

[19]中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D243/24

C07D403/04

C07D405/04 A61K 31/55

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93101848.X

[45]授权公告日 2000年4月5日

[11]授权公告号 CN 1051079C

[22]申请日 1993.2.27 [24]颁证日 2000.1.22

[21]申请号 93101848.X

[30]优先权

[32]1992.2.27 [33]GB [31]9204221.7

[32]1992.6.16 [33]GB [31]9212740.6

[73]专利权人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

共同专利权人 费林研究有限公司

[72]发明人 H·赖德 G·森普尔

D·A·肯德里科 M·肖尔克

佐藤正人 太田光昭 宫田桂司

西田明登

[56]参考文献

EP0434360 1991. 6. 26 C07D243/24

EP0434369 1991. 6. 26 C07D243/24

US4820834 1989. 4. 11 C07D243/24

审查员 李虹奇

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事

务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 14 页 说明书 111 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 苯并二氮杂萘衍生物,其制备方法及含它们的药物组合物

[57]摘要

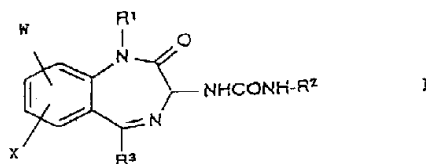
通式 I 的苯并二氮杂萘衍生物或它们的可以药用的盐:

其中:

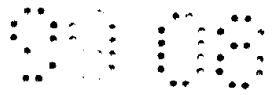
(a) R<sup>1</sup> 为 -CH<sub>2</sub>CHOH(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sup>4</sup> 或 -CH<sub>2</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sup>5</sup>, 其中 a 为 0 或 1, R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 从烷基和环烷基和在杂原子上随意取代的饱和杂环基选择;

(b) R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立地从芳环或杂环残基选择。

这些化合物是促胃液素和/或 CCK-B 受体拮抗剂。

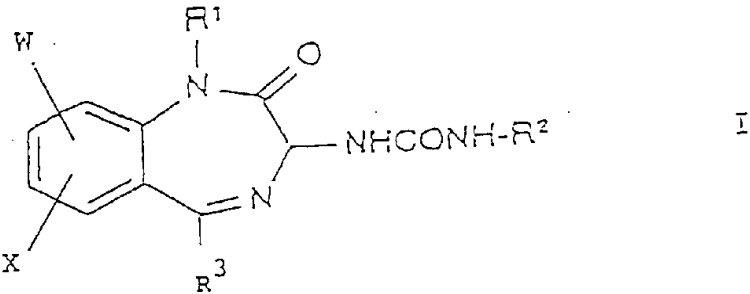


ISSN 1008-4274



# 权 利 要 求 书

1. 通式 I 的苯胍二氮杂萘衍生物或它们的药用盐类:



其中:

(a)  $R^1$  为  $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_a\text{R}^4$  或  $-\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_a\text{R}^5$ , 其中  $a$  为 0 或 1,  $R^4$  和  $R^5$  选自直链或支链  $\text{C}_{1-8}$  烷基、未取代或被一或多个直链或支链  $\text{C}_{1-8}$  烷基取代的  $\text{C}_{3-8}$  环烷基、选自吡咯烷基和四氢吡喃基的饱和杂环, 且在杂原子上有任选取代, 取代基选自低级  $\text{C}_{1-6}$  烷基或低级  $\text{C}_{1-6}$  酰基, 或  $R^5$  为金刚烷基;

(b)  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地选自未取代或取代的 5- 或 6- 员芳香单环或 5- 或 6- 员含 1-3 个杂原子的杂环, 其中取代基选自: 卤原子, 羟氨基, 硝基, 羧基, 氰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基或二  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基;

(c)  $W$  和  $X$  各自选自氢, 卤素,  $\text{C}_{1-8}$  烷基和  $\text{C}_{1-8}$  烷氧基。

2. 权利要求 1 要求的化合物, 其中  $R^4$  为  $\text{C}_4-\text{C}_7$  直链或支链烷基; 或未取代或被一或多个直链或支链  $\text{C}_{1-8}$  烷基取代的  $\text{C}_{3-8}$  环烷基;  $R^5$  为  $\text{C}_{1-3}$  烷基或金刚烷基或同  $R^4$  定义。

3. 权利要求 1 或 2 要求的化合物, 其中  $R^2$  和  $R^3$  中至少有一个为未取代或取代的苯基或吡啶基。

4. 权利要求 3 要求的化合物, 其中  $R^2$  和  $R^3$  至少有一个为未取代, 单取代或二取代苯基或未取代、单取代或二取代 2-, 3-



或 4 - 吡啶基。

5. 权利要求 1 或 2 要求的化合物, 其中

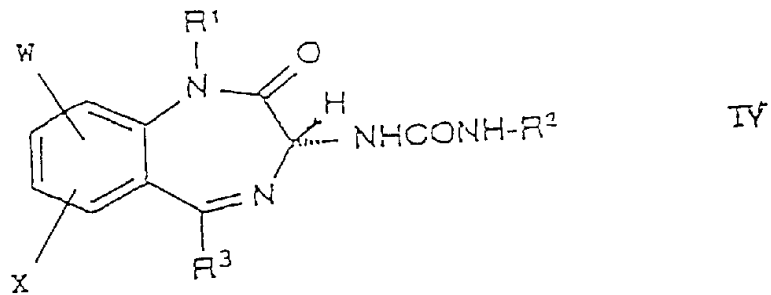
$R^1$  为  $-\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_a\text{R}^5$ , 其中  $a$  和  $R^5$  如权利要求 1 中所述,

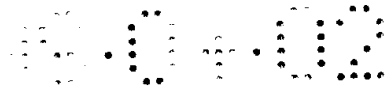
$R^2$  为未取代苯基; 取代基从 F、Cl、Br、OH、OCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、Me、(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-CO<sub>2</sub>H、CN、NHMe、NMeEt、NEt<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NHCHO 和 (CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-SO<sub>3</sub>H 中选择的间位取代苯基, 其中  $c$  为 0 至 2, 或任选取代的 2-, 3-, 或 4-吡啶基、取代基从 F、Cl、CH<sub>3</sub> 和 COOH 选择;

$R^3$  为苯基或 2-, 3-, 或 4-吡啶基。

6. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  $R^1$  为  $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_a\text{R}^4$ , 其中,  $a$  和  $R^4$  如权利要求 1 中所述,  $R^2$  及  $R^3$  如权利要求 5 中定义。

7. 权利要求 1 或 2 要求的化合物, 其中苯骈二氮杂萘环 3 位的绝对构型为如式 IV 所示的 R 构型, 其中  $R^1$ ,  $R^2$  和  $R^3$  如权利要求 1 中所述,





8. 权利要求 1 或 2 要求的化合物, 其中 W 和 X 为氢。

9. 权利要求 1 要求的化合物, 其中至少一个化合物选自下面化合物或它们的可以药用的盐:

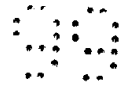
1).  $N - ((3RS) - 1 - \text{叔丁羰甲基} - 2, 3 - \text{二氢} - 2 - \text{氧} - 5 - \text{苯基} - 1H - 1, 4 - \text{苯骈二氮杂萘} - 3 - \text{基}) - N' - (3 - \text{甲苯基})$  脲;

2).  $N - ((3RS) - 1 - \text{二乙基甲基羰甲基} - 2, 3 - \text{二氢} - 2 - \text{氧} - 5 - \text{苯基} - 1H - 1, 4 - \text{苯骈二氮杂萘} - 3 - \text{基}) - N' - (3 - \text{甲苯基})$  脲;

3).  $N - ((3RS) - 1 - \text{环丁羰甲基} - 2, 3 - \text{二氢} - 2 - \text{氧} - 5 - \text{苯基} - 1H - 1, 4 - \text{苯骈二氮杂萘} - 3 - \text{基}) - N' - (3 - \text{甲苯基})$  脲;

4).  $N - ((3RS) - 1 - \text{环戊羰甲基} - 2, 3 - \text{二氢} - 2 - \text{氧} - 5 - \text{苯基} - 1H - 1, 4 - \text{苯骈二氮杂萘} - 3 - \text{基}) - N' - (3 - \text{甲基苯基})$  脲;

5).  $N - ((3RS) - 1 - \text{环己羰甲基} - 2, 3 - \text{二氢} - 2 - \text{氧} - 5 - \text{苯基}$



- 1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>卞</sup>草—3—基)—*N'*—(3—甲基苯基)脲；
- 6). *N*—((3*RS*)—1—环庚羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>卞</sup>草—3—基)—*N'*—(3—甲基苯基)脲；
- 7). *N*—((3*RS*)—1—环庚羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>卞</sup>草—3—基)—*N'*—(3—氟苯基)脲；
- 8). *N*—((3*RS*)—1—环戊羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—(2—吡啶基)—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>卞</sup>草—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲；
- 9). *N*—((3*RS*)—1—环戊羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—(3—吡啶基)—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>卞</sup>草—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲；
- 10). *N*—((3*RS*)—1—环戊羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—(4—吡啶基)—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>卞</sup>草—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲；
- 11). *N*—((3*RS*)—1—环戊羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>卞</sup>草—3—基)—*N'*—(3—羧苯基)脲；
- 12). *N*—((3*R*)—1—环戊羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>卞</sup>草—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲；
- 13). *N*—((3*S*)—1—环戊羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>卞</sup>草—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲；
- 14). *N*—((3*RS*)—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1—((2*R*)—2—



吡咯烷基羰甲基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>卅</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲;

15). *N*-((3*RS*)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1-((2*S*)-2-吡咯烷基羰甲基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>卅</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲;

16). *N*-((3*RS*)-1-((2*R*)-1-乙酰基-2-吡咯烷基羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>卅</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲;

17). *N*-((3*RS*)-1-((2*S*)-1-乙酰基-2-吡咯烷基羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>卅</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲;

18). *N*-((3*RS*)-1-((2*RS*)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>卅</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲;

19). *N*-((3*RS*)-1-(2*SR*)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>卅</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲;

20). *N*-((3*R*)-1-((2*R*)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>卅</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲;

21). *N*-((3*R*)-1-((2*S*)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二



- 氮-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-  
(3-甲苯基)脲;
- 22). *N*-((3*RS*)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-  
-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-氟基苯基)脲;
- 23). *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-  
-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-氟基苯基)脲;
- 24). *N*-((3*RS*)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-  
-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-羧甲苯基)脲;
- 25). *N*-((3*RS*)-1-(1-金刚烷基)羰甲基-2,3-二氢-2-氧-  
-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲苯  
基)脲;
- 26). *N*-((3*RS*)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-  
-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-吡啶基)脲;
- 27). *N*-((3*RS*)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-  
-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(6-甲基-2-吡啶  
基)脲;
- 28). *N*-((3*RS*)-1-(3-环己基-3-甲基-2-氧丁基)-2,3-  
-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-  
-*N'*-(3-甲苯基)脲;
- 29). *N*-((3*RS*)-1-环己甲基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-  
-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)



脲;

30).  $N-((3RS)-1-环戊甲基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲苯基)$

脲;

31).  $N-((3RS)-1-((1-甲基环己基)羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲苯基)$ 脲;

32).  $N-((3RS)-1-((1-甲环戊基)羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲苯基)$ 脲;

33).  $N-((3R)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧苯基)$ 脲;

34).  $N-((3RS)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧苯基)$ 脲;

35).  $N-((3R)-1-((2RS)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧苯基)$ 脲;

36).  $N-((3R)-1-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧苯基)$ 脲;





- 37).  $N-((3RS)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-羧基酰胺基苯基)脲;$
- 38).  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲;$
- 39).  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲;$
- 40).  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-羧基苯基)脲;$
- 41).  $N-((3RS)-1-叔戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲;$
- 42).  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-羧基苯基)脲;$
- 43).  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-甲胺苯基)脲;$
- 44).  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-羧基苯基)脲;$
- 45).  $N-((3RS)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基$



—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—二甲氧苯基)脲;

46). *N*—((3*RS*)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—二甲氧苯基)脲;

47). *N*—((3*RS*)—1—环戊羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—甲氧苯基)脲;

48). *N*—((3*RS*)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—甲氧苯基)脲;

49). *N*—((3*RS*)—1—环戊羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—硝基苯基)脲;

50). *N*—((3*RS*)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—硝基苯基)脲;

51). *N*—((3*RS*)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—甲酰胺基苯基)脲;

52). *N*—((3*R*)—1—((2*R*)—2—羟基—3,3—二甲丁基)—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲;

53). *N*—((3*R*)—1—((2*S*)—2—羟基—3,3—二甲丁基)—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1,4—苯骈二氮杂<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—

—甲基)脲；

54).  $N-((3RS)-1-((1-甲基环丙基)羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基)脲$ ；

55).  $N-((3RS)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-氧苯基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基)脲$ ；

56).  $N-((3RS)-1-异丙羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基)脲$ ；

57).  $N-((3R)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲氧苯基)脲$ ；

58).  $N-((3RS)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲氧苯基)脲$ ；

59).  $N-((3R)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-(N-乙基-N-甲氧基)苯基)脲$ ；

60).  $N-((3R)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-二乙氧苯基)脲$ ；

61).  $N-((3RS)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-二甲氧甲基苯$



基)脲;

62).  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯駢二氮杂草-3-基)-N'-(3-(N-乙基-N-甲氨基)苯基)脲$ ;

63).  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯駢二氮杂草-3-基)-N'-(3-二甲氨基甲基苯基)脲$ ;

64).  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯駢二氮杂草-3-基)-N'-(3-二乙氨基苯基)脲$ ;

65).  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯駢二氮杂草-3-基)-N'-(3-二甲氨基苯基)脲$ ;

66).  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-(4-甲基苯基)-1H-1,4-苯駢二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ ;

67).  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯駢二氮杂草-3-基)-N'-(3-氨基苯基)脲$ ;

68).  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯駢二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ ;

69).  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-(2-$

吡啶基)-1*H*-1,4-苯駢二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-氣苯基)脲;

70). *N*-((3*R*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯駢二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲氣苯基)脲;

71). *N*-((3*R*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯駢二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-二甲氣苯基)脲;

72). *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-苯基)-1*H*-1,4-苯駢二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-氣苯基)脲;

73). *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯駢二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲氣苯基)脲;

74). *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-7-氣-2,3-二氫-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯駢二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲;

75). *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-7-氣-2,3-二氫-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯駢二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-二甲氣苯基)脲;

76). *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-7-氣-2,3-二氫-2-氧-5-(2-氣苯基)-1*H*-1,4-苯駢二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲; 77). *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氫-8-

甲基-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*  
-(3-甲基)脲;

78). *N*-((3*RS*)-1-叔丁基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基  
-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(*N*-乙基-*N*-甲  
基)脲;

79). *N*-((3*RS*)-1-叔丁基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基  
-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-二乙基)脲。

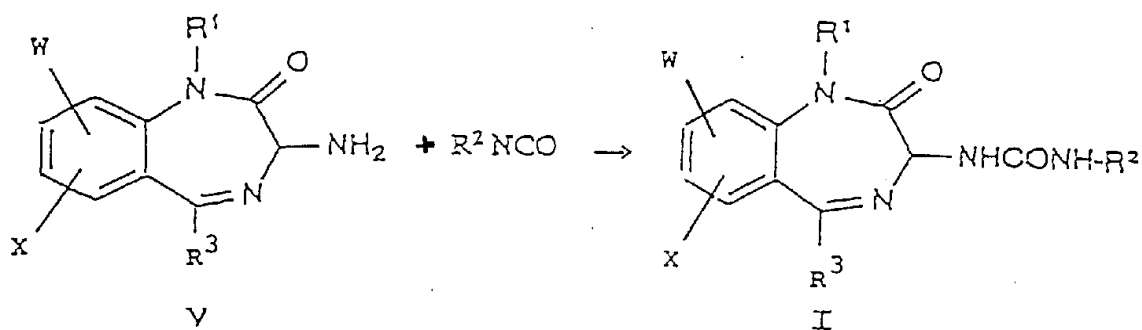
10. 含有权利要求 1 - 9 任一要求的化合物作为活性成份的  
药物组合物。

11. 权利要求 10 的药物组合物, 其为作为 CCK - B 或促胃液  
素受体拮抗剂的药物组合物。

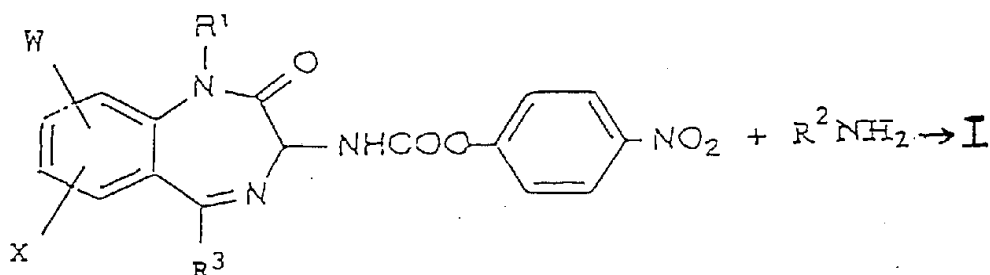
12. 权利要求 10 的药物组合物, 其为用于治疗因促胃液素功  
能失调引起的胃和十二指肠溃疡、胃炎、消化性食管炎、胃和结  
肠癌, 以及 Zollinger Ellisom 综合症的药物组合物。

13. 权利要求 10 的药物组合物, 其为用于治疗由中枢 CCK -  
B 受体控制的生理功能失调引起的疾病的药物组合物。

14. 制备通式 I 的苯并二氮杂萘或它们的药用活性盐的方  
法, 其中  $R^1$  为  $-CH_2CO(CH_2)_aR^5$ ,  $a$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^5$  如权利要  
求 1 定义, 其包括将 3-氨基苯并二氮杂萘 V 与有机异氰酸酯  $R^2$   
-NCO 反应:



15. 制备通式 I 的苯骈二氮杂<sup>IV</sup>草或它们的药用活性盐的方法，其中 R<sup>1</sup> 为 CH<sub>2</sub>CO(CH<sub>2</sub>)R<sup>5</sup> 和 a、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>5</sup> 按权利要求 1 定义，其包括将 3 - 对硝基苯氧羰氨基苯骈二氮杂<sup>IV</sup>草 VI 与胺 R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub> 反应：



16. 制备通式 I 的苯骈二氮杂<sup>IV</sup>草或它们的药用活性盐的方法，其中 R<sup>1</sup> 为 -CH<sub>2</sub>CHOH(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sup>4</sup>，a、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 如权利要求 1 定义，其包括 I 与碱金属硼氢化物反应，其中 R<sup>1</sup> 为 -CH<sub>2</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sup>4</sup>，a、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 如权利要求 1 定义。

# 说明书

苯骈二氮杂<sup>𠄎</sup>草<sup>𠄎</sup>衍生物，其制备方法及其含它们的药物组合物

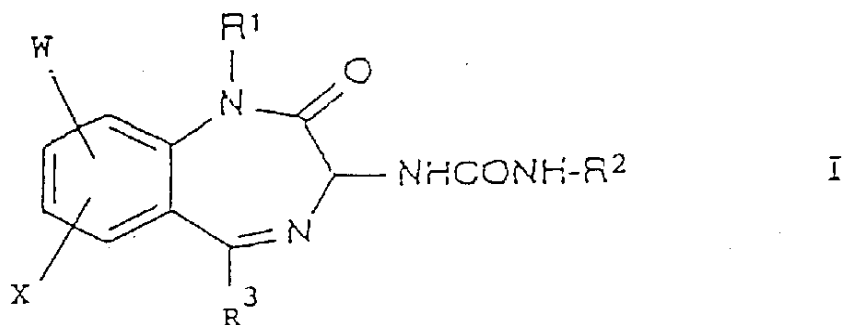
本发明涉及可作为对促胃酸激素和/或 CCK-B 受体具有拮抗作用药物的苯骈二氮杂<sup>𠄎</sup>草<sup>𠄎</sup>衍生物及制备。

在作为中枢神经系统的“苯骈二氮杂<sup>𠄎</sup>草<sup>𠄎</sup>受体”激动剂的精神治疗药物开发的过程中，已经描述了许多苯骈二氮杂<sup>𠄎</sup>草<sup>𠄎</sup>衍生物。近期，已经描述了对 CCK-A(胆囊收缩剂-A)和 CCK-B 受体有拮抗作用的苯骈二氮杂<sup>𠄎</sup>草<sup>𠄎</sup>衍生物。还报道了这些选择性拮抗 CCK-B 受体的化合物在对服用五肽促胃酸激素的应答中，能够减少胃酸的分泌(V. J. Lotti and R. S. L. Chang, *Eur. J. Pharmacol*, 162, 273-280, 1989)。例如，在 U. S. Patent No. 4,820,834 中描述了对 CCK-B 受体有拮抗作用的苯骈二氮杂<sup>𠄎</sup>草<sup>𠄎</sup>衍生物。

本发明的化合物是新化合物。它们不同于 U. S. PATENT No. 4,820,834 中描述的化合物，特别是苯骈二氮杂<sup>𠄎</sup>草<sup>𠄎</sup>核 1 位取代基的性质不同。本发明包括比 U. S. Patent No. 4,820,834 中描述的药理特性好的化合物；本发明中优选的化合物比以前描述的化合物对 CCK-B 受体有更高的亲和度和/或能更选择性地识别 CCK-B 和 CCK-A 受体。



本发明提供了通式 I 苯并氮杂萘<sup>iv</sup>衍生物或它们的可以药用的盐：

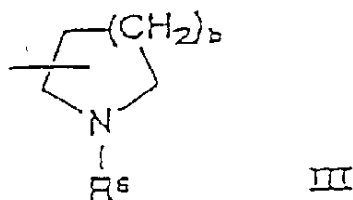
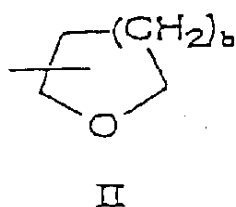


其中 (a)  $R^1$  为  $-CH_2CHOH(CH_2)_aR^4$  或  $-CH_2CO(CH_2)_aR^5$ ，式中的  $a$  为 0 或 1， $R^4$  和  $R^5$  选择自烷基、环烷基和杂原子上随意取代的饱和杂环基；

(b)  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地从芳环和杂环残基选择；

(c)  $W$  和  $X$  独立地选自烷基，烷氧基，卤原子和氢原子。 这里的所有“烷基”，“环烷基”，“酰基”和“烷氧基”优选含最高达 8 个碳原子，“卤原子”可为氟，氯，溴和碘。这里的芳香基 ( $R^2$ ， $R^3$ ) 可被取代；它们优选是有 5 或 6 个环原子的单环；当为杂环时可含 1, 2 或 3 个杂原子。优选  $R^2$  和  $R^3$  中至少一个是未取代，单取代或二取代苯基或未取代，单取代或二取代 2-, 3- 或 4-吡啶基。 $W$  和  $X$  之一(最好都是)优选为氢原子。

$R^4$  最好是( $C_4$ — $C_7$ 直链或支链)烷基;或环烷基或多环烷基(非取代或为一个或多个烷基取代,使得  $R^4$  含 3—8 个碳原子);或为通式 II 或 III:



其中  $R^6$  为氢或烷基(例如  $C_{1-3}$  烷基)或—CO—烷基(其中烷基例如为  $C_{1-3}$  烷基),  $b$  为 1 或 2,  $R^5$  为烷基(如  $C_{1-3}$  烷基)或与  $R^4$  定义相同。

烷基和环烷基例子有:叔丁基,环戊基和环己甲基。

饱和杂环例子有:吡咯烷基,四氢吡喃基。杂原子上取代基包括简单的烷基和酰基(如多达 3, 4, 5 或 6 个碳原子,如甲酰基,乙酰基等)。

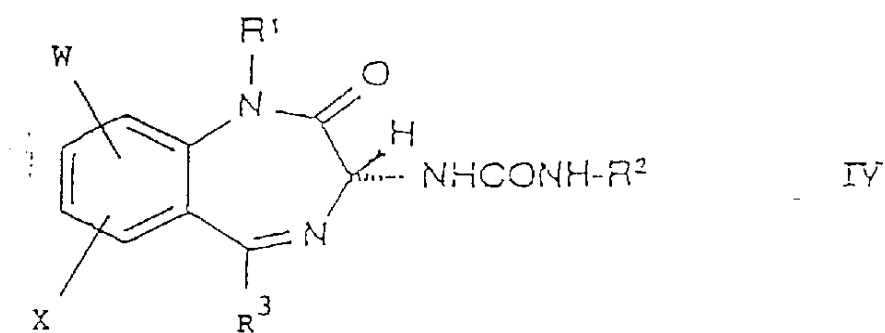
芳香残基( $R^2, R^3$ )上取代基例子有:卤原子(如氟,氯等);羟氨基,硝基,羧酸和氰基;和烷基,烷氧基,烷氨基和二烷氨基,其中每个烷基优选多达 6 个(例如多达 3 个)碳原子(甲基;乙基等),对于取代的  $R^2$ , 优选间位取代。

$R^2$  最好为非取代苯基;间位取代基从  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $NMe_2$ 、 $NO_2$ 、 $Me$ 、 $-(CH_2)_c-CO_2H$ 、 $CN$ 、 $NHMe$ 、 $NMeEt$ 、 $NEt_2$ 、

$\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{NHCHO}$  和  $-(\text{CH}_2)_c-\text{SO}_3\text{H}$  选择的取代苯基, 其中  $c$  为 0—2; 或随意由选自  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_3$  和  $\text{CO}_2\text{H}$  的取代基取代的 2—, 3—或 4—吡啶基;  $\text{R}^3$  最好为苯基或 2—, 3—, 或 4—吡啶基。

$W$  和  $X$  优选都是  $\text{H}$ , 但当为烷基或烷氧基时, 优选含 1—3 个碳原子。

本发明的化合物都至少有一个手性中心, 所以可以存在光学异构体。应当理解, 这些异构体不论是单体还是混合物, 都包括在本发明的范围内。另外, 本发明的化合物能与无机酸或有机酸成盐, 在一些场合能与碱成盐。这类盐的例子包括盐酸盐, 硫酸盐, 硝酸盐, 或钠盐和钾盐。这些盐也应理解为包括在本发明的范围内。按照本发明的优选化合物, 苯骈二氮杂萘环上 3 位的绝对构型为  $R$  (见通式 IV)。



根据本发明的化合物起拮抗 CCK-B 和促胃酸激素受体的作用。它们可用作治疗由促胃酸激素控制的生理功能丧失而诱发的疾病的药物,例如胃溃疡和十二指肠溃疡、胃炎、消化性食管炎、胃癌和结肠癌,以及 Zollinger-Ellison 综合症;可以不出现 CCK-A 受体相互作用引起的副作用。它们可用于治疗由中枢 CCK-B 受体控制的生理功能丧失而诱发的疾病(例如用来缓解焦虑或食欲调节)。

根据本发明的优选化合物及其盐列在下面。后面一些化合物作为例证说明本发明涉及的化合物。

1.  $N-((3RS)-1-叔丁基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 2);
2.  $N-((3RS)-1-二乙基甲基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 3);
3.  $N-((3RS)-1-环丁基羰基甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 1);
4.  $N-((3RS)-1-环戊基羰基甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 4);

5.  $N-((3RS)-1\text{-环己基羰甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H\text{-}1,4\text{-苯骈二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基苯基})\text{脲}$ (实施例 7);
6.  $N-((3RS)-1\text{-环庚基羰甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H\text{-}1,4\text{-苯骈二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基苯基})\text{脲}$ (实施例 5);
7.  $N-((3RS)-1\text{-环庚基羰甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H\text{-}1,4\text{-苯骈二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-氟苯基})\text{脲}$ (实施例 6);
8.  $N-((3RS)-1\text{-环戊基羰甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-}(2\text{-吡啶基})-1H\text{-}1,4\text{-苯骈二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基苯基})\text{脲}$ (实施例 14);
9.  $N-((3RS)-1\text{-环戊基羰甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-}(3\text{-吡啶基})-1H\text{-}1,4\text{-苯骈二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲苯基})\text{脲}$ (实施例 21);
10.  $N-((3RS)-1\text{-环戊基羰甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-}(4\text{-吡啶基})-1H\text{-}1,4\text{-苯骈二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲苯基})\text{脲}$ (实施例 15);
11.  $N-((3RS)-1\text{-环戊基羰甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H\text{-}1,4\text{-苯骈二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-羧苯基})\text{脲}$ (实施例 16);

12.  $N-((3R)-1-环戊基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 17);
13.  $N-((3S)-1-环戊基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 18);
14.  $N-((3RS)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1-((2R)-2-吡咯烷基羰甲基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 10);
15.  $N-((3RS)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1-((2S)-2-吡咯烷基羰甲基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 18);
16.  $N-((3RS)-1-((2R)-1-乙酰基-2-吡咯烷基羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 11);
17.  $N-((3RS)-1-((2S)-1-乙酰基-2-吡咯烷基羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 9);
18.  $N-((3RS)-1-((2RS)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 12);

19.  $N-((3RS)-1-((2SR)-2\text{-环戊基}-2\text{-羟乙基})-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂萘}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基苯基})\text{脲}$ (实施例 13);
20.  $N-((3R)-1-((2R)-2\text{-环戊基}-2\text{-羟乙基})-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂萘}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基苯基})\text{脲}$ (实施例 19);
21.  $N-((3R)-1-((2S)-2\text{-环戊基}-2\text{-羟乙基})-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂萘}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基苯基})\text{脲}$ (实施例 20);
22.  $N-((3RS)-1\text{-环戊羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂萘}-3\text{-基})-N'-(3\text{-氟苯基})\text{脲}$ (实施例 49);
23.  $N-((3RS)-1\text{-叔丁羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂萘}-3\text{-基})-N'-(3\text{-氟苯基})\text{脲}$ (实施例 50);
24.  $N-((3RS)-1\text{-环戊羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂萘}-3\text{-基})-N'-(3\text{-羧甲基苯基})\text{脲}$ (实施例 31);
25.  $N-((3RS)-1-(1\text{-金刚烷基})\text{羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂萘}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲苯基})\text{脲}$ (实施例 51);

26.  $N-((3RS)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-吡啶基)脲$ (实施例 30);

27.  $N-((3RS)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(6-甲基-2-吡啶基)脲$ (实施例 29);

28.  $N-((3RS)-1-(3-环己基-3-甲基-2-氧丁基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ (实施例 52);

29.  $N-((3RS)-1-环己基甲基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 32);

30.  $N-((3RS)-1-环戊甲基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ (实施例 33);

31.  $N-((3RS)-1-((1-甲基环己基)羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 34);

32.  $N-((3RS)-1-((1-甲基环戊基)羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 46);



33.  $N-((3R)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲$  (实施例 23);
34.  $N-((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲$  (实施例 22);
35.  $N-((3R)-1-((2RS)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲$  (实施例 24);
36.  $N-((3R)-1-((2R)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲$  (实施例 25);
37.  $N-((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧基酰胺基苯基)脲$  (实施例 35);
38.  $N-((3R)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$  (实施例 26);
39.  $N-((3RS)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$  (实施例 27);

40.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲$ (实施例 28);
41.  $N-((3RS)-1-叔戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ (实施例 36);
42.  $N-((3RS)-1-叔戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲$ (实施例 37);
43.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-二甲氨基苯基)脲$ (实施例 38);
44.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲$ (实施例 39);
45.  $N-((3RS)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-二甲氨基苯基)脲$ (实施例 40);
46.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-二甲氨基苯基)脲$ (实施例 41);

47.  $N-((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-甲氧苯基)脲$ (实施例 42);
48.  $N-((3RS)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-甲氧苯基)脲$ (实施例 43);
49.  $N-((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-硝基苯基)脲$ (实施例 44);
50.  $N-((3RS)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-硝基苯基)脲$ (实施例 45);
51.  $N-((3RS)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-甲酰胺基苯基)脲$ (实施例 47);
52.  $N-((3R)-1-((2R)-2-羟基-3,3-二甲基丁基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ (实施例 48);
53.  $N-((3R)-1-((2S)-2-羟基-3,3-二甲基丁基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ ;

54.  $N-((3RS)-1-(1\text{-甲基环丙基})羧甲基-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基苯基})脲$ (实施例 53);

55.  $N-((3RS)-1\text{-叔丁羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5-(2\text{-氯苯基})-1H-1,4\text{-苯并二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基苯基})脲$ (实施例 54);

56.  $N-((3RS)-1\text{-异丙基羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲苯基})脲$ (实施例 55);

57.  $N-((3R)-1\text{-叔丁羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲氨基苯基})脲$ (实施例 56);

58.  $N-((3RS)-1\text{-叔丁羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5-(2\text{-吡啶基})-1H-1,4\text{-苯并二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-甲氨基苯基})脲$ (实施例 57);

59.  $N-((3R)-1\text{-叔丁羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3-(N\text{-乙基}-N\text{-甲氨基})苯基)脲$ (实施例 58);

60.  $N-((3R)-1\text{-叔丁羧甲基}-2,3\text{-二氢}-2\text{-氧}-5\text{-苯基}-1H-1,4\text{-苯并二氮杂草}-3\text{-基})-N'-(3\text{-二乙氨基苯基})脲$ (实施例 59);

61.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-二甲氧甲基苯基)脲$ (实施例 60);

62.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-(N-乙基-N-甲氧基)苯基)脲$ (实施例 61);

63.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-二甲氧甲基苯基)脲$ (实施例 62);

64.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-二乙氧基苯基)脲$ (实施例 63);

65.  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-二甲氧苯基)脲$ (实施例 64);

66.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(4-甲苯基)-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ (实施例 65);

67.  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-氨基苯基)脲$ (实施例 66);

67.  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-氨基苯基)脲$  (实施例 66);

68.  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ ;

69.  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-氨基苯基)脲$ ;

70.  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲氨基苯基)脲$ ;

71.  $N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-二甲氨基苯基)脲$ ;

72.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-氨基苯基)脲$ ;

73.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲氨基苯基)脲$ ;

74.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-7-氧-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ ;

基)脲(实施例 67);

75.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-7-氯-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-二甲氨基苯基)脲$ (实施例 68);

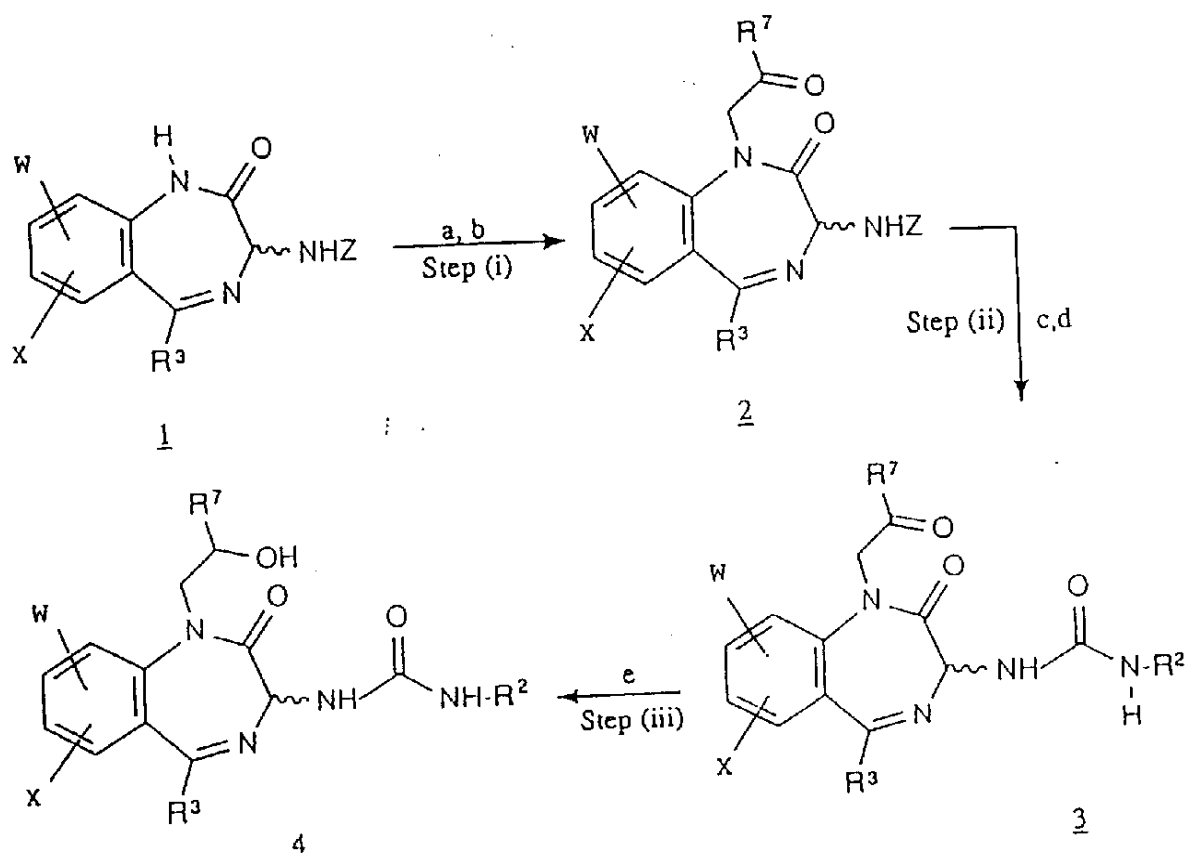
76.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-7-氯-2,3-二氢-2-氧-5-(2-氯苯基)-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲$ (实施例 69);

77.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-8-甲基-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ (实施例 70);

78.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-N-乙基-N-甲氨基苯基)脲$ ;

79.  $N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-二乙氨基苯基)脲$ 。

本发明的化合物可以按照路线 1 制备。



试剂: (a)  $\text{NaH}$ ,  $\text{DMF}$ ; (b)  $\text{R}^7\text{COCH}_2\text{Br}$ ; (c)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd-C}$  或



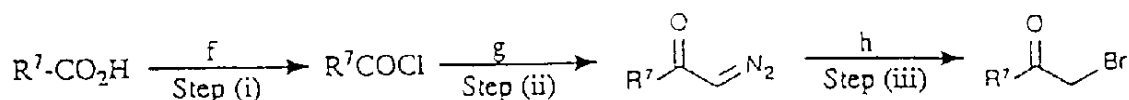
Br;

(d)  $R^2NCO$ ; (e)  $NaBrH_4$

$R^7$  代表  $R^4(CH_2)_a$  或  $R^5(CH_2)_a$

当  $R^3 = \text{苯基}$  时, 原料 1 为已知化合物 [M. G. Bock et al., *J. Org. Chem.*, 52, 3232—3239, 1989]。对于  $R^3$  的其它例子—例如吡啶基, 原料 1 可以按照 Bock 等描述类似途径制备。为了简化, 在下面的具体实施例中, 化合物 1 ( $R^3 = \text{ph}$ ) 称为 **Bock 苯骈二氮杂萘**。

在步骤 (i) 中, 化合物 1 用强碱 (典型情况是用氢氧化钠) 脱质子。然后与溴代甲基酮  $R^7COCH_2Br$  反应。一般情况下, 这些酮不能买到, 但可以通过路线 2, 由市售的羧酸或酰氯制备。

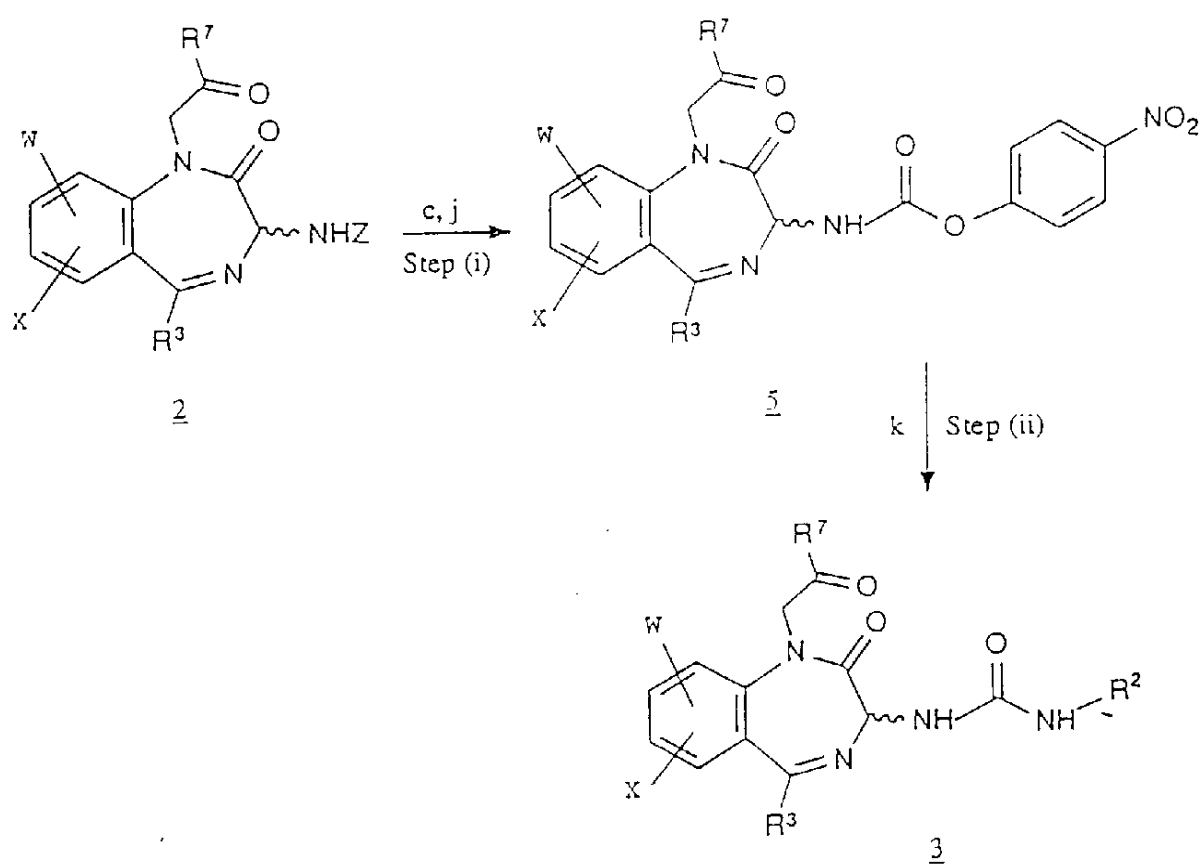


试剂: (f)  $SOCl_2$ ; (g)  $CH_2N_2$ ; (h)  $HBr$

然后烷基化的苯骈二氮杂萘 2 (路线 1) 脱保护。路线 1 中描述的情况是氨基由 Z 基团 ( $Z = \text{苄氧羰基}$ ) 保护, 该保护基可通过催化氢化或酸解脱去。当保护基不是 Z 时, 可以适当改变脱保护步骤。脱保护的苯骈二氮杂萘然后用异氰酸芳基酯处理 ( $R^2NCO$ )。例如当  $R^2 = 3\text{-甲基}$  时, 直接导致上面列出的化合物 3 (例如化合物 1—

10 等等)。当  $R^2$  含有保护的功能基时(例如羧酸保护成酯),这种基团必须暴露出来,以便得到列出的化合物。酮 3 能够用例如硼氢化钠还原,生成对应的醇 4 (例如化合物 18—21 等等)。

在一些场合下,用其它路线制备所需的脲更为可取。这种情形列入路线 3。



试剂: (j)  $P-O_2NC_6H_4OCOCl$ ; (k)  $R^2NH_2$

保护的苯骈二氮杂草衍生物 2 按前面说的方法(路线 1, 步骤(ii))脱保护, 但用氯代甲酸对硝基苯酯处理, 得到氨基甲酸对硝基苯酯 5。在步骤(ii)中, 5 与氨  $R^2NH_2$  反应, 得到脲 3。当市场上买不到异氰酸酯  $R^2NCO$ , 而可以买到  $R^2NH_2$  时, 该路线特别有用。

这些一般方法现在用具体的但非限制性的实施例进一步阐明。

### 实施例 1

$N-((3RS)-1-环丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ , 化合物 3

#### 1A 溴甲基环丁基酮[路线 2, 步骤(i)-(iii)]

往冰冷却的环丁羧酸(1.5g, 15mmol)的乙醚(10ml)溶液中, 加  $N,N$ -二异丙基乙胺(2.9ml, 16mmol), 然后加亚硫酸氯(1.24ml, 17mmol)。混合物  $0^\circ C$  搅拌 45 分钟, 然后倾入冰冷却的  $CH_2N_2$ (从  $Diazald^{\text{®}}$  制备, 1.41g, 66mmol)乙醚溶液中, 得到的混合

物在 2 小时以内升至室温。往里滴加  $HBr$  的饱和乙醚溶液,直至无氮气放出。得到的溴代甲基酮的醚溶液依次用饱和碳酸氢钾溶液、水和盐水洗,过滤(Whatman<sup>®</sup>, ps 相分离器)并减压浓缩。粗产品通过泡到泡蒸馏( $100^{\circ}C$ ,  $5mmHg$ )纯化后,得到标题酮,为无色,易流动的油状物( $1.13g$ ,  $44\%$ )。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.86 (2H, s); 3.57 (1H, quintet,  $J = 8.5$  Hz); 2.5 - 2.2 (6H, m); 2.2 - 1.8 (2H, m).

1B (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-环丁羧甲基-2,3-二氢-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

往(3RS)-3-苄氧羰氨基-2,3-二氢-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-2-酮[M. G. Bock et al., *J. Org. Chem.*, 52, 3232-3239, 1987](578mg, 由 605mg-水合物与 DMF 共沸 3 次制得,  $1.5mmol$ )的 DMF(5ml)溶液中,在搅拌,冷至  $-10^{\circ}C$  和氮气保护下,加入氢钠(63mg, 80%的油悬浮液,  $2.1mmol$ )。该混合物在  $-10^{\circ}C$  搅拌 30 分钟,在此期间加入实施例 1A 的溴代甲基酮(389mg,  $2.25mmol$ )的 DMF(2ML)溶液。得到的混合物搅拌 1 小时并升至室温,然后倾入稀盐酸水溶液(100ml)中。混合物用乙酸乙酯萃取一次,有机层用水和盐水洗,过滤(Whatman<sup>®</sup>, 1PS 相分离器)并减压浓缩。粗产品用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:60-80 石油醚, 40:60V/V, 洗脱),得到标题苯并二氮杂草,为玻璃状固体

(490mg, 68%)。

*R<sub>f</sub>* 值: 0.54(乙酸乙酯: 60—80 石油醚, 50:50)。

*R<sub>f</sub>* (EtOAc: 60-80 pet. ether 50:50) 0.54.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.8 - 7.2 (14H, m); 6.70 (1H, d, *J* = 8 Hz); 5.47 (1H, d, *J* = 8 Hz); 5.18 (2H, s); 4.69 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 4.60 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 3.36 (1H, quintet, *J* = 8 Hz); 2.5 - 1.8 (6H, m).

1C *N*-((3*RS*)-1-环丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>IV</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

往脱氧的实施例 1B 的苯并二氮杂<sup>IV</sup>草(490mg, 1.02mmol)的冰醋酸(25ml)溶液中, 加入 5% 钨碳催化剂(约 200)。往该悬浮液中充氢气 4 小时, 然后用氮气脱气终止反应。混合物过滤, 催化剂残渣用甲醇洗。合并的滤液减压浓缩, 然后通过与甲苯共挥发除去微量溶剂。残留物溶于二氯甲烷(25ml)中并室温搅拌。往该溶液中加入异氰酸间甲苯酯(0.13ml, 1.02mmol), 并继续搅拌 2 小时。减压蒸去溶剂, 粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 60—80 石油醚 40:60V/V 洗脱)。最后产品溶于乙酸中, 冷冻干燥, 得到苯并二氮杂<sup>IV</sup>草, 为白色粉末(203mg, 41%, HPLC 纯度高于 95%)。

*R<sub>f</sub>* 值: 0.12(乙酸乙酯: 60—80 石油醚, 35:65)。

*R<sub>f</sub>* (EtOAc: 60-80 pet. ether 35:65) 0.12.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (2H, d, *J* = 7 Hz); 7.8 - 7.2 (11H, m); 7.09 (1H, d, *J* = 8 Hz); 6.99 (1H, d, *J* = 7 Hz); 5.83 (1H, d, *J* = 8 Hz); 4.78 (2H, s); 3.44 (1H, quintet, *J* = 8.5 Hz); 2.43 (3H, s); 2.4 - 1.9 (6H, m).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  481.8 (M+H).

## 实施例 2

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 1

2A 叔丁基溴甲基酮[路线 2, 步骤(ii)-(iii)]

往冰冷却的  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (从 *Diazald*<sup>®</sup> 制得, 10.4g, 49mmol) 的乙醚溶液中加入特戊酰氯 (2ml, 16mmol)。搅拌下, 3 小时内使溶液升至室温, 在此期间加入 *HBr* 的乙酸乙酯溶液, 直至无氯气放出。溶液用盐水洗, 过滤 (*Whatman*<sup>®</sup> 1ps 相分离器), 减压浓缩, 得标题酮, 为易流动的浅棕色油状物 (3.47g, 82%, *NMR* 确定的纯度为 99%, 仍含乙酸乙酯)。

*NMR* ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.15 (2H, s); 1.20 (9H, s).

2B (3*RS*)-3-苄氧羰氨基-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按实施例 1B 的方法制备, 使用 *Bock* 苯并二氮杂萘 (578mg, 1.5mmol)、氢钠 (63mg, 80% 的油悬浮液, 2.1mmol) 和实施例 2A 的溴甲基酮 (491mg, 82% 纯度, 2.25mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 60-80 石油醚, 50:50V/V 洗脱), 得标题苯并二氮杂萘, 为玻璃状固体 (700mg, 97%)。

*Rf* 值: 0.56(乙酸乙酯:60-80 石油醚,50:50)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.8 - 7.2 (14H, m); 6.74 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 5.53 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 5.23 (2H, s); 5.05 (1H, d,  $J = 18$  Hz); 4.77 (1H, d,  $J = 18$  Hz); 1.33 (9H, s).

2C *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 1C 制备, 用实施例 2B 的苯并二氮杂草(700mg, 1.45mmol), 50%钨碳(约 300mg)及异氰酸间甲苯酯(0.19ml, 1.5mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:60-80 石油醚 40:60V/V 洗脱), 溶入醋酸中, 冷冻干燥, 得标题苯并二氮杂草, 为白色粉末(233mg, 33%, HPLC 纯度在 97%以上)。

*Rf* 值: 0.31(乙酸乙酯:60-80 石油醚,40:60)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (2H, d,  $J = 8$  Hz); 7.7 - 7.0 (12H, m); 6.87 (1H, d,  $J = 7$  Hz); 5.73 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 4.92 (1H, d,  $J = 18$  Hz); 4.82 (1H, d,  $J = 18$  Hz); 2.32 (3H, s); 1.26 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  483.2 (M+H).

### 实施例 3

*N*-((3*RS*)-1-二乙基甲基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化

## 合物 2

### 3A 溴甲基二乙基甲基酮[路线 2, 步骤(i)–(iii)]

0℃下往 2-乙基丁酸(2.09g, 18mmol)中加亚硫酸氯(5.2ml, 715mmol), 生成的混合物升至室温并搅拌 25 分钟。混合物用无水 THF 稀释, 然后在环境温度下减压浓缩, 再用无水 THF 共沸除去最后的微量亚硫酸氯。残留油状物溶入无水 THF(10ml)中, 倾到冰冷的  $\text{CH}_2\text{N}_2$ (从 Diazald<sup>®</sup> 制备, 9g, 42mmol)的乙醚溶液中, 生成的混合物升至室温并搅拌 90 分钟。用乙酸(5次)处理反应液, 碱化(5%  $\text{KHCO}_3$ )并用乙酸乙酯萃取(3次)。合并的有机层先用水洗, 然后用饱和盐水洗, 过滤(whatman<sup>®</sup>, 1ps 相分离器), 并减压浓缩。粗油用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40–60 石油醚, 5:95V/V 洗脱), 得重氮甲基二乙基甲基酮, 为浅黄色液体(261mg, 1.86mmol)。往该重氮酮的乙酸乙酯(10ml)溶液中, 室温下分次加 HBr 的饱和乙酸乙酯溶液, 直至不再有氮气释放为止。反应液碱化(50%  $\text{KHCO}_3$ )并用乙酸乙酯萃取(2次)。合并的有机层用水洗, 饱和盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup>, 1ps 相分离器)并减压浓缩。粗品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40–60 石油醚从 4:96 至 10:90V/V 梯度洗脱), 得标题酮, 为浅棕色易流动油状物(268mg, 77%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (for the major rotamer 88.8%).  $\delta$  3.95 (2H, s); 1.56 - 1.46 (4H, m); 2.75 - 2.65 (1H, m); 0.91 - 0.85 (6H, m).



3B (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-二乙基甲基羰甲基-2,3-二氢-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按实施例 1B 的方法制备, 使用 Bock 苯并二氮杂卓(3.56mg, 0.925mmol)、氢钠(39mg, 80%的油悬浮液, 1.3mmol)、实施例 3A 的溴甲基酮(2.68mg, 1.4mmol)。粗产品用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 25:85V/V 洗脱), 得标题苯并二氮杂卓, 为无色油(351mg)。

R<sub>f</sub> 值: 0.35(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 - 7.13 (14H, m); 6.67 (1H, d, J = 8.25 Hz); 5.43 (1H, d, J = 8.25 Hz); 5.27 (2H, s); 5.15 (1H, d, J = 18 Hz); 4.78 (1H, d, J = 18 Hz); 2.45 - 2.35 (1H, m); 1.76 - 1.42 (4H, m); 0.90 - 0.85 (6H, m).

3C N-((3RS)-1-二乙基甲基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 3B 的苯并二氮杂卓(351mg, 0.68mmol)、50%的钨碳(350mg)和异氰酸间甲苯酯(87ml, 0.71mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚 35:65V/V 洗脱), 得标题化合物, 为白色固体(229mg, 68%, HPLC 纯度高于 99%)。

*R<sub>f</sub>* 值: 0.24(乙酸乙酯:40—60 石油醚,40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 - 6.80 (15 H, m); 5.66 (1H, d, J = 8 Hz); 4.73 (1H, d, J = 18 Hz); 4.64 (1H, d, J = 18 Hz); 2.49 - 2.31 (1H, m); 2.26 (3H, s); 1.71 - 1.39 (4H, m); 0.86 - 0.81 (6H, m).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 497.3 (M+H).

#### 实施例 4

*N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 4

4A 溴甲基环戊基酮[路线 2, 步骤(i) - (iii)]

按照实施例 3A 的方法制备。中间体重氮酮由环戊羧酸(2.05g, 18mmol)、亚硫酸氯(5.2ml, 72mmol)和 CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>(由 Diazald<sup>®</sup> 制备, 9g, 42mmol)制备, 并用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:40—60 石油醚 15:85V/V 洗脱)。重氮酮然后用 HBr 的饱和乙酸乙酯溶液处理。闪式硅胶层析纯化后(乙酸乙酯:40—60 石油醚, 从 4:96 至 10:90V/V 梯度洗脱)得标题酮, 为浅棕色易流动油(1.29g, 37%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.99 (2H, s), 3.18 (1H, q, J = 8 Hz), 1.93 - 1.56 (8H, m).

4B (3*RS*)-3-苯氧羧氨基-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-5-

苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按照实施例 1B 的方法制备, 使用 Bock 苯并二氮杂萘(578mg, 1.5mmol)、氢钠(63mg, 80%的油悬浮液, 2.1mmol)及实施例 4A 的溴代甲基酮(431mg, 2.25mmol)。粗产品用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚 30:70V/V, 洗脱)得标题化合物, 为无色结晶性固体(682mg, 88.5%)。

Rf 值: 0.25(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 - 7.17 (14H, m); 6.60 (1H, d, J = 8.25 Hz); 5.42 (1H, d, J = 8.25 Hz); 5.14 (2H, s); 4.78 (1H, d, J = 17.8 Hz); 4.63 (1H, d, J = 17.8 Hz); 2.92 (1H, q, J = 8 Hz); 1.85 - 1.55 (8H, m).

4C N-((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-甲基)脲[路线 2, 步骤(ii)]

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 4B 的苯并二氮杂萘(680mg, 1.32mmol)、5%的钨碳(600mg)和异氰酸间甲苯酯(169ul, 1.39mmol)。粗产品用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 35:65V/V, 洗脱), 得标题化合物(463mg, 71%)。标题化合物用热甲醇重结晶, 得 161.8mg 结晶性固体(HPLC 纯度高于 99%)。

Rf 值: 0.16(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 40:60)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 - 6.80 (15H, m); 5.65 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 4.74 (1H, d,  $J = 18$  Hz); 4.67 (1H, d,  $J = 18$  Hz); 2.95 - 2.83 (1H, m) 2.28 (3H, s); 1.90 - 1.53 (6H, m).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  495.2 (M+H).

### 实施例 5

*N*-((3*RS*)-1-环庚羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 6

5A 溴甲基环庚基酮[路线 2, 步骤(i)-(iii)]

按照实施例 3A 的方法制备, 中间体重氮酮由环庚羧酸(3g, 21mmol)、亚硫酸氯(6.24ml, 84mmol)及  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (从 *Diazald*<sup>®</sup> 制备, 12g, 56mmol) 制备, 并用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 10:90V/V, 洗脱)。重氮酮然后用 *HBr* 的饱和乙酸乙酯溶液处理。闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 5:95 至 10:90V/V, 梯度洗脱), 得到标题酮, 为棕色油状物(1.8g, 8.22mmol, 39%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.98 (2H, s); 2.95 - 2.85 (1H, m); 1.93 - 1.50 (12H, m).

5B (3*RS*)-3-苄氧羰氨基-1-环庚羧甲基-2,3-二氢-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂卓-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按照实施例 1B 的方法制备, 使用 *Bock* 苯并二氮杂卓(578mg, 1.5mmol)、氢钠(63mg, 80%的油悬浮液, 2.1mmol)及实施例 5A

的溴代甲基酮(493mg, 2.25mmol)。30 分钟后反应完全。

粗产品用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:40—80 石油醚, 40:60V/V, 洗脱), 得标题化合物, 为无色结晶性固体(764mg, 93%)。

*Rf* 值: 0.3(乙酸乙酯:40—60 石油醚, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 - 7.13 (14H, m); 6.64 (1H, d, *J* = 8.25 Hz); 5.42 (1H, d, *J* = 8.25 Hz); 5.14 (2H, s), 4.79 (1H, d, *J* = 17.5 Hz); 4.63 (1H, d, *J* = 17.5 Hz); 2.65 - 2.56 (1H, m); 1.93 - 1.28 (12H, m).

5C *N*-((3*RS*)-1-环庚羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>††</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, [路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 5B 的苯并二氮杂<sup>††</sup>草(787mg, 1.5mmol)、5%钼碳(600g)及异氰酸间甲苯酯(0.20ml, 1.58mmol)。粗产品用闪式硅胶层析纯制(乙酸乙酯:40—60 石油醚, 30:70V/V, 洗脱), 得标题化合物, 为白色固体(53.6mg, 10%, HPLC 纯度高于 98%)。

*Rf* 值: 0.27(乙酸乙酯:40—60 石油醚, 40:60)

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 523.3 (M+H).

## 实施例 6

*N*((3*RS*)-1-环庚羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-

1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-氯苯基)脲, 化合物 7 [路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 5B 的苯并二氮杂<sup>草</sup>(764mg, 1.41mmol)、5%钨碳(600mg)及异氰酸间氯苯酯(180ul, 1.48mmol)。粗产品用热乙酸乙酯重结晶, 得标题化合物, 为白色结晶性固体(379mg, 69.8%)(HPLC 纯度高于 99%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 - 6.89 (15H, m); 5.64 (1H, d, J = 8 Hz); 4.74 (1H, d, J = 18 Hz); 4.66 (1H, d, J = 18 Hz); 2.60 - 2.52 (1H, m); 1.92 - 1.22 (12H, m).

M.S. (FAB +ve ion) m/e 543.1 (M+H).

#### 实施例 7

N-((3RS)-1-环己基羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲, 化合物 5

7A 溴甲基环己基酮 [路线 2, 步骤(i)-(iii)]

按照实施例 3A 的方法制备。重氮酮从环己羧酸(1.92g, 15mmol)、亚硫酸氯(4.46ml, 60mmol)和重氮甲烷(从 Diazald<sup>®</sup> 制备, 7.16g, 33.4mmol)制备。未纯化的重氮酮用 HBr 的饱和乙酸乙酯溶液处理, 直至无氯气放出。硅胶色谱纯化(乙酸乙酯:石油醚, 5:95 洗脱)得标题化合物, 为黄色油状物(0.91g, 30%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.00 (2H, s); 2.75 (1H, m); 1.95 - 1.20 (10H, m).

7B (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-环己羰甲基-2,3-二氢-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-酮[路线1,步骤(i)]

按照实施例1B的方法制备,使用 Bock 苯并二氮杂䓬(385mg, 1.0mmol)、氢钠(42mg, 80%的油悬浮液, 1.4mmol)和实施例7A的溴代甲基酮(308mg, 1.5mmol)。产品用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:40-60石油醚, 35:65V/V, 洗脱)得标题化合物,为无色固体(490mg, 96%)。

Rf 值:0.3(乙酸乙酯:40-60石油醚, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.8 - 7.2 (14H, m); 6.65 (1H, d, J = 8.2 Hz); 5.42 (1H, d, J = 8.2 Hz); 5.18 (2H, s) 4.72 (2H, d, J = 7.5 Hz); 4.61 (2H, d, J = 7.5 Hz); 2.40 (1H, m); 1.9 - 1.0 (10H, m).

7C N-(3RS)-1-环己羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲,[路线1,步骤(ii)]

按照实施例1C的方法制备,使用实施例7B的苯并二氮杂䓬(480mg, 0.945mmol)、5%钨碳(约400mg)和异氰酸间甲苯酯(0.130ml, 1mmol)。粗产品用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯:40-60石油醚, 35:65, V/V 洗脱)并用乙酸乙酯/石油醚结晶,得标题苯并二氮杂䓬,为无色固体(245mg, 52%, HPLC 纯度高于98%)。

Rf 值:0.32(乙酸乙酯:40-60石油醚)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.7 (2H, d,  $J = 8$  Hz); 7.65 - 7.00 (12H, m); 6.88 (1H, d,  $J = 7$  Hz); 5.62 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 4.67 (2H, s); 2.39 (1H, m); 2.21 (3H, s); 1.9 - 0.8 (10H, m).

M.S. (FAB +ve ion)  $m/e$  509 (M+H).

### 实施例 8

*N*-((3*RS*)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1-((2*S*)-2-吡咯烷羧甲基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲盐酸盐, 化合物 15

8A (2*S*)-1-叔丁氧羰基-2-吡咯烷基重氮甲基酮[路线 2, 步骤(i)-(ii)]

在  $-20^\circ\text{C}$  下往叔丁氧羰基-2-脯氨酸 (5.5g, 25.6mmol)、*N*-甲基吗啉 (3.1ml, 28.2mmol) 及无水四氢呋喃 (80ml) 的溶液中加入氯代甲酸异丁酯 (3.5ml, 27.1mmol)。混合物在  $-10^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时, 然后倾入冰冷却的  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (从 Diazald<sup>®</sup> 制备, 18g, 84mmol) 的乙醚溶液, 生成的混合物在 2 小时内升至室温。用乙酸消耗掉过量的  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , 得到的溶液用 5%  $\text{KHCO}_3$  水溶液碱化, 再用乙酸乙酯萃取。分离有机相, 有机相用水洗, 盐水洗, 过滤 (Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器), 减压浓缩。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 40-60 石油醚, 35:65, V/V, 洗脱)。得到的标题化合物立即用于下步反应。

$R_f$ : 0.12 (乙酸乙酯: 40-60 石油醚, 30:70)。



8B (2S)-1-叔丁氧羰基-2-吡咯烷基溴甲基酮[路线 2, 步骤 (iii)]

往搅拌的实施例 8A 的重氮酮的乙酸乙酯溶液中滴加饱和 HBr 的乙酸乙酯溶液, 直至不释放氮气为止。得到的溴代甲基酮溶液依次用饱和  $\text{KHCO}_3$  溶液、水和盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器)并减压浓缩。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 15:85, V/V 洗脱)得标题化合物, 为棕色油状物(1.25g, 17%, 两步产率)。

Rf: 0.2(乙酸乙酯:40-60 石油醚)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.66 - 4.49 (1H, broad m), 4.1 - 4.0 (2H, broad m), 3.73 - 3.50 (2H, broad m), 2.40 - 1.67 (4H, m), 1.46 and 1.44 (9H, 2 singlets).

8C (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-((2S)-1-叔丁氧羰基-2-吡咯烷基)-2,3-二氢-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-酮, [路线 1, 步骤 (i)]

按照实施例 1B 的方法制备, 使用 Bock 苯并二氮杂䓬(1.2g, 2.97mmol)、氢钠(125mg, 80%油悬浮液, 4.2mmol)和实施例 8B 的溴甲基酮(1.25g, 4.46mmol)。

产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 35:65V/V 洗脱), 得标题化合物(798mg, 45%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 - 7.18 (14H, m), 6.65 (1H, d, J = 8 Hz), 5.42 (1H, d, J = 8 Hz), 5.14 (2H, s), 4.95 - 4.72 (1H, m), 4.64 - 4.40 (1H, m), 4.38 - 4.28 (1H, m), 3.60 - 3.44 (2H, m), 2.23 - 1.82 (4H, m), 1.44 (9H, s).

8D *N*-((3*RS*)-1-((2*S*)-1-叔丁氧羰基-2-吡咯烷羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲[路线 1, 步骤(iii)]

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 8C 的苯并二氮杂草 (798mg, 1.33mmol)、5% 钨碳 (约 600mg) 及异氰酸间甲苯酯 (180ul, 1.4mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 40-60 石油醚, 35:65V/V 洗脱), 得标题化合物, 为无色油 (559mg, 71.1%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 - 6.81 (15H, m), 5.66 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 4.97 - 4.56 (2H, m), 4.40 - 4.25 (1H, m), 3.56 - 3.38 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.21 - 1.86 (4H, m), 1.44 and 1.42 (9H, 2 singlets).

8E *N*-((3*RS*)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1-((2*S*)-2-吡咯烷羰甲基-1*H*-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲盐酸盐

实施例 8D 的叔丁氧羰保护的化合物 (559mg, 0.95mmol) 溶入氯化氢-二氧六环 (4M, xs), 室温搅拌 30 分钟。溶液减压浓缩, 用无水甲苯共沸两次, 除去微量的二氧六环。残留物用氯仿/乙醚结晶, 得标题盐, 为白色固体 (245mg, 48.5%, HPLC 纯度在 98% 以

上)。

$R_f$ : 0.32 (氯仿: 甲醇: 乙酸, 12:2:1)

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  495.2 (M+H).

### 实施例 9

*N*-((3*RS*)-1-(2*S*)-1-乙酰基-2-吡咯烷羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂䓬-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 17

0°C 氮气保护下往实施例 8E 的苯并二氮杂䓬盐 (166mg, 0.32mmol) 的二氯甲烷溶液中加入 DIEA (0.11ml, 0.63mmol), 然后加乙酰氯 (22 $\mu$ l, 0.32mmol)。10 分钟后反应完全。混合物减压浓缩, 残留物在二氯甲烷和 0.3M 的  $KHSO_4$  之间分配。分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤 (Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器), 并减压浓缩。粗产中用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 乙酸, 100:2V/V, 洗脱), 得到的白色固体溶于乙腈/水中, 并冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色粉末 (148mg, 89%, HPLC 纯度在 99% 以上)。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91 - 6.95 (14H, m), 6.76 (1H, m), 5.68 - 5.62 (1H, m), 4.94 - 4.43 (3H, m), 3.48 - 3.35 (2H, m), 2.35 (1H, s), 2.23 (3H, s), 2.1 - 1.79 (6H, m).

MS (FAB, +ve ion)  $m/e$  = 538.3 (M+H).

## 实施例 10

*N*-((3*RS*)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1-((2*R*)-2-吡咯烷羰基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂䓬-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲盐酸盐, 化合物 14

10A (2*R*)-1-叔丁氧羰基-2-吡咯烷基重氮甲基酮[路线 2, 步骤(i)-(ii)]

按照实施例 8A 的方法制备, 用叔丁氧羰基-D-脯氨酸(4g, 19.4mmol)、NMM(2.1ml, 19.4mmol)和氯甲酸异丁酯(2.7ml, 20.5mmol)。闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 35:65, V/V, 洗脱)得标题化合物, 为油状物(1.68g, 38%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45 (1H, d, J = 23 Hz), 4.24 (1H, d, J = 23 Hz), 3.51 - 3.43 (2H, m), 2.19 - 1.83 (4H, m), 1.47 and 1.43 (9H, 2 singlets).

10B (2*R*)-1-叔丁氧羰基-2-吡咯烷基溴代甲基酮[路线 2, 步骤(iii)]

按实施例 8B 的方法制备, 使用实施例 10A 的重氮酮(1.68g, 7.4mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 20:80V/V, 洗脱)得到标题酮, 为棕色油(986mg, 47.5%)。

*R<sub>f</sub>*: 0.19(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 20:80)

10C (3*RS*)-3-苄氧羰氨基-1-((2*R*)-1-叔丁氧羰基-2-

吡咯烷基羰甲基-2,3-二氢-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂  
草-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按照实施例 1B 的方法制备, 使用 Bock 苯并二氮杂草(950mg, 2.35mmol)、氢化钠(99mg, 80%油悬浮液, 3.29mmol)及实施例 10B 中的溴代甲基酮(986mg, 3.75mmol)。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 40:60V/V, 洗脱), 得标题化合物(1.3g, 92%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 - 7.18 (14H, m), 6.68 (1H, d, J = 8 Hz), 5.43 (1H, d, J = 8 Hz), 5.14 (2H, s), 5.09 - 4.8 (1H, m), 4.65 - 4.4 (1H, m), 4.37 - 4.27 (1H, m), 3.49 - 3.44 (2H, m), 2.22 - 1.85 (4H, m), 1.43 (9H, s).

10D N-((3RS)-1-((2R)-1-叔丁氧羰-2-吡咯烷基羰甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 10C 的苯并二氮杂草(394mg, 0.65mmol)、5%钨碳(约 200mg)及异氰酸间甲苯酯(88ul, 0.68mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 40:60V/V, 洗脱), 得标题化合物, 为结晶性固体(175mg, 65%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 - 7.0 (13H, m), 6.97 - 6.78 (1H, m), 5.64 (1H, d, J = 10 Hz), 4.8 - 4.7 (2H, m), 4.37 - 4.08 (1H, m), 3.48 - 3.37 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.2 - 1.76 (4H, m), 1.49 - 1.34 (9H, 2 singlets).

10E  $N-((3RS)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1-((2R)-2-吡咯烷基羧甲基)-1H-1,4-苯骈二氮杂卓-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲盐酸盐$

按照实施例 8E 的方法制备,使用实施例 10D 的苯骈二氮杂卓 (175mg, 0.3mmol)。粗产品溶于乙酸并冷冻干燥,得标题化合物,不经纯化,为白色粉末(125mg, 78%, HPLC 纯度在 99% 以上)。

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e = 496.2 (M+H)$ .

#### 实施例 11

$(N-((3RS)-1-((2R)-1-乙酰基-2-吡咯烷基羧甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂卓-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲, 化合物 16$

按照实施例 9 的方法制备,使用实施例 10E 的苯骈二氮杂卓盐 (244mg, 0.46mmol)、DIEA (0.16ml, 0.92mmol) 及乙酰氯 (32.7 $\mu$ l, 0.46mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:乙酸, 100:2, V/V 洗脱),得到的纯品溶于冰乙酸并冷冻干燥,得标题化合物,为白色粉末(173mg, 70%, HPLC 纯度在 99% 以上)。

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e = 538.3 (M+H)$ .

#### 实施例 12

*N*-((3*RS*)-1-((2*RS*)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>√</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲基苯基)脲, 化合物 18

和

实施例 13

*N*-((3*RS*)-1-((2*SR*)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>√</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 19

0°C 下往实施例 4C 的苯并二氮杂<sup>√</sup>草(240mg, 0.49mmol)的乙醇溶液中加入氢化钠(29mg, 0.76mmol)。得到的混合物于 0°C 搅拌 30 分钟, 然后室温搅拌 90 分钟。混合物减压浓缩, 残留物用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 35:65, V/V, 洗脱), 得两种化合物。每种都溶入乙腈/水中, 冷冻干燥, 得标题化合物。

极性低的产物: 66mg, 26%, HPLC 纯度在 98% 以上。

*R<sub>f</sub>*: 0.14(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 35:65)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 - 6.90 (14H, m), 6.78 (1H, d, J = 8 Hz), 5.62 (1H, d, J = 8 Hz), 4.41 - 4.34 (1H, m), 3.65 - 3.55 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.67 - 1.11 (9H, m).

M.S. (FAB, +ve ion) 497.2 (M+H)

极性高的产物: 95mg, 38%, HPLC 纯度在 96% 以上。

Rf: 0.10 (乙酸乙酯: 40—60 石油醚, 35: 65)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 - 7.0 (14H, m), 6.87 - 6.78 (1H, m), 5.59 - 5.56 (1H, d, J = 8 Hz), 4.05 - 3.70 (3H, m), 2.24 (3H, s), 1.76 - 1.14 (9H, m).

M.S. (FAB, +ve ion) 497.0 (M+H)

#### 实施例 14

N-((3RS)-1-环戊基羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂<sup>uv</sup>草-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲, 化合物 8

14A (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂<sup>uv</sup>草-2-酮 [路线 1, 步骤(i)]

将(3RS)-3-苄氧羰氨基-2,3-二氢-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂<sup>uv</sup>草-2-酮(R. M. Freidinger et al. Eur. Pat. No. 0434364A2) (388mg, 1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液冷至 -10°C, 在氮气下加氢钠(42mg, 80% 的油悬浮液, 1.4mmol)。混合物在 -10°C 搅拌 30 分钟, 同时加实施例 4A 的溴代甲基酮(250mg, 1.4mmol)。搅拌下在 1 小时内使混合物升至室温, 然后倾到稀盐酸水溶液(100ml)中。混合物用乙酸乙酯萃取 2 次, 然后有机层用盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器)并减压浓缩。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/40—60 石油醚, 90:10V/V 洗脱), 得标



题化合物,为无色固体(426mg,86%)。

$R_f$ : 0.35(乙酸乙酯)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7.78 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 7.50 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 7.4 - 7.15 (9H, m), 6.76 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.51 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.16 (2H, m), 4.80 (1H, d,  $J = 17.5$  Hz), 4.42 (1H, d,  $J = 17.5$  Hz), 2.92 (1H, m), 1.9 - 1.5 (8H, m).

14B  $N$ -((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)- $N'$ -(3-甲苯基)脲, [路线 1, 步骤(ii)]

实施例 14A 的苯并二氮杂萘(426mg, 0.86mmol)用 40% $\text{HBr}$  的乙酸(6ml)溶液处理,混合物室温搅拌 2 小时。混合物用甲苯共沸 2 次后,残留物在乙酸乙酯和 1M $\text{NaOH}$  之间分配。有机层过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器),蒸发,溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5ml)并用异氰酸间甲苯酯(130 $\mu\text{l}$ , 0.95mmol)处理,同时室温下搅拌 2 小时。混合物蒸发并色谱纯化(乙酸乙酯/40-60 石油醚, 70:30V/V 洗脱),得到的黄色固体用乙腈重结晶,得无色产物(73mg, 17%)。

$R_f$ : 0.38(乙酸乙酯/己烷, 60:40V/V)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.6 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 7.6 - 7.0 (10H, m), 6.80 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.78 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 5.00 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 2.82 (1H, m), 2.14 (3H, s), 1.90 - 1.50 (8H, m).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  496.3 ( $M+H$ )

实施例 15

*N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(4-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 10

15A (3*RS*)-3-苄氧羰氨基-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(4-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

(3*RS*)-3-苄氧羰氨基-2,3-二氢-5-(4-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮(Freidonger *et al.* *Eur. Pat.* No. 0434364A2)(388mg, 1mmol)的溶液如象实施例 14A 描述的那样烷基化,得到的产物色谱纯化(乙酸乙酯洗脱)后为无色固体(460mg, 93%)。

*R<sub>f</sub>*: 0.22(乙酸乙酯)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.55 (3H, m), 7.4 - 7.1 (8H, m), 6.80 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.42 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.12 (2H, s), 4.72 (2H, m), 2.85 (1H, m), 1.9 - 1.4 (8H, m).

15B *N*((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(4-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, [路线 1, 步骤(ii)]

实施例 15A 的苯骈二氮杂卓(375mg, 0.724mmol)如同实施例 14B 描述的那样转化为脲。产品用色谱纯化(氯仿/甲醇/乙酸, 200:2:1, V/V/V 洗脱), 得白色固体(59mg, 16%)。

R<sub>f</sub>: 0.30(乙酸乙酯)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.7 - 7.0 (11H, m), 6.8 (1H, m), 5.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.85 (1H, d, J = 16 Hz), 4.60 (1H, d, J = 16 Hz), 2.80 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.8 - 1.4 (8H, m).

M.S. (FAB, +ve ion) m/e 496.2 (M+H)

### 实施例 16

*N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氮-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯骈二氮杂卓-3-基)-*N'*-(3-羧苯基)脲, 化合物 11

16A (3*RS*)-3-对硝基苄氧羰氨基-1-环戊羧甲基-2,3-二氮-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯骈二氮杂卓-2-酮[路线 3, 步骤(i)]

实施例 4B 的苯骈二氮杂卓(2.04g, 4.13mmol)在 5%钨碳(1.2g)催化下按照实施例 1C 描述的方法氢化。得到的胺溶入无水四氢呋喃(15ml)及三乙胺(0.626ml, 4.5mmol)中, 溶液冷至 0°C。混合物在搅拌下用氯代甲酸对硝基苯酯(0.91g, 4.5mmol)处理, 并在室温下搅拌 1 小时, 然后蒸发并用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60V/V, 洗脱), 生成黄色固体(675mg, 32%)。

*Rf*: 0.52(乙酸乙酯/己烷)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.2 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7.6 - 7.0 (12H, m), 5.42 (1H, d, 8.5 Hz), 4.82 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 2.97 (1H, m), 1.9 - 1.4 (8H, m).

16B *N*((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-*N'*-(3-羧苯基)脲[路线3, 步骤(ii)]

实施例 16A 的苯并二氮杂草(175mg, 0.333mmol)的 DMF (5ml)溶液在搅拌下加间氨基苯甲酸(72mg, 0.52mmol)及三乙胺(125ul)。混合物在 45°C 搅拌 18 小时, 冷却并用乙酸乙酯稀释。混合物用 0.3M HCl 和盐水洗, 然后过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器)并蒸发。残留物用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷/乙酸 60:40:2V/V/V 稀释), 得到标题化合物, 为无色固体(132mg, 76%)。

*Rf*: 0.25(乙酸乙酯/己烷/乙酸, 60:40:2V/V/V)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (1H, s), 8.37 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.82 (1H, s), 7.7 - 7.2 (12H, m), 5.65 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.81 (1H, d, *J* = 15 Hz), 4.66 (1H, d, *J* = 15 Hz), 2.95 (1H, m), 1.95 - 1.5 (8H, m).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 419 (M+Na - H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H)

实施例 17

*N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>√</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 12

实施例 4B 的苯并二氮杂<sup>√</sup>草(1.13g, 2.3mmol)按实施例 4C 描述的方法氯化, 生成的胺经色谱纯化(氯仿/甲醇/乙酸, 25:2:1 洗脱), 得黄色油。该油状物溶于乙腈并在搅拌下加(*S*)扁桃酸(335mg, 2.20mmol), 30 分钟后加 3,5-二氯水杨醛(10mg), 搅拌过夜, 抽滤收集生成的沉淀并用冷乙腈洗, 得到白色固体(680mg, 59%)。

该固体(460mg, 0.897mmol)在氯仿和 0.5M 的 NaOH 之间分配。有机层用盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器)并蒸发。残留物溶于二氯甲烷中(5ml), 并用异氰酸间甲苯酯(110ul, 0.852mmol)室温处理 1 小时。混合物蒸发并用色谱纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60V/V 洗脱), 得无色; 固体(320mg, 76%)。

*R*<sub>f</sub>: 0.16(乙酸乙酯/己烷 40:60V/V)

$[\alpha]_D = +100.4^\circ$ (CHCl<sub>3</sub>, C=0.96)

NMR 和 MS 与实施例 4C 同。

#### 实施例 18

(*N*-((3*S*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>√</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 13

实施例 4B 的苯并二氮杂<sup>√</sup>草(1.98g, 4mmol)按实施例 4C 描述

的方法氢化,生成的胺色谱纯化(氯仿/甲醇/乙酸,25:2:1洗脱),得黄色油(1.15g,79%)。该油状物溶于乙腈中并加(S)扁桃酸(290mg,1.91mmol),混合物室温搅拌过夜。过滤收集生成的沉淀(300mg,19%),滤液蒸发,并在氯仿和0.25MNaOH之间分配。有机层用盐水洗,过滤(Whatman 1ps相分离器)并蒸发。残留物溶于乙腈中并加(R)-扁桃酸(420mg,2.77mmol),混合物在0℃搅拌20分钟,然后加3,5-二氯水杨醛(5mg)并继续室温搅拌过夜。收集生成的白色沉淀并用冷乙腈洗(800mg,56%)。

该固体(780mg,1.52mmol)在氯仿和0.25MNaOH之间分配,有机层用盐水洗,过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps相分离器)并蒸发。残留物溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)并用异氰酸间甲苯酯(220ul,1.70mmol)室温处理1小时。混合物蒸发并色谱纯化(乙酸乙酯/己烷40:60V/V洗脱),得无色固体(650mg,87%)。

$R_f$ :0.16(乙酸乙酯/己烷40:60V/V)

$[\alpha]_D = -96.0^\circ$ (CHCl<sub>3</sub>,C=1.58)

NMR和MS与实施例4C同。

#### 实施例19

N-((3R)-1-((2R)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲,化合物20

和实施例 20

$N((3R)-1-((2S)-2\text{-环戊基-2-羟乙基})-2,3\text{-二氢-2-氧-5-苯基-}1H\text{-}1,4\text{-苯并二氮杂卓-}3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基})\text{脲}$ , 化合物 21

实施例 17 的苯并二氮杂卓 (355mg, 0.677mmol) 按实施例 12 和 13 描述的方法, 在乙醇中用硼氢化钠处理。残留物用色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷, 35:65V/V 洗脱) 得两种标题化合物。

极性低的化合物 105mg 31%

极性高的化合物 145mg 43%

TLC、NMR 和 MS 与实施例 12 及 13 同。

实施例 21

$N-((3RS)-1\text{-环戊羧甲基}-2,3\text{-二氢-2-氧-5-(3-吡啶基)}-1H\text{-}1,4\text{-苯并二氮杂卓-}3\text{-基})-N'-(3\text{-甲基})\text{脲}$ , 化合物 9

21A 2-硝基- $\alpha$ -(3-吡啶基)苄醇

3-溴吡啶 (7.90g, 50mmol) 溶入无水 THF (50ml) 中, 在  $-100^{\circ}\text{C}$  (内温) 下滴加正丁基锂 (1.6M 溶液, 32ml, 51.2mmol), 混合物在  $-100^{\circ}\text{C}$  搅拌 15 分钟。滴加 2-硝基苯甲醛 (8.25g, 54.6mmol) 的 THF (20ml) 溶液, 混合物在 40 分钟内升至  $0^{\circ}\text{C}$ 。混合物用水 (5ml) 终止反应, 然后蒸发, 并在乙酸乙酯和 5%  $\text{KHCO}_3$  溶液

之间分配。有机层用盐水洗,过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器)并蒸发。残留物色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷,95:5V/V 洗脱)得黄色固体(5.72g,50%)。

$R_f$ :0.30(乙酸乙酯)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.38 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz); 8.26 (1H, m); 7.96 (2H, m); 7.70 (2H, m); 7.45 (1H, m); 7.22 (1H, m); 6.45 (1H, s).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.0, 147.9, 147.6, 138.5, 138.3, 135.2, 133.6, 128.9, 128.5, 124.5, 123.5, 68.6.

#### 21B 3-(2-硝基苯甲酰基)吡啶

卓酰氯(2.3ml,25.8mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40ml)中,并在-60℃下10分钟内滴加硫酸二甲酯(3.67ml,51.75mmol)。加入实施例21A的醇(5.22g,22.7mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml)溶液,接着加三乙胺(15.8ml,113.3mmol)。混合物在-60℃下搅拌5分钟,然后室温搅拌12小时。混合物用乙酸乙酯稀释,用5%KHCO<sub>3</sub>和盐水洗,过滤(Whatman<sup>®</sup> 1PS 相分离器)并蒸发。残留物色谱分离(乙酸乙酯/己烷,90:10V/V 洗脱)得黄色固体(3.25g,63%)。

$R_f$ :0.38(乙酸乙酯)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.90 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz); 8.82 (1H, m); 8.31 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 8.18 (1H, dd,  $J_1 = 8$ Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz); 7.80 (2H, m); 7.50 (2H, m).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.0, 153.9, 150.3, 146.3, 136.0, 134.9, 134.4, 131.4, 131.0, 128.5, 124.6, 123.6.



21C 3-(2-氨基苯甲酰基)吡啶

实施例 21B 的酮(1.83g, 8.06mmol)溶入乙醇/水(1:1, V/V, 10ml)并用铁粉(2.78g, 48mmol)处理。混合物加热回流然后加浓盐酸(0.17ml)的乙醇/水(1:1, V/V, 2)溶液。再加热 1 小时, 混合物冷却、过滤和蒸发。残留物在 0.5MNaOH 和 CHCl<sub>3</sub>之间分配, 有机层用盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器)、色谱纯化(乙酸乙酯/己烷, 65:35V/V, 洗脱), 得黄色固体(700mg, 44%)。

Rf: 0.45(乙酸乙酯)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (1H, d, J = 1.5 Hz); 8.60 (1H, d, J = 7Hz); 7.80 (1H, m); 7.20 (3H, m); 6.60 (1H, d, J = 8 Hz); 6.48 (1H, t, J = 8 Hz); 6.12 (2H, br.s).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 196.3, 151.3, 149.6, 149.5, 136.4, 135.7, 134.5, 133.5, 123.0, 117.2, 115.6, 115.4.

21D (3RS)-3-苄氧羰氨基-2,3-二氢-5-(3-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-2-酮

标题化合物采用 Freidinger 等的方法 (Eur. Pat. No. 0434364A2) 从实施例 21C 的胺(700mg, 3.57mmol)制备, 得白固体(142mg, 10%)。

Rf: 0.2(乙酸乙酯)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.12 (1H, s); 8.6 (2H, m); 7.83 (1H, d, J = 7 Hz); 7.4 - 7.0 (5H, m); 6.76 (1H, d, J = 8 Hz); 5.25 (1H, d, J = 8 Hz); 5.08 (2H, s).

21E (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-5-(3-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

实施例 21D 的苯并二氮杂萘(142mg, 0.35mmol)按实施例 1B 描述的方法, 用实施例 4A 的溴代甲基酮(90mg, 0.49mmol)烷基化。经色谱纯化(乙酸乙酯/己烷, 95:5, V/V 洗脱)后, 得到的标题化合物为白色固体(164mg, 96%)。

*R<sub>f</sub>*: 0.28(乙酸乙酯)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (1H, s); 8.58 (1H, d, J = 1.5 Hz); 7.98 (1H, d, J = 8 Hz); 7.88 (1H, s); 7.45 (1H, m); 7.3 - 7.1 (3H, m); 6.62 (1H, d, J = 8 Hz); 5.37 (1H, d, J = 8 Hz); 5.06 (2H, s); 4.63 (2H, s); 2.80 (1H, m); 1.8 - 1.4 (8H, m).

21F N-((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(3-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-甲基苯基)脲, [路线 1, 步骤(ii)]

实施例 21E 的苯并二氮杂萘(160mg, 0.32mmol)在 -70°C 下溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 中, 搅拌下滴加三溴化硼(1.0M 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液, 2.0ml)。混合物在 1 小时内升至室温并继续搅拌 3 小时。溶液用水处理并在乙酸乙酯和 1M NaOH 之间分配。有机层用盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器)并蒸发。残留物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3ml) 中并在室温下与异氰酸间甲苯酯(45ul, 0.35mmol)反应 1 小时。混

合物蒸发后色谱纯化(乙酸乙酯/己烷, 90:10, V/V 洗脱)得标题化合物, 为白色固体(70mg, 44%)

$R_f$ : 0.28(乙酸乙酯)

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.88 (1H, s); 8.80 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz); 8.30 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 7.70 - 7.20 (10H, m); 6.96 (1H, m); 5.80 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 5.01 (1H, d,  $J = 14$  Hz); 4.80 (1H, d,  $J = 14$  Hz); 3.02 (1H, m); 2.41 (3H, s); 2.0 - 1.65 (8H, m).

M.S. (FAB)  $[M+H]^+ = 496.3$

## 实施例 22

*N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-羧苯基)脲, 化合物 34

22A *N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-甲氧羧苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

实施例 14A 的苯并二氮杂萘(180mg, 0.363mmol)溶于二氯甲烷(3ml), 并在氮气下冷至 $-70^\circ C$ 。滴加三溴化硼(2.2ml, 1*M* 的  $CH_2Cl_2$  溶液), 混合物搅拌 1 小时以上, 该过程中撤去冷浴, 然后在室温下再搅拌 2 小时。混合物用冰水处理, 用乙酸乙酯稀释, 用 1*M* NaOH 洗。有机层用盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器), 蒸发后得棕色油。

3-氨基苯甲酸甲酯(151mg, 1mmol)在二氯甲烷(2ml)中于-20℃, 氮气下用三光气(110mg, 0.77mmol)和吡啶(81ul, 1mmol)处理, 混合物在-20℃搅拌30分钟后再加吡啶(81ul, 1mmol), 然后加上面制得的胺。混合物室温搅拌1小时, 然后蒸发, 并在乙酸乙酯和5%KHCO<sub>3</sub>之间分配。有机层用10%柠檬酸洗, 盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器)并蒸发, 残留物色谱纯化(乙酸乙酯洗脱), 得灰白色固体(95mg, 49%)。

Rf: 0.28(乙酸乙酯)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (d, 1H, J = 2 Hz); 7.10 - 8.10 (M, 13H); 5.65 (d, 1H, J = 8 Hz); 4.62 (m, 2H); 3.8 (s, 3H); 2.95 (m, 1H); 1.4 - 1.95 (m, 8H).

22B N-((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲

实施例22A的苯并二氮杂萘(95mg, 0.176mmol)溶于二氧六环/水(1:1, V/V, 2ml)并在室温下与LiOH-H<sub>2</sub>O (12mg, 1.5eq)反应16小时。混合物蒸发并在CHCl<sub>3</sub>和10%柠檬酸之间分配。有机层用盐水洗, 过滤(WHATMAN<sup>®</sup> 1PS 相分离器)并蒸发。残留物色谱纯化(氯仿/甲醇/乙酸, 100:2:1, V/V/V 洗脱)得到的白色固体从二氧六环/水冷冻干燥, 得标题化合物 34mg, 37%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (d, 1H, J = 2 Hz); 7.1 - 8.2 (m, 13H); 5.70 (d, 1H, J = 8 Hz); 4.58 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 1.4 - 2.0 (m, 8H).

M.S. (+ve FAB) (M+H)<sup>+</sup> = 526.2.

### 实施例 23

*N*-((3*R*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-*N'*-(3-羧苯基)脲, 化合物 33

实施例 4B 的苯并二氮杂卓按实施例 17 描述的方法氢化和拆分。生成的 (*S*)-扁桃酸盐 (430mg, 0.838mmol) 在氯仿和 0.25M NaOH 之间分配, 有机层用盐水洗, 过滤 (Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器) 并蒸发, 得到游离胺, 为无色油。

间氨基苯甲酸甲酯 (315mg, 2.1mmol) 溶于二氯甲烷 (3ml) 和吡啶 (170ul, 2.1mmol) 中, 并在氮气下冷至 -60°C。加入三光气 (207mg, 0.7mmol), 混合物搅拌 15 分钟, 温度升至 -20°C。再加吡啶 (170ul, 2.1mmol), 并在 -20°C 下再搅拌 10 分钟, 然后加入上面得到的胺的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml) 溶液, 继续在室温下搅拌 2 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 用 1M HCl 和盐水洗, 过滤 (Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器), 色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷, 40:60V/V 洗脱), 得到中间体酯, 为无色固体 (375mg, 83%)。

酯溶于二氧六环/水 (1:1, V/V, 5ml) 并与 LiOH-H<sub>2</sub>O (41mg, 1.4eq) 室温反应 16 小时。混合物蒸发, 并在乙酸乙酯和 1M HCl 之间分配。有机层用盐水洗, 过滤 (Whatman<sup>®</sup> 1ps 纸) 并蒸发。残留物色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷/乙酸, 60/40/2, V/V/V 洗脱) 得标题

化合物,为无色固体(300mg,75%)。

$R_f$ : 0.24(乙酸乙酯/己烷/乙酸,60:40:2,V/V/V)

$[\alpha]_D = +68.4$ (乙酸乙酯, $C=0.92$ )

$^1H$ NMR 和 MS 与实施例 16 同。

实施例 24 和 25

$N-((3R)-1-((2RS)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲$ ,化合物 35 和

$N-((3R)-1-(2R)-2-环戊基-2-羟乙基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-3-基)-N'-(3-羧苯基)脲$ ,化合物 36

实施例 23 的苯并二氮杂䓬(120mg,0.229mmol)在 0℃下溶入乙醇并与硼氢化钠(16mg,0.4mmol)反应 15 分钟,然后混合物室温搅拌 2 小时,蒸发,残留物色谱纯化(乙酸乙酯/己烷/乙酸,60/40/2,V/V/V 洗脱)得两种产物;

实施例 24 为 1:1 极性大和极性小异构体的混合物(33mg)

实施例 25 为纯极性大的异构体(46mg)

TLC(乙酸乙酯/己烷/乙酸 60/40/2,V/V/V)

$R_f$ : 极性小异构体=0.24

$R_f$ : 极性大异构体=0.20

MS:  $(M+H)^+ = 527$ , 两异构体相等。

### 实施例 26

$N-((3R)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂 $\overline{草}$ -3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ , 化合物 38

实施例 2B 的苯并二氮杂 $\overline{草}$ 进行氢化, 生成的胺按照实施例 17 的方法拆分为(R)-异构体(S)扁桃酸盐。其中一部分盐(150mg, 0.299mmol)在氯仿和 0.25MNaOH 之间分配。有机层用盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 纸)并蒸发。残留物溶于二氯甲烷, 并加异氰酸间甲苯酯(42 $\mu$ l, 0.33mmol)。混合物室温搅拌 1 小时, 蒸发后色谱纯化(乙酸乙酯/己烷 40/60, V/V 洗脱)得到的白色固体从乙腈/水冷冻干燥(125mg, 87%)。

数据同实施例 2C。

### 实施例 27

$N-((3RS)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂 $\overline{草}$ -3-基)-N'-(3-甲苯基)脲$ , 化合物 39

27A (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂 $\overline{草}$ -2-酮[路线 1, 步骤(i)]

3(RS)-3-苄氧羰氨基-2,3-二氢-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮(R. M. Freinger et al. Eur. Pat. No. 0434364A2)(2.02g, 5mmol)按照实施例 14A 的方法用 1-溴频哪酮(1.08g, 6mmol)烷基化, 色谱纯化后(乙酸乙酯/己烷, 80:20V/V 洗脱)得白色固体(2.16g, 86%)。

27B N-((3RS)-1-叔丁氧羰基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'-(3-甲基基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

实施例 27A 的一部分苯并二氮杂萘(502mg, 1mmol)于-70℃溶入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml)并滴加  $\text{BBr}_3$ (6.5ml, 1.0M 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液), 混合物搅拌 3 小时, 在该期间撤去冷浴。混合物用水处理, 然后在乙酸乙酯和 1MNaOH 之间分配。有机层用盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 纸)并蒸发。残留物溶入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3ml)并与异氰酸间甲苯酯(135ul, 1.05mmol)在室温下反应 1 小时。混合物蒸发并色谱纯化(乙酸乙酯/己烷 75:25V/V 洗脱), 得到的白色固体用乙腈重结晶(180mg, 38%)。

Rf: 0.28(乙酸乙酯/己烷, 60:40V/V)

<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H, J = 2 Hz); 8.27 (d, 1H, J = 7 Hz); 7.95 (m, 1H); 7.65 - 6.9 (m, 11H); 5.83 (d, 1H, J = 8 Hz); 5.10 (d, 1H, J = 16 Hz); 4.70 (d, 1H, J = 16 Hz); 2.42 (s, 3H); 1.40 (s, 9H).

M.S. (FAB) (M+H)<sup>+</sup> 484.4



### 实施例 28

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-羧苯基)脲, 化合物 40

实施例 2B 的苯并二氮杂<sup>草</sup>按实施例 1C 描述的方法氢化, 生成的脲(600mg, 1.72mmol)溶入无水 THF(8ml)和三乙胺(260ul, 1.9mmol)。氯代甲酸对硝基苯酯(0.38g, 1.9mmol)的 THF(3ml)溶液滴加到反应物内, 得到的混合物室温搅拌 1 小时, 蒸发并色谱纯制(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 洗脱), 得白色固体(670mg)。该固体溶入 DMF(10ml)并与间氨基苯甲酸(245mg, 1.75mmol)于 45°C 反应 18 小时。混合物蒸发并用色谱纯化(乙酸乙酯/己烷/乙酸, 60:40:2, V/V/V 洗脱), 产品用乙腈重结晶, 得标题化合物(328mg, 38%)。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.8 - 7.0 (14H, m); 6.80 (1H, d, J = 7 Hz); 5.6 (1H, d, J = 8 Hz); 4.9 (1H, d, J = 18 Hz); 4.8 (1H, d, J = 18 Hz); 1.40 (9H, s).

M.S. (FAB) (M+H)<sup>+</sup> = 513.4

### 实施例 29

*N*-((3*RS*)-1-环戊羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(6-甲基-2-吡啶基)脲, 化合物 27

按实施例 1C 的方法制备,使用实施例 4B 的苯骈二氮杂<sup>葸</sup> (165mg, 0.33mmol)、5%钨碳(80mg)以及按下述方法制备的异氰酸酯:

2-氨基-6-皮考林(108mg, 1mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液搅拌下, -20℃加三光气(110mg, 0.37mmol)及吡啶(79mg, 1mmol)。混合物搅拌 30 分钟并使升至室温。加入吡啶(79mg, 1mmol)。反应物加热沸腾 30 分钟。生成的异氰酸酯溶液冷至 0℃, 并直接使用。

粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:40-60 石油醚, 80:20V/V 洗脱), 得标题化合物, 为白色固体(45mg, 28%, HPLC 纯度超过 96%)。

Rf: 0.20(乙酸乙酯/40-60 石油醚, 20:80)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.8 (1H, broad S); 7.70 - 6.80 (13H, m); 5.70 (1H, d, J = 8 Hz); 4.82 (1H, d, J = 17 Hz); 4.75 (1H, d, J = 17 Hz); 2.95 (1H, Quintet, J = 7 Hz); 2.60 (3H, s); 1.95 - 1.75 (4H, m); 1.70 - 1.45 (4H, m).  
M.S. (FAB, +ve ion) m/e 496.0 (M+H).

### 实施例 30

N-((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂<sup>葸</sup>-3-基)-N'-(3-吡啶基)脲, 化合物 26

按实施例 1C 的方法制备,使用实施例 4B 的苯骈二氮杂<sup>葸</sup>

(270mg, 0.55mmol)、5%钨碳(100mg)及按下法制备的异氰酸酯:

往烟酸(172mg, 1.4mmol)和二异丙基乙胺(250 $\mu$ l, 1.4mmol)的 THF(15ml)溶液中, 搅拌下, 0 $^{\circ}$ C加氯代甲酸异丁酯(182 $\mu$ l, 1.4mmol)。混合物 0 $^{\circ}$ C搅拌 30 分钟, 然后加叠氮化钠(97mg, 1.5mmol)的水(1ml)溶液, 混合物搅拌 2 小时, 同时升温至室温。混合物减压浓缩, 残留物溶入乙酸乙酯, 用冷的饱和  $\text{KHCO}_3$  和冷盐水洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> 1ps 相分离器), 并减压浓缩。残留物在 THF(5ml)中 60 $^{\circ}$ C加热 5 分钟, 生成的异氰酸酯直接使用。

粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(氯仿/甲醇/乙酸, 100:2:1V/V 洗脱), 得标题化合物, 为结晶性固体(34mg, 13%, HPLC 纯度在 99%以上)。

Rf: 0.10(氯仿/甲醇/乙酸, 100:2:1)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.70 - 7.20 (16H, m); 5.50 (1H, d, J = 8 Hz); 4.75 (1H, d, J = 18 Hz); 4.67 (1H, d, J = 18 Hz); 3.70 (1H, m), 1.90 - 1.20 (8H, m).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  482.0 (M+H).

### 实施例 31

N-((3RS)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-羧甲基苯基)脲, 化合物 24

31A 3-氨基苯乙酸甲酯

往 3-氨基苯乙酸(3.02g, 20mmol)和甲醇(60ml)的溶液中加入乙酰氯(2ml, 28mmol)。反应物在沸腾下加热 6 小时。反应物冷至室温后减压蒸去溶剂。生成的产物溶于氯仿中,并用饱和  $\text{KHCO}_3$  和盐水洗,过滤(Whatman 1ps 相分减压浓缩,得标题酯,为棕色流动性油(3.0g, 91%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 - 6.90 (4H, m); 4.75 (2H, s); 3.80 (3H, s); 3.65 (2H, s)。

31B *N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-*N'*-(3-甲氧羰甲基苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

按实施例 1C 的方法制备,使用实施例 4B 的苯并二氮杂卓(165mg, 0.33mmol)、5%钨碳(80mg)和按实施例 29 的方法从实施例 31A 的胺制备的异氰酸酯。

粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 60:40, V/V)得到甲酯,为白色固体(180mg, 97%)。

*R<sub>f</sub>*: 0.23(乙酸乙酯/己烷, 60:40)。

31C *N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-*N'*-(3-羧甲基苯基)脲

往实施例 31B 的苯并二氮杂卓(180mg, 0.32mmol)的二氧六环(10ml)溶液中加入  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (27ml, 0.64mmol)的水溶液。混合

物搅拌 18 小时,然后加入稀盐酸(10ml)。混合物用乙酸乙酯萃取 2 次,合并的有机层用水和盐水洗,过滤(Whatman 1ps 相分离器)并减压浓缩。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷/乙酸,70:30:2,V/V/V,洗脱),得到标题化合物,为白色固体(105mg, 61%,HPLC 纯度在 98%以上)。

$R_f$ : 0.20(乙酸乙酯/己烷/乙酸,70:30:2)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.00 (1H, s); 7.65 - 6.90 (15H, m); 5.65 (1H, d, J = 8 Hz); 4.71 (2H, s); 3.50 (2H, s); 1.95 - 1.50 (9H, m).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  539.1 (M+H).

### 实施例 32

*N*-((3*RS*)-1-环己基羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲,化合物 29

32A 溴代甲基环己基甲基酮[路线 2,步骤(i)-(iii)]

按实施例 3A 的方法制备。中间体重氮酮从环己基乙酸(4.27g, 30mmol)、亚硫酸氧(8.7ml, 120mmol)和 CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>(从 Diazald 制备, 14.3g, 66mmol)制备,用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 15:85, V/V 洗脱)。然后重氮酮用 HBr 的乙酸乙酯溶液处理。闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 5:95, V/V 洗脱)得标题化合物,为浅棕色流动性的油(2.8g, 43%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.99 (2H, s); 2.70 (2H, d, J = 8 Hz); 2.00 (1H, m); 1.85 - 1.10 (10H, m).

32B (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-环己基甲基羧甲基-2,3-二氢-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按实施例 1B 的方法制备, 使用 Bock 苯并二氮杂卓(250mg, 0.62mmol)、氯化钠(26mg, 80%的油悬浮液, 0.87mmol)和实施例 32A 的溴代甲基酮(219mg, 1mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 35:65V/V 洗脱), 得标题化合物, 为无色结晶性固体(315mg, 97%)。

R<sub>f</sub>: 0.25(乙酸乙酯/己烷, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 - 7.00 (14H, m); 6.60 (1H, d, J = 8 Hz); 5.40 (1H, d, J = 8 Hz); 5.10 (2H, s); 4.78 (1H, d, J = 17 Hz); 4.67 (1H, d, J = 17 Hz); 2.35 (2H, m); 1.85 (1H, m), 1.65 - 0.90 (10H, m).

32C N-((3RS)-1-环己基甲基羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 32B 的苯并二氮杂卓(315mg, 0.60mmol)、5%钨碳(250mg)和异氰酸间甲苯酯(91μl, 0.71mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 洗脱), 得标题化合物, 用乙腈重结晶后为白色固体(51mg,

16%, HPLC 纯度超过 98%)。

*R<sub>f</sub>*: 0.20 (乙酸乙酯/己烷, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 - 6.90 (15H, m); 5.70 (1H, d, *J* = 8 Hz); 4.74 (1H, d, *J* = Hz); 4.67 (1H, d, *J* = 18 Hz); 2.45 - 2.20 (5H, m); 1.95 - 0.90 (11H, m).

M.S. (FAB +ve ion) *m/e* 523.1 (M+H).

### 实施例 33

*N*-((3*RS*)-2-环戊甲羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲; 化合物 30

33A 溴代甲基环戊甲羰酮[路线 2, 步骤(i)-(iii)]

按照实施例 3A 的方法制备。中间体重氮酮从环戊基乙酸(2.85g, 30mmol)、亚硫酸氯(8.7ml, 120mmol)和 CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>(从 *Diazald* 制备, 14.3g, 66mmol)制备, 闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/40-60 石油醚, 15:85, V/V 洗脱)。然后重氮酮用饱和 HBr 的乙酸乙酯溶液处理。闪式硅胶柱层析(乙酸乙酯/40-60 石油醚, 5:95, V/V 洗脱)得标题酮, 为易流动的油(2.1g, 34%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.99 (2H, s); 2.80 (2H, d, *J* = 8 Hz); 2.35 (1H, m); 1.95 - 1.30 (8H, m).

33B (3*RS*)-3-苄氧羰氨基-1-环戊基甲基羰甲基-2,3-二

氢-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂卓-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按实施例 1B 的方法制备, 使用 Bock 苯骈二氮杂卓(250mg, 0.62mmol)、氢氧化钠(26mg, 80%的油悬浮液, 0.87mmol)及实施例 33A 的溴代甲基酮(205mg, 1mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 35:65V/V 洗脱), 得标题化合物, 为无色结晶性固体(300mg, 95%)。

*R<sub>f</sub>*: 0.25(乙酸乙酯/己烷, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 - 6.75 (15H, m); 5.50 (1H, d, J = 8 Hz); 5.20 (2H, s); 4.74 (1H, d, J = 18 Hz); 4.67 (1H, d, J = 18 Hz); 2.50 (2H, m); 2.25 (1H, m); 1.85 - 1.15 (8H, m).

33C *N*-((3*RS*)-1-环戊基甲基羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯骈二氮杂卓-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 33B 的苯骈二氮杂卓(300mg, 0.59mmol)、5%钨碳(250mg)和异氰酸间甲苯酯(91μl, 0.71mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 洗脱), 得标题化合物, 乙腈结晶, 得白色固体(171mg, 57%, HPLC 纯度超过 99%)。

*R<sub>f</sub>*: 0.20(乙酸乙酯/己烷, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 - 6.98 (15H, m); 5.85 (1H, broad s); 4.80 (2H, s); 2.55 (2H, m); 2.45 (3H, s); 2.43 - 2.30 (1H, m); 1.90 - 1.20 (8H, m).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 509.1 (M+H).



实施例 34

$N$ -((3*RS*)-1-(1-甲基环己基)羧甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)- $N'$ -(3-甲基)脲, 化合物 31

### 34A 溴甲基(1-甲基环己基)酮[路线 2. 步骤(i)–(iii)]

使用实施例 3A 的方法制备。中间体重氮酮从 1-甲基-1-环己基羧酸(4.27g, 30mmol)、亚硫酸氯(8.7ml, 120mmol)和  $\text{CH}_2\text{N}_2$ (从 DiagalDR<sup>®</sup> 制备, 14.3g, 66mmol)。重氮酮不经纯化就与饱和 HBr 的乙酸乙酯溶液反应。闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯/己烷 5:95 V/V 洗脱), 得到的酮为流动性油(1.90g, 29%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.25 (2H, s); 2.05 (2H, m); 1.70 - 1.40 (8H, m); 1.25 (3H, s).

### 34B (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-(1-甲基环己基)羧甲基)-2,3-二氢-5-苄基-1,4-苯并二氮杂草-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按实施例 1B 的方法制备, 使用 Bock 苯并二氮杂草(250mg, 0.62mmol)、氢钠(26mg, 80%的油悬溶液, 0.87mmol)及实施例 34A 的溴代甲基酮(219mg, 1mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 35:65 V/V 洗脱)。得到标题化合物, 为无色结晶性固体(270mg, 86%)。

$R_f$ : 0.24(乙酸乙酯:己烷 40:60)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 - 7.10 (14H, m); 6.80 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 5.55 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 5.30 (2H, s); 5.10 (1H, d,  $J = 17$  Hz); 4.75 (1H, d,  $J = 17$  Hz); 2.10 (2H, m); 1.70 - 1.40 (10 H, m); 1.30 (3H, s).

### 34C N-((3RS)-1-((1-甲基环己基)羧甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苄基-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-基)-N'-(3-甲

苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 34B 的苯骈二氮杂<sup>草</sup>(270g, 0.52mmol)、5% 钨碳(150mg)和异氰酸间甲苯酯(84 $\mu$ l, 0.66mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60V/V, 洗脱), 得标题化合物, 用乙腈结晶, 得结晶性固体(98mg, 36%, HPLC 纯度超过 99%)。

*Rf*: 0.20(乙酸乙酯/己烷, 40:60)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 - 6.90 (15H, m); 5.80 (1H, d, *J* = 8 Hz); 4.90 (1H, d, *J* = 17 Hz); 4.75 (1H, d, *J* = 17 Hz); 2.30 (3H, s); 2.00 (2H, m); 1.60 - 1.35 (10H, m); 1.20 (3H, s).

M.S. (FAB +ve ion) *m/e* 523.3 (M+H).

#### 实施例 35

*N*-(C3RS)-1-环戊基羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-羧基酰胺苯基)脲, 化合物 37。

按照实施例 16B 的方法制备, 使用实施例 16A 的苯骈二氮杂<sup>草</sup>(225mg, 0.43mmol)和 3-氨基苯甲酸胺(87mg, 0.64mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯洗脱)得标题化合物, 为结晶性固体(30mg, 13%, HPLC 纯度在 99% 以上)。*Rf*: 0.20(乙酸乙酯)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.95 (1H, s); 8.27 (1H, d, *J* = 8 Hz); 8.21 (1H, d, *J* = 8 Hz); 7.65 - 7.20 (15H, m); 5.55 (1H, d, *J* = 8 Hz); 4.65 (2H, s); 2.90 (1H, quintet, *J* = 8 Hz); 1.85 - 1.50 (8H, m).

M.S. (FAB +ve ion) *m/e* 524 (M+H).

### 实施例 36

*N*-((3*RS*)-1-叔戊基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 41

36A 1-溴-3,3-二甲基-戊酮-2[路线 2, 步骤(i)-(ii)]

按照实施例 3A 的方法制备。中间体重氮酮从 2,2-二甲基丁酸(5.8g, 50mmol)、亚硫酸氯(14.6ml, 200mmol)和  $\text{CH}_2\text{N}_2$ (从 *DiayaldR*<sup>(R)</sup> 制备, 21.5g, 100mmol) 制备, 闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 20:80, V/V 洗脱)。重氮酮然后与饱和 *HBr* 的乙酸乙酯溶液反应。闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 15:85, V/V 洗脱)得标题酮, 为浅棕色油(1.50g, 16%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.25 (2H, s); 1.70 (1H, q,  $J = 8$  Hz); 1.30 (6H, s); 0.97 (3H, t,  $J = 8$  Hz).

36B *N*-((3*RS*)-1-叔戊基羰甲基-3-苄氧羰氨基-2,3-二氢-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂革-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按实施例 1B 的方法制备, 使用 *Bock* 苯并二氮杂革(500mg, 1.25mmol)、氢化钠(54mg, 80%油悬浮液, 1.75mmol)和实施例 36A 的溴代甲基酮(300mg, 1.5mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 35:65, V/V 洗脱)得标题化合物, 为无色结晶性固体(565mg, 91%)。

*Rf*: 0.20(乙酸乙酯/己烷, 40:60)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 - 7.30 (14H, m); 6.90 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 5.80 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 5.40 (2H, s); 5.10 (1H, d,  $J = 18$  Hz); 4.75 (1H, d,  $J = 18$  Hz); 1.90 (2H,

m); 1.40 (6H, s); 1.00 (3H, t, J = 8 Hz).

36C *N*—((3*RS*)—1—叔戊基羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>IV</sup>草—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲〔路线 1, 步骤(ii)〕

按照实施例 1C 的方法方法制备, 使用实施例 36B 的苯骈二氮杂<sup>IV</sup>草 (240mg, 0.46mmol)、5% 钨碳 (250mg) 和异氰酸间甲苯酯 (76ul, 0.6mmol)。粗产品用闪式硅胶柱析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 洗脱)。得标题化合物, 乙腈结晶后为白色固体 (98mg, 43%, HPLC 纯度超过 99%)

*Rf*: 0.20 (乙酸乙酯/己烷, 40:60)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 - 6.80 (15H, m); 5.65 (1H, d, J = 8 Hz); 4.70 (1H, d, J = 18 Hz); 4.65 (1H, d, J = 18 Hz); 2.20 (3H, s); 1.50 (2H, q, J = 8 Hz); 1.00 (6H, s); 0.70 (3H, t, J = 8 Hz).

M.S. (FAB +ve ion) *m/e* 497.2 (M+H).

### 实施例 37

*N*—((3*RS*)—1—叔戊基羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>IV</sup>草—3—基)—*N'*—(3—羰苯基)脲, 化合物 4237A (3*RS*)—3—对硝基苄氧羰氨基—1—叔戊基羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>IV</sup>草—2—酮〔路线 3, 步骤(i)〕

按照实施例 16A 的方法制备, 使用实施例 36B 的苯骈二氮杂<sup>IV</sup>草 (325mg, 0.68mmol)、5% 钨碳 (250mg) 和氯代甲酸对硝基苯酯

(150mg, 0.75mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 35:65, V/V 洗脱)。得黄色固体样产物(135mg, 38%)。

*Rf*: 0.28(乙酸乙酯/己烷, 40:60)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (2H, d, J = 8 Hz); 7.50 - 7.00 (12H, m); 5.40 (1H, d, J = 8 Hz); 4.85 (1H, d, J = 17 Hz); 4.60 (1H, d, J = 17 Hz); 1.55 (2H, q, J = 8 Hz); 1.10 (6H, s); 0.75 (3H, t, J = 8 Hz)。

37B *N*—((3*RS*)—1—叔戊羧甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>苝</sup>—3—基)—*N'*—(3—羧苯基)脲[路线 3, 步骤(ii)]

按照实施例 16B 的方法制备, 使用实施例 37A 的苯骈二氮杂<sup>苝</sup>(135mg, 0.26mmol) 和间氨基苯甲酸(54mg, 0.39mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷/乙酸, 60:40:2, V/V/V 洗脱)得标题化合物, 乙腈结晶后为无色固体(30mg, 22%, HPLC 纯度超过 97%)。

*Rf*: 0.20(乙酸乙酯/己烷/乙酸, 60:40:2)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 - 6.80 (16H, m); 5.50 (1H, d, J = 8 Hz); 4.80 (1H, d, J = 18 Hz); 4.65 (1H, d, J = 18 Hz); 1.40 (2H, q, J = 8 Hz); 1.00 (6H, s); 0.70 (3H, t, J = 8 Hz)。

M.S. (FAB +ve ion) *m/e* 527.1 (M+H)。

### 实施例 38

*N*—((3*RS*)—1—叔丁羧甲基—2,3—二氢—2—氧—5—(2—吡啶基)—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>苝</sup>—3—基)—*N'*—(3—二甲氧苯基)

脲, 化合物 43

按照实施例 27B 的方法制备, 使用实施例 27A 的苯骈二氮杂草 (185mg, 0.38mmol)、 $BBr_3$  (2.5ml, 1.0M  $CH_2Cl_2$  溶液) 和按下法制备的异氰酸酯

往 3—二甲氨基苯甲酸 (165mg, 1mmol) 的甲苯 (5ml) 溶液中加入二苯基磷酰叠氮 (275mg, 1mmol) 和三乙胺 (101mg, 1mmol)。混合物室温搅拌 2 小时, 然后加热回流 3 小时。上述游离胺的甲苯 (5ml) 溶液加到冷混合物中并室温搅拌过夜, 蒸发后溶入乙酸乙酯。用 5%  $KHCO_3$ 、水和盐水洗, 过滤 (WhatmanR<sup>®</sup>/PS 相分离器) 并蒸发, 色谱纯化 (乙酸乙酯洗脱), 得无色固体 (38mg, 20%, HPLC 纯度为 91%)。

$R_f$ : 0.15 (乙酸乙酯)

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H,  $J = 2$  Hz); 8.27 (d, 1H,  $J = 8$  Hz); 7.95 (m, 1H); 7.65 - 6.6 (m, 11H); 5.83 (d, 1H,  $J = 8$  Hz); 5.05 (d, 1H,  $J = 16$  Hz); 4.60 (d, 1H,  $J = 16$  Hz); 3.00 (s, 6H); 1.40 (s, 9H).

M.S. (FAB) (M+H)<sup>+</sup>

实施例 39

*N*—((3*RS*)—1—叔丁基—2,3—二氢—2—氧—5—(2—吡啶基)—1*H*—1,4—苯骈二氮杂草—3—基)—*N'*—(3—羧苯基)脲, 化合物 44

39A 异苯二酸单甲酯

异苯二甲酸二甲酯 (2.28g, 11.7mmol) 溶入二氧六环 (25ml)

并与  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (510mg, 12.1mmol) 的 (15ml) 水溶液按实施例 31B 中描述的反应。产物用色谱纯化(乙酸乙酯/己烷/乙酸, 50:50:2, V/V/V, 洗脱), 得标题化合物(1.1g, 48%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H); 8.10 (2H, m); 7.45 (1H, m); 3.80 (3H, s).

39B *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>3,4</sup>萘-3-基)-*N'*-(3-甲氧羰苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

按实施例 27B 的方法制备, 使用实施例 27A 的苯并二氮杂<sup>3,4</sup>萘 (185mg, 0.38mmol)、 $\text{BBr}_3$  (2.5ml, 1.0M 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液) 以及用实施例 39A 的酸 (250mg, 1.4mmol) 按实施例 38 的方法制备的异氰酸酯。产物用色谱纯化(乙酸乙酯洗脱), 得标题化合物 (110mg, 56%)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (1H, d,  $J = 2$  Hz); 7.95 - 7.00 (13H, m); 5.60 (1H, d,  $J = 8$  Hz); 4.80 (1H, d,  $J = 16$  Hz); 4.50 (1H, d,  $J = 16$  Hz); 3.70 (3H, s); 1.20 (9H, s).

39C ((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>3,4</sup>萘-3-基)-*N'*-(3-羰苯基)脲

按实施例 31B 的方法制备, 使用实施例 39B 的苯并二氮杂<sup>3,4</sup>萘 (110mg, 0.21mmol) 和  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (17mg, 0.42mmol)。粗产品用闪式硅胶色谱纯化(氯仿/甲醇/乙酸, 75:2:1, V/V/V 洗脱), 得标题化合物, 从乙腈/水冷冻干燥后得到白色固体产物 (20mg, 19%, HPLC 纯度超过 98%)。



*Rf*: 0.12(乙酸乙酯/乙酸, 100:2)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (1H, d, J = 2 Hz); 8.10 - 7.35 (13H, m); 5.65 (1H, s); 5.15 (1H, d, J = 18 Hz); 4.90 (1H, d, J = 18 Hz); 1.35 (9H, s)。

M.S. (FAB) (M+H)<sup>+</sup>

#### 实施例 40

*N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-二甲氨基苯基)脲, 化合物 45

按实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 4B 的苯并二氮杂革 (400mg, 0.8mmol)、5% 钨碳 (400mg) 以及按实施例 38 制备的异氰酸酯 (3mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/己烷, 60:40, V/V 洗脱) 得标题化合物, 因乙腈结晶后为白色固体 (84mg, 25%, *HPLC* 纯度在 99% 以上)。

*Rf*: 0.20(乙酸乙酯/己烷, 60:40, V/V)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 - 6.50 (15H, m); 5.65 (1H, d, J = 8 Hz), 4.65 (s, 2H), 2.8 (s, 6H); 1.90 - 1.40 (9H, m)。

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 524.5 (M+H)

#### 实施例 41

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-二甲氨基苯基)脲, 化合物 46。

按实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 2B 的苯并二氮杂革 (380mg, 0.8mmol)、5% 钨碳 (300mg) 和按实施例 38 制备的异氰酸

酯(3mmol)。

粗产品用闪式胶硅柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 55:45, V/V 洗脱), 乙腈结晶, 得标题化合物, 为白色粉末(127mg, 31%, HPLC 纯度在 99% 以上)。

*Rf*: 0.23(乙酸乙酯/己烷, 60:40)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 - 6.9 (15H, m); 5.60 (1H, d, J = 8 Hz); 4.78 (1H, d, J = 18 Hz); 4.68 (1H, d, J = 18 Hz); 2.80 (6H, s); 1.20 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 512.5 (M+H).

#### 实施例 42

*N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-甲氧苯基)脲。

#### 化合物 47

按实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 4B 的苯并二氮杂革 (400mg, 0.8mmol)、5% 钨碳 (300mg), 及异氰酸 3-甲氧苯酯 (136μl, 1.04mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 50:50, V/V 洗脱), 得标题化合物, 乙腈结晶后为白色粉末 (265mg, 65%, HPLC 纯度超过 99%)。

*Rf*: 0.20(乙酸乙酯/己烷, 50:50)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 - 6.80 (15H, m); 5.75 (1H, d, J = 8 Hz); 4.85 (2H, d, J = 8 Hz); 3.90 (3H, s); 3.00 (1H, m); 1.95 - 1.40 (8H, m).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e*

#### 实施例 43

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-

1*H*-1,4- 苯骈二氮杂萜-3-基)-*N'*-(3-甲氧苯基)脲, 化合物 48

按实施例及 1*C* 的方法制备, 使用实施例 2*B* 的苯骈二氮杂萜 (385mg, 0.8mmol), 5% 钨碳 (300mg) 和异氰酸 3-甲氧苯酯 (136 $\mu$ l, 1.04mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 45:55, *V/V* 洗脱), 乙腈结晶, 得白色粉状标题化合物(249mg, 63%, *HpLC* 纯度在 99% 以上)。

*Rf*: 0.23(乙酸乙酯/己烷, 50:50)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.60 - 6.50 (15H, m); 5.85 (1H, d, *J* = 8 Hz); 4.92 (1H, d, *J* = 18 Hz); 4.82 (1H, d, *J* = 18 Hz); 3.90 (3H, s); 1.30 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e*

实施例 44

*N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯骈二氮杂萜-3-基)-*N'*-(3-硝基苯基)脲, 化合物 49

按实施例 1*C* 的方法制备, 使用实施例 4*B* 的苯骈二氮杂萜 (400mg, 0.8mmol), 5% 钨碳 (300ml) 和异氰酸 3-硝基苯酯 (171mg, 1.04mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 45:55, *V/V* 洗脱) 得到的标题化合物为浅黄色固体(291mg, 69%, *HpLC* 纯度在 99% 以上)。

*Rf*: 0.22(乙酸乙酯/己烷, 50:50)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.00 - 7.10 (15H, m); 5.65 (1H, d, *J* = 8 Hz); 4.74 (1H, d, *J* = 17 Hz); 4.67 (1H, d, *J* = 17 Hz); 2.95 (1H, m); 1.90 - 1.30 (8H, m).

M.S.

#### 实施例 45

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1,4-苯并二氮杂<sup>7</sup>草-3-基)-*N'*-(3-硝基苯基)脲, 化合物 50

按实施例 1C 的方法方制备, 使用实施例 2B 的苯并二氮杂<sup>7</sup>草 (385mg, 0.8mmol)、5% 钨碳 (300mg) 和异氰酸 3-硝基苯酯 (171mg, 1.04mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 45:55, V/V 洗脱), 乙腈结晶, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (283mg, 69%, *HPLC* 纯度在 99% 以上)。

*Rf*: 0.24 (乙酸乙酯/己烷, 50:50)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 - 6.90 (15H, m); 5.65 (1H, d, *J* = 8 Hz); 4.85 (2H, s); 1.25 (9H, s).

M.S.

#### 实施例 46

*N*-((3*RS*)-1-(1-甲基环戊基)羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>7</sup>草-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 32

#### 46A 1-甲基环戊基羧酸

环己烯 (25ml, 0.246mol) 5°C 与浓硫酸 (100ml) 和甲酸 (18.9ml, 0.5mol) 反应 2 小时。混合物倾到冰上并用乙酸乙酯萃取 2 次。有机萃取物用盐水洗, 然后用 2M KOH 萃取。碱性萃取物用 2M 盐酸酸化, 用氯仿萃取, 过滤 (whatman<sup>R</sup>(<sup>R</sup>), 1PS 相分离器) 并蒸发。生成的棕色油通过泡连泡的蒸馏 (125°C/油泵), 得标题化合物, 为

无色油(860mg, 2%)。

46B 溴甲基 1—甲基环戊基酮[路线 2, 步骤(i)—(iii)]

按实施例 3A 的方法制备。中间体重氮酮从实施例 46A 的酸(860mg, 6.7mmol)、亚硫酸氯(2ml, 30mmol)及  $CH_2N_2$ (从 *Diagald*<sup>®</sup>; 4.3g, 20mmol) 制备。然后重氮酮用饱和 *HBr* 的乙酸乙酯处理。闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 7:93, V/V), 得标题化合物(270mg, 2%)。NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.20 (2H, s); 2.15 - 1.45 (8H, m); 1.35 (3H, s).

46C (3*RS*)-3-苄氧羰氨基-1-(1-甲基环戊基)羧甲基-2, 3-二氮-5-苯基-1*H*-1, 4-苯并二氮杂革-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按照实施例 1B 的方法制备, 使用 *Bock* 苯并二氮杂革(202mg, 0.5mmol)、氢钠(21mg, 85% 的悬浮液, 0.70mmol) 和实施例 46B 的溴代甲基酮(133mg, 0.65mmol)。粗产品用闪式硅胶纯化(乙酸乙酯/己烷, 40/60, V/V 洗脱)得标题化合物, 为无色结晶性固体(190mg, 74%)

*Rf*: 0.24(乙酸乙酯/己烷, 40:60)

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.55 - 7.05 (14H, m); 6.55 (1H, d,  $J = 8$ Hz); 5.35 (1H, d,  $J = 8$ Hz); 5.05 (2H, s); 4.77 (1H, d,  $J = 17$ Hz); 4.66 (1H, d,  $J = 17$ Hz); 2.10 - 1.40 (8H, m); 1.20 (3H, s).

46D *N*-((3*RS*)-1-((1-甲基环戊基)羧甲基-2, 3-二氮-2-氧-5-苯基-1*H*-1, 4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-甲基苯基)脲, [路线 1, 步骤(ii)].

按实施例 1C 的方法制备,使用实施例 46C 的苯并二氮杂卓 (190mg, 0.37mmol)、5% 钨碳 (150mg) 和异氰酸间甲苯酯 (65 $\mu$ l, 0.50mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 洗脱), 得到的标题化合物从乙腈/水冷冻干燥为白色固体 (102mg, 54%, HPLC 纯度超过 97%)。

Rf: 0.20 (乙酸乙酯/己烷, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 - 6.90 (15H, m); 5.70 (1H, d, J = 8Hz); 4.88 (1H, d, J = 17Hz); 4.82 (1H, d, J = 17Hz); 2.30 (3H, s); 2.10 - 1.40 (8H, m); 1.25 (3H, s).

M.S. (FAB +ve ion)  $m/e$  509.3 [M+H]

#### 实施例 47

N—((3RS)—1—叔丁羧甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1H—1,4—苯并二氮杂卓—3基)—N'—(3—甲酰胺苯基)脲, 化合物 51

#### 47A 3—甲酰胺基苯甲酸

乙酸酐 (50ml) 加到 98% 甲酸 (85ml) 中。混合物室温搅拌 30 分钟, 然后加 3—氨基苯甲酸 (10g, 73mmol), 混合物室温搅拌 1 小时。加水 (850ml), 混合物室温搅拌过夜。收集生成的白色沉淀 (10.66g, 88%)。 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.90 - 7.50 (7H, m).

47B N—((3RS)—1—叔丁羧甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1H—1,4—苯并二氮杂卓—3基)—N'—(3—甲酰胺苯基)脲  
[路线 1, 步骤 (ii)]

实施例 2B 的苯骈二氮杂卓按实施例 1C 描述的方法氢化, 生成的胺(250mg, 0.71mmol)在甲苯(2ml)中与使用实施例 47A 的酸(40mg, 2.5mmol)按照实施例 38 制备的异氰酸酯反应。产品用闪式硅胶柱层析纯化(用乙酸乙酯和氯仿/甲醇/乙醇, 80:20:1, V/V/洗脱), 用乙腈结晶, 得无色固体(75mg, 21%, HPLC 纯度超过 97%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.90 - 8.10 (3H, m); 7.75 - 7.10 (14H, m); 6.70 (1H, d,  $J = 18\text{Hz}$ ); 5.75 (1H, m); 4.90 (1H, m); 1.30 (9H, 3s).

M.S.  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.2$ .

#### 实施例 48

*N*-((3*R*)-1-((2*R*)-2-羟基-3,3-二甲基丁基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯骈二氮杂卓-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 52

实施例 26 的苯骈二氮杂卓脲(180mg, 0.373mmol)溶入甲醇和二氯甲烷的混合物(5ml, 1/1, V/V)中, 加入  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (155mg, 0.416mmol) 混合物搅拌使所有的固体溶解, 然后冷至  $-78^\circ\text{C}$ 。加入硼氢化钠(20mg, 0.529mmol), 混合物在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 10 分钟, 然后在  $-10^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时, 2 小时内升至室温。混合物在氯仿和盐水之间分配, 有机层干燥, 蒸发。残留物用闪式硅胶层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 洗脱), 得无色固体(105mg, 58%, HPLC 纯度在 98% 以上)。

*Rf*: 0.31(乙酸乙酯/40-60 石油醚, 40:60)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.8 - 6.9 (15H, m), 5.6 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ); 4.35 (1H, m); 3.6 (2H, m); 2.2 (3H, s); 0.85 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e = 485.3 [M+H]$

#### 实施例 49

*N*-((3*RS*)-1-环戊羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-氰基苯基)脲, 化合物 22

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 4B 的苯并二氮杂<sup>草</sup> (300mg, 0.6mmol)、5% 钨碳 (150mg) 和按照实施例 30 的方法从 3-氰基苯甲酸 (295mg, 2mmol) 制备的异氰酸酯。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (氯仿/乙酸, 100:2, V/V 洗脱), 得到的标题化合物从乙腈/水冷冻干燥, 为白色结晶性固体 (30mg, 10%, *HPLC* 纯度在 97% 以上)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.20 - 8.05 (4H, m); 7.70 - 7.10 (11H, m); 5.50 (1H, d, J = 8Hz); 4.75 (1H, d, J = 17Hz); 4.66 (1H, d, J = 17Hz); 1.75 - 1.35 (9H, m).

M.S. (FAB):  $[M+H]^+ = 506.1$

#### 实施例 50

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-氰基苯基)脲, 化合物 23

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 2B 的苯并二氮杂<sup>草</sup> (290mg, 0.6mmol)、5% 钨碳 (150mg) 和按照实施例 30 从 3-氰基苯甲酸 (295mg, 2mmol) 制备的异氰酸酯。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (氯仿/己酸, 100:2, V/V 洗脱), 从乙腈/水冷冻干燥, 得标



题化合物(36mg, 12%, *HpLC* 纯度超过 96%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 - 8.05 (4H, m); 7.70 - 7.10 (11H, m); 5.50 (1H, d, J = 8Hz); 4.90 (1H, d, J = 17Hz); 4.70 (1H, d, J = 17Hz); 1.15 (9H, s).

M.S. (FAB): [M+H]<sup>+</sup> = 494.2

### 实施例 51

*N*-((3*RS*)-1-(1-金刚烷基)羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 25

51A 1-金刚烷基溴代甲基酮[路线 2, 步骤(ii)-(iii)]

按实施例 3A 的方法制备。中间体重氮酮从 1-金刚烷酰氯(2.98mg, 15mmol)和 CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>(从 *DiagaldR*<sup>(R)</sup> 制备, 8.7g, 40mmol) 制备, 接着用饱和 *HBr* 的乙酸乙酯溶液处理。闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 8:92, 洗脱), 得标题化合物, 为浅棕色流动状油(2.30g, 60%)。 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20 (2H, s); 2.15 - 1.75 (15H, m).

51B (3*RS*)-1-(1-金刚烷基)羧甲基-3-苄氧羰氨基-2,3-二氢-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂革-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按实施例 1B 的方法制备, 使用 *Bock* 苯并二氮杂革(202mg, 0.5mmol)、氢化钠(21mg, 80%油悬溶液, 0.70mmol)和实施例 51A 的溴代甲基酮(167mg, 0.65mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 洗脱)得标题化合物, 为无色的结晶性固体(130mg, 46%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 - 7.15 (14H, m); 6.80 (1H, d, J = 8Hz); 5.55 (1H, d, J = 8Hz); 5.25 (2H, s); 5.07 (1H, d, J = 17Hz); 4.76 (1H, d, J = 17Hz); 2.15 - 1.80 (15H, m).

51C *N*-((3*RS*)-1-(1-金刚烷基)羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-甲基苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)].

按照实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 51B 的苯并二氮杂萘(130mg, 0.23mmol)、5%钨碳(100mg)和异氰酸间甲苯酯(45 $\mu$ l, 0.35mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 35:65, V/V 洗脱), 从乙腈/水冷冻干燥, 得白色固体(57mg, 44%, *HPLC* 纯度在 96% 以上)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 - 7.10 (14H, m); 6.82 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ); 5.75 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ); 4.90 (1H, d,  $J = 17\text{Hz}$ ); 4.80 (1H, d,  $J = 17\text{Hz}$ ); 2.30 (3H, s); 2.10 - 1.60 (15H, m).

M.S. (FAB +ve ion)  $m/e$  561.3 [M+H]

## 实施例 52

*N*-((3*RS*)-1-(3-环己基-3-甲基-2-氧丁基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-甲基苯基)脲, 化合物 28

## 52A 2-甲基-2-苯基丙酸甲酯

往苯乙酸甲酯(10.5g, 70mmol)的 *THF* (125ml) 溶液中, 0 $^\circ\text{C}$  下加氢钠(2.25g, 80% 的油悬溶液, 75mmol)。混合物 0 $^\circ\text{C}$  搅拌 30 分钟, 然后加碘甲烷(4.4ml, 70mmol) 混合物 0 $^\circ\text{C}$  再搅拌 30 分钟。再加氢钠(2.25g, 80% 油悬溶液, 75mmol) 混合物 0 $^\circ\text{C}$  搅拌 30 分钟,

然后加碘甲烷(8.8ml, 140mmol), 混合物室温放置 48 小时。反应混合物用水处理, 混合物浓缩, 除去 THF。残留物溶入乙酸乙酯, 并依次用 5%  $KHCO_3$ , 0.3M  $KHSO_4$  及盐水洗, 过滤(Whatman: (R), IPS, 相分离器), 蒸发得油状标题化合物(3.20g, 26%)。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50 - 7.25 (5H, m); 3.60 (3H, s); 1.55 (6H, s).

#### 52B 2-甲基-2-苯基丙酸

实施例 52A 的甲酯(3.20g, 18mmol)的二氧六环(25ml)溶液与  $LiOH \cdot H_2O$ (1.5g, 36mmol)的水(15ml)溶液按实施例 31B 描述的方法反应, 得无色油状标题化合物(1.85g, 63%)。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50 - 7.25 (6H, m); 1.55 (6H, s).

#### 52C 2-环己基-2-甲基丙酸

实施例 52B 的酸(1.85g, 11.3mmol)的甲醇(100ml)溶液用氮气脱气 10 分钟。加 5% 铯碳(2g), 混合物再脱气 10 分钟, 然后室温/60p, s, i(巴)氢化 4 天。混合物通过硅藻土过滤, 滤液蒸发得标题化合物, 为无色油(1.70g, 88%)。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.90 - 1.00 (11H, m); 1.20 (6H, s).

#### 52D 1-溴-3-环己基-3-甲基丁酮-2[路线 2, 步骤(i)-(iii)]

按照实施例 3A 的方法制备。中间体重氮酮使用实施例 52C 的酸(1170g, 10mmol)、亚硫酸氯(2ml, 30mmol)和  $CH_2N_2$  (从 DiagalDR<sup>(R)</sup> 制备, 8.7g, 40mmol) 制备, 然后用饱和 HBr 的乙酸溶液处理。闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 5:95, V/V 洗脱)得标题化合物, 为浅棕色流动状油(280mg, 11%)。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.30 (2H, s); 2.90 - 1.10 (11H, m); 1.20 (6H, s).

52E (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-(3-环己基-3-甲基-2-氧丁基)-2,3-二氢-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮[路线1,步骤(i)]

按照实施例1B的方法制备,使用 Bock 苯并二氮杂革(202mg, 0.5mmol)、氢钠(21mg, 80%油悬溶液, 0.70mmol)及实施例52D的溴代甲基酮(160mg, 0.65mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 35:65, V/V 洗脱), 得标题化合物, 为无色结晶性固体(70mg, 25%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 - 7.05 (14H, m); 6.55 (1H, d, J = 8Hz); 5.30 (1H, d, J = 8Hz); 5.02 (2H, s); 4.78 (1H, d, J = 17Hz); 4.58 (1H, d, J = 17Hz); 1.70 - 0.90 (11H, m); 1.00 (6H, s).

52F N-((3RS)-1-(3-环己基-3-甲基-2-氧丁基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲·[路线1,步骤(iii)]

按实施例1C的方法制备,使用实施例52E的苯并二氮杂革(70mg, 0.13mmol)、5%钨碳(50mg)和异氰酸间甲苯酯(20μl, 0.16mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 纯化)。从乙腈/水冷冻干燥, 得标题化合物为白色固体(35mg, 50%, HPLC 纯度在95%以上)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 - 6.95 (14H, m); 6.60 (1H, m); 5.75 (1H, d, J = 8Hz); 4.90 (1H, d, J = 17Hz); 4.83 (1H, d, J = 17Hz); 2.35 (3H, s); 1.90 - 0.95 (11H, m); 1.10 (6H, s).

M.S. [M+H]<sup>+</sup> = 551.3.

### 实施例53

N-((3RS)-1-(1-甲基环己基)羧甲基)-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-N'-(3-甲苯基)脲, 化合物54

### 53A 溴甲基 1-甲基环丙基酮

0℃下往甲基-甲基环丙基酮(5g, 50.9mmol)甲醇(30ml)溶液中, 滴加溴(2.6ml, 51mmol)。混合物0℃搅拌2小时。加水(15ml), 混合物室温搅拌过夜。再加水(45ml), 产品用乙醚萃取。有机层依次用10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 水和盐水洗, CaCl<sub>2</sub>干燥30分钟, 过滤(Whatman E(R), IPS相分离器)减压浓缩, 得标题化合物, 为清亮的流动性油(8.2g, 91%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95 (2H, s); 1.40 (3H, s); 1.30 (2H, t, J = 7Hz); 0.80 (2H, t, J = 7Hz).

### 53B (3RS)-3-苄氧羰氨基-1-(1-甲基环丙基)羧甲基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮[路线1, 步骤(i)]

按实施例1B的方法制备, 使用Bock 苯并二氮杂萘(202mg, 0.5mmol)、氢氧化钠(21mg, 80%油悬浮液, 0.70mmol)及实施例53A的溴代甲基酮(133g, 0.75mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 纯化), 得标题化合物, 为无色结晶性固体(190mg, 79%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 - 7.10 (14H, m); 6.65 (1H, d, J = 8Hz); 5.40 (1H, d, J = 8Hz); 5.10 (2H, s); 4.77 (1H, d, J = 17Hz); 4.55 (1H, d, J = 17Hz); 1.40 (3H, s); 1.25 (2H, t, J = 7Hz); 0.75 (2H, t, J = 7Hz).

### 53C N-((3RS)-1-(1-甲基环丙基)羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘)-N'-(3-甲基苯基)脲[路线1, 步骤(ii)]

按照实施例1C的方法制备, 使用实施例53B的苯并二氮杂萘

(190mg, 0.4mmol)、5% 钨碳(200mg), 和异氰酸间甲苯酯(65 $\mu$ l, 0.5mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 45:55, V/V 洗脱), 得标题化合物, 从乙腈/水冷冻干燥, 为白色固体(150mg, 78%, HPLC 纯度在 98% 以上)。

Rf: 0.16(乙酸乙酯/己烷, 40:60)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 - 7.10 (14H, m); 6.85 (1H, d, J = 8Hz); 5.75 (1H, d, J = 8Hz); 4.82 (1H, d, J = 17Hz); 4.75 (1H, d, J = 17Hz); 2.35 (3H, s); 1.45 (3H, s); 1.30 (2H, t, J = 7Hz); 0.90 (2H, t, J = 7Hz).

M.S. (FAB, +ve ion) m/e 481.2 [M+H].

#### 实施例 54

N—((3RS)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—(2—氟苯基)—1H—1,4—苯并二氮杂<sup>IV</sup>—3—基)—N'—(3—甲基)脲, 化合物 55

54A (3RS)—3—苄氧羰氨基—1—叔丁羰甲基—7—氟—5—(2—氟苯基)—1H—1,4—苯并二氮杂<sup>IV</sup>—2—酮[路线 1, 步骤(i)]

按实施例 1B 的方法制备, 使用(3RS)—3—苄氧羰氨基—7—氟—5—(2—氟苯基)—1H—1,4—苯并二氮杂<sup>IV</sup>—2—酮(241mg, 0.51mmol), 制备方法与 Bock 苯并二氮杂<sup>IV</sup>类似)、氢钠(22mg, 80% 油悬浮液, 0.72mmol)及 1—溴频哪酮(179mg, 1mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 30:70, V/V 洗脱), 得标题化合物(145mg, 52%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80 - 7.30 (12H, m); 6.80 (1H, d, J = 8Hz); 5.60 (1H, d, J = 8Hz); 5.30 (2H, s); 5.25 (1H, d, J = 17Hz); 4.60 (1H, d, J = 17Hz); 1.35 (9H, s).

54B *N*-((3*RS*)-1-叔丁基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-氟苯基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, [路线 1, 步骤(ii)]

按实施例 1C 的方法制备, 使用实施例 54A 的苯并二氮杂<sup>草</sup> (145mg, 0.26mmol)、5% 钨碳(120mg)和异氰酸间甲苯酯(40 $\mu$ l, 0.32mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 40/60, V/V 洗脱), 从乙腈/水中冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色固体 (45mg, 31%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 - 6.95 (14H, m); 5.80 (1H, d, J = 8Hz); 5.30 (1H, d, J = 17Hz); 4.60 (1H, d, J = 17Hz); 2.40 (3H, s), 1.30 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  517.2 [M+H]

注: 7-氟取代基在氢解过程中失去。

#### 实施例 55

*N*-((3*RS*)-1-异丙基羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 56

55A 1-溴-3-甲基丁酮-2 [路线 2, 步骤(i)-(iii)]

按照实施例 3A 的方法制备。中间体重氮酮从异丁酸 (8.82g, 100mmol)、亚硫酸<sup>氧</sup> (30ml, 400mmol) 和 CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (从 Diazald<sup>®</sup> 制备, 43g, 200mmol) 制备, 然后用饱和 HBr 的乙酸乙酯/己烷, 6:94, V/V 洗脱), 得标题化合物, 为流动的油 (300mg, 1.8%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.25 (2H, s); 3.00 (1H, heptet, J = 8Hz); 1.25 (6H, d, J = 8Hz).

55B (3*RS*)-3-苄氧羰氨基-1-异丙基羰甲基-2,3-二氢-5-苯

基—1H—1,4—苯骈二氮<sup>草</sup>—2—酮〔路线 1, 步骤(ii)〕

按照实施例 1B 的方法制备, 使用 *Bock* 苯骈二氮<sup>草</sup> (606mg, 1.5mmol)、氢钠 (63mg, 80% 油悬浮液, 2.1mmol) 及实施例 55A 的溴代甲基酮 (300mg, 1.8mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 洗脱), 得标题化合物, 为结晶性固体 (250mg, 36%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 - 7.20 (14H, m); 6.75 (1H, d, J = 8Hz); 5.50 (1H, d, J = 8Hz); 5.20 (2H, s); 4.85 (1H, d, J = 17Hz); 4.75 (1H, d, J = 17Hz); 2.80 (1H, heptet, J = 8Hz); 1.25 (6H, d, J = 8Hz).

55C *N*—((3*RS*)—1—异丙羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1H—1,4—苯骈二氮<sup>草</sup>—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲〔路线 1, 步骤(ii)〕

按实施例 27B 的方法制备, 使用实施例 55B 的苯骈二氮<sup>草</sup> (250mg, 0.53mmol)、*BBr*<sub>3</sub> (3.2ml, 1.0M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液) 及异氰酸间甲苯酯 (40μl, 0.31mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/己烷, 55:45, V/V 洗脱), 从乙腈/水冷冻干燥, 得产物, 为白色固体 (51mg, 21%, *HpLC* 纯度有 98% 以上)。

*Rf*: 0.16 (乙酸乙酯/己烷, 50:50)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 - 7.15 (14H, m); 6.85 (1H, d, J = 8Hz); 5.70 (1H, d, J = 8Hz); 4.75 (2H, s); 2.70 (1H, heptet, J = 8Hz); 2.30 (3H, s); 1.18 (6H, d, J = 8Hz).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 469.3 [M+H]

#### 实施例 56

*N*—((3*R*)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—



1*H*-1,4- 苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲氧基苯基)脲, 化合物 57

56A *N*-甲基-3-甲氧羰基甲酰苯胺

按实施例 1*B* 的方法制备, 使用 3-羧甲酰苯胺 (2.28g, 13.8*mmol*)、氯化钠 (1.05g, 80% 油的悬浮液, 34.5*mmol*) 及碘甲烷 (2.85*ml*, 45*mmol*)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/乙烷, 60:40, *V/V*, 洗脱) 得标题化合物, 为无色结晶性固体 (2.30g, 86%)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (1*H*, s); 7.90 - 7.40 (4*H*, m); 3.95 (3*H*, s); 3.40 (3*H*, s).

56B *N*-甲基-3-羧甲酰苯胺

按照实施例 31*B* 的方法制备, 使用实施例 56A 的酯 (1.90g, 9.8*mmol*) 和  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (840*mg*, 20*mmol*)。后处理得标题化合物, 为无色结晶性固体 (985*mg*, 56%)

56C *N*-((3*R*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4- 苯骈二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-(*N*-甲酰基-*N*-甲氧基)苯基)脲 [路线 1, 步骤 (ii)]

拆分的实施例 26 的苯骈二氮杂<sup>草</sup> (980*mg*, 2.8*mmol*) 溶于甲苯 (10*ml*), 然后与按照实施例 38 的方法从实施例 56B 的酸 (985*mg*, 5.5*mmol*) 制备的异氰酸酯反应。产物用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/己烷, 75:25, *V/V* 洗脱), 得标题化合物 (960*mg*, 65%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (1*H*, s); 7.65 - 7.05 (14*H*, m); 6.70 (1*H*, d,  $J = 8$  Hz); 5.70 (1*H*, d,  $J = 8$  Hz); 4.98 (1*H*, d,  $J = 17$  Hz); 4.75 (1*H*, d,  $J = 17$  Hz); 3.20 (3*H*, s); 1.30 (9*H*, s).

56D *N*-((3*R*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-甲氧苯基)脲

实施例 56C 的苯并二氮杂萘(960mg, 1.8mmol) 溶入丙酮(15ml) 并用 4*N* 盐酸(9ml) 处理。混合物室温搅拌 3 天, 然后蒸发, 溶入  $CH_2Cl_2$ , 用 5%  $KHCO_3$  洗, 过滤(Whatman<sup>®</sup> IPS 相分离器) 并蒸发。残留物用闪式硅胶柱层析纯化(氯仿/甲醇/乙酸 120:2:1*V/V/V*, 洗脱), 用乙腈/水结晶, 得标题化合物, 为白色固体(400mg, 45%, *HPLC* 纯度超过 99%)

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.70 - 7.20 (13H, m); 6.75 (1H, s); 6.65 (1H, d, *J* = 8Hz); 6.30 (1H, d, *J* = 8Hz); 5.75 (1H, d, *J* = 8Hz); 4.85 (2H, s); 2.80 (3H, s); 1.20 (9H, s).

M.S. (FAB +ve ion)  $m/e$  498.3 [M+H]

#### 实施例 57

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-甲氧苯基)脲, 化合物 58

57A *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-(*N*-甲酰基-*N*-甲氧基)苯基)脲, [路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 27B 的方法制备, 使用实施例 27A 的苯并二氮杂萘(340mg, 0.7mmol)、 $BBr_3$ (4.4ml, 1.0*M*  $CH_2Cl_2$  溶液) 和按照实施例 38 的方法从实施例 56B 的酸(420mg, 2.3mmol) 制备的异氰

酸酯。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯洗脱)得标题化合物  
(185mg, 50%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (1H, d, J = 8Hz); 8.00 (1H, s); 7.60 - 6.80 (12H, m); 6.40 (1H, d, J = 8Hz); 5.35 (1H, d, J = 8Hz); 4.62 (1H, d, J = 17Hz); 4.30 (1H, d, J = 17Hz); 2.90 (3H, s); 0.90 (9H, s)。

57B N—((3RS)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—(2—吡啶基)—1H—1,4—苯并二氮杂<sup>苄</sup>—3—基)—N'—(3—甲氧苯基)脲

按照实施例 56B 的方法制备,使用实施例 57A 的苯并二氮杂<sup>苄</sup>(185mg, 0.35mmol), 丙酮(5ml)及 4N 盐酸(3ml)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(氯仿/甲醇/乙酸, 120:2:1, V/V/V, 洗脱)从乙腈/水冷冻干燥,得标题化合物,为白色固体(67mg, 38%, HPLC 纯度在 95%以上)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (1H, d, J = 8Hz); 7.95 (1H, d, J = 8 Hz); 7.60 (1H, t, J = 7Hz); 7.35 (1H, t, J = 7Hz); 7.20 - 6.85 (8H, m); 6.50 (1H, d, J = 8Hz); 6.30 (1H, d, J = 8Hz); 6.10 (1H, d, J = 8Hz); 5.40 (1H, d, J = 8Hz); 4.75 (1H, d, J = 17Hz); 4.40 (1H, d, J = 17Hz); 2.60 (3H, s); 0.95 (9H, s)。

M.S. (FAB +ve ion) m/e 499.3 [M+H]

#### 实施例 58

N—((3R)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1H—1,4—苯并二氮杂<sup>苄</sup>—3—基)—N'—(3—(N—乙基—N—甲氧基)苯基)脲, 化合物 59

58A 3—(N—乙基—N—甲氧基)苯甲酸甲酯

按实施例 56D 的方法制备,使用实施例 56A 的酯 (2.35g, 12.2mmol),丙酮(100ml)和 4N 盐酸(60ml)。0℃下将生成的胺溶入甲醇/乙酸(99:1,70ml)。加入乙醛(1.0ml,18mmol)和 NaB-H<sub>3</sub>CN(1.13g,18mmol)。混合物 0℃,搅拌 2 小时,蒸发,溶入乙酸乙酯,用 5%KHCO<sub>3</sub> 和盐水洗,过滤(Whatman<sup>®</sup>, IPS 相分离器)并蒸发。残留物用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷,15:85,V/V 洗脱)得标题化合物(2.15g,91%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 - 7.25 (3H, m); 6.90 (1H, m); 3.90 (3H, s); 3.45 (2H, quartet, J = 7Hz); 2.95 (3H, s); 1.15 (3H, t, J = 7Hz)。

#### 58B 3-(N-乙基-N-甲基)苯甲酸

按照实施例 31B 的方法制备,使用实施例 58A 的酯(2.15g, 1.11mmol)及 LiOH·H<sub>2</sub>O(920mg,22mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷/乙酸,35:65:2,V/V/V,洗脱)得标题化合物(1.9g,95%)。

58C N-((3R)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-N'(3-(N-乙基-N-甲基氨基苯基)脲。[路线 1,步骤(ii)]

拆分的实施例 26 的苯并二氮杂萘(245mg,0.7mmol)的甲苯(5ml)溶液与按照实施例 38 的方法从实施例 58B 的酸制备的异氰酸酯(250mg,1.4mmol)制备的异氰酸酯反应。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯,45:55,V/V 洗脱),用乙腈结晶得标题化合物,为白色固体(237mg,64%,HPLC 纯度在 99%以上)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 - 7.05 (13H, m); 6.58 (1H, d, J = 8Hz); 6.50 (1H, d, J = 8Hz); 5.80 (1H, d, J = 8Hz); 4.90 (1H, d, J = 17Hz); 4.83 (1H, d, J = 17Hz); 3.40

(2H, quartet,  $J = 7\text{Hz}$ ); 2.95 (3H, s); 1.25 (9H, s); 1.15 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ).  
M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  526.3 [M+H]

### 实施例 59

*N*-((3*R*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-二甲氨基苯基)脲, 化合物 60

### 59A 3-乙氧羰基-*N*-乙基甲酰苯胺

按照实施例 1*B* 的方法制备, 使用 3-羧基甲酰苯胺 (5.0g, 30-*mmol*), 氢氧化钠 (2.26g, 80% 油悬浮液) 及碘甲烷 (5.2ml, 64*mmol*)。产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/己烷, 50:50, *V/V*), 得标题化合物 (6.00g, 27.1*mmol*)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (1H, s); 8.00 - 7.50 (4H, m); 4.50 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ); 4.00 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1.50 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1.30 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ).

### 59B 3-二乙基氨基苯甲酸乙酯

按实施例 56*D* 的方法制备, 使用实施例 59A 的乙酯 (3.5g, 15.8*mmol*)、丙酮 (130ml) 和 4*N* 盐酸 (80ml)。得到的胺按照实施例 58A 的方法, 使用乙醛 (1.3ml, 23.3*mmol*) 和  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1.46g, 23.3*mmol*) 制备。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/己烷, 10:90, *V/V* 洗脱) 得标题化合物 (1.90g, 54%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 - 7.80 (3H, m); 7.40 (1H, m); 4.90 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ); 3.90 (4H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1.95 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1.75 (6H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ).

### 59C 3-二乙基氨基苯甲酸

按照实施例 31B 的方法制备,使用实施例 59B 的酯(1.90g, 8.6mmol)及  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (720mg, 17.2mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷/乙酸, 30:70:2, V/V/V, 洗脱)得标题化合物(1.0g, 60%)。

59D *N*-((3*R*)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-二氨基苯基)脲  
[路线 1, 步骤(ii)]

拆分的实施例 26 的氨基苯并二氮杂萘(175mg, 0.5mmol)的甲苯(5ml)溶液,与按照实施例 38 的方法使用实施例 59C 的酸(240mg, 1.2mmol)制备的异氰酸酯反应。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 45:55, V/V 洗脱)乙腈结晶,得标题化合物,为白色固体(147mg, 55%, *HPLC* 纯度超过 99%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 - 7.05 (13H, m); 6.60 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ); 6.50 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ); 5.80 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ); 4.90 (1H, d,  $J = 17\text{Hz}$ ); 4.76 (1H, d,  $J = 17\text{Hz}$ ); 3.45 (4H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1.30 (9H, s); 1.20 (6H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  540.3 [M+H]

### 实施例 60

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羧甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-*N'*-(3-二甲氨基甲基苯基)脲, 化合物 61

### 60A 3-二甲氨基甲基苄腈

3-氨基苯甲醛(2.50g, 19mmol)的甲醇/乙酸(25ml, 99:1)溶

液在 0°C 下加二甲胺 (2.5ml, 50mmol) 然后加  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1.80g, 29mmol)。混合物 0°C 搅拌 18 小时, 蒸发, 溶入乙酸乙酯, 用 5%  $\text{KHCO}_3$  和盐水洗, 过滤 (Whatman<sup>®</sup> IPS 相分离器) 并蒸发。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/甲醇, 98:2, V/V, 洗脱) 得标题化合物 (1.15g, 38%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 - 7.60 (4H, m); 3.50 (2H, s); 2.35 (6H, s).

#### 60B 3—二甲氨基甲基苯甲酸甲酯

实施例 60A 的腈 (1.15g, 7.2mmol) 的 4M  $\text{HCl}$ /甲醇 (200ml) 溶液 0°C 搅拌 2 小时, 室温搅拌 18 小时, 加水 (25ml), 混合物室温搅拌 1 小时, 蒸发后与甲苯共沸, 溶入氯仿, 5%  $\text{KHCO}_3$  洗, 过滤 (Whatman<sup>®</sup> IPS 相分离器) 蒸发, 得标题化合物 (1.20g, 86%)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 - 7.50 (4H, m); 4.00 (3H, s); 3.60 (2H, s); 2.30 (6H, s).

#### 60C 3—二甲氨基甲基苯甲酸

按照实施例 31B 的方法方法制备, 使用实施例 60B 的酯 (1.20g, 6.2mmol) 和  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (540mg, 13mmol)。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化 (氯仿/甲醇/乙酸, 25:10:1, V/V/V) 得标题化合物 (750mg, 68%)。

60D *N*—((3*RS*)—1—叔丁羧甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯并二氮杂<sup>苈</sup>—3—基)—*N'*—(3—二甲氨基甲基苯基)脲, [路线 1, 步骤 (ii)]

实施例 2B 的苯并二氮杂<sup>苈</sup>按实施例 1C 描述的方法氢化, 生成的胺 (192mg, 0.55mmol) 在甲苯中与按实施例 38 的方法从实施例 60C 的酸 (250mg, 1.4mmol) 制备的异氰酸酯反应。产品用闪式

硅胶柱层析纯化(氯仿/甲醇/乙酸, 20:2:1, V/V/V, 洗脱), 乙腈结晶, 得标题化合物, 为白色固体 (50mg, 17%, *HPLC* 纯度超过 99%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 - 6.90 (15H, m); 5.57 (1H, d, J = 8Hz); 4.80 (1H, d, J = 17Hz); 4.70 (1H, d, J = 17Hz); 3.40 (2H, s); 2.25 (6H, s); 1.15 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 526.3 [M+H]

### 实施例 61

*N*-((3*RS*)-2-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-(*N*-乙基-基甲氨基)苯基)脲, 化合物 62

实施例 27A 的苯并二氮杂<sup>草</sup>按实施例 27B 的方法脱保护, 生成的胺 (200mg, 0.57mmol) 在甲苯 (5ml) 中与按实施例 38 的方法从实施例 58B 的酸 (250mg, 1.4mmol) 制备的异氰酸酯反应。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 90:10, V/V, 洗脱), 从乙腈/水冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色固体 (125mg, 42%, *HPLC* 纯度在 95% 以上)。 M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 527.3 [M+H]

*Rf*: 0.23 (乙酸乙酯/己烷, 90:10)

### 实施例 62

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(2-吡啶基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-二甲氧甲基苯基)脲, 化合物 63

实施例 27A 的苯并二氮杂<sup>草</sup>按实施例 27B 的方法脱保护, 生



成的胺(200mg, 0.57mmol)在甲苯(5ml)中与按实施例 38 的方法从实施例 60C 的酸(250mg, 1.4mmol)制备的异氰酸酯反应。产品用闪式硅胶柱层析纯化(氯仿/甲醇/乙酸, 18:4:1, V/V/V, 洗脱), 用乙酸乙酯/乙烷结晶, 得标题化合物, 为白色固体(76mg, 25%, HPLC 纯度超过 99%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (1H, d, J = 8Hz); 8.00 - 7.20 (12H, m); 6.80 (1H, d, J = 8Hz); 5.60 (1H, d, J = 8Hz); 4.80 (1H, d, J = 17Hz); 4.50 (1H, d, J = 17Hz); 3.40 (2H, s); 2.20 (6H, s); 1.20 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion) <sup>m/e</sup> 527.3 [M+H]

### 实施例 63

N—((3RS)—1—叔丁羧甲基—2,3—二氢—2—氧—5—(2—吡啶基)—1H—1,4—苯并二氮杂<sup>†</sup>草—3—基)—N'—(3—二乙氧基苯基)脲, 化合物 64

实施例 27A 的苯并二氮杂<sup>†</sup>草按实施例 27B 的方法脱保护, 生成的胺(200mg, 0.57mmol)在甲苯(5ml)中与按实施例 38 的方法, 使用实施例 59C 的酸(212mg, 1.1mmol)制备的异氰酸酯反应。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 75:25, V/V, 洗脱), 乙腈结晶, 得标题化合物, 为白色固体(200mg, 65%, HPLC 纯度在 99%以上)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (1H, d, J = 8Hz); 8.17 (1H, d, J = 8Hz); 7.70 - 6.90 (10H, m); 6.40 (2H, m); 5.75 (1H, d, J = 8Hz); 4.90 (1H, d, J = 17Hz); 4.40 (1H, d, J = 17Hz); 3.30 (4H, q, J = 7Hz); 1.20 (9H, s); 1.15 (6H, t, J = 8Hz).

M.S. (FAB, +ve ion) <sup>m/e</sup> 541.4 [M+H]

#### 实施例 64

*N*-((3*R*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-二甲氧苯基)脲, 化合物 65

从实施例 26 的拆分的氨基苯并二氮杂<sup>草</sup>(1.88g, 5.4mmol) 按照实施例 38 的方法制备。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 55:45, V/V, 洗脱), 从二氧六环/水冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色固体(1.70g, 62%, *HPLC* 纯度超过 98%)。

*Rf*: 0.21(乙酸乙酯/己烷, 60:40, V/V)

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 512.3 [M+H]

$[\alpha]_D = +97.3^\circ$  (c = 0.776, CHCl<sub>3</sub>)

#### 实施例 65

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-2-氧-5-(4-甲基基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-3-基)-*N'*-(3-甲基基)脲, 化合物 66

65A(3*RS*)-3-苄氧羰氨基-1-叔丁羰甲基-2,3-二氢-5-(4-甲基基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-2-酮[路线 1, 步骤(i)]

按照实施例 2B 的方法, 从(3*RS*)-3-苄氧羰氨基-2,3-二氢-5-(4-甲基基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂<sup>草</sup>-2-酮(200mg, 0.53mmol, 类似于 *Bock* 苯并二氮杂<sup>草</sup>制备)制备。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 35:65, V/V, 洗脱), 得标题化合物, 为无色油(252mg, 96%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53 (3H, m); 7.41 - 7.13 (9H, m); 6.68 (1H, d, *J* = 8Hz); 5.44 (1H, d, *J* = 8Hz); 5.18 (2H, s); 5.00 (1H, d, *J* = 17Hz); 4.67 (1H, d, *J* = 17Hz); 2.42 (3H, s); 1.28 (9H, s).

65B *N*—((3*RS*)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—(4—甲苯基)—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>苄</sup>—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲〔路线 1, 步骤(ii)〕

按照实施例 14B 的方法从实施例 65A 的苯骈二氮杂<sup>苄</sup>制备。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 37:63, V/V, 洗脱), 从二氧六环/水冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色固体(118mg, 47%, *HPLC* 纯度在 98% 以上)。

*Rf*: 0.18(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 - 8.92 (3H, m); 8.82 - 8.20 (11H, m); 7.10 (1H, d, *J* = 5Hz); 6.32 (1H, d, *J* = 8Hz); 6.17 (1H, d, *J* = 8Hz); 3.82 (3H, s); 3.72 (3H, s); 2.66 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* = 497.3 [M+H]

#### 实施例 66

*N*—((3*R*)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>苄</sup>—3—基)—*N'*—(3—氨基苯基)脲, 化合物 67

66A *N*—((3*R*)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯骈二氮杂<sup>苄</sup>—3—基)—*N'*—(3—硝基苯基)脲〔路线 1, 步骤(ii)〕

拆分的实施例 26 的氨基苯骈二氮杂<sup>苄</sup>与实施例 45 中描述的异氰酸间硝基苯酯反应, 得无色油状物(490mg, 94%)。

数据与实施例 45 同。

66B *N*—((3*R*)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—2—氧—5—苯基—1*H*—1,4—苯并二氮杂<sup>苄</sup>(245mg, 0.468mmol) 溶入 1*M* 氯化铵溶液 (8ml) 中并与锌粉 (620mg) 反应, 当往混合物中缓慢加乙醇时, 激烈搅拌。30 分钟后, 混合物过滤并蒸发。残留物用闪式硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/己烷, 80:20, *V/V*, 洗脱), 从乙腈/水中冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色固体 (115mg, 67%, *HPLC* 纯度超过 98%)。

*Rf*: 0.64 (乙酸乙酯)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.8 - 7.0 (11H, m); 6.9 (1H, t, *J* = 8.5Hz); 6.75 (m, 2H); 6.35 (1H, d, *J* = 8.5Hz); 5.7 (1H, d, *J* = 8.5Hz); 4.95 (2H, s); 3.75 (2H, br.s.); 1.21 (9H, s).

[α]<sub>D</sub> = +25° (c = 0.993, MeOH)

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* = 484.3 [M+H]

### 实施例 67

*N*—((3*RS*)—1—叔丁羰甲基—7—氟—2,3—二氢—2—氧—苯基—1*H*—1,4—苯并二氮杂<sup>苄</sup>—3—基)—*N'*—(3—甲苯基)脲化合物 74

67A (3*RS*)—3—苄氧羰氨基—1—叔丁羰甲基—7—氟—2,3—二氢—5—苯基—1*H*—1,4—苯并二氮杂<sup>苄</sup>—2—酮 [路线 1, 步骤 (i)]

按照实施例 1*B* 的方法, 从 (3*RS*)—3—苄氧羰氨基—7—氟—

2,3-二氢-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮(440mg, 1.46mmol, 类似于 *Bock* 苯并二氮杂革的制备)、氢钠(62mg, 80% 油悬浮液, 2.04mmol)及 1-溴频哪酮(537mg, 3mmol)制备。粗产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 30:70, V/V 洗脱), 得标题化合物(700mg, 93%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 - 7.30 (13H, m); 6.8 (1H, d, J = 8Hz); 5.60 (1H, d, J = 8Hz); 5.30 (2H, s); 5.05 (1H, d, J = 17Hz); 4.80 (1H, d, J = 17Hz); 1.35 (9H, s).

67B *N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基-7-氟-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲[路线 1, 步骤(ii)]

按照实施例 27B 的方法制备, 使用实施例 67A 的苯并二氮杂革(270mg, 0.52mmol)、*BBr*<sub>3</sub>(3.4ml, 1.0M 的 CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub> 溶液)及异氰酸间甲苯酯(90μl, 0.66mmol)。产品用色谱纯化(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V 洗脱), 从乙腈/水冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色固体(83mg, 31%, *HPLC* 纯度在 99% 以上)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 - 6.95 (14H, m); 5.80 (1H, d, J = 8Hz); 4.90 (2H, s); 2.40 (3H, s); 1.25 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion) *m/e* 517.2 [M+H]

#### 实施例 68

*N*-((3*R,S*)-1-叔丁羰甲基-7-氟-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-二甲氨基苯基)脲, 化合物 75

按实施例 27B 的方法制备, 使用实施例 67A 的苯并二氮杂革(430mg, 0.83mmol)、*BBr*<sub>3</sub>(5.0ml, 1.0M 的 CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub> 溶液)及按照

实施例 38 的方法从 3-二甲氨基苯甲酸(400mg, 2.4mmol) 制备的异氰酸酯。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 45:55, V/V 洗脱), 从乙腈/水冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色固体(100mg, 22%, HPLC 纯度在 98% 以上)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 - 6.90 (12H, m); 6.50 (1H, d, J = 8Hz); 6.40 (1H, d, J = 8Hz); 5.60 (1H, d, J = 8Hz); 4.75 (2H, s); 2.90 (6H, s); 2.10 (3H, s); 1.15 (9H, s).  
M.S. (FAB, +ve ion) m/e 546.3 [M+H]

#### 实施例 69

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基)-7-氟-2,3-二氢-2-氧-5-(2-氟苯基)-1*H*-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 76

按照实施例 27B 的方法制备, 使用实施例 54A 的苯并二氮杂革(170mg, 0.31mmol)、*BBr*<sub>3</sub>(2ml, 1.0M 的 *CH*<sub>2</sub>*CL*<sub>2</sub> 溶液) 和异氰酸间甲苯酯(60μl, 0.4mmol)。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 35:65, V/V 洗脱), 从乙腈/水冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色固体(39mg, 51%, HPLC 纯度在 99% 以上)。

*Rf*: 0.25(乙酸乙酯/己烷, 40:60)

M.S. (FAB, +ve ion) m/e 551.2 [M+H]  
实施例 70

*N*-((3*RS*)-1-叔丁羰甲基)-2,3-二氢-8-甲基-2-氧-5-苯基-1*H*-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-*N'*-(3-甲苯基)脲, 化合物 77

70A (3*RS*)-3-苄氧羰氨基-1-叔丁羰氨基-2,3-二氢-8-

甲基—5—苯基—1H—1,4—苯并二氮杂萜—2—酮〔路线 1, 步骤 (i)〕

按照实施例 2B 的方法, 从 (3RS)—3—苄氧羰氨基—2,3—二氢—8—甲基—5—苯基—1H—1,4—苯并二氮杂萜—2—酮 (240mg, 类似于 Bock 苯并二氮杂萜制备) 制备。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 30:70, V/V, 洗脱), 得标题化合物, 为无色油状物(289mg, 91%)。

*Rf*: 0.17(乙酸乙酯/己烷, 30:70, V/V)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 (2H, m); 7.4 (9H, m); 7.25 (1H, d, J = 8Hz); 6.96 (1H, s); 6.70 (1H, d, J = 9Hz); 5.47 (1H, d, J = 9Hz); 5.19 (2H, s); 4.98 (1H, d, J = 18Hz); 4.70 (1H, d, J = 18Hz); 2.46 (3H, s); 1.30 (9H, s).

化合物 53, 68—73 和 79 按上述实施例描述的类似方法制备。

70B N—((3RS)—1—叔丁羰甲基—2,3—二氢—8—甲基—2—氧—5—苯基—1H—1,4—苯并二氮杂萜—3—基)—N'—(3—甲基)脲〔路线 1, 步骤 (ii)〕

按照实施例 14B 的方法, 从实施例 70A 的苯并二氮杂萜 (289mg, 0.58mmol) 制备。产品用闪式硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 37:63, V/V 洗脱), 从二氧六环/水冷冻干燥, 得标题化合物, 为白色固体(106mg, 37%, HPLC 纯度在 98% 以上)。

*Rf*: 0.18(乙酸乙酯/己烷, 40:60, V/V)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 (2H, m); 7.46 (2H, m); 7.26 - 6.79 (9H, m); 5.68 (1H, d, J = 7Hz); 4.93 (1H, d, J = 11Hz); 4.75 (1H, d, J = 11Hz); 2.45 (3H, s); 2.33 (3H, s); 1.27 (9H, s).

M.S. (FAB, +ve ion)  $m/e$  = 497.2 [M+H]

本发明的化合物是 *CCK—B* 受体强有力的选择性拮抗剂,其抑制五肽促胃酸激素刺激的胃酸分泌。这些活性的测定方法描述如下:

#### *CCK—B* 受体结合度测定

切下的 100 只非麻醉 *SD* 鼠的头,从每只鼠头中切出全部脑,以 10 倍量体积的 0.32*M* 蔗糖水溶液,使用 *Taflon* 匀浆器制备匀浆,这样获得的匀浆用冷离心在 900 转离心 10 分钟,上清液在 11500 转,再离心 15 分钟。这样获得的沉淀分散到 50 $\mu$ *M* 含 0.08% *Triton X—100* 的 *Tris—HCl* 缓冲液(*PH*7.4)中,悬浮液放置 30 分钟,再在 11500 转离心 15 分钟,得到的沉淀用 5*mM Tris—HCl* 缓冲液洗两次,用 50*mM Tris—HCl* 缓冲液洗两次,并按此次序离心分离,洗过的沉淀悬浮在 50*mM* 的 *TRIS—HCl* 缓冲液中,这样制备的悬浮液在  $-80^{\circ}\text{C}$  放置,得到所需膜制品。

膜制品被加热到室温,用 10*mM HEPES* 缓冲液(含 130*mM NaCl*, 5*mM MgCl<sub>2</sub>*, 1*mM EGTA*, 和 0.25*mg/ml* 杆菌肽; *PH*6.5)稀释, 25 $^{\circ}\text{C}$  在 [ $^{125}\text{I}$ ] *BH—CCK—8* 和待测化合物存在下培育 120 分钟,减压过滤分离。在 1 $\mu$ *M CCK—8* 存在下测定非特异性结合。使用  $\gamma$ —计数器测定标记的配基结合到受体上的量,记录 *IC<sub>50</sub>* 值,这就是待测化合物抑制特异性结合 50% 所需要的浓度。

#### *CCK—A* 受体结合度测定

一只 *SD* 鼠的膜腺用 *Polytrome* 型匀浆器在 20 倍本积的 50*mM Tris—HCl* 缓冲液(*PH*7.7)中制匀浆,使用超速离心机在



50000 转下将匀浆离心 2 次,得到的沉淀悬浮在 40 倍体积的 50mM Tris—HCl 缓冲液中(含 0.2% BSA,5mM MgCl<sub>2</sub>,0.1mg/ml 杆菌肽和 5mM DTT;ph7.7),悬浮液在—80℃放置,得到所需的膜制品。

膜制品被加热至室温,用缓冲液稀释到 1:10,在 [<sup>3</sup>H]L—364,718 和待测化合物存在下,37℃培育 30 分钟,减压过滤分离。在 1μM L—364 718 和待测化合物存在下,37℃培育 30 分钟,减压过滤分离。在 1μM L—364,718 存在下测定非特异性结合。使用液闪计数器测定标记的配基结合到受体上的量,记录 IC<sub>50</sub> 值,这就是抑制特异性结合 50%所需要的浓度。

对 CCK—A 受体结合率高的 CCK—B 促胃液素拮抗剂,由于治疗中可以导致象胆固醇和胆结石形成的副作用,而认为是不期望的。因此对 CCK—B 受体的选择性治疗剂是最好的治疗。用 IC<sub>50</sub>(CCK—A) / IC<sub>50</sub>(CCK—B)之比表示选择性;比值越大,选择性越好。

下面的表综合了优选化合物例子的 CCK—B 和 CCK—A 结合数据以及 A/B 比值。与美国专利 No. 4. 820. 834 的实施例 281 的化合物做比较(也写作 L—365,260),本发明的大多数化合物对 CCK—B 受体的选择性与对 CCK—A 受体的选择性的差异比美国专利 No. 4. 820,834 中实施例 2 81 的化合物报道的也高很多。

受体结合的亲和力  $IC_{50}$  (nM)

化合物	<u>CCK-B</u>	<u>CCK-A</u>	A/B 比
美国专利 4,820,834			
中实施例 281 的化合物	29	12,000	410
实施例 4	0.23	440	1,900
4 9	7.3	>10,000	>1,400
4 12	1.4	>10,000	>7,100
4 13	0.11	>10,000	>91,000
4 14	0.12	2,600	22,000
4 17	0.07	2,500	36,000
4 19	0.92	1,100	1,200
4 22	3.5	>10,000	>2,900
4 23	0.08	870	11,000
4 24	0.97	>10,000	>10,000
4 25	0.65	>10,000	>15,000
4 31	0.53	3,400	6,400
4 32	0.28	480	1,700
4 34	0.38	>10,000	>26,000
4 35	1.1	1,900	1,700
4 36	0.57	720	1,300
4 37	1.1	5,600	5,100
4 39	0.10	240	2,400

受体结合的亲合率  $IC_{50}$  (nM)

化合物	<u>CCK-B</u>	<u>CCK-A</u>	A/B 比
实施例 41	6.2	6,700	1,100
42	0.07	360	5,100
44	0.17	1,600	9,400
45	0.16	590	3,700
56	0.11	120	1,100
66	0.5	950	1,900

抑制五肽促胃酸激素—刺激大鼠胃酸分泌的测定:

导管插入用乌拉坦麻醉的大鼠(腹膜给药, 1.25g/Kg)气管中, 切开腹膜暴露胃和十二指肠部分, 结扎贲门以后, 聚乙烯管插入胃前面。十二指肠的细长部分做试验, 聚乙烯管从暴露部分插入胃, 结扎幽门, 固定导管。在 3ml/分的速度下从胃前面向幽门灌流生理盐水(PH 调至 7.0), 用 PH—稳定器(Art—201, Toa Electronics, Ltd 产品)连续滴定灌流液以测定胃酸分泌。连续滴定时使用 25mM NaOH 溶液使 PH 达到 7.0, 结果用每 10 分钟分泌的胃酸量( $\mu$ Eg/10 分)表示。五肽促胃酸激素腹膜给药, 15 $\mu$ g/Kg/小时。给予五肽促胃酸激素引起胃酸分泌增加, 60 分钟后达到峰位, 此后稳定地保持该水平。然后静脉给予待测药物, 测定胃酸分泌; 记录  $ED_{50}$  值, 这就是使胃酸分泌降至 50% 水平所需要的用药量。代表性的  $ED_{50}$  值表述如下:

	ED <sub>50</sub> (μmol/kg)
美国专利 4,820,834	
中实施例 281 的化合物	4.2
实施例 4 化合物	0.016
实施例 5 化合物	0.018
实施例 7 化合物	0.047

### 抑制五肽促胃酸激素刺激狗的胃液分泌的试验

分析在雄性猎狗(7—12Kg)上进行,所用狗是在对其 *Heidenhain* 窝进行了外科手术及随后常规步骤后二个月使用的。每只狗每星期仅用一次。

该动物在实验前 18 小时禁食但给水。胃液通过重力引流从胃插管每 15 分钟收集一次,用 0.05N NaOH 自动滴定 (*Comtite-7, Hiranuma, Tokyo, Japan*) 到 PH7.0 来测定酸产出量。五肽促胃酸激素(8/mg/kg/小时)灌流后 3 小时口服药物。每一药物的作用用抑制刺激的酸产量的百分比表示。下表表明代表性实施例显出最大抑制。每一结果是 3—5 只动物的平均。

	抑制率 (剂量)
美国专利 4,820,834	0% (100 μmol/kg)
中实施例 281 的化合物	53% (3 μmol/kg)
实施例 26 化合物	66% (3 μmol/kg)
实施例 27 化合物	100% (3 μmol/kg)
实施例 38 化合物	100% (3 μmol/kg)
实施例 64 化合物	100% (3 μmol/kg)

前面描述的实验说明本发明的化合物是强有力的 *CCK-B* 选择性拮抗剂,并抑制五肽促胃酸释放激素刺激的胃酸分泌。所以它们在治疗 *CCK-B* 受体作为介导因子的疾病状态中 useful。这些疾病状态包括胃-肠系统失调,例如胃和十二指肠溃疡、胃炎、消化性食道炎、*Eollinger—Ellison* 综合症、胃-过敏的胰腺炎、以及胃过敏的肿瘤。中枢神经系统疾患,例如焦虑和精神病亦可用本发明的化合物进行治疗。这些化合物也能用来控制食欲和疼痛。

本发明的化合物及其盐可以口服给药(包括舌下给药)或非肠道给药,剂型有片剂、粉剂、胶束、丸剂、液体、注射剂、悬浮剂、软膏、以及橡皮膏。

制药中用的载体和赋形剂可以是固体、液体、无毒的药物,例如乳糖、硬脂酸镁、淀粉、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯大胶草、橄榄油、芝麻油、可可奶油、乙二醇、及其它商品。

使用本发明的化合物的处方例描述如下:

片剂例

组成	20mg 片剂	40mg 片剂
实施例 4 的化合物	20mg	40mg
乳糖	73.4mg	80mg
玉米淀粉	18mg	20mg
羟丙基纤维素	4mg	5mg

羧甲基纤维素钙	4mg	4.2mg
硬脂酸镁	0.6mg	0.8mg
总重	120mg,	150mg

#### 20mg 片剂的制备

实施例 4 的化合物(100g)乳糖(367g)和玉米淀粉(90g)使用流动颗粒包衣机(*Ohawara Sei—Sakusho* 产品)均匀地混合在一起,然后将 10%羟丙基纤维素(200g)水溶液加热分散到混合物中,完成制粒。干燥后,颗粒过 20 目筛,加入 20g 羧甲基纤维素 Ca 和 3g 硬脂酸镁,混合物用装有 7mm×8.4R 冲头旋转压片机(*Hata Tekkosho* 产品)压片,这样压成的片重 120mg。

#### 40mg 片剂的制备

实施例 4 的化合物(140g),乳糖(280g)和玉米淀粉(70g)使用流动颗粒包衣机(*Ohgnara Seisa—Kusho* 产品)均匀混合,将 10%羟丙基纤维素水溶液(175g)喷到混合物上,制成羧颗粒。干燥后,颗粒过 20 目筛,然后加入 14.7g 羧甲基纤维素 Ca 和 2.8g 硬脂酸镁,混合物用装有 7.5mm×9R 冲头的旋转压片机(*Hata Tekkosho* 产品)压片,压成的片重为 150mg。

临床使用的本发明的化合物的剂量由医生根据被治疗患者的实际病情、体重、年龄、性别、病史和其它因素确定。一般的口服剂量在 1 至 1000mg/天,一次服用或多次服用。