



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113087713 B

(45) 授权公告日 2022.10.04

(21) 申请号 202110389425.6

(22) 申请日 2021.04.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113087713 A

(43) 申请公布日 2021.07.09

(66) 本国优先权数据
202110330261.X 2021.03.29 CN

(73) 专利权人 中国人民解放军军事科学院军事
医学研究院
地址 100850 北京市海淀区太平路27号

(72) 发明人 苏瑞斌 何新华 俞纲 冯燕
王娜 马玉杰

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限
公司 11225
专利代理师 张皓

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4362732 A, 1982.12.07

US 6313125 B1, 2001.11.06

CN 1162599 A, 1997.10.22

CN 1168140 A, 1997.12.17

US 4352815 A, 1982.10.05

US 4352817 A, 1982.10.05

US 2015232473 A1, 2015.08.20

审查员 陈曦

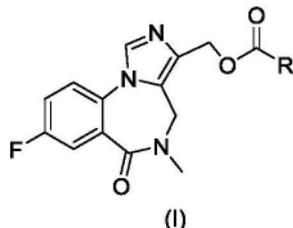
权利要求书5页 说明书26页

(54) 发明名称

一类苯并二氮草衍生物及其制备方法和用途

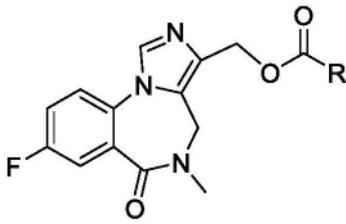
(57) 摘要

本发明公开了式(I)所示的苯并二氮草衍生物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物,及其制备方法,和在制备GABAA受体激动剂的解毒剂、麻醉后的促醒剂、抗癫痫药物、抗老年痴呆药物、乙醇中毒解毒剂、治疗原因不明导致神志丧失促醒剂的药物中的用途。



CN 113087713 B

1. 式 (I) 所示的苯并二氮草衍生物, 其对映异构体, 以及其药学上可接受的盐,

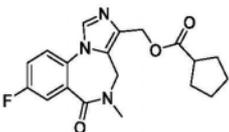
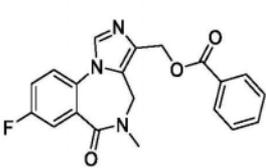
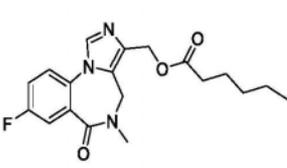
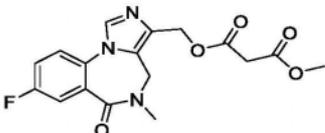
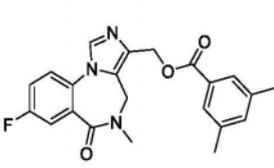
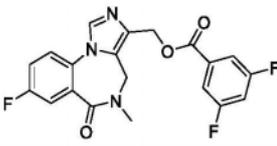
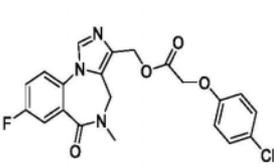
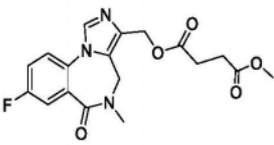
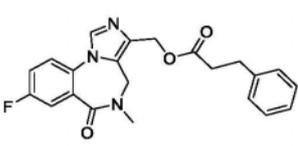


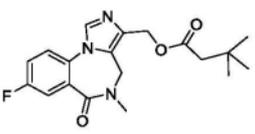
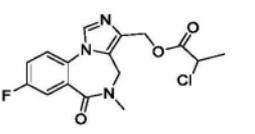
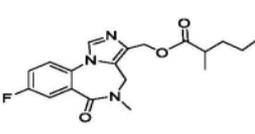
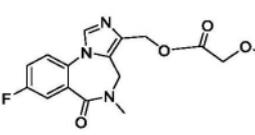
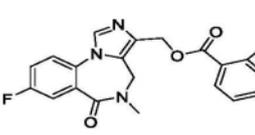
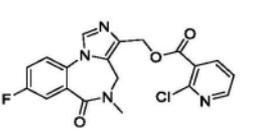
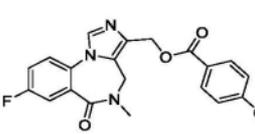
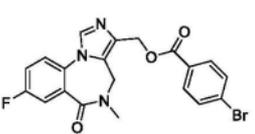
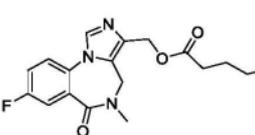
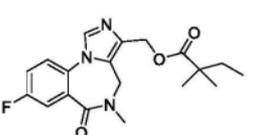
(I)

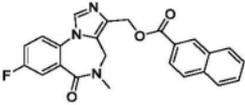
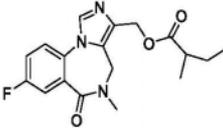
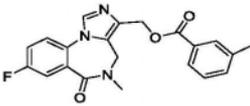
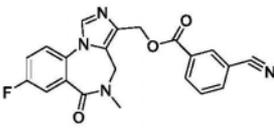
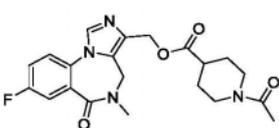
其中, R 为未取代的 C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₀ 芳基, 含有 1、2 或 3 个取代基的 C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀ 芳基, 所述取代基各自独立地选自 C₁、C₂、C₃ 直链或支链烷基, 卤素, C₁、C₂、C₃ 烷氧基和氰基, 其中卤素选自 F、Cl 或 Br。

2. 苯并二氮草衍生物, 其对映异构体, 以及其药学上可接受的盐选自以下化合物:

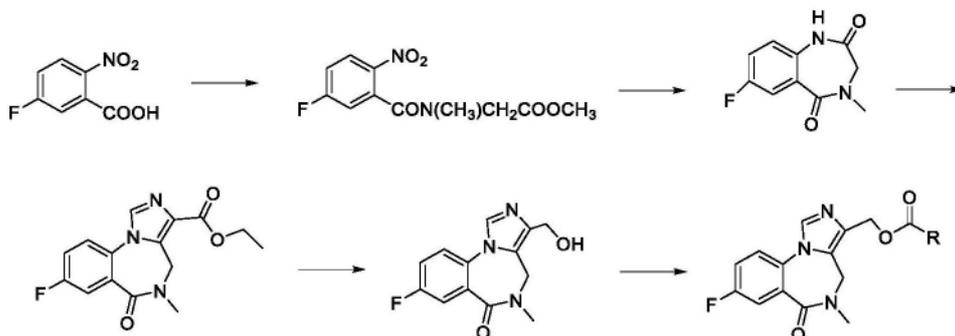
名称	结构式
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基烟酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基乙酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基环丙烷甲酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基环丁烷甲酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基环己烷甲酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸酯	

(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基环戊烷羧酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基苯甲酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基己酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基, 甲基, 丙二酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3, 5-二甲基苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3, 5-二氟苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (4-氯苯氧基)乙酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基, 甲基, -琥珀酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3-苯基丙酸) 酯	

(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3,3-二甲基丁酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-氯丙酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-甲基戊酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-(((2S, 5S)-5-异丙基-2-甲基环己基)氧基)乙酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-氯-4-氟苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-氯烟酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (4-甲氧基苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (4-溴苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基戊酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2, 2-二甲基丁酸) 酯	

(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-萘甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-甲基丁酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3-甲基苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3-氰基苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (1-乙酰基哌啶-4-羧酸) 酯	

3. 根据权利要求1或2所述苯并二氮草衍生物, 其对映异构体, 以及其药学上可接受的盐的合成方法, 所述合成方法按照以下反应式进行:



1) 5-氟-2-硝基苯甲酸在1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐和1-羟基苯并三唑催化下, 与肌酸甲酯缩合反应, 得到N-(5-氟-2-硝基苯甲酰基)-N-甲基甘氨酸甲酯;

2) N-(5-氟-2-硝基苯甲酰基)-N-甲基甘氨酸甲酯在钨碳或者兰尼镍催化下还原硝基, 并同时环合得到7-氟-3,4-二氢-4-甲基-1H-[1,4]苯并二氮草-2,5-二酮;

3) 7-氟-3,4-二氢-4-甲基-1H-[1,4]苯并二氮草-2,5-二酮被氯代试剂氯代, 然后在碱性条件下与异脒基乙酸乙酯反应, 得到8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-甲酸乙酯;

4) 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-甲酸乙酯的酯基被硼氢化钠/路易斯酸还原, 得到8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮;

5) 8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮再与相

应的酸或者酰氯反应,成酯,得到式(I)所示的苯并二氮草衍生物。

4. 一种药物组合物,其包括治疗有效量的根据权利要求1或2所述苯并二氮草衍生物,其对映异构体,以及其药学上可接受的盐中的一种或多种,以及至少一种赋形剂、稀释剂或载剂。

5. 根据权利要求1或2所述苯并二氮草衍生物,其对映异构体,以及其药学上可接受的盐以及根据权利要求4所述药物组合物,在制备GABAA受体激动剂的解毒剂、麻醉后的促醒剂、抗癫痫药物、抗老年痴呆药物、乙醇中毒解毒剂、治疗原因不明导致神志丧失促醒剂的药物中的用途。

一类苯并二氮草衍生物及其制备方法和用途

[0001] 在先申请的引用

[0002] 本申请要求于2021年3月29日向中国国家知识产权局提交的申请号为202110330261.X,发明名称为“一类苯并二氮草衍生物及其制备方法和用途”的优先权,其内容以引用的方式全部并入本文。

技术领域

[0003] 本发明属于药学领域,具体涉及一类苯并二氮草衍生物,及其作为苯二氮草类药物过量的解毒剂、麻醉后的促醒剂、原因不明导致丧失神志的诊断剂等的药物用途。

背景技术

[0004] γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid,GABA)是中枢神经系统中最主要的抑制性神经递质,在大脑和脊髓中分布广泛。GABA主要通过与其受体结合产生生物学信号发挥作用,其受体包括两类:一类是A型(GABA_A)和C型(GABA_C)亲离子受体;另一类是B型G蛋白偶联代谢性受体(GABA_B)。苯二氮草类药物(BZDs)通过与GABA_A受体上特定的BZD受体结合位点结合,使位于细胞膜上的氯离子通道开放,使氯离子内流入细胞,突触后膜超极化,从而产生中枢神经抑制作用。

[0005] 苯二氮草类药物是人类社会中应用最广泛的药物之一。它们通常用于多种疾病,包括焦虑症、压力、失眠、癫痫、肌肉痉挛和酒精戒断;除此之外,BZDs也用于全身麻醉和自觉镇静的患者。

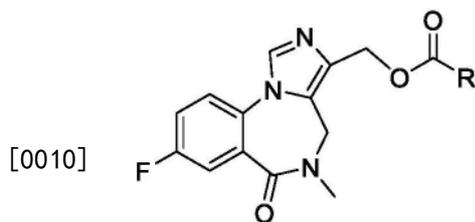
[0006] 苯二氮草类药物也是偶然和故意使用过量的常见药物。在17岁以上的患者中,苯二氮草类药物作为单一药物和与其他药物联合使用,所报告的毒性暴露数量最高。尽管仅仅摄入苯二氮草类药物似乎导致相对较少的死亡,但混合过量导致的发病率和死亡率增加。

[0007] 目前用于治疗BZDs使用过量的药物,包括有纳洛酮、甲基黄嘌呤、胆碱能药物。但竞争性的苯二氮草拮抗剂很少。

[0008] 氟马西尼(Flumazenil,FMZ)是GABA_A受体拮抗剂,它通过特异性结合中枢神经系统苯二氮草受体,竞争性阻断苯二氮草对GABA能信号系统的抑制性。临床上常作为BZDs的特异性竞争拮抗剂使用。然而,氟马西尼代谢快,体内半衰期短、生物利用度低以及溶解度差等缺点,导致目前其临床上只有注射剂剂型。而注射剂型存在患者依从性差、毒副作用大、生产成本高等缺点,限制了氟马西尼的应用,不利于氟马西尼临床新适应症的开发与发展。

发明内容

[0009] 根据本发明的一个方面,本发明提供式(I)所示的苯并二氮草衍生物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物,



(I)

[0011] 其中,R为未取代的C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20芳基,含有1、2或3个取代基的C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20芳基,未取代的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20直链或支链烷基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20直链或支链烷基,未取代的C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20环烷基,含有1、2或3个取代基的C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20环烷基,未取代C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20烷氧基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20烷氧基,未取代的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20烷基羰基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20烷基羰基,含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的未取代的6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元杂芳基,含有1、2或3个取代基并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元杂芳基,含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的未取代的5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元杂环基,含有1、2或3个取代基并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元杂环基。

[0012] 优选地,R为未取代的C6、C7、C8、C9、C10、C10芳基,含有1至3个取代基的C6、C7、C8、C9、C10芳基、未取代的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10直链或支链烷基、含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10直链或支链烷基,未取代的C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10环烷基,含有1、2或3个取代基的C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10环烷基,未取代C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10的烷氧基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10的烷氧基,未取代的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10的烷基羰基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10的烷基羰基,含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的未取代的6元、7元、8元、9元、10元杂芳基,含有1、2或3个取代基并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的6元、7元、8元、9元、10元杂芳基,含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的未取代的5元、6元、7元、8元、9元、10元杂环基,含有1、2或3个取代基并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的5元、6元、7元、8元、9元、10元杂环基。

[0013] 进一步优选地,R为未取代的C6、C7、C8、C9、C10、C10芳基,含有1至3个取代基的C6、C7、C8、C9、C10、C10芳基,未取代的C1、C2、C3、C4、C5、C6直链或支链烷基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6直链或支链烷基,未取代的C3、C4、C5、C6环烷基,含有1、2或3个取代基的C3、C4、C5、C6环烷基,未取代C1、C2、C3、C4、C5、C6烷氧基,含有1、2或3个取代基的C1、

C2、C3、C4、C5、C6烷氧基,未取代的C1、C2、C3、C4、C5、C6烷基羰基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6烷基羰基,含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的未取代的6-8元杂芳基,含有1、2或3个取代基并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的6元、7元、8元杂芳基,含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的未取代的5元、6元、7元、8元杂环基,含有1、2或3个取代基并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的5元、6元、7元、8元杂环基。

[0014] 进一步优选地,当R为含有1至3个取代基的C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20芳基或含有1至3个取代基的C6、C7、C8、C9、C10、C10芳基时,所述取代基各自独立地选自C1、C2、C3直链或支链烷基,卤素,C1、C2、C3烷氧基和氰基,其中卤素选自F、Cl或Br。

[0015] 进一步优选地,当R为含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20直链或支链烷基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、直链或支链烷基或含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6直链或支链烷基时,所述取代基各自独立地选自卤素,C1、C2、C3烷氧基和氰基,其中卤素选自F、Cl或Br。

[0016] 进一步优选地,当R为含有1、2或3个取代基的C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20环烷基,含有1、2或3个取代基的C3-C10环烷基或含有1、2或3个取代基的C3、C4、C5、C6环烷基时,所述取代基各自独立地选自C1、C2、C3直链或支链烷基,卤素,C1、C2、C3烷氧基和氰基,其中卤素选自F、Cl或Br。

[0017] 进一步优选地,当R为含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20烷氧基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10的烷氧基或含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6烷氧基时,所述取代基各自独立地选自C1、C2、C3直链或支链烷基,C1、C2、C3烷羰基,含有1、2或3个C1、C2、C3直链或支链烷基的C4、C5、C6环烷基、卤素取代的C6、C7、C8、C9、C10、C10的芳基,其中卤素选自F、Cl或Br。

[0018] 进一步优选地,当R为含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20烷基羰基,含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10的烷基羰基或含有1、2或3个取代基的C1、C2、C3、C4、C5、C6烷基羰基时,所述取代基各自独立地选自C1、C2、C3直链或支链烷基或C1、C2、C3直链或支链烷氧基。

[0019] 进一步优选地,当R为含有1、2或3个取代基的并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元杂芳基,含有1、2或3个取代基的并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的6-10元杂芳基或含有1、2或3个取代基的并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的6-8元杂芳基时,所述取代基各自独立地选自C1、C2、C3直链或支链烷基,卤素,C1、C2、C3烷氧基和氰基,其中卤素选自F、Cl或Br。

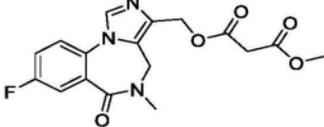
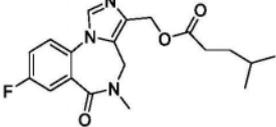
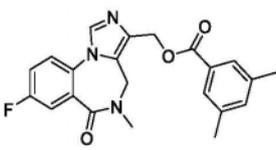
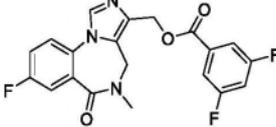
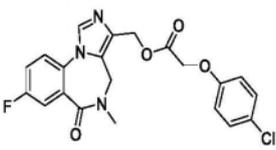
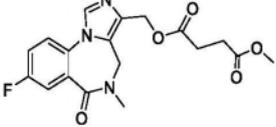
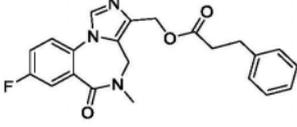
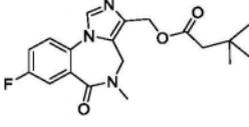
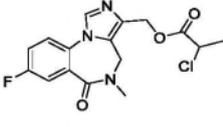
[0020] 进一步优选地,当R为含有1、2或3个取代基并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元杂环基,含有1、2或3个取代基并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的5元、6元、7元、8元、9元、10元杂环基或含有1、2或3个取代基并含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子的5元、6元、7元、8元杂环基时,所述取代基各自独立地选自C1、C2、C3直链或支链烷基,卤素,C1、C2、C3烷羰基和氰基,其中卤素选自F、Cl或Br。

[0021] 根据本发明的式(I)所示苯并二氮草衍生物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物,所述衍生物选自以下化合物:

[0022]

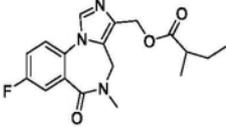
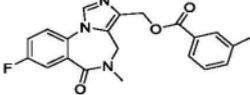
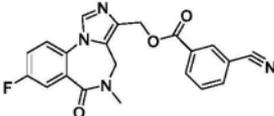
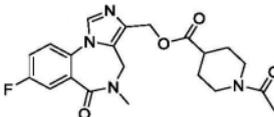
名称	结构式
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基)甲基烟酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基乙酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基)甲基环丙烷甲酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基环丁烷甲酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基环己烷甲酸酯	
[0023] (8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基)甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基环戊烷羧酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基苯甲酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基己酸酯	

[0024]

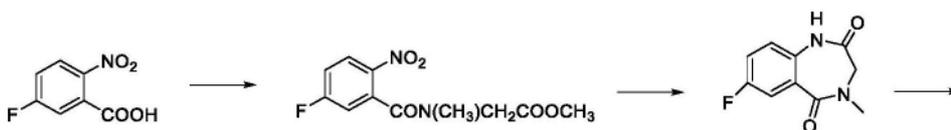
<p>(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基, 甲基, 丙二酸酯</p>	
<p>(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (4-甲基戊酸) 酯</p>	
<p>(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3, 5-二甲基苯甲酸) 酯</p>	
<p>(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3, 5-二氟苯甲酸) 酯</p>	
<p>(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (4-氯苯氧基) 乙酸酯</p>	
<p>(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基, 甲基, -琥珀酸酯</p>	
<p>(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3-苯基丙酸) 酯</p>	
<p>(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3, 3-二甲基丁酸) 酯</p>	
<p>(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-氯丙酸) 酯</p>	

[0025]

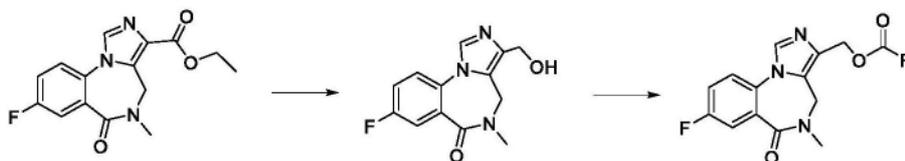
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-甲基戊酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-(((2S, 5S)-5-异丙基-2-甲基环己基)氧基)乙酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-氯-4-氟苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-氯烟酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (4-甲氧基苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (4-溴苯甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基戊酸酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2, 2-二甲基丁酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-萘甲酸) 酯	
(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-乙酰氧基乙酸) 酯	

	(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (2-甲基丁酸) 酯	
	(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3-甲基苯甲酸) 酯	
[0026]	(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (3-氰基苯甲酸) 酯	
	(8-氟-5, 6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1, 5-a][1, 4]苯并二氮草-3-基) 甲基 (1-乙酰基哌啶-4-羧酸) 酯	

[0027] 根据本发明的另一个方面,本发明还提供式(I)所示化合物合成方法,所述合成方法按照以下反应式进行:



[0028]



[0029] 1) 5-氟-2-硝基苯甲酸在1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐和1-羟基苯并三唑催化下,与肌酸甲酯缩合反应,得到N-(5-氟-2-硝基苯甲酰基)-N-甲基甘氨酸甲酯;

[0030] 2) N-(5-氟-2-硝基苯甲酰基)-N-甲基甘氨酸甲酯在钨碳或者兰尼镍催化下还原硝基,并同时环合得到7-氟-3,4-二氢-4-甲基-1H-[1,4]苯并二氮草-2,5-二酮;

[0031] 3) 7-氟-3,4-二氢-4-甲基-1H-[1,4]苯并二氮草-2,5-二酮被氯代试剂氯代,然后在碱性条件下与异腈基乙酸乙酯反应,得到8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-甲酸乙酯;

[0032] 4) 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-甲酸乙酯的酯基被硼氢化钠/路易斯酸还原,得到8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮;

[0033] 5) 8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮再与相应的酸或者酰氯反应,成酯,得到式(I)所示的苯并二氮草衍生物。

[0034] 根据本发明的另一个方面,提供了一种药物组合物,其包括治疗有效量的式(I)所示的苯并二氮草衍生物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学

上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物中的一种或多种,以及至少一种赋形剂、稀释剂或载剂。

[0035] 根据本发明的另一个方面,提供了式(I)所示的苯并二氮草衍生物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐、结晶水合物及溶剂合物,以及所述药物组合物,在制备GABAA受体激动剂的解毒剂、麻醉后的促醒剂、抗癫痫药物、抗老年痴呆药物、乙醇中毒解毒剂、治疗原因不明导致神志丧失促醒剂的药物中的用途。

具体实施方式

[0036] 以下,将详细地描述本发明。在进行描述之前,应当理解的是,在本说明书和所附的权利要求书中使用的术语不应解释为限制于一般含义和字典含义,而应当在允许发明人适当定义术语以进行最佳解释的原则的基础上,根据与本发明的技术方面相应的含义和概念进行解释。因此,这里提出的描述仅仅是出于举例说明目的的优选实例,并非意图限制本发明的范围,从而应当理解的是,在不偏离本发明的精神和范围的情况下,可以由其获得其他等价方式或改进方式。

[0037] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,因此可以以各种异构形式存在,例如对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文所述的化合物可以是单个对映异构体,非对映异构体或几何异构体的形式,或可以是立体异构体的混合物形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体,包括手性高效液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或优选的异构体可以通过不对称合成制备。本公开另外涵盖本文所述的化合物,其为基本上不含其他异构体的单独的异构体,以及可选择地,作为各种异构体的混合物,包括外消旋混合物。

[0038] 当列出一个值范围时,旨在包含该范围内的每个值和子范围。例如,“C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆”旨在涵盖C₁,C₂,C₃,C₄,C₅,C₆,C₁₋₆,C₁₋₅,C₁₋₄,C₁₋₃,C₁₋₂,C₂₋₆,C₂₋₅,C₂₋₄,C₂₋₃,C₃₋₆,C₃₋₅,C₃₋₄,C₄₋₆,C₄₋₅和C₅₋₆。

[0039] 本公开的化合物可以以同位素标记或富集的形式存在,其包含一个或多个原子质量或质量数与自然界中最丰富的原子质量或质量数不同的原子。同位素可以是放射性同位素或非放射性同位素。如氢,碳,磷,硫,氟,氯和碘等的原子的同位素包括但不限于²H,³H,¹³C,¹⁴C,¹⁵N,¹⁸O,³²P,³⁵S,¹⁸F,³⁶Cl和¹²⁵I。包含这些和/或其他原子的其他同位素的化合物在本发明的范围内。

[0040] 如本文所用,本身或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基”是指通常具有1-20个碳的直链或支链脂族烃。在一个实施方案中,烷基为直链或支链C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀的烷基。在另一个实施方案中,烷基是直链或支链C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆烷基,例如甲基,乙基,正丙基、异丙基、正丁基,仲丁基,叔丁基、异丁基,正戊基、异戊基、正己基,2-甲基-戊基等。

[0041] 本身或作为另一个基团的一部分使用的“环烷基”是指非芳族环状烃基的基团,例如,在非芳族环系统中具有3至20个环碳原子(“C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀环烷基”)和零个杂原子。在一个实施方案中,环烷基具有3至10个环碳原子(“C₃-C₁₀环烷基”)和零个杂原子。在一个实施方案中,环烷基具有3至6个

环碳原子(“C3、C4、C5、C6环烷基”)和零个杂原子。环烷基基团可以是单环的(“单环环烷基”)或包含稠合,桥接或螺环系统,例如双环系统(“双环环烷基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。非限制性的示例性环烷基包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,降冰片基,十氢化萘,金刚烷基,环戊烯基和环己烯基。在优选的实施方案中,术语“环烷基”是指具有3至10个,更优选3至6个环碳原子的单环饱和基团。

[0042] 本身或作为另一基团的一部分使用的“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至3个环杂原子的6至20元非芳族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自N、O和S(“C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20元杂环基”)。在含有一个或多个氮或氧原子的杂环基中,在化合价允许的情况下,连接点可以是碳、氮或氧原子。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”)或稠合,桥接或螺环系统,例如双环系统(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中上述定义的杂环与一个或多个环烷基稠合的环系统,其中连接点在环烷基或杂环上,或者其中上述定义的杂环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点在杂环上,在这种情况下,环成员的数目继续表示杂环系统中环成员的数目。

[0043] 单独或作为另一个基团的一部分使用的“芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳族环系统(例如,在一个环状阵列中共享6、10或14个 π 电子),其在芳族环系统中具有6-12个环碳原子和零个杂原子(“C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12芳基”)。在一些实施方案中,芳基是苯基。“芳基”还包括其中如上定义的芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统,其中自由基或连接点在芳基环上,并且在这种情况下,碳原子数继续指的是芳环系统中的碳原子数。

[0044] 单独或作为另一基团的一部分使用的“芳烷基”是指被一个或多个芳基取代,优选被一个芳基取代的烷基。当提及芳烷基被任选取代时,芳烷基的烷基部分或芳基部分可以被任选取代。

[0045] 单独或作为另一基团的一部分使用的“杂芳基”是指5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元单环或双环 $4n+2$ 芳族环系统的基团(例如,在一个环状阵列中共享6或10个 π 电子),其在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮,氧和硫(“5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元杂芳基”)。在包含一个或多个氮原子的杂芳基中,在化合价允许的情况下,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统,其中连接点在杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员的数目继续指的是杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员的数目指的是稠合(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。其中一个环不包含杂原子(例如,吡啶基,喹啉基,咪唑基等)的双环杂芳基,连接点可以位于任一环上,即带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不包含杂原子的环(例如5-吡啶基)。

[0046] 本发明也包括经同位素标记的本发明的化合物,若非一或多个原子由具有与自然界常见的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代的情况外,否则该经同位素标记的化合物与本文所述的彼等化合物相同。可并入本发明化合物的同位素的实例包括

氢、碳、氮、氧、氟及氯的同位素,诸如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、¹⁸F及³⁶Cl。

[0047] 本发明的某些经同位素标记的化合物(例如,经³H及¹⁴C标记的化合物)可用于化合物及/或基质组织分布的鉴定中。氚化(即³H)及碳-14(即¹⁴C)同位素因其制备及检测方便而为尤其较佳。此外,经诸如氘(即²H)的较重同位素取代可提供由更高代谢稳定性(例如,增加活体内半衰期或减少剂量需求)所引起的某些治疗益处,且因此可优选用于某些状况中。本发明的经同位素标记的化合物通常可通过与下文的流程及/或实施例中所揭示的彼等程序类似的下列程序,通过用经同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0048] 本发明化合物或其药学上可接受的盐可以存在为其水合物,溶剂化物或前药的形式。因此,本发明化合物或其药学上可接受的盐的水合物,溶剂化物或前药也包括在本发明的范围内。

[0049] 这里所采用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0050] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐(即药学上可接受的盐),实例包括无机酸盐以及有机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;所述有机酸包括如苯甲酸、2-羟基乙磺酸、氨基磺酸、苯磺酸、苯乙酸、扁桃酸、丙二酸、丙酸、草酸、对氨基苯磺酸、对甲苯磺酸、多聚半乳糖醛、反丁烯二酸、泛酸、富马酸、谷氨酸、琥珀酸、甲烷磺酸、酒石酸、抗坏血酸、邻苯二甲酸、马来酸、柠檬酸、苹果酸、葡庚糖、葡糖酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、双羟萘酸、水杨酸、辛二酸、亚磷酸等;亚乙酸、依地酸、乙醇酸、乙酸、乙烷磺酸、异丁酸、硬脂酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物可能含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质,例如在极性溶剂中的溶解度不同。

[0051] 术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。

[0052] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合中一种活性物质的“有效量”是指与该组合中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0053] 根据本发明的所述药物组合物,其包括治疗有效量的式(I)表示的化合物,及其立

体异构体、其可药用盐、前药、溶剂化物、水合物和晶型中的一种或多种,以及至少一种赋形剂、稀释剂或载剂。

[0054] 典型的配方是通过混合本发明的式 (I) 表示的化合物及载体、稀释剂或赋形剂制备而成。适宜的载体、稀释剂或赋形剂是本领域技术人员所熟知的,包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性及/或可膨胀性聚合物、亲水性或疏水性物质、明胶、油、溶剂、水等物质。

[0055] 所用的特定载体、稀释剂或赋形剂,将根据本发明的化合物的使用方式和目的而定。一般以本领域技术人员认为可安全有效地给药至哺乳类动物的溶剂为基础而选择溶剂。一般而言,安全的溶剂是无毒性含水溶剂诸如水,以及其他可溶于水或与水混溶的无毒性溶剂。适宜的含水溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(如PEG400、PEG300)等中的一种或多种。该配方也可包括一种或多种缓冲剂、安定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、增甜剂、香料剂、调味剂或其它已知的添加剂,使该药物以可被接受的形式制造或使用。

[0056] 本发明所述的式 (I) 的化合物与至少一种其它药物的组合使用时,两种药物或多种药物可以分开使用也可以组合使用,优选以药学组合物的形式给药。本发明的如式 (I) 的化合物或药物组合物能以任一已知的口服、静脉注射、直肠给药、阴道给药、透皮吸收、其它局部或全身给药形式,分开或一起给药至受试者。

[0057] 这些药物组合物亦可含有一种或多种缓冲剂、安定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、增甜剂、香料剂、调味剂或其它已知的添加剂,使该药物组合物以可被接受的形式制造或使用。

[0058] 本发明药物优选口服给药途径。用于口服给药的固态剂型可包括胶囊、片剂、粉末或颗粒制剂。在固态剂型中,本发明的化合物或药物组合物与至少一种惰性赋形剂、稀释剂或载剂混合。适宜的赋形剂、稀释剂或载剂包括诸如柠檬酸钠或磷酸二钙的物质,或淀粉、乳糖、蔗糖、甘露糖醇、硅酸等;粘合剂如羧甲基纤维素、褐藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、阿拉伯胶等;湿润剂如甘油等;崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、特定的络合硅酸盐、碳酸钠等;溶液阻滞剂如石蜡等;吸收促进剂如季铵化合物等;吸附剂如高岭土、膨润土等;润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态聚乙二醇、月桂基硫酸钠等。在胶囊与片剂的情况下,该剂型亦可包括缓冲剂。类似类型的固态组合物亦可作为软式与硬式填充明胶胶囊中的填料,其使用乳糖以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂。

[0059] 用于口服给药的液态剂型包括药学上可接受的乳化液、溶液、悬浮液、糖浆液与酞剂。除了本发明的化合物或其组合物之外,该液态剂型可含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂;增溶剂及乳化剂诸如乙醇、异丙基醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺;油类(如棉籽油、落花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油等);甘油;四氢糠基醇;聚乙二醇与脱水山梨糖醇的脂肪酸酯;或这些物质中的几种的混合物等。

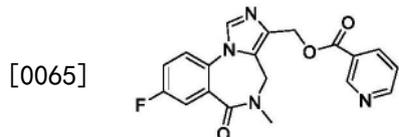
[0060] 除了这些惰性稀释剂之外,该组合物也可包括赋形剂,诸如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、增甜剂、调味剂与香料剂中的一种或多种。

[0061] 就悬浮液而言,除了本发明的化合物或组合之外,可进一步含有载剂诸如悬浮剂,如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇、脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂及黄耆胶,或这些物质中几种的混合物等。

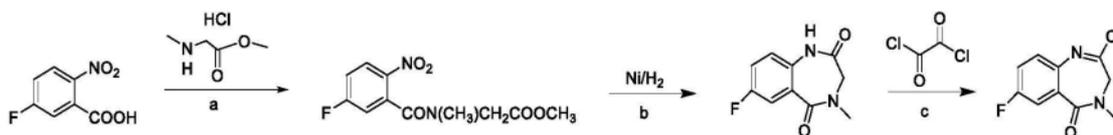
[0062] 本发明化合物或药物组合物可采用其它局部给药剂型给药,包括膏、粉末、喷剂及吸入剂。该药物可在无菌条件下与药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂以及所需要的任一防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用配方、眼用油膏、粉末与溶液,亦意欲涵盖于本发明的范围内。

[0063] 以下实施例仅是作为本发明的实施方案的例子列举,并不对本发明构成任何限制,本领域技术人员可以理解在不偏离本发明的实质和构思的范围内的修改均落入本发明的保护范围。除非特别说明,以下实施例中使用的试剂和仪器均为市售可得产品。

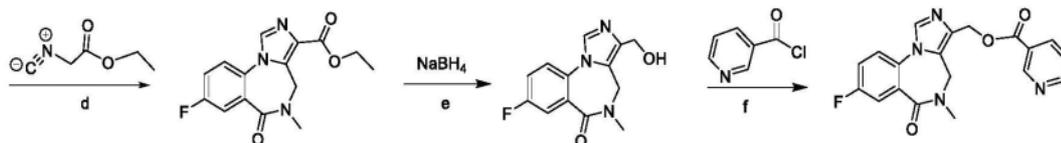
[0064] 实施例1:(8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-基)甲基烟酸酯的制备 (FY0348)



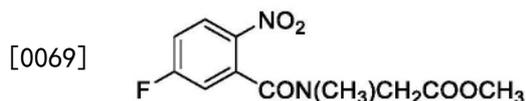
[0066] (8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-基)甲基烟酸酯的合成路线如下反应式所示。



[0067]

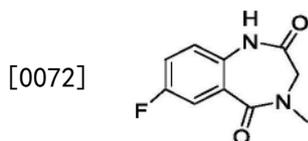


[0068] 步骤a:N-(5-氟-2-硝基苯甲酰基)-N-甲基甘氨酸甲酯的制备



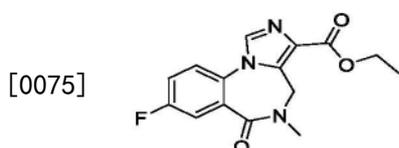
[0070] 称取5-氟-2-硝基苯甲酸(20g,108mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDCI,25g,130mmol)、1-羟基苯并三唑(HOBT,18g,130mmol)置于反应瓶(500ml),加入二氯甲烷(200ml)搅拌溶解,室温活化30min;另分别称取肌氨酸甲酯盐酸盐(15g,108mmol)、三乙胺(22g,216mmol)溶于二氯甲烷(200ml)后,依次加入反应瓶,室温反应12h。取样TLC检测反应,原料点完全消失,终止反应。以水/二氯甲烷(V:V=1:1,200ml×2)淬灭反应液,合并有机相,以无水硫酸钠干燥后减压浓缩得棕色黄色油状物a;将a经柱层析,以二氯甲烷:乙酸乙酯=8:1(V:V)为洗脱液,分得淡黄色油状物b;将油状物b溶于乙酸乙酯/石油醚混合溶液,超声处理30min,有大量后固体析出,抽滤,得淡黄色固体约22g,收率:76%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.34(m,1H,ArH),7.59(m,1H,ArH),7.40和7.24(br,1H,ArH),4.31和4.10(br,2H,CH₂),3.72和3.64(br,3H,CH₃),3.04和2.89(br,3H,CH₃)。HRMS(ESI,m/z)计算值C₁₁H₁₁FN₂O₅[(M+H)⁺],271.06;实验值271.06。

[0071] 步骤b:7-氟-3,4-二氢-4-甲基-1H-[1,4]苯并二氮草-2,5-二酮的制备



[0073] 称取10g (37mmol) N-(5-氟-2-硝基苯甲酰基)-N-甲基甘氨酸甲酯、1.5g (15% × g) 雷尼镍,投入500ml高压反应釜,加入300ml甲醇溶解,通入H₂,在5atm压力环境下,120℃反应8h。取样TLC检测,原料点完全消失。取出反应液,60℃加热30min使析出固体溶解,抽滤除去雷尼镍,母液减压浓缩部分溶剂后,超声处理30min,有白色固体析出,抽滤,得白色固体约6.7g,收率:87%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.45 (s, 1H, NH), 7.44 (dd, J=9.3, 3.1Hz, 1H, ArH), 7.37 (ddd, J=8.8, 8.0, 3.1Hz, 1H, ArH), 7.10 (dd, J=8.9, 4.9Hz, 1H, ArH), 3.84 (s, 2H, CH₂), 3.08 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₀H₉FN₂O₂ [(M+H)⁺], 209.08; 实验值209.08。

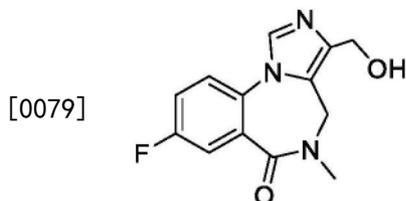
[0074] 步骤c: 步骤d: 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-甲酸乙酯的制备



[0076] 称取2g (9.6mmol) 7-氟-3,4-二氢-4-甲基-1H-[1,4]苯并二氮草-2,5-二酮置于150ml反应瓶,加入2ml加入N,N-二甲基甲酰胺、50ml二氯甲烷,0℃搅拌10min,逐滴加入1.5g (11.5mmol) 草酰氯,50℃回流3h。减压浓缩反应液,并以二氯甲烷(10ml)多次减压浓缩,除尽残留草酰氯后,溶于N,N-二甲基甲酰胺备用。

[0077] 称取4.7g (14.4mmol) 碳酸铯置于150ml反应瓶,加入30ml N,N-二甲基甲酰胺搅拌使溶解,另取1.3g (11.5mmol) 异腈基乙酸乙酯加入反应瓶。冰水浴使体系温度降至0℃,将上述溶液逐滴加入反应瓶,冰水浴反应4h。以水/二氯甲烷(30ml × 2)淬灭反应液,合并有机相并以无水硫酸钠干燥后,减压浓缩得棕色油状物。将此油状物进行柱层析,以石油醚:乙酸乙酯为洗脱液分得产物约610mg,收率:21%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) (ppm): δ 7.92 (s, 1H, CH), 7.78 (dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.44 (br, 1H, ArH), 7.36 (br, 1H, ArH), 5.16 (d, 2H, CH₂), 4.44 (d, 2H, CH₂), 3.24 (s, 3H, CH₃), 1.44 (t, J=7.1Hz, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₅H₁₄FN₃O₃ [(M+H)⁺], 304.11; 实验值304.11。

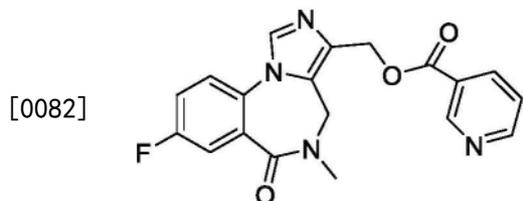
[0078] 步骤e: 8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮的制备



[0080] 称取3g (9.9mmol) 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-甲酸乙酯、0.958g (25mmol) 硼氢化钠、2.19g (19.8mmol) 氯化钙置于250ml反应瓶,加入40ml无水四氢呋喃及40ml甲醇作为溶剂,68℃回流反应过夜。取样TLC检测,原料点

完全消失。加入5ml饱和氯化铵室温搅拌30min,加入20ml甲醇将析出产物溶解,抽滤,除去不溶固体。母液以无水硫酸钠干燥后减压浓缩,得白色固体。将此白色固体经柱层析,二氯甲烷:甲醇=10:1为洗脱液,分得产物2.2g,收率:88%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H, CH), 7.68 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, Ar), 7.63-7.44 (m, 2H, ArH, ArH), 5.06和4.36 (br, 2H, CH₂), 4.47 (d, J=5.2Hz, 2H, CH₂), 3.04 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₃H₁₂FN₃O₂ [(M+H)⁺], 262.09; 实验值262.09。

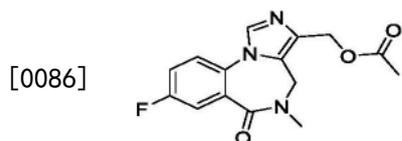
[0081] 步骤f: (8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-基) 甲基烟酸酯的制备 (FY0348)



[0083] 称取200mg (0.8mmol) 8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮置于50mL反应瓶中,使悬浮于20mL二氯甲烷中,加入202mg (2.0mmol) 三乙胺;冰水浴搅拌10min,使体系温度降至0℃后,逐滴加入214mg (1.2mmol) 盐酸烟酰氯的二氯甲烷溶液。反应过夜后,取样TCL检测反应,原料点完全消失,终止反应。以水/二氯甲烷 (20ml×2) 淬灭反应,收集有机相,再次以饱和碳酸氢钠/二氯甲烷 (20ml×2) 萃取,有机相以无水硫酸钠干燥后减压浓缩得黄色油状物。将黄色油状物溶于乙酸乙酯/石油醚,超声处理10min,有淡黄色固体析出,抽滤,干燥,得淡黄色固体220mg,收率:86%。

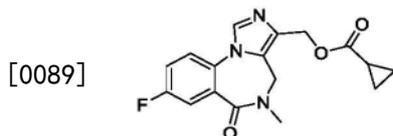
[0084] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 9.24 (s, 1H, CH), 8.77 (d, J=4.7Hz, 1H, CH), 8.32 (d, J=8.0Hz, 1H, CH), 7.89 (s, 1H, CH), 7.76 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H, ArH), 7.39 (m, 2H, CH, ArH), 7.35-7.29 (m, 1H, ArH), 5.45 (br, 2H, CH₂), 4.54 (d, J=46.0Hz, 2H, CH₂), 3.25 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₉H₁₅FN₄O₃ [(M+H)⁺], 367.12; 实验值367.12。

[0085] 实施例2: 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-乙酸甲酯的制备 (FY0226)



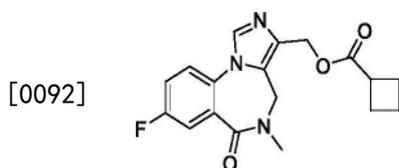
[0087] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、乙酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体136mg,收率:75%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.88 (s, 1H, CH), 7.73 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.38 (s, 1H, ArH), 7.35-7.28 (m, 1H, ArH), 5.14 (s, 2H, CH₂), 4.44 (s, 2H, CH₂), 3.20 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₅H₁₄FN₃O₃ [(M+H)⁺], 304.10; 实验值304.10。

[0088] 实施例3: 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂卓-3-环丙烷甲酸甲酯的制备 (FY0230)



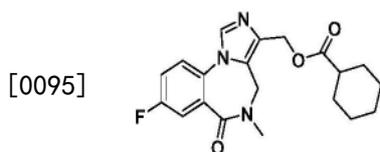
[0090] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、环丙甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体约115g,收率:35%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm) : 7.87 (s, 1H, CH) , 7.74 (dd, J=8.9, 2.7Hz, 1H, ArH) , 7.38 (dd, J=8.5, 4.7Hz, 1H, ArH) , 7.35-7.27 (m, 1H, ArH) , 5.17 (d, 2H, CH₂) , 4.43 (d, 2H, CH₂) , 3.20 (s, 3H, CH₃) , 1.65 (dt, J=7.9, 3.5Hz, 1H, CH) , 1.05-0.95 (m, 2H, CH₂) , 0.87 (dd, J=7.5, 3.3Hz, 2H, CH₂) . HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₇H₁₆FN₃O₃ [(M+H)⁺], 330.13; 实验值 330.13.

[0091] 实施例4:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-环丁烷甲酸甲酯的制备 (FY0232)



[0093] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、环丁基甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体80mg,收率:29%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm) : 7.87 (s, 1H, CH) , 7.73 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH) , 7.38 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH) , 7.34-7.27 (m, 1H, ArH) , 5.15 (d, 2H, CH₂) , 4.44 (d, 2H, CH₂) , 3.21 (s, 3H, CH₃) , 3.18-3.11 (m, 1H, CH) , 2.23 (ddd, J=31.7, 12.3, 8.7Hz, 4H, CH₂, CH₂) , 2.00-1.83 (m, 2H, CH₂) . HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₈H₁₈FN₃O₃ [(M+H)⁺], 344.15; 实验值 344.15.

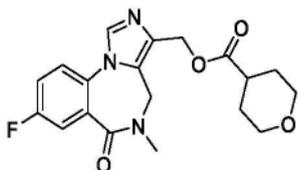
[0094] 实施例5:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-环己烷甲酸甲酯的合成 (FY0305)



[0096] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、环己基甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体约120mg,收率:41%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm) : 7.88 (s, 1H, CH) , 7.73 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H, ArH) , 7.38 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH) , 7.31 (td, J=9.7, 8.5, 2.8Hz, 1H, ArH) , 5.14 (d, 2H, CH₂) , 4.44 (d, 2H, CH₂) , 3.21 (s, 3H, CH₃) , 2.32 (ddd, J=14.7, 11.3, 3.5Hz, 1H, CH) , 1.88 (d, J=13.6Hz, 2H, CH₂) , 1.72 (d, J=11.8Hz, 2H, CH₂) , 1.62 (d, J=5.6Hz, 1H, CH₂-H) , 1.48-1.35 (m, 2H, CH₂) , 1.21 (q, J=12.4Hz, 3H, CH₂, CH₂-H) . HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₀H₂₂FN₃O₃ [(M+H)⁺], 372.12; 实验值 372.12.

[0097] 实施例6:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂卓-3-四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯的制备 (FY0306)

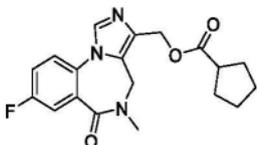
[0098]



[0099] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、四氢吡喃-4-甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体约100mg,收率:34%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.93 (s, 1H, CH), 7.75 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.35-7.29 (m, 1H, ArH), 5.18 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 3.94 (dt, J=11.5, 3.7Hz, 2H, CH₂), 3.39 (td, J=11.4, 2.7Hz, 2H, CH₂), 3.22 (s, 3H, CH₃), 2.57 (ddd, J=11.0, 6.7, 4.3Hz, 1H, CH), 1.87-1.73 (m, 4H, CH₂, CH₂)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₉H₂₀FN₃O₄ [(M+H)⁺], 374.15; 实验值374.15。

[0100] 实施例7:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-环戊烷羧酸甲酯的制备 (FY0308)

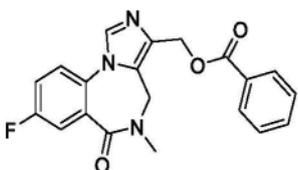
[0101]



[0102] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、环戊基甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体约150mg,收率:53%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm) 7.91 (s, 1H, CH), 7.74 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.39 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.32 (ddd, J=8.8, 7.2, 2.9Hz, 1H, ArH), 5.16 (d, 2H, CH₂), 4.45 (d, 2H, CH₂), 3.21 (s, 3H, CH₃), 2.81-2.70 (m, 1H, CH), 1.93-1.84 (m, 2H, CH₂), 1.82-1.73 (m, 2H, CH₂), 1.68 (dd, J=7.0, 3.5Hz, 2H, CH₂), 1.56 (dd, J=7.1, 4.6Hz, 2H, CH₂)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₉H₂₀FN₃O₃ [(M+H)⁺], 358.16; 实验值358.16。

[0103] 实施例8:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-苯甲酸甲酯的制备 (FY0313)

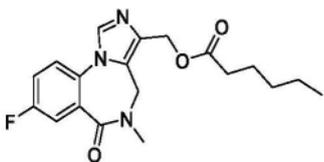
[0104]



[0105] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、苯甲酰氯为原料进行酯化缩合,得淡黄色固体200mg,收率:68%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 8.04 (dd, J=8.3, 1.2Hz, 2H, ArH), 7.90 (s, 1H, CH), 7.73 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.58-7.49 (m, 1H, ArH), 7.45-7.35 (m, 3H, ArH), 7.33-7.28 (m, 1H, ArH), 5.42 (d, 2H, CH₂), 4.51 (d, 2H, CH₂), 3.21 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₀H₁₆FN₃O₃ [(M+H)⁺], 366.11; 实验值366.11。

[0106] 实施例9:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-己酸甲酯的制备 (FY0319)

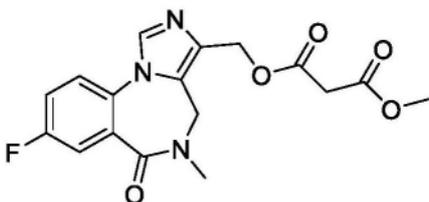
[0107]



[0108] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、己酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体约140mg,收率:49%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.25 (s, 1H, CH), 7.75 (dd, J=8.9, 5.1Hz, 1H, ArH), 7.67-7.57 (m, 2H, ArH), 5.10 (dr, 2H, CH₂), 4.51 (d, 2H, CH₂), 3.08 (s, 3H, CH₃), 2.30 (t, J=7.4Hz, 2H, CH₂), 1.57-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.27-1.18 (m, 4H, CH₂, CH₂), 0.86-0.78 (m, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₀H₁₆FN₃O₃ [(M+H)⁺], 360.17; 实验值360.17。

[0109] 实施例10: (8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-基) 甲基, 甲基, 丙二酸酯的制备 (FY0324)

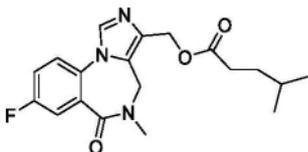
[0110]



[0111] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、丙二酸甲酯酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体150mg,收率:52%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.89 (s, 1H, CH), 7.68 (dd, J=8.6, 2.8Hz, 1H, ArH), 7.36 (dd, J=8.7, 4.5Hz, 1H, ArH), 7.28 (t, J=8.0Hz, 1H, ArH), 5.21 (s, 2H, CH₂), 4.57 (s, 2H, CH₂), 4.40 (d, 2H, CH₂), 3.16 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₇H₁₆FN₃O₅ [(M+H)⁺], 362.09; 实验值362.09。

[0112] 实施例11: 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-4-甲基戊酸酯的制备 (FY0332)

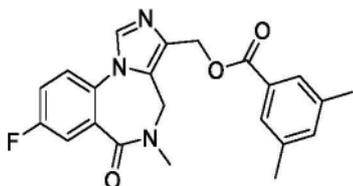
[0113]



[0114] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、4-甲基戊酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体170mg,收率:60%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 8.02 (s, 1H, CH), 7.75 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.42 (dd, J=8.9, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.36-7.29 (m, 1H, ArH), 5.18 (d, 2H, CH₂), 4.45 (d, 2H, CH₂), 3.22 (s, 3H, CH₃), 2.40-2.29 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.43 (m, 3H, CH₂, CH), 0.87 (d, J=6.3Hz, 6H, CH₃, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₉H₂₂FN₃O₃ [(M+H)⁺], 360.17; 实验值360.17。

[0115] 实施例12: 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3,5-二甲基苯甲酸甲酯的制备 (FY0333)

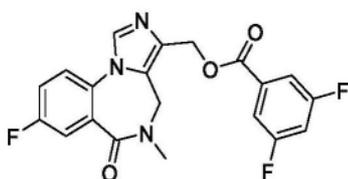
[0116]



[0117] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、3,5-二甲基苯甲酰氯为原料进行酯化缩合,成得白色固体220mg,收率:70%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 8.13 (s, 1H, CH), 7.77 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.69 (s, 2H, ArH), 7.45 (dd, J=8.4, 5.0Hz, 1H, ArH), 7.37-7.33 (m, 1H, ArH), 7.20 (s, 1H, ArH), 5.46 (d, 2H, CH₂), 4.65和4.47 (bs, 2H, CH₂), 3.24 (s, 3H, CH₃), 2.35 (s, 6H, CH₃, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₂H₂₀FN₃O₃ [(M+H)⁺], 394.13; 实验值394.13。

[0118] 实施例13:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂-3-3,5-二氟苯甲酸甲酯的制备 (FY0334)

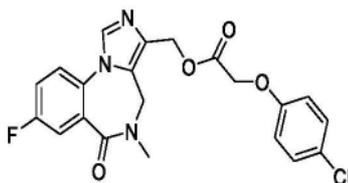
[0119]



[0120] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、3,5-二氟苯甲酰氯为原料进行酯化缩合,得260mg,收率:81%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 8.03 (s, 1H, CH), 7.76 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.65-7.50 (m, 2H, ArH), 7.43 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.38-7.31 (m, 1H, ArH), 7.05-6.96 (m, 1H, ArH), 5.45 (d, 2H, CH₂), 4.52 (d, 2H, CH₂), 3.24 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₀H₁₄F₃N₃O₃ [(M+H)⁺], 402.11; 实验值402.11。

[0121] 实施例14:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-(4-氯苯氧基)乙酸甲酯的制备 (FY0335)

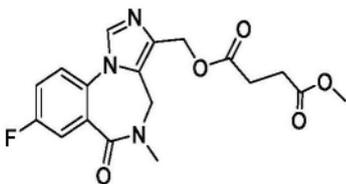
[0122]



[0123] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、(4-氯苯氧基)乙酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体220mg,收率:64%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.95 (s, 1H, CH), 7.75 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.34 (dd, J=7.1, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.24-7.15 (m, 2H, ArH), 6.81 (s, 2H, ArH), 5.30 (d, 2H, CH₂), 4.63 (s, 2H, CH₂), 4.43 (d, J=27.1Hz, 2H, CH₂), 3.18 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₁H₁₇ClFN₃O₄ [(M+H)⁺], 430.10; 实验值430.10。

[0124] 实施例15:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-琥珀酸甲基甲酯的制备 (FY0336)

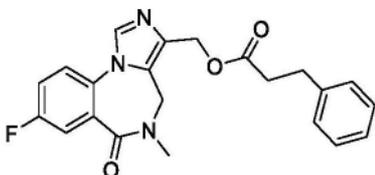
[0125]



[0126] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、3-甲氧羰基丙酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体180mg,收率:60%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.82 (s, 1H, CH), 7.67 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H, ArH), 7.33 (dd, J=8.7, 4.5Hz, 1H, ArH), 7.26 (dd, J=7.0, 2.5Hz, 1H, ArH), 5.13 (s, 2H, CH₂), 4.37 (d, 2H, CH₂), 3.60 (s, 3H, CH₃), 3.14 (s, 3H, CH₃), 2.58 (t, J=5.7Hz, 4H, CH₂, CH₂)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₈H₁₈FN₃O₅ [(M+H)⁺], 376.12; 实验值376.12。

[0127] 实施例16:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-3-苯基丙酸甲酯的制备 (FY0339)

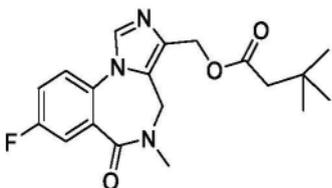
[0128]



[0129] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、氢化肉桂酰氯为原料进行酯化缩合,得100mg,收率:32%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.82 (s, 1H, CH), 7.68 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H, ArH), 7.31 (d, J=4.5Hz, 1H, ArH), 7.26 (dd, J=7.1, 2.8Hz, 1H, ArH), 7.19-7.13 (m, 2H, ArH), 7.09 (t, J=7.3Hz, 3H, ArH), 5.10 (s, 2H, CH₂), 4.30 (d, 2H, CH₂), 3.08 (s, 3H, CH₃), 2.87 (t, J=7.7Hz, 2H, CH₂), 2.60 (t, J=7.7Hz, 2H, CH₂)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₂H₂₀FN₃O₃ [(M+H)⁺], 394.14; 实验值394.14。

[0130] 实施例17:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-3,3-二甲基丁酸甲酯的制备 (FY0340)

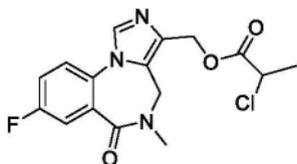
[0131]



[0132] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、3,3-二甲基丁酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体,收率49%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.87 (s, 1H, CH), 7.74 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.37 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.34-7.27 (m, 1H, ArH), 5.14 (d, 2H, CH₂), 4.44 (br, 2H, CH₂), 3.22 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 2H, CH₂), 0.99 (s, 9H, CH₃, CH₃, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₉H₂₂FN₃O₃ [(M+H)⁺], 360.16; 实验值360.16。

[0133] 实施例18:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-2-氯丙酸酯的制备 (FY0341)

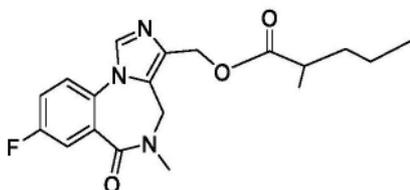
[0134]



[0135] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、2-氯丙酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体150mg,收率60%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm) : 7.85 (s, 1H, CH) , 7.66 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH) , 7.34 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH) , 7.26 (td, J=8.9, 8.3, 3.1Hz, 1H, ArH) , 5.19 (d, 2H, CH₂) , 4.36 (m, 3H, CH₂, CH) , 3.15 (s, 3H, CH₃) , 1.61 (d, J=7.0Hz, 3H, CH₃) .HRMS (ESI, m/z) 计算值 C₁₆H₁₅ClFN₃O₃ [(M+H)⁺] , 352.07; 实验值352.07.

[0136] 实施例19:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-2-甲基戊酸甲酯的制备 (FY0342)

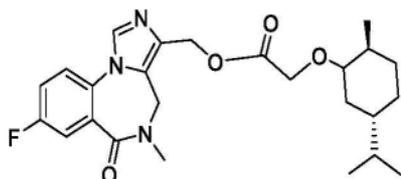
[0137]



[0138] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、2-甲基戊酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体120mg,收率:42%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm) : 7.83 (s, 1H, CH) , 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H, ArH) , 7.35 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH) , 7.31-7.23 (m, 1H, ArH) , 5.09 (s, 2H, CH₂) , 4.40 (d, 2H, CH₂) , 3.16 (s, 3H, CH₃) , 2.50-2.33 (m, 1H, CH) , 1.39-1.12 (m, 4H, CH₂, CH₂) , 1.07 (d, J=6.9Hz, 3H, CH₃) , 0.81 (t, J=7.2Hz, 3H, CH₃) .HRMS (ESI, m/z) 计算值 C₁₉H₂₂FN₃O₃ [(M+H)⁺] , 360.16; 实验值360.16.

[0139] 实施例20:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-2-((2S,5S)-5-异丙基-2-甲基环己基)氧基)乙酸甲酯的制备 (FY0343)

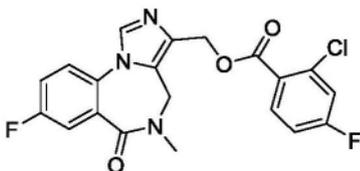
[0140]



[0141] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、(-)-孟氧基乙酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体200mg,收率56%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm) : 7.88 (d, 1H, CH) , 7.79-7.72 (m, 1H, ArH) , 7.38 (dd, J=8.3, 4.3Hz, 1H, ArH) , 7.35-7.29 (m, 1H, ArH) , 5.24 (s, 2H, CH₂) , 4.47 (d, 2H, CH₂) , 4.14 (q, 2H, CH₂) , 3.23 (d, J=1.9Hz, 3H, CH₃) , 3.15 (td, 1H, CH) , 2.30-2.21 (m, 1H, CH) , 2.02 (d, 1H, CH) , 1.63 (s, 2H, CH₂) , 1.42-1.17 (m, 3H, CH₃) , 1.00-0.70 (m, 11H, CH, CH₂, CH₂, CH₃, CH₃) .HRMS (ESI, m/z) 计算值 C₂₅H₃₂FN₃O₄ [(M+H)⁺] , 458.25; 实验值458.25.

[0142] 实施例21:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-2-氯-4氟苯甲酸甲酯的制备 (FY0346)

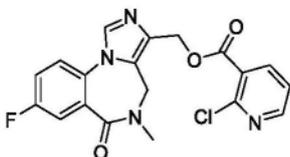
[0143]



[0144] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、2-氯-4-氟苯甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体290mg,收率87%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.97 (dd, $J=8.8, 6.1$ Hz, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, CH), 7.76 (dd, $J=8.8, 2.9$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (dd, $J=8.8, 4.6$ Hz, 1H, ArH), 7.35-7.29 (m, 1H, ArH), 7.19 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H, ArH), 7.02 (ddd, $J=8.8, 7.6, 2.5$ Hz, 1H, ArH), 5.43 (s, 2H, CH₂), 4.53 (d, 2H, CH₂), 3.24 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₀H₁₄ClF₂N₃O₃ [(M+H)⁺], 418.08; 实验值418.08。

[0145] 实施例22:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-2-氯烟酸甲酸甲酯的制备 (FY0349)

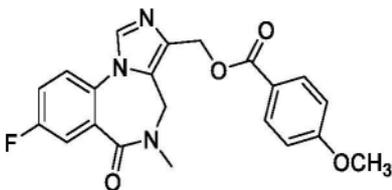
[0146]



[0147] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、2-氯烟酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体210mg,收率:75%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 8.52 (dd, $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H, ArH), 8.24 (dd, $J=7.7, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.91 (s, 1H, CH), 7.76 (dd, $J=8.8, 2.9$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, $J=8.8, 4.6$ Hz, 1H, ArH), 7.35-7.30 (m, 2H, ArH, ArH), 5.46 (s, 2H, CH₂), 4.54 (d, 2H, CH₂), 3.25 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₉H₁₄ClFN₄O₃ [(M+H)⁺], 401.06; 实验值401.06。

[0148] 实施例23:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-4-甲氧基苯甲酸甲酯的制备 (FY0350)

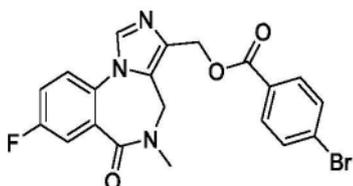
[0149]



[0150] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、对甲氧基苯甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体200mg,收率:63%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 8.01 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH, ArH), 7.92 (s, 1H, CH), 7.75 (dd, $J=8.8, 2.9$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (dd, $J=8.7, 4.6$ Hz, 1H, ArH), 7.36-7.29 (m, 1H, ArH), 6.90 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH, ArH), 5.40 (br, 2H, CH₂), 4.53 (d, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, CH₃), 3.22 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₁H₁₈FN₃O₄ [(M+H)⁺], 396.14; 实验值396.14。

[0151] 实施例24:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-4-溴苯甲酸甲酯的制备 (FY0402)

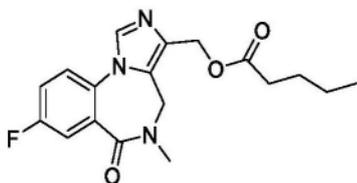
[0152]



[0153] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、4-溴苯甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体210mg,收率:68%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.96-7.85 (m, 3H, CH, ArH, ArH), 7.74 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.55 (d, J=8.6Hz, 2H, ArH, ArH), 7.39 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.31 (td, J=8.8, 8.0, 2.9Hz, 1H, ArH), 5.40 (br, 2H, CH₂), 3.21 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₀H₁₅BrFN₃O [(M+H)⁺], 444.04; 实验值444.04。

[0154] 实施例25:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-戊酸甲酯的制备 (LZ-03)

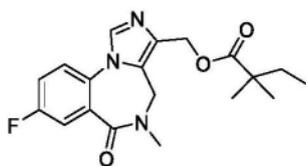
[0155]



[0156] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、正戊酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体230mg,收率:83%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.84 (s, 1H, CH), 7.73 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.36 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.33-7.26 (m, 1H, ArH), 5.15 (br, 2H, CH₂), 4.43 (d, 2H, CH₂), 3.20 (s, 3H, CH₃), 2.38-2.27 (m, 2H, CH₂), 1.65-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.34-1.21 (m, 2H, CH₂), 0.87 (t, J=7.3Hz, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₈H₂₀FN₃O₃ [(M+H)⁺], 346.16; 实验值346.16。

[0157] 实施例26:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-2,2-二甲基丁酸甲酯的制备 (LZ-04)

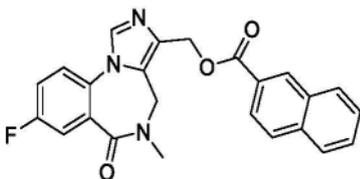
[0158]



[0159] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、2,2-二甲基丁酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体240mg,收率84%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.89 (s, 1H, CH), 7.76 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.33 (dd, J=7.2, 2.9Hz, 1H, ArH), 5.16 (br, 2H, CH₂), 4.47 (d, 2H, CH₂), 3.23 (s, 3H, CH₃), 1.56 (d, J=7.5Hz, 2H, CH₂), 1.15 (s, 6H, CH₃, CH₃), 0.77 (t, J=7.5Hz, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₉H₂₂FN₃O₃ [(M+H)⁺], 360.17; 实验值360.17。

[0160] 实施例27:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-2-萘甲酸甲酯的制备 (JB-02)

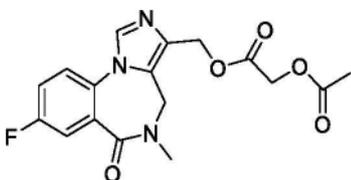
[0161]



[0162] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、1-萘甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体250mg,收率:75%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 8.93 (dd, J=8.7, 1.1Hz, 1H, ArH), 8.25 (dd, J=7.3, 1.3Hz, 1H, ArH), 8.05-7.98 (m, 1H, ArH), 7.93-7.83 (m, 2H, ArH, ArH), 7.74 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.60 (ddd, J=8.5, 6.8, 1.5Hz, 1H, ArH), 7.57-7.42 (m, 2H, ArH, ArH), 7.38 (dd, J=8.9, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.35-7.25 (m, 1H, ArH), 5.51 (s, 2H, CH₂), 4.69-4.42 (m, 2H, CH₂), 3.22 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₄H₁₈FN₃O₃ [(M+H)⁺], 416.14; 实验值416.14。

[0163] 实施例28:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-2-乙酰氧基乙酸甲酯的制备 (FY0330)

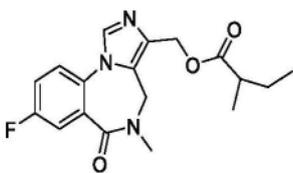
[0164]



[0165] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、乙酰氧基乙酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体120mg,收率:42%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.89 (s, 1H, CH), 7.68 (dd, J=8.6, 2.8Hz, 1H, ArH), 7.36 (dd, J=8.7, 4.5Hz, 1H, ArH), 7.28 (t, J=8.0Hz, 1H, ArH), 5.21 (s, 2H, CH₂), 4.57 (s, 2H, CH₂), 4.40 (d, 2H, CH₂), 3.16 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₇H₁₆FN₃O₅ [(M+H)⁺], 362.10; 实验值362.10。

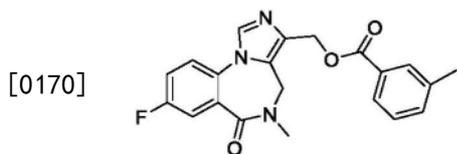
[0166] 实施例29:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-2-甲基丁酸甲酯的制备 (FY0310)

[0167]



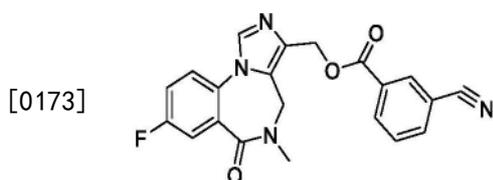
[0168] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、2-甲基丁酰氯为原料进行酯化缩合,得80mg,收率29%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 7.98 (s, 1H, CH), 7.74 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.41 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.37-7.28 (m, 1H, ArH), 5.16 (s, 2H, CH₂), 4.45 (d, 2H, CH₂), 3.22 (s, 3H, CH₃), 2.40 (q, J=6.9Hz, 1H, CH), 1.26 (d, J=14.7Hz, 2H, CH₂), 1.12 (d, J=7.0Hz, 3H, CH₃), 0.86 (t, J=7.4Hz, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₁₈H₂₀FN₃O₃ [(M+H)⁺], 346.14; 实验值346.14。

[0169] 实施例30:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-3-甲基苯甲酸甲酯的制备 (FY0423)



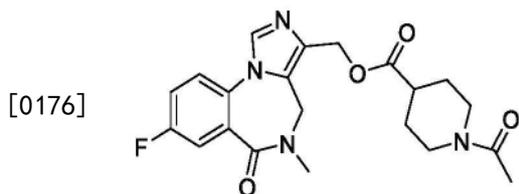
[0171] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、间甲基苯甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体200mg,收率:66%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.24 (s, 1H, CH), 7.77-7.68 (m, 3H, ArH, , ArH, , ArH,), 7.63-7.53 (m, 2H, ArH, , ArH,), 7.42 (d, J=7.5Hz, 1H, ArH,), 7.36 (t, J=7.5Hz, 1H, ArH,), 5.33 (s, 2H, CH₂), 4.54 (d, 2H, CH₂), 3.06 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₁H₁₈FN₃O₃ [(M+H)⁺], 380.14; 实验值380.14。

[0172] 实施例31:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-3-氰基苯甲酸甲酯的制备 (FY0424)



[0174] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、3-氰基苯甲酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体180mg,收率67%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ (ppm): 8.34 (t, J=1.7Hz, 1H, ArH), 8.29-8.24 (m, 1H, ArH), 7.98 (s, 1H, CH), 7.82 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H, ArH), 7.75 (dd, J=8.8, 2.9Hz, 1H, ArH), 7.56 (t, J=8.1Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H, ArH), 7.32 (ddd, J=8.8, 7.1, 2.9Hz, 1H, ArH), 5.45 (br, 2H, CH₂), 4.52 (br, 2H, CH₂), 3.24 (s, 3H, CH₃)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₁H₁₅FN₄O₃ [(M+H)⁺], 391.12; 实验值391.12。

[0175] 实施例32:8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-3-甲基-1-乙酰基哌啶-4-羧酸甲酯的制备 (FY0309)



[0177] 参照实施例1制备方法与条件,以8-氟-3-羟甲基-5,6-二氢-5-甲基-6H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮草-6-酮、N-乙酰基哌啶-4-酰氯为原料进行酯化缩合,得白色固体约180mg,收率45%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.21 (s, 1H, CH), 7.71 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H, ArH), 7.62-7.52 (m, 2H, ArH, ArH), 5.08 (br, 2H, CH₂), 4.47 (br, 2H, CH₂), 4.15和3.69 (br, 2H, CH₂), 3.30 (s, 1H, CH), 3.04 (s, 3H, CH₃), 2.66-2.54 (m, 2H, CH₂), 1.93 (s, 3H, CH₃), 1.82-1.72 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.41 (m, 1H, CH₂-H), 1.36-1.26 (m, 1H, CH₂-H)。HRMS (ESI, m/z) 计算值C₂₁H₂₃FN₄O₄ [(M+H)⁺], 415.182; 实验值415.18。

[0178] 实施例33:神经细胞增殖抑制测试

[0179] 人神经细胞母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y) 具有细胞分化低、繁殖快、细胞形态、生理和生化功能与正常神经细胞相似等优点,因此SH-SY5YX细胞对本发明的GABA_A拮抗剂的细胞

增殖抑制具有更好的表征。基于此,发明人分别对本发明部分化合物以及氟马西尼标准品进行活性测试。实验方法如下:

[0180] 受试细胞:SH-SY5Y;实验分组:Staurosporine阳性对照组(细胞+培养基+10uM STSP)、DMSO溶剂对照组(细胞+培养基+0.5%DMSO)和培养基空白对照组;化合物工作液配制:根据要求,用助溶剂DMSO将受试化合物稀释成10mM储存液,用100%DMSO按梯度稀释,用培养基将化合物稀释成5X工作液备用。细胞培养及实验方法:当细胞长满培养皿80~90%,用0.25%胰酶消化细胞,然后用新的培养基将细胞重悬,将细胞按适当比例传代。实验前一天,将细胞按3000细胞/孔接种于96孔细胞板中,每孔接种80uL细胞悬液,细胞板置于37℃,5%CO₂培养箱,孵育过夜。实验当天,根据实验要求,每孔加入20uL终浓度为100uM、50uM和10uM的化合物工作液,每个浓度设置2个复孔,于37℃、5%CO₂培养箱避光孵育72小时。结束孵育后,按10uL/孔向细胞板中加入CCK8,置于37℃、

[0181] 5%CO₂培养箱中孵育4小时。在Envision上测定450nm波长处的吸光度,计算抑制率。值抑制率(%) = $(OD_S - OD_{NC}) / (OD_{STSP} - OD_{NC}) \times 100\%$ 其中,OD_S为样品孔的吸光值(待测化合物);OD_{NC}为阴性孔吸光值(细胞+培养基+DMSO);OD_{STSP}为STSP孔吸光值(细胞+培养基+10uM STSP)。结果见表1。

[0182] 表1化合物的SH-SY5Y细胞增殖抑制试验结果

编号	抑制率 (%)			编号	抑制率 (%)		
	100uM	50uM	10uM		100uM	50uM	10uM
氟马西尼	10.59	3.39	-5.82	FY0334	38.99	19.27	4.86
FY0226	16.16	14.09	4.06	FY0335	26.05	15.55	-3.28
FY0230	18.31	19.67	7.17	FY0336	6.97	4.20	-7.73
[0183] FY0232	7.96	11.07	5.25	FY0339	21.09	1.51	-6.22
FY0305	42.28	29.54	5.02	FY0340	24.20	20.42	0.42
FY0306	21.26	6.77	9.63	FY0341	11.60	14.29	2.02
FY0308	16.64	3.26	6.37	FY0342	24.62	7.73	9.92
FY0309	29.94	17.52	4.38	FY0343	52.86	27.73	-2.18
FY0310	12.26	8.92	12.18	FY0346	77.65	67.48	20.84
FY0311	-6.51	-6.15	-15.41	FY0348	9.16	-4.79	1.43
FY0313	16.97	12.29	-7.25	FY0349	16.58	7.64	-3.91
FY0319	0.18	-4.95	-14.04	FY0350	75.09	69.44	26.22
FY0320	76.97	42.94	8.17	FY0402	35.16	13.45	-7.03
[0184] FY0324	6.42	-1.64	-5.41	LZ-03	4.86	1.22	-10.42
FY0330	1.56	-7.34	-4.95	LZ-04	51.56	36.28	8.59
FY0332	3.58	-2.84	-4.40	JB-02	79.69	55.56	18.92
FY0333	65.41	45.69	11.38				

[0185] 实施例34:化合物拮抗地西洋致小鼠运动失调试验

[0186] 试验分为空白对照组(溶媒对照组)及病理模型组(模型空白组及模型试验组),病理模型构建是通过皮下注射方式(sc)给予小鼠10mg/kg地西洋,诱导小鼠运动失调而获得;氟马西尼(10mg/kg)作为促醒剂的阳性药;试验样品给药方式均为腹腔注射(ip),给药剂量均为10mg/kg,观察均为15min、30min、60min,实验过程中记录小鼠肌张力值,用以表征拮抗作用,数据列于下表2中。

[0187] 表2化合物拮抗地西洋致小鼠运动失调试验结果

编号	给药途径	样本 量(n)	给药剂量 (mg/kg)	肌张力		
				15min	30min	60min
地西洋	sc	19	10	1.18	1.94	2.49
氟马西尼	ip	11	10	2.87	2.55	2.38
FY0226	ip	7	10	1.35	2.15	2.90
FY0230	ip	6	10	0.64	0.93	1.78
FY0232	ip	9	10	0.84	0.98	2.22
FY0305	ip	6	10	1.60	0.96	1.91
FY0306	ip	6	10	1.66	2.24	2.56
FY0308	ip	6	10	1.13	1.18	1.93
FY0309	ip	6	10	0.93	1.96	2.84
FY0310	ip	6	10	1.51	2.49	3
FY0311	ip	6	10	1.19	1.71	1.78
FY0313	ip	6	10	0.69	0.98	1.92
[0188] FY0319	ip	6	10	2.00	2.38	2.97
FY0320	ip	6	10	1.08	1.64	2.53
FY0324	ip	6	10	1.09	1.25	1.83
FY0330	ip	6	10	1.43	1.91	2.46
FY0332	ip	6	10	0.89	1.53	2.23
FY0333	ip	6	10	0.97	1.27	2.64
FY0334	ip	6	10	1.21	1.34	2.11
FY0335	ip	6	10	0.81	0.78	2.06
FY0336	ip	6	10	1.83	1.93	2.34
FY0339	ip	5	10	1.22	1.94	2.26
FY0340	ip	6	10	1.11	1.62	2.59
FY0341	ip	6	10	0.57	1.21	1.86
FY0342	ip	3	10	1.41	2.17	3.00
FY0343	ip	6	10	1.31	1.31	3.00
FY0346	ip	6	10	1.26	1.98	2.33
FY0348	ip	6	10	1.32	1.84	3.00
FY0349	ip	6	10	1.07	1.33	2.31
FY0350	ip	6	10	1.18	1.13	1.24
[0189] FY0402	ip	5	10	1.25	1.66	2.05
LZ-03	ip	6	10	1.90	2.69	3.00
LZ-04	ip	10	10	1.08	1.69	2.35
JB-02	ip	6	10	0.94	1.39	1.53