋₄ 烷基的 Br(CH₂)_bCOOR* 化合物在强碱如氢氧化钠存在下反应，然后通过常规方法例如酸水解或碱水解除去羧基保护基制备而得。

其中 R¹¹ 是用烷氧羰基取代的苯基的式 (I) 化合物也可通过常规方法例如酸水解而水解得其中 R¹¹ 是羰基取代的苯基的式 (I) 化合物。

式 (III) 化合物可通过式 (X) (其中 W 是 CH-N₃ 或 C=N-NHPh) 还原制备而得。



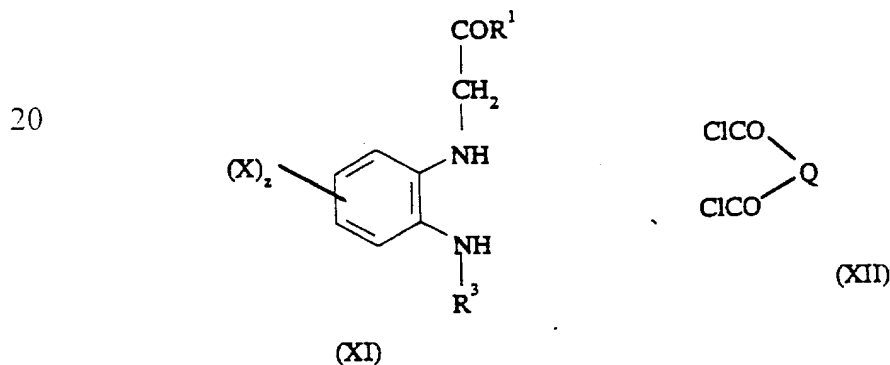
其中 W 是 CH-N_3 的式 (X) 化合物可以在适当催化剂如 5-10% 钨 (在碳或碳酸钙上) 或氧化铂 (IV) 存在下通过氢化还原成式 (III) 化合物。反应合宜在溶剂如烷醇 (例如乙醇) 和酯 (例如乙酸乙酯) 或乙酸存在下进行。

5 其中 W 是 C=N-NHPh 的式 (X) 化合物可通过与锌和乙酸反应还原成式 (III) 化合物。该反应可在 $0 - 50^\circ\text{C}$ 的温度范围进行。

其中 W 是 CHN_3 的式 (X) 化合物可从其中 W 是 CH_2 的式 (X) 化合物通过用强碱如氢氧化钠或六甲基乙硅烷叠氮化钾 (hexamethyl disilazide) 或者叔丁氧钾处理, 然后用三异丙基苯磺酰叠氮化物或二叔丁氧叠氮羧酸酯处理制备而得。该反应合宜在溶剂如醚 (例如四氢呋喃) 中于 -78°C 至 20°C 的温度范围进行。

式 (III) 化合物也可通过将其中 W 是 CH_2 的式 (X) 化合物与适当碱如二(三甲基甲硅烷基)酰胺和 O-(二苯基苯膦基)羟基胺在溶剂如二甲基甲酰胺中反应制备而得。

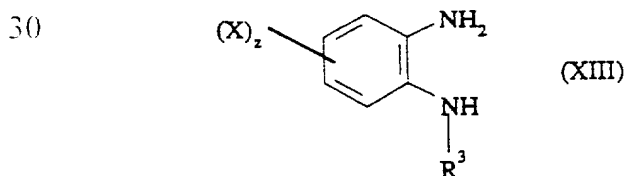
15 其中 W 是 C=NNHPh 或 CH_2 式 (X) 化合物可通过邻亚苯基二胺 (XI) 与二酰氯 (XII) (其中 Q 是 CH_2 或 C=NNHPh) 在适当溶剂如醚 (例如四氢呋喃) 中反应制备而得。



25

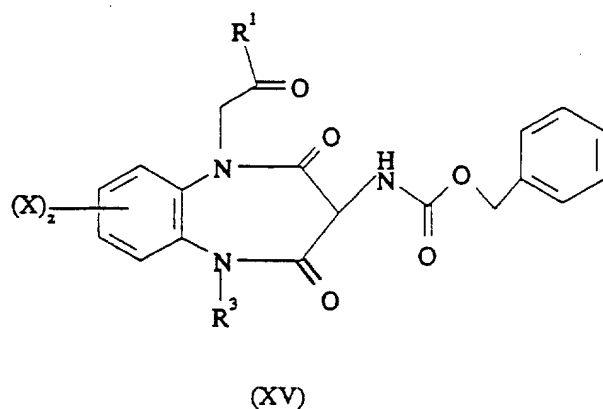
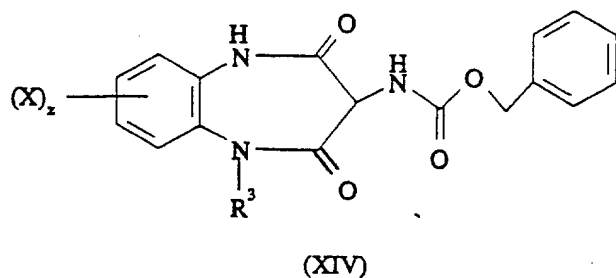
其中 Q 是 C=NNHPh 的式 (XII) 化合物可通过丙二酮酸与苯基脒反应, 然后与五氯化磷反应制备而得。

式 (XI) 化合物为已知的化合物或者可通过类似方法制备而得。因此, 例如式 (XI) 化合物可以通过胺 (XIII) 烷基化制备而得。



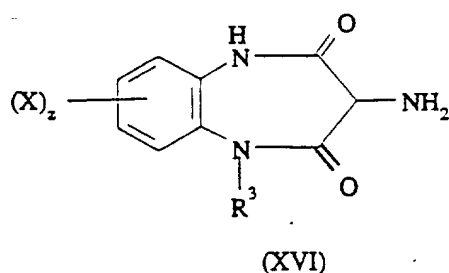
因此, 该胺 (XIII) 可与化合物 R_1COCH_2hal (其中 hal 为氯或溴) 任选在碘化钠存在下于溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺和碱如碳酸钾反应。

式 (III) 中间体的另一制备方法如下所述, 包括将通式 (XIV) 中间体用氢化钠处理, 然后加入卤代乙酰胺 (VIII), 于适当溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺, 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 反应而得式 (XV) 保护起来的中间体。



20 中间体 (XVI) 可通过用 HBr 的二氯甲烷溶液处理而转化为胺 (III)。

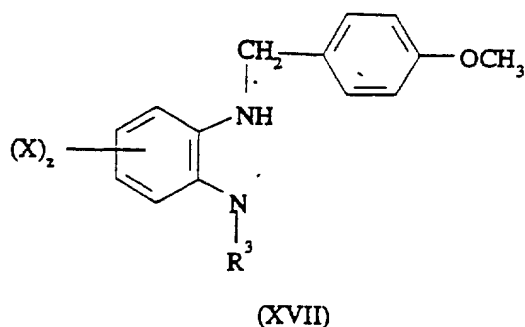
中间体 (XIV) 是通过式 (XVI) 中间体与氯甲酸苯氧酯在二氯甲烷中反应而得, 用三乙胺作为碱。该反应合宜在室温下进行。



30 中间体 (XVI) 是通过下述方法从苯二胺 (XIII) 制备而得。将二胺 (XIII) 与对甲氧基苯甲酰氯反应, 然后用氢化锂铝还原所

形成的酰胺而得 N-保护的二胺 (XVII) 。

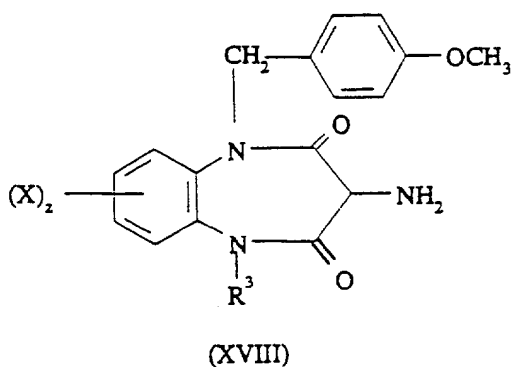
5



10

将化合物 (XVII) 与二酰氯 (XII; $Q = C=NPh$) 反应, 然后用锌和乙酸还原而得胺 (XVIII) 。

15



通过与 $Ce(NO_2)_6NH_4$ (硝酸铈铵) 反应可将式 (XVIII) 化合物转化为所需化合物 (XVI) 。

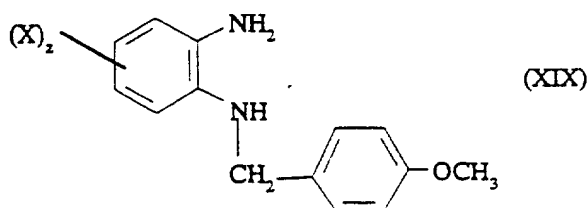
20

式 (VII) 化合物可以利用上述总方法 A、B 或 C 从式 (XVI) 化合物制备而得。

25

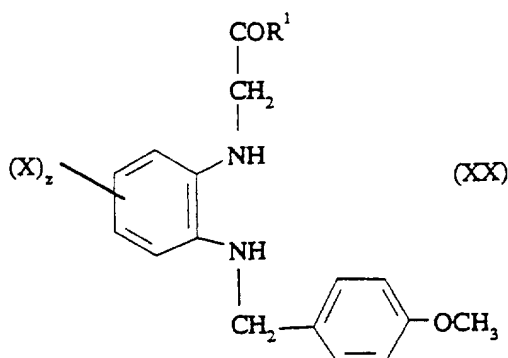
其中 R^3 代表氢的相应式 (I) 化合物可利用总方法 A、B 和 C 从其中 R^3 代表氢的相应胺 (III) 制备而得。利用上述制备其中 R^3 是杂环基团的式 (III) 化合物的总方法但是使用其中 R^3 是对甲氧基苄基(其可用常规方法除去)的中间体制备而得其中 R^3 是氢的式 (III) 化合物。然后将二胺 (XIX)

30



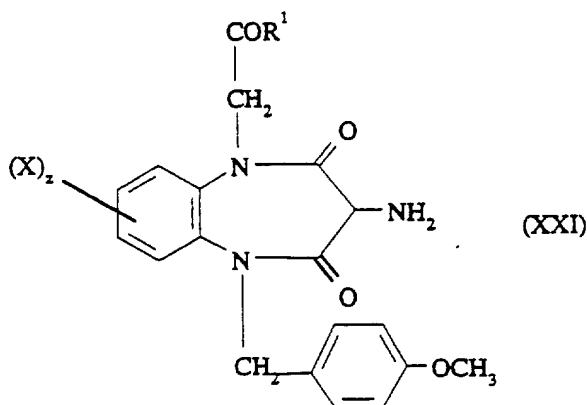
与卤代乙酰胺 (VIII) 反应而得二取代的二胺 (XX) 。

5



10 将化合物 (XX) 与其中 Q 是 C=NNHPh 的二酰氯 (XII) 反应，
然后用锌和乙酸还原而得苯并二氮杂草 (XIX) 。

15

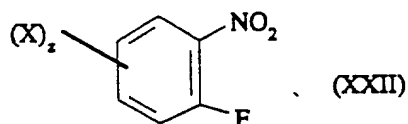


20

将式 (XXI) 化合物与硝酸铈铵反应而得其中 R³ 是氢的相应式 (III) 化合物。

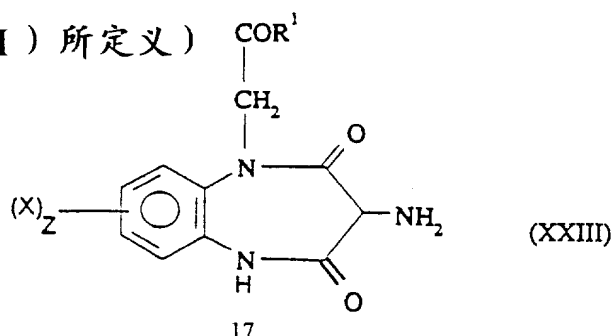
二胺 (XIX) 可通过硝基氟衍生物 (XXII) 与对甲氧基苄胺反应，然后将硝基还原制备而得。

25



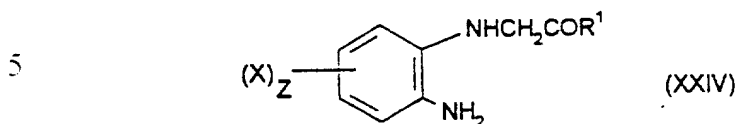
其中 W 是 CH₂ 的式 (X) 化合物可通过式 (XXII) 化合物 (其中 X、z 和 R¹ 如式 (I) 所定义)

30



与溴化物 R^3Br (其中 R^3 如上定义) 在铜粉和乙酸钾存在下反应制备而得。该反应优选在极性溶剂如二甲基甲酰胺中并在加热下进行。

通过二胺 (XXIV) (其中 X、z 和 R^1 如上定义)



与丙二酰二氯以类似于制备其中 W 是 CH_2 的式 (X) 化合物的方式反应制备化合物 (XXII)。

10 式 (I) 化合物含有至少有关非对映碳原子, 例如二氮杂草环上连接有脲基的碳原子。用手性 HPLC 等常规方法通过解析外消旋化合物可得到式 (I) 化合物的具体对映体。另外, 可从式 (III) 的相应对映体胺用上述任一种从胺 (III) 制备式 (I) 化合物的方法制备得所需对映体。该胺 (III) 的对映体可用常规方法如与适当光学活性的酸成盐或者通过制备性手性 HPLC 从外消旋胺 (II) 制备而得。

15 实施例

以下实施例阐明了本发明中的一些特定化合物的合成并例举了总方法 A-E 的特殊应用。因此, 以下实施例不以任何方式限定本发明的范围。

20 本文方法、方案及实施例中所用符号和惯例与现行科学文献中所用一致, 例如, *Journal of the American Chemical Society*。除非另外注明, 所有起始物都可以从化学供应商处得到并不需进一步纯化而使用。特别地, 下列缩写可能会用于实施例和整个说明书: g(克); mg(毫克); L(升); mL(毫升); psi(磅/每平方英寸); M(摩尔浓度); mM(毫摩尔浓度); i.v.(静脉内); Hz(赫兹); mol(摩尔数); RT(室温); min(分钟); h(小时); M.p.(熔点); TLC(薄层色谱); MeOH(甲醇); TFA(三氟乙酸); THF(四氢呋喃); 二甲基亚砜(DMSO); EtOAc(乙酸乙酯); 二氯甲烷(DCM); 二甲基甲酰胺(DMF); 1,1-羰基二咪唑(CDI); 氯甲酸异丁酯(iBuCF); N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu); N-羟基苯并三唑(HOBT); 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC); 二(2-氧-3-咪唑烷基)磷酸氯(BOP); 叔丁氧羰基(BOC); 二环己基碳二亚胺(DCC); 苄氧羰基(Cbz)。DMAP 是 4-二甲基氨基吡啶。所有的乙醚都指二乙醚。除非另外说明, 所有的温度都是 $^{\circ}C$ (摄氏度)。除非另外说明,

25
30

所有的反应都在室温进行。

¹H NMR 谱是在 Varian VXR-300 或 Varian Unity-300 仪器上记录的。化学位移以每百万分之一 (ppm, d units) 表示。偶合常数以赫兹 (Hz) 表示。分裂类型以 s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; b, 宽峰等表示。

低分辨质谱 (MS) 是在 JOEL JMS - AX505HA, JOEL SX - 102 或 SCIEX - APIiii 光谱仪上记录的。所有的质谱都是在电子喷雾电离 (ESI)、化学电离 (CI)、电子碰撞 (EI) 作用下的正离子中或通过快原子轰击 (FAB) 方法进行的。红外 (IR) 谱是在 Nicolet 510 FT-IR 光谱仪上用 1-mm NaCl 池获得的。旋光是在 Perkin-Elmer 241 旋光计上记录的。所有的反应都通过薄层色谱在 0.25mm E. Merck 硅胶板 (60F - 254) 上监测, 用紫外光、7% 乙醇磷钼酸或对茴香醛目测检验。在硅胶 (230 - 400 目, Merck) 上进行闪式色谱。

用装备有 Delta-pak 径向压缩柱 (C₁₈, 300A, 15m, 47mm × 300mm) 的 Waters Model 3000 Delta Prep 通过制备性反相高压液相色谱 (RP - HPLC) 纯化产物。溶剂系统包括 A, 0.1% 三氟乙酸水溶液, B, 60% 乙腈、40% 的 0.1% 三氟乙酸水溶液和 C, 乙腈。所有溶剂都含有 0.1% TFA。所有情况都使用线性梯度, 流速为 100mL/分钟 (t₀=5.0 分钟)。用装备有 Waters 990 二极管数组分光计 (I 范围 200 - 400nm) 的 Waters 600E 系统通过 RP - HPLC 估算分析纯。固定相为 Vydac C₁₈ 柱 (5m, 4.6mm × 250mm)。流速为 1.0 至 1.5ml/分钟 (t₀=2.8 或 3.0 分钟), 溶剂系统如上所述。数据以 tr, 即保留时间 (分钟) (% 乙腈时间) 记录。

实施例 1

25 2-[2,4-二氧-3-(3-苯基-脲基)-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺

将异氰酸苯酯 (25.6 毫克) 的二氯甲烷 (1 毫升) 溶液加入 2-(3-氨基-2,4-二氧-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺 (100 毫克) 的二氯甲烷溶液中 (ml), 将所得混合物在室温下搅拌 4 小时。真空除去溶剂, 在将残余物从乙酸乙酯中重结晶得到白色固体的标题产物 (44 毫克)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃); 1.03 (2 x d, J = 7Hz, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.17 (d J = 16Hz, 1H), 4.37 (d, J =

16 Hz, 1H), 5.0 (sept, J = 7.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.8-7.3 (m, 17H), 7.80 (br, 1H), 8.42 (d, J = 3.9 Hz, 1H). Tlc (10% MeOH, CH₂Cl₂) R_f = 0.53. m/z [MH]⁺ = 593.

5 实施例 2

1H-吡啶-2-羧酸{1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺

将 2-(3-氨基-2,4-二氧-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺(276 毫克), BOP(244 毫克), HOBT(78 毫克), DMAP(69 毫克)及吡啶-2-羧酸(98 毫克)的 DMF(1 毫升)溶液在室温下搅拌 18 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯(15 毫升)稀释, 用 1N 氢氧化钠水溶液(2 × 15 毫升)、水(20 毫升)、盐水(20 毫升)洗涤, 在真空中浓缩干燥(K₂CO₃)后得到粗产品。用线性梯度(20% A, 80% B 至 90% B, 10% C, 30 分钟)的 RP-HPLC 纯化得到白色亲液标题产品(26.6 毫克); Tr=21.3 分钟。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃); 0.98 (2 x d, J = 7 Hz, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.17 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.87 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.75-6.84 (m, 5H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09-7.2 (m, 4H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H). m/z [MH]⁺ = 617.

实施例 3 和 4

(+)或(-)1H-吡啶-2-羧酸{1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺

将 100 毫克实施例 2 样品用于半制备 Pirkle D-Leucine 柱, 用含有己烷(77%), 异丙醇(20%)和乙腈(3%)的等溶剂系统洗脱单个对映体。每种溶剂含 0.3% 的二乙胺。收集合并适当组分。真空除去溶剂后, 残余物用水研制。过滤分离所得沉淀并在真空中干燥。

实施例 3: 手性分析 (Pirkle D-Leucine, 2 毫升/分钟) tr=19.62 分钟 (100%); m/z [MH]⁺ = 617

实施例 4: 手性分析 (Pirkle D-Leucine, 2 毫升/分钟) tr=22.797

分钟 (98.4 %) ; $m/z[MH]^+=617$

实施例 5

1H-吡啶-2-羧酸{1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺

5 在 2-(3-氨基-2,4-二氧-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺(933 毫克,1.97 毫摩尔)的 DMF(20 毫升)溶液中加入吡啶-2-羧酸 (333 毫克, 2.07 毫摩尔), N-羟基苯并三唑 (266 毫克,1.97 毫摩尔)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (415 毫克,2.16 毫摩尔)并在环境温度搅拌。将所得
10 混合物于环境温度搅拌 18 小时。减压蒸发溶剂而得可溶于乙酸乙酯 (100 毫升) 的黄色油状物, 水洗 (2X30 毫升) 后用硫酸镁干燥, 减压过滤并浓缩而得棕褐色泡沫状物。将粗产品在硅胶 (30 克) 上用闪式色谱法纯化, 以乙酸乙酯(600 毫升)洗脱。合并适当组分, 于真空浓缩得到白色泡沫状标题化合物 (902 毫克, 1.46 毫摩尔):

15 1H NMR (CDCl₃, 400MHz): 9.44 (s 1H), 8.75 (d, 2H, J=4.4Hz), 7.64-6.88 (m,15H), 5.60 (d, 1H, J=6.8Hz), 5.03 (m, 1H), 4.45 (d, 1H, J=16.6Hz), 3.99 (d, 1H, J=16.6Hz), 3.81 (s, 3H), 1.07 (m, 6H); TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH (19:1)): R_f= 0.63; MS (FAB) m/z 618.2 (MH⁺).

20 实施例 6

1H-吡啶-2-羧酸[1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-(1,3,5-三甲基)-1H-吡啶-4-基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基]-酰胺

25 在 2-[3-氨基-2,4-二氧-5-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺(385 毫克,0.76 毫摩尔)的 DCM(5 毫升)溶液中加入吡啶-2-羧酸 (148 毫克, 0.92)、HOBT (125 毫克, 0.92 毫摩尔)、EDC (176 毫克, 0.92 毫摩尔)和 TEA (2 滴)。室温搅拌溶液 48 小时, 然后倒入 DCM (100 毫升)。将该混合物用饱和碳酸氢钠 (× 2) 和盐水萃取, 以硫酸镁干燥,
30 真空浓缩。所得固体用乙醇研制而得标题化合物 (159 毫克):

Tr=18.3 分钟 (30 - 55 % C 超过 30 分钟); 1H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 11.8 (s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.7-6.9 (m, 12H), 5.36 (m, 1H), 4.78 (m, 1H),

4.23 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (d, 3H, J= 26.6), 2.11 (d, 3H, J= 31), 1.5 (d, 3H, J= 72); 低分辨 MS(FAB) *m/e* 648 (MH⁺).

实施例 7

5 1H-吡啶-2-羧酸{1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺

在 1H-吡啶-2-羧酸{1-异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺 (0.14 克, 0.26 毫摩尔) 和 3-溴吡啶 (40 微升, 0.42 毫摩尔) 的 DMF(1 毫升) 溶液中加入铜粉 (46 毫克, 0.73 毫摩尔) 和乙酸钾盐 (38 毫克, 0.73 毫摩尔)。将此多相溶液在 100 °C 搅拌 15 小时, 然后通过硅藻土热过滤, 用甲醇洗, 剩余沉淀物经 RPHPLC 过滤纯化 (40 - 60 % C 超过 30 分钟) 而得白色亲液标题化合物 (19 毫克): Tr=8.7 分钟 (40-60% C 超过 30 分钟);

1 ¹H NMR (d₆-Acetone, 300 MHz) δ 10.98 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J= 8.8), 7.5 (m, 15H), 5.68 (d, 1H, J= 7.6), 5.02 (m, 1H), 4.65 (ABq, 2H, J= 16.8, 135), 4.02 (s, 3H), 2.19 (d, 3H, J= 2.0), 2.18 (d, 3H, J= 2.0); 低分辨 MS(FAB) *m/e* 617 (MH⁺).

实施例 8

20 2-[2,4-二氧-3-(3-苯基-脲基)-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基(4-甲氧基-苯基)乙酰胺

将异氰酸苯酯(36.6 毫克, 0.295 毫摩尔)的二氯甲烷(1 毫升)溶液加入 2-(3-氨基-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基-苯基)乙酰胺 (140 毫克, 0.295 毫摩尔) 的二氯甲烷 (1ml) 溶液中, 将所得溶液在室温搅拌 16 小时。真空除去溶剂, 残余物从 5 % 甲醇的乙酸乙酯溶液中重结晶即得白色粉末状的标题化合物产物(49 毫克)。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃). s 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 8.0), 7.92 (d, 1H, J = 8.0), 6.91-7.43 (m, 16H), 6.43 (d, 1H, J = 8.3), 5.43 (d, 1H, J = 8.3), 4.95 (sept, 1H, J = 6.8), 4.60 (d, 1H, J = 11.8), 4.18 (d, 1H, J = 11.8), 3.88 (s, 3H), 1.06 (m, 6H). 低分辨 MS (FAB) *m/e* 593 (m⁺).

实施例 9

3-(3-{1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶

⋮
⋮
⋮

-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-脲基)-苯甲酸叔丁基酯

将三光气 (22.1 毫克) 加到间氨基苯甲酸叔丁酯 (43.3 毫克, 0.224 毫摩尔) 的 0 °C THF(5 毫升)及三乙胺 (0.068 毫升) 溶液中, 在加入 2-(3-氨基-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺 (106 毫克, 0.224 毫摩尔) 前将该所得混合物于 0 °C 搅拌 1 小时, 所得混合物室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 将残余物溶于乙酸乙酯 (50 毫升), 用 0.5N 盐酸 (2 × 30 毫升)、水(30 毫升)、盐水(30 毫升)洗涤, 干燥 (硫酸镁) 并于真空浓缩而得白色固态的标题化合物(115 毫克)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃). s 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 8.0), 7.92 (d, 1H, J = 8.0), 6.91-7.83 (m, 15H), 6.43 (d, 1H, J = 8.1), 5.43 (d, 1H, J = 8.1), 4.91 (sept, 1H, J = 6.8), 4.60 (d, 1H, J = 11.8), 4.18 (d, 1H, J = 11.8), 3.86 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.06 (m, 6H).

15

实施例 10

3-(3-{1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-脲基)-苯甲酸

将 3-(3-{1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-脲基)-苯甲酸叔丁基酯 (115 毫克, 0.224 毫摩尔) 和 4N HCl 的二恶烷 (1 毫升) 溶液的混合物在室温下搅拌 1.75 小时后, 再加入 1 毫升的 4N HCl 的二恶烷溶液, 将反应混合物室温搅拌过夜。加入乙醚(20 毫升), 所得沉淀物用乙醚 (3X30 毫升) 研制而得白色粉末状的标题化合物。

25

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃). s 1H NMR (300 MHz, CDCl₃). s 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 8.2), 7.91 (d, 1H, J = 8.2), 6.91-7.83 (m, 16H), 6.41 (d, 1H, J = 7.9), 5.43 (d, 1H, J = 7.9), 4.91 (sept, 1H, J = 6.8), 4.60 (d, 1H, J = 11.8), 4.18 (d, 1H, J = 11.8), 3.86 (s, 3H), 1.06 (m, 6H). 低分辨 MS (FAB) m/e 637 (m+).

30

实施例 11

1H-吡啶-2-羧酸{1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-吡啶二氧-5-吡啶-4-基-2,3,4,5,5a,9a-六氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-

基}-酰胺

于环境温度搅拌下, 在 23.3 毫克 (0.049 毫摩尔) 2-(3-氨基-2,4-二氧-5-吡啶-4-基-2,3,4,5,5a,9a-六氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺的 0.5 毫升 DMF 溶液中顺序加入 8.5 毫克 (0.052 毫摩尔; 1.05 当量) 吡啶-2-羧酸、6.7 毫克 (0.049 毫摩尔; 1 当量) 的 N-羟基苯并三唑和 10.4 毫克 (0.054 毫摩尔, 1.1 当量) 的 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。将所得混合物与环境温度搅拌 18 小时。减压蒸发溶剂而得黄色油状物, 将其提取到 DCM (30 毫升) 中, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 以硫酸镁干燥, 减压过滤并浓缩而得褐色泡沫状物。将粗产物在硅胶 (4 克) 上用闪式色谱法纯化, 以乙酸乙酯/己烷 (4:1;100 毫升), 乙酸乙酯 (100 毫升) 顺序洗脱。合并适当组分, 于真空浓缩得到 10.2 毫克 (0.017 毫摩尔) 白色泡沫状标题化合物:

1H NMR (Acetone-d₆, 300MHz) d 10.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J = 8.2), 7.53 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 7.09 (m, 4H), 5.50 (d, 1H, J = 7.6), 4.85 (m, 1H), 4.65 (d, 1H, J = 16.6), 4.28 (d, 1H, J = 16.7), 3.86 (s, 3H), 1.01 (m, 6H); TLC R_f = 0.36 (EtOAc); MS (FAB) m/z 617.3 (MH⁺).

实施例 12

20 3-(3-{7-氟-1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-脲基)-苯甲酸叔丁酯

将 84 毫克 2-(3-氨基-7-氟-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-1H - 苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺 (0.165 毫摩尔) 的 4 毫升乙腈溶液与 59 毫克 3-[(4-硝基苯基)氧化羰基]-氨基-苯甲酸叔丁酯 (0.165 毫摩尔, 1 当量) 合并, 在氮气下回流加热 3 小时。将所得淤浆冷却至 5 °C, 保持 30 分钟, 在高度真空下过滤并干燥而得 93 毫克的晶状固体标题化合物。 1H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) d 9.41 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, J = 2.3), 8.61 (dd, 1H, J = 1.5, 4.9), 7.99 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 5.6, 9.3), 7.57 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.10 (d, 2H, J = 8.9), 6.97 (d, 1H, J = 7.7), 6.87 (dd, 1H, J = 8.9), 5.16 (, 1H, J = 7.6), 4.78 (m, 1H), 4.56 (d, 1H, J = 16.5), 4.19 (d, 1H, J = 16.5), 3.84 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.98 (m, 6H);

低分辨 MS (FAB)m/e 710 (MH⁺).

实施例 13

3-(3-{7-氟-1-[异丙基-(4-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-脲基)-苯甲酸

将 84 毫克的 3-(3-{7-氟-1-[异丙基-(4-甲氧基-1H-苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-脲基)-苯甲酸叔丁酯(0.118 毫摩尔)和 4 毫升三氟乙酸的混合物在氮气下搅拌 1.5 小时。真空除去三氟乙酸, 残余物用乙醚研制。将淤浆过滤并用乙醚洗涤, 在高度真空下干燥得到 85 毫克白色晶状三氟乙酸盐的标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.70 (b, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 4.7), 8.00 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 8.6), 7.61 (dd, 1H, J = 5.5, 9.1), 7.55 (dd, 1H, J = 4.88, 8.2), 7.47 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.05 (d, 2H, J = 9.0), 6.92 (d, 1H, J = 7.8), 6.82 (dd, 1H, J = 2.8, 9.6), 5.10 (d, 1H, J = 7.6), 4.72 (m, 1H), 4.51 (d, 1H, J = 16.8), 4.14 (d, 1H, J = 16.8), 3.78 (s, 3H), 0.92 (m, 6H); 低分辨 MS (FAB)m/e 655 (MH⁺).

实施例 14 和 15

(+或-)1H-吡啶-2-羧酸[1-[异丙基-(4-甲氧基苯基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基]酰胺

通过制备高压液相色谱 (HPLC) 分离实施例 7 的对映体, 用装备有 Daicel Chemical Industries Chiralpak-AD 制备柱(20 微米, 5cm × 50cm)的 waters Model 4000 Delta Prep 作为固定相。流动相用 72 % 己烷/21 % 异丙醇/7 % 氯仿。流速为 50 毫升/分钟 (t₀=16 分钟)。合并适当组分, 真空浓缩, 从水和乙腈中冻干而得目的类似物。通过 Hewlett Packard 1050 系统(装备有 Hewlett Packard 1050 二极管数组分光仪(λ 范围 200 - 400))的 HPLC 分析纯度。固定相是 Daicel Chemical Industries Chiralpak-AD (10 微米, 0.46 × 25cm)。流动相与上相同, 流速 1.0ml/分钟 (t₀=3 分钟)。两种异构体的保留时间 (t_R, 分钟) 如下。

对映体 1, 实施例 14: t_R=25.06 分钟。

对映体 2, 实施例 15: t_R=81.39 分钟。

中间体 1

异丙基-(4-甲氧基苯基)胺

在环境温度向搅拌下的 4-甲氧基苯胺 (1.24 克, 6.22 毫摩尔) 的甲醇溶液 (15ml) 中顺序加入冰醋酸 (415 毫克, 6.91 毫摩尔)、丙酮 (669 毫克, 11.5 毫摩尔) 和 1M 的氰硼氢化钠的 THF (12.7 毫升, 12.6 毫摩尔) 溶液。室温搅拌反应混合物过夜。用 6N 的 HCl 调节 pH 至 2, 搅拌 30 分钟以消耗过量的氰硼氢化钠。然后用 1N 的 NaOH 调节 pH 至 8.5, 所得溶液用乙醚 (2 × 50 毫升) 和乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取。合并有机萃取物, 用硫酸钠干燥, 减压过滤并浓缩而得黄色油状标题化合物 (1.42 克, 5.91 毫摩尔)。

10 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 6.78(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.57(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 3.75(s, 3H), 3.55(m, 1H), 2.92(br s, 1H), 1.18(d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H); TLC (EtOAc/Hex (2:3)): $R_f=0.72$

中间体 2

2-溴-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺

15 于环境温度搅拌下在异丙基-(4-甲氧基苯基)-胺 (25.11 克, 152 毫摩尔) 的二氯甲烷 (250 毫升) 溶液中加入三乙胺 (15.38 克, 152 毫摩尔)。将该溶液于冰浴 ($<3\text{ }^\circ\text{C}$) 中冷却, 经 45 分钟滴加入溶于二氯甲烷 (100 毫升) 的溴乙酰溴 (30.68 克, 152 毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌过夜, 用 0.3N 的盐酸 (300 毫升) 和盐水 (300ml) 洗涤, 以硫酸钠干燥, 惯例, 减压蒸发而得深棕色油。将此油通过硅胶垫 (150 克) 过滤, 用乙酸乙酯/己烷 (1: 1, 900 毫升) 洗脱, 将滤液减压蒸发而得棕色油状标题化合物 (41.05 克, 143 毫摩尔), 其放置结晶。

25 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): d 1.04(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.53(s, 2H), 3.84(s, 3H), 4.93(m, 1H), 6.93(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.10(d, $J=9.1\text{Hz}$, 3H)
TLC (EtOAc/Hexane(3:17)): $R_f=0.18$

TLC (乙酸乙酯/己烷(3:17)): $R_f=0.18$

中间体 3

2-(苯基亚胍基)-丙二酸

30 在室温剧烈搅拌下的一水合丙二酮酸 (29.33 克) 的乙醇 (140 毫升) 和水 (300 毫升) 的溶液中经 40 分钟滴加入苯胍 (23.3 克)。将所得淤浆于室温搅拌过夜。过滤分离固体, 顺序用冷水 (100 毫升) 和

乙醇 (25 毫升) 洗涤, 空气干燥。随后在 75 °C 真空炉中干燥过夜而得黄色固体状标题化合物 (42.38 克)。 ^1H (300MHz,DMSO- d_6) :d 7.12(t,1H), 7.35-7.48(m,4H); 熔点: 155 - 157 °C (分解)。

中间体 4

5 2-(苯基亚胍基)-丙二醇基二氯

5 °C 在搅拌下的 2-(苯基亚胍基)-丙二酸) (14.73 克) 的氯仿 (90 毫升) 淤浆中经 20 分钟加入五氯化磷 (36.84 克)。加完后, 将溶液升温至室温并搅拌 1 小时, 然后加热至回流 3 小时。将该溶液于冰浴中冷却, 过滤分离所得沉淀物, 用冷己烷 (50 毫升) 洗涤, 真空干燥过夜而得亮黄色固体状标题化合物 (13.4 克)。 ^1H (300MHz,DMSO- d_6):d 7.12(t,1H), 7.20-7.56(m,4H); 熔点: 135 - 138 °C (分解)。

中间体 5

2-(2-氨基吡啶基)硝基苯

15 将氢氧化钠 (60 % 油, 1.26 克) 加到 0 °C 的 2-氨基吡啶 (2.00 克) 的 THF (10 毫升) 溶液中, 将所得混合物于 0 °C 搅拌 1 小时。滴加入 2-氟硝基苯 (2.21 毫升) 的 THF (8 毫升) 溶液, 使所得混合物达室温过夜。加入饱和碳酸钠水溶液 (10 毫升), 将分离的水相萃取到二氯甲烷 (3 × 10 毫升) 中。合并的有机萃取物用盐水 (20 毫升) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 真空浓缩。闪式柱色谱 (环己烷: 乙酸乙酯; 3: 1 作为洗脱液) 后即得橙/红色固体状标题化合物 (2.23 克)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); 6.83 (m, 3H), 7.42 (dt, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1,1.5$ Hz, 1H), 8.61 (dt, $J = 1,7$ Hz, 1H), 10.0 (s, 1H). Mp = 71 °C.

25 中间体 6

N-(2-吡啶基)亚苯基二胺

30 将 2-(2-氨基吡啶基)硝基苯 (2.14 克) 溶于冰醋酸 (45 毫升) 中, 加入铁屑 (5.57 克), 将所得混合物于室温搅拌 72 小时, 然后通过硅藻土过滤除去固体, 真空浓缩除去溶剂。加入碳酸氢钠水溶液 (2M) 调节溶液的 pH 值至 8, 然后将此混合物萃取到二氯甲烷 (3 × 30 毫升) 中。合并的有机物用盐水 (30 毫升) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 真空浓缩而得米色固体状标题化合物 (1.68 克)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); 6.12 (br, 2H), 6.42 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 7.008 (dt, $J = 1, 6.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 1, 5.8$ Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.15 (br, 1H). Tlc (cyclohexane : ethyl acetate; 1:1) $R_f = 0.2$

5 中间体 7

N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-2-[2-(吡啶-2-基氨基苯基氨基)]-乙酰胺

将 N-(2-吡啶基)亚苯基二胺 (2.00 克)、异丙基-(4-甲氧基苯基)胺 (3.08 克) 和碳酸钾 (1.50 克) 的 DMF (30 毫升) 溶液的混合物室温搅拌 22 小时。真空除去溶剂, 将残余物分配在乙酸乙酯 (50 毫升) 10 和水 (3 × 30 毫升) 中。有机相用盐水 (30 毫升) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 真空浓缩而得棕色固体状粗标题产物。从乙酸乙酯: 己烷 (1:1) 中进行两次重结晶即得浅黄褐色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3);

15 1.01 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 3.4 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.98 (sept, $J = 7$ Hz), 6.08 (s 1H), 6.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 6H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz 1H), 7.40 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H). Tlc (10% MeOH, CH_2Cl_2) $R_f = 0.42$.

中间体 8

20 2-[2,4-二氧-3-(苯基-亚胍基)-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

将 N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-2-[2-(吡啶-2-基氨基-苯基氨基)]-乙酰胺 (500 毫克) 的 THF (20 毫升) 溶液和 2-(苯基亚胍基)-丙二醇基二氮 (317 毫克) 的 THF (20 毫升) 溶液同时加到 0 °C 的 THF (20 毫升) 样品中, 使所得混合物升温至室温过夜。真空除去溶剂, 将残余物溶于乙酸乙酯 (50 毫升) 中, 用 2N 碳酸氢钠水溶液 (2 × 30 毫升) 25 水 (30 毫升)、盐水 (30 毫升) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 真空浓缩而得粗产物。在硅胶上进行闪式柱色谱, 用 10 % 甲醇/二氯甲烷洗脱即得标题化合物与踪 (460 毫克) 的 3: 2 混合物。由于为非对映体混合物, $^1\text{H NMR}$ 数据没有判断意义。Tlc (10 % 甲醇, 二氯甲烷) $R_f = 0.62$ 。

30 中间体 9

2-(3-氨基-2,4-二氧-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

将 2-[2,4-二氧-3-(苯基亚胍基)-5-吡啶-2-基-2,3,4,5-四氢苯并
[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (460 毫
克)、锌粉 (430 毫克) 和乙酸 (5.6 毫升) 的混合物于室温搅拌 3 小
时。通过硅藻土过滤除去固体, 将滤液在真空中浓缩, 残余物与己烷共
沸。将残余物溶于乙酸乙酯 (50 毫升), 用 2N 碳酸氢钠水溶液 (2 ×
30 毫升)、水 (30 毫升)、盐水 (30 毫升) 洗涤, 干燥 (硫酸镁),
真空浓缩而得粗产物 (270 毫克), 其不经纯化可直接使用。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.03 (d, $J = 7\text{Hz}$, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (d $J = 10\text{Hz}$, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 10$
Hz, 1H), 5.0 (sept, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 6.8-7.3 (m, 10H), 7.44 (d, $J = 8.0\text{Hz}$ 1H), 7.68 (d,
 $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.42 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H). Tlc (10% MeOH, CH_2Cl_2) $R_f =$
0.23.

中间体 10

15 (2-硝基苯基)-嘧啶-2-基-胺

在冷却至 5 °C 的 2-氨基嘧啶 (10 克, 105 毫摩尔) 的 DMF (100
毫升) 溶液中加入 60 % 氢氧化钠的矿物油 (5.47 克, 137 毫摩尔), 冷
却下将所得混合物搅拌 1 小时。经 20 分钟向该冷却下搅拌着的溶液中
滴加入 1-氟-2-硝基苯 (14.83 克, 105 毫摩尔) 的 DMF (30 毫升) 溶
液。将此溶液缓慢升温至环境温度, 搅拌 3 小时。加入水 (300 毫升)
沉淀产物, 过滤分离并干燥而得橙色固体状标题化合物 (13.39 克,
61.9 毫摩尔)。

$^1\text{H NMR}$ (Acetone- d_6 , 400MHz): 10.34 (br s, 1H),
9.00 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 8.60 (d, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 8.23 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.74 (t, 1H),
7.17 (t, 1H), 7.06 (t, 1H); TLC (EtOAc/Hexanes (3:17)): $R_f=0.27$.

中间体 11

25 N-吡啶-2-基-苯-1,2-二胺

在(2-硝基苯基)-嘧啶-2-基-胺 (13.2 克, 61.1 毫摩尔) 的乙酸乙酯
(450 毫升) 和甲醇 (350 毫升) 混合物溶液中加入 Raney 镍 (16 克,
水润湿), 将反应混合物在 1 大气压的氢气中于环境温度氢化 3 小时。
过滤分离催化剂, 真空浓缩滤液而得红褐色固体, 用冷甲醇 (250 毫升)

研制而得灰色固体状标题化合物 (8.21 克, 44.1 毫摩尔)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.38 (d, 2H, J=4.9Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.08 (t, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.67 (t, 1H), 3.60 (br s, 2H); TLC (EtOAc/Hexanes(2:1)): R_f= 0.33.

5

中间体 12

N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-2-[2-(嘧啶-2-基氨基)-苯基氨基]-乙酰胺

在 N-嘧啶-2-基-苯-1,2-二胺 (82 毫克, 0.441 毫摩尔) 的 DMF (2 毫升) 溶液中加入碳酸钾 (61 毫克, 0.441 毫摩尔)、碘化钾 (7 毫克, 0.044 毫摩尔) 和 2-溴-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (126 毫克, 0.441 毫摩尔)。将所得反应混合物于 60 °C 搅拌过夜。真空除去溶剂, 将粗产物分配在二氯甲烷 (35 毫升) 和水 (15 毫升) 之中。分离有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤浓缩而得黄色油, 用乙醇 (6 毫升) 研制并过滤而得黄色晶体状标题化合物 (96.7 毫克, 0.247 毫摩尔)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 8.36 (d, 2H, J=4.9Hz), 7.38 (dd, 1H, J=1.2, 7.8Hz), 7.06-6.90 (m, 6H), 6.75 (t, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.36 (dd, 1H, J= 1.2, 7.8Hz), 4.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 1.04 (d, 6H, J=6.8Hz); TLC (EtOAc): R_f= 0.62; MS (FAB) m/z 392.0 (MH⁺).

20

中间体 13

2-[2,4-二氧-3-(苯基亚胍基)-5-嘧啶-2-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

在冰浴中冷却的 N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-2-[2-(嘧啶-2-基氨基)-苯基氨基]-乙酰胺 (500 毫克, 1.28 毫摩尔) 的 THF (12 毫升) 淤浆中经 5 分钟滴加入 2-(苯基亚胍基)-丙二醇基二氯 (344 毫克, 0.141 毫摩尔) 的 THF (6 毫升) 溶液。加完后, 使溶液升温至环境温度并搅拌过夜。减压蒸发溶剂, 所得油溶于乙酸乙酯 (80 毫升) 中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 以硫酸镁干燥, 减压过滤并浓缩而得黄色油。在硅胶 (15 克) 上通过闪式色谱 (用乙酸乙酯/己烷(2:1, 250 毫升) 洗脱) 纯化粗产物。合并适当的组分, 浓缩即得黄色泡沫状标题化合物 (500 毫克, 0.886 毫摩尔)。

1H

NMR (CDCl₃, 300MHz): 11.22 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 7.70-6.90 (m, 14H), 5.05 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 1.12 (m, 6H); TLC (EtOAc/Hexanes(2:1)): R_f= 0.21; MS (FAB) m/z 564.1 (MH⁺).

5

中间体 14

2-(3-氨基-2,4-二氧-5-嘧啶-2-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

在搅拌下的 2-[2,4-二氧-3-(苯基亚胍基)-5-嘧啶-2-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (500 毫克, 0.886 毫摩尔) 的乙酸 (12 毫升) 溶液中于环境温度加入锌粉 (530 毫克), 将所得混合物搅拌 1 小时。过滤分离锌粉, 真空浓缩滤液, 将所得油分配在水 (30 毫升) 和乙酸乙酯 (80 毫升) 之间。用 6N 氢氧化钠将 pH 值调节至 8, 分离各相。水相用乙酸乙酯 (2 × 35 毫升) 萃取, 合并有机相, 用硫酸镁干燥, 真空过滤浓缩而得黄色泡沫。在硅胶 (15 克) 上经闪式色谱 (用二氯甲烷/甲醇(19:1, 250 毫升)洗脱) 纯化粗产物。合并适当组分并浓缩而得白色玻璃状标题化合物 (255 毫克, 0.537 毫摩尔)。

15

20

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.78 (d, 2H, 4.9Hz), 7.59 (dd, 1h, J= 1.1,8.3Hz), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.16 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H, J= 1.4,8.3Hz). 6.96 (dd, 1H, J= 2.7,8.7Hz), 6.89 (dd, 1H, J= 2.7, 8.5Hz), 6.86 (dd, 1H, J= 1.2,8.2Hz), 5.06 (m, 1H), 4.52 (d, 1H, J= 16.6Hz), 4.43 (s, 1H), 3.85 (d, 1H, J= 16.6Hz), 3.82 (s, 3H), 2.60 (br s, 2H), 1.11 (d, 6H, J=1.0Hz); TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH (9:1)): R_f= 0.48; MS (FAB) m/z 475.3 (MH⁺).

25

中间体 15

(2-硝基苯基)-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-胺

30

在 1-氟-2-硝基苯 (7.47 毫升, 70.9 毫摩尔) 的乙醇 (35 毫升) 和水 (105 毫升) 溶液中加入 4-氨基-1,3,5-三甲基吡唑 (8.8 克, 70.9 毫摩尔)。将该溶液回流 15 小时, 然后冷却至室温。过滤分离沉淀物, 用 25 % 乙醇水溶液洗涤而得标题化合物 (8.6 克)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.18 (dd, 2H, J=1.6, 8.7), 6.69(m, 1H) 6.61 (dd, 1H, J= 1.2, 8.7), 3.77 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); 低分辨 MS(FAB) m/z 247(MH⁺).

中间体 16

N-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯-1,2-二胺

5 在(2-硝基苯基)-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-胺 (8.6 克, 35 毫摩尔) 的乙酸乙酯 (175 毫升) 溶液中加入 10 % 披钨碳 (1 克)。将溶液于氢气氛 (50psi) 下搅拌 15 小时, 然后经硅藻土床过滤, 以乙酸乙酯洗涤, 真空浓缩而得标题化合物 (7.56 克): $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.74 (m, 3H), 6.32 (d, 1H, $J = 1.9, 7.2$), 4.6 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.1 (s, 2H), 2.05 (m, 6H); 低分辨 MS(FAB) m/z 217 (MH^+).

10

中间体 17

N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-2-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑基氨基)-苯基氨基]-乙酰胺

15 在 N-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯-1,2-二胺 (7.56 克, 35.0 毫摩尔) 和 2-溴-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (7.18 克, 38.5 毫摩尔) 的 DMF (70 毫升) 溶液中加入碳酸钾 (14.5 克, 105 毫摩尔) 和碘化钾 (581 毫克, 3.5 毫摩尔)。于 80 °C 加热该溶液 15 小时, 然后倒入 DCM (100 毫升) 中。用水 ($\times 4$)、1N 盐酸 ($\times 2$) 萃取
20 混合物, 以硫酸镁干燥, 真空浓缩。将所得泡沫用乙醚研制而纯化即得标题化合物 (11.9 克)。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.07 (dd, 4H, $J = 2.2, 6.6$), 6.63 (m, 2H), 6.31 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.07 (d, 6H, $J = 6.8$); 低分辨 MS(FAB) m/z 422 (MH^+).

25

中间体 18

2-[2,4-二氧-3-(苯基亚胼基)-5-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

30 将 N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-2-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑基氨基)-苯基氨基]-乙酰胺 (3.0 克, 7.1 毫摩尔) 的 THF (70 毫升) 溶液和 2-(苯基亚胼基)-丙二醇基二氯 (1.75 克, 7.1 毫摩尔) 的 THF (70 毫升) 溶液同时加到冷却至 0 °C 的 THF (35 毫升) 中。将该溶液于室温

搅拌 15 小时，然后真空浓缩而得标题化合物（8.1 克），其不进行纯化而直接使用。

中间体 19

5 2-[3-氨基-2,4-二氧-5-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

在 2-[2,4-二氧-3-(苯基亚胍基)-5-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺（4.6 克，7.74 毫摩尔）的冰醋酸（45 毫升）溶液中加入锌粉（4.6 克）。将此多相溶液于室温搅拌 15 小时，然后通过硅藻土床过滤，用乙酸乙酯洗涤，浓缩至干。将所得油溶于乙酸乙酯（200 毫升），用饱和碳酸氢钠（×3）、盐水萃取，干燥（硫酸镁），真空浓缩。将所得油通过硅胶闪式色谱（5% 甲醇/DCM）纯化而得标题化合物（385 毫克）：

7.60-6.80 (m, 10H), 5.05 (m, 1H), 4.4(m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 2H),
15 2.24 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (m, 6H); ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ
低分辨 MS(FAB) m/z 505 (MH⁺).

中间体 20

4-甲氧基苄基-(2-硝基苯基)-胺

20 在溶于乙醇（200 毫升）和水（600 毫升）的 2-氟硝基苯（80.65 毫升，0.77 毫摩尔）中加入 4-甲氧基苄胺（100 毫升，0.77 毫摩尔）。将反应混合物于 92 °C 加热 15 小时，冷却至室温，过滤分离橙色沉淀物。将该沉淀物从乙醇:水 1/3 中重结晶，然后溶于乙酸乙酯，用硫酸镁干燥，真空浓缩而得标题化合物（117.88 克）：

25 CDCl₃ d 8.35 (bs, 1H), 8.18 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J= 7.3, 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 6.85 (m, 3H), 6.66 (dd, J= 7.3, 7.8 Hz, 1H), 4.47 (collapsed ABq, J= 4.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹HNMR (300 MHz,
低分辨 MS(FAB) m/z 258.99 (MH⁺).

中间体 21

30 N-(4-甲氧基苄基)-苯-1,2-二胺

将锌粉（50 克）加到于三颈圆底烧瓶（装有架空搅拌器）中冷却至 15 °C 的 4-甲氧基苄基-(2-硝基苯基)-胺（50 克，毫摩尔）的冰醋酸溶

液 (500ml) 中。将反应混合物升温至室温并搅拌 15 小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 浓缩滤液至干。将所得油用乙酸乙酯/水吸收, 用碳酸氢钠调节水层 pH 值至 8。水层用乙酸乙酯 (× 4) 萃取, 以硫酸镁干燥, 真空浓缩。将粗产物通过硅胶闪式色谱 (50 % 己烷/DCM) 纯化而得标题化合物 (33.34 克) :

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) d 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.97 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); 低分辨 MS(FAB) m/z 476 (MH^+)

中间体 22

10 N-异丙基-2-[2-(4-甲氧基苄基氨基)-苯基氨基]-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

在 N-(4-甲氧基苄基)-苯-1,2-二胺 (2.42 克, 10.6 毫摩尔) 的 DMF (40 毫升) 溶液中加入碳酸钾 (1.47 克, 10.6 毫摩尔)、碘化钾 (176 毫克, 1.06 毫摩尔) 和 2-溴-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (3.03 克, 10.6 毫摩尔)。将所得反应混合物于 60 °C 搅拌过夜。真空除去溶剂, 将粗产物溶于乙酸乙酯 (150 毫升), 用水 (2 × 50 毫升) 和盐水 (50 毫升) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得棕色油。将加入醚 (70 毫升) 而形成的沉淀过滤而得黄色固体状标题化合物 (1.39 克, 3.21 毫摩尔)。减压浓缩残余滤液得棕色油, 将其在硅胶 (40 克) 上通过闪式色谱 (用乙酸乙酯/己烷(1:4, 900 毫升)洗脱) 纯化。合并适当组分, 减压浓缩第二次获得棕色油状标题化合物 (1.86 克, 4.29 毫摩尔)。

25 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): d 7.30 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.73-6.61 (m, 3H), 6.28 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 1.07 (m, 6H); TLC (EtOAc/Hexanes (1:4)): R_f = 0.14.

中间体 23

30 N-异丙基-2-[5-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧-3-(苯基亚胍基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

在冰浴 (<5 °C) 中冷却的 N-异丙基-2-[2-(4-甲氧基苄基氨基)-苯基氨基]-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (3.25 克, 7.51 毫摩尔) 的 THF (50

毫升)溶液中经20分钟滴加入2-(苯基亚胍基)-丙二醇基二氯(1.84克, 7.51毫摩尔)的THF(50毫升)溶液。加完后,将溶液升温至室温,搅拌过夜。减压蒸发溶剂,将所得油溶于乙酸乙酯(300毫升),用饱和碳酸氢钠溶液(100毫升)和盐水(50毫升)洗涤,以硫酸镁干燥,减压过滤并浓缩而得黄色油状标题化合物(4.55克, 7.51毫摩尔)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): d 11.46 (s, 0.5H), 10.69 (s, 0.5H), 7.56-6.95 (m, 15H), 6.77-6.66 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.34-4.08 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.11 (m, 6H); TLC (EtOAc/Hexanes(2:3)): R_f = 0.30.

10

中间体 24

2-[3-氨基-5-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)-乙酰胺

15 在搅拌下的 N-异丙基-2-[5-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧-3-(苯基亚胍基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-(4-甲氧基苄基)-乙酰胺(4.55克, 7.51毫摩尔)的乙酸(50毫升)溶液中加入锌粉(4.50克),将所得混合物于环境温度搅拌4小时。过滤分离锌粉,真空浓缩滤液,将所得油分配在水(150毫升)和乙酸乙酯(250毫升)之间。用6N
20 的氢氧化钠调节pH值至8,分离各相。水相用乙酸乙酯(2×80毫升)萃取,合并有机相,用硫酸镁干燥,真空过滤并浓缩得棕色油。将粗产物在硅胶(70克)上经闪式色谱纯化,顺序用乙酸乙酯/己烷(2:1, 500毫升)和二氯甲烷/甲醇(19:1, 500毫升)洗脱。合并适当组分并浓缩而得棕色油状标题化合物(2.85克, 5.52毫摩尔):

25 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): d 7.43 (d, J =7.3Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 4H), 7.05-6.90 (m, 5H), 6.59 (d, J =8.8Hz, 2H), 5.13 (d, J =15.1Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.86 (d, J =15.1Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.21 (d, J =16.6Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (d, J =16.6Hz, 1H), 1.09 (m, 6H); TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (29:1)): R_f = 0.11.

30

中间体 25

2-(3-氨基-2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙

基-N-(4-甲氧基苄基)-乙酰胺

环境温度下，在搅拌着的 2-[3-氨基-5-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基]-N-(4-甲氧基苄基)-乙酰胺 (2.63 克, 5.09 毫摩尔) 的乙腈/水 (9:1, 70 毫升) 溶液中经 1 小时批量加入硝酸铯铵 (10.05 克, 18.3 毫摩尔)。将该溶液于室温搅拌过夜。真空浓缩该溶液，用甲苯 (2 × 50 毫升) chased，残余物用二氯甲烷 (3 × 50 毫升) 提取，过滤并浓缩而得橙色玻璃状物。将粗产物在硅胶 (100 克) 上通过闪式色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇 (15:1, 1.5 升) 和二氯甲烷/甲醇 (10:1, 1.3 升) 洗脱。合并适当组分，减压浓缩而得棕色泡沫状标题化合物 (1.97 克, 4.97 毫摩尔)：

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): d 10.68 (br s, 1H), 7.39-6.98 (m, 8H), 5.75 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.16-3.92 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 0.97 (m, 6H); TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (13:1)): R_f = 0.21.

15 中间体 26

1H-吡啶-2-羧酸{1-[异丙基-(4-甲氧基苄基)-氨基甲酰基甲基]-2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-3-基}-酰胺

在 2-(3-氨基-2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)-乙酰胺 (350 毫克, 0.883 毫摩尔) 的 DMF (10 毫升) 溶液中边搅拌边顺序加入吡啶-2-羧酸 (142 毫克, 0.883 毫摩尔)、N-羟基苯并三唑 (119 毫克, 0.883 毫摩尔) 和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (169 毫克, 0.883 毫摩尔)。将所得混合物于环境温度搅拌 18 小时。减压蒸发溶剂而得黄色油，将其溶于乙酸乙酯 (60 毫升)，用水 (20 毫升) 和盐水 (20 毫升) 洗涤，以硫酸镁干燥，减压过滤并浓缩而得黄色油，放置固化。将粗产物用沸乙醇 (20 毫升) 研制，冷却，过滤并干燥而得黄色固体状标题化合物 (169 毫克, 0.313 毫摩尔)：

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, Acetone- d_6): d 10.85 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.37-7.20 (m, 7H), 7.04 (m, 3H), 5.28 (d, J =7.5Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.31 (d, J =16.3Hz, 1H), 4.13 (d, J =16.6Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.02 (m, 6H); TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (19:1)): R_f = 0.24; MS (FAB): m/z = 540 (MH^+).

中间体 27

N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-2-苯基氨基乙酰胺

将 N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)溴乙酰胺 (257.6 克, 924 毫摩尔)、
1,2-亚苯基二胺 (100 克, 924 毫摩尔) 和碳酸钾 (128 克, 924 毫摩
5 尔) 的 DMF (1200 毫升) 溶液的混合物于 0 °C 搅拌 2 小时, 然后于室
温搅拌 20 小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩滤液。将所得
残余物溶于乙酸酯 (1200 毫升), 用水 (3 × 200 毫升)、盐水 (200
毫升) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 真空浓缩。除去约 70 % 溶剂后形成沉
10 淀, 过滤除去并用冷乙酸乙酯洗涤, 干燥而得米色固体状标题化合物
(67.1 克)。合并的滤液在真空中浓缩而得深色油 (88 克)。从乙醇
中重结晶两次而得第二批米色固体状标题化合物 (29.6 克)。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆). s 7.22 (m, 2H),
7.05(m, 2H), 6.47 (m, 1H), 6.34 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 4.81 (sept., 1H, J = 6.8), 4.59
(dt, 1H, J = 27.2, 6.1), 4.4 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 0.96 (d, 6H, J = 6.8).

15

中间体 28

20 2-(2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-
(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

将 N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-2-苯基氨基乙酰胺 (20 克, 63.8
毫摩尔) 的 THF (500 毫升) 溶液和丙二酰二氯 (6.2 毫升, 63.8 毫
摩尔) 的 THF (500 毫升) 溶液经 40 分钟同时加到 THF (100 毫升)
中, 将所得溶液于室温搅拌 72 小时, 然后再加入 3.0 毫升丙二酰二氯。
25 5 小时后, 于真空除去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷 (300 毫升), 用
2N 碳酸氢钠水溶液 (2 × 200 毫升) 洗涤。合并的有机物用水 (2 ×
200 毫升)、盐水 (200 毫升) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 真空浓缩而得
粗产物 (23.8 克)。然后将其用乙醚充分研制, 所得棕色油通过闪式色
30 谱 (用 5 % 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化而得米色固体状标题化合物
(8.85 克)。

1H NMR

(300 MHz, CDCl₃). s 7.7 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.90 - 7.3 (m, 7H), 4.97 (sept., 1H, J
= 6.8), 4.4 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 1.06 (d, 6H, J = 6.8).

中间体 29

2-(2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

5 将 2-(2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (3.5 克, 9.48 毫摩尔)、铜粉 (1.09 克, 17.06 毫摩尔)、3-溴吡啶 (0.91 毫升, 9.48 毫摩尔) 和乙酸钾 (1.11 克, 11.37 毫摩尔) 的 DMF (80 毫升) 溶液的混合物于 100 °C 加热 7 小时。再加入 0.4 毫升 3-溴吡啶, 将所得混合物于 100 °C 再搅拌 14 小时。加入铜粉 (1.09 克, 17.06 毫摩尔)、3-溴吡啶 (0.91 毫升, 9.48 毫摩尔) 和乙酸钾 (1.11 克, 11.37 毫摩尔), 将反应混合物加热至 110 °C 6 小时。过滤除去固体, 在真空中浓缩滤液, 将残余物分配在乙酸乙酯 (150 毫升) 和 10 % 氢氧化铵水溶液 (150 毫升) 之间。合并的有机物用水 (2 × 100 毫升)、盐水 (50 毫升) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 真空浓缩而得粗产物。将其用乙醚充分研制而得乳膏固体状标题化合物 (2.56 克)。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃). s 7.86 (d, 1H, J = 8.1), 7.01-7.43 (m, 10H), 6.92 (d, 1H, J = 8.3), 5.05 (sept, 1H, J = 6.8), 4.22 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (dd, 2H, J = 32.2, 12.0), 1.06 (m, 6H).

20

中间体 30

2-(3-叠氮-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

25 将六甲基乙硅烷叠氮化钾 (0.5M 甲苯溶液, 4.59 毫升, 2.29 毫摩尔) 于 7 分钟滴加到 -78 °C 的 2-(2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (750 毫克, 1.64 毫摩尔) 的 THF (15 毫升) 溶液中, 将所得溶液于 -78 °C 搅拌 17 分钟。加入 2,4,6-三异丙基-苯磺酰叠氮化物 (632 毫克, 2.05 毫摩尔), 在加入乙酸 (0.235 毫升) 前将反应混合物于 -78 °C 搅拌 4 分钟, 使反应混合物升温至室温。真空除去溶剂而得粗产物。将其通过闪式柱色谱 (用 5 % 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化而得无色泡沫状标题化合物 (530 毫克)。

30

1H NMR (300 MHz, CDCl₃). s 7.96 (d, 1H, J = 8.0), 6.91-7.43 (m, 11H), 5.05 (sept, 1H, J = 6.8), 4.42 (d, 1H, J = 12.1), 4.38 (s, 1H), 4.22 (d, 1H, J = 12.1), 3.88 (s, 3H), 1.06 (m, 6H).

5 中间体 31

2-(3-氨基-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

10 将 2-(3-叠氮-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (530 毫克, 1.06 毫摩尔) 和 10% 披钨碳 (53 毫克) 的混合物于氢气氛下在乙醇 (50 毫升) 中搅拌 9 小时。加入另外的披钨碳 (53 毫克), 再将所得混合物搅拌 16 小时。通过硅藻土过滤除去固体, 真空浓缩滤液而得标题化合物 (520 毫克), 其不进一步纯化而直接使用。

15 1H NMR (300 MHz, CDCl₃). s 8.52 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 8.0), 6.91-7.43 (m, 11H), 5.05 (sept, 1H, J = 6.8), 4.42 - 4.22 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.06 (m, 6H).

中间体 32

2-(2,4-二氧-5-吡啶-4-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

20 在搅拌下的 400 毫克 (1.08 毫摩尔) 1-[异丙基-(4-甲氧基苯基)氨基]-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮的 20 毫升 DMF 溶液中加入 212 毫克 (2.16 毫摩尔, 2.0 当量) 乙酸钾、206 毫克 (3.25 毫摩尔, 3.0 当量) 铜粉和 245 毫克 (2.62 毫摩尔, 2 当量) 4-溴吡啶。将所得溶液于 122 °C 加热 7 小时。经硅藻土垫热过滤反应混合物, 用 10 毫升甲醇洗涤垫, 真空浓缩滤液。残余物用乙酸乙酯 (100 毫升) 稀释, 用 5% 氢氧化铵水溶液 (5 × 25 毫升) 洗涤。分离有机层, 干燥 (硫酸镁), 真空除去溶剂。通过硅胶闪式色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷/氢氧化铵 (80:20:1) 作为洗脱液, 然后从乙醇中重结晶而得 80 毫克 (16%) 标题化合物:

30 1H NMR (Acetone-d₆, 300 MHz) d 8.57 (d, 1H, J = 4.6), 7.46 (m, 3H), 7.31 (m, 4H), 6.97 (m, 3H), 4.86 (sept, 1H), 4.48 (d, 1H, J = 16.8), 4.21 (d, 1H, J = 16.8), 3.86 (s, 3H), 3.67 (d, 1H, J = 12.2), 3.22 (d, 1H, J = 12.2), 1.02 (m, 6H); 低分辨 MS (FAB) m/z 459.2 (MH⁺).

中间体 33

2-(3-氨基-2,4-二氧-5-吡啶-4-基-2,3,4,5,5a,9a-六氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

在搅拌下的 80 毫克 (0.175 毫摩尔) 2-(2,4-二氧-5-吡啶-4-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的 3 毫升 DMF 溶液中于 0 °C 加入 0.210 毫升 (0.209 毫摩尔, 1.2 当量) 1N 二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠的 THF 溶液。搅拌 0.5 小时后, 加入 62 毫克 (0.262 毫摩尔, 1.5 当量) O-(二苯基-氧磷基)羟基胺 (Harger, J.C.S. *Pekin I*, 3284-3288(1981)), 将反应混合物于环境温度搅拌 16 小时。过滤反应混合物, 真空浓缩滤液。将粗产物在 5 克硅胶上通过闪式色谱(顺序用乙酸乙酯 (100 毫升), DCM/甲醇 (19:1, 100 毫升) 洗脱) 纯化。合并适当组分, 真空浓缩而得透明玻璃状标题化合物: 低分辨 MS(FAB)m/z 474.2(MH⁺); TLC Rf=0.31(DCM/CH₃OH, 19:1)。

中间体 34

2-氨基-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

将 2.86 克 2-溴-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (10 毫摩尔) 的 100 毫升甲醇溶液在 0 °C 用氨饱和, 在密闭烧瓶中于环境温度放置 3 天。真空除去甲醇和氨, 残余物溶于 100 毫升氯仿中, 用水 (2 × 50 毫升) 洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层, 过滤, 真空浓缩并在高度真空下干燥而得 2.7 克油状标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (m, 4H), 4.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.05 (d, 6H, J = 6.6); 低分辨 MS (ESI)m/e 223 (MH⁺)。

中间体 35

2-(4-氟-2-硝基-苯基氨基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

将 9.06 克 2,5-二氟-硝基苯 (60 毫摩尔) 和 12.64 克 2-氨基-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (60 毫摩尔, 1.0 当量) 的混合物在 225 毫升 2:1 的乙醇/水中混合, 于氮气下加热至回流, 剧烈搅拌过夜 (约 16 小时)。将所得淤浆冷却至环境温度, 过滤并用 2:1 水/乙醇洗涤。将湿固体溶于二氯甲烷, 用无水硫酸镁干燥, 真空蒸发。残余物用己烷油

状，过滤并用己烷洗涤。在高度真空下干燥产物而得 9.32 克橙色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, 1H, $J = 3.1, 9.3$), 7.12 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 6.35 (dd, 1H, $J = 4.8, 9.2$), 5.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.09 (d, 6H, $J = 6.8$); 低分辨 MS (ESI) m/e 362 (MH $^+$).

5

中间体 36

2-(2-氨基-4-氟-苯基氨基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

10 将 30 毫升乙酸乙酯、175 毫升乙醇和 2.50 克 2-(4-氟-2-硝基-苯基氨基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (6.92 毫摩尔) 与 0.25 克披钨碳 (10 重量%) 混合，于氢气氛下氢化 16 小时。过滤反应混合物，真空蒸发而得 1.91 克固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.36 (m, 3H), 4.99 (m, 1H), 4.37 (b, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 1.07 (d, 6H, $J = 6.8$); 低分辨 MS (FAB) m/e 332 (MH $^+$).

15

中间体 37

2-(7-氟-2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

20 将 1.724 克 2-(2-氨基-4-氟-苯基氨基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (5.20 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液转移至滴液漏斗中。将 0.506 毫升丙二酰胺二氯 (5.20 毫摩尔, 1.0 当量) 的 15 毫升四氢呋喃溶液转移至另一个滴液漏斗中。在环境温度于氮气下边剧烈搅拌边同时将每种试剂的每一溶液经 30 分钟滴加到 100 毫升四氢呋喃中。于环境温度搅拌 20 分钟后，一次加入 0.506 毫升丙二酰二氯 (5.20 毫摩尔, 0.1 当量)。

25 再搅拌反应 2.5 小时，然后真空蒸发得残余物。将残余物在闪式梯度硅胶上纯化，先用 1 : 3 乙酸乙酯/己烷洗脱，然后再用 3 : 1 乙酸乙酯/己烷洗脱。合并适当组分，真空蒸发得残余物，用己烷研制。真空除去己烷，在高度真空下干燥残余固体得到 1.061 克褐色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (b, 1H), 7.45 (dd, 1H, $J = 5.5, 9.2$), 7.29 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.94 (m, 3H), 6.78 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.37 (d, 1H, $J = 16.4$), 3.82 (s, 3H), 3.69 (d, 1H, $J = 16.0$), 3.40 (m, 2H), 1.09 (d, 6H, $J = 6.8$); 低分辨 MS (FAB) m/e 400 (MH $^+$).

30

中间体 38

2-(7-氟-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

5 将 0.880 克 2-(7-氟-2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (2.20 毫摩尔)、420 毫克铜(青铜, 6.61 毫摩尔, 3 当量)、476 毫克乙酸钾 (4.85 毫摩尔, 2.2 当量) 和 0.292 毫升 3-溴吡啶 (4.85 毫摩尔, 2.2 当量) 的 10 毫升二甲基甲酰胺溶液的混合物于氮气下在 100 °C 加热 3 小时。加入另外 0.132 毫升 3-
10 溴吡啶 (2.43 毫摩尔, 1.1 当量), 保持反应 2 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 用烧结玻璃板漏斗过滤, 然后真空蒸发得残余物。将此残余物分配在乙酸乙酯和氢氧化铵水溶液 (5 毫升浓溶液稀释至 100 毫升) 之间。分离各层后, 用氢氧化铵水溶液 (5 毫升浓溶液稀释至 100 毫升) 洗涤有机层, 然后用饱和盐水洗涤。然后用 HCl 水溶液 (1N)
15 将有机相萃取三次。合并酸层, 用氢氧化钠水溶液 (1N) 中和。将中和后的混合物用二氯甲烷萃取两次。合并二氯甲烷层, 用无水硫酸镁干燥, 真空过滤并浓缩得残余物。用己烷研制此残余物, 然后真空浓缩而得 0.705 克褐色固体状标题化合物。

H

20 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (m, 2H), 8.08 (b, 1H), 7.54 (b, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 6.57 (dd, 1H, J = 2.7, 9.2), 4.95 (m, 1H), 4.32 (d, 1H, J = 17.9), 4.14 (d, 1H, J = 17.8), 3.85 (s, 3H), 3.61 (d, 1H, J = 12.1), 3.52 (d, 1H, J = 12.1), 1.06 (d, 6H, J = 6.8); 低分辨 MS (FAB)m/e 477 (MH⁺).

中间体 39

25 3-硝基-苯甲酸叔丁酯

将叔丁氧钾固体 (3.82 克, 32.30 毫摩尔) 加到 3-硝基-苯甲酰氯 (5.00 克, 26.94 毫摩尔) 的无水四氢呋喃 (70 毫升) 溶液中, 于氮气下搅拌 2 小时。将反应混合物于真空浓缩并分配在二氯甲烷和水之间。分离各相后, 用乙酸乙酯反萃取水层。合并有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。将粗产物在闪式梯度硅胶 (用 0-5 % 乙酸乙酯的正己烷梯度溶液) 上纯化。合并含有产物的组分, 真空浓缩, 于高度
30 真空下干燥后得 3.82 克油状标题化合物。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 1.63 (s, 9H); 低分辨 MS (CI) m/e 224 (MH⁺).

中间体 40

5 3-氨基-苯甲酸叔丁酯

将 3-硝基-苯甲酸叔丁酯 (3.77 克, 16.9 毫摩尔) 的无水乙醇 (50 毫升) 溶液与披钨碳 (10 重量%, 0.30 克) 混合, 于氢气氛下氢化约 3 小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物, 然后真空浓缩而得油状物, 其在高度真空下干燥后结晶得到 3.28 克褐色固体状标题化合物。

10 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 1.58 (s, 9H); 低分辨 MS (CI) m/e 194 (MH⁺).

中间体 41

15 3-[(4-硝基苯基)氧羰基]-氨基-苯甲酸叔丁酯

在 0-5 °C 氮气下, 将氯甲酸 4-硝基-苯酯的无水二氯甲烷溶液 (25ml) 经 20 分钟滴加到 3-氨基-苯甲酸叔丁酯 (3.15 克, 16.24 毫摩尔) 和无水吡啶 (1.379 毫升, 17.05 毫摩尔) 的无水二氯甲烷 (25 毫升) 溶液中。将反应混合物升温至室温, 搅拌过夜。用 HCl (1N) 水溶液洗涤后, 将反应溶液用无水硫酸镁干燥, 真空浓缩而得固体。将粗产物于正己烷中结晶 30 分钟, 过滤并在高度真空下干燥而得 4.460 克白色晶状固体标题化合物。

20 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.78 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.43 (m, 3H), 7.11 (bs, 1H), 1.69 (s, 9H); 低分辨 MS (L-SIMS) m/e 358 (M⁺⁺).

25 中间体 42

2-(3-叠氮-7-氟-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

30 -78 °C 于氮气下, 在 262 毫克 2-(7-氟-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 (0.550 毫摩尔) 的 5 毫升无水四氢吡喃溶液中滴加入 1.54 毫升二(三甲基甲硅烷基)酰胺钾 (0.5M 的甲苯溶液, 0.770 毫摩尔, 1.4 当量)。搅拌 15 分钟后, 加入 212 毫克 2,4,6-三异丙基苯磺酰叠氮化物 (0.687

毫摩尔, 1.25 当量, J.Org.Chem.1984, 49, 1430-1434)。搅拌 4 小时后, 加入 78.6 毫升冰醋酸 (1.38 毫摩尔, 2.5 当量)使反应混合物骤冷, 使其升温至环境温度。真空蒸发反应混合物而得残余物, 在闪式梯度硅胶 (用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱) 上纯化。合并适当组分, 真空蒸发并在高度真空下干燥而得 170 毫克无定形固体状标题化合物。低分辨 MS (FAB)m/e 518(MH+); TLC(硅胶)3:1 乙酸乙酯:己烷 Rf=0.68。

中间体 43

10 2-(3-氨基-7-氟-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺

15 将 152 毫克 2-(3-叠氮-7-氟-2,4-二氧-5-吡啶-3-基-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-1-基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的 10 毫升乙酸乙酯溶液与 60 毫克披钨碳 (10 重量%) 混合并在氢气氛下氢化 16 小时。过滤该混合物, 真空蒸发, 在闪式梯度硅胶 (用 3:7 甲醇/乙酸乙酯洗脱) 上纯化。合并适当组分, 真空中蒸发并在高度真空下干燥而得 82 毫克泡沫状标题化合物。底分辨 MS(FAB)m/e 492(MH+); TLC(硅胶)95:5 二氯甲烷/甲醇 Rf=0.30。

药学实施例

20

片剂

活性成分:	50 毫克
乳糖无水 USP	163 毫克
微晶纤维素 NF:	69 毫克
预凝胶单峰 Ph.Eur.	15 毫克
硬脂酸镁 USP	3 毫克

挤压重量 300 毫克

25

将活性成分、微晶纤维素、乳糖和预凝胶淀粉通过 500 微米筛过筛, 于适当混合器中混合。将硬脂酸镁过 250 微米筛并与活性混合物混合。用适当冲头将该混合物挤压成片, 然后用乙酸邻苯二甲酸纤维素包衣。

CCK-A 受体结合试验

制备组织:

5 制备 0.3M 蔗糖溶液和 2.0M 蔗糖溶液, 于 4 °C 冷却过夜。第二天, 加入抑制剂以使终浓度为 0.01% 大豆胰蛋白酶抑制剂 (50 毫克/500 毫升蔗糖) 和 100mM 苯基甲基磺酰氟 (8.5 毫克/500 毫升蔗糖)。

用剃刀断头处死大鼠。用甲醇润湿大鼠的外腹壁, 除去毛发和皮肤。打开腹腔, 仔细解剖出胰腺并置于 50 毫升含有 0.3M 蔗糖的烧杯中。取出全部胰腺后, 剪去多余的脂肪和淋巴结。将胰腺组织以约 4.0 克等分分装到 30 毫升烧杯中, 每个烧杯含有 1.0 毫升 0.3M 蔗糖。

10 在 4 °C 冷房间中, 用剪子切碎胰腺, 用 0.3M 蔗糖稀释为 1 : 10 重量 : 体积。在冷的 40 毫升 Wheaton dounce 中用 “ B ” 捣棒上下磨 4 下, 然后用 “ A ” 捣棒上下磨 4 下而使各等分均匀。将匀浆通过 2 层粗棉布过滤到冷却后的 500 毫升烧杯中, 然后在搅拌下用 2.0M 蔗糖稀释而得终浓度为 1.3M 蔗糖匀浆。将所得 1.3M 匀浆分散到冰上 18 个 36 毫升的薄壁同质异晶聚合物管中 (每管大约 30 毫升匀浆), 用 0.3M 蔗糖将每管续加到液体离管口约 0.5 厘米。将样品在 Sorvall RC70 超速离心机中于 4 °C 以 27,500RPM (100,000 × g) 旋转 3 小时。将界面带收集到冷却的量筒中, 用冷蒸馏水稀释并混合至总体积为 312 毫升, 于 4 °C 以 100,000 × g 旋转 50 分钟。将沉淀小球再悬浮在 KRH 缓冲液中, 转移至 15 毫升 Wheaton dounce 中, 用匹配的 “ A ” (紧) 捣棒上下磨 4 次而使其均匀。将该匀浆转移至 2 - 27 毫升聚铁丝酯瓶中, 于 4 °C 以 100,000 × g 旋转 30 分钟。再悬浮沉淀小球 (1mL KRH 缓冲液/克原始组织重量), 转移至适当大小的 dounce 中, 用匹配的 “ A ” 捣棒上下磨 4 次而使其均匀。将每 1 毫升等分贮存在 -70 °C 的微离心管中。

25

KRH 缓冲液: pH=7.4 (4 °C)

成分	MW	g/1L
25mM HEPES	260.3	6.51
104mM NaCl	58.44	6.08
5mM KCl	74.56	0.37
1mM KPO ₄	136.09	0.14
1.2mM MgSO ₄	246.48	0.30

2mM CaCl ₂	110.99	0.22
2.5mM 葡萄糖	180.16	0.45
0.2% BSA	-	2.00
0.1mM PMSF*	174.2	0.017
0.01% STI*	-	0.10

*实验开始时加入的新制抑制剂

分析:

5 将测试化合物以比所需最终分析浓度浓 10 倍的储备浓度稀释于分析结合缓冲液中。

将 50mL 化合物 + 400mL 缓冲液 + Bolton 和 Hunter 试剂 (Amersham, 2000Ci/mmol) 标记的 25mL [¹²⁵I]硫酸 CCK-8 + 25mL 制备好的胰腺膜于 25 ℃ 培养 30 分钟, 在培养过程中轻轻振摇。

用 1mM L-364718 (终浓度) 确定非特异性结合。

10 用 Brandell Cell Harvester 终止反应, 每次用 3 毫升冰冷 (4 ℃) 分析结合缓冲液洗涤 3 次。

在以分析缓冲液预润湿的 Whatman GF/B 滤纸上收集组织, 用 γ 计数器计数滤纸。

15 CCK-B 受体结合试验

制备组织:

20 断头处死 Hartley 雄性豚鼠 (250-300 克, Charles River)。除去大脑并置于 4 ℃ 缓冲液中 (缓冲液 = 50mM Tris/HCl, pH=7.4)。解剖皮层并置于 4 ℃ 缓冲液。计算所有皮层的总湿重, 用缓冲液将组织稀释为 1 : 10 (重量 : 体积)。

用 Tekmar Tissuemizer 切碎皮层, 然后用电动玻璃/特氟龙匀浆器上下捣动 5 次使其匀化在缓冲液中。将该样品保持在 4 ℃ (冰上)。

25 在 Sorvall RC5C 中于 4 ℃ 用 SA 600 转子以 16,000RPM (最大 47,800 × g) 离心沉淀膜。收集沉淀小球, 弃去上清液。合并沉淀小球, 再悬浮于 4 ℃ 相同体积的缓冲液中, 如上用电动玻璃/特氟龙匀浆器上下捣动 5 次混合在相同体积缓冲液中。将所得匀浆于 4 ℃ 以 16,000RPM (最大 47,800 × g, 平均 36,592 × g) 旋转 15 分钟。收集沉淀小球, 弃去上清

液。然后将沉淀小球与缓冲液合并得到 300 毫升的终体积，用 Tekmar Tissuemizer 混合。通过 Biorad 蛋白试验确定最初蛋白含量。用缓冲液调节悬浮液的体积，调节体积从而使终浓度为约 4.0mg/mL，通过 Biorad 蛋白试验证实该浓度。将最终的悬浮液以 4.0 毫升等分转移至塑料管中，于 -70 °C 冰冻。

分析：

缓冲液 = 20mM HEPES， 1mM EGTA， 118mM NaCl， 5mM KCl， 5mM MgCl₂， 0.05% BSA， pH=7.4。

采集前，将 Skatron 滤器与 0.1% 小牛血清（BSA）浸在缓冲液中 1 小时。

新配制 100mM 乌苯美司和 3mM 磷胺。（终分析浓度应为 10mM。）

将测试化合物以比所需最终分析浓度浓 10 倍的储备浓度稀释于分析结合缓冲液中。将 Bolton 和 Hunter 试剂（Amersham, 200Ci/mmol）标记的 [¹²⁵I]-硫酸 CCK-8 稀释。

将 25mL 100mM 乌苯美司 + 25mL 3mM 磷胺 + 25mL 测试化合物 + 50mL 放射配基 + 25mL 缓冲液 + 100mL 豚鼠皮层膜于室温培养 150 分钟。

测定 B₀ 时，用分析结合缓冲液取代测试化合物。

测定滤器的结合时，用分析缓冲液取代测试化合物和豚鼠皮层膜。

测定非特异性结合时，用 1mM 硫酸 CCK-8（Sigma）取代测试化合物。

用自动 Skatron Cell Harvester 过滤终止反应。用 4 °C 缓冲液漂洗滤器。将滤器打孔，置于试管中，用 γ 计数器计数。

豚鼠胆囊分析

制备组织：

从断颈处死的豚鼠中取出胆囊。清除分离出的胆囊上的附着结缔组织并将每个切成两个环（长度为 2 - 4 毫米）。然后将环悬浮在含有下述成分的生理盐溶液器官室中：NaCl（118.4）；KCl（4.7）；MgSO₄ × H₂O（1.2）；CaCl₂ × 2H₂O（2.5）；KH₂PO₃（1.2）；NaHCO₃（25）和葡萄糖（11.1）。将浴液保持在 37 °C，用 95 % O₂/5 % CO₂ 吹气。通过金链和不锈钢装配丝将组织连接到等势位移转换器（Grass，

Model FT03D) 上。然后在多波动描记器上记录反应。每个动物的一个组织作为时间/溶剂对照且不接受测试化合物。

分析:

- 5 将环逐渐拉长(经 120 分钟)至 1 克基础静止张力并在整个实验过程中保持。在调节基础张力时,将环置于乙酰胆碱(ACH, 10^{-6}M) 中 4 次以确保组织收缩。然后将组织置于次大剂量的硫酸 CCK-8 (Sigma, $3 \times 10^{-9}\text{M}$) 中。获得稳定反应后,将组织迅速洗涤 3 次,每隔 5 至 10 分钟共进行 1 小时以恢复稳定基线。
- 10 将化合物溶于二甲基亚砷(DMSO)中,然后用水稀释,通过测试化合物(10^{-11} 至 $3 \times 10^{-6}\text{M}$)的累积浓度-反应曲线分析,然后用高剂量测试化合物存在下的硫酸 CCK-8 (10^{-10} 至 10^{-6}M)的累积浓度-反应曲线分析。在最后试验中加入 ACH (10mM)以诱导最大收缩。每个测试化合物最少测量 3 次活性。
- 15 本发明代表性化合物的试验结果如下所示。在 1uM 浓度测试化合物,结果以 % 硫酸 CCK-8 最大反应表示。

实施例号	收缩
1	91
2	64
3	83
4	67
5	51
6	32
7	77
8	81
10	83
11	67
13	96
14	84
15	93

18 小时禁食后模型

将体重为 300 - 375 克的雄性 Long-Evans 大鼠 (Charles River Co., Raleigh, NC) 分别在带有水 (从笼子后部的自动饮水喷口导出) 的 ad libitum 入口和食物 (Lab Blox, Purina Rodent Laboratory Chow#5001) 的悬挂不锈钢网孔笼 (17.8 × 25.4 × 17.8cm 高) 中于约 22.8 °C 以 12 小时白天/黑夜周期单独饲养至少一周。在测试前于 1600h 禁食, 但不禁水。第二天早上 0900h 称重大鼠。在 0945h 通过腹膜内 (i.p.)、口服 (per os 或 p.o.) 或内置十二指肠内插管给大鼠注射测试化合物或赋形剂 (2mL/kg), 然后放回笼中。于 1000h 喂食。在 1030h 称重残留食物和溢漏量。

本发明化合物在治疗有效剂量基本无毒。因此, 当在治疗有效剂量水平给予大鼠该化合物时未观察到不良作用。