

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D243/12

A61K 31/55

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94195039.5

[45] 授权公告日 2001 年 10 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1073089C

[22] 申请日 1994. 12. 19

[21] 申请号 94195039.5

[30] 优先权

[32] 1993. 12. 28 [33] JP [31] 336168/93

[86] 国际申请 PCT/JP94/02132 1994. 12. 19

[87] 国际公布 WO95/18110 日 1995. 7. 6

[85] 进入国家阶段日期 1996. 8. 26

[73] 专利权人 盐野义制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 荻下山治 鎌田进 濑野薰

芳贺展弘 石原安信

[56] 参考文献

WO93/14075 1993. 7. 22 C07D243/12

审查员 李虹奇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期 杨丽琴

权利要求书 2 页 说明书 65 页 附图页数 0 页

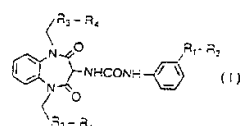
[54] 发明名称 苯并二氮杂噻衍生物、其组合物及其在药物制备中的用途

[57] 摘要

一种由式(1)表示的苯并二氮杂 衍生物及其可药用盐,该式(1)为:

[式中, R_1 为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 或由式

所表示的基团; R_2 表示低级烷基、 $-\text{COOR}_5-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}_5$ 或者是可以具有取代基的杂环(R_5 为氢、低级烷基或苄基、 n 为 1~5 的整数); R_3 表示单键、 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CONH}-$; R_4 表示可以具有取代基的杂环、可以具有取代基的低级烷基、可以具有取代基的低级环烷基、可以具有取代基的芳基或低级烷氧羰基,该化合物对促胃酸激素受体和/或 CCK-B 受体具有强的亲和性,但对 CCK-A 受体不具有亲和性,因此,不会引起与 CCK-A 受体有关的副作用,可用于治疗与促胃酸激素受体和/或 CCK-B 受体有关的疾病。



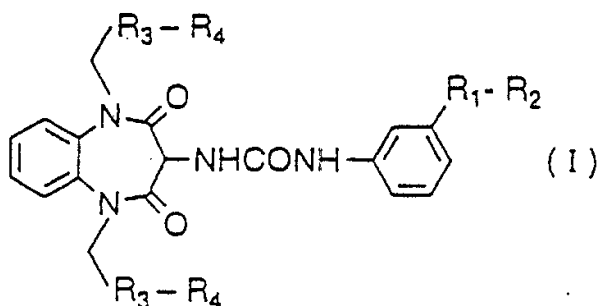
[式中, R_1 为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 或由式



知识产权出版社出版

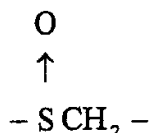
ISSN 1008-4274

1. 式(1)表示的化合物及其可药用盐, 所述式(1)为:



式中,

R₁为单键、-CH₂-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂-或式



所表示的基团;

R₂表示低级烷基、-COOR₅-、-CONH(CH₂)_nCOOR₅、

15 -CONHSO₂R₅、-SO₂NHCOR₅ 或者是可以具有取代基的杂环, 所述取代基为羟基, 羰基, 可以由叔丁氧羰基保护的氨基, 氟、氯、溴原子、低级烷基和低级烷氧基,

上述式中, R₅为氢、低级烷基或苄基、n为1~5的整数,

20 所述杂环是一种具有独立地选自O、S和N中的1个或1个以上数目的相同或不同杂原子的5~7元环, 其中的芳族杂环包括呋喃基、噻吩基、四唑基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、噁嗪基或三嗪基, 非芳族类杂环包括吡咯烷基、噻唑烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑啉基、噁唑啉基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噁二唑基和二噁烷基。

R₃表示单键、-CO-或-CONH-;

25 R₄表示可以具有取代基的杂环、可以具有取代基的低级烷基、可以具有取代基的低级环烷基、可以具有取代基的苯基或萘基, 或低级烷氧羰基, 其中, 所述杂环的定义与R₂中杂环的定义相同, 所述取代基的定义与R₂中的取代基相同。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, 式(1)中的 R₃ 为-CO-, R₄ 为低级环烷基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中的 R_1-R_2 为 $-COOR_5$ 、 $-CONHSO_2R_5$ 、 $-SO_2NHCOR_5$ 、 $-CH_2COOR_5$ 、 $-OCH_2COOR_5$ 、 $-SCH_2COOR_5$ 、四唑基甲氧基或者含有 N 原子的五元杂环。

4. 一种药物组合物，它含有治疗有效量的权利要求 1 中所述的至少一种化合物以及制剂上允许的载体。

5. 权利要求 1-4 中任何一项所述的化合物或其可药用的盐在制备一种对 CCK-B 受体和/或促胃酸激素受体具有特异性拮抗作用的药物中的用途。

6. 如权利要求 5 所述的用途，其中，所制备的药物是一种不会诱发与 CCK-A 受体有关的副作用的用于治疗由于受促胃酸激素受体控制的生理学功能障碍所引起的疾病的治疗药。

7. 如权利要求 5 所述的用途，其中，所制备的药物是一种不会诱发与 CCK-A 受体有关的副作用的用于治疗由于受 CCK-B 受体控制的生理学功能障碍所引起的中枢神经系统疾病的治疗药。

8. 如权利要求 5 或 7 所述的用途，其中，所制备的药物具有可使类鸦片药物诱发性镇痛作用增强和持续的作用。

说明书

苯并二氮杂茛生物、其组合物及其在药物制备中的用途

5 技术领域

本发明涉及一种能够拮抗促胃酸激素和/或CCK-B并能与这些物质的受体特异性结合的新的苯并二氮杂茛生物，并涉及含有该衍生物的、用于治疗与促胃酸激素和/或CCK-B受体有关的疾病的医药组合物，及其在药物制备中的用途。

背景技术

10 促胃酸激素和缩胆囊肽（CCK）是属于所谓促胃酸激素群消化系统肽激素的生理活性物质。促胃酸激素受体虽然也存在于上消化系统全体、胰脏、肝脏及胆道系统等脏器中，但主要是存在于胃底腺壁细胞中，调节胃酸的分泌。另一方面，CCK受体已知可分为两类，其中的一类存在于消化系统等末梢处（称为CCK-A受体），另一类存在于脑内，是一种中枢性物质（称为CCK-B受体），前者与
15 消化系统运动和胰液分泌有关，后者与中枢作用、食欲等调节作用有关。因此，能够拮抗促胃酸激素和/或CCK并能与这些物质的受体特异性结合的化合物，有希望用来有效地治疗与存在于包括人类在内的各种动物的消化系统和中枢神经系统中的肽激素受体有关的疾病。例如，这样的化合物被认为适用于作为抗肿瘤药或者胰腺炎和胆囊炎的治疗药、用于减轻胆结石发作的药物、食欲改善剂、感应
20 性肠道综合症（irritable Bowel Syndrome）的治疗药。另一方面，对消化系统及中枢系统中的受体进行研究表明，这些消化系统肽激素作为生物体活性物质的重要性[“脑とペプチド”代谢，Vol.18、No.10、33-44（1981）；J. Hugus, G. Woodruff, D. Horwell, A. McKnight和 D. Hill, "Gastrin" J.H. Walsh编, Rovam Press, Ltd., New York 1993, p. 169-186; F. Makovec, Drugs of the Future, 18, 919
25 (1993);特开昭63-238069号公报；EP 167,919；US 4820834；EP 284,256；US 5004741]。

例如，这些对促胃酸激素受体具有特异作用的拮抗药被认为适用于胃、十二指肠溃疡、卓-艾二氏综合症、幽门G细胞过多以及促胃酸激素活性过低等与促胃酸激素有关疾病的治疗，并且有人指出这些促胃酸激素受体一特异性拮抗药在
30 胃和十二指肠溃疡治疗中的有用性[代谢29/七、1992；R. Eissele, H. Patberg, H. Koop, W. Krac K, W. Lorenz, A. T. McKnight和R. Arnold, Gastroenterology, 103, 1596(1992)等]。

另一方面，也有报告指出，CCK-B受体拮抗作用能够增强与延长对类鸦片受体具有特异性拮抗作用的类鸦片类药物（硫酸吗啡碱、盐酸吗啡等吗啡衍生物
35 等）的镇痛作用[Drugs of the future 18, 919(1993); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 87, P.71, 05 September 1990, Neurobiology]。

然而，为了进行更有效的治疗，必须将各种肽激素受体的亚型相互区分开，以便使用一种能与目的受体优先结合的化合物。

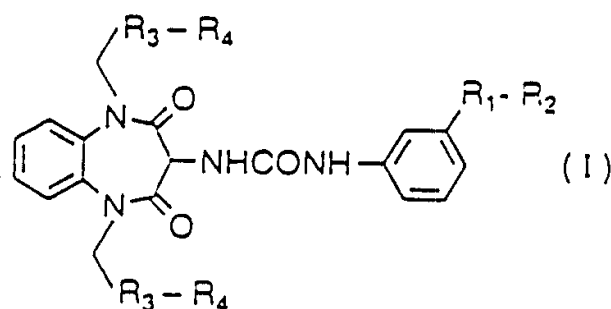
迄今为止，对促胃酸激素受体或CCK受体具有拮抗作用的苯并二氮杂萘衍生物已在国际专利申请WO93/14074、WO93/14075中公开。然而，在这些文献中，完全没有记载关于促胃酸激素受体的拮抗作用的具体的药理数据，也没有说明所公开的药物为一种有用的拮抗药。而且，在这些文献记载的化合物中，每一种都是在3位上具有不对称碳原子的外消旋体，不容易合成，而且为了获得单一的化合物，必须进行光学离析，因此在制造上是困难的。

因此，人们强烈希望开发一种能够区别这些肽激素受体并能与目的受体特异性结合，而且不但适用作药物，同时也容易制造的化合物。

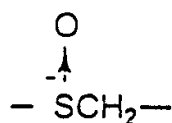
本发明的公开

本发明人等鉴于上述的情况，以开发一种对促胃酸激素受体和/或CCK-B受体具有选择性和强亲和性，但对CCK-A受体的亲和性却很低或根本没有亲和性的化合物为目的而进行了深入的研究，结果发现，某种苯并二氮杂萘衍生物可用于达到上述目的，至此便完成了本发明。

也就是说，本发明提供一种由式(1)所示的化合物及其可药用盐：



【式中， R_1 为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 或由式



所表示的基团； R_2 表示低级烷基、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}_5$ 或者是可以具有取代基的杂环（ R_5 为氢、低级烷基或苄基、 n 为1~5的整数）； R_3 表示单键、 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CONH}-$ ； R_4 表示可以具有取代基的杂环、可以具有取代基的低级烷基、可以具有取代基的低级环烷基、可以具有取代基的芳基或低级烷氧基羰基。】

符合上述定义的所有化合物(1)皆适合于本发明的目的，尤其优选的是在式(1)中 R_3 为 $-\text{CO}-$ ， R_4 为低级环烷基和/或 R_1-R_2 为 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOR}_5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{COOR}_5$ 、 $-\text{SCH}_2\text{COOR}_5$ 、四唑基甲氧基或者含有N原子的五元杂环的那些化合物。

用于实施本发明的最佳实施方案

在本说明书中, 所谓“促胃酸激素受体拮抗药”或“CCK-B受体拮抗药”的词组是指竞争性抑制促胃酸激素受体或CCK-B受体各自与其天然的配位基(促胃酸激素或CCK-B)的结合的化合物, 也可以将“促胃酸激素拮抗药”与“CCK-B拮抗药”相互变换使用。本发明化合物(1)对促胃酸激素受体和/或CCK-B受体具有很强的亲和性, 结果对这些受体的天然配位基具有拮抗作用, 是一种与该受体具有特异性结合作用的化合物, 因此, 根据上述定义, 也可以表示为“促胃酸激素受体拮抗药”或“CCK-B受体拮抗药”。

根据与上述同样的理由, 也可以将“促胃酸激素受体拮抗作用”或“CCK-B受体拮抗作用”的词组与“促胃酸激素拮抗作用”或“CCK-B拮抗作用”的词组相互变换使用。

在化合物(1)中所用词组的定义如下。

所谓“低级烷基”是指 $C_1 \sim C_8$ 的直链或支链烃基, 其例子有: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、仲戊基、叔戊基、正己基、新己基、异己基、仲己基、叔己基、庚基和辛基等, 优选为 $C_1 \sim C_3$ 的烃基。

所谓“低级环烷基”是指 $C_3 \sim C_7$, 优选为 $C_3 \sim C_5$ 的环烷基, 其例子有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

所谓“杂环”是指芳族和非芳族杂环二者, 并且是指一种具有从O、S和N中独立地选择的1个或1个以上数目的相同或不同杂原子的5~7元环。作为这样的芳族类杂环的例子, 可以举出: 呋喃基、噻吩基、四唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、噁嗪基或三嗪基。另外, 作为非芳族类杂环的例子, 可以举出: 吡咯烷基、噻唑烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑啉基、噁唑啉基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噁二唑基和二噁烷基。

特别是, 作为 R_4 的定义中的杂环, 优选为吡咯烷基、噻唑烷基、呋喃基和噻吩基。作为 R_2 的定义中的杂环, 优选是四唑基、5-酮基-1, 2, 4-噁二唑基。

所谓芳基是指苯基、萘基等。

作为 R_2 或 R_4 的定义中的取代基, 可以举出: 羟基、羰基、可以由氨基保护基保护的氨基、卤原子(F、Cl、Br等)、低级烷基、低级烷氧基等。

所谓“低级烷氧基”是指 $C_1 \sim C_6$ 的直链或支链烷氧基, 其例子有: 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正己氧基、新己氧基、异己氧基、仲己氧基和叔己氧基等。优选的是 $C_1 \sim C_3$ 的烷氧基。

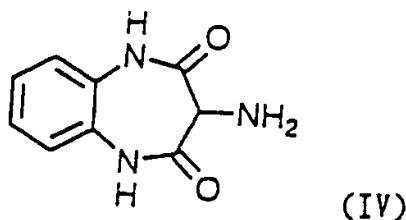
本发明的苯并二氮杂草衍生物(1)是一种新化合物, 例如, 如下所述, 它可以通过使3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4-(3H,5H)-二酮(IV)的1位、5位和3位上的氨基进行烷基化而制得。

另外, 如式(1)所示, 本发明的苯并二氮杂萘衍生物具有面对称型结构, 不是外消旋体, 因此不需要进行光学离析即可获得目标的单一化合物, 因此制造容易, 这是其优点。

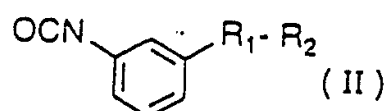
本发明的化合物(1)可以按照本领域公知的任何方法制造, 以下示出其中的一例。但是, 下述制造方法只不过仅仅作为例示, 本发明不受由这些方法制造的化合物(1)的限定。

方法1

通过将式(IV):

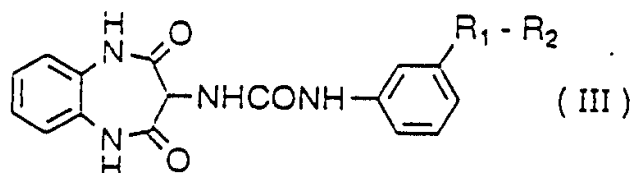


所示的苯并二氮杂萘化合物与式(II):



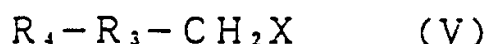
(式中, R_1 和 R_2 的定义同上)

所示的化合物反应, 在其3位上形成脲键而获得式(III)所示的化合物。



(式中, R_1 和 R_2 的定义同上)

然后, 使该化合物(III)与式(V):



(式中, X表示卤素原子, R_3 和 R_4 的定义同上)

所示的化合物反应, 使其1位和5位进行N-烷基化, 从而制得目的化合物(1)。

方法2

30 将苯并二氮杂萘化合物(IV)的3位上的氨基保护起来, 然后与上述方法1同样, 使其与化合物(V)反应以便将其N-烷基化, 然后脱除保护, 再使其与化合物(II)反应, 以便进行3位的烷基化, 从而制得目的化合物(I)。

下面以方法1作为例子详细地说明上述的方法。关于方法2, 除了对氨基的保护和脱除保护的工序之外, 其他皆按照方法1进行。

35 作为起始物质的3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4-(3H,5H)-二酮(IV)

是一种公知的化合物，它可以按照文献记载的方法或本领域已知的方法来制备。

该化合物与化合物(II)的反应在烷基化反应的条件下进行，通常是在二甲基甲酰胺、二氯甲烷等溶剂中，在室温附近反应约0.5~2小时。

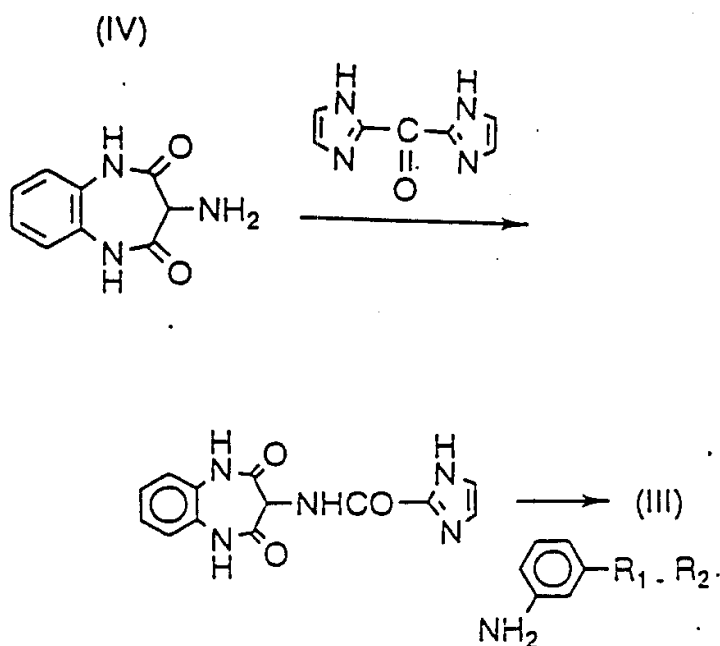
然后进行化合物(III)的N-烷基化，即把化合物(III)与以 $R_4-R_3-CH_2X$ 表示的卤化物(V)反应，该反应通常是在碳酸钾等碱和碘化钾等盐的存在下，在二甲基甲酰胺等溶剂中，在室温附近反应约10~20小时。作为其他可用于N-烷基化的试剂，可以举出： KOH 与 $(n-Bu)_4N^+Br^-$ 、 NaH 、 $t-BuOK$ 、 $NaNH_2$ 等。

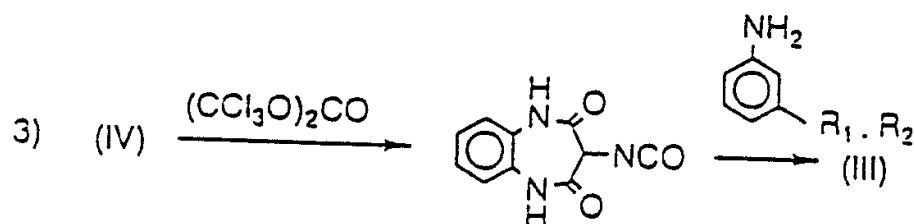
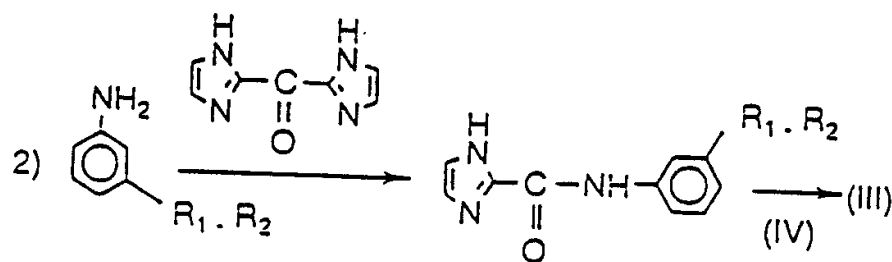
上述的反应生成物(I)还可进一步将其溶于醇等溶剂中，通过氢氧化锂等处理来进行加水分解，从而衍生出其他的化合物(I)。最终的生成物可通过用乙酸乙酯等有机溶剂萃取、干燥、浓缩、色谱处理等常规方法进行精制。

下面，根据需要，可按照适宜的公知方法将化合物(1)转变成可药用盐。

本发明的化合物(1)可以与常用的无机酸或有机酸，或者无机碱或有机碱形成相应的盐。作为化合物(1)的盐，例如，与钠、钾等碱金属或钙、镁等碱土金属形成的盐；例如与铵、三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、二环己基胺、 N,N' -二苄基亚乙基二胺盐等有机碱形成的盐；例如与乙酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸、苯磺酸、甲酸、甲苯磺酸、三氟乙酸等有机酸形成的盐；例如与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等无机酸形成的盐；例如与精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸形成的盐等。

在上述反应中的中间体(III)是一种新物质，它不仅可用来制造本发明的化合物(1)，还可用来制造其他有用的化合物。该化合物(III)可以按照上述方法以外的，本领域公知的其他方法，例如按下列反应式所示的方法制得，按任意方法制得的化合物(III)，全部都可用作制造本发明化合物(I)的中间体。





本发明化合物(I)的抗酸分泌作用已由活体内实验(参照Schild法; 实验例1)得以证明。此外, 在对各种化合物进行活体外实验以研究它们所具有的促胃酸激素受体拮抗作用和CCK-B受体拮抗作用时发现, 本发明的苯并二氮杂萘衍生物具有上述的两种作用(参照实验例2)。由这些实验结果可以看出, 本发明的苯并二氮杂萘衍生物具有抗酸分泌作用, 是一种与CCK-A受体之间具有充分分离性的优良的促胃酸激素受体和/或CCK-B受体拮抗药。

因此, 本发明提供了这样一种医药组合物, 该组合物含有治疗有效量的化合物(1)和在制剂上允许的载体, 它不会引起与CCK-A受体有关的副作用, 可用作为对那些由于受促胃酸激素受体控制的生理学功能障碍所引起的疾病, 特别是胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、逆流性食道炎、卓-艾二氏综合症的治疗药。

另外, 本发明提供了这样一种医药组合物, 该组合物含有治疗有效量的化合物(1)和在制剂上允许的载体, 它不会引起与CCK-A受体有关的副作用, 可用于治疗那些由于受CCK-B受体控制的生理学功能障碍所引起的中枢神经系统障碍疾病, 例如, 可用作由于食欲调节系统障碍所引起的疾病的治疗药或作为抗焦虑剂。另外, 考虑到它具有可使类鸦片类药物产生的镇痛作用得到增强和持续的作用, 因此可期望具有与这些镇痛剂合并使用的效果。

本发明的化合物(I)可以单独使用, 也可以与其他药物合并使用。作为合并使用的治疗, 可按本领域的已知方法, 将其与药理学上允许的任何一种以上的活性成分混合成一种医药组合物, 或者将它们连续地投药, 以此进行治疗。

特别是由于本发明的化合物(I)具有促胃酸激素拮抗作用, 因此可作为消化性溃疡治疗药物与通常使用的组胺H₂受体拮抗药(H₂B), 例如西米替丁(cimetidine, スミスクラインビッチャム)、雷尼替丁(ranitidine; GLAXO)、罗沙替丁(roxatidine; 帝国脏器)、法莫替丁(famotidine; 山之内)等并用, 或者与质子泵抑制药, 例

如奥美拉唑（山之内）等并用，以便抑制这些现有药物的副作用，从而达到发挥抗溃疡作用的优良效果。也就是说，这些H₂B和质子泵抑制药物，在按连续投药的方式进行治疗时，存在溃疡治愈后复发率高的问题。在使用H₂B类药物治愈溃疡后的复发与(1)酸的回弹现象和(2)胃粘膜防御功能的降低有关，而使用质子泵抑制药治愈溃疡后的复发与连续投药后的高促胃酸激素血症有关。本发明人等已证实（参照后面的实验例4），将促胃酸激素受体拮抗剂与这些H₂B或质子泵抑制药并用，可以防止伴随上述现有抗溃疡剂产生的副作用。在该实验例4中，使用具有代表性H₂B法莫替丁与已知促胃酸激素受体拮抗药[L-365,260；特开昭63-238069号（EP 167,919；EP 284,256；US 4820834；US 5004741）的实施例281中记载的化合物]的合剂，根据所发现的上述(1)和(2)的现象来评价 L-365,260对于H₂B连续投药后溃疡的复发所产生的效果。其结果证实，L-365,260可以抑制由于使用法莫替丁所引起的(1)和(2)的作用，可以防止由于使用该H₂B治愈溃疡后的复发。该结果表明，具有促胃酸激素受体拮抗作用的本发明化合物(1)可用于防止在用法莫替丁等H₂B治疗后溃疡病的复发。

另外，实验例4的结果表明，本发明的化合物(1)对由于奥美拉唑等。质子泵抑制药的连续投药所引起的高促胃酸激素血症具有抑制作用，通过这种作用，可用来防止在用质子泵抑制药治疗后溃疡病的复发。这些结果表明，本发明的化合物(1)可用作难治性溃疡病的治疗药，并且有希望解决迄今为止在抗溃疡剂治疗方面的问题。

因此，本发明提供了一种用于治疗溃疡病的医药组合物，该组合物含有本发明的化合物(1)、任意的H₂B或质子泵抑制药以及在制剂上允许的载体。

用于上述目的的医药组合物含有化合物(1)与H₂B或质子泵抑制药的比例为1~3:3~1，优选为1:1。

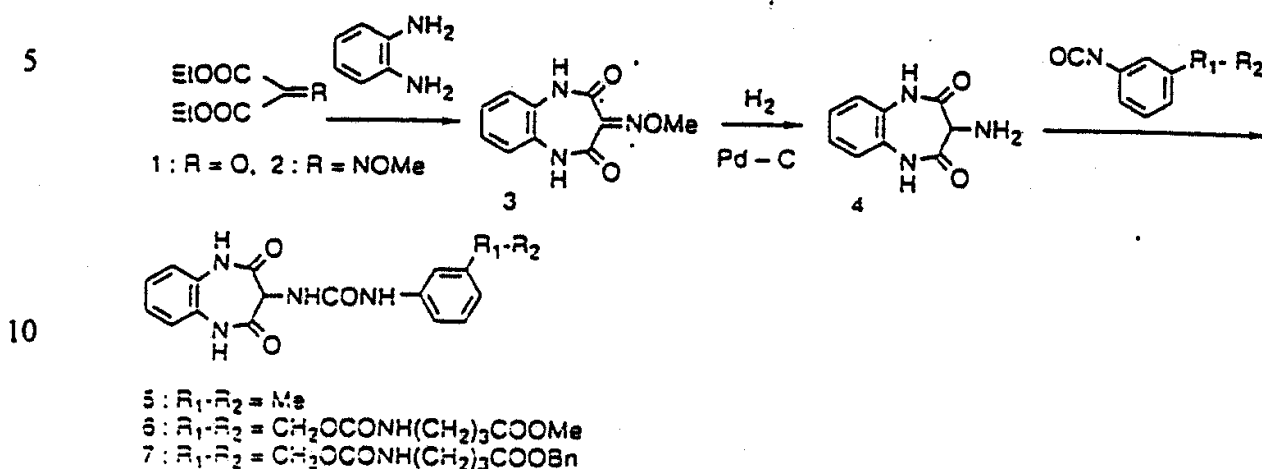
如后面的参考例所示，杂化物型化合物可以通过将适当的H₂B拮抗药偶合到化合物(1)的R₁-R₂或R₃-R₄部分上而制得。

在将本发明化合物(1)用于治疗时，可以将该衍生物按口服或非口服的方式投药。在按口服投药的情况下，本发明的化合物可以以通常的各种制剂形式使用，例如：锭剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂等固形剂；水剂；油性悬浮剂；或者糖浆剂或酏剂等液剂中的任何一种剂型使用。在非口服投药的情况下，本发明的化合物可以以水性或油性的悬浮注射剂形式使用。在制备这些剂型时，可以使用通常惯用的赋形剂、粘结剂、润滑剂、水性溶剂、油性溶剂、乳化剂、悬浮剂等任一种试剂，另外也可含有其他的添加剂，例如防腐剂和稳定剂等。

本发明化合物的投药量，可以根据投药方法、患者的年龄、体重、状态和疾病的种类而异，但通常在口服投药的情况下，成人每日约10~200mg，优选约20~100mg，在非口服投药的情况下，成人每日约1~20mg，优选约2~10mg，最好是分成1~2次投药。

另外，在以合剂形式使用本发明化合物(1)的情况下，可根据上述的投药量来决定用量。

以下举出实施例来详细说明本发明，但本发明不受这些实施例的限定。



制造例1 甲氧基亚氨基丙二酸二乙酯2

15 将丙酮二酸二乙酯 (1, 51.0g, 0.293mmol)、盐酸邻甲基羟胺 (24, 46g, 0.293mmol) 和吡啶 (23.2g, 0.293mmol) 的乙醇 (250ml) 溶液加热回流3小时。减压蒸去溶剂，将残渣溶于乙酸乙酯中，用水、稀盐酸、碳酸氢钠水溶液、水顺次地洗涤。干燥 (硫酸钠) 后，减压蒸去溶剂，将所获残渣在80 - 85℃/0.5mmHg的条件下减压蒸馏，获得55.5g (93.2%) 的化合物2。

20 NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 4.11 (3H, s), 4.36 (2H, q, J=7.1Hz), 4.37 (2H, q, J=7.1Hz)

制造例2 3-甲氧基亚氨基-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮

25 将1N甲醇钠 (162ml)、邻苯二胺 (17.5g, 162mmol) 和乙基-2-(甲氧基亚氨基)丙二酸酯 (32.91g, 162mmol) 的混合溶液加热回流5小时。冷却后，用2N盐酸 (162ml) 将其酸化，过滤后获得淡黄色结晶 (14.3g, 41%)。

IR, max (液体石蜡): 1699, 1655, 1460, 1375 cm⁻¹

30 NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 4.03 (3H, s), 7.10-7.28 (4H, m)

制造例3 3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮4

35 将3-甲氧基亚氨基-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮 (3.78g, 17.4mmol) 与10% - Pd/c (1.8g) 的甲醇 (300ml) 溶液在氢气流中搅拌15小时。过滤除去催化剂，将滤液在减压下浓缩，所获的残渣在甲醇中结晶。2.062g (62%)。

mp=290-291℃。

IR $\nu_{\max}$ (液体石蜡): 3376, 3287, 1704, 1673, 1563 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3.75 (1H, s), 7.09-7.25 (4H, m)

5 元素分析值 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 56.16; H. 4.88; N. 21.64

计算值: C. 56.01; H. 4.80; N. 21.77

制造例4

10 3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮5

将3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮(1.761g, 9.21mmol)与异氰酸间甲苯酯(1.31g, 10.13mmol)的二甲基甲酰胺(17ml)的混合液在冰冷下搅拌1小时. 向反应液中加入二异丙醚(50ml), 过滤收集析出的结晶, 获得标题化合物5(2.98g, 收率99%). mp=300℃以上.

15

IR $\nu_{\max}$ (液体石蜡): 3350, 3301, 3215, 3072, 1714, 1656, 1600, 1562 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 2.23 (3 H, s), 4.63 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.73 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.31-7.00 (8 H, m),
20 10.77 (2 H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 62.45; H. 5.03; N. 17.13

25 计算值: C. 62.61; H. 5.01; N. 17.18

制造例5

3-(N'(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮6

30 将3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮(1.91g, 10.0mmol)与3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基异氰酸酯(3.507g, 12.0mmol)的二甲基甲酰胺(19ml)的混合液在室温下搅拌1小时. 将反应液减压浓缩, 向所获的残渣中加入二氯甲烷(300ml)与甲醇(100ml), 在室温下搅拌30分钟, 然后通过硅胶(50g)的填料层, 获得无色粗结晶6(4.822g, 100%). mp=151-155℃.

IR $\nu_{\max}$ (液体石蜡): 3273, 1722, 1698, 1636, 1599, 1567, 1529, 1502 cm^{-1}

35

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.64 (2H, 五重峰, $J=7.0$ Hz), 2.30 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.

00 (2H, q, $J=5.8\text{Hz}$), 3.57 (3H, s), 4.64 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 4.93 (2H, s), 6.79-6.92 (2H, m), 7.12-7.40 (8H, m), 9.18 (1H, s), 10.78 (2H, s)

5 制造例6 3-(N'-(3-(3-(苄氧羰基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮7

按照与上述化合物6的制造方法同样的方法合成化合物7. $\text{mp}=233-235^\circ\text{C}$

IR ν_{max} (KBr): 3386, 3287, 1716, 1697, 1636, 1599, 1566 cm^{-1}

10 NMR (DMSO-d_6) δ 1.67 (2H, qui, $J=7.2\text{Hz}$), 2.37 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.01 (2H, q, $J=6.2\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.93 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.86 (2H, dd, $J=5.7, 7.1\text{Hz}$), 7.14-7.40 (8H, m), 7.36 (5H, s), 9.18 (1H, s), 10.77 (2H, s)

15 元素分析值 ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 61.32; H. 5.37; N. 12.55

计算值: C. 61.26; H. 5.32; N. 12.32

制造例7 氯甲基环戊酮

20 将亚硫酸氯(11.9g, 10mmol)加入环戊烷甲酸(5.71g, 5mmol)中, 在室温下搅拌2小时. 在减压下蒸去过剩的亚硫酸氯后, 再在48-52/18mm Hg的条件下蒸馏. 获得产品5.54g(83.5%). 将这种酰氯化物(5.54g)的乙醚(5ml)溶液在冰冷下滴加到过量的重氮甲烷的乙醚溶液中. 搅拌30分钟后, 减压浓缩至约一半. 将该溶液在 -20°C 下滴加到浓盐酸中. 搅拌3小时后, 向其中加入冰水. 将有机层分离、水洗、干燥(硫酸钠)后, 在减压下蒸去溶剂. 将残渣在88-92/18mm Hg的条件下蒸馏. 收量为3.58g(58.4%).

25 NMR (CDCl_3) δ : 1.5-2.0 (8H, m), 3.12 (1H, m), 4.17 (2H, s)

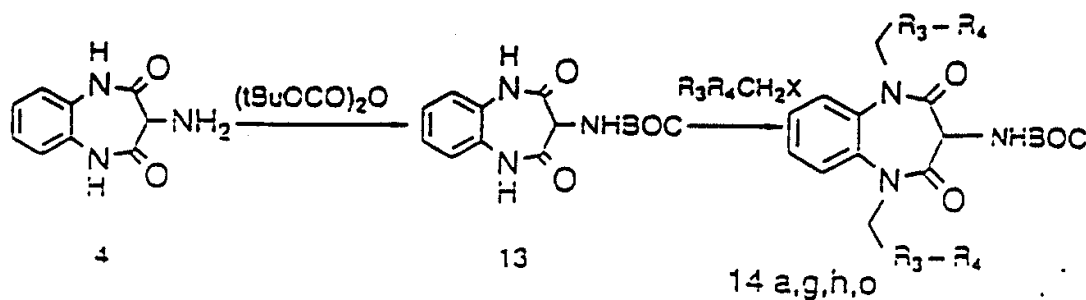
按照与上述同样的方法合成2-(氯乙酰基)咪喃、2-(氯乙酰基)噻吩、4-(氯乙酰基)-1,2-二甲氧基苯、氯乙酰基环丙烷以及邻甲基苯甲酰氯.

制造例8 溴乙酰基吡咯烷

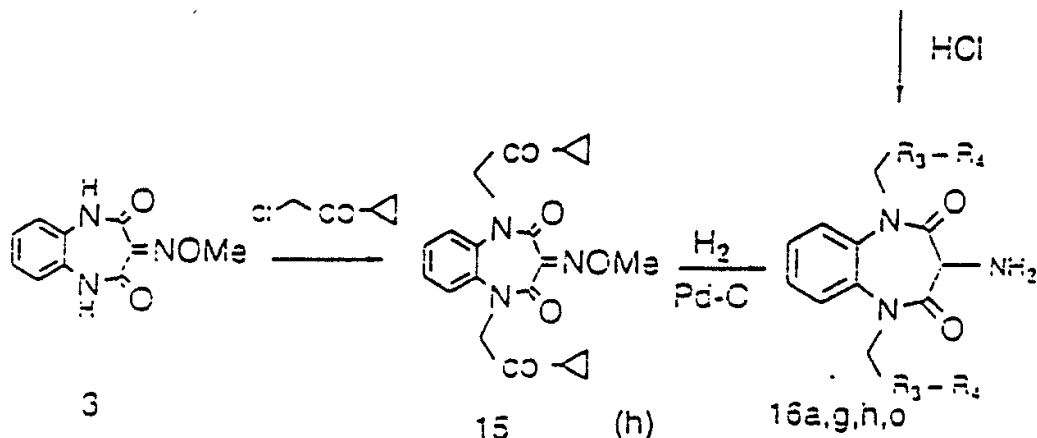
35 将吡咯烷(3.97g, 55mmol)和三乙胺(5.84g, 57.7mmol)的二氯甲烷(25ml)溶液在冰冷下滴加入溴乙酰溴(11.28g, 91.7mmol)的二氯甲烷(25ml)溶液中. 将混合物在 0°C 下搅拌30分钟后, 再在室温下搅拌30分钟, 然后将其倒入冰水中. 将有机层分离、水洗、干燥(硫酸钠)后, 在减压下浓缩.

按照与上述同样的方法来合成溴乙酰基噻唑烷、环丙基氯乙酰胺.

5



10



15

制造例9 3-(叔丁氧羰基氨基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮13

向3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮4(3.27g, 17.1mmol)在四氢呋喃(300ml)的悬浮液中加入二碳酸二叔丁酯(5.62g, 25.8mmol), 在室温下搅拌24小时。将反应液浓缩后, 向所获残渣中加入二氯甲烷/甲醇(9:1)的混合液(200ml)和水(50ml), 搅拌10分钟。将有机层用硫酸镁干燥后, 减压浓缩。然后, 用二氯甲烷/甲醇和二异丙醚的混合溶剂进行结晶化处理, 获得白色结晶的标题化合物13(4.5g; 收率90%), mp=243-244℃。

25

NMR(DMSO-d₆) δ: 1.38 (9 H, m), 4.51 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 6.48 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.14-7.31 (4 H, m), 10.54-10.93 (2 H, 宽峰)

元素分析值 (C₁₄H₁₇N₃O₄)

计算值 C, 57.72; H, 5.88; N, 14.43

30

实测值 C, 57.45; H, 5.88; N, 14.36

制造例10 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(叔丁氧羰基氨基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮14h

将3-(叔丁氧羰基氨基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮13(2.039g, 7mmol)和环丙基羰基甲基氯(2.488g, 21mmol)以及碳酸钾(2.902g, 21mmol)和碘化钾(174mg, 1.05mmol)在二甲基甲酰胺(20ml)中的悬浮液在室温下搅拌15小时。将反应液减压浓缩, 然后将所获残渣用硅胶柱色谱法(甲苯: 乙酸乙

酯; 2:1) 精制, 获得泡沫状的标题化合物14h (3.188g; 收率100%)。

IR ν_{max} (KBr): 3445, 1700, 1658, 1503, 1450, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.81-1.06 (8 H, m) 1.35 (9 H, s), 2.05-2.22 (2
5 H, m), 4.82 (2 H, d, $J = 18.4$ Hz), 4.85 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.96
(2 H, d, $J = 18.4$ Hz), 6.73 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.27-7.45 (4 H,
m)

元素分析值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

10 计算值 C. 62.79; H. 6.45; N. 9.15

实测值 C. 62.92; H. 6.44; N. 8.94

制造例11 1,5-双(吡咯烷基羰基甲基)-3-(叔丁氧羰基氨基)-1H-
1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮14a

15 与制造化合物14h的情况一样, 由以前获得的化合物13与吡咯烷基羰基甲基溴
来合成. $\text{mp}=137-139^\circ\text{C}$.

IR ν_{max} (KBr): 3440, 1700, 1503, 1420 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.36 (9 H, s), 1.65-1.96 (8 H, m), 3.23-3.38 (4
20 H, m), 3.39-3.52 (4 H, m), 4.47 (2 H, d, $J = 16.6$ Hz), 4.68 (2 H,
d, $J = 16.6$ Hz), 4.83 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.57 (1 H, d, $J = 8.2$
Hz), 7.32-7.46 (2 H, m), 7.47-7.57 (2 H, m)

元素分析值 ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$)

25 计算值 C. 59.35; H. 6.97; N. 13.31

实测值 C. 59.35; H. 6.84; N. 13.14

制造例12 1,5-双(噻吩基羰基甲基)-3-(叔丁氧羰基氨基)-1H-
1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮14g

30 与制造化合物14h的情况一样, 由以前获得的化合物13与2-噻吩基羰基甲基
氯合成. $\text{mp}=132-135^\circ\text{C}$.

IR ν_{max} (KBr): 3435, 1703, 1672, 1503, 1419 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.36 (9 H, s), 4.96 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.27
35 (2 H, d, $J = 18.0$ Hz), 5.52 (2 H, d, $J = 18.0$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J =$
8.4 Hz), 7.28-7.36 (2 H, m), 7.45 (4 H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.10-8.1
8 (4 H, m)

元素分析值 ($C_{26}H_{23}N_3O_6S_2 \cdot 0.2H_2O$)

计算值 C. 57.49; H. 4.71; N. 7.74; S. 11.80

5 实测值 C. 57.54; H. 4.81; N. 7.71; S. 11.69

制造例13 1,5-双(环丙基甲基)-3-(叔丁氧羰基氨基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮14o

与制造化合物14h的情况一样, 由以前获得的化合物13与环丙基甲基氯合成.
mp=156-157°C.

10 IR ν_{max} (KBr): 3430, 3370, 1695, 1500, 1419 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.04-0.17 (4 H, m), 0.21-0.36 (4 H, m), 0.69-0.8

9 (2 H, m), 1.35 (9 H, s), 3.64 (2 H, dd, $J = 14.6$ & 6.8 Hz), 4.1

4 (2 H, dd, $J = 14.6$ & 6.8 Hz), 4.65 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.45 (1

15 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.37-7.49 (2 H, m), 7.63-7.77 (2 H, m)

元素分析值 ($C_{26}H_{23}N_3O_6$)

计算值 C. 59.35; H. 6.97; N. 13.31

20 实测值 C. 59.35; H. 6.84; N. 13.14

制造例14 1,5-双(环丙基甲基)-3-(甲氧基亚氨基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮15

按照与合成后面实施例1中的化合物8a同样的操作来合成, 获得87.1%的收率. mp=228-230°C.

25 IR ν_{max} (KBr): 3443, 1714, 1678, 1660, 1598, 1503 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$) δ : 0.93-1.08 (4 H, m), 1.15 (4 H, m), 2.03 (2 H, m),

3.96 (3 H, s), 4.78 (2 H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 17.6$

Hz), 4.92 (2 H, d, $J = 17.6$ Hz), 7.17-7.33 (4 H, m)

30 元素分析值 ($C_{20}H_{21}N_3O_5$)

计算值 C. 62.65; H. 5.52; N. 10.96

实测值 C. 62.41; H. 5.62; N. 11.02

35 制造例15 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮16h

1) 在冰冷下向以前获得的1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(叔丁氧羰基氨基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮14h(3.188g)的乙酸乙酯(16ml)溶液中加入4N HCl的乙酸乙酯溶液(14ml)。将反应液在室温下搅拌15小时,然后过滤收集析出的结晶。将所获结晶溶解于二氯甲烷/甲醇(5:1)中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,减压浓缩,再将其用二氯甲烷、甲醇与二异丙醚的混合溶剂进行结晶化处理,获得标题化合物16h(2.092g; 收率84%)。mp=237-238℃。

IR ν_{max} (KBr): 3375, 1700, 1667, 1600, 1505, 1416, 1389 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.79-1.03 (8 H. m), 1.82-2.00 (2 H. brs), 2.05-2.21 (2 H. m), 4.08 (1 H. s), 4.74 (2 H. d, $J = 18.2$ Hz), 4.96 (2 H. d, $J = 18.2$ Hz), 7.19-7.30 (2 H. m), 7.30-7.40 (2 H. m)

元素分析值 ($C_{19}H_{21}N_3O_4 \cdot 0.3H_2O$)

计算值 C. 63.25; H. 6.03; N. 11.65

实测值 C. 63.35; H. 5.92; N. 11.65

2) 向化合物14(3.34g, 8.71mmol)的甲醇(320ml)悬浮液中加入10%的披钼炭(1.5g),在氢气气氛中搅拌20小时。向其中加入三氯甲烷以使有机化合物溶解,过滤除去催化剂。在减压下蒸去溶剂,将所获残渣重新溶解在三氯甲烷(100ml)和甲醇(300ml)中,再次用10%的披钼炭催化剂还原20小时。过滤除去催化剂,在减压下蒸去溶剂,将所获残渣从甲醇-乙酸乙酯中再沉淀,获得产品3.05g(98.5%)。

制造例16 1,5-双(吡咯烷基羰基甲基)-3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮16a

与制造例15中化合物16h的制造情况一样,通过处理以前获得的化合物14a来进行合成。mp=246-247℃。

IR ν_{max} (KBr): 3445, 1700, 1655, 1500, 1450, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.63-2.00 (10 H. m), 3.23-3.38 (4 H. m), 3.40-3.53 (4 H. m), 4.04 (1 H. s), 4.39 (2 H. d, $J = 16.6$ Hz), 4.69 (2 H. d, $J = 16.6$ Hz), 7.29-7.40 (2 H. m), 7.40-7.51 (2 H. m)

元素分析值 ($C_{21}H_{27}N_5O_4 \cdot 0.7H_2O$)

计算值 C. 59.20; H. 6.72; N. 16.44

实测值 C. 59.38; H. 6.46; N. 16.20

制造例17 1,5-双(噻吩基羰基甲基)-3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮16g

与制造例15的1)相同, 通过处理以前获得的化合物14g进行合成. $m=208-209$ °C.

IR ν_{max} (KBr): 3450, 1700, 1679, 1662, 1585, 1502, 1419, 1241 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.96 (2 H, s), 4.21 (1 H, s), 5.18 (2 H, d, $J = 18.0$ Hz), 5.51 (2 H, d, $J = 18.0$ Hz), 7.26-7.45 (6 H, m), 8.08-8.20 (4 H, m)

元素分析值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$)

计算值 C, 57.39; H, 3.90; N, 9.56; S, 14.59

实测值 C, 57.28; H, 4.03; N, 9.40; S, 14.40

制造例18 1,5-双(环丙基甲基)-3-氨基-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮16o

与制造例15的1)相同, 通过处理以前获得的化合物14o进行合成. $m=147-148$ °C.

IR ν_{max} (KBr): 3380, 1696, 1660, 1600, 1500, 1422 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.04-0.17 (4H, m), 0.22-0.35 (4H, m), 0.70-0.90 (2H, m), 1.89 (2H, br. s), 3.63 (2H, dd, $J = 14.2$ & 6.6 Hz), 3.89 (1 H, s), 4.12 (2H, dd, $J = 14.2$ & 6.6 Hz), 7.32-7.43 (2H, m), 7.58-7.71 (2H, m)

元素分析值 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$)

计算值 C, 68.21; H, 7.07; N, 14.04

实测值 C, 68.20; H, 7.12; N, 13.96

制造例19 3-(N-BOC-氨基)苯基硫代乙酸乙酯

在冰冷下向间氨基苯硫酚 (2.0g, 15.9mmol) 中加入二碳酸二叔丁酯 (3.50g, 16.04mmol), 接着再加入5%的碳酸氢钠水溶液 (10ml), 在0°C下搅拌30分钟后, 再在室温下搅拌15小时. 加入乙酸乙酯, 在水洗、干燥 (硫酸钠) 后, 在减压下蒸去溶剂. 将所获残渣用硅胶柱色谱法 (硅胶100g; 己烷/乙酸乙酯2:1) 精制, 获得产品3.09 g (85.8%). 向上述化合物3.09 g的丙酮 (50ml) 溶液中加入碳酸钾 (10g),

一边搅拌，一边滴加溴乙酸乙酯（2.35g）。将反应混合物搅拌3日后，加入乙醚，过滤除去不溶物。在减压下蒸发滤液，将所获残渣用硅胶柱色谱法（硅胶100g；己烷/乙酸乙酯由3:1至2:1）精制，再用乙醚/己烷进行结晶化处理，获得2.4g（56.2%）的标题化合物。mp=70-71℃。

5

IR ν_{max} (KBr): 3424, 3353, 1717, 1599, 1538 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.51 (9H, s), 3.64 (2H, s),

4.18 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.50 (1 H, s), 7.00-7.11 (1 H, m), 7.15-7.

10 25 (2 H, m), 7.47 (1 H, m)

元素分析值 ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$)

计算值 C. 57.86; H. 6.80; N. 4.50; S. 10.30

实测值 C. 57.61; H. 6.82; N. 4.67; S. 10.27

15

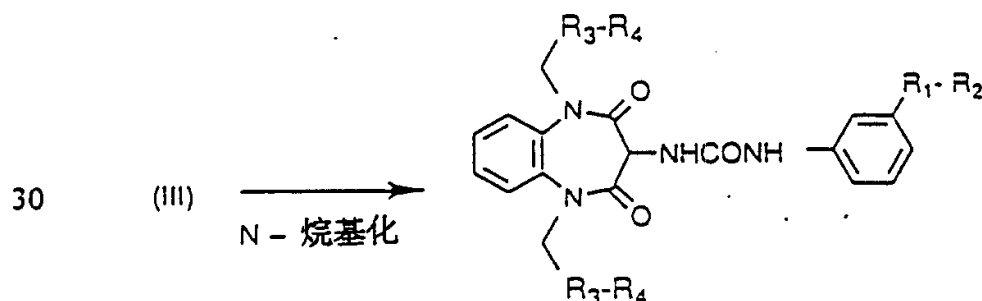
制造例20 3-氨基苯基硫代乙酸乙酯

将4N氯化氢的乙酸乙酯溶液（4ml）加入上述的BOC化合物（1.255g）的乙酸乙酯（4ml）溶液中，在室温下搅拌3小时，加入5%的碳酸氢钠（20ml），用乙酸乙酯萃取。在水洗、干燥（硫酸钠）后，蒸去溶剂，对所获粗胺（846mg）不进行

20 以上的精制而直接用于以下反应中。

NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (3 H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.62 (2 H, s), 4.18 (2 H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.54 (1 H, ddd, $J=1.0, 2.3, 8.0\text{Hz}$), 6.72-6.81 (2 H, m), 7.08 (1 H, t, $J=7.7\text{Hz}$)

25



8a,d-f,h,k-t,u: $\text{R}_1\text{-R}_2=\text{Me}$

9a,b,d,f-i,n,o,t,u: $\text{R}_1\text{-R}_2=-\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_3\text{COOMe}$

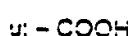
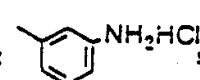
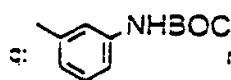
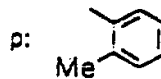
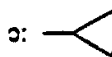
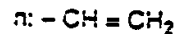
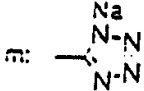
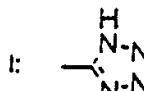
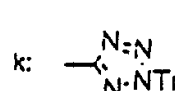
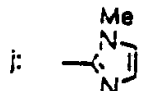
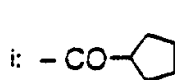
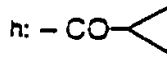
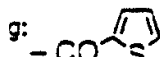
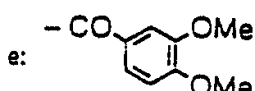
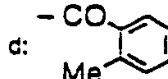
10c,j,k,s,t,u: $\text{R}_1\text{-R}_2=-\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_3\text{COOBn}$

11a,c,d,f,g,n,o: $\text{R}_1\text{-R}_2=-\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

35

加水分解

$R_3, R_4 =$



实施例1

1,5 - 双(吡咯烷基羰基甲基) - 3 - (N' - (间甲苯基)脲基) - 1H - 1,5 - 苯并二氮杂革 - 2,4(3H,5H) - 二酮8a

使用在制造例4、5或6中制造的化合物，按下述常规的方法进行N - 烷基化以制造目的化合物。

也就是说，将上述制造例4、5或6中制造的化合物5、6或7 (1.06 mmol) 与制造例7或8中制造的卤化物 (2.40 mmol)、碳酸钾 (553 mg, 4.00mmol) 和碘化钾 (80mg, 0.48mmol) 的二甲基甲酰胺的混合物搅拌15小时，然后将其注入冰水中，用乙酸乙酯萃取，水洗、干燥 (硫酸钠) 后，在减压下蒸去溶剂，用硅胶柱色谱法 (硅胶100g; 三氯甲烷/甲醇) 精制。

IR ν_{max} (KBr): 3421, 1694, 1655, 1557 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1.70-2.05 (8H, m), 2.25 (3H, s), 3.47 (8H, m), 4.50 (4H, s), 5.23 (1H, m), 5.33 (1H, m), 6.79 (1H, m), 7.04-7.15 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.51 (2H, m)

元素分析值: ($\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C, 62.41; H, 6.42; N, 15.04

计算值: C, 62.49; H, 6.36; N, 15.08

按照与实施例1同样的方法，由对应的起始物质制得下述实施例中记载的化合物8d、e、f、h、k、l。

实施例2

1,5 - 双(邻甲基苯酰甲基) - 3 - (N' - (间甲苯基)脲基) - 1H - 1,5 - 苯并二氮杂革 - 2,4(3H,5H) - 二酮8d

mp = 239-242°C。

IR ν_{max} (KBr): 3408. 3363. 1691. 1670. 1643. 1614. 1600. 1571. 1501 cm^{-1}

5 NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.29 (3H. s), 2.41 (6H. s), 5.07 (4H. s), 5.39 (1H. s), 6.80 (1H. m), 7.14 (2H. m), 7.22-7.39 (9H. m), 7.45 (2H. m), 7.65 (2H. d, $J=7.4\text{Hz}$)

元素分析值 ($\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

10 实测值: C. 70.28; H. 5.43; N. 9.52

计算值: C. 70.34; H. 5.57; N. 9.37

实施例3 1,5-双(3,4-二甲氧基苯酰甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮8e

15 收率为定量; mp=266-268 $^{\circ}\text{C}$

IR ν_{max} (KBr): 3355. 1699. 1678. 1665. 1649. 1614. 1596. 1568 cm^{-1}

20 NMR ($\text{DMSO} + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.24 (3H. s), 3.85 (6H. s), 3.89 (6H. s), 5.15 (1H. d, (2Hz)), 5.29 (2H. d, $J=18.0\text{Hz}$), 5.55 (2H. d, $J=18.0\text{Hz}$), 6.73 (1H. d, $J=5.8\text{Hz}$), 6.89 (1H. d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.04-7.16 (4H. m), 7.20 (1H. s), 7.41 (4H. s), 7.52 (2H. d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.74 (2H. dd, $J=2.8, 8.2\text{Hz}$), 9.04 (1H. s)

25 元素分析值 ($\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_9 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 64.60; H. 5.53; N. 8.10

计算值: C. 64.60; H. 5.39; N. 8.14

实施例4 1,5-双(2-呋喃基羰基甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮8f

30 mp=296-298 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR ν_{max} (液体石蜡): 3367. 1706. 1689. 1663. 1644. 1570 cm^{-1}

35 NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.22 (3 H. s), 5.10 (1 H. d, $J = 8.2\text{Hz}$), 5.12 (2 H. d, $J = 18.0\text{Hz}$), 5.38 (2 H. d, $J = 18.0\text{Hz}$), 6.73 (1 H. s), 6.80 (2 H. dd, $J = 3.6 \& 1.6\text{Hz}$), 7.10 (2 H. d, $J = 4.4\text{Hz}$), 7.19 (1 H.

s), 7.37-7.55 (4 H, m), 7.64 (2 H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 8.10 (2 H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 9.05 (1 H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 63.28; H. 4.57; N. 10.32

计算值: C. 63.38; H. 4.59; N. 10.20

实施例5 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-
-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮8h

收率 74 %; mp=246-248°C。

IR ν_{max} (KBr): 3380, 1700, 1645, 1617, 1565, 1500, 1428 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 0.79-1.06 (8 H, m) 2.06-2.21 (2 H, m), 2.22 (3 H, s), 4.82 (2 H, d, $J = 18.2\text{Hz}$), 4.99 (1 H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.99 (1 H, d, $J = 18.2\text{Hz}$), 6.68-6.79 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.09 (1 H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 7.18 (1 H, s), 7.28-7.50 (5 H, m), 9.03 (1 H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C. 66.14; H. 5.80; N. 11.43

实测值 C. 66.05; H. 5.80; N. 11.46

实施例6 1,5-双(2-三苯基甲基四唑-5-基甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮8k

收率 49.3%; mp=156-158°C。

IR ν_{max} (KBr): 3411, 1711, 1678, 1612, 1597, 1546 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 4.89 (2H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 5.05 (2H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.24 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.70-7.50 (39H, m)

元素分析值: ($\text{C}_{59}\text{H}_{48}\text{N}_{12}\text{O} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 71.28; H. 5.15; N. 17.65

计算值: C. 71.50; H. 5.08; N. 16.96

将化合物8K(353mg, 0.363mmol)溶解于甲醇(20ml)中, 加入10% 盐酸(5ml), 在室温下搅拌15小时。加入水(150ml), 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤后, 用10% 碳酸钠水溶液反萃。将水层用10% 盐酸酸化后, 用乙酸乙酯萃取。水洗、干燥(硫酸钠)后, 在减压下蒸去溶剂, 用甲醇/苯进行结晶化处理, 获得118 mg (66.7%) 的化合物8l. mp=228 - 230°C.

IR ν_{max} (KBr): 3375, 3274, 1713, 1688, 1647, 1561 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 5.22 (1H, s), 5.37 (2H, d, $J=16.4$ Hz), 5.41 (2H, d, $J=16.4$ Hz), 6.83 (1H, m), 7.09-7.20 (3H, m), 7.45 (4H, m)

元素分析值: ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$)

实测值: C. 51.51; H. 4.23; N. 34.36

计算值: C. 51.64; H. 4.13; N. 34.41

实施例8 1,5-双(四唑-5-基甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮二钠盐8m

将化合物8l(85.5mg, 0.176mmol)溶解于0.1N NaOH水溶液(3.50ml)中, 冻结干燥, 定量地获得钠盐8m.

IR ν_{max} (KBr): 3380, 1700, 1669, 1613, 1559 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.21 (3H, s), 4.83 (2H, d, $J=15.6$ Hz), 4.92 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 5.24 (2H, d, $J=15.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.01-7.13 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.29 (2H, m), 7.88 (2H, m), 9.07 (1H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_{12}\text{O}_3\text{Na}_2 \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 44.80; H. 3.39; N. 30.09; Na. 8.26

计算值: C. 44.94; H. 3.81; N. 29.95; Na. 8.19

按与上述实施例1相同的方法, 由对应的起始物质获得下述实施例中记载的化合物8n、o、p、q.

实施例9 1,5-双烯丙基-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮8n

mp= 210-211°C.

IR ν max (液体石蜡): 3327. 1702. 1666. 1641. 1561 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.22 (3 H. s), 4.45 (2 H. dd, J = 15.9 & 6.0 Hz), 4.67 (2 H. dd, J = 15.9 & 6.0 Hz), 4.90 (1 H. d, J = 7.6 Hz), 5.04-5.10 (2 H. m), 5.14 (2 H. d, J = 3.0 Hz), 5.59-5.82 (2 H. m), 6.68-6.78 (1 H. m), 6.88 (1 H. d, J = 7.6 Hz), 7.08-7.14 (2 H. m), 7.17 (1 H. s), 7.35-7.48 (2 H. m), 7.55-7.68 (2 H. m), 9.08 (1 H. s)

元素分析值: ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 67.50; H. 6.02; N. 13.65

计算值: C. 67.40; H. 6.05; N. 13.67

实施例10 1,5-双(环丙基甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 8o

mp=221-222°C.

IR ν max (液体石蜡): 3315. 1693. 1643. 1611 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.09-0.18 (4H. m), 0.23-0.37 (4H. m), 0.72-0.92 (2 H. m), 2.22 (3H. s), 3.66 (2H. dd, J=14.2, 6.8 Hz), 4.16 (2H. dd, J = 14.2, 6.8 Hz), 4.79 (1H. d, J=7.6 Hz), 6.67-6.76 (1H. m), 6.84 (1H. d, J=7.8 Hz), 7.10 (2H. dd, J=3.0, 1.0 Hz), 7.18 (1H. s), 7.37-7.51 (2H. m), 7.66-7.78 (2H. m), 9.09 (1H. s)

元素分析值: ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 68.40; H. 6.50; N. 12.81

计算值: C. 68.29; H. 6.60; N. 12.74

实施例11 1,5-双(邻甲基苄基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 8p

mp=225-227°C.

IR ν max (液体石蜡): 3334. 1701. 1688. 1641 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.12 (6 H. s), 2.25 (3 H. s), 4.99 (2 H. d, J

=16.4 Hz), 5.09 (2 H. d. $J = 16.4$ Hz), 5.16 (1 H. d. $J = 7.4$ Hz),
6.75 (1 H. d. $J = 6.2$ Hz), 6.88-7.23 (12 H. m), 7.28-7.37 (2 H. m),
7.45-7.56 (2 H. m), 9.11 (1 H. s)

5 元素分析值: ($C_{33}H_{32}N_4O_3$)

实测值: C. 74.19; H. 6.15; N. 10.34

计算值: C. 74.41; H. 6.06; N. 10.52

10 实施例12 1,5-双(间BOC-氨基苯基甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-
1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 8q

收率 65.3%

IR ν_{max} (KBr): 3413, 1703, 1675, 1612, 1547 cm^{-1}

15 NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (18H. s), 2.10 (3H. s), 4.90 (4H. s), 5.47 (1
H. d. $J=8.2$ Hz), 6.62 (2H. t. $J=7.4$ Hz), 6.70 (2H. d. $J=8.0$ Hz), 6.87
(1H. d. $J=7.8$ Hz), 6.87 (1H. d. $J=7.8$ Hz), 6.92 (1H. s), 7.04 (1H.
m), 7.61 (2H. d. $J=8.2$ Hz), 7.60 (1H. s)

20 元素分析值: ($C_{41}H_{48}N_6O_7 \cdot 0.5H_2O$)

实测值: C. 66.31; H. 6.51; N. 11.08

计算值: C. 66.20; H. 5.37; N. 11.30

25 实施例13 1,5-双(氨基苯基甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-
苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 8r

将化合物8q (360mg, 0.490mmol) 溶解于乙酸乙酯 (4ml) 中, 加入4N氯化
氢的乙酸乙酯溶液 (2ml), 在室温下搅拌5小时, 过滤收集结晶 (295mg, 99.0%),
获得目的化合物. mp=176-179 $^{\circ}C$.

30 IR ν_{max} (KBr): 3416, 2864, 2591, 1697, 1663, 1603, 1557 cm^{-1}

NMR (CD_3OD) δ : 2.29 (3H. s), 5.06 (2H. d. $J=16.2$ Hz), 5.25 (1H. s),

5.25 (2H. d. $J=16.2$ Hz), 6.84 (1H. m), 7.11-7.18 (3H. m), 7.25-7.5

6 (12H. m)

35 元素分析值: ($C_{31}H_{32}N_6O_3Cl_2 \cdot H_2O$)

实测值: C. 59.43; H. 5.69; N. 13.16; Cl. 11.54

计算值: C. 59.52; H. 5.48; N. 13.43; Cl. 11.33

与上述实施例1同样, 由对应的起始物质获得下述实施例中记载的化合物8s.

5 t.

实施例14 1,5-双(叔丁氧羰基甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-
-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮8s

收率 37.3%; mp=218-219°C.

10 IR ν_{max} (KBr): 3370. 1742. 1708. 1653. 1615. 1570. 1500. 1422. 1
370. 1225. 1155 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ : 1.44 (18 H. s) 2.28. (3 H. s), 4.46. (4 H.
q, J=9.8Hz), 5.30(1 H. s), 6.16-6.30 (1 H. br.s), 6.71-6.88 (2 H.
15 m), 7.03-7.23 (3 H. m), 7.36(4 H. m)

元素分析值: ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 62.59; H. 6.60; N. 10.10

计算值: C. 62.62; H. 6.60; N. 10.07

20 NMR (CDCl_3 + CD_3OD) δ : 2.28 (3H. s), 3.59 (2H. m), 3.76 (4H. m),
4.61 (2H. m), 5.12 (1H. s), 6.80 (1H. m), 7.12 (2H. m), 7.21 (1H. s),
7.43 (4H. m)

25 实施例15 1,5-双(2-羟甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯
并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮8t

mp=221-224°C.

IR ν_{max} (KBr): 3437. 3387. 1701. 1629. 1561 cm^{-1}

30 NMR (CDCl_3 + CD_3OD) δ : 2.28 (3H. s), 3.59 (2H. m), 3.76 (4H. m), 4.61
(2H. m), 5.12 (1H. s), 6.80 (1H. m), 7.12 (2H. m), 7.21 (1H. s), 7.43 (4H.
m)

元素分析值: ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

35 实测值: C. 60.53; H. 5.92; N. 13.55

计算值: C. 60.63; H. 5.91; N. 13.47

实施例16 1,5-双(羧甲基)-3-(N'-(间甲苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮8u

将琼斯氏 (Jones') 试剂 (3M, 1ml) 滴加入化合物8t (193mg, 0.468mmol) 的丙酮 (24ml) 溶液中, 在55℃下连续搅拌2小时。冷却后向其中加水, 用三氯甲烷/甲醇 (4:1) 萃取, 获得粗羧酸166mg (80.6%)。

NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 2.27 (3H, s), 4.50 (2H, d, J=17.6Hz), 4.55 (2H, d, J=17.6Hz), 5.30 (1H, s), 6.80 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.41 (4H, m)

实施例17 1,5-双(吡咯烷基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮9a

使用制造例3中获得的化合物4与3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基异氰酸酯, 按照与制造例4记载的化合物5的合成方法相同的方法合成化合物6。然后按照与制造例10记载的化合物14h的合成方法相同的方法, 由化合物6与吡咯烷基羰基甲基溴合成化合物9a。

IR ν_{max} (CHCl₃): 3433, 3372, 1708, 1656, 1599, 1558 cm⁻¹

NMR (CDCl₃) δ : 1.73-2.02 (10H, m), 2.36 (2H, t, J=7.2Hz), 3.19 (2H, m), 3.30-3.53 (8H, m), 3.66 (3H, s), 4.57 (2H, d, J=16.8Hz), 4.62 (2H, d, J=16.8Hz), 4.96 (2H, s), 5.21 (1H, d, J=6.2Hz), 5.49 (1H, br. s), 6.49 (1H, d, J=7.6Hz), 6.86 (1H, d, J=7.0Hz), 7.12 (1H, d, J=7.8Hz), 7.23-7.40 (4H, m), 7.50 (2H, m), 7.98 (1H, s)

元素分析值: (C₃₅H₄₃N₇O₉ · 0.9H₂O)

实测值: C, 58.29; H, 6.15; N, 13.58

计算值: C, 58.23; H, 6.25; N, 13.58

与上述实施例17同样, 由对应的起始物质制备下述实施例中记载的化合物9b、d、f、g、h、i、n、o、t、u和10c、j、k、s、t、u。

实施例18 1,5-双(噻唑烷基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮9b

IR ν_{max} (CHCl₃) 3431, 3374, 1709, 1663, 1598, 1558 cm⁻¹

NMR (CDCl₃) δ : 1.82 (2H, 五重峰, J=7.0Hz), 2.35 (2H, t, J=7.3Hz),

2.95 (2H, t, J=6.1Hz), 3.07 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.69 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=6.2Hz), 4.38-4.70 (8H, m), 4.97 (2H, s), 5.24 (1H, br.s), 5.42 (1H, br.s), 6.55 (1H, br.s), 6.89 (1H, d, J=7.8Hz), 7.14 (1H, d, J=7.8Hz), 7.23-7.52 (7H, m), 7.88 (1H, s)

元素分析值: (C₃₃H₃₉N₇O₉S₂)

实测值: C, 52.68; H, 5.43; N, 12.91; S, 7.83

计算值: C, 52.66; H, 5.38; N, 13.03; S, 8.52

实施例19 1,5-双(邻甲基苯酰甲基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮9d

mp=162-164°C。

IR ν_{max} (液体石蜡): 3353, 1703, 1689, 1527 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.81 (2 H, 五重峰, J = 7.4Hz), 2.34 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 2.35 (6 H, s), 3.18 (2 H, q, J = 6.6Hz), 3.65 (3 H, s), 4.91 (2 H, s), 4.97 (4 H, s), 5.25-5.36 (1 H, br.s), 5.40 (1 H, d, J = 6.6Hz), 6.66-6.77 (1 H, br.s), 6.79-6.88 (1 H, m), 7.00-7.65 (1 6H, m)

元素分析值: (C₄₁H₄₁N₅O₉)

实测值: C, 65.59; H, 5.58; N, 9.34

计算值: C, 65.85; H, 5.53; N, 9.37

实施例20 1,5-双(2-呋喃基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮9f

mp=176-178°C。

IR ν_{max} (液体石蜡): 3346, 3122, 1727, 1706, 1685, 1570 cm⁻¹

NMR (CDCl₃) δ : 1.81 (2 H, 五重峰, J = 7.0Hz), 2.34 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 3.18 (2H, q, J = 6.0Hz), 3.65 (3 H, s), 4.98 (2 H, s), 5.11 (2 H, d, J = 17.8Hz), 5.28 (2 H, d, J = 17.8Hz), 5.44 (1 H, d, J = 7.0Hz), 6.56 (2 H, d.d, J = 1.8 & 0.6Hz), 6.90 (1 H, d, J = 7.2Hz)

7.09-7.43 (11 H. m), 7.61 (2 H. d.d. $J = 0.6$ & 0.6Hz)

元素分析值: ($\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_{11} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 59.33; H. 4.75; N. 9.75

计算值: C. 59.32; H. 4.84; N. 9.88

实施例21 1,5-双(2-噻吩基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮9g

mp=197-198°C.

IR ν_{max} (液体石蜡): 3338, 1705, 1679, 1667, 1637, 1568 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.64 (2H. 五重峰, $J=7.0\text{Hz}$), 2.30 (2H. t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.00 (2H. $J=5.8\text{Hz}$), 3.57 (3H. s), 4.93 (2H. s), 5.12 (1H. d. $J=7.8\text{Hz}$), 5.28 (2H. d. $J=18.0\text{Hz}$), 5.56 (2H. $J=18.0\text{Hz}$), 6.84-6.96 (2H. m), 7.12-7.55 (10H. m) 8.08-8.22 (4H. m), 9.18 (1H. s)

元素分析值: ($\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 56.60; H. 4.54; N. 9.34; S. 8.91

计算值 C. 56.75; H. 4.63; N. 9.45; S. 8.66

实施例22 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 9h

IR ν_{max} (KBr): 3387, 3367, 1711, 1691, 1615, 1598, 1556, 1502 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 0.80-1.08 (8H. m), 1.64 (2H. 五重峰, $J=7.1\text{Hz}$), 2.15 (2H. m), 2.30 (2H. t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.99 (2H. q, $J=6.2\text{Hz}$), 3.57 (3H. s), 4.84 (2H. d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.92 (2H. s), 4.99 (2H. d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.99 (1H. d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.88 (2H. m), 7.15-7.47 (8H. m), 9.16 (1H. s)

元素分析值: ($\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 59.62; H. 5.74; N. 10.22

计算值: C. 59.54; H. 5.90; N. 10.52

实施例23 1,5-双(环戊基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 9i

IR ν_{max} (KBr): 3382, 1723, 1702, 1614, 1598, 1557 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1.45-2.00 (18H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.94 (2H, 五重峰, $J=7.9\text{Hz}$), 3.20 (2H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 3.67 (3H, s), 4.68 (2H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.79 (2H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.97 (2H, s), 5.24 (1H, br. s), 5.30 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.09-7.35 (7H, m), 7.39 (1H, s)

元素分析值: ($\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_9 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 62.26; H. 6.43; N. 10.04

计算值: C. 62.35; H. 6.50; N. 9.83

实施例24 1,5-双烯丙基-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 9n

mp=196-197°C.

IR ν_{max} (液体石蜡): 3423, 3288, 1729, 1689, 1638 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.83 (2 H, 五重峰, $J=6.8\text{Hz}$), 2.36 (2 H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.21 (2 H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.67 (3 H, s), 4.54 (4 H, br s), 4.95 (2 H, s), 5.16 (2 H, s), 5.23 (1 H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.25 (2 H, s), 5.73-5.96 (2 H, m), 6.64-6.76 (1 H, m), 6.90 (1 H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.05-7.36 (6 H, m), 7.40-7.58 (3 H, m)

元素分析值: ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_7$)

实测值: C. 61.57; H. 5.89; N. 12.43

计算值: C. 61.80; H. 5.90; N. 12.43

实施例25 1,5-双(环丙基甲基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 9o

mp=215-216°C.

IR ν_{max} (液体石蜡): 3421, 2184, 1729, 1685, 1637 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) 0.09-0.18 (4H, m), 1.64 (2, 五重峰, $J=7.0Hz$), 2.30

(2H, t, $J=7.4Hz$), 2.99 (2H, q, $J=6.6Hz$), 3.57 (3H, s), 3.66
(2H, d, d, $J=14.0 \& 7.0Hz$), 4.16 (2H, d, d, $J=14.0 \& 7.0Hz$), 4.79
(1H, d, $J=7.4Hz$), 4.91 (2H, s), 6.77-6.91 (2H, m), 7.13-7.32 (3
H, m), 7.35, (1H, s), 7.38-7.49 (2H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 9.21 (1
H, s)

元素分析值: ($C_{31}H_{37}N_3O_7 \cdot 0.3H_2O$)

实测值: C. 62.64; H. 6.28; N. 11.76

计算值: C. 62.36; H. 6.35; N. 11.73

实施例26 1,5-双(2-羟乙基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰
氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 9t

mp=147-149°C。

IR ν_{max} (KBr): 3412, 3308, 1725, 1691, 1664, 1642, 1599, 1565 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3 + CD_3OD$) δ : 1.81 (2H, 五重峰, $J=7.1Hz$), 2.36 (2H, t, $J=7.4Hz$), 3.18 (2H, t, $J=6.9Hz$), 3.48-3.83 (6H, m), 3.66 (3H, s), 4.63
(2H, m), 4.97 (2H, s), 5.11 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=7.2Hz$), 7.12-
7.53 (7H, m)

元素分析值: ($C_{27}H_{33}N_3O_9 \cdot 0.3H_2O$)

实测值: C. 56.15; H. 5.92; N. 12.32

计算值: C. 56.21; H. 5.87; N. 12.14

实施例27 1,5-双(羧甲基)-3-(N'-(3-(3-(甲酯基)丙基氨基甲酰氧基
甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 9u

NMR (CDCl₃+ CD₃OD) δ : 1.81 (2H, 五重峰, J=7.0Hz), 2.36 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.18 (2H, t, J= 7.1Hz), 3.66 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=17.6Hz), 4.56 (2H, d, J=17.6Hz), 5.00 (2H, s), 5.30 (1H, s), 6.93 (1H, d, J= 7.4Hz), 7.13-7.52 (7H, m)

实施例28 1,5-双(环丙基氨基甲酰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(苯甲酰氧羰基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 10c

IR ν_{max} (CHCl₃) 3333, 1710, 1668, 1614, 1599, 1560, 1521 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+ CD₃OD) δ : 0.44 (4H, m), 0.67 (4H, m), 1.84 (2H, 五重峰, J=7.1Hz), 2.41 (2H, t, J= 7.5Hz), 2.63 (2H, m), 3.19 (2H, t, J=6.8Hz), 4.34(2H, d, J=16.2Hz), 4.70 (2H, d, J=16.2 Hz), 5.00 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.13 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=7.2Hz), 7.14-7.52 (12H, m)

元素分析值: (C₃₉H₄₃N₇O₉·0.6H₂O)

实测值: C. 61.28; H. 5.75; N. 12.83

计算值: C. 61.62; H. 5.83; N. 12.82

实施例29 1,5-双(1-甲基咪唑-2-基甲基)-3-(N'-(3-(3-(苯甲酰氧羰基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 10j

使用1-甲基-2-氯甲基咪唑[T.S.Manoharan和R.S.Brown, J.Org.Chem., 54, 1439(1989)]作为起始物质, 以收率84.9%获得化合物10j.

NMR (CDCl₃) δ : 1.81 (2H, 五重峰, J=7.0Hz), 2.38 (2H, t, J=7.5Hz), 3.16 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.53 (6H, s), 4.91-5.19 (5H, m), 4.94 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.44 (1H, t, J=4.6Hz), 6.74 (3H, s), 6.86 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.11 (1H, t, J=7.6Hz), 7.18-7.37 (5H, m), 7.33 (5H, s), 7.76 (2H, m), 8.10 (1H, br. s)

元素分析值: (C₃₉H₄₁N₉O₇·0.6H₂O)

实测值: C. 61.77; H. 5.69; N. 16.76

计算值: C. 61.75; H. 5.61; N. 16.62

实施例30 1,5-双(2-三苯基甲基四唑-5-基)-3-(N'-(3-(3-(苄氧羰基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮 10k

5 收率 75.5%

IR ν_{max} (KBr): 3405, 1714, 1639, 1614, 1599, 1558 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1.81 (2H, qui, $J=7.2\text{Hz}$), 2.37 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.16 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 4.88 (2H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 4.96 (2H, s), 5.06 (2H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 5.16 (1H, m), 5.28 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.89-7.02 (12H, m), 7.08-7.38 (30H, m), 7.45 (2H, m)

15 元素分析值: ($\text{C}_{71}\text{H}_{61}\text{N}_{13}\text{O}_7 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 69.88; H. 5.34; N. 14.96

计算值: C. 69.85; H. 5.15; N. 14.91

实施例31 1,5-双(叔丁氧羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(苄氧羰基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮 10s

20 收率 94.3%

IR ν_{max} (KBr): 3385, 1739, 1711, 16147, 1598, 1558 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1.44 (18H, s), 1.84 (2H, qui, $J=7.1\text{Hz}$), 2.41 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.20 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 4.37 (2H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 4.56 (2H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 4.93 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.28 (1H, br.s), 5.33 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.05-7.40 (12H, m), 7.43 (1H, s)

30 元素分析值: ($\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{11} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C. 61.97; H. 6.33; N. 8.86

计算值: C. 61.94; H. 6.31; N. 8.81

实施例32 1,5-双(2-羟乙基)-3-(N'-(3-(3-(苄氧羰基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮 10t

mp=138-142°C。

IR ν max (CHCl₃): 3449, 3375, 1703, 1675, 1658, 1599, 1556 cm⁻¹

NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 1.83 (2H, 五重峰, J=7.2Hz), 2.41 (2H, t, J=7.4Hz), 3.18 (2H, t, J=6.9Hz), 3.51-3.66 (2H, m), 3.67-3.84 (4H, m), 4.52-4.70 (2H, m), 4.97 (2H, s), 5.11 (3H, s), 6.91 (1H, d, J=7.2Hz), 7.17 (1H, t, J=7.4Hz), 7.22-7.42 (10H, m), 7.47 (2H, m)

元素分析值: (C₃₃H₃₇N₅O₉ · 0.5H₂O)

实测值: C. 60.35; H. 5.97; N. 10.83

计算值: C. 60.36; H. 5.83; N. 10.66

实施例33 1,5-双(羧甲基)-3-(N'-(3-(3-(苯氧羰基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 10u

NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 1.84 (2H, 五重峰, J=7.1Hz), 2.41 (2H, t, J=7.2Hz),

3.1-3.3 (2H, m), 4.49 (2H, d, J=18.0Hz), 4.56 (2H, d, J=18.0Hz),

5.01 (2H, s), 5.11 (1H, s), 5.30 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=7.2Hz), 7.

14-7.50 (12H, m)

实施例34 1,5-双(吡咯烷基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(羧基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 11a

向化合物9a (243mg, 0.344mmol) 的甲醇 (3.5ml) 溶液中加入氢氧化锂水合物 (35mg, 0.834mmol) 的水 (0.6ml) 溶液, 在室温下搅拌7小时, 加入水, 用三氯甲烷洗涤, 用10% 盐酸酸化后, 用含有10% 甲醇的三氯甲烷萃取, 水洗、干燥 (硫酸钠) 后, 在减压下蒸去溶剂, 获得224mg (94.1%) 的化合物11a。

NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 1.73-2.02 (10H, m), 2.34 (2H, t, J=7.3Hz), 3.

21 (2H, t, J=6.6Hz), 3.40-3.56 (8H, m), 4.62 (4H, s), 5.03 (2H, s),

5.26 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=7.0Hz), 7.14-7.55 (7H, m)

与上述实施例34同样, 由对应的起始物质获得下述实施例1中记载的化合物 11.

实施例35 1,5-双(环丙基氨基甲酰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(羧基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 11c

NMR (CDCl₃ ÷ CD₃OD) δ: 0.44 (4H, m), 0.67 (4H, m), 1.81 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz), 2.63 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 4.34 (2H, d, J=16.0Hz), 4.70 (2H, d, J=16.0Hz), 5.01 (2H, s), 5.13 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=7.4Hz), 7.14-7.46 (7H, m)

实施例36 1,5-双(邻甲基苯酰甲基)-3-(N'-(3-(3-(羧基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 11d

mp=174-176°C。

IR ν_{max} (液体石蜡): 3351, 3312, 1702, 1689, 1668, 1645, 1618, 1572 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.61 (2 H, 五重峰, J = 7.0 Hz), 2.20 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 2.36 (6 H, s), 2.99 (2 H, q, J = 6.8Hz), 4.93 (2 H, s), 5.07 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 5.09 (2 H, d, J = 17.6 Hz), 5.20 (2 H, d, J = 17.6 Hz), 6.84-6.96 (2 H, m), 7.16-7.41 (7 H, m), 7.44-7.56 (6 H, m), 7.75-7.83 (2 H, m), 9.16 (1 H, s)

元素分析值: (C₄₀H₃₉N₅O₉ · 0.3H₂O)

实测值: C. 64.33; H. 5.28; N. 9.31

计算值: C. 61.80; H. 6.15; N. 12.01

实施例37 1,5-双(2-呋喃基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(羧基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 11f

mp=157-160°C。

IR ν_{max} (液体石蜡): 3507, 3439, 3345, 3127, 1707, 1679, 1664, 1651, 1618, 1571 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.61 (2 H, 五重峰, J = 7.0 Hz), 2.21 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2 H, q, J = 8.0Hz), 3.34 (2 H, s), 4.92 (2 H, s), 5.10 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 5.12 (2 H, d, J = 18.2 Hz), 5.38 (2 H, d, J = 18.2 Hz), 6.80 (2 H, d, d, J = 3.6 & 1.8 Hz), 6.87 (1 H, s),

6.90 (1 H. s), 7.13-7.54 (8 H. m), 7.65 (2 H. d.d, $J = 3.6 \text{ \& } 0.6$ Hz), 8.10 (2 H. d.d, $J = 1.8 \text{ \& } 0.6$ Hz), 9.18 (1 H. s)
元素分析值: $(C_{34}H_{31}N_5O_{11} \cdot H_2O)$

实测值: C. 58.16; H. 4.68; N. 9.86

计算值: C. 58.04; H. 4.73; N. 9.95

实施例38 1,5-双(2-噻吩基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(羧基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 11g

mp=204-207°C。

IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3340, 1705, 1666, 1637, 1614, 1568 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.61 (2 H. 五重峰, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (2 H. t, $J = 7.4$ Hz), 2.99 (2 H. q, $J = 5.8$ Hz), 4.92 (2 H. s), 5.12 (1 H. s, $J = 8.0$ Hz), 5.29 (2 H. d, $J = 18.0$ Hz), 5.56 (2 H. d, $J = 18.0$ Hz), 6.81-6.97 (2 H. m), 7.12-7.55 (10 H. m), 8.09-8.21 (4 H. m), 9.19 (1 H. s)

元素分析值: $(C_{34}H_{31}N_5O_9S_2 \cdot 0.5H_2O)$

实测值: C. 56.40; H. 4.35; N. 9.49; S. 9.11

计算值: C. 56.19; H. 4.44; N. 9.64; S. 8.82

实施例39 1,5-双烯丙基-3-(N'-(3-(3-(羧基)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 11n

mp=108-112°C。

IR $\nu_{\max}$ (液体石蜡): 3311, 1695, 1664, 1640, 1616, 1598, 1563 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.61 (2 H. 五重峰, $J = 7.4$ Hz), 2.20 (2 H. t, $J = 7.4$ Hz), 2.99 (2 H. q, $J = 6.4$ Hz), 4.45 (2 H. d.d, $J = 16.0 \text{ \& } 5.8$ Hz), 4.67 (2 H. d.d, $J = 16.0 \text{ \& } 5.80$ Hz), 4.90 (1 H. d, $J = 7.6$ Hz), 4.92 (2 H. s), 5.08 (2 H. s), 5.15 (2 H. d, $J = 3.2$ Hz), 5.59-5.82 (2 H. m), 6.83-6.95 (2 H. m), 7.14-7.32 (3 H. m), 7.34 (1 H. s), 7.35-7.48 (2 H. m), 7.55-7.68 (2 H. m), 9.22 (1 H. s)

元素分析值: $(C_{28}H_{31}N_5O_7 \cdot 1.5H_2O)$

实测值: C. 60.02; H. 5.73; N. 12.60

计算值: C. 60.21; H. 5.77; N. 12.54

5 实施例40 1,5-双(环丙基甲基)-3-(N'-(3-(3-(羧基)丙基氨基甲酰氧基
甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 11o

mp=147-149°C。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.04-0.17 (4 H. m), 0.28-0.35 (4 H. m), 0.72-0.9
10 2 (2 H. m), 1.61 (2 H. 五重峰, J = 7.0Hz), 2.30 (2 H. t, J = 7.4 H
z), 2.99 (2 H. q, J = 6.6Hz), 3.66 (2 H. d.d, J = 14.0 & 7.0 Hz),
4.16 (2 H. d.d, J = 14.0 & 7.0Hz), 4.79 (1 H. d, J = 7.4 Hz), 4.91
 (2 H. s), 6.77-6.91 (2 H. m), 7.13-7.32 (3 H. m), 7.35 (1H. s), 7.
15 38-7.49 (2 H. m), 7.67-7.78 (2 H. m), 9.21 (1 H. s)

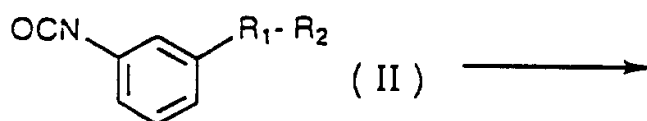
元素分析值: (C₃₀H₃₅N₅O₇S₂ · 0.3H₂O)

实测值: C. 61.81; H. 6.11; N. 11.97

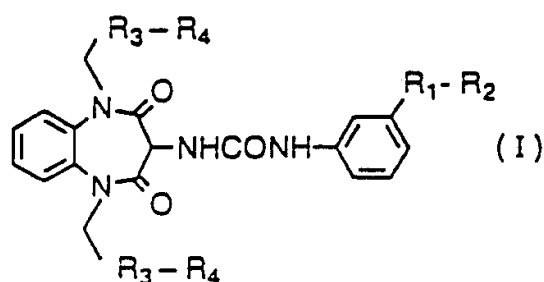
计算值: C. 61.80; H. 6.15; N. 12.01

20

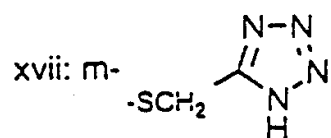
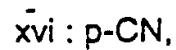
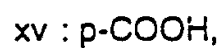
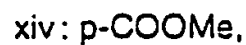
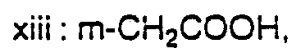
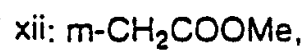
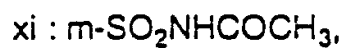
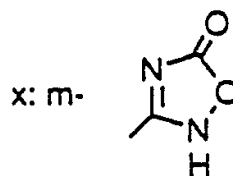
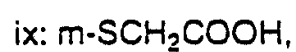
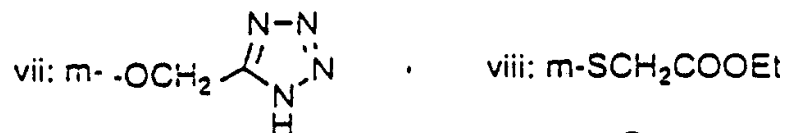
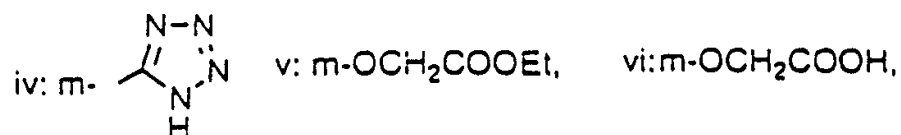
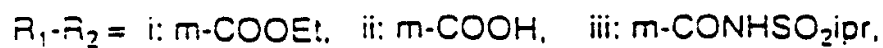
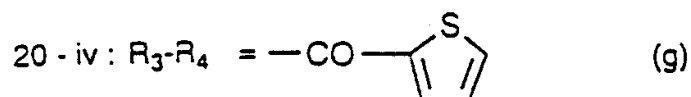
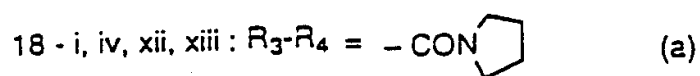
25



30



35



实施例41 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间乙酯基苯基)脲基)-1H-
-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 17-i

在冰冷下向3-氨基苯甲酸甲酯(200mg, 1.21mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液中顺次地加入三光气(126mg, 0.424mmol)和三乙胺(354 μ l, 2.54mmol)。搅拌15分钟后, 加入以前获得的胺16h(300mg, 0.844mmol), 搅拌3小时。将反应液在二氯甲烷/甲醇(5:1)的混合液与水相之间进行分配, 将有机层用水洗和用硫酸镁干燥后, 减压浓缩。把获得的粗产品用硅胶柱色谱法(甲苯/乙酸乙酯; 1:1)精制, 然后将其在二氯甲烷、甲醇和二异丙醚的混合溶液中进行重结晶, 获得白色结晶状的标题化合物17i(320mg, 收率69%)。mp=222-223℃。

IR ν_{max} (KBr): 3400, 1708, 1599, 1562, 1503, 1425 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.79-1.04 (8 H, m), 1.29 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz),

2.06-2.22 (2 H, m), 4.28 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.83 (2 H, d, $J = 1$

3.0 Hz), 5.00 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.00 (2 H, d, $J = 18.0$ Hz), 6.8

9 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27-7.60 (7 H, m), 8.60 (1 H, s), 9.39 (1

H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C, 63.10; H, 5.59; N, 10.15

实测值 C, 63.05; H, 5.61; N, 10.28

实施例42 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间羧基苯基)脲基)-1H-
1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 17-ii

将实施例41中获得的酯17i按常规的碱性水解法来合成。mp=274-276℃。

IR ν_{max} (KBr): 3405, 1702, 1561, 1500, 1431 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.75-1.05 (8 H, m), 2.06-2.24 (2H, m), 4.83 (2H,

d, $J = 18.2$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.00 (2H, d, $J = 18.2$

Hz), 6.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27-7.55 (7H, m), 8.00 (1H, s), 9.

30 (1H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C, 61.47; H, 5.16; N, 10.62

实测值 C, 61.47; H, 5.15; N, 10.62

实施例43 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(异丙基磺酰氨基羰基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 17-iii

使用以前获得的胺16h和3-异丙基磺酰基苯胺(EP 0508 796 A1中记载的化合物)作为起始物质,按照与上述同样的方法进行合成。mp=193-194℃。

IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3380, 1700, 1602, 1553, 1503, 1432 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.80-1.05 (8 H, m), 1.22 (6 H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.06-2.23 (2 H, m), 3.55-3.76 (1 H, 宽峰), 4.83 (2 H, d, $J = 18.2\text{Hz}$), 5.00 (1 H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 5.00 (2 H, d, $J = 18.2\text{Hz}$), 6.87 (1 H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.21-7.56 (7 H, m), 7.85 (1 H, s), 9.33 (1 H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C, 54.32; H, 5.68; N, 10.56; S, 4.83

实测值 C, 54.16; H, 5.53; N, 10.69; S, 4.88

实施例44 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(四唑基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 17-iv

在冰冷下向3-氨基-(1H-四唑-5-基)苯(EP 0508796 A1中记载的化合物)(195mg, 1.21mmol)的四氢呋喃(10ml)的悬浮液中加入三乙胺(177 μl , 1.27mmol), 搅拌5分钟。向反应液中顺次加入三光气(126mg, 0.42mmol)和三乙胺(354 μl , 2.54mmol), 搅拌15分钟。向该反应液中加入在制造例中制得的胺16h(300mg, 0.844mmol), 在0℃下搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌3小时。将反应液浓缩, 然后将其在二氯甲烷-甲醇(5:1)与水的混合液之间进行分配。将有机层用硫酸镁干燥后, 减压浓缩。将所获粗产品用硅胶柱色谱法[二氯甲烷/甲醇(5:1)]精制, 再在甲醇与乙醚的混合溶液中进行重结晶, 获得白色结晶状的标题化合物17-iv(200mg, 收率48%)。mp=213-215℃。

IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3400, 1685, 1660, 1600, 1550, 1502, 1433 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.72-1.04 (8 H, m), 2.06-2.25 (2 H, m), 4.84 (2 H, d, $J = 18.4\text{Hz}$), 5.01 (2 H, d, $J = 18.4\text{Hz}$), 5.03 (1 H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.93 (1 H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.26-7.60 (8 H, m), 8.04 (1 H, s), 9.31 (1 H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C. 56.94; H. 5.13; N. 19.67

实测值 C. 56.72; H. 5.04; N. 19.38

实施例45 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(乙酯基甲氧基)苯基)脲

5 基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 17-v

1) 3-(N-叔丁氧羰基氨基)苯氧基乙酸乙酯

向3-氨基苯酚(2.18g, 20mmol)的四氢呋喃(10ml)的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(4.578g, 21mmol), 在室温下搅拌15小时. 将反应液浓缩后的残渣用硅胶柱色谱法[己烷/乙酸乙酯(5:1)]精制. 向获得的3-(N-叔丁氧羰基氨基)苯酚的油状残渣的二甲基甲酰胺溶液中加入2-溴乙酸乙酯(2.44ml, 22mmol)、碘化钾(183mg, 1.1mmol)和碳酸钾(3.04g, 22mmol), 在室温下搅拌15小时. 将反应液减压浓缩后, 将其在乙酸乙酯和水的混合液中分配. 将有机层用硫酸镁干燥后, 减压浓缩. 把获得的粗产品用硅胶柱色谱法[甲苯/乙酸乙酯(9:1)]精制, 获得无色油状的标题化合物.

15

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.22 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.47 (9 H, s), 4.17 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.70 (2 H, s), 6.47-6.57 (1 H, m), 6.99-7.21 (3 H, m), 9.34 (1 H, s)

20

2) 3-氨基苯氧基乙酸乙酯

在冰冷下向上述获得的化合物的乙酸乙酯(38ml)溶液中加入4N盐酸(乙酸乙酯溶液)(25ml), 在室温下搅拌3小时后, 过滤收集析出的结晶. 将获得的结晶溶解于二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤. 将有机层用硫酸镁干燥后, 通过减压浓缩而获得无色油状的标题化合物(1.744g; 按3-氨基苯酚计的收率为45%).

25

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.30 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.27 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.57 (2 H, s), 6.23-6.38 (3 H, m), 7.00-7.11 (1 H, m)

按照与实施例41中所述化合物17i合成相同的方法, 使用在上述(2)中获得的3-氨基苯氧基乙酸和以前获得的胺16h来合成标题的化合物17-v. mp=205-206°C.

30

IR ν_{max} (KBr): 3370, 1760, 1700, 1642, 1608, 1602, 1562, 1500, 1455, 1428 cm^{-1}

35

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 0.77-1.08 (8 H, m), 1.19 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.06-2.23 (2 H, m), 4.15 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.86 (2 H, s), 4.83 (2

H. d, $J = 18.0$ Hz), 4.99 (1 H. d. $J = 8.0$ Hz), 5.00 (2 H. d, $J = 18.0$ Hz), 6.46 (1 H. d. d. $J = 8.2$ & 2.4 Hz), 6.79-6.92 (2H. m), 6.84 (1 H. s), 7.12 (1 H. t. $J = 8.2$ Hz), 7.27-7.50 (4 H. m), 9.16 (1 H. s)

元素分析值 ($C_{30}H_{32}N_4O_8 \cdot 0.3H_2O$)

计算值 C. 61.91; H. 5.65; N. 9.63

实测值 C. 61.91; H. 5.66; N. 9.61

实施例46 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(羧基甲氧基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 - 2,4(3H,5H)-二酮 17-vi

将实施例45中获得的酯17-v按常规进行碱性水解来合成. $mp=257-259^{\circ}C$.

IR ν_{max} (KBr): 3400, 1755, 1698, 1650, 1620, 1565, 1425 cm^{-1}

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.77-1.03 (8 H. m), 2.06-2.22 (2 H. m), 4.57 (2 H. s) 4.86 (2 H. s), 4.82 (2 H. d. $J = 18.2$ Hz), 4.99 (1 H. d. $J = 8.2$ Hz), 4.99 (2 H. d. $J = 18.2$ Hz), 6.45 (1 H. dd. $J = 6.8$ & 2.0 Hz), 6.77-6.90 (2 H. m) 7.06 (1 H. brs.), 7.11 (1 H. t. $J = 8.0$ Hz), 7.28-7.49 (4 H. m), 9.15 (1 H. s)

元素分析值 ($C_{28}H_{28}N_4O_8 \cdot 0.7H_2O$)

计算值 C. 59.93; H. 5.28; N. 9.98

实测值 C. 59.93; H. 5.12; N. 9.97

实施例47 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(四唑基甲氧基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 - 2,4(3H,5H)-二酮 17-viii

1) 3-硝基苯氧基乙腈

向3-硝基苯酚 (6.955g, 50mmol) 的二甲基甲酰胺的溶液中加入97%的溴乙腈 (6.944g, 55mmol)、碘化钾 (457mg, 2.75mmol) 和碳酸钾 (7.60g, 55mmol), 在室温下搅拌15小时。将反应液减压浓缩, 然后将其在乙酸乙酯和水的混合液之间进行分配。将有机层用硫酸镁干燥后, 将其减压浓缩。将获得的粗产品用硅胶

柱色谱法[甲苯/乙酸乙酯(9:1)]精制,再用二氯甲烷和二异丙基醚进行结晶化处理,获得白色结晶状的标题化合物(7.128g,收率80%)。

2) 3-(四唑-5-基)甲氧基苯胺

5 将上述获得的3-硝基苯氧基乙腈用EP 0508796A1第19页上记载的方法,即用迭氮化钠处理,以使其中的腈基变为四唑基,并对硝基进行催化还原,从而进行合成。

NMR(CD₃OD) δ : : 5.36 (2 H, s), 6.39-6.48(3 H, m), 7.05(1 H, t, J = 8.0 Hz)

10 按照与实施例41中所述化合物17i的合成相同的方法,使用上述获得的3-(四唑-5-基)甲氧基苯胺与制造例15中获得的胺16h来合成标题化合物。mp=203-204℃。

IR ν_{max} (KBr): 3380, 1700, 1605, 1558, 1502, 1430 cm⁻¹

15 NMR (DMSO-d₆) δ : 0.78-1.06 (8 H, m), 2.06-2.23 (2 H, m), 4.80 (2 H, d, J = 18.2 Hz), 4.99 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 5.00 (2 H, d, J = 18.2 Hz), 5.40 (2 H, s), 6.58 (1 H, m), 6.81-6.94 (2 H, m), 7.10-7.22 (2 H, m), 7.26-7.49 (4 H, m), 9.18 (1 H, s)

20 元素分析值 (C₂₃H₂₈N₈O₆ · 0.5H₂O)

计算值 C, 57.83; H, 5.03; N, 19.27

实测值 C, 57.90; H, 4.98; N, 19.24

25 **实施例48** 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(乙酯基甲硫基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂-2,4(3H,5H)-二酮 17-viii

30 在0℃下向上述胺(95mg)的四氢呋喃(5ml)溶液中加入三光气(50mg)。然后在15分钟内分5次加入三乙胺(40μl),在室温下搅拌5分钟。然后再冷却至0℃,加入胺16h(145mg)的四氢呋喃(5ml)溶液。将该混合物在室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯,然后依次地用5%盐酸和水洗涤,干燥(硫酸钠)后,蒸去溶剂,对所获残渣用二氯甲烷/乙醚进行结晶化处理,获得200mg(82.6%)的标题化合物。mp=193-196℃。

IR ν_{max} (KBr): 3379, 1716, 1699, 1649, 1609, 1587, 1545 cm⁻¹

15 NMR (CDCl₃) δ : 0.87-1.16 (8 H, m), 1.20 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.00 (2 H, m), 3.62 (2 H, s), 4.14 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.77 (2 H, d, J = 18.0 Hz), 4.93 (2 H, d, J = 18.0 Hz), 5.34 (1 H, d, J = 7.4 Hz),

6.50 (1 H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.98 (1 H, dt, $J = 2.2, 6.6\text{Hz}$), 7.05-7.18 (2 H, m), 7.20-7.36 (5 H, m), 7.39 (1 H, m)

5 元素分析值 ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C, 60.43; H, 5.48; N, 9.40; S, 5.38

实测值 C, 60.50; H, 5.55; N, 9.53; S, 5.34

实施例49 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(羧基甲硫基)苯基)脲基)

10 -1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 17-ix

将化合物7-viii按常法水解而制得。

IR ν_{max} (KBr): 3382, 1705, 1673, 1638, 1601, 1589, 1547 cm^{-1}

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.87-1.20 (8 H, m), 2.02 (2 H, m), 7.00 (1 H,

15 dt, $J = 1.8, 7.4\text{Hz}$), 7.14 (1 H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.23-7.39 (4 H, m),

7.42 (1 H, t, $J = 2.0\text{Hz}$)

元素分析值 ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C, 58.68; H, 5.10; N, 9.77; S, 5.59

20 实测值 C, 58.49; H, 5.26; N, 10.06; S, 5.63

实施例50 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(5-酮基-1,2,4-氧杂二唑-3-基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 17-x

25 使用间(5-酮基-1,2,4-氧杂二唑基)苯基异氰酸酯[文献EP 0508796 A1]与胺16h来合成(收率53.4%)。

IR ν_{max} (KBr): 3426, 1789, 1758, 1700, 1640 cm^{-1}

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.90-1.13 (6 H, m), 1.19-1.33 (2 H, m), 2.03

10 (2 H, m), 4.61 (2 H, d, $J = 18.0\text{Hz}$), 5.17 (2 H, d, $J = 18.0\text{Hz}$), 5.

45 (1 H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.57 (1 H, s), 6.94 (1 H, dd, $J = 2.8, 8.$

0 Hz), 6.99 (1 H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.20 (2 H, m), 7.33 (1 H, m), 7.4

0 (2H, m), 7.50 (1 H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.28 (1 H, s), 10.98 (1 H,

s)

35 元素分析值 ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_7\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C. 59.26; H. 4.79; N. 14.81

实测值 C. 59.25; H. 4.99; N. 14.92

实施例51 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(乙酰基氨基磺酰基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 - 2,4(3H,5H)-二酮 17-xi

使用间(乙酰基氨基磺酰基)苯基异氰酸酯[文献EP 0508796 A1]与胺16h, 按照与上述同样的方法来合成, 收率为31.0%.

IR ν_{max} (KBr): 3392, 1699, 1664, 1646, 1597, 1553 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.80-1.04 (8H, m), 1.86 (3H, s), 2.15 (2H, m), 4.85 (2H, d, $J = 18.0Hz$), 4.99 (2H, d, $J = 7.8Hz$), 4.99 (1H, d, $J = 18.0 Hz$), 6.91 (1H, d, $J = 7.8Hz$), 7.27-7.53 (8H, m), 7.99 (1H, s), 9.49 (1H, s)

元素分析值 ($C_{28}H_{29}N_5O_8S \cdot 1.7H_2O$)

计算值 C. 53.70; H. 5.21; N. 11.18; S. 5.12

实测值 C. 53.59; H. 5.08; N. 11.37; S. 5.30

实施例52 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(甲酯基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 - 2,4(3H,5H)-二酮 17-xii

1) 3-(N'-(间(甲酯基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂 - 2,4(3H,5H)-二酮

使用间(甲酯基甲基)苯基异氰酸酯与胺4, 按照与上述同样的方法来合成, 收率为86.8%. mp>300°C.

IR ν_{max} (KBr): 3372, 1717, 1678, 1607, 1600, 1559, 1501 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.60 (5H, s), 4.63 (1 H, d, $J = 7.4Hz$), 6.80 (1 H, d, $J = 6.6Hz$), 6.84 (1 H, d, $J = 7.4 Hz$), 7.11-7.31 (7 H, m), 9.14 (1 H, s), 10.77 (2 H, s)

元素分析值 ($C_{19}H_{13}N_4O_5 \cdot 0.3H_2O$)

计算值 C. 58.58; H. 4.83; N. 14.45

实测值 C. 58.70; H. 4.92; N. 14.56

2)按照与上述实施例同样的方法进行N-烷基化, 获得标题化合物17-xii. 收率92.3%; mp=199-202°C.

IR ν_{max} (KBr): 3382, 1699, 1613, 1597, 1558 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 0.97 (4 H, m), 1.10 (4 H, m), 2.00 (2 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.66 (3 H, s), 4.79 (2 H, d, $J = 18.0\text{Hz}$), 4.91 (2 H, d, $J = 18.0\text{Hz}$), 5.33 (1 H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.42 (1 H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.89 (1 H, dt, $J = 2.0, 6.2\text{Hz}$), 7.10-7.36 (8 H, m)

元素分析值 ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$)

计算值 C, 63.73; H, 5.53; N, 10.25

实测值 C, 63.54; H, 5.62; N, 10.07

实施例53 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(间(羰基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂-2,4(3H,5H)-二酮 17-xiii

收率 59.3%; mp=209-211°C。

IR ν_{max} (KBr): 3385, 1700, 1665, 1647, 1616, 1597, 1588, 1501 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.80-1.08 (8 H, m), 2.15 (2 H, 五重峰, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.47 (2 H, s), 4.84 (2 H, d, $J = 18.0\text{Hz}$), 4.98 (2 H, d, $J = 18.0\text{Hz}$), 4.99 (1 H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.80 (1 H, dt, $J = 2.0, 6.8\text{Hz}$), 6.85 (1 H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.09-7.47 (7 H, m), 9.12 (1 H, s), 12.30 (1 H, br. s)

元素分析值 ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7$)

计算值 C, 62.31; H, 5.38; N, 10.38

实测值 C, 62.59; H, 5.47; N, 10.10

实施例54 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(对(甲酯基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂-2,4(3H,5H)-二酮 17-xiv

使用以前获得的胺16h与由4-氨基苯甲酸甲酯制得的4-甲氧基苯基异氰酸酯作为起始物质来合成。mp=278-279°C。

IR ν_{max} (KBr): 3350, 1721, 1680, 1650, 1600, 1539, 1500, 1435 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.78-1.04 (8 H. m), 2.06-2.22 (2 H. m), 3.79 (3 H. s), 4.83 (2 H. d, J = 18.4 Hz), 4.99 (2 H. d, J = 8.0 Hz), 5.00 (2 H. d, J = 18.4 Hz), 7.03 (1 H. d, J = 7.6 Hz), 7.27-7.53 (4H. m), 7.45 (2 H. d, J = 8.6 Hz), 7.83 (2 H. d, J = 8.6 Hz), 9.54 (1 H. s)

元素分析值 (C₂₈H₂₈N₄O₇ · 0.4H₂O)

计算值 C. 62.31; H. 5.38; N. 10.38

实测值 C. 62.23; H. 5.27; N. 10.40

实施例55 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(对(羧基)苯基)脲基)-1H

-1,5-苯并二氮杂 -2,4(3H,5H)-二酮 17-xv

使用以前获得的酯17xiv, 按常规的碱性水解方法来合成. mp=261-262℃.

IR ν_{max} (KBr): 3400, 1695, 1600, 1545, 1503, 1432 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.78-1.05 (8 H. m), 2.04-2.23 (2 H. m), 4.83 (2 H. d, J = 18.4 Hz), 5.00 (1 H. d, J = 7.8 Hz), 5.00 (2 H. d, J = 18.

4 Hz), 7.00 (1 H. d. $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.51(4 H. m), 7.43 (2 H. d.
 $J = 8.8$ Hz), 7.81 (2 H. d. $J = 8.8$ Hz), 9.49 (1 H. s)
元素分析值 ($C_{27}H_{26}N_4O_7 \cdot 0.3H_2O$)

计算值 C. 61.19; H. 5.12; N. 10.69

实测值 C. 61.85; H. 5.07; N. 10.73

实施例 56 1,5 - 双(环丙基羰基甲基) - 3 - (N' - (对氰基苯基)脲基) - 1H -
1,5 - 苯并二氮杂 - 2,4(3H,5H) - 二酮 17 - xvi

使用以前获得的胺 16h 与由 4 - 氰基苯胺制得的 4 - 氰基苯基异氰酸酯作为起
始物质来合成. mp=260 - 262°C.

IR ν_{max} (KBr): 3380. 2220. 1703. 1670. 1600. 1540. 1500. 1430 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.76-1.05 (8 H. m), 2.06-2.24 (2 H. m), 4.83 (2
H. d. $J = 18.2$ Hz), 4.99 (1 H. d. $J = 7.6$ Hz), 5.00 (2 H. d. $J =$
18.2 Hz), 7.05 (1 H. d. $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.63 (4 H. m), 7.50 (2 H.
d. $J = 8.8$ Hz), 7.68 (2 H. d. $J = 8.8$ Hz), 9.64 (1 H. s)

元素分析值 ($C_{27}H_{25}N_5O_3 \cdot 0.4H_2O$)

计算值 C. 64.00; H. 5.13; N. 13.82

实测值 C. 64.07; H. 5.17; N. 13.65

实施例 57 1,5 - 双(环丙基羰基甲基) - 3 - (N' - (间(四唑 - 4 - 基甲硫基)苯
基)脲基) - 1H - 1,5 - 苯并二氮杂 - 2,4(3H,5H) - 二酮 17 - xvii

1) 3 - (四唑 - 5 - 基)甲硫基苯胺三氟乙酸盐

间氨基苯硫酚, 按照上述在 3 - (四唑 - 5 - 基)甲氧基苯胺的合成中使用的方法
进行处理来合成.

NMR(DMSO- d_6) δ : 4.53 (2 H. s), 6.72-7.02 (3 H. m), 7.10-7.28(1 H.
m)

2) 使用上述获得的 3 - (四唑 - 5 - 基)甲硫基苯胺三氟乙酸盐和以前获得的胺
16h 作为起始物质, 按照与实施例 41 中记载的化合物 17i 的合成法同样的方法来合
成. mp=214 - 220°C.

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.79-1.02 (8 H. m), 2.03-2.23 (2 H. m), 4.33 (2
H. s), 4.83 (2 H. d. $J=18.0$ Hz), 4.99 (1 H. d. $J = 8.0$ Hz), 5.00 (2 H.

d, $J = 18.0$ Hz), 6.87-7.00 (2 H, m), 7.00-7.18 (2 H, m), 7.27-7.4
6 (5 H, m), 9.18 (1 H, s)

实施例58 1,5-双(吡咯烷基羰基甲基)-3-(N'-(间(乙酯基)苯基)脲基)

5 -1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 18-i

使用以前获得的胺16a与由3-氨基苯甲酸乙酯制得的3-乙氧基羰基苯基异
氰酸酯来合成。

10 NMR (DMSO- d_6) δ : 1.30 (3 H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.69 2.00 (8 H, m), 3.
23-3.52 (8 H, m), 4.29 (2 H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.49 (2 H, d, $J = 17$.
2 Hz), 4.72 (2 H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.00 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.87
(1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.60 (7 H, m), 8.07 (1 H, s), 9.49 (1
H, s)

15 元素分析值 ($C_{23}H_{23}N_7O_6 \cdot 0.5H_2O$)

计算值 C, 65.46; H, 6.96; N, 12.43

实测值 C, 65.40; H, 6.91; N, 12.44

实施例59 1,5-双(吡咯烷基羰基甲基)-3-(N'-(间四唑基苯基)脲基)-

20 1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 18-iv

使用以前获得的胺16a与由3-氨基-(1H-四唑-5-基)苯 (EP 0508796 A1
中记载的化合物) 制得的3-(1H-四唑-5-基)苯基异氰酸酯作为起始物质来合
成. mp=200-293°C.

IR ν_{max} (KBr): 3425, 1705, 1642, 1570, 1507, 1455 cm^{-1}

25 NMR (DMSO- d_6) δ : 1.64-1.98 (8 H, m), 3.23-3.38 (4 H, m), 3.42 (4
H, m) 4.51 (2 H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.72 (2 H, d, $J = 17.4$ Hz), 5.0
2 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (1 H, d, J
= 8.2 Hz), 7.35-7.61 (7 H, m), 7.82 (1 H, s), 9.18 (1 H, s)

30 元素分析值 ($C_{21}H_{17}N_5O_4 \cdot 0.7H_2O$)

计算值 C, 59.20; H, 6.72; N, 16.44

实测值 C, 59.38; H, 6.46; N, 16.20

35 **实施例60** 1,5-双(吡咯烷基羰基甲基)-3-(N'-(间(甲酯基甲基)苯基)脲
基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 18-xii

按照与化合物17-xii的合成同样的方法, 获得标题的化合物。

IR ν_{max} (KBr): 3425, 1735, 1691, 1652 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1.84 (4 H, qui, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.97 (4 H, qui, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.36-3.58 (10 H, m), 3.67 (3 H, s) 4.61 (4 H, s), 5.24 (1 H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.44 (1 H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.87 (1 H, dt, $J = 1.3, 7.4\text{Hz}$), 7.13 (1 H, m), 7.20-7.30 (2 H, m), 7.30 (2 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.52 (2 H, m)

元素分析值 ($\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_7 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C, 59.97; H, 6.14; N, 13.54

实测值 C, 59.96; H, 6.17; N, 13.54

实施例 61 1,5-双(吡咯烷基羰基甲基)-3-(N'-(间(羧甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮 18-xiii

使用实施例61中获得的化合物, 按常规方法进行水解, 获得标题的化合物。

$\text{mp} = 228-230^\circ\text{C}$ 。

IR ν_{max} (KBr): 3435, 3389, 1705, 1639, 1566 cm^{-1}

NMR (CD_3OD) δ : 1.81-2.09 (8 H, m), 3.44 (4 H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.52 (2 H, s) 3.56 (4 H, m), 4.66 (2 H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 4.76 (2 H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 5.19 (1 H, s), 6.89 (1 H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.17 (1 H, d, $J = 7.4, 9.0\text{Hz}$), 7.23-7.31 (2 H, m), 7.41 (2 H, m), 7.58 (2 H, m)

元素分析值 ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_7 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C, 59.73; H, 5.91; N, 13.93

实测值 C, 59.60; H, 5.82; N, 13.97

实施例 62 1,5-双(环丙基甲基)-3-(N'-(间四唑基苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮 19-iv

使用以前获得的胺16o与由3-氨基-(1H-四唑-5-基)苯 (EP 0508796 A1 中记载的化合物) 制得的3-(1H-四唑-5-基)苯基异氰酸酯作为起始物质来合成。 $\text{mp} = 228-230^\circ\text{C}$ 。

IR ν_{max} (KBr): 3380, 1688, 1654, 1600, 1575, 1543, 1500, 1425 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 0.03-0.22 (4 H, m), 0.22-0.39 (4H, m), 0.71-0.92 (2 H, m), 3.67 (2H, dd, $J = 15.8$ & 7.0 Hz), 4.17 (2H, dd, $J = 15.8$ & 7.0 Hz), 4.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.38-7.50 (4H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.66-7.78 (2H, m), 8.15 (1H, s), 9.43 (1H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C, 58.06; H, 5.73; N, 21.67

实测值 C, 58.30; H, 5.44; N, 21.35

实施例63 1,5-双(噻吩基羰基甲基)-3-(N'-(间四唑基苯基)脲基)-1H

-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H,5H)-二酮 20-iv

使用以前获得的胺16g与由3-氨基-(1H-四唑-5-基)苯 (EP 0508796 A1 中记载的化合物) 制得的3-(1H-四唑-5-基)苯基异氰酸酯作为起始物质来合成. $\text{mp}=243-244^\circ\text{C}$.

IR ν_{max} (KBr): 3390, 1705, 1663, 1573, 1502, 1408, 1240 cm^{-1}

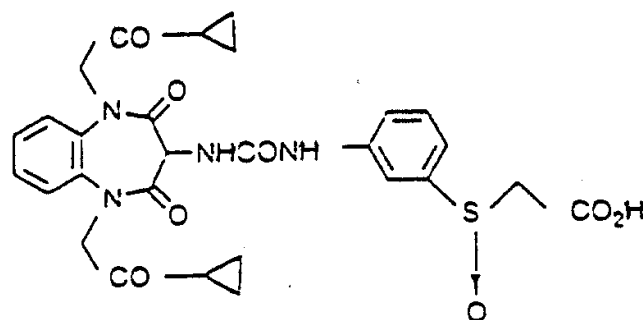
NMR (DMSO-d_6) δ : 5.15 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.30 (2 H, d, $J = 17.8$ Hz), 5.55 (2 H, d, $J = 17.8$ Hz), 6.93 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27-7.60 (9 H, m), 8.01 (1 H, s), 8.06-8.20 (4 H, m), 9.29 (1 H, s)

元素分析值 ($\text{C}_{43}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

计算值 C, 65.46; H, 6.96; N, 12.43

实测值 C, 65.40; H, 6.91; N, 12.44

实施例64

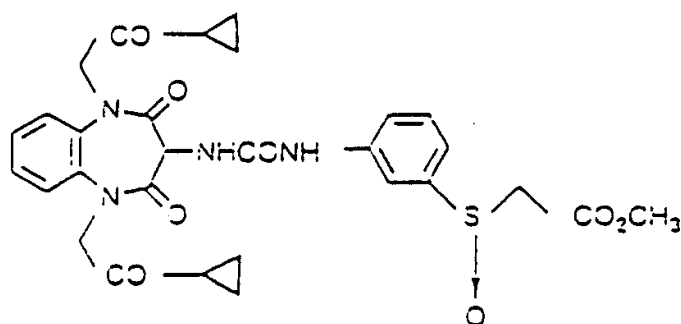


17-XVIII

在-5℃下向实施例49中制得的化合物(17-ix) (318mg, 0.56mmol) 溶解在二氯甲烷 (12ml) 与甲醇 (3ml) 的溶液中加入80%的间氯过苯甲酸 (122mg, 0.56mmol), 再搅拌1小时。向反应液中加入5% 硫代硫酸钠水溶液, 用二氯甲烷萃取。将有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后减压浓缩, 将所获结晶性残渣用二氯甲烷-乙醚进行结晶化处理, 获得白色结晶状的标题化合物17-xviii (140mg; 5 收率43%)。mp=216-217℃。

NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0.96~1.18 (8H, m), 1.94~2.10 (2H, m), 3.65 (1 10 H, d, J=14Hz) 3.83 (1H, d, J=14Hz), 3.83 (1H, d, J=14Hz), 4.79 (2H, d, d, J=18 & 2.6Hz), 4.95 (2H, d, J=18Hz) 7.22~7.36 (7H, m), 7.67 (1H, S)

实施例65

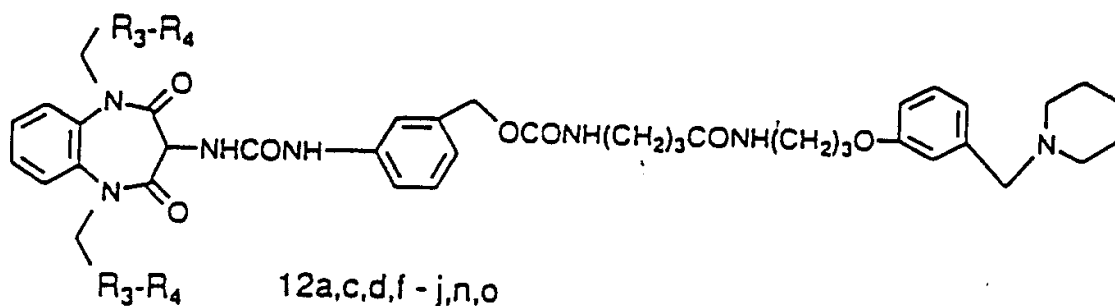


17-XIX

用过量的重氮甲烷的乙醚溶液来处理由上述方法获得的S-氧化物 (250mg, 0.43mmol)。将所获的粗产品用硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯:甲醇 = 100:0.5) 精制, 然后用二氯甲烷-乙醚进行结晶化处理, 获得白色结晶状的标题化合物17-xix 25 (200mg; 收率78%)。mp=208-210℃。

NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0.95~1.18 (8H, m), 1.88~2.08 (2H, m), 3.68 (1H, 30 d, J=14Hz), 3.71 (3H, S), 3.82 (1H, d, J=14Hz), 4.79 (2H, d, d, J=11.4 & 6.6Hz), 4.96 (2H, d, d, J=14.8 & 3.2Hz), 5.31 (1H, d, J=7.4Hz), 6.71 (1H, d, J=7.4Hz), 7.13~7.43 (6H, m), 7.52 (1H, d, J=9.4Hz), 7.62 (1H, S), 8.43 (1H, S)

通过使上述实施例获得的本发明化合物(1)与H₂B进行偶合, 以此来制造杂化物型化合物。



参考例1 1,5-双(吡咯烷基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(吡咯烷基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂-2,4(3H,5H)-二酮 12a

10 将实施例34中制得的化合物11a (224mg, 0.324 mmol)、N,N-二甲基氨基丙基-N'-乙基碳酰二亚胺二盐酸盐 (138mg, 0.720mmol) 与1-羟基苯并三唑 (54mg, 0.355mmol) 的二甲基甲酰胺 (10ml) 溶液在冰冷下搅拌30分钟, 然后加入3-((3-哌啶基甲基)苯氧基)丙胺 (130mg, 0.523mmol) 的二甲基甲酰胺 (2ml) 溶液和三乙胺 (0.2ml), 在室温下搅拌16小时。在减压下蒸去溶剂, 将所获残渣用硅胶柱色谱法 (42g, CHCl₃/MeOH(9:1)) 精制, 获得198mg (66.2%) 的化合物 12a。

IR ν_{max} (KBr): 3416, 1707, 1652, 1559 cm⁻¹

20 NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.70-2.04 (12H, m), 2.21 (2H, t, J=6.6Hz), 2.50 (4H, br.s), 3.17 (2H, m), 3.24-3.50 (10H, m), 3.55 (2H, s), 3.98 (2H, t, J=5.8Hz), 4.53 (2H, d, J=16.4Hz), 4.62 (2H, d, J=16.4Hz), 4.93 (2H, s), 5.19 (1H, d, J=7.0Hz), 6.07 (1H, m), 6.63-6.91 (4H, m), 6.96-7.40 (8H, m), 7.47 (2H, m), 8.44 (1H, s)

25 元素分析值 (C₄₉H₆₃N₉O₉ · 1.5H₂O)

实测值: C, 62.05; H, 6.93; N, 13.31

30 计算值: C, 62.01; H, 7.01; N, 13.28

与参考例1同样地得到下列参考例中记载的化合物。

参考例2 1,5-双(环丙基氨基甲酰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(吡咯烷基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂-2,4(3H,5H)-二酮 12c

35 IR ν_{max} (KBr): 3360, 3316, 1708, 1665, 1599, 1556 cm⁻¹

NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0.44 (4H, m), 0.65 (4H, m), 1.48 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.80 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.40-2.70 (6H, m), 3.16 (2H, t, J=6.5Hz), 3.38 (2H, m), 3.60 (2H, br. s), 4.02 (2H, t, J=6.2Hz), 4.33 (2H, d, J=16.2Hz), 4.71 (2H, d, J=16.2Hz), 5.00 (2H, s), 5.11 (1H, s), 6.81 (1H, dd, J=7.9, 1.7Hz), 6.89 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.13-7.31 (4H, m), 7.37 (4H, s)

元素分析值: (C₄₇H₅₉N₉O₉ · 1.2H₂O)

实测值: C. 61.63; H. 6.71; N. 13.76

计算值: C. 61.65; H. 6.76; N. 13.77

参考例3 1,5-双(邻甲基苯甲酰甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(哌啶基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 12d

mp 132-133°C。

IR ν_{max} (液体石蜡): 3347, 1702, 1690, 1668, 1612, 1568 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.31-1.55 (6 H, m), 1.61 (2 H, 五重峰, J = 7.0 Hz), 1.81 (2 H, 五重峰, J = 6.0 Hz), 2.06 (2 H, t, J = 7.3 Hz), 2.26-2.39 (4H, m), 2.36 (6 H, s), 2.97 (2 H, q, J = 6.0 Hz), 3.18 (2 H, q, J = 6.0 Hz), 3.34 (2 H, s), 3.94 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.92 (2 H, s), 5.07 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 5.09 (2 H, d, J = 17.6 Hz), 5.20 (2 H, d, J = 17.6 Hz), 6.71-7.00 (5 H, m), 7.12-7.58 (15 H, m), 7.73-7.95 (3 H, m), 9.16 (1 H, s)

元素分析值: (C₅₅H₆₁N₇O₉ · 0.5H₂O)

实测值: C. 67.90; H. 6.35; N. 10.05

计算值: C. 67.88; H. 6.42; N. 10.08

参考例4 1,5-双(2-呋喃基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(哌啶基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂革-2,4(3H,5H)-二酮 12f

mp 140-145°C.

IR $\nu_{\max}$ (液体石蜡): 1705, 1691, 1639, 1598, 1571 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.31-1.55 (6H, m), 1.61 (2 H, 五重峰, $J = 7.0$ Hz),
1.81 (2 H, 五重峰, $J = 6.0$ Hz), 2.06 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.26-2.
39 (4 H, m), 2.97 (2 H, q, $J = 6.0$ Hz), 3.18 (2 H, q, $J = 6.0$ Hz),
3.34 (2 H, s), 3.94 (2 H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.92 (2 H, s), 5.11 (1 H,
d, $J = 8.0$ Hz), 5.12 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.38 (2 H, d, $J = 18.0$
Hz), 6.80 (2 H, d, d, $J = 3.6$ & 1.8 Hz), 6.80-6.93 (5 H, m), 7.13-
7.54 (9 H, m), 7.65 (2 H, d, d, $J = 3.6$ & 0.6 Hz), 7.88 (1 H, t, $J =$
5.8 Hz), 8.10 (2 H, d, d, $J = 1.8$ & 0.6 Hz), 9.18 (1 H, s)

元素分析值: ($\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$)

实测值: C, 63.06; H, 5.83; N, 10.56

计算值: C, 63.01; H, 5.94; N, 10.50

参考例5 1,5-双(2-噻吩基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(哌啶
基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯
并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 12g

mp=165-167°C.

IR $\nu_{\max}$ (液体石蜡): 3338, 1704, 1666, 1636, 1567 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1.31-1.55 (6H, m), 1.61 (2 H, 五重峰, $J = 7.0$ Hz),
1.81 (2 H, 五重峰, $J = 6.0$ Hz), 2.06 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.26-2.
39 (4 H, m), 2.97 (2 H, q, $J = 6.0$ Hz), 3.18 (2 H, q, $J = 6.0$ Hz),
d, 3.34 (2 H, s), 3.94 (2 H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.92 (2 H, s), 5.12 (1 H,
d, $J = 8.0$ Hz), 5.29 (2 H, d, $J = 18.1$ Hz), 5.54 (2 H, d, $J = 18.1$
Hz), 6.70-6.97 (5 H, m), 7.15-7.39 (7 H, m), 7.40-7.50 (4 H, m), 7.
88 (1 H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.07-8.18 (4 H, m), 9.18 (1 H, s)

元素分析值: ($\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$)

实测值: C, 61.14; H, 5.80; N, 10.38

计算值: C. 61.14; H. 5.72; N. 10.19; S. 6.66

5 参考例6 1,5-双(环丙基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(哌啶基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 12h

收率 71.6%。

10 IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3357. 1701. 1598. 1559. 1502 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) δ : 0.95 (4H. m), 1.06 (4H. m), 1.57 (4H. m), 1.70-2.05 (6H. m), 2.18 (2H. t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.42 (4H. br.s), 3.17 (2H. qui, $J=5.4\text{Hz}$), 3.36 (2H. q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.47 (2H. s), 3.96 (2H. t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.75 (2H. d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.89 (2H. d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.95 (2H. s),
15 5.31 (1H. d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.71 (1H. t, $J=5.3\text{Hz}$), 6.68-6.79 (6H. m), 7.03-7.35 (8H. m), 8.06 (1H. s)

元素分析值: ($\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_9 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$)

20 实测值: C. 64.41; H. 6.78; N. 11.32

计算值: C. 64.40; H. 6.71; N. 11.18

25 参考例7 1,5-双(环戊基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(哌啶基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 12i

收率 68.5%。

30 IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3398. 1702. 1670. 1646. 1614. 1599. 1501 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) δ : 1.35-2.00 (26H. m), 2.20 (2H. t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.45 (4H. br.s), 2.91 (2H. qui, $J=7.9\text{Hz}$), 3.18 (2H. q, $J=5.7\text{Hz}$), 3.36 (2H. q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.50 (2H. s), 3.96 (2H. t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.66 (2H. d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.76 (2H. d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.96 (2H. s), 5.28 (1H. d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.71 (1H. t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.65 (1H. d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.61-6.90 (4H. m),
35 6.97 (1H. s), 7.06-7.39 (8H. m), 8.06 (1H. s)

元素分析值: $(C_{51}H_{65}N_7O_9 \cdot H_2O)$

实测值: C. 65.23; H. 7.14; N. 10.59

计算值: C. 65.30; H. 7.20; N. 10.45

5

参考例8 1,5-双(1-甲基咪唑-2-基甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(
(哌啶基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-
-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 12j

10 收率 77.1%。

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (2H, m), 1.58 (4H, m), 1.78 (2H, m), 1.91 (2
H, m), 2.17 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.42 (4H, br. s), 3.15 (2H, 五重峰, $J=5.$
8Hz), 3.36 (2H, q, $J=6.2$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.50 (6H, s), 3.96 (2H,
15 t, $J=5.8$ Hz), 4.94 (2H, s), 4.98 (4H, s); 5.14 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 5.
77 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 6.65-6.98 (6H, m), 6.73 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.
88 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 7.04-7.25 (4H, m), 7.30 (2H, m), 7.77 (2H, m),
8.42 (1H, s)

20 元素分析值: $(C_{47}H_{57}N_{11}O_7 \cdot 1.3H_2O)$

实测值: C. 61.93; H. 6.64; N. 17.13

计算值: C. 61.94; H. 6.59; N. 16.90

25 参考例9 1,5-双烯丙基-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(哌啶基甲基)苯氧基)
丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-
2,4(3H,5H)-二酮 12n

非晶性固体。

IR ν_{max} (液体石蜡): 3308, 1697, 1665, 1638, 1614, 1565 cm^{-1}

30 NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.31-1.55 (6 H, m), 1.61 (2 H, 五重峰, $J = 7.0$ H
z), 1.81 (2 H, 五重峰, $J = 6.0$ Hz), 2.06 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.2
6-2.39 (4H, m), 2.97 (2 H, q, $J = 6.0$ Hz), 3.18 (2 H, q, $J = 6.0$ H
z); 3.34 (2 H, s), 3.94 (2 H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.45 (2 H, d, d, $J = 1$
35 6.0 & 5.8 Hz), 4.67 (2 H, d, d, $J = 16.0$ & 5.8 Hz), 4.90 (1 H, d, J

= 7.4 Hz), 4.92 (2 H. s), 5.08 (2 H. s), 5.14 (2 H. d, $J = 3.6$ Hz), 5.59-5.81 (2H. m), 6.72-6.95 (5 H. m), 7.12-7.30 (4 H. m), 7.35 (1 H. s), 7.36-7.48 (2 H. m), 7.55-7.68 (2 H. m), 7.87 (1 H. t, $J = 5.4$ Hz), 9.21 (1 H. s)

元素分析值: ($C_{43}H_{53}N_7O_8 \cdot 0.5H_2O$ として)

实测值 C. 65.40; H. 6.91; N. 12.44

计算值 C. 65.46; H. 6.96; N. 12.43

10 参考例10 1,5-双(环丙基甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(哌啶基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 12o

非晶性固体.

15 IR ν_{max} (液体石蜡): 3383, 3297, 1686, 1658, 1637, 1604, 1569 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.09-0.18 (4 H. m), 0.23-0.37 (4 H. m), 0.72-0.92 (2 H. m), 1.31-1.55 (6 H. m), 1.61 (2 H. qui, $J = 7.0$ Hz), 1.81 (2 H. quintet, $J = 6.0$ Hz), 2.06 (2 H. t, $J = 7.8$ Hz), 2.24-2.33 (4 H. m), 2.97 (2 H. q, $J = 6.0$ Hz), 3.18 (2 H. q, $J = 6.0$ Hz), 3.34 (2 H. s), 3.66 (2 H. d.d, $J = 14.0$ & 7.0 Hz), 3.94 (2 H. t, $J = 6.0$ Hz), 4.16 (2 H. d.d, $J = 14.0$ & 7.0 Hz), 4.79 (1 H. d, $J = 7.4$ Hz), 4.91 (2 H. s), 6.72-6.91 (5 H. m), 7.12-7.29 (4 H. m), 7.36 (1 H. s), 7.38-7.49 (2 H. m), 7.67-7.78 (2 H. m), 7.86 (1 H. t, $J = 5.6$ Hz), 9.21 (1 H. s)

元素分析值: ($C_{45}H_{57}N_7O_7$)

实测值: C. 66.87; H. 7.14; N. 12.08

30 计算值: C. 66.89; H. 7.11; N. 12.13

参考例11 1,5-双(叔丁氧基羰基甲基)-3-(N'-(3-(3-(3-(3-(哌啶基甲基)苯氧基)丙基氨基甲酰)丙基氨基甲酰氧基甲基)苯基)脲基)-1H-1,5-苯并二氮杂草-2,4(3H,5H)-二酮 12s

35 收率 64.1%.

IR ν max (KBr): 3381, 1741, 1711, 1677, 1646, 1614, 1599, 1560 cm⁻¹

NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (20H, m), 1.59 (4H, m), 1.73-2.00 (4H, m), 2.1
9 (2H, t, J=7.0Hz), 2.45 (4H, br. s), 3.20 (2H, qui, J=5.8Hz), 3.35
(2H, q, J=6.1Hz), 3.50 (2H, s), 3.97 (2H, t, J=6.0Hz), 4.38 (2H,
d J=17.6Hz), 4.52 (2H, d, J=17.6Hz), 4.95 (2H, s), 5.08 (1H, br. s),
5.31 (1H, d, J=7.6Hz), 5.60 (1H, t, J=6.0Hz), 6.70-7.23 (9H, m),
7.36 (4H, s), 7.89 (1H, s)

元素分析值: (C₄₉H₆₅N₇O₁₁ · 0.8H₂O)

实测值: C, 62.38; H, 7.08; N, 10.50

计算值: C, 62.44; H, 7.12; N, 10.40

通过活体外和活体内试验来研究在实施例1中制造的化合物(1)对促胃酸激素受体和/或CCK-B受体的拮抗作用。

实验例1 活体内试验

按照Schild法评价胃酸分泌抑制作用

将一只已绝食24小时(自由摄水)的雄性Sprague Dawley系大白鼠(8周龄)用尿烷麻醉(1.5g/Kg, S.C.), 安装上气管插管以确保呼吸。开腹后, 经口插入食道插管使其达到前胃部, 在贲门附近结扎, 同时将一根作为灌流液回收用的插管从十二指肠插入胃内, 在幽门附近结扎。另外, 将一根投药用导管插入十二指肠内, 并将其结扎。闭腹后, 通过食道插管向胃内灌入生理食盐水(加温至37℃), 每隔15分钟采集一次灌流液。用0.01N NaOH溶液滴定灌流液, 并据此算出酸度。当基础酸分泌达到稳定时, 通过总颈静脉连续地注入五肽促胃酸激素(10 μ g/kg/hr), 90分钟后(酸分泌大体上达到最大)通过导管向十二指肠内投入被试验的化合物(0.5%M.C.悬浮)。接着测定在90分钟内酸分泌量的变化, 每15分钟观察一次。按以下公式算出被试验化合物的抑制率。

$$\text{抑制率} = \frac{\text{被验化合物投与后总酸度的最小值} - \text{五肽促胃酸激素注入前的总酸度}}{\text{被验化合物投与前的总酸度} - \text{五肽促胃酸激素注入前的总酸度}} \times 100$$

所获结果列于下面的表1中。

实验例2 对促胃酸激素和CCK的拮抗作用的活体外试验

通过活体外试验来研究在上述实施例中制得的化合物的药理效果，其中涉及对使用豚鼠胃底腺细胞的促胃酸激素受体的拮抗作用、使用小鼠的大脑皮质粗膜标本（CCK-B受体）和使用胰脏粗膜标本（CCK-A）的拮抗作用的三个项目。

5 试验动物：使用雄性Hartley系豚鼠（体重450~600g）或者雄性ddY小鼠（体重24~30g）。

(1) 促胃酸激素受体拮抗作用

胃底腺细胞的调制：

将雄性Hartley系豚鼠（体重450~600g）放血屠杀后，立即将其胃取出，通过胶原酶处理来调制胃底腺细胞。

10 被验化合物的调制与置换测定

将被验化合物溶解于DMSO溶液中，制成1mM浓度。然后，用50% DMSO溶液将其分阶段稀释，每次稀释为原来的1/10浓度。

15 向含有 $[^{125}\text{I}]$ 促胃酸激素（最终浓度0.2nM）的各种浓度被验化合物中加入胃底腺细胞以便开始反应。在25℃下保温培养30分钟，然后按2000 rpm的转速离心分离5分钟，吸除掉上清液。加入冰冷的培养缓冲液，轻轻混合后，立即进行离心分离并吸除掉上清液。用 γ -计数器来测定其放射性。为了测定对比的总结合数，使用50% DMSO溶液来代替被验化合物，另外，为了测定非特异性结合数，使用人的促胃酸激素1（最终浓度2 μM ），同样地进行测定。

IC₅₀的计算：

20 计算出被验化合物的特异性结合数（总结合数(cpm)-非特异性结合数(cpm)）相对于对比的特异性结合数（总结合数(cpm)-非特异性结合数(cpm)）的比例（%），按单对数绘成曲线图，以横交于50%的浓度作为IC₅₀。

(2) CCK-A和CCK-B受体拮抗作用

CCK受体标准品的制作：

25 将一些雄性ddY小鼠（体重24~30g）断头屠杀后，迅速摘去其大脑皮质（CCK-B）及胰脏（CCK-A），加入50mM三羟甲基盐酸缓冲液（pH 7.4），使用聚四氟乙烯-玻璃均化器和ポリトン均化器来制备粗膜标本。

被验化合物的调制与置换测定

30 将被验化合物溶解于DMSO溶液中，制成1mM浓度。然后，用50% DMSO溶液将其分段稀释，每次稀释为原来的1/10浓度。

35 将粗膜标本加入含有 $[^3\text{H}]$ CCK-8（最终浓度1nM）的各种浓度的被验化合物中以使反应开始。在25℃下保温培养90分钟后，用玻璃过滤器抽吸过滤，用一种冷却的50mM三羟甲基氨基甲烷缓冲液洗涤。加入Aquazol-2鸡尾酒，测定其放射性。为了测定对比的总结合数，使用50% DMSO溶液来代替被验化合物，另外，为了测定非特异性结合数，使用黑蛙素（最终浓度1 μM ），同样地进行。

IC₅₀的计算：

计算出被验化合物的特异的结合数 (总结合数(dpm)－非特异性结合数(dpm)) 相对于对比的特异性结合数 (总结合数(dpm)－非特异性结合数(dpm)) 的比例 (%) , 按单对数绘成曲线图, 以横交于50 % 的浓度作为I C₅₀.

结果示于下面表1中

5

表 1

化合物编号	受体			抗酸分泌的抑制作用
	促胃酸激素	CCK-B (IC ₅₀ , nM)	CCK-A	Schild法 (mg/kg: 抑制率%)
8a	7	54	860	0.3 : 49
8d	4	11	29	0.3 : 66
8f	3	17	120	0.3 : 73
8h	5	18	380	0.3 : 81
8o	12	23	860	0.3 : 60
8r	18	21	760	0.3 : 46
8s	2	2	100	
9a	8	130	2.100	
9b	14	120	360	
9d	6	11	<100	
9f	7	62	1.400	
9g	3	7	420	
9h	4	20	1.250	
9i	7	2	290	
9o	31	78	3.900	
10c	64	380	2.100	
10s	7	4	<100	
11f	6	38	800	
11o	18	36	1.850	

表 1 (续)

化合物编号	受体			抗酸分泌的抑制作用	
	促胃酸激素	CCK-B (IC ₅₀ , nM)	CCK-A	Schild法 (mg/kg: 抑制率%)	
5	17-i	7	140	1.350	0.3 : 44
	17-ii	5	105	>10.000	0.3 : 72
	17-iii	6	190	11.500	0.3 : 47
	17-iv	2	8	2.900	0.1 : 44
	17-v	16	180	3.600	0.3 : 59
	17-vi	3	16	4.400	0.3 : 22
10	17-vii	11	4	1.800	0.3 : 68
	17-viii	2	6	.460	0.3 : 76
	17-ix	0.6	2	500	0.1 : 74
	17-x	1	3	360	0.3 : 70
	17-xi	6	115	>10.000	0.3 : 39
	17-xii	15	48	2.500	0.3 : 48
15	17-xiii	2	7	4.800	0.3 : 21
	17-xvii	<1	1	1.300	0.1 : 30
	18-i	25	440	3.200	
	18-iv	4	38	3.600	0.3 : 65
	18-xiii	7	29	10.500	0.3 : 26
	19-iv	6	26	2.600	0.5 : 58
20	20-iv	2	3	380	0.3 : 65

实验例3 组胺H₂受体拮抗作用的活体外试验

按照以下方法求出PA₂并研究在活体中的组胺H₂受体拮抗作用。

- 25 将一些雄性Hartley系豚鼠(体重450~600g)放血致死,摘出右心房并将其悬浮于Magnus装置(通入95% O₂和5% CO₂的克雷布斯氏碳酸氢盐缓冲液(クレブスビカーボネートバッファー), 30℃)中。用该装置研究累积投与组胺的变时性作用。

- 30 为了算出作为组胺H₂受体拮抗作用的参数pA₂, 求出可将组胺用量反应曲线平行移向仅仅为2倍的高浓度一侧的必要拮抗药浓度的负对数(negative logarithm)[高柳一成医药品开发基础讲座V(津田恭介、野上寿編集, 地人馆)P731-776, 东京(1974)和Van Rossum, J.M., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143:299-330(1963)]。

实验例4 促胃酸激素受体拮抗药对H₂B投与后溃疡复发的预防效果

- 35 通过以下的实验来评价在各实验例中获得的本发明的苯并二氮杂萘衍生物在抗溃疡治疗中的有用性。也就是说, 研究在使用组胺H₂受体拮抗药(H₂B)与一种已知具有促胃酸激素受体拮抗作用的化合物的合剂时对于H₂B连续投与后溃疡复

发的减轻或防止效果。在该实验中，根据溃疡复发原因的H₂B连续投与停药后的(1)胃酸分泌的亢进（回弹作用）以及(2)胃粘膜防御功能的降低来评价促胃酸激素受体拮抗药的抑制效果。

实验材料

5 使用雄性Sprague Dawley 系大白鼠（体重240~280g）作为实验动物。

使用法莫替丁作为H₂B并使用L-365,260[特开昭63-238069号（EP 167,919; EP 284,256; US 4820834; 和US 5004741）的实施例281中记载的化合物]作为促胃酸激素受体拮抗药。另外，法莫替丁（分子量337.4）与L-365,260（分子量398.44）几乎为同一分子量，故按1:1的混合比来制备合剂。为了投药，使用法莫替丁和L-365,260各按10mg悬浮在载体（载体0.5%甲基纤维素溶液）1ml中的悬浮液。而合剂即为各悬浮液的等量混合物。

投药方法

将各被验物质按投与量（1.0ml或3.0/kg）装入注射筒中，将安装在注射筒上的不锈钢经口探针（ $\phi 1.2 \times L80\text{mm}$ ）直接插入大白鼠的胃内进行强制投药。

15 实验方法

A. 单次投药实验

(1) 水浸拘禁应激反应胃损伤（单次投药实验）

将多只已24小时绝食（但自由饮水）的大白鼠（体重270-290g）经口投与被验化合物，30分钟后按以下方法施加应激反应负荷。也就是说，将大白鼠放入一台东大药作型的应激反应装置（夏目制作所制）中，将大白鼠浸泡在23℃的水槽内直至胸部剑状突起的高度，施加应激反应负荷[Takagi Chem. Pharm. Bull(tokyo)12, 465-472(1964)]。7小时后将大白鼠从水槽内捞起并用乙醚将其杀死，将其胃摘出，向摘出的胃内注入1%的福尔马林溶液13ml，并在同样浓度的福尔马林溶液中浸泡10分钟以将其固定。沿着胃的大弯处切开，将其展开在玻璃板上（以下简称福尔马林处理）。在解剖显微镜（ $\times 10$ 倍）下测定在胃部发生的各种损伤（出血性糜烂）的长度(mm)。

B. 连续投药实验

(A) 载体（0.5%甲基纤维素溶液）投与组（1ml/Kg）；

30 (B) 分为法莫替丁 10mg/Kg/天连续投与组（法莫替丁 10mg悬浮在0.5%甲基纤维素1ml中）和法莫替丁 30mg/Kg/天投与组；

(C) L-365,260按10mg/Kg/天连续投与组；

(D)（法莫替丁 + L-365,260）各10mg/Kg/天的合剂投与组。

(2) 在连续投与法莫替丁一段时间停药后的基础酸分泌

35 对正常饲养的大白鼠按照法莫替丁 10或30mg/Kg进行1天一次连续经口投与一周后，测定在停药时的基础胃酸分泌（总排酸量），测定时，对于10mg/Kg/天的连续投与组是在最终投与后的24小时和48小时（2天）后测定，对于30mg/Kg/天

的连续投与组是在最终投与后的3天和4天后测定, 测定方法为幽门结扎法(4小时法) [Shay H. Gastroenterology, 5, 43 - 61(1945)]. 也就是说, 将大白鼠在乙醚麻醉下剖腹, 将其幽门结扎. 在4小时后再在乙醚麻醉下将其胃摘出, 采集其中贮留的胃液. 将胃液离心分离(3000 rpm. 10分钟), 测定pH值和酸度. 用0.1N NaOH 5 滴定酸度至pH7. 按照所获酸度与胃液量的乘积算出总酸分泌量(μ Eq/4小时).

(3) 阿斯匹林对法莫替丁连续投与后的胃粘膜引起的胃粘膜损害

对法莫替丁连续投与后停药第二天的大白鼠经口投与阿斯匹林200mg/Kg. 7 小时后在乙醚麻醉下将其胃摘出, 用1% 福尔马林溶液处理后, 测定在胃部发生的胃粘膜损伤的长度(mm), 将其合计值作为损伤系数. 应说明, 大白鼠在投与阿斯 10 匹林24小时之前绝食(但自由饮水).

实验结果

(1) 水浸拘禁应激反应的胃损伤

表 2

对于水浸拘禁应激反应胃损伤的大白鼠, 法莫替丁、 15 L - 365,260和法莫替丁 + L365,260的效果

处 理	用 量	投与途径	大白鼠只数	损伤系数
	(mg/Kg)			(相对于对照组的 %)
对照组(0.5%M.C.)		P.O.**	10	100 ± 8.1
法莫替丁	1	P.O.	10	33.4 ± 5.5*
L - 365,260	1	P.O.	10	130.4 ± 20.6
法莫替丁 + L - 365,260	1+1	P.O.	10	37.8 ± 10.2*
对照组(0.5%M.C.)		P.O.	10	100 ± 14.7
法莫替丁	3	P.O.	10	33.4 ± 5.5*
L - 365,260	3	P.O.	10	84.7 ± 17.4
法莫替丁 + L - 365,260	3+3	P.O.	10	28.2 ± 6.9*

*与各对照值的比较, $P < 0.05$

**P.O.=经口投与

对于L - 365,260来说, 不管采用哪一种用量(1或3mg/Kg)都不能抑制应激反 应引起的胃损伤. 法莫替丁按3mg/Kg的用量可获得较明显的抑制. 合剂组不管采 20 取哪一种用量都显示出比单剂组更强的抑制效果(表2).

(2) 法莫替丁连续投与在停药后的基础酸分泌

表 3

对幽门结扎的大白鼠在连续投与法莫替丁(7天)后的胃酸排出量

处 理	用 量 mg/Kg/天	大白鼠只数	总酸分泌 (μ Eq/49小时)	损伤(%)
对照组(0.5%M.C.)		5	395.4 $\pm$ 41.9	
法莫替丁	10	5	151.8 $\pm$ 29.8**	61.6
	30	5	158.4 $\pm$ 54.9**	59.9

**与各对照值比较, $P < 0.01$

表 4

对幽门结扎的大白鼠在连续投与法莫替丁(7天)后的24小时和48小时后的胃酸排出量

处理后的 时间(小时)	处 理	用 量 (mg/Kg/天)	大白鼠只数	总酸分泌 (μ Eq/4小时)	损伤(%)
24	对照(0.5%M.C.)		4	593.7 $\pm$ 129.9	
	法莫替丁	10	4	821.0 $\pm$ 214.2	-38.3
48	对照(0.5%M.C.)		4	461.2 $\pm$ 56.6	
	法莫替丁	10	4	948.9 $\pm$ 187.5*	-105.7

*与各对照值比较, $p < 0.5$

表 5

对幽门结扎的大白鼠在连续投与法莫替丁(7天)后的第3和第4天后的胃酸排出量

处理后的 时间(天)	处 理	用 量 (mg/Kg/天)	大白鼠只数	总酸分泌 (μ Eq/4小时)	损伤(%)
3	对照(0.5%M.C.)		11	585.8 $\pm$ 94.2	
	法莫替丁	30	8	850.9 $\pm$ 176.2	-45.3
4	对照(0.5%M.C.)		10	473.3 $\pm$ 61.2	
	法莫替丁	30	10	682.5 $\pm$ 65.3*	-44.2

*与各对照值比较, $p < 0.05$

在法莫替丁(10mg/Kg/天)连续投与组中, 基础胃酸分泌在停药后获得较明显($p < 0.05$)的抑制, 但在停药48小时后观察到较明显($p < 0.05$)的亢进。与此相对比, 在法莫替丁(30mg/Kg/天)连续投与组中, 停药后的基础胃酸分泌获得较明显($p < 0.05$)的抑制, 但在停药第4天后观察到较明显($p < 0.05$)的亢进(见表3、4、5)。

表 6

在连续投与法莫替丁、L-365,260和法莫替丁+L-365,260(7天)后的第2、3天后的胃酸排出量

处理后的 时间(天)	处 理	用 量 (mg/Kg/天)	大白鼠只数	总酸分泌 (μ Eq/4 小时)
2	对照(0.5%M.C.)		5	609.5 $\pm$ 60.5
	法莫替丁	10	5	788.4 $\pm$ 217.7
	L - 365,260	10	4	631.4 $\pm$ 147.9
	法莫替丁	10+10	5	559.0 $\pm$ 66.7
	+L - 365,260			
3	对照(0.5%M.C.)		4	355.8 $\pm$ 49.9
	法莫替丁	10	5	682.4 $\pm$ 132.6
	L - 365,260	10	4	681.0 $\pm$ 142.9
	法莫替丁	10+10	5	494.8 $\pm$ 130.5
	+L - 365,260			

另一方面, 根据连续投与终止后立即测得的酸排出量的抑制值, 可观察到与对照组相比, 其血中的促胃酸激素值获得较明显 ($p < 0.05$) 的提高, 但在停药1天后至第3天后与对照组几乎没有差别。

可观察到这样的倾向: 法莫替丁 10 mg/Kg/天连续投与在停药后的酸排出量的亢进现象, 因使用法莫替丁 (10 mg/Kg) 与 L - 365,260 (10 mg/Kg) 的合剂而被抑制。

另外, L - 365,260单独地连续投与一周的酸排出量与对照组差不多 (表6)。

(3) 阿斯匹林对法莫替丁连续投与后的胃粘膜引起的胃粘膜损伤

表 7

连续投与法莫替丁、L - 365,260和法莫替丁 + L - 365,260 (7天) 对阿斯匹林诱发胃粘膜损伤的效果

处 理	用 量 (mg/Kg)	投与途径	大白鼠只数	损伤系数 (mm^2)
对照		P.O.	5	20.8 $\pm$ 4.0
法莫替丁	10	P.O.	5	67.1 $\pm$ 14.2*
L - 365,260	10	P.O.	5	43.2 $\pm$ 13.7
法莫替丁	10+10	P.O.	5	27.2 $\pm$ 12.2
+ L - 365,260				

在连续投与后先停药2天, 然后再向大白鼠经口投与阿斯匹林 (200mg/Kg)。

*与各对照值比较, $p < 0.05$

阿斯匹林对胃体部产生多处射线状损伤。

从表中可以看出，与对照组相比，法莫替丁连续投与组显示较明显 ($p < 0.05$) 的恶化，而法莫替丁与L-365,260合剂投与组则有较明显 ($p < 0.05$) 的抑制作用。另外，L-365,260连续投与组虽然显示出恶化倾向，但不明显。

5 在法莫替丁连续投与后停药(第2天)后可观察到基础酸分泌亢进(酸回弹)。这可认为是与 H_2B 相同的现象。另外，在研究法莫替丁连续投与组的胃粘膜对于阿斯匹林损伤胃粘膜的反应性时发现，在停药第2天溃疡系数有较明显的恶化。这与上述观察到的酸回弹现象相一致。由此表明，通过法莫替丁处理可使胃粘膜的防御机构减弱。但是，使用法莫替丁与L-365,260的合剂可以明显地同时抑制由于法莫替丁引起的酸回弹和阿斯匹林对胃粘膜损伤的劣化作用。这些结果一般地表明，同时并用促胃酸激素受体拮抗药可以防止在使用 H_2B 治疗溃疡后胃损伤的产生(表7)。

15 以上实验结果表明，本发明的苯并二氮杂革衍生物具有促胃酸激素受体拮抗作用和CCK-B受体的拮抗作用，以及与 H_2B 的杂合物化合物可以防止治疗后的酸回弹现象以及胃粘膜防御功能的降低，因此是一种不会伴随复发的优良的溃疡治疗剂。

以下示出含有本发明化合物(1)的医药组合物的制造方法，但示出的方法只不过是一些例子。

制剂例1 片剂

化合物17 ix	50.0mg
乳糖	128.0mg
马铃薯淀粉	40.0mg
硬脂酸镁	2.0mg
	220.0mg

20 将马铃薯淀粉加热以制造一种10%的粘稠液。将化合物17 ix、乳糖和剩余的马铃薯淀粉混合，然后再将其与制得的粘稠液一起通过一种筛孔为1.5mm的筛子以进行颗粒化。将这些颗粒在45℃下干燥，再次通过上述的筛子来颗粒化，将其与硬脂酸镁混合，然后通过压片制成片剂。

制剂例2 片剂

化合物17 ix	200.0mg
乳糖	120.0mg
玉米淀粉	70.0mg
聚乙烯吡咯烷酮	8.0mg
硬脂酸镁	2.0mg
	400.0mg

25 将化合物17 ix、乳糖和玉米淀粉用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液均匀浸湿，将其通过一个筛孔为2.0mm的筛子进行颗粒化，在一台循环空气干燥机中在50℃下干

燥。再通过一个筛孔为1.5mm的筛子进行颗粒化后，将其与硬脂酸镁混合，然后通过压片来制造片剂。

制剂例3 胶囊剂

将化合物17 ix 60.0mg进行微粉化，然后填充入胶囊中而制得。

5 制剂例4 栓剂

化合物 17ix	60.0mg
栓剂基剂	1640.0mg
1700.0mg	

将微粉化的化合物17ix悬浮在熔融的栓剂基剂中，将此悬浮液冷却至40℃，然后在37℃下注入刚刚预冷的栓剂模中。

制剂例5 栓剂

化合物 17ix	200.0mg
栓剂基剂	1500.0mg
1700.0mg	

10 将栓剂基剂熔融，然后在38℃下将粉末化的活性成分均匀地分散在熔融物中。将其冷却至35℃，然后将其注入已预冷的栓剂模中。

制剂例6 悬乳剂

化合物 17ix	4.0g
羧甲基纤维素	0.1g
对羟基苯甲酸甲酯	0.05g
对羟基苯甲酸丙酯	0.01g
蔗糖	10.0g
甘油	5.0g
70%山梨糖醇溶液	20.0g
香料	0.3g
蒸馏水	

1000ml

15 将蒸馏水加热至70℃，在搅拌下将对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、甘油和羧甲基纤维素溶解在蒸馏水中，然后将该溶液冷却至室温。在搅拌下加热化合物17ix，使其均匀地分散。加入蔗糖、山梨糖醇溶液和香料并使其溶解，然后在真空中和搅拌下对该悬浮液进行排气处理。