

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 231/54 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580007686.6

[45] 授权公告日 2010 年 1 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100577648C

[22] 申请日 2005.5.10

[21] 申请号 200580007686.6

[30] 优先权

[32] 2004.5.11 [33] FR [31] 0405055

[86] 国际申请 PCT/FR2005/001154 2005.5.10

[87] 国际公布 WO2005/121099 法 2005.12.22

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.11

[73] 专利权人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 L·迪布瓦 Y·埃万诺

C·马卢瓦泽尔 M·塞夫林

[56] 参考文献

WO9958117 A1 1999.11.18

审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 林 森

权利要求书 7 页 说明书 25 页

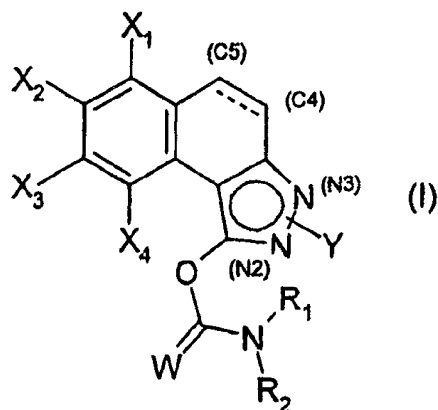
[54] 发明名称

2H-或3H-苯并[e]呋啉-1-基的氨基甲酸酯衍生物、其制备及其在治疗上的应用

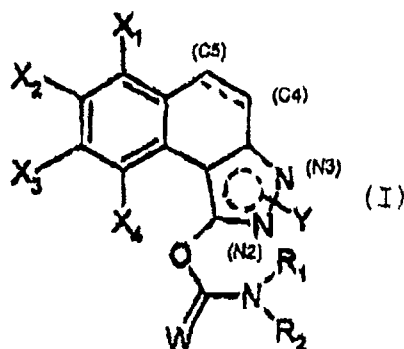
[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的化合物: 其中 W 代表氧或硫原子; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 彼此独立地代表氢或卤素原子或氰基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基或 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷氧基基团; Y 位于(N2)或(N3)位置; 当 Y 位于(N2)位置时, Y 代表 $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基、芳基或杂芳基基团; 当 Y 位于(N3)位置时, Y 代表芳基或杂芳基基团; 该芳基或杂芳基基团任选地取代上 1 或多个选自卤素原子或 $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基硫代、 $C_1 \sim C_6$ -烷基-S(O)-、 $C_1 \sim C_6$ -烷基-S(O)₂-或 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基基团的原子或基团; 在 C4-C5 位置的键是双键或单键; R_1 和 R_2 各自彼此独立地代表芳基、苄基或 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团; 或者 R_1 和 R_2 , 与承载它们的氮原子一起构成一个杂环, 后者任选地取代上 1 或多个

$C_1 \sim C_6$ -烷基或苄基基团; 呈碱或酸的加成盐以及水合物或溶剂化物的形式。还公开制备方法和在治疗上的应用。



1. 对应于通式(I)的化合物:



其中

W 代表氧或硫原子;

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自彼此独立地代表氢或卤素原子或氰基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷氧基基团;

Y 位于(N2)或(N3)位置;

当 Y 位于(N2)位置时, Y 代表 $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基、包含 6-10 个碳原子的芳基或包含 1 和 2 个杂原子的 5-6 元杂芳基基团;

当 Y 位于(N3)位置时, Y 代表包含 6-10 个碳原子的芳基或包含 1 和 2 个杂原子的 5-6 元杂芳基基团;

该芳基或杂芳基基团任选地取代上 1 个或多个选自卤素原子、 $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基硫基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基-S(O)-、 $C_1 \sim C_6$ -烷基-S(O)₂-、 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基基团的原子或基团;

在 C4-C5 位置的键是双键或单键;

R_1 和 R_2 各自彼此独立地代表包含 6-10 个碳原子的芳基、苄基或 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团; 或者 R_1 和 R_2 与承载它们的氮原子一起构成杂环, 该杂环任选地取代上 1 或多个 $C_1 \sim C_6$ -烷基或苄基基团;

所述化合物呈碱或与酸的加成盐的形式。

2. 权利要求 1 的通式(I)的化合物, 其特征在于,

W 代表氧或硫原子;

X_1 、 X_2 和 X_3 各自彼此独立地代表氢原子或卤素原子或氰基基团、

$C_1 \sim C_6$ -烷基基团或 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基基团;

X_4 代表氢原子;

Y 位于(N2)或(N3)位置;

当 Y 位于(N2)位置时, Y 代表 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团、 $C_1 \sim C_6$ -氟烷基基团、包含 6-10 个碳原子的芳基基团或包含 1 和 2 个杂原子的 5-6 元杂芳基基团;

当 Y 位于(N3)位置时, Y 代表包含 6-10 个碳原子的芳基基团或包含 1 和 2 个杂原子的 5-6 元杂芳基基团,

该芳基基团或杂芳基基团任选地取代上 1 个或多个原子或基团, 选自卤素原子、 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团和 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基基团;

在 C4-C5 位置的键是双键或单键;

R_1 和 R_2 各自彼此独立地代表包含 6-10 个碳原子的芳基或 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团; 或者 R_1 和 R_2 与承载它们的氮原子一起构成杂环, 该杂环任选取代上 1 个或 2 个 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团;

所述化合物呈碱或与酸的加成盐的形式。

3. 权利要求 1 或 2 的通式(I)的化合物, 其特征在于,

W 代表氧或硫原子; 和/或

X_1 、 X_2 和 X_3 各自彼此独立地代表氢原子或卤素原子或 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基基团;

X_4 代表氢原子;

Y 位于(N2)或(N3)位置并代表包含 6-10 个碳原子的芳基基团或包含 1 和 2 个杂原子的 5-6 元杂芳基基团;

该芳基基团或杂芳基基团任选地取代上 1 个或多个原子或基团, 选自卤素原子、 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团和 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基基团;

在 C4-C5 位置的键是双键或单键;

R_1 和 R_2 各自彼此独立地代表包含 6-10 个碳原子的芳基或 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团; 或者 R_1 和 R_2 与承载它们的氮原子一起构成杂环, 该杂环任选取代上 1 或 2 个 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团;

所述化合物呈碱或与酸的加成盐的形式。

4. 权利要求 1 或 2 的通式(I)的化合物, 其特征在于,

W 代表氧或硫原子;

X_1 、 X_2 和 X_3 各自彼此独立地代表氢原子或卤素原子或 $C_1 \sim C_6$ -

烷基基团、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基基团；

X_4 代表氧原子；

Y 位于(N3)位置并代表包含6-10个碳原子的芳基基团或包含1和2个杂原子的5-6元杂芳基基团；

该芳基基团或杂芳基基团任选地取代上1个或多个原子或基团，选自卤素原子、 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团和 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基基团；

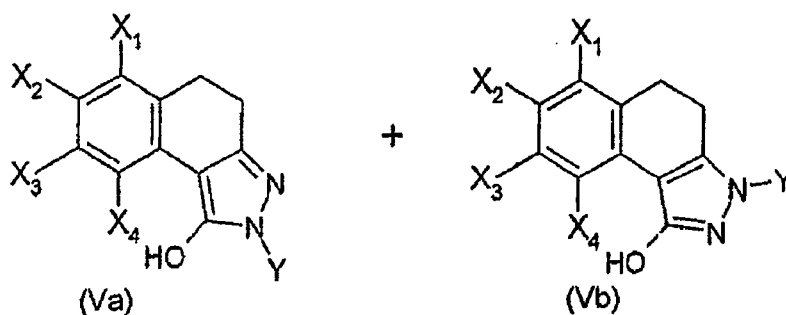
在C4-C5位置的键是双键或单键；

R_1 和 R_2 各自彼此独立地代表包含6-10个碳原子的芳基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团；或者 R_1 和 R_2 与承载它们的氮原子一起构成杂环，该杂环任选取代上1个或2个 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团；

所述化合物呈碱或与酸的加成盐的形式。

5. 权利要求1-4中任何一项的通式(I)的化合物的制备方法，其特征在于，

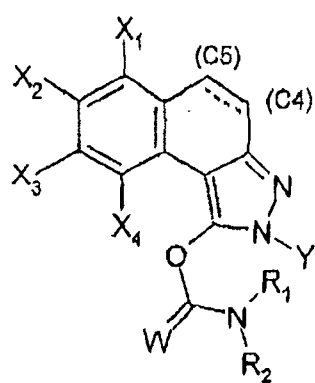
由通式(Va)和(Vb)的位置异构体组成的混合物，



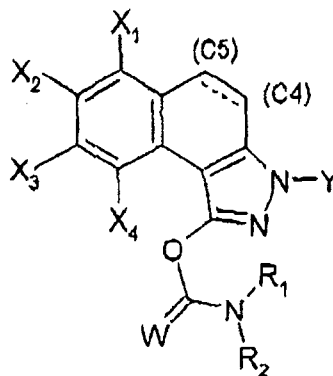
其中， X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 Y 如同在权利要求1-4中任何一项的通式(I)中那样定义，而其中 Y 基团分别位于吡唑环的(N2)位置和(N3)位置，

与通式 $ClC(W)NR_1R_2$ 的氮甲基酰氯衍生物在碱的存在下起反应，其中 W 、 R_1 和 R_2 如同在权利要求1-4中任何一项的通式(I)中那样定义，

分离后获得通式(Ia)和(Ib)的化合物，



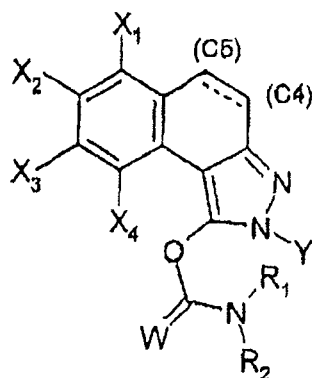
(Ia)



(Ib)

在 C4 - C5 位置的单键随后任选地进行脱氢以形成双键。

6. 通式(Ia)的化合物的制备方法,



(Ia)

其中

W 代表氧或硫原子;

X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自彼此独立地代表氢、卤素原子或氰基、C₁ ~ C₆ - 烷基、C₁ ~ C₆ - 氟代烷基、C₁ ~ C₆ - 烷氧基、C₁ ~ C₆ - 氟代烷氧基基团;

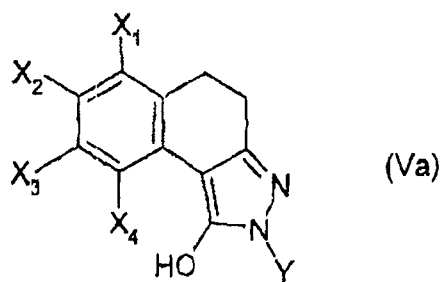
Y 位于(N2)位置并代表 C₁ ~ C₆ - 烷基、C₁ ~ C₆ - 氟代烷基、包含 6 ~ 10 个碳原子的芳基或包含 1 和 2 个杂原子的 5 - 6 元杂芳基基团;

该芳基或杂芳基基团任选地取代上 1 个或多个选自卤素原子、C₁ ~ C₆ - 烷基、C₁ ~ C₆ - 烷氧基、C₁ ~ C₆ - 烷基硫基、C₁ ~ C₆ - 烷基 - S(O) - 、C₁ ~ C₆ - 烷基 - S(O)₂ - 、C₁ ~ C₆ - 氟代烷基基团的原子或基团;

在 C4 - C5 位置的键是双键或单键;

R_1 和 R_2 各自彼此独立地代表包含 6 - 10 个碳原子的芳基、苄基或 $C_1 \sim C_6$ - 烷基基团; 或者 R_1 和 R_2 与承载它们的氮原子一起构成杂环, 该杂环任选地取代上 $C_1 \sim C_6$ - 烷基或苄基基团;

特征在于, 通式 (Va) 的化合物

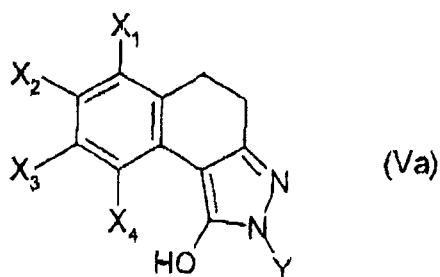


其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 Y 如同在上面通式(Ia)中那样定义,

与通式 $ClC(W)NR_1R_2$ 的氯甲基酰氯衍生物在碱的存在下起反应, 其中 W、 R_1 和 R_2 如同在上面通式(I)中那样定义,

在 C4 - C5 位置的单键随后任选地进行脱氢以形成双键。

7. 通式(Va)的化合物



其中

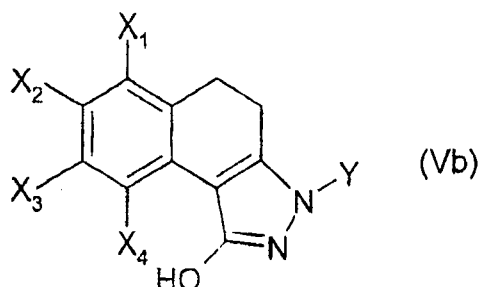
X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自彼此独立地代表氢或卤素原子或氟基、 $C_1 \sim C_6$ - 烷基、 $C_1 \sim C_6$ - 氟代烷基、 $C_1 \sim C_6$ - 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ - 氟代烷氧基基团;

Y 代表 $C_1 \sim C_6$ - 烷基、 $C_1 \sim C_6$ - 氟代烷基、包含 6 - 10 个碳原子的芳基或包含 1 和 2 个杂原子的 5 - 6 元杂芳基基团;

该芳基或杂芳基基团任选地取代上 1 个或多个选自卤素原子、 $C_1 \sim C_6$ - 烷基、 $C_1 \sim C_6$ - 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ - 烷基硫基、 $C_1 \sim C_6$ - 烷基 - S(O)

-、 $C_1 \sim C_6$ -烷基-S(O)₂-、 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基基团的原子或基团。

8. 通式(Vb)的化合物



其中

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自彼此独立地代表氢或卤素原子或氟基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基硫基或 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基基团的原子或基团；

Y 代表包含6-10个碳原子的芳基或包含1和2个杂原子的5-6元杂芳基基团；

该芳基或杂芳基基团任选地取代上1个或多个选自卤素原子、 $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基硫基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基-S(O)-、 $C_1 \sim C_6$ -烷基-S(O)₂-、 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基基团的原子或基团。

9. 药物组合物，其特征在于，它包含权利要求1~4中任何一项的通式(I)的化合物，或该化合物的药学可接受盐，以及至少一种药学可接受赋形剂。

10. 权利要求1~4中任何一项的通式(I)的化合物用于制备药物的应用，该药物旨在预防或治疗涉及外周型苯并二氮杂萘受体的疾病。

11. 权利要求10的通式(I)化合物用于制备旨在预防或治疗下列疾病的药物的应用：外周神经病、运动神经元病症、中枢神经系统神经退行性疾病、焦虑、癫痫、睡眠障碍、急性或慢性肾功能不全、肾小球炎、糖尿病肾病、心肌缺血和心脏闭锁不全、心肌梗塞、下肢缺血、冠状血管痉挛、心绞痛、与心脏瓣膜相联系的病、炎症类心脏病、由于心脏毒性药物或由于心脏手术引起的副作用，动脉粥样硬化及其血栓栓塞并发症、再狭窄、移植物排斥、与平滑肌细胞不正确的增生或不正确的迁移有关的症状，肿瘤和癌症，皮肤应激、慢性炎性疾病，

以及肺部炎性疾病。

12. 权利要求 11 的应用，其中所述慢性炎性疾病是类风湿性关节炎。

2H-或3H-苯并[e]吡唑-1-基的氨基甲酸酯衍生物、 其制备及其在治疗上的应用

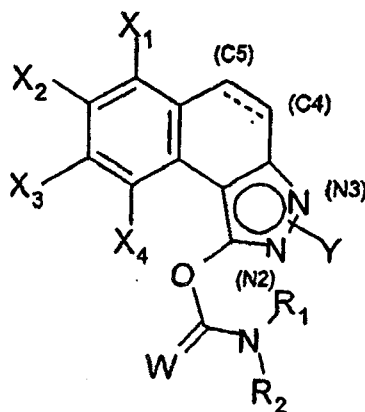
本发明的主题是一种在体外和体内表现出对外周型苯并二氮杂萘受体(PBR或p部位)的亲合性的2H-或3H-苯并[e]吡唑-1-基的氨基甲酸酯衍生物化合物。

本发明的第一主题是对应于下面通式(I)的化合物。

本发明的另一个主题是制备通式(I)的化合物的方法。

本发明的另一个主题是通式(I)的化合物的应用，特别是在药物或药物组合物中的应用。

本发明化合物对应于通式(I)：



其中

W 代表氧或硫原子；

X₁、X₂、X₃和X₄各自彼此独立地代表氢或卤素原子或氰基、C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-氟代烷基、C₁~C₆-烷氧基、C₁~C₆-氟代烷氧基基团；

Y 位于(N2)或(N3)位置；

当 Y 位于(N2)位置时，Y 代表 C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-氟代烷基、芳基或杂芳基基团；

当 Y 位于(N3)位置时，Y 代表芳基或杂芳基基团；

该芳基或杂芳基基团任选地取代上1个或多个选自卤素原子、C₁~

C_6 -烷基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基硫基、 $C_1 \sim C_6$ -烷基-S(O)-、 $C_1 \sim C_6$ -烷基-S(O)₂-或 $C_1 \sim C_6$ -氟代烷基基团的原子或基团；
在C4-C5位置的键是双键或单键；

R_1 和 R_2 各自彼此独立地代表芳基、苄基或 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团；
或者 R_1 和 R_2 与承载它们的氮原子一起构成杂环，该杂环任选地取代上1个或多个 $C_1 \sim C_6$ -烷基或苄基基团。

就本发明内容而言：

- $C_t \sim C_z$ ，当 t 和 z 可采用1~6的数值时，应理解为指可具有 $t \sim z$ 个碳原子的碳链，例如， C_{1-3} ，即可具有1~3个碳原子的碳链；

- 烷基应理解为指饱和、线型或支化的脂族基团。作为例子可举出，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基基团等；

- 氟代烷基应理解为指这样的烷基基团，其1个或多个氢原子已被氟原子取代；

- 烷氧基应理解为指-O-烷基，其中烷基基团如同上面那样定义；

- 氟代烷氧基应理解为指这样的烷氧基基团，其1个或多个氢原子已被氟原子取代；

- 烷基硫基应理解为指-S-烷基，其中烷基基团如同上面那样定义；

- 杂环应理解为指4-~7-元环状基团，包含氮原子和任选地另外的杂原子，例如，氮、氧或硫。作为杂环的例子可举出氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂萘基、哌嗪基或高哌嗪基(homopiperazinyl)基团；

- 芳基应理解为指包含6~10个碳原子的芳族环状基团。作为芳基基团的例子，可举出苯基或萘基基团；

- 杂芳基应理解为指含1至2个杂原子如氮、氧或硫的5-至6-元芳族环状基团。作为杂芳基基团的例子，可举出吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡嗪基或哒嗪基基团；

- 元应理解为指，在环状基团中，连接该环的2个相邻原子的原子；

- 卤素原子应理解为指氟、氯、溴或碘。

通式(I)的化合物可包含 1 个或多个不对称碳。它们可以以对映体或非对映体的形式存在。这些对映体和非对映体，还有其混合物，包括外消旋混合物，构成本发明的一部分。

通式(I)的化合物可以碱或以与酸的加成盐的形式存在。此种加成盐构成本发明的一部分。

这些盐有利地由药学可接受的酸制备，但是其它有用的酸，例如，用于提纯或离析通式(I)化合物的酸的盐，同样也构成本发明的一部分。

通式(I)的化合物可呈水合物或溶剂化物的形式，即，处于与 1 个或多个水分子或与溶剂缔合或结合的形式。此种水合物和溶剂化物同样也构成本发明的一部分。

在作为本发明主题的通式(I)的诸化合物当中，第一子类化合物由这样的化合物组成，其中：

W 代表氧或硫原子；和/或

X₁、X₂和 X₃各自彼此独立地代表氢原子或卤素原子，更具体地说氟、氯或溴原子、或氰基基团、C₁~C₆-烷基基团，更具体地说甲基基团，C₁~C₆-烷氧基基团，更具体地说甲氧基基团；和/或

X₄代表氢原子；和/或

Y 位于(N2)或(N3)位置；

当 Y 位于(N2)位置时，Y 代表 C₁~C₆-烷基基团，更具体地说甲基或乙基基团、C₁~C₆-氟烷基基团，更具体地说三氟乙基基团、芳基基团，更具体地说苯基基团，或杂芳基基团，更具体地说吡啶基或吡嗪基基团；

当 Y 位于(N3)位置时，Y 代表芳基基团，更具体地说，苯基基团，或杂芳基基团，更具体地说吡啶基或嘧啶基基团；

该芳基或杂芳基基团任选地取代上 1 个或多个原子或基团，更具体地说取代上 1 个或 2 个原子或基团，选自卤素原子，更具体地说氟、氯原子，C₁~C₆-烷基基团，更具体地说甲基基团，和 C₁~C₆-烷氧基基团，更具体地说甲氧基基团；和/或

在 C4-C5 位置的键是双键或单键；和/或

R₁和 R₂各自彼此独立地代表芳基，更具体地说苯基基团，C₁~C₆-烷基基团，更具体地说，甲基、乙基、正丙基、叔丁基、异丙基基

团；或者 R_1 和 R_2 与承载它们的氮原子一起构成杂环，更具体地说吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，任选取代上 1 或 2 个 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团，更具体地说甲基基团。

在作为本发明主题的通式(I)的化合物当中，第二子类化合物由这样的化合物组成，其中：

W 代表氧或硫原子；和/或

X_1 、 X_2 和 X_3 各自彼此独立地代表氢原子或卤素原子，更具体地说氟、氯或溴原子、 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团，更具体地说甲基基团， $C_1 \sim C_6$ -烷氧基基团，更具体地说甲氧基基团；和/或

X_4 代表氢原子；和/或

Y 位于(N2)或(N3)位置并代表芳基基团，更具体地说苯基基团，或杂芳基基团，更具体地说吡啶基、吡嗪基或嘧啶基基团；

该芳基或杂芳基基团任选地取代上 1 个或多个原子或基团，更具体地说取代上 1 个或 2 个原子或基团，选自卤素原子，更具体地说氟、氯原子， $C_1 \sim C_6$ -烷基基团，更具体地说甲基基团，和 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基基团，更具体地说甲氧基基团；和/或

在 C4 - C5 位置的键是双键或单键；和/或

R_1 和 R_2 各自彼此独立地代表芳基，更具体地说苯基基团， $C_1 \sim C_6$ -烷基基团，更具体地说甲基、乙基、正丙基、叔丁基、异丙基基团；或者 R_1 和 R_2 与承载它们的氮原子一起构成杂环，更具体地说吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，任选取代上 1 或 2 个 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团，更具体地说甲基基团。

在作为本发明主题的通式(I)的化合物当中，第三子类化合物由这样的化合物组成，其中：

W 代表氧或硫原子；和/或

X_1 、 X_2 和 X_3 各自彼此独立地代表氢原子或卤素原子，更具体地说，氟、氯或溴原子、 $C_1 \sim C_6$ -烷基基团，更具体地说甲基基团， $C_1 \sim C_6$ -烷氧基基团，更具体地说甲氧基基团；和/或

X_4 代表氢原子；和/或

Y 位于(N3)位置并代表芳基基团，更具体地说苯基基团，或杂芳基基团，更具体地说吡啶基或嘧啶基基团；

该芳基或杂芳基基团任选地取代上 1 个或多个原子或基团，更具体

地说取代上 1 个或 2 个原子或基团,选自卤素原子,更具体地说氟、氯原子, C_1-C_6 -烷基基团,更具体地说甲基基团,和 C_1-C_6 -烷氧基基团,更具体地说甲氧基基团;和/或

在 C_4-C_5 位置的键是双键或单键;和/或

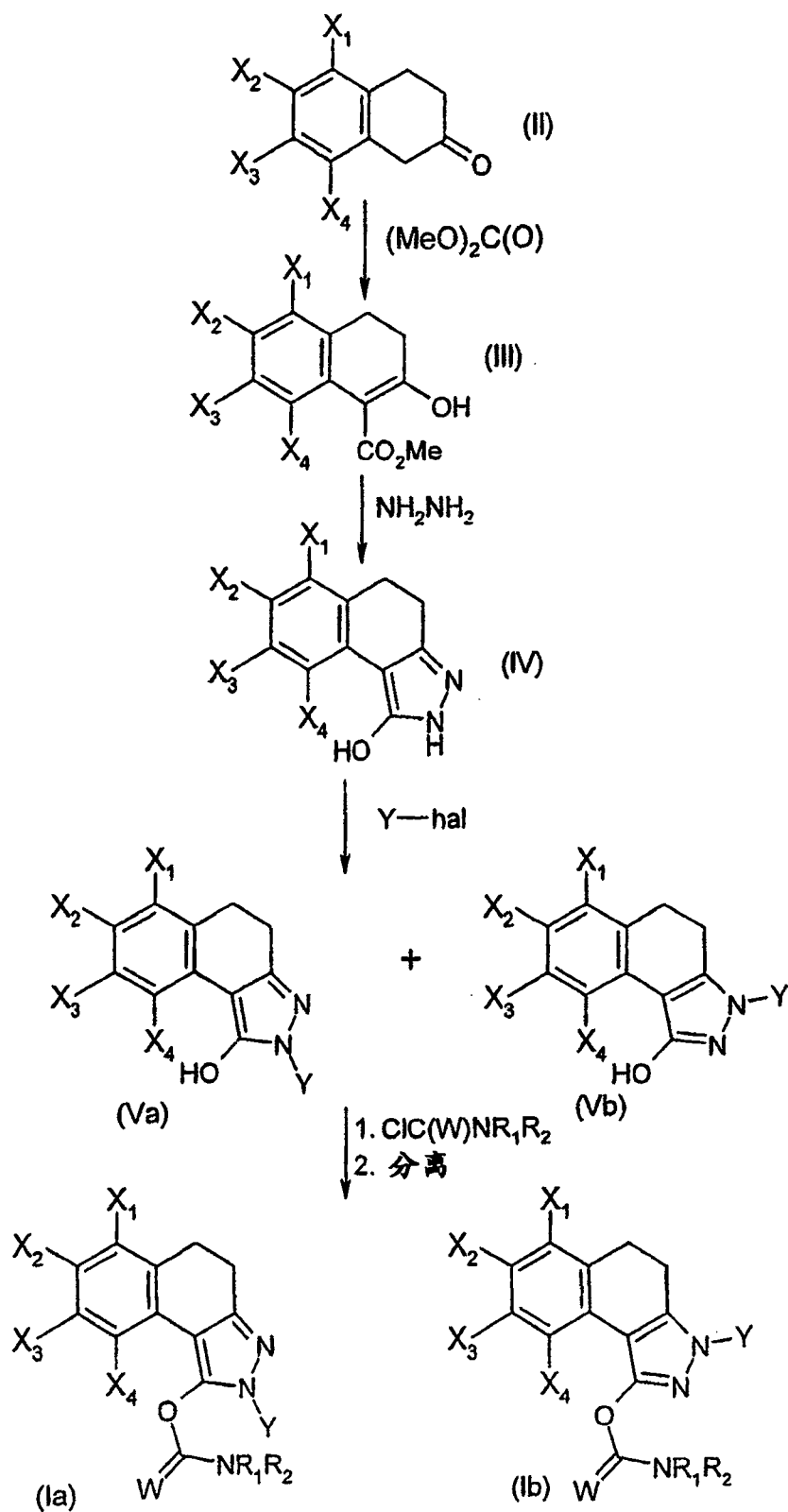
R_1 和 R_2 各自彼此独立地代表芳基,更具体地说苯基基团,或 C_1-C_6 -烷基基团,更具体地说甲基、乙基、叔丁基、异丙基基团;或者 R_1 和 R_2 与承载它们的氮原子一起构成杂环,更具体地说吡啶基,任选取代上 1 或 2 个 C_1-C_6 -烷基基团,更具体地说甲基基团。

通式(I)的化合物可按照下面的方案所描述的方法来制备。

按照第一制备路线(方案 1),通式(II)的化合物,其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 如同在通式(I)中那样定义,与碳酸甲酯在催化数量碱,例如,甲醇钠或氢化钠的存在下起反应,获得通式(III)的酮酯。该酮酯(III)与肼例如在极性溶剂例如 DMF 或乙酸中进行缩合反应,得以分离通式(IV)的吡唑。后者接着借助通式 $Y-hal$ 的芳基或杂芳基卤化物的作用被非选择性地 N-取代,其中 Y 如同在通式(I)中那样定义,而 hal 是卤素原子,例如,碘或溴,该反应在碱,例如,碳酸钾或碳酸铯或者在三磷酸钾、催化数量铜盐以及二胺的存在下进行(S.I. Buchwald, J. Am. Chem. Soc.(美国化学会志), 2001, 123, 7727)。

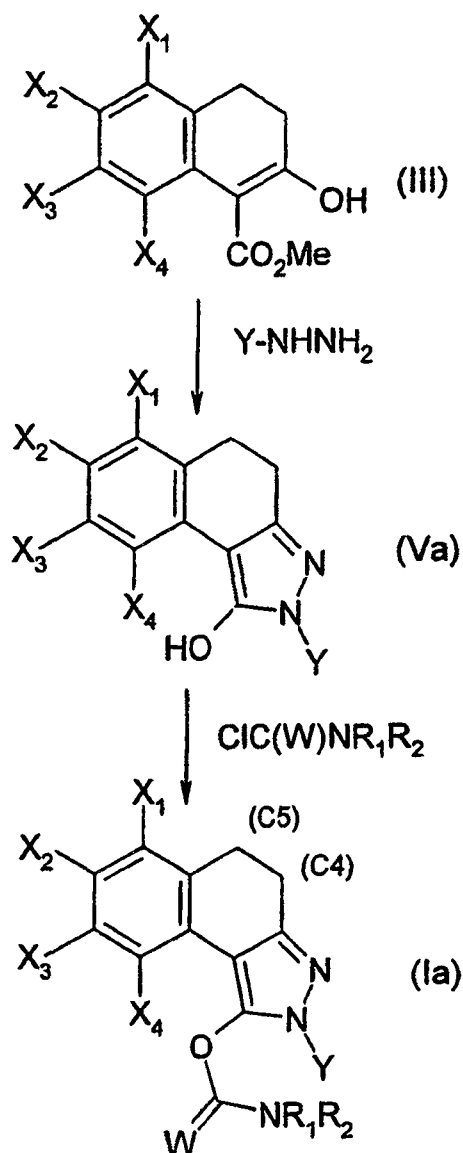
获得的由通式(Va)和(Vb)的位置异构体组成的混合物,式中, Y 基团分别位于吡唑环的 2-位置和 3-位置,随后借助通式 $ClC(W)NR_1R_2$ (其中 W、 R_1 和 R_2 如同在通式(I)中那样定义)的氮甲基酰氯衍生物的作用,在碱,例如,碳酸钾、氢化钠或三乙胺的存在下衍生而获得通式(Ia)和(Ib)的氨基甲酸酯,在此阶段将它通过本领域技术人员公知的方法,例如,在硅胶柱上的色谱法分离出来。

方案 1



替代地，第二制备路线能够制备通式(Ia)的化合物(方案 2)

方案 2



它包括如上面定义的通式(III)的酮酯与通式 $Y-NH-NH_2$ 的肼 (其中 Y 如同在通式(I)中那样定义) 例如, 在极性溶剂例如 DMF 或乙酸中进行缩合反应, 并能分离如上面定义的通式(Va)的吡唑。后者随后借助如上面定义的通式 $ClC(W)NR_1R_2$ 的氯甲基酰氯衍生物的作用, 在碱例如碳酸钾、氯化钠或三乙胺的存在下酰化而获得通式(Ia)的氨基甲酸酯。

在通式(I)化合物的 C4 - C5 位置的单键可任选地脱氢以生成双键, 所根据的方法乃是本领域技术人员公知的, 例如, 按照类似于 Kozo

Shishido 等人所描述的方法, Tetrahedron(四面体), 1989, 45, 18, 5791 ~ 5804. 替代地, 包含在 C4 - C5 位置的单键的通式(I)化合物可借助与卤化剂, 例如, N-溴代琥珀酰亚胺, 在引发剂如 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)的存在下反应而脱氢。在此种条件下, 包含在 C4 - C5 位置的单键的通式(I)化合物首先被卤化, 然后, 获得的中间体发生消除反应而生成包含在 C4 - C5 位置的双键的通式(I)化合物。

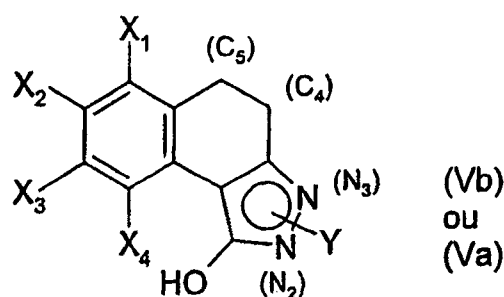
在方案 1 和 2 中, 当没有说明其制备方法时, 这些反应物是有市售供应的或者在文献中描述过的, 或者可按照文献中描述的方法或者按照本领域技术人员公知的那些方法来制备。

通式(II)的化合物可由商业来源获得或者可采用文献中描述的方法(Sims, J.J.等人, Tetrahedron Lett., 1971, 951)制备。

本发明另一个主题, 按照其另一个方面, 是通式(Va)和(Vb)的化合物。这些化合物可以作为中间体用于通式(I)化合物的合成。

下表 1 中给出一些通式(Va)和(Vb)的化合物的化学结构和物理性质。产品的熔点在“PF”一列中给出。

表 1



编号	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Y	PF (°C)
Va.1	H	H	H	H	2-(4-甲基苯基)	221-222
Vb.1	H	Me	H	H	3-(吡啶-4-基)	315-316
Va.2	H	F	H	H	2-(4-氟苯基)	220-221
Vb.2	H	Cl	H	H	3-(吡啶-4-基)	336 - 342
Va.3	H	Cl	H	H	2-(吡啶-4-基)	190 - 216

在下面的实施例中描述某些本发明化合物的制备。这些实施例

不是限制性的, 仅仅是举例说明本发明。作为例子举出的许多化合物指的是表 1 和 2 中给出的那些。元素微量分析、LC-MS(液相色谱法与质谱法联合)分析和 IR 以及 NMR 谱法证实获得的化合物的结构。

实施例 1 (化合物 1)

7-氟-2-(4-氟苯基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡啶-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯

1.1 甲基的 6-氟-2-羟基-3,4-二氢-萘-1-甲酸酯

12.66 g(316 mmol)60%在油中氯化钠, 900 mL 甲苯和 17.69 mL(210 mmol)碳酸二甲酯引入到 2 L 的反应器中。反应混合物在回流下搅拌 1 h。随后加入 19 g(115 mmol)6-氟-3,4-二氢-1H-萘-2-酮在 350 mL 甲苯中的溶液。反应混合物在回流下加热 24 h。反应混合物随后被冷却至 0℃, 然后通过加入 114 mL 乙酸而酸化。加入 114 mL 水, 分层的有机相通过沉降分离并以每次 150 mL 水洗涤 2 次, 然后以 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。随后, 有机相在硫酸镁上干燥, 然后在减压下浓缩, 结果获得 26.1 g 产物, 该产物被直接用于下一阶段。

1.2 7-氟-2-(4-氟苯基)-1-羟基-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡啶(Va.2)

2 g(9 mmol)在阶段 1.1 中获得的产物和 2.73 g(16.8 mmol)4-氟苯基胂盐酸化物被引入到 100 mL 反应器中。将该混合物溶解在 100 mL 乙酸中并在回流下加热 4 h。反应混合物随后进行冷却, 然后在减压下浓缩。残余物分散在 150 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水中。有机相通过沉降分离出来并以每次 100 mL 水洗涤 2 次, 然后以 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤一次。有机相随后在硫酸镁上干燥, 然后在减压下浓缩, 结果获得 3.5 g 期待的化合物。

熔点: 220 ~ 221℃

NMR ¹H (DMSO D6) : δ (ppm) : 2.72 (dxd, 2H), 2.95 (dxd, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.75 (m, 3H).

1.3 7-氟-2-(4-氟苯基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]-吡啶-1-

基(的)N,N-二乙基氨基甲酸酯(化合物 1)

3.5 g(9 mmol)在阶段 1.2 中获得的产物、3.48 g(25 mmol)碳酸钾和 2.66 g(21 mmol)N,N-二乙基氨基甲酰氯引入到 500 mL 反应器中。反应混合物在回流下加热 24 h, 随后在减压下浓缩。获得的产物分散在 100 mL 乙酸乙酯中。有机相以每次 100 mL 水洗涤 2 次, 随后以 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤 1 次。随后, 有机相在硫酸镁上干燥, 随后在减压下浓缩, 结果获得 5.96 g 粗产物。混合物用色谱法在硅胶柱上提纯, 其中洗脱是采用环己烷和乙酸乙酯的混合物实施的。2.2 g 期待的产物随后被离析出来并从异丙醇中再结晶, 生产出 1.5 g(3.77 mmol)最终产物。

熔点: 141 ~ 142 °C

NMR ^1H (CDCl_3): δ (ppm): 1.95 (t, 3H), 2.6 (t, 3H), 2.97 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.4 (q, 2H), 3.52 (q, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.56 (m, 2H).

实施例 2 (化合物 2)

7-氟-2-(4-氟苯基)-2H-苯并[e]吡唑-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯

0.7 g(1.76 mmol)在实施例 1 的阶段 1.3 中获得的 7-氟-2-(4-氟苯基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯和 1.2 g(5.2 mmol)2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌在 25 mL 甲苯中的溶液, 在回流下搅拌 2 h, 随后冷却。将该混合物倒入到 100 mL 乙酸乙酯中。有机相以每次 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次, 以 100 mL 水洗, 随后以 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相通过沉降分离出来, 随后在硫酸镁上干燥并在减压下浓缩。通过以色谱法在硅胶柱上(洗脱液: 二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物)提纯并从异丙醇中再结晶以后, 获得 500 mg(1.26 mmol)期待的产物。

熔点: 159 ~ 160 °C

NMR ^1H (DMSO): δ (ppm): 1.04 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 3.55 (q, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.7 (m, 5H), 7.9 (dxd, 1H).

实施例 3 (化合物 3 和 4)

7-氟-2-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]-吡唑-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯盐酸化物(化合物 3)和 7-氟-3-(吡啶-4-

基)-4,5-二氢-3H-苯并[e]-吡唑-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯盐酸化物(化合物 4)

3.1 甲基的 6-氯-2-羟基-3,4-二氢-萘-1-甲酸酯

10.1 g(252 mmol)60%在油中氢化钠, 621 mL 甲苯和 14.18 mL(163 mmol)碳酸二甲酯引入到 2 L 的反应器中。反应混合物在回流下搅拌 1 h。随后加入 15.2 g(84 mmol)6-氯-3,4-二氢-1H-萘-2-酮在 268 mL 甲苯中的溶液。反应混合物在回流下加热 24 h。随后被冷却至 0℃, 然后通过加入 92 mL 乙酸而酸化。加入 114 mL 水, 分层的有机相通过沉降分离出来并以每次 150 mL 水洗涤 2 次, 然后以 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。随后, 有机相在硫酸镁上干燥, 然后在减压下浓缩。残余物通过按色谱法在硅胶柱上处理来提纯(洗脱是采用环己烷和二氯甲烷的混合物实施的), 结果获得 12.8 g(53.6 mmol)期待的产物, 该产物被直接用于下一阶段。

3.2 7-氯-1-羟基-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑

28 g(117 mmol)在阶段 3.1 中获得的产物和 28.6 mL(586.6 mmol)胍一水合物被引入到 2 升反应器中。将该混合物溶解在 782 mL 乙酸中并在回流下加热 4 h。反应混合物随后进行冷却, 然后在减压下浓缩。得到的产物分散在 300 mL 乙酸乙酯和 300 mL 水中。有机相通过沉降分离出来并以每次 200 mL 水洗涤 2 次, 然后以 200 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤一次。有机相随后在硫酸镁上干燥, 然后在减压下浓缩。获得的残余物从 200 mL 乙基醚中研制, 随后被滤出, 从而得到 25 g(113.3 mol)期待的产物。

熔点:232 ~ 233℃

3.3 7-氯-1-羟基-2-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡唑和 7-氯-1-羟基-3-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-苯并[e]吡唑

15.2 g(68.8 mmol)在阶段 3.2 中获得的产物、16.95 g(82.66 mmol)4-碘代吡啶、4.14 mL(34.44 mmol)反式-1,2-二氨基环己烷、1.31 g(6.89 mmol)碘化铜和 36.55 g(172.2 mmol)磷酸钾在惰性气氛下被引入

到 2 L 反应器中。将反应混合物悬浮在 690 mL 二噁烷中，在回流下加热 24 h，随后冷却。混合物在减压下浓缩，随后分散在 200 mL 水中。水相通过相继加入乙酸被酸化至 pH 5。悬浮体搅拌 30 min，随后将获得的沉淀滤出，以水洗涤，然后在减压下干燥从而获得 16.6 g(55.7 mmol) 期待的 N-芳基化产物，呈异构体的混合物形式。

LC-MS: 2 个峰，在 60.4% 和 38%，对应于 $[MH]^+ = 298$ 。

3.4 7-氯-2-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]-吡唑-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯盐酸化物(化合物 3)和 7-氯-3-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-苯并[e]-吡唑-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯盐酸化物(化合物 4)

13 g(43.66 mmol)在阶段 3.3 中获得的异构体混合物、18.1 g(131 mmol)精细研磨的碳酸钾和 11.07 mL(87.32 mmol)N,N-二乙基氨基甲酸酯在惰性气氛下引入到 2 L 反应器中。反应混合物悬浮在 1 L 乙腈中，在回流下加热 24 h，随后冷却。反应混合物在减压下浓缩。获得的产物分散在 300 mL 乙酸乙酯和 300 mL 水中。有机相通过沉降分离出来，并以每次 200 mL 水洗涤 2 次，并以 200 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤 1 次。随后，有机相在硫酸镁上干燥，随后在减压下浓缩。获得的产物包含 2 种位置异构体(化合物 3 和 4)。后者通过柱色谱法(300 g Merck 15 ~ 40 μ m 二氧化硅，洗脱液:庚烷和乙酸乙酯的混合物)进行分离。

7-氯-2-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-2H-苯并[e]-吡唑-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯盐酸化物(化合物 3)

如此离析的产物 3 按如下所述转化为盐酸化物:溶解在 0.1N 盐酸在异丙醇中的溶液中。让该溶液在减压下浓缩至干。从乙醚中研制、过滤和在减压下干燥之后，获得 2.3 g(5.79 mmol)最终产物。

熔点: 250 ~ 251 $^{\circ}$ C

NMR 1 H (DMSO): δ (ppm): 1.08 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.98 (m, 4H), 3.3 (q, 2H), 3.68 (q, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.38 (dxd, 1H), 7.46 (dxd, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.87 (d, 2H)。

7-氯-3-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-苯并[e]-吡唑-1-基的

N,N-二乙基氨基甲酸酯盐酸化物(化合物 4)

如此离析的产物通过如下所述转化为盐酸盐:溶解在 0.1N 盐酸在异丙醇的溶液中。溶液在减压下浓缩至干。从乙基醚中研制、过滤和在减压下干燥之后,获得 6.2 g(15.62 mmol)最终产物。

熔点:224 ~ 226 °C

NMR ¹H (DMSO): δ (ppm): 1.18 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.51 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (dxd, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.98 (d, 2H).

实施例 4 (化合物 5)

8-甲氧基-3-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-苯并[e]-吡啶-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯盐酸化物

4.1 甲基的 6-甲氧基-2-羟基-3,4-二氢-萘-1-甲酸酯

3.4 g(85.12 mmol)60%在油中氢化钠,180 mL 甲苯和 4.78 mL(56.75 mmol)碳酸二甲酯引入到 1 L 的反应器中。反应混合物在回流下搅拌 1 h。随后加入 5 g(28.37 mmol)7-甲氧基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮在 100 mL 甲苯中的溶液。反应混合物在回流下加热 24 h。反应混合物随后被冷却至 0 °C,然后通过加入 30 mL 乙酸而酸化。加入 30 mL 水,分层的有机相通过沉降分离出来并以每次 50 mL 水洗涤 2 次,然后以 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。随后,有机相在硫酸镁上干燥,然后在减压下浓缩。通过按色谱法在硅胶柱上处理来提纯(洗脱液:二氯甲烷和庚烷的混合物),结果获得 3.9 g(16.64 mmol)期待的产物,并被直接用于下一阶段。

4.2 1-羟基-8-甲氧基-4,5-二氢-2H-苯并[e]吡啶

3.9 g(16.65 mmol)在阶段 4.1 中获得的产物和 4.06 mL(83.24 mmol)肼一水合物被引入到 0.5 L 反应器中。将该混合物溶解在 166 mL 乙酸中并在回流下加热 4 h。反应混合物随后进行冷却,然后在减压下浓缩。得到的产物分散在 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水中。有机相通过沉降分离出来并以每次 100 mL 水洗涤 2 次,然后以 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤一次。有机相随后在硫酸镁上干燥,然后在减压下浓缩。获得的残余物从 50 mL 乙基醚中研制,随后被滤出,从而得到 2.4 g(11.1

mmol)期待的产物。

4.3 1-羟基-8-甲氧基-3-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-苯并[e]呋唑

1.2 g(5.55 mmol)在阶段 4.2 中获得的产物、1.36 g(6.66 mmol)4-碘代吡啶、0.33 mL(2.77 mmol)反式-1,2-二氨基环己烷、0.105 g(0.55 mmol)碘化铜和 2.94 g(13.87 mmol)磷酸钾在惰性气氛下被引入到 0.1 L 反应器中。将反应混合物悬浮在 55 mL 二噁烷中，在回流下加热 24 h，随后冷却。混合物随后分散在 1 L1/1 水与乙酸乙酯的混合物中。有机相通过沉降而分离出来，随后以水(50 mL)洗涤。该水相通过相继加入乙酸被酸化至 pH 5。获得的沉淀过滤出来，以水洗涤，随后在减压下干燥生成 0.2 g(0.68 mmol)期待的 N-芳基化产物。有机相在硫酸镁上干燥，随后在减压下浓缩。获得的产物通过按色谱法在硅胶柱上处理(洗脱液:二氯甲烷和甲醇的混合物)达到提纯，结果得到另外的 0.57 g(1.94 mmol)期待的 N-芳基化产物。

NMR ^1H (DMSO D_6) : δ (ppm) : 2.89 (dxd, 2H), 3.09 (dxd, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.2 (dxd, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.6 (m, 2H).

4.4 8-甲氧基-3-(吡啶-4-基)-4,5-二氢-3H-苯并[e]呋唑-1-基的 N,N-二乙基氨基甲酸酯(化合物 5)

0.77 g(2.63 mmol)在阶段 4.3 中获得的产物、1.09 g(7.88 mmol)精细研磨的碳酸钾和 0.67 mL(5.25 mmol)N,N-二乙基氨基甲酰氯在惰性气氛下引入到 0.1 L 反应器中。反应混合物悬浮在 30 mL 乙腈中，在回流下加热 24 h，随后冷却。反应混合物在减压下浓缩。获得的产物分散在 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水中。有机相通过沉降分离出来，并以每次 50 mL 水洗涤 2 次，并以 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤 1 次。随后，有机相在硫酸镁上干燥，随后在减压下浓缩。获得的产物通过柱状色谱法(90 g Merck 15 ~ 40 μm 二氧化硅，洗脱液:庚烷和乙酸乙酯的混合物)进行提纯。如此离析的化合物从异丙醇中再结晶，随后再溶解到 0.1N 盐酸在异丙醇中的溶液中。该溶液在减压下浓缩至干。从乙醚中研制、过滤和在减压下干燥之后，获得 234 mg(0.59 mmol)期待的化合物。

熔点:225 ~ 227℃

NMR ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1.15 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.2 – 3.4 (m, 4H), 3.51 (q, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.8 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.82 (d, 2H).

实施例 5 (化合物 82)

7-氯-4,5-二氢-3-(吡啶-4-基)-3H-苯并[e]吡唑-1-基的 N,N-二异丙基氨基甲酸酯盐酸化物

在 1 L 反应器中, 2.3 g(7.72 mmol)在实施例 3 的阶段 3.3 中获得的异构体的混合物在 30 mL 二甲基甲酰胺中的溶液在惰性气氛下和在 0℃ 滴加到氯化钠在 17 mL 二甲基甲酰胺中的悬浮体中。在环境温度搅拌 1 h 后, 滴加 1.39 g(8.5 mmol)N,N-二异丙基氨基甲酰氯在 30 mL 二甲基甲酰胺中的溶液。反应混合物在环境温度搅拌 18 h, 然后在减压下浓缩。获得的产物分散在 300 mL 乙酸乙酯和 300 mL 水中。通过加入乙酸将水相调节到 pH 5。有机相通过沉降而分离出来, 并以每次 200 mL 水洗涤 2 次, 然后以 200 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤 1 次。随后, 有机相在硫酸镁上干燥, 然后在减压下浓缩。获得的产物通过柱状色谱法(300 g Merck 15 ~ 40 μm 二氧化硅, 洗脱液:二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物)进行提纯。

如此离析的化合物通过溶解在 0.1N 盐酸在异丙醇中的溶液中而转化为盐酸化物。该溶液在减压下浓缩至干。从乙基醚中研制、过滤和在减压下干燥之后, 获得 1.2 g(2.6 mmol)最终产物。

熔点:237 ~ 269℃

NMR ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1.29 (m, 12H), 3.02 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (dxd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 8.7 (d, 2H).

实施例 6 (化合物 84)

7-氯-3-(吡啶-4-基)-3H-苯并[e]吡唑-1-基的 N,N-二异丙基氨基甲酸酯盐酸化物

1.65 g(3.38 mmol)按照实施例 5 中描述的方法制备的 7-氯-4,5-二氢-3-(吡啶-4-基)-3H-苯并[e]吡唑-1-基的 N,N-二异丙基氨基甲酸酯、1.105 g(6.21 mmol)N-溴代琥珀酰亚胺和 0.127 g(0.78 mmol)2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)加入到 100 mL 反应器中。该混合物, 溶解在 40 mL 四氯化碳中, 在回流下搅拌 24 h, 然后在减压下浓缩。获得的产物分散在 300 mL 二氯甲烷和 2 mL 浓氨水中。有机相被分离

出来并以 200 mL 水洗涤, 然后以 200 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相随后在硫酸镁上干燥, 然后在减压下浓缩。获得的产物通过色谱法在氧化铝柱上(洗脱液:二氯甲烷和甲醇的混合物), 然后在硅胶柱上(洗脱液:二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物)处理而达到提纯。

如此分离的产物通过溶解在 0.1N 盐酸在异丙醇中的溶液中而转化为盐酸化物。该溶液在减压下浓缩至干。从乙基醚中研制、过滤和在减压下干燥之后, 获得 1.2 g(2.6 mmol)最终产物。

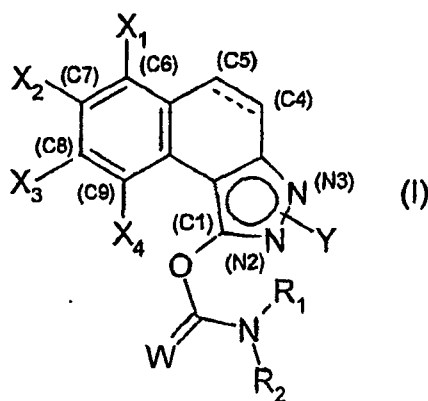
熔点: 234 ~ 248 °C

NMR ^1H (DMSO) : δ (ppm) : 1.42 (m, 12H), 4.02 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7.6 (dxd, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.92 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.79 (d, 2H).

本发明通式(I)的几种化合物的化学结构和物理性质载于下表 2 中。

在该表的“盐”的一列中, “HCl”代表盐酸化物, 而“-”则代表碱状态的化合物。酸:碱摩尔比则表示其反面。“PF”列给出产物的熔点, 无定形化合物用其质谱(MS)分析结果表征。

表 2



编号	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	键 C4-C5	Y	盐	PF (°C)
1	H	F	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(4-氟苯基)	-	141-142
2	H	F	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	2-(4-氟苯基)	-	159-160

编号	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	键 C4-C5	Y	盐	PF (°C)
3	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	250- 251
4	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	224- 226
5	H	H	OCH ₃	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	225- 227
6	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	单	2-(4-甲基苯基)	-	130- 131
7	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(4-氯苯基)	-	148- 149
8	H	H	H	H	O		单	2-(3-氯苯基)	-	150- 151
9	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	单	2-(3-氯苯基)	-	128- 129
10	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(3-氯苯基)	-	111- 113
11	H	H	H	H	O		单	2-(3-氯苯基)	-	155- 157
12	H	H	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	2-(3-氯苯基)	-	116- 118
13	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-苯基	-	124- 125
14	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-苯基	-	114- 116
15	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	单	2-(3-氯苯基)	-	75- 78
16	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(2-氯苯基)	-	396*
17	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-乙基	-	60- 61
18	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	单	2-乙基	-	348*
19	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	单	2-(2,2',2''- 三氯苯基)	-	402*
20	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(4-氟苯基)	-	132- 133
21	H	H	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	2-(4-氟苯基)	-	95- 96
22	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	单	2-(4-氟苯基)	-	197- 198
23	H	H	H	H	O		单	2-(4-氟苯基)	-	211- 212
24	H	H	H	H	O		单	2-(4-氟苯基)	-	174- 175
25	H	H	H	H	O		单	2-(4-氟苯基)	-	175- 176
26	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	单	2-(4-氯苯基)	-	211- 212
27	H	H	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	2-(4-氯苯基)	-	203- 204
28	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	单	2-(4-氯苯基)	-	202- 203
29	H	H	H	H	O		单	2-(4-氯苯基)	-	212- 213

编号	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	键 C4-C5	Y	盐	PF (°C)
30	H	H	H	H	O		单	2-(4-氯苯基)	-	200-201
31	H	H	H	H	O		单	2-(4-氯苯基)	-	185-186
32	H	H	H	H	O		单	2-(4-氯苯基)	-	157-158
33	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	单	2-(4-氯苯基)	-	216-217
34	H	H	H	H	O		单	2-(4-氯苯基)	-	167-168
35	H	H	H	H	O	N(CH ₃) ₂	单	2-苯基	-	158-159
36	H	H	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	2-苯基	-	146-147
37	H	H	H	H	O	N(CH ₃)Ph	单	2-苯基	-	169-170
38	H	H	H	H	O		单	2-苯基	-	176-177
39	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(4-氯苯基)	-	155-156
40	H	H	H	H	O	$\frac{N(CH_3)}{(CH_2)_2CH_3}$	单	2-(4-氯苯基)	-	143-144
41	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(3-氯-4-甲基苯基)	-	99-101
42	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(3-氯-4-氯苯基)	-	148-150
43	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(3-氯-4-甲基苯基)	-	131-133
44	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(2,4-二氯苯基)	-	78-80
45	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	298-299
46	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(吡啶-2-基)	-	108-110
47	H	OCH ₃	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(4-氯苯基)	-	161-162
48	H	Br	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(4-氯苯基)	-	162-163
49	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(3-氯-4-氯苯基)	-	108-110
50	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-甲基	-	117-118
51	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	2-(3-氯苯基)	-	125-126
52	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	2-(4-氯苯基)	-	125-126
53	H	H	H	H	O	$\frac{N(CH_3)(CH_2)_2}{CH_3}$	双	2-(4-氯苯基)	-	154-155
54	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	2-(3-氯-4-氯苯基)	-	412*
55	H	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	2-(3-氯-4-甲基苯基)	-	118-120
56	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	2-(4-氯苯基)	-	151-153

编号	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	键 C4-C5	Y	盐	PF (°C)
57	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	2-(3-氯-4- 氟苯基)	-	141- 143
58	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	2-(3-氯-4- 甲基苯基)	-	141- 143
59	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	2-(2,4- 二氟苯基)	-	144- 146
60	H	OCH ₃	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	208- 220
61	H	CH ₃	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	222- 225
62	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(吡啶-3-基)	HCl 1:1	194- 197
63	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(吡啶-3-基)	HCl 1:1	155- 157
64	H	F	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	324- 326
65	H	F	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	233- 242
66	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(4-氟苯基)	-	131- 132
67	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(吡啶-2-基)	HCl 1:1	122- 123
68	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(3-氟苯基)	-	128- 130
69	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(3-氟苯基)	-	124- 126
70	H	Br	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	300- 310
71	H	Br	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	233- 238
72	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(4-甲基苯基)	-	155- 159
73	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(4-甲基苯基)	-	118- 121
74	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(2-氟苯基)	-	414*
75	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(4-氟苯基)	-	177- 178
76	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(4-氟苯基)	-	148- 149
77	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	2-(4- 甲氧基苯基)	-	131- 132
78	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(4- 甲氧基苯基)	-	185- 187
79	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	3-(3-氟苯基)	-	142- 144
80	H	Cl	H	H	O	N(CH ₃)Ph	单	3-(吡啶-4-基)	-	213- 215
81	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	2-(吡啶-4-基)	-	184- 185
82	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	-	146- 148
									HCl 1:1	237- 269

编号	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	W	NR ₁ R ₂	键 C4-C5	Y	盐	PF (°C)
83	OC H ₃	H	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	238 - 240
84	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	双	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	234 - 248
85	H	Cl	H	H	O		单	2-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	153 - 173
86	H	Cl	H	H	O		单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	243 - 248
87	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	2-(吡啶-3-基)	HCl 1:1	243 - 260
88	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	3-(吡啶-3-基)	HCl 1:1	209 - 213
89	H	Cl	H	H	S	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	290 - 318
90	H	Cl	H	H	O		单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	228 - 252
91	H	Cl	H	H	O	NCH ₃ C(CH ₃) ₃	单	2-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	350 - 360
92	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	双	3-(吡啶-3-基)	HCl 1:1	238 - 240
93	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	3-(吡啶-2-基)	-	193 - 195
94	H	F	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	255 - 260
95	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	3-(嘧啶-2-基)	-	220 - 222
96	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	单	2-(吡嗪-2-基)	-	175 - 176
97	H	F	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	双	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	272 - 280
98	H	Cl	H	H	O	N(CH(CH ₃) ₂) ₂	双	3-(吡啶-2-基)	-	213 - 215
99	H	Cl	H	H	O	N(CH ₃) (C(CH ₃) ₃)	单	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	411*
100	H	Cl	H	H	O	N(CH ₂ CH ₃) ₂	双	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	227 - 229
101	H	Cl	H	H	O	N(CH ₃)Ph	双	3-(吡啶-4-基)	HCl 1:1	248 - 268

* [MH]⁺

对本发明的化合物进行了药理学试验，证明了它们作为具有治疗活性物质的优点。

本发明的化合物还表现出促使其表现出在活体内良好活性的溶于水的特点。

[3H]Ro5 - 4864 对外周型苯并二氮杂草受体(PBR 或 p 部位)的结合的研究

测定了本发明化合物对 PBR 或 p 部位(外周型对苯并二氮杂草的结

合部位)的亲合性。

p 部位受体可在经过在 $[3H]Ro5-4864$ 存在下培养的老鼠(rat)肾膜中被选择性地标记。就本发明化合物对这些受体的亲合性进行了体外研究。

所使用的动物是雄性 Sprague - Dawley 鼠(Iffa Credo), 重 180 ~ 300 g. 在去头以后, 取出肾脏, 将组织在 4℃ 采用 Polytron™ 均化器在 35 倍体积 50 mM Na_2HPO_4 磷酸盐缓冲液中, 其 pH 以 Na_2HPO_4 调节到 7.5, 以 6/10 的最大速度之下均化 2 min. 该膜匀浆经过纱布进行过滤并用缓冲液稀释 10 倍。

$[3H]Ro5-4864$ (特异活性: 70 ~ 90 Ci/mmol; New England Nuclear), 浓度为 0.5 nM, 在 100 μ l 膜匀浆的存在下, 在最终体积为 1 mL 的含有试验化合物的缓冲液中进行培养。

在 0℃ 下培养 3 h 后, 通过经以每次 4.5 mL 冷(0℃)培养缓冲液洗涤 2 次的 Whatman GF/BTM 过滤器过滤来回收这些膜。过滤器保留的放射性采用液体闪烁图法做了测定。

针对被研究的化合物的每种浓度, 测定 $[3H]Ro5-4864$ 的结合的抑制百分率, 然后测定 IC_{50} 浓度, 即, 能抑制该特异结合的 50% 的浓度。

本发明大多数活性化合物的 IC_{50} 值介于 0.5 nM ~ 300 nM 范围。特别是, 表 2 中的化合物 14、20 和 56 分别表现出 1.6nM、2.8nM 和 1.4nM 的 IC_{50} 数值。

因此本发明化合物是具有对外周型苯并二氮杂萘受体的亲合性的配体。

神经保护活性的研究

4 天大的老鼠在被切断面部神经后的运动神经元存活试验

未成熟鼠的面神经损伤后, 面核的运动神经元由于一种 apoptose 作用而经历神经元死亡过程。采用神经元计数和组织学方法评估了神经元的存活率。

4 天的未成熟鼠以戊巴比妥(pentobarbital)(3 mg/kg 经 i.p.途径)进行麻醉。从茎突乳突孔的出口暴露并切断右面神经。醒来后, 将幼鼠放回到其母鼠那里并通过口服或腹膜内途径以 1 ~ 10 mg/kg 之间的剂量通过 1 或 2 种日给药法处理 7 日。

损伤后 7 日, 将动物去头并将大脑冷冻在 -40°C 的异戊烷中。借助低温恒温器将整个面神经切成宽 $10\ \mu\text{m}$ 的片段。运动神经元以甲酚紫染色并采用 HistoTM 软件(BiocomTM)进行计数。

在此种模式中, 本发明的化合物将神经元存活率提高了 38 ~ 78%。表列化合物 14、20 和 56 的运动神经元存活率试验结果载于下表 3。

表 3

编号	14	20	56
神经元存活率的 增加% (10mg/kg po)	38%	59%	74%

试验结果表明本发明的最高活性化合物能促进神经保护作用。

本发明化合物因此可用于制备药物, 特别是制备旨在预防和治疗涉及外周型苯并二氮杂^草受体的疾病的药物。

于是, 按照其另一个方面, 本发明的主题是一种药物, 它包含通式(I)的化合物, 或者后者与药学可接受酸的加成盐, 或水合物或溶剂化物。

这些药物被用于治疗, 特别是预防和/或治疗各种类型神经病, 例如, 创伤和缺血性神经病, 感染、酗酒、糖尿病的、药物的或遗传性的神经病, 以及运动神经元症状, 例如, 脊椎肌萎缩和肌萎缩侧向硬化。这些药物也将在中枢神经系统神经退行性疾病的治疗方面得到应用, 包括急性, 例如, 中风和颅和骨髓创伤, 或者慢性, 例如, 自身免疫疾病(多重硬化)、Alzheimer 氏疾病、帕金森氏病以及任何其它凡神经保护性/神经营养性因子的给药应具有疗效的疾病。

本发明的化合物也可用于制备旨在用于预防和/或治疗焦虑的药物, 例如, 癫痫的和睡眠障碍引起的。这是因为 PBR 或 p 部位的配体刺激神经类固醇的生产, 例如, 孕烯醇酮(pregnenolone)、脱氢表雄酮和 3α -羟基- 5α -孕-20-酮, 这是通过促进胆固醇从线粒体膜外向内的转移实现的。这些神经类固醇能调节 GABA_A -氯化物通道大分子

络合物的活性，因而能产生抗焦虑、抗惊厥和镇静活性。

本发明的化合物也可用于治疗急性或慢性肾功能不全、肾小球炎、糖尿病肾病、心肌缺血和心脏闭锁不全、心肌梗塞、下肢缺血、冠状血管痉挛、心绞痛(angine de poitrine)、与心脏瓣膜相联系的病、炎症类心脏病、由于心脏毒性药物或由于心脏手术引起的副作用，动脉粥样硬化及其血栓栓塞并发症、再狭窄(resténose)、移植物排斥或与平滑肌细胞不正确的增生或不正确的迁移有关的症状。

另外，文献中最新的数据表明，外周型苯并二氮杂萆受体可能在细胞增殖和癌变过程的调节方面起根本性的作用。一般地并与正常组织相比较而言，在各种不同类型肿瘤和癌症中观察到外周型苯并二氮杂萆受体密度的增加。

在人类星形细胞瘤中，外周型苯并二氮杂萆受体的表达水平与肿瘤的恶性程度、增生指数和患者的存活率相关。在人类脑瘤中，外周型苯并二氮杂萆受体数目的增加被用来作为医疗影像中的诊断指标和作为治疗靶靶以便由外周型苯并二氮杂萆受体的配体和由细胞抑药物物形成结合物。高密度外周型苯并二氮杂萆受体也被在卵巢癌和乳腺癌中观察到。关于后者，现已证明，外周型苯并二氮杂萆受体的表达水平与肿瘤的侵袭潜力相关；再有，外周型苯并二氮杂萆受体兴奋剂的存在刺激哺乳类的癌线。

上述综合结果，表明外周型苯并二氮杂萆受体在癌变过程中具有有害作用，从而构成研究对能够阻断其作用的对外周型苯并二氮杂萆受体有特异性的合成配体的相关基础。

因此，这些化合物被用来治疗肿瘤和癌症。

外周型苯并二氮杂萆受体也存在于皮肤中，在这方面，能按照本发明使用的化合物可用于预防或治疗皮肤应激。

术语“皮肤应激”应理解为指各种能造成损伤的刺激，特别是对表皮的，不论是何种能引起此种应激的剂。此种剂可以是体内的和/或体外的，例如，化学或自由基，或者外部的，例如，紫外线辐射。

于是，可按照本发明使用的化合物可预防和治疗皮肤刺激、干斑、红斑、dysesthésique感觉、灼热感、皮肤和/或粘膜的瘙痒，或者老化，并且也可用于皮肤疾病，例如，牛皮癣、les maladies prurigineuses、疱疹、光照性皮肤病、异位皮炎、接触性皮炎、苔癣、痒症、瘙痒、

昆虫叮咬、在纤维形成和其它胶原成熟的障碍、免疫学疾病或皮肤学病症，例如，湿疹。

本发明化合物也可用于预防和治疗慢性炎症性疾病，特别是类风湿关节炎，以及肺部炎症性疾病。

按照其另一个方面，本发明涉及一种药物组合物，包含作为主要活性成分的本发明的化合物。这些药物组合物包含有效剂量至少一种本发明化合物或所述化合物的药学可接受盐、水合物或溶剂化物，以及至少一种药学可接受赋形剂。所述赋形剂，根据所要求的药物形式和给药方法，选自本领域技术人员公知的普通赋形剂。

在本发明的口服、舌下、皮下、肌肉、静脉、局部、局域、气管内、鼻内、经皮或直肠给药的药物组合物中，上面通式(I)的主要活性成分，或其任选的盐、溶剂化物或水合物可以单元给药形式，以与传统药物赋形剂的混合物形式供给动物或人服用，以便预防或治疗以上疾病或病症。

恰当的单元-剂量给药形式包括口服形式，例如，片剂、软或硬明胶胶囊、粉末、颗粒和口服溶液或悬浮体，舌下、颊内、气管内、眼内和鼻内给药的形式，以及用于吸入给药，局部、经皮、皮下、肌肉或静脉给药的形式和用于直肠给药的形式和植入物。用于局部施用，本发明化合物可以以乳剂、凝胶、软膏或化妆水的形式使用。

作为例子，本发明化合物片剂单一剂量给药形式可包含以下组分：

本发明化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交联羧甲基纤维素钠	6.0 mg
玉米淀粉	15.0 mg
羟丙基-甲基纤维素	2.25 mg
硬脂酸镁	3.0 mg

所述单一剂量形式包含给予 0.001 ~ 20 mg 主要活性成分/千克体重的日给药剂量，具体视药物形式而定。

可能有这样的特殊情况，其中较高或较低剂量都是恰当的；此种剂量也属于本发明。按照习惯做法，适合每个患者的剂量由医生按照

给药模式、所述患者的体重和响应来确定。

按照本发明另一个方面，还提供治疗上面指出的疾病的方法，包括给予患者有效剂量本发明化合物、其药学可接受盐、所述化合物的溶剂化物或水合物之一。