

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/14



[12] 发明专利说明书

A61K 31/55 A61P 25/00
/(C07D487/14, 243 : 00,
235 : 00, 235 : 00)

[21] ZL 专利号 01818941.5

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1191255C

[22] 申请日 2001.11.8 [21] 申请号 01818941.5

[30] 优先权

[32] 2000.11.16 [33] EP [31] 00124332.8

[86] 国际申请 PCT/EP2001/012887 2001.11.8

[87] 国际公布 WO2002/040487 英 2002.5.23

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.15

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 R·马夏德里 A·W·托马斯

J·维希曼

审查员 杨 轶

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 6 页 说明书 53 页

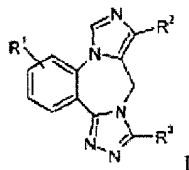
[54] 发明名称 作为 GABA A 受体调节剂的苯并二氮杂草衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物及其可药用酸加成盐: 其中 R¹ 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基或低级烷硫基; R² 是 -C(O)O- 低级烷基、异噁唑、1, 2, 4-噁二唑-3-基或 1, 2, 4-噁二唑-5-基, 其中的环可被低级烷基、三氟甲基或环烷基取代; R³ 是氢、低级烷基、-(CH₂)_n- 环烷基、-(CH₂)_n- 卤素、-(CH₂)_n- 吡啶-4-基或 -(CH₂)_n- 苯基, 其中的苯环可被一个或两个选自低级烷氧基、卤素、-SO₂CH₃、苯基、OCF₃、硝基、CF₃、-NR₂ 的取代基取代, 或者是未取代的或被低级烷基或低级烷氧基取代的 -(CH₂)_n- 咪唑基, 或者是吡咯烷基-5-氧代、-C(O)-NR₂、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-NR₂ 或 -(CH₂)_n- 苯并[1, 3]二氧杂环戊烯; R 是氢或低级烷基; 并且 n 是 0、

1、2 或 3; 但不包括如下化合物: 9H-咪唑并[1, 5-a][1, 2, 4]三唑并[3, 4-d][1, 4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯, 10-(3-环丙基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1, 5-a][1, 2, 4]三唑并[4, 3-d][1, 4]苯并二氮杂草, 3-氟-9H-咪唑并[1, 5-a][1, 2, 4]三唑并[4, 3-d][1, 4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯, 10-(3-环丙基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)-3-氟-9H-咪唑并[1, 5-a][1, 2, 4]三唑并[4, 3-d][1, 4]苯并二氮杂草, 3-氯-9H-咪唑并[1, 5-a][1, 2, 4]三唑并[4, 3-d][1, 4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯和 3-氯-10-(3-环丙基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1, 5-a][1, 2, 4]三唑并[4, 3-d][1, 4]苯并二氮杂草。这些化合物与 GABA α₅ 受体有良好亲和力并因此可用于治疗与该受体有关的疾病。

1、通式 I 的化合物及其可药用酸加成盐：



5 其中

R^1 是氢、卤素、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基或 C_{1-7} -烷硫基；

R^2 是 $-C(O)O-C_{1-7}$ -烷基、异噁唑、1,2,4-噁二唑-3-基或 1,2,4-噁二唑-5-基，其中的环可被 C_{1-7} -烷基、三氟甲基或 C_{3-7} -环烷基取代；

10 R^3 是氢、 C_{1-7} -烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-7}$ -环烷基、 $-(CH_2)_n$ -卤素、 $-(CH_2)_n$ -吡啶-4-基或 $-(CH_2)_n$ -苯基，其中的苯环可被一个或两个选自 C_{1-7} -烷氧基、卤素、 $-SO_2CH_3$ 、苯基、 OCF_3 、硝基、 CF_3 、 $-NR_2$ 的取代基取代，或者是未取代的或被 C_{1-7} -烷基或 C_{1-7} -烷氧基取代的 $-(CH_2)_n$ -吡啶基，或者是吡咯烷基-5-氧代、 $-C(O)-NR_2$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR_2$ 或 $-(CH_2)_n$ -苯并[1,3]二氧杂环戊烯；

15 R 是氢或 C_{1-7} -烷基；且

n 是 0、1、2 或 3；

但不包括如下化合物：

9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

20 10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草，

3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，
10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草，

25 3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-氯-10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草和

3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯。

5 2、权利要求1所述的通式I的化合物及其可药用酸加成盐

其中

R^1 是氢、卤素、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基或 C_{1-7} -烷硫基；

10 R^3 是氢、 C_{1-7} -烷基、 $-(CH_2)_n$ -卤素、 $-(CH_2)_n$ -苯基，其中的苯环可被一个或两个选自 C_{1-7} -烷氧基、卤素、 CF_3 、 $-NR_2$ 的取代基取代，或者是未取代的或被 C_{1-7} -烷基或 C_{1-7} -烷氧基取代的 $-(CH_2)_n$ -吡啶基，或者是吡咯烷基-5-氧代、 $-C(O)-NR_2$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR_2$ 或苯并[1,3]二氧杂环戊烯。

3、根据权利要求1所述的式I化合物，其中 R^2 是 $-C(O)O-C_{1-7}$ 烷基。

15 4、根据权利要求3所述的式I化合物，其中 R^3 是氢且 R^1 是氢、甲氧基、甲基、 $-SCH_3$ 或卤素。

5、根据权利要求4所述的式I化合物，所述的化合物是

3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯。

20 6、根据权利要求3所述的式I化合物，其中 R^3 是 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2$ -亚甲二氧基苯基、甲基、未取代的或被甲氧基取代的 $-CH_2$ -吡啶基，或者是被 $-SO_2CH_3$ 、苯基、 $-OCF_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 NO_2 或甲氧基取代的 CH_2 -苯基且 R^1 是甲氧基、氯或溴。

7、按照权利要求6所述的式I化合物，所述的化合物是

25 3-甲氧基-7-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-甲氧基-7-(1H-吡啶-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

- 7-羟基甲基-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 3-甲氧基-7-(3-甲氧基苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 5 3-甲氧基-7-[(7-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基]-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 3-溴-7-(1H-吡啶-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 3-溴-7-(3-甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 10 7-[2-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-乙基]-3-氯-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 7-(4-甲磺酰基-苄基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 15 3-甲氧基-7-[(联苯-4-基)甲基]-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 3-甲氧基-7-(4-三氟甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 3-氯-7-(4-硝基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,
- 20 7-(4-二甲基氨基-苄基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯, 或
- 3-溴-7-(4-二甲基氨基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯。
- 25 8、按照权利要求1所述的式I化合物, 其中 R^2 是3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基。
- 9、按照权利要求8所述的式I化合物, 其中 R^3 是氢且 R^1 是氢、甲氧基、甲基、 $-SCH_3$ 或卤素。
- 10、按照权利要求9所述的式I化合物, 所述的化合物是

- 10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,
- 10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,
- 5 10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,
- 10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲硫基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,
- 或
- 10 3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草。

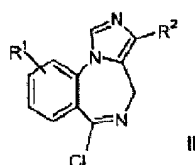
11、按照权利要求 8 所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是-CH₂-吲哚基或未取代的或被-N(CH₃)₂ 取代的-CH₂-苄基且 R^1 是氯或溴。

- 12、按照权利要求 11 所述的式 I 化合物, 所述的化合物是
- 15 (3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-(4-二甲基氨基-苄基)-3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,
- 3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-(1H-吲哚-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草或
- 7-苄基-3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草。
- 20

13、药物, 该药物含有一种或多种权利要求 1-12 所述的式 I 化合物和可药用赋形剂。

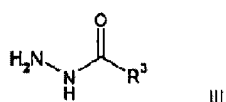
14、制备权利要求 1 所述的式 I 化合物的方法, 该方法包括:

a) 将式 II 化合物

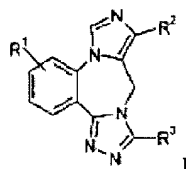


25

与式 III 化合物反应

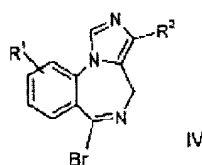


生成式 I 化合物

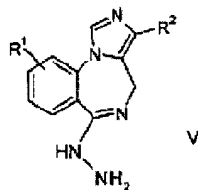


其中取代基 R^1 - R^3 具有权利要求 1 给出的含义, 或者

5 c) 将式 IV 化合物



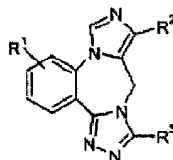
与 H_2N-NH_2 反应生成式 V 化合物



然后将该化合物用

10 $R^3-C(OC_2H_5)_3$ VI

环化以得到下式化合物



其中 R^1 - R^3 具有权利要求 1 给出的含义, 或者

c) 在以上给出的定义范围内改变一个或多个取代基 R^1 - R^3 , 并且, 如果需要,

15 可以将所得到的化合物转化成可药用酸加成盐。

15、权利要求 1 至 12 所述的式 I 化合物或选自下列的化合物在制备用于治疗疾病的药物中的用途：

9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

5 3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草，

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草，

10 3-氟-10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草和

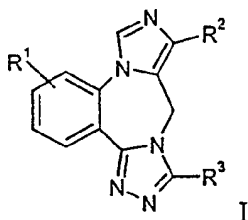
3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯。

16、权利要求 15 的用途，其中所述疾病为认知障碍。

15 17、权利要求 15 的用途，其中所述疾病为阿尔茨海默病。

作为 GABA A 受体调节剂的苯并二氮杂萘衍生物

本发明涉及下式 I 所示的取代的咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂萘衍生物及其可药用酸加成盐



其中

R^1 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基或低级烷硫基；

R^2 是 $-C(O)O$ -低级烷基、异噁唑、1,2,4-噁二唑-3-基或 1,2,4-噁二唑-5-基，其中的环可被低级烷基、三氟甲基或环烷基取代；

R^3 是氢、低级烷基、 $-(CH_2)_n$ -环烷基、 $-(CH_2)_n$ -卤素、 $-(CH_2)_n$ -吡啶-4-基或 $-(CH_2)_n$ -苯基，其中的苯环可被一个或两个选自低级烷氧基、卤素、 $-SO_2CH_3$ 、苯基、 OCF_3 、硝基、 CF_3 、 $-NR_2$ 的取代基取代，或者是未取代的或被低级烷基或低级烷氧基取代的 $-(CH_2)_n$ -吲哚基，或者是吡咯烷基-5-氧代、 $-C(O)-NR_2$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR_2$ 或 $-(CH_2)_n$ -苯并[1,3]二氧杂环戊烯；

R 是氢或低级烷基；且

n 是 0、1、2 或 3；

但不包括如下化合物：

9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂萘-10-甲酸乙酯，

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂萘，

3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯, 10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,

3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯, 3-氟-10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草, 和

3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯。

上述特定的咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草衍生物是已知的(Heterocycles, Vol. 39, No. 2, 1994), 但是, 在该文献中提到了这些化合物出人意料地显示低的对 BzR(苯并二氮杂草受体)的亲合性, 因此没有抗焦虑活性。令人惊奇的是, 现已发现这一类化合物选择性地对 GABA A $\alpha 5$ 受体结合位点显示出高亲合性, 因此可用作认知增强剂或用于治疗认知障碍例如阿尔茨海默病。

主要的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)的受体分为两种主要类型: (1) GABA A 受体, 它是配体门控的离子通道超家族的成员; 和(2) GABA B 受体, 它是 G-蛋白连接的受体家族的成员。GABA A 受体复合物(一种膜结合的杂五聚体蛋白质聚合物)主要由 α 、 β 和 γ 亚单位组成。

目前已经克隆了总共 21 种 GABA A 受体的亚单位并对其进行了测序。构建重组 GABA A 受体需要三种类型的亚单位(α 、 β 和 γ), 它可以非常接近地模拟来自哺乳动物脑细胞的天然 GABA A 受体的生物化学、电生理学和药理学功能。有充分的证据表明苯并二氮杂草结合位点位于 α 和 γ 亚单位之间。在重组 GABA A 受体中, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ 可以模拟典型的 I 型 BzR 亚型的许多作用, 而 $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ 、 $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ 和 $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ 离子通道则称为 II 型 BzR。

McNamara 和 Skelton 在 Psychobiology, 21:101-108 中证实, 苯并二氮杂草受体反相激动剂 β -CCM 可以增强在 Morris 水迷宫中的空间学习能力。但是, β -CCM 和其它的常规苯并二氮杂草受体反相激动剂是致惊厥剂或惊厥剂, 这遏制了它们作为人类认知增强剂的应用。此外, 这些化合物

在各 GABA A 受体亚单位之间是非选择性的,而在 GABA A $\alpha 1$ 和/或 $\alpha 2$ 和/或 $\alpha 3$ 受体结合位点相对无活性的 GABA A $\alpha 5$ 受体的部分或完全反相激动剂可用来提供用于增强认知能力并且致惊厥活性减弱或没有致惊厥活性的药物。还可以使用在 GABA A $\alpha 1$ 和/或 $\alpha 2$ 和/或 $\alpha 3$ 受体结合位点并非没有活性但在功能上对含有 $\alpha 5$ 的亚单位有选择性的 GABA A $\alpha 5$ 反相激动剂。但是,优选对 GABA A $\alpha 5$ 亚单位有选择性并且在 GABA A $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 受体结合位点相对无活性的反相激动剂。

本发明的目的是式 I 化合物及其可药用盐、上述化合物的制备方法、含有它们的药物及所述药物的生产方法,以及上述化合物在控制或预防疾病、特别是以上提到的那些类型的疾病和障碍中的用途或在生产相应的药物中的用途。

在本说明书中使用的通用术语具有下述定义,无论所述术语是单独出现的还是组合出现的。

文中所用的术语“低级烷基”是指含有 1-7 个碳原子的直链或支链的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。优选的低级烷基是含有 1-4 个碳原子的基团。

术语“低级烷氧基”是指其中的烷基残基如上所定义并且通过氧原子连接的基团。

术语“卤素”是指氯、碘、氟和溴。

术语“环烷基”是指含有 3-7 个碳环原子的环状烷基环,例如,环丙基、环戊基或环己基。

术语“低级烷硫基”是指基团-S-C₁₋₇-烷基。

术语“可药用酸加成盐”包括与无机酸和有机酸例如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。

优选化合物的例子是结合活性(K_i)小于 15nM、对 GABA A $\alpha 5$ 亚单位具有选择性并且在 GABA A $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 受体结合位点相对无活性的化合物。

用于上述疾病的优选的式 I 化合物是其中 R^2 是基团 $-C(O)O-$ 低级烷基的化合物。

该组化合物中优选的例子是其中 R^3 是氢且 R^1 是氢、甲氧基、甲基、 $-SCH_3$ 或卤素的化合物，例如下列化合物：

3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯或

3-氯-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯。

其它优选的该组化合物是其中的 R^3 是 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2$ -亚甲二氧基苯基、甲基、未取代的或被甲氧基取代的 $-CH_2-$ 吡啶基，或者是被 $-SO_2CH_3$ 、苯基、 $-OCF_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 NO_2 或甲氧基取代的 CH_2 -苯基且 R^1 是甲氧基、氯或溴的化合物，例如如下化合物：

3-甲氧基-7-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-甲氧基-7-(1H-吡啶-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

7-羟基甲基-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-甲氧基-7-(3-甲氧基苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-甲氧基-7-[(7-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基]-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯，

3-溴-7-(1H-吡啶-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,

3-溴-7-(3-甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,

7-[2-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-乙基]-3-氯-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,

7-(4-甲磺酰基-苄基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,

3-甲氧基-7-[(联苯-4-基)甲基]-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,

3-甲氧基-7-(4-三氟甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,

3-氯-7-(4-硝基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯,

7-(4-二甲基氨基-苄基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯或

3-溴-7-(4-二甲基氨基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯。

进一步优选的用于上述疾病的化合物是其中的 R^2 是 3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基的化合物。

该组化合物中优选的例子是其中 R^3 是氢且 R^1 是氢、甲氧基、甲基、 $-SCH_3$ 或卤素的化合物, 例如如下化合物:

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲硫基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,

3-氟-10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草或

3-氟-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草。

进一步优选的是该组中 R^3 是 $-CH_2-$ 吡啶基或未取代的或被 $-N(CH_3)_2$ 取代的 $-CH_2-$ 苄基且 R^1 是氯或溴的化合物, 例如如下化合物:

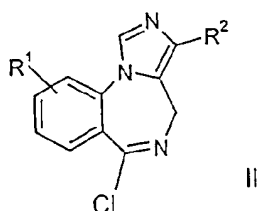
10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-(4-二甲基氨基-苄基)-3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草,

3-氟-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-(1H-吡啶-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草或

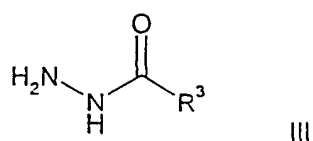
7-苄基-3-氟-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草。

本发明的式 I 化合物及其可药用盐可以通过本领域已知的方法例如通过下述方法制得, 该方法包括:

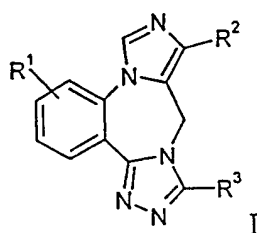
a) 将式 II 化合物



与式 III 化合物反应

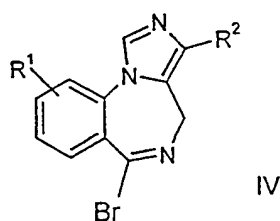


生成式 I 化合物

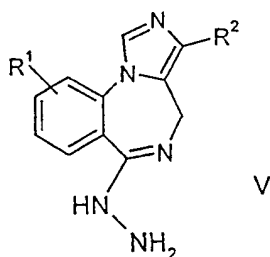


其中取代基 R^1 - R^3 具有以上给出的含义，或者

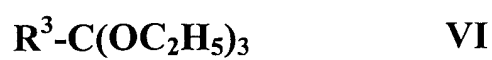
b) 将式 IV 化合物



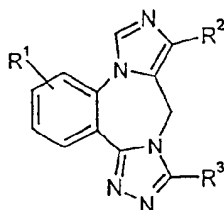
与 H_2NNH_2 反应生成式 V 化合物



然后将该化合物用



环化以得到下式化合物



其中 R^1 - R^3 具有以上给出的含义，或者

c) 在以上给出的定义范围内改变一个或多个取代基 R^1 - R^3 ，并且，如果需要，可以将所得到的化合物转化成可药用酸加成盐。

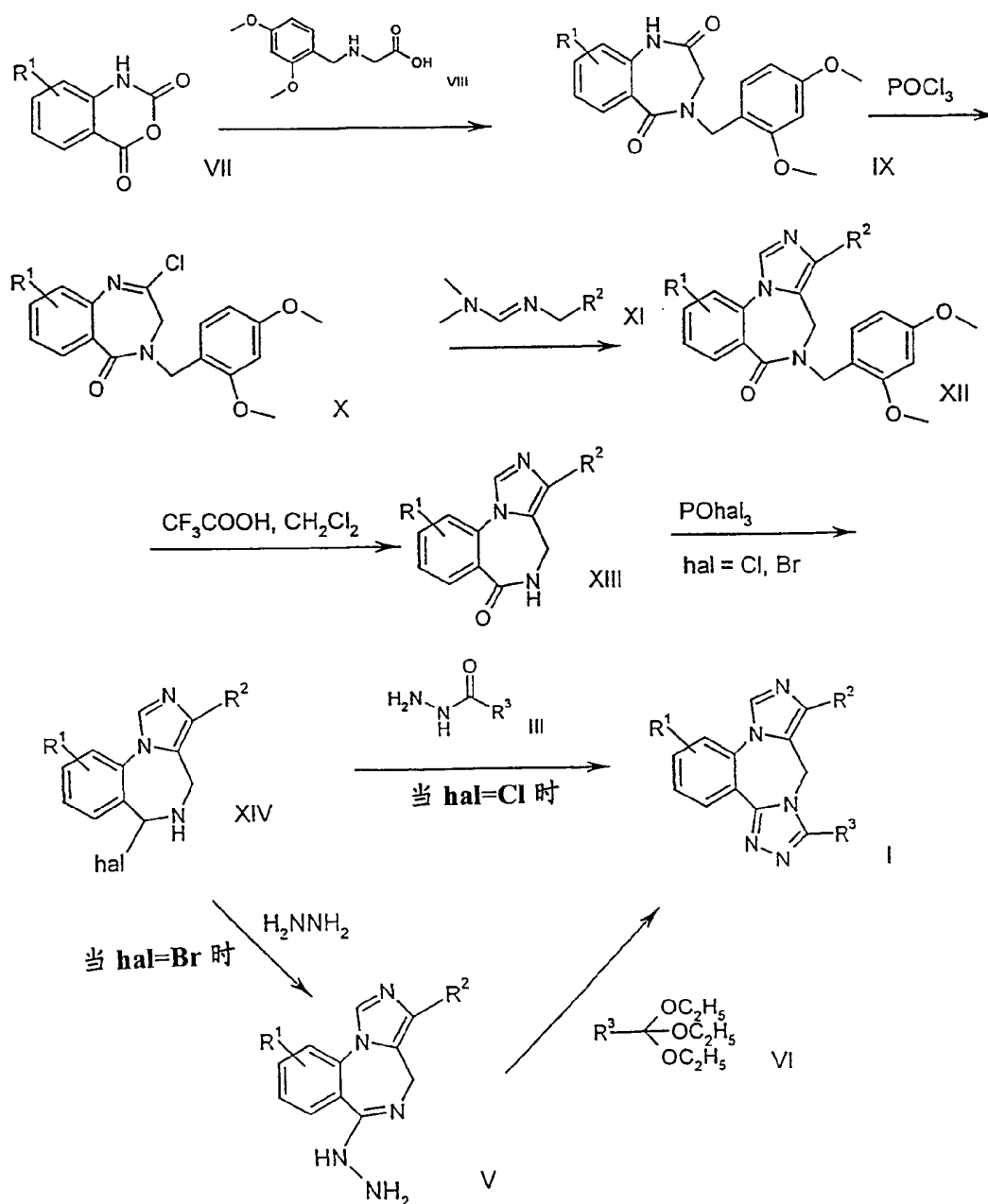
按照反应方法 a)，式 I 化合物可按照如下描述制得：将式 II 化合物例如 6-氯-8-甲氧基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯或 6-氯-8-甲基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯或 6-氯-8-溴-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯用式 III 化合物例如甲酰基胍、乙酰胍、吲哚-3-乙酰胍、二甲基氨基乙酰基胍等处理。反应在 N,N-二甲基-对甲苯胺或 N-乙基二异丙基胺存在下或者甚至在不存在碱的条件下进行并在氯苯或对二甲苯中加热回流数小时。

按照方法 b)，式 I 化合物可按照如下方法制得：将式 IV 化合物例如 6,8-二溴-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯或 6-溴-3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲硫基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘用胍的无水溶液处理。适宜的溶剂是 THF。将形成的混合物加热数小时。冷却并蒸发后，将固体直接用于下一步骤。然后将所得到的固体用相应的式 VI 化合物例如原甲酸三乙酯在醇诸如乙醇中进行处理。将混合物加热回流数小时。

盐的形成按照本领域公知的并且是本领域的任何技术人员所熟悉的方法在室温下进行。不仅可以与无机酸形成盐，而且可以与有机酸形成盐。这样的盐的例子是盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

如下反应方案 1 更详细地描述了制备式 I 化合物的方法。原料是已知化合物或者可以按照本领域已知的方法例如按照反应方案 2、3 和 4 制备。

反应方案 1



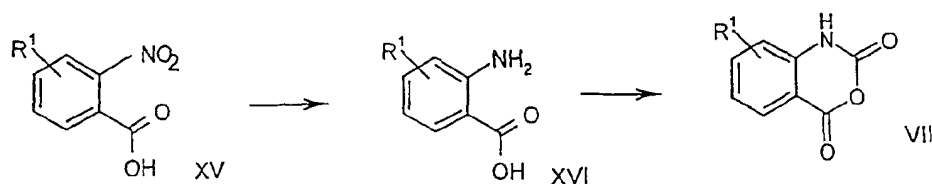
反应方案 1 中给出的取代基如上所述。

按照反应方案 1, 式 I 化合物的制备如下: 将相应的式 VII 化合物(R^1 -取代的 2H-3,1 苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮)和(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸(VIII)在对二甲苯中形成悬浮液并在氩气氛下加热约 2 小时。冷却至室温

后,发生自发结晶。在N,N-二甲基-对甲苯胺存在下将得到的式IX化合物溶于甲苯。然后加入磷酰氯并加热溶液,反应完成后蒸除甲苯。然后将得到的式X化合物溶于THF并将其加入到冷的二异丙基氨基锂的THF溶液与(E)-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-乙酸乙酯或(E/Z)-N'(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基-甲基-二甲基-甲咪的混合物中。在另一个步骤中,将得到的式XII化合物溶于CH₂Cl₂和三氟乙酸的混合物,然后用三氟甲磺酸处理。将得到的式XIII化合物用常规方式纯化。将该化合物和N,N-二甲基-对甲苯胺的混合物在氩气氛下溶于氯苯,然后在室温下加入磷酰氯或磷酰溴并将混合物加热回流。将得到的式XIV化合物通过已知方法纯化。如果式XIV中的“hal”是氯,则式I化合物可以通过将式XIV化合物例如化合物6-氯-8-甲氧基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯与相应的式III的甲酰肼发生反应来制备。反应在N,N-二甲基-对甲苯胺或N-乙基二异丙基胺存在下或者甚至在不存在碱的条件下进行并在氯苯或对二甲苯中加热回流。如果式XIV中的“hal”是溴,则将该式的化合物例如6,8-二溴-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯用肼的无水溶液处理并将所得到的固体状式V化合物直接用于最后的反应步骤。最后,通过将式V化合物在含有原甲酸三乙酯的乙醇中的混合物加热回流得到式I化合物。

原料的制备

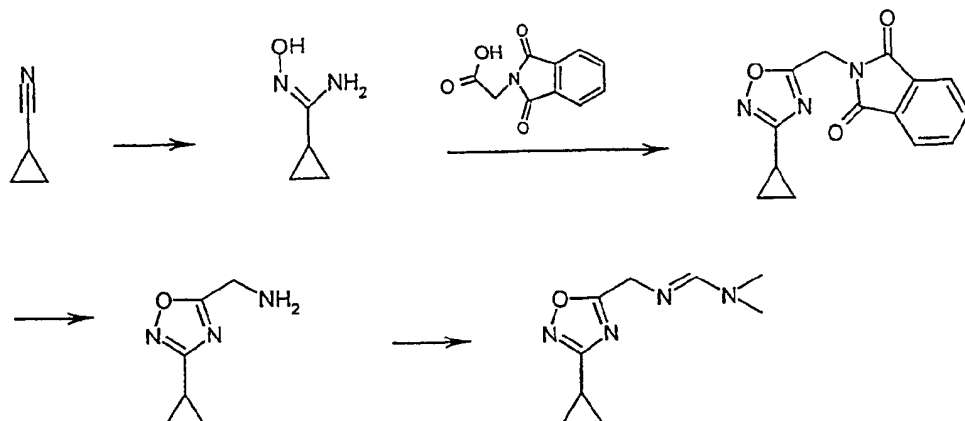
反应方案 2



反应方案 2 中的 R¹ 具有以上给出的含义。

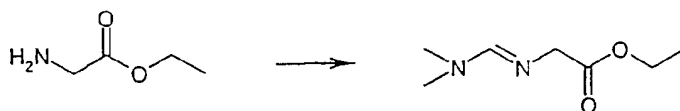
按照反应方案 2 制得式 VII 的原料。将式 XV 化合物以常规方式氢化以生成相应的式 XVI 的 2-氨基-苯甲酸。然后将该化合物溶于二噁烷并用二(三氯甲基)碳酸酯在回流下处理。

反应方案 3



反应方案 3 描述了已知原料的制备。制备这些化合物的方法也是已知的或者可以按照与已知方法相类似的方式进行。例如，N-[(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]邻苯二甲酰亚胺可通过将 N-邻苯二甲酰甘氨酸在 DMF 中与 1,1'-羰基二咪唑反应、随后加入环丙烷甲胺制得。然后将得到的 N-[(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]邻苯二甲酰亚胺溶于 1,2-二氯乙烷并加入 N-甲基肼。然后将得到的 4-(氨基甲基)-3-环丙基-1,2,4-噁二唑用 N,N-二甲基甲醛二乙缩醛处理并在约 130 °C 加热，得到所需的原料 (E/Z)-N'-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-N,N-二甲基-甲脒。

反应方案 4



按照反应方案 4，原料(E)-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-乙酸乙酯可以从甘氨酸和 N,N-二甲基甲酰胺二乙缩醛在乙醇中的混合物制得。

如上所述, 式 I 化合物及其可药用盐具有有价值的药理学性质。已发现本发明的化合物是含有 $\alpha 5$ 亚单位的 GABA A 受体的配体, 因此可用于需要增强认知能力的疗法。

按照以下给出的试验对这些化合物进行了研究。

膜的制备和结合试验

化合物在 GABA A 受体亚型的亲和性通过与 [^3H] 氟马西尼(85Ci/mmol; Amersham)竞争同表达组成为 $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ 、 $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ 、 $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ 和 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 的大鼠受体的 SF9 细胞的结合来测定。

将细胞沉积物悬浮在 Krebs-tris 缓冲液(4.8mM KCl, 1.2mM CaCl_2 , 1.2mM MgCl_2 , 120mM NaCl, 15mM Tris; pH 7.5; 结合试验缓冲液)中, 用 polytron 在冰上均化约 15 秒钟, 然后在 UZ 中于 4℃ 下离心 30 分钟(100000g; 转子: TFT 4594 = 300000 rpm)。将细胞沉积物重新悬浮在 Krebs-tris 缓冲液中并用 polytron 在冰上均化约 15 秒钟。制备 1ml 的等分试样, 测定蛋白质含量(Bradford 法)并将得到的膜等分试样于 -70℃ 下保存。

放射配体结合试验以 200 μL 的体积(96 孔板)进行, 其中含有 100 μL 细胞、[^3H] 氟马西尼(对于 $\alpha 1\alpha 2\alpha 3$ 亚单位浓度为 1nM, 对于 $\alpha 5$ 亚单位浓度为 0.5nM)和浓度为 10^{-10} - $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 的试验化合物。非特异性结合通过 10^{-5}M 的安定来测定, 它通常占总结合的不到 5%。将试验物质在 4℃ 下保温至平衡 1 小时, 然后用 Packard 收集器过滤收集在 GF/C Uni-filter 过滤器(Packard)上并用冰冷的洗涤缓冲液(50mM Tris; pH 7.5)洗涤。干燥后, 通过液体闪烁计数测定过滤器上的放射性。用 Excel-Fit (Microsoft) 计算 K_i 值, 该值是两次测定的平均值。

将所附实施例中的化合物在上述试验中进行测试, 发现这些化合物从大鼠 GABA A 受体的 $\alpha 5$ 亚单位上置换 [^3H] 氟马西尼的 K_i 值均 $\leq 100\text{nM}$ 。在优选的实施反应方案中, 本发明的化合物可以相对于 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚单位选择性地与 $\alpha 5$ 亚单位结合。

在下表中给出了某些优选化合物的活性数据:

实施例号	Ki[nM] ra1	Ki[nM] ra2	Ki[nM] ra3	Ki[nM] ra5
1	30.6	57.6	39.2	1.3
6	407.8	361.5	148.8	10.8
13	34.9	55.5	23.7	1.2
19	480.9	500.1	482.3	14.5
20	802.7	283.9	190.9	10.7
25	95.3	122.8	107.4	5.9
37	295.8	266.1	162.0	8.2
47	694.5	224.6	100.3	13.1
50	1002.9	409.4	220.1	14.4
54	64.6	148.0	108.2	12.9
69	359.8	308.4	158.1	7.0
61	67.3	53.0	18.9	1.3
63	12.5	10.7	5.6	0.6

式 I 化合物及其可药用酸加成盐可以例如药物制剂的形式用作药物。药物制剂可例如以片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或者混悬液的形式经口服给药。但也可例如以栓剂的形式通过直肠给药，或者以注射液的形式胃肠外给药。

式 I 化合物及其可药用酸加成盐可用药物惰性的、无机或有机赋形剂加工制备片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊。可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为制备片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的赋形剂。软明胶胶囊的适宜赋形剂是，例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。

用于制备溶液和糖浆的适宜赋形剂是，例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

用于注射液的适宜赋形剂是，例如水、醇类、多元醇、甘油、植物油等。

用于栓剂的适宜赋形剂是，例如天然的或硬化的油、蜡、脂肪、半固体或者液体多元醇等。

此外，药物制剂可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或者抗氧化剂。它们还可包含其它治疗学上有益的物质。

剂量可在较宽的限度内变化，但是在每个特定病例中，当然应适合于个体需求。在口服给药的情况下，每日剂量一般宜为约 10-1000mg 式 I 化合物/人，但当需要时，剂量也可超过上限。

下列实施例用来说明本发明而非限制本发明。所有的温度均以摄氏度给出。

中间体 A

(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸

该中间体是已知的¹并可以通过本领域已知的方法例如如下方法来制备：

将甘氨酸(100g, 1.33mol)溶于 1N NaOH (1.6L)并用 2,4-二甲氧基苯甲醛(200g, 1.20mol)的 MeOH (800mL)溶液处理。将形成的溶液用 10% Pd/C (40g)在 1.1 巴 H₂ 下在室温下氢化 2 小时。滤出催化剂并用 MeOH (500mL)洗涤。通过蒸除所有的 MeOH 将滤液浓缩至约 2L。将得到的碱性水溶液在冰中冷却，然后用 3N HCl (约 500 mL)酸化至 pH 为 4，使产物析出沉淀。滤出白色固体并用冰水(200mL)洗涤。将湿的晶体在 60℃ 下首先在 25 毫巴下干燥过夜，然后在 0.1 毫巴下干燥 8 小时。得到 232g (85%)含有 3% NaCl 杂质的产物，但是该产物不经进一步纯化即可使用。mp 115℃。m/z 225 (M)。

中间体 B

(E)-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-乙酸乙酯

该中间体是已知的²并且可以通过本领域已知的方法例如如下方法来制备:

方法 A

将甘氨酸(69.8mL, 0.8mol)和 N,N-二甲基甲酰胺二乙缩醛(69.8mL, 4.0mol)的混合物加热回流并通过 Dean-Stark 收集器除去形成的乙醇。蒸馏。收率: 108.4g (86%): bp 120-122 °C/28 毫巴。

方法 B

将甘氨酸乙酯 HCl 分批溶于 10% Na₂CO₃ 水溶液。将形成的溶液用 NaCl 饱和, 过滤并将滤液用 CH₂Cl₂(400mL)萃取两次。将有机层干燥, 过滤并小心地蒸发。将残余物在 45 °C/18 毫巴下蒸馏。得到无色液体状甘氨酸乙酯(32g, 43%)。

将甘氨酸乙酯(35g, 339mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺二乙缩醛(64mL, 373mL)并加热至 130 °C。通过 Dean-Stark 收集器蒸出乙醇(约 20mL)。将残余物在 110 °C/18 毫巴下蒸馏。得到浅黄色液体(52g, 97%)。m/z 159 (M+H)⁺。

中间体 C

(E/Z)-N'-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-N,N-二甲基-甲脒

步骤 1

N-[(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]邻苯二甲酰亚胺

将 N-邻苯二甲酰甘氨酸(90.7g, 442mmol)分批(因为会发生聚集)溶于 DMF (500mL)。分批加入 1,1'-羰基二咪唑(78.9g, 486mmol) (注意 CO 的放出)。将形成的悬浮液在 80 °C 加热 20 分钟, 然后冷却至室温, 然后加入环丙烷甲胺脒¹并在 110 °C 加热 2 小时。将溶液冷却至室温, 倒入水(4L)中, 搅拌 15 分钟, 过滤, 用水(400mL)洗涤并干燥。收率: 104g (87%)。Mp 115 °C。m/z 269 (M)。

步骤 2

4-(氨基甲基)-3-环丙基-1,2,4-噁二唑

将 N-[(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]邻苯二甲酰亚胺(104g, 387mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(500mL)并加入 N-甲基胍(22.4mL, 426mmol), 然后将溶液回流 5 小时。将悬浮液在冰中冷却, 滤出沉淀物(2-甲基-2,3-二氢-酞嗪-1,4-二酮)并用 1,2-二氯乙烷(100mL)洗涤。蒸发滤液并将残余物在 70℃/0.4 毫巴(浴温 100-150℃)下蒸馏。收率: 39.3g (73%)。m/z 139 (M)。

步骤 3

(E/Z)-N'-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-N,N-二甲基-甲脒

将 4-(氨基甲基)-3-环丙基-1,2,4-噁二唑(39.3g, 282mmol)溶于 N,N-二甲基甲醛二乙缩醛(77mL, 451mmol)并在 130℃加热, 直到蒸出所有释放出的 EtOH (Hickmann 冷凝器)。然后首先真空除去过量的反应物并在 140-150℃浴温/0.1 毫巴下蒸馏出产物。收率: 49.3g (90%)。m/z 195 (MH⁺)。

实施例 1

3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂萘-10-甲酸乙酯

步骤 1

6-甲氧基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

该中间体是已知的³并且可以通过本领域已知的方法例如如下方法来制备:

将 2-氨基-5-甲氧基苯甲酸(19.3g, 115mmol)溶于二噁烷(200mL), 用二(三氯甲基)碳酸酯(11.3g, 38mmol)处理并回流 1 小时。将悬浮液冷却至室温, 滤出晶体并用二噁烷(20mL)洗涤。蒸发母液并将残余物用乙酸乙酯结晶。收率: 20.9g (94%)。mp 244℃(分解)。m/z 193 (M)。

步骤 2

4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮

将 6-甲氧基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(23g, 119mmol)和(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸¹ (27g, 120mmol)悬浮在对二甲苯(500mL)中并在氩气氛下加热回流 2 小时(140℃)。将热溶液冷却至室温, 同时发生自发结晶。滤出晶体并用对二甲苯(50mL)洗涤。收率: 39g (92%)。mp 196℃。m/z 356 (M)。

步骤 3

2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮

将 4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮(23.7g, 67mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(19.2mL, 133mmol)在甲苯(200mL)中混合并加热至 100℃。然后滴加磷酸氯(6.7mL, 73mmol)并在 100℃继续加热 2.5 小时。将形成的深红色溶液蒸发至干, 将残余物重新溶于 THF (150mL)并直接用于随后的步骤。

步骤 4

5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲氧基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将六甲基二硅氮烷(48.5mL, 66mmol)溶于 THF (150mL)并在氩气氛下冷却至-70℃, 然后缓慢地用 1.6M 正丁基锂的己烷溶液(145ml, 233mmol)处理。于-70℃搅拌 1 小时后, 加入(E)-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-乙酸乙酯(21g, 133mmol)的 THF (50mL)溶液并在-70℃继续搅拌 1 小时。然后在-70℃加入 2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮(24.9g, 66mmol)的 THF (150mL)溶液并随后在约 1 小时内升温至 10℃, 然后再次冷却至-30℃。在冷却下于-30℃缓慢加入乙酸(38mL, 664mmol), 将浑浊的悬浮液升温至 0℃, 加入水(40mL)并将形成的溶液回

流 1 小时, 引起粘稠沉淀物的形成。将热的悬浮液用水(450mL)稀释, 冷却至 30℃, 过滤, 将白色晶体用 THF/水 1:1 (400mL)洗涤并在 25 毫巴/60℃干燥。收率: 16.7g (56%)。mp 204℃。m/z 451 (M)。

步骤 5

8-甲氧基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲氧基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯(9.8g, 22mmol)在 CH₂Cl₂ (50mL)中形成悬浮液, 在水中冷却并缓慢地用三氟乙酸(50mL)稀释。将形成的澄清溶液在 5℃下用三氟甲磺酸(3.8mL, 44mmol)处理。将此时的红色溶液室温搅拌 2 小时, 蒸发至干并将残余物用 CH₂Cl₂ (500mL)和 2 × 10% NaHCO₃ (500mL)萃取。将粗产物(约 10g)用热的乙酸乙酯(100mL)浸煮, 冷却并滤出白色晶体(5.6g, 85%)。mp 240℃。m/z 301 (M)。

步骤 6

6-氯-8-甲氧基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将 8-甲氧基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯(7.5g, 25mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(10.8mL, 75mmol)在氯苯(80mL)中在氩气氛下混合。在室温下加入磷酸氯(3.4mL, 37mmol)并将混合物加热回流 3.5 小时。将形成的溶液冷却至室温, 用 CH₂Cl₂/丙酮 100:15 (300mL)稀释并直接通过快速硅胶色谱纯化(CH₂Cl₂/丙酮 100:15)。将白色产物溶于热乙酸乙酯(300mL)进行重结晶, 浓缩至开始析出沉淀物(约 100mL)。收率: 7g (88%)。mp 186℃。m/z 301 (M)。

步骤 7

3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

将 6-氯-8-甲氧基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯(0.1g, 0.31mmol)、甲酰肼(41mg, 0.69mmol)和 N-乙基二异丙基胺(0.054mL, 0.31mmol)在氯苯(1mL)中回流 4 小时。将反应混合物用 CH₂Cl₂/水萃取, 将有机层干燥然后蒸发。将残余物通过硅胶色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH 30:1)。mp 197°C。m/z 325 (M)。

实施例 2

3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

步骤 1

6-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

该中间体是已知的并且可以通过本领域已知的方法例如如下方法来制备:

将 2-氨基-5-甲基苯甲酸(45.2g, 0.30mol)和氯甲酸乙酯(31.4mL, 0.33mol)的混合物在二噁烷(250mL)中加热回流 4.5 小时。冷却后, 加入乙酰氯(50mL)并继续加热回流 4 小时。冷却后, 将混合物蒸发并通过加热回流 1 小时将形成的固体用叔丁基甲基醚: 庚烷(1:1, 400mL)浸煮。滤出固体并用叔丁基甲基醚: 庚烷(1:1, 80mL)洗涤。收率: 47.7g (90%)。m/z 177 (M)。

步骤 2

4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮

将含有(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸(25.6g, 114mmol)的 6-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(18.3g, 103mmol)的对二甲苯(125mL)悬浮液加热回流 2.5 小时(150°C)。冷却至室温后, 滤出沉淀物并用对二甲苯(2 × 20ml)洗涤。收率: 34.1g (97%)。m/z 341 (MH⁺)。

步骤 3

2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮

将 4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮(34.0g, 100mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(28.9mL, 200mmol)在甲苯(100mL)中混合并加热至 100℃。然后滴加磷酸氯(10.1mL, 110mmol)并在 100℃继续加热 2.5 小时。将形成的深红色溶液直接用于随后的步骤。

步骤 4

5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将六甲基二硅氮烷(68.7mL, 330mmol)溶于 THF (350mL)并在氩气氛下冷却至-70℃, 然后缓慢地用 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(206mL, 330mmol)处理。在-70℃搅拌 1 小时后, 加入(E)-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-乙酸乙酯(31.6g, 200mmol)的 THF (30mL)溶液并在-70℃下继续搅拌 1 小时。然后在-70℃下加入 2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮(35.9g, 100mmol)的溶液(按照上述方法制得)并随后在 1 小时内升温至 10℃, 然后再次冷却至-30℃。30 分钟后, 在-30℃加入乙酸(57mL)并将悬浮液升温至室温, 然后加入水(57mL)并将形成的混合物加热回流 14 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后溶于 DCM (300mL)。然后将该溶液用 HCl (1M, 2 × 100mL)和 10%碳酸氢钠(100ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)并蒸发。进行硅胶色谱并用 EtOAc 洗脱。收率: 17.6g (41%)。m/z 436 (MH⁺)。

步骤 5

8-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯(9.8g, 23mmol)在 CH₂Cl₂ (100mL)中形成悬浮液, 在冰中冷却并缓慢地用三氟乙酸(30mL)稀释。将形成的溶液在 5℃下用三氟甲磺酸(3.0mL, 34mmol)处理。将红色的溶液室温搅拌 2 小时。然后将混合物蒸发并溶于 CH₂Cl₂ (20mL), 用 10%碳酸氢钠(2 × 5mL)洗涤, 将有机层干燥(硫酸钠)并蒸发。用 EtOAc 研磨。收率: 9.55g (92%)。m/z 283 (M-H)⁻。

步骤6和步骤7 (没有分离 6-氯-8-甲基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-3-甲酸乙酯)

6-氯-8-甲基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-3-甲酸乙酯和 3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

将 8-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-3-甲酸乙酯 (9.5g, 33mmol) 和 N,N-二甲基-对甲苯胺 (14.4ml, 99mmol) 在氯苯 (100mL) 中在氩气氛下混合。在室温下加入磷酸氯 (4.6mL, 50mmol) 并将形成的混合物加热回流 1.5 小时。冷却后, 将混合物蒸发并直接用于随后的步骤。将混合物溶于氯苯 (100mL), 然后加入 N,N-乙基二异丙基胺 (5.7mL, 33mmol) 和甲酰肼 (4.4g, 66mmol) 并将形成的混合物加热回流 4 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后溶于 CH₂Cl₂ (50mL) 和水 (20mL)。分出有机层, 干燥 (硫酸钠) 并蒸发。进行硅胶色谱并用 EtOAc 洗脱。收率: 2.85g (28%)。m/z 310 (MH⁺)。mp 236-238°C。

实施例 3

3-异丙基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

步骤 1

6-异丙基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

将 2-氨基-5-异丙基苯甲酸 (30g, 16.7mmol) 和氯甲酸乙酯 (1.75mL, 18.4mmol) 的混合物在二噁烷 (20mL) 中加热回流 2 小时。冷却后, 加入乙酰氯 (1.4mL) 并继续加热回流 3 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后通过加热回流 1 小时将形成的固体用叔丁基甲基醚:庚烷 (1:1, 20mL) 浸煮。然后滤出固体并用叔丁基甲基醚:庚烷 (1:1, 10mL) 洗涤。收率: 3.1g (89%)。m/z 204 (M-H)⁻。

步骤 2

4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-异丙基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮

将含有(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸(3.7g, 16mmol)的 6-异丙基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(3.0g, 15mmol)的对二甲苯(40mL)悬浮液加热回流 2.5 小时(150℃)。冷却至室温后, 滤出沉淀物并用对二甲苯(2 × 20ml)洗涤。收率: 4.9g (90%)。m/z 367 (M-H)⁻。

步骤 3

2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-异丙基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮

将 4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-异丙基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮(1.5g, 4.1mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(1.76mL, 12.2mmol)在甲苯(8mL)中混合并加热至 100℃。然后滴加磷酸氯(559μL, 6.1mmol)并在 100℃下继续加热 2.5 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后溶于 THF (10mL)并直接用于随后的步骤。

步骤 4

5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-异丙基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将六甲基二硅氮烷(2.8mL, 13.4mmol)溶于 THF (25mL)并在氩气氛下冷却至-70℃, 然后缓慢地用 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(8.4mL, 13.4mmol)处理。在-70℃搅拌 1 小时后, 加入(E)-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-乙酸乙酯(1.28g, 8.1mmol)的 THF (5mL)溶液并在-70℃继续搅拌 1 小时。然后在-70℃下加入 2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-异丙基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮(1.59g, 4.1mmol)的溶液(按照上述方法制得), 随后在 1 小时内升温至 10℃, 然后再次冷却至-30℃。30 分钟后, 在-30℃下加入乙酸(3.0mL)并将悬浮液升温至室温, 加入水(3.0mL)并将形成的混合物加热回流 14 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后溶于 DCM (30mL)。然后将该溶液用 HCl (1M, 2 × 15mL)和碳酸氢钠(饱和的, 10ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)并蒸发。进行硅胶色谱并用 EtOAc:己烷(19:1)洗脱。收率: 1.9g (99%)。m/z 464 (MH⁺)。

步骤 5

8-异丙基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-异丙基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯(410mg, 0.9mmol)在 CH_2Cl_2 (3.0mL)中形成悬浮液并在冰中冷却,然后缓慢地用三氟乙酸(2.0mL)稀释。将形成的溶液在 5℃ 下用三氟甲磺酸(1.0mL, 1.3mmol)处理。将红色溶液室温搅拌 2 小时。将混合物蒸发然后溶于 CH_2Cl_2 (20mL),用碳酸氢钠(10%, $2 \times 5\text{mL}$)洗涤,将有机层干燥(硫酸钠)并蒸发。用 EtOAc 研磨。收率: 250mg (90%)。m/z 313 (MH)。

步骤 6

6-氯-8-异丙基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将 8-异丙基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯 (1.8g, 5.6mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(2.4mL, 16.9mmol)在氯苯(10mL)中在氩气氛下混合。在室温下加入磷酸氯(771 μL , 8.4mmol)并将形成的混合物加热回流 2 小时。冷却后,将混合物蒸发。进行硅胶色谱并用 EtOAc 洗脱。收率: 1.3g (68%)。

步骤 7

3-异丙基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

将 6-氯-8-异丙基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯(50mg, 0.15mmol)、甲酰肼(10mg, 0.17mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(24 μL , 0.17mmol)在氯苯(2mL)中加热回流 10 小时。然后将反应混合物蒸发。进行制备型 HPLC 色谱。收率: 8.7mg (17%)。m/z 338 (M) mp 160-163℃。

实施例 4 (方法 A)

3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

步骤 1

4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-溴-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮

将含有(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸(22.5g, 100mmol)的 6-溴-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(22.0g, 91mmol)的对二甲苯(200mL)悬浮液加热回流 1 小时(150℃)。冷却至室温后, 滤出沉淀物并用对二甲苯(100ml)洗涤。收率: 33.5g (91%)。m/z 403/405 (M)。

步骤 2

2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-溴-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮

将 4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-溴-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮(3.0g, 7.4mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(2.1mL, 14.8mmol)在甲苯(30mL)中混合并加热至 100℃。然后滴加磷酰氯(745μL, 8.1mmol)并在 100℃继续加热 2.5 小时。将形成的深红色溶液蒸发, 将残余物溶于 THF (10mL)然后直接用于随后的步骤。

步骤 3

5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-溴-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将六甲基二硅氮烷(5.1mL, 24.4mmol)溶于 THF (30mL)并在氩气氛下冷却至-70℃, 然后缓慢地用 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(14.5mL, 23.2mmol)处理。在-70℃搅拌 1 小时后, 加入(E)-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-乙酸乙酯(2.34g, 14.8mmol)的 THF (10mL)溶液并在-70℃继续搅拌 1 小时。然后在-70℃加入 2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-溴-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮(3.1g, 7.4mmol)的 THF 溶液(10mL) (按照上述方法制得)并随后在 1 小时内升温至 10℃, 然后再次冷却至-30℃。30 分钟后, 在-30℃下加入乙酸(8mL)并将悬浮液升温至室温, 加入水(8mL)并将形成的混合物加热回流 2 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后溶于 DCM (30mL)。然后将该溶液用

HCl (1M, 2 × 15mL)和碳酸氢钠(饱和的, 10ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)并蒸发。进行硅胶色谱并用 EtOAc 洗脱。收率: 0.9g (24%)。m/z 500/502 (M)。

步骤 4

8-溴-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-溴-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯(2.6g, 5.2mmol)在 CH₂Cl₂ (15mL)中形成悬浮液并在冰中冷却, 然后缓慢地用三氟乙酸(11.9mL)稀释。将形成的溶液在 5℃下用三氟甲磺酸(680μL, 7.8mmol)处理。将红色溶液室温搅拌 1.5 小时。将混合物蒸发然后溶于 CH₂Cl₂ (50mL), 用碳酸氢钠(10%, 2 × 25mL)洗涤, 将有机层干燥(硫酸钠)并蒸发。用 EtOAc 研磨。收率: 1.8g (100%)。m/z 350/352 (M)。

步骤 5 和 6

6,8-二溴-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯和 8-溴-6-胍基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

将 8-溴-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯(0.2g, 0.6mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(165μL, 1.1mmol)在甲苯(5mL)中混合并用磷酸溴(180mg, 0.6mmol)处理, 然后回流 5 小时。冷却后, 将混合物蒸发并将残余物用 CH₂Cl₂ (10mL)和水(10mL)萃取。分出有机层, 干燥(硫酸钠)然后蒸发。将残余物溶于 THF (10mL)并用胍的无水溶液(1M 的 THF 溶液, 2.0mL, 0.2mmol)处理, 将形成的混合物加热回流 12 小时。冷却后, 将混合物蒸发并将固体直接用于随后的步骤。m/z 364/366 (M)。

步骤 7

3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂萘-10-甲酸乙酯

将 8-溴-6-胍基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯(0.4g, 0.6mmol)在含有原甲酸三乙酯(285μL, 1.7mmol)的乙醇(16mL)中的混合物

加热回流 18 小时。冷却后将混合物蒸发。进行硅胶色谱并用 EtOAc 洗脱。收率：4.6mg (5%)。m/z 374/376 (M)。mp 198-200 °C。

实施例 4 (方法 B)

6-氯-8-溴-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-3-甲酸乙酯

将 8-溴-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-3-甲酸乙酯(2.3g, 6.4mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(2.8mL, 19.3mmol)在氯苯(25mL)中在氩气氛下混合。在室温下加入磷酸氯(882μL, 0.96mmol)并将形成的混合物加热回流 2 小时。冷却后，将混合物蒸发。进行硅胶色谱并用 EtOAc 洗脱。收率：1.4g (59%)。m/z 368/370 (M)。

实施例 5

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

步骤 1

3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲氧基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮

将六甲基二硅氮烷(29mL, 139mmol)溶于 THF (250mL)并冷却至 -70 °C，然后缓慢地用 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(88mL)处理。在 -70 °C 搅拌 15 分钟，然后在 15 分钟内加入(E/Z)-N'-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-N,N-二甲基-甲脒(16.4g, 840mmol)的 THF (50mL)溶液。将形成的橙色溶液在 -70 °C 搅拌 30 分钟，然后在 15 分钟内加入 2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮(13.5g, 42mmol)的粗甲苯溶液并在 -70 °C 继续搅拌 30 分钟。将反应混合物在 -70 °C 下用乙酸(30mL)终止反应并升温至室温。加入水(30mL)并将深红色溶液加热回流 2 小时，然后蒸发。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (200mL)然后用 1N HCl 和 10% NaHCO₃ 萃取。浓缩后，将产物直接用 CH₂Cl₂ 结晶。收率：11g (53%)。mp >240 °C。m/z 487 (M)。

步骤 2

3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲氧基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮

将 3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲氧基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮(5g, 10.3mmol)溶于 CH_2Cl_2 (30mL) 并冷却至 0°C , 然后加入 TFA (30mL), 接着加入三氟甲磺酸(2mL, 22.9mmol)。将混合物室温搅拌 4 小时然后蒸发, 将残余物溶于 CH_2Cl_2 (100mL)并用 10% NaHCO_3 萃取。随着 CH_2Cl_2 的蒸发, 析出产物沉淀。收率: 3g (86%); mp 245°C 。m/z 337 (M)。

步骤 3

[3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲氧基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-基]-胍

将 3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲氧基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮(1g, 3mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(0.856mL, 5.9mmol)在甲苯(25mL)中混合并用磷酰溴(0.935g, 3.3mmol)处理, 然后回流 15 小时。蒸除甲苯并将残余物用 CH_2Cl_2 (50mL)和水(50mL)萃取。将有机层干燥, 蒸发并重新溶于 THF (50mL), 然后用 1M 无水胍的 THF 溶液(10mL, 10mmol)回流处理过夜。将混合物蒸发并直接进行硅胶色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)。得到浅褐色固体(0.4g, 38%)。m/z 352 (MH^+)。

步骤 4

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

将[3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲氧基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-基]-胍(0.1g, 2.8mmol)和原甲酸三乙酯(0.142mL, 0.85mmol)在乙醇(8mL)中回流 14 小时。将形成的溶液在冰中冷却并滤出白色晶体。收率: 80mg (78%)。mp 252°C 。m/z 361 (M)。

实施例 6

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

步骤 1

3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮

将 4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮(5.0g, 14.7mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(6.4mL, 44.0mmol)在甲苯(50mL)中混合并加热至 100℃。然后滴加磷酸氯(4.0mL, 44.0mmol)并在 100℃继续加热 2 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后溶于 THF (2.0mL)并直接用于随后的步骤。

将六甲基二硅氮烷(10.1mL, 48.5mmol)溶于 THF (60mL)并在氩气氛下冷却至-70℃, 然后缓慢地用 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(30.3mL, 48.5mmol)处理。在-70℃搅拌 1 小时后, 加入(E/Z)-N'-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-N,N-二甲基-甲脒(5.7g, 29.4mmol)的 THF (2mL)溶液并在-70℃继续搅拌 1 小时。然后在-70℃加入 2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮(5.28g, 14.7mmol)的溶液(按照上述方法制备)并随后在 1 小时内升温至 10℃, 然后再次冷却至-30℃。30 分钟后, 在-30℃下加入乙酸(17mL)并将悬浮液升温至室温, 加入水(17mL)并将形成的混合物室温搅拌 12 小时。将混合物蒸发然后重新溶于 EtOAc (100mL)。然后将该溶液用 HCl (1M, 2 × 50mL)和碳酸氢钠(饱和的, 10ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)并蒸发。在硅胶上过滤并用 EtOAc:己烷(9:1)洗脱。收率: 4.8g (69%)。m/z 471 (M)。

步骤 2

3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮

将 3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮(17.5g, 37.1mmol)在 CH_2Cl_2 (100mL) 中形成悬浮液并在冰中冷却, 然后缓慢地用三氟乙酸(85.2mL)稀释。将形成的溶液在 5℃ 下用三氟甲磺酸(4.9mL, 55.7mmol)处理。将红色溶液室温搅拌 4 小时。将混合物蒸发然后溶于 CH_2Cl_2 (100mL) 并用碳酸氢钠(10%, $2 \times 50\text{mL}$)洗涤, 将有机层干燥(硫酸钠)并蒸发。在 EtOAc (100mL) 中浸煮, 然后缓慢加入己烷(100mL)。将得到的固体用 EtOAc:己烷(1:1, $2 \times 20\text{ mL}$)洗涤两次。收率: 9.3g (78%)。m/z 321 (M)。

步骤 3

6-氯-3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲硫基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸

将 3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮(9.3g, 28.8mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(12.5mL, 86.5mmol)在氯苯(100mL)中在氩气氛下混合。然后在室温下加入磷酸氯(4.0mL, 43.2mmol)并将形成的混合物加热回流 2 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后用 CH_2Cl_2 (100mL)和水(50mL)萃取。分出有机层, 干燥(硫酸钠)并蒸发。进行硅胶色谱并用 CH_2Cl_2 :丙酮(30:1)洗脱。收率: 3.8g (39%)。m/z 340 (MH^+)。

步骤 4

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

将 6-氯-3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲硫基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸(3.0g, 8.8mmol)、甲酰肼(1.1g, 17.7mmol)和 N,N-乙基二异丙基胺(1.5mL, 8.8mmol)的混合物在氯苯(30mL)中加热回流 2.5 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后用 CH_2Cl_2 (100mL)和水(50mL)萃取。分出有机层, 干燥(硫

酸钠)并蒸发。进行硅胶色谱并用 CH_2Cl_2 :丙酮(30:1)洗脱。收率: 2.4g (80%)。 m/z 346 (MH^+)。 mp 253-256°C。

实施例 7

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

步骤 1 和 2

3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-溴-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-6-酮

将 4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-溴-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮(5.0g, 12.3mmol)和 N,N -二甲基-对甲苯胺(5.3mL, 37.0mmol)在甲苯(20mL)中混合并加热至 100°C。然后滴加磷酸氯(3.4mL, 37.0mmol)并在 100°C继续加热 2 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后溶于 THF (20mL)并直接用于随后的步骤。

将六甲基二硅氮烷(8.5mL, 40.7mmol)溶于 THF (60mL)并在氩气氛下冷却至-70°C, 然后缓慢地用 1.6M $n\text{-BuLi}$ 的己烷溶液(25.5mL, 40.7mmol)处理。在-70°C搅拌 1 小时后, 加入(E/Z)- N' -(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)- N,N -二甲基-甲脒(4.8g, 24.7mmol)的 THF (2mL)溶液并在-70°C继续搅拌 1 小时。然后在-70°C加入 2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-溴-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮(5.26g, 12.4mmol)的溶液(按照上述方法制得)并随后在 1 小时内升温至 10°C, 然后再次冷却至-30°C。30 分钟后, 在-30°C下加入乙酸(14mL)并将悬浮液升温至室温, 然后加入水(14mL)并将形成的混合物室温搅拌 1.5 小时。将混合物蒸发然后重新溶于 EtOAc (100mL)。然后将该溶液用 HCl (1M, 2 × 50mL)和碳酸氢钠(饱和的, 10ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)并蒸发。在硅胶上过滤并用 EtOAc:己烷(9:1)洗脱。收率: 2.0g (31%)。 m/z 536/538 (M)。

步骤 3

3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-溴-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮

将 3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-溴-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮(1.1g, 2.0mmol)在 CH_2Cl_2 (6mL)中形成悬浮液并在冰中冷却,然后缓慢地用三氟乙酸(4.7mL)稀释。将形成的溶液在 5℃下用三氟甲磺酸(266 μL , 3.0mmol)处理。将红色溶液室温搅拌 1.5 小时。将混合物蒸发然后溶于 CH_2Cl_2 (10mL),用碳酸氢钠(饱和的, 10mL)洗涤,将有机层干燥(硫酸钠)并蒸发。用 EtOAc 研磨。收率: 772mg (100%)。 m/z 385/387 (M-H)⁻。

步骤 4

6-氯-3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-溴-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸

将 3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-溴-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮(1.1g, 20.3mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(881 μL , 6.1mmol)在氯苯(8mL)中在氩气氛下混合。然后在室温下加入磷酸氯(279 μL , 3.1mmol)并将形成的混合物加热回流 2.5 小时。冷却后,将混合物蒸发然后用 CH_2Cl_2 (50mL)和水(25mL)萃取。分出有机层,干燥(硫酸钠)并蒸发。进行硅胶色谱并用 CH_2Cl_2 :丙酮(30:1)洗脱。收率: 550mg (67%)。 m/z 403/405 (M-H)⁻。

步骤 5

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

将 6-氯-3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-溴-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸(150.0mg, 0.37mmol)、甲酰肼(245.0mg, 0.41mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(59 μL , 0.41mmol)的混合物在氯苯(6mL)中加热回流 3 小时。冷却后,将混合物蒸发。进行硅胶色谱并用 CH_2CH_2 :丙酮(30:1)洗脱。收率: 94mg (62%)。 m/z 410/412 (M)。 mp 259-261 °C。

实施例 8

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲硫基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

步骤 1

6-甲硫基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

该中间体是已知的并且可以通过本领域已知的方法例如如下方法来制备:

将 2-氨基-5-甲基苯甲酸(4.9g, 26.7mmol)和氯甲酸乙酯(2.9mL, 30.0mmol)的混合物在二噁烷(25mL)中加热回流 2 小时。冷却后, 加入乙酰氯(2.3mL)并继续加热回流 3 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后通过加热回流 1 小时将形成的固体用叔丁基甲基醚: 庚烷(1:1, 20mL)浸煮。然后滤出固体并用叔丁基甲基醚: 庚烷(1:1, 10mL)洗涤。收率: 4.8g (85%)。m/z 208 (M-H)⁻。

步骤 2

4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲硫基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮

将含有(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸(5.6g, 25mmol)的 6-甲硫基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(4.8g, 23mmol)的对二甲苯(50mL)悬浮液加热回流 3 小时(150℃)。冷却至室温后, 滤出沉淀物并用对二甲苯(2 × 20ml)洗涤。收率: 7.5g (89%)。m/z 373 (MH⁺)。

步骤 3

2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲硫基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮

将 4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲硫基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮(630mg, 1.7mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(489μL, 3.4mmol)在甲苯(5mL)中混合并加热至 100℃。然后滴加磷酸氯(170μL, 1.9mmol)并在 100℃继续加热 1 小时。将形成的深红色溶液直接用于随后的步骤。

步骤 4

3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲硫基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮

将六甲基二硅氮烷(1.2mL, 5.6mmol)溶于 THF (10mL)并在氩气氛下冷却至-70℃, 然后缓慢地用 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(3.5mL, 5.6mmol)处理。在-70℃搅拌 1 小时后, 加入(E/Z)-N'-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-N,N-二甲基-甲脒(0.66g, 3.3mmol)的 THF (30mL)溶液并在-70℃继续搅拌 1 小时。然后在-70℃加入 2-氯-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-甲硫基-3,4-二氢-苯并[e][1,4]二氮杂草-5-酮(0.67g, 1.7mmol)的溶液(按照上述方法制得)并随后在 1 小时内升温至 10℃, 然后再次冷却至-30℃。30 分钟后, 在-30℃下加入乙酸(4mL)并将悬浮液升温至室温, 加入水(4mL)并将形成的混合物加热回流 6 小时。冷却后, 将混合物蒸发然后重新溶于 CH₂CH₂ (20mL)。然后将该溶液用 HCl (1M, 2 × 30mL)和碳酸氢钠(饱和的, 30ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)并蒸发。进行硅胶色谱并用 EtOAc 洗脱。收率: 0.29g (34%)。m/z 504 (MH⁺)。

步骤 5

3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲硫基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮

将 3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-8-甲硫基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮(280mg, 0.6mmol)在 CH₂Cl₂ (5mL)中形成悬浮液并在冰中冷却, 然后缓慢地用三氟乙酸(1.3mL)稀释。将形成的溶液在 5℃下用三氟甲磺酸(74μL, 0.8mmol)处理。将红色溶液室温搅拌 1.5 小时。将混合物蒸发然后溶于 CH₂Cl₂ (10mL)并用碳酸氢钠(饱和的, 10mL)洗涤, 将有机层干燥(硫酸钠)并蒸发。用 EtOAc 研磨。收率: 160mg (81%)。m/z 354 (MH⁺)。

步骤 6 和 7

6-溴-3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲硫基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸和

[3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲硫基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-基]-胍

将 3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲硫基-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-酮(160mg, 0.45mmol)和 N,N-二甲基-对甲苯胺(131 μ L, 0.9mmol)在甲苯(5mL)中混合并用磷酸溴(143mg, 0.5mmol)处理,然后回流 5 小时。冷却后,将混合物蒸发并将残余物用 CH₂Cl₂ (10mL)和水(10mL)萃取。分出有机层,干燥(硫酸钠)然后蒸发。将残余物重新溶于 THF (10mL)并用胍的无水溶液(1M 的 THF 溶液, 1.6mL, 0.16mmol)处理,然后将形成的混合物加热回流 12 小时。冷却后,将混合物蒸发并将固体直接用于随后的步骤。m/z 368 (MH⁺)。

步骤 8

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲硫基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

将[3-(3-环丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-甲硫基-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸-6-基]-胍(210mg, 0.57mmol)和原甲酸三乙酯(285 μ L, 1.7mmol)在乙醇(8mL)中的混合物加热回流 3 小时。冷却后,将混合物蒸发。进行硅胶色谱并用 EtOAc 洗脱。收率: 43mg (20%)。m/z 377 (M)。mp 164-166 $^{\circ}$ C。

实施例 9

9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

标题化合物(浅棕色固体, m.p. 263-264 $^{\circ}$ C)的合成记载于 Heterocycles, Vol. 39, No. 2, 1994。

实施例 10

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

标题化合物(浅棕色固体, m.p. 298-300℃)的合成记载于 Heterocycles, Vol. 39, No. 2, 1994.

实施例 11

3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

标题化合物(浅棕色固体, m.p. 233-234℃)的合成记载于 Heterocycles, Vol. 39, No. 2, 1994.

实施例 12

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

标题化合物(浅棕色固体, m.p. 253-254℃)的合成记载于 Heterocycles, Vol. 39, No. 2, 1994.

实施例 13

3-氟-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

标题化合物(浅棕色固体, m.p. 226-227℃)的合成记载于 Heterocycles, Vol. 39, No. 2, 1994.

实施例 14

3-氟-10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

标题化合物(浅棕色固体, m.p. 298-300℃)的合成记载于 Heterocycles, Vol. 39, No. 2, 1994.

实施例 15

7-氯甲基-10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 2(步骤 4)的方法, 利用 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷制备。收率: 53%。mp 220℃。m/z 409 (M)。

实施例 16

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基-7-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 2(步骤 4)的方法, 利用原乙酸三乙酯制备。收率: 48%。mp 222℃。m/z 376 (MH⁺)。

实施例 17

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-乙基-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 2(步骤 4)的方法, 利用原丙酸三乙酯制备。收率: 47%。mp 240℃。m/z 390 (MH⁺)。

实施例 18

3-甲氧基-7-苄基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用苯乙酰肼制备。收率: 92%。mp 198℃。m/z 415 (M)。

实施例 19

3-甲氧基-7-甲基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用乙酰肼制备。收率: 98%。
mp 210℃。 m/z 339 (M)。

实施例 20

3-甲氧基-7-(1H-吲哚-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-
苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用吲哚-3-乙酰肼制备。收率:
92%。 mp 198℃。 m/z 415 (M)。

实施例 21

3-甲氧基-7-[(二甲基氨基)甲基]-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-
苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用二甲基氨基乙酰肼 HCl 制备。
收率: 38%。 mp 189℃。 m/z 383 (MH⁺)。

实施例 22

7-(2-羟基乙基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二
氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用 3-羟基丙酰肼制备, m/z 370
(MH⁺)。

实施例 23

7-[(2R)-5-氧代-2-吡咯烷基]-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并
[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(S)-5-氧代-2-吡咯烷甲酰肼
制备, mp 160℃。 m/z 408 (M)。

实施例 24

7-(氨基甲酰基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用 2-胍基-2-氧代-乙酰胺制备, mp 256℃, m/z 368 (M).

实施例 25

7-羟基甲基-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用羟基-乙酰胍制备, mp 255℃, m/z 355 (M).

实施例 26

7-(3,4-二甲氧基-苄基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用 3,4-二甲氧基苄基乙酰胍制备, mp 196℃, m/z 476 (MH⁺).

实施例 27

3-甲氧基-7-(3-甲氧基苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用 3-甲氧基苄基乙酰胍制备, mp 209℃, m/z 446 (MH⁺).

实施例 28

3-氯-7-苄基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用苯基乙酰肼制备, mp 188℃, m/z 420 (MH⁺).

实施例 29

3-氯-7-(1H-吲哚-3-基甲基)-9H-咪唑[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用吲哚-3-乙酰肼制备, mp 242℃, m/z 459 (MH⁺).

实施例 30

7-(氨基甲酰基)-3-氯-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用草氨酰肼制备, mp >250℃, m/z 373 (MH⁺).

实施例 31

3-甲氧基-7-[(3-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基]-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙酰肼制备, mp 220℃, m/z 203 (M).

实施例 32

3-甲氧基-7-[(5-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基]-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(5-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙酰肼制备, mp >250℃, m/z 468 (M).

实施例 33

7-(2-氯-苄基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(2-氯-苄基)-乙酰肼制备, mp 215°C, m/z 449(M).

实施例 34

3-甲氧基-7-(2-甲氧基苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(2-甲氧基-苄基)-乙酰肼制备, mp 80°C, m/z 445(M).

实施例 35

7-(二乙基氨基甲酰基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用 N,N-二乙基-2-肼基-2-氧代-乙酰胺制备, mp 75°C, m/z 425 (MH⁺).

实施例 36

3-甲氧基-7-(2-三氟甲基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(2-三氟甲基-苄基)-乙酰肼制备, mp 225°C, m/z 483 (M).

实施例 37

3-甲氧基-7-[(7-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基]-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-乙酰肼制备, mp >250℃, m/z 485 (MH⁺).

实施例 38

7-(3-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-氯-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-乙酰肼制备, m/z 463 (M).

实施例 39

3-甲氧基-7-(4-甲氧基苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(4-甲氧基-苄基)-乙酰肼制备, mp 179℃, m/z 445 (M).

实施例 40

3-甲氧基-7-(3-三氟甲基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(3-三氟甲基-苄基)-乙酰肼制备, mp 89℃, m/z 483 (M).

实施例 41

3-氯-7-(4-三氟甲基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 7)的方法, 利用(4-三氟甲基-苄基)-乙酰肼制备, mp 217℃, m/z 487 (M).

实施例 42

3-氯-7-(4-二甲基氨基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1 (步骤 7)的方法,利用(4-二甲基氨基-苄基)-乙酰肼制备, mp 206 °C, m/z 463 (MH⁺).

实施例 43

3-氯-7-(2,4-二甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1 (步骤 7)的方法,利用(2,4-二甲氧基-苄基)-乙酰肼制备, mp 160 °C, m/z 479 (M).

实施例 44

3-氯-7-(4-甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1 (步骤 7)的方法,利用(4-甲氧基-苄基)-乙酰肼制备, m/z 499 (M).

实施例 45

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-苄基-3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 7 (步骤 5)的方法,利用苄基乙酰肼制备, mp 233-235 °C, m/z 500/502 (M).

实施例 46

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-(1H-吡啶-3-基甲基)-3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 7 (步骤 5)的方法, 利用吲哚-3-乙酰肼制备, mp 265℃(分解), m/z 539/541 (M)。

实施例 47

3-溴-7-(1H-吲哚-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用吲哚-3-乙酰肼制备, mp 258℃(分解), m/z 503/505 (M)。

实施例 48

3-溴-7-苄基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用吲哚-3-乙酰肼制备, mp 190-192℃(分解), m/z 464/466 (M)。

实施例 49

7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1 (步骤 7)的方法, 利用 3,4-亚甲二氧基-苯酰肼制备, mp 247℃, m/z 446(MH⁺)。

实施例 50

3-溴-7-(3-甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 3-甲氧基苄基乙酰肼制备, mp 111-113℃, m/z 494/496 (M)。

实施例 51

3-溴-7-(3,4-二甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 3,4-二甲氧基苄基乙酰肼制备, mp 224-226°C, m/z 524/526 (M).

实施例 52

7-[2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基]-乙基]-3-氯-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 3-(3,4-亚甲二氧基苄基)丙酰肼制备, mp 208°C, m/z 476.9 (M).

实施例 53

7-(4-甲磺酰基-苄基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 4-甲磺酰基-苄基乙酰肼制备, 白色泡沫, m/z 494(MH⁺).

实施例 54

3-甲氧基-7-[(联苯-4-基)甲基]-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 4-联苯乙酰肼制备, 白色泡沫, m/z 492(MH⁺).

实施例 55

7-(4-二甲基氨基-苄基)-3-甲氧基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 4-二甲基氨基苯基乙酰肼制备, mp 210℃, m/z 459(MH⁺).

实施例 56

3-甲氧基-7-(4-三氟甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 4-三氟甲氧基-苯基乙酰肼制备, mp 225℃, m/z 500(MH⁺).

实施例 57

3-氯-7-(4-硝基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 4-硝基-苯基乙酰肼制备, 白色泡沫, m/z 462(M).

实施例 58

10-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-(4-二甲基氨基-苄基)-3-溴-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 7 (步骤 5)的方法, 利用 4-二甲基氨基苯基乙酰肼制备, mp 140℃(分解), m/z 543/545 (M).

实施例 59

3-溴-7-(4-二甲基氨基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 4-二甲基氨基苯基乙酰肼制备, mp 240℃(分解), m/z 507/509 (M).

实施例 60

3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

步骤 1

8-氯-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酰胺

将 3-氯-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯(实施例 13) (7.1g, 15.7mmol)在二噁烷(60mL)中形成悬浮液。加入甲酰胺(2.8mL, 71.3mmol)。缓慢加入 5.4M 甲醇钠的甲醇溶液(2.9mL, 15.5mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将形成的白色悬浮液用水(70mL)稀释并室温搅拌 1 小时。减压除去二噁烷并将悬浮液在冰中搅拌 1 小时, 然后滤出晶体, 用水洗涤并在 60℃/0.1 毫巴下干燥。得到白色晶体(6g, 89%)。mp >220℃。m/z 427 (MH⁺)。

步骤 2

8-氯-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲腈

将 8-氯-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酰胺(5.9g, 13.8mmol)和磷酸氯(1.4mL, 15.2mmol)在二噁烷(55mL)中混合并回流过夜。将形成的黄色溶液蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化(CH₂Cl₂/丙酮 20:1)。得到白色泡沫(3.5g, 61%)。m/z 408 (MH⁺)。

步骤 3

8-氯-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-N-羟基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲脒

将 8-氯-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲腈(2g, 4.9mmol)和羟基胺 HCl (1g, 14.6mmol)在 DMF (10mL)中形成悬浮液并缓慢地用 5.4M 甲醇钠的甲醇溶液(2.7mL, 14.6mmol)处理。

将黄色悬浮液搅拌过夜。将悬浮液在冰中冷却，用水(20mL)稀释并在冰中搅拌 1 小时。滤出晶体并用冷水(5mL)洗涤。得到白色晶体(1.9g, 89%)。m/z 442 (MH⁺)。

步骤 4

8-氯-3-(5-环丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-6-酮

将 8-氯-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-N-羟基-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲脒(1.9g, 4.3mmol)、氧化镁(0.156g, 3.9mmol)和环丙烷羧基氯(0.5mL, 5.3mmol)在二噁烷中回流过夜。蒸出二噁烷，将残余物溶于 DMF (20mL)并回流 1 小时。蒸出 DMF 并将残余物用 CH₂Cl₂ 和水萃取。将有机层浓缩并用乙酸乙酯稀释后，析出产物结晶。得到白色固体(0.8g, 39%)。mp 198-205℃。m/z 492 (MH⁺)。

步骤 5

8-氯-3-(5-环丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-6-酮

将 8-氯-3-(5-环丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-6-酮(2g, 4mmol)溶于 CH₂Cl₂ (8mL)和三氟乙酸(8mL)并在冰中冷却，然后缓慢地用三氟甲磺酸(0.7mL, 8mmol)处理并在无冷却条件下搅拌 2 小时。蒸除溶剂并将残余物用 CH₂Cl₂ 和水萃取。从有机层得到白色泡沫(0.84g, 62%)。m/z 342(MH⁺)。

步骤 6

6,8-二氯-3-(5-环丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘

将 8-氯-3-(5-环丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-4,5-二氢-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-6-酮(0.84g, 2.5mmol)在氯苯(8mL)中形成悬浮液，加入 N,N-二甲基-对甲苯胺(1.1mL, 7.4mmol)和磷酸氯(0.34mL, 3.7mmol)并将混合物回流过

夜。将形成的溶液蒸发并将残余物通过硅胶色谱纯化(CH_2Cl_2 /丙酮 10:1)。得到白色固体(0.56g, 63%)。mp 200℃。m/z 359(M)。

步骤 7

3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

将 6,8-二氯-3-(5-环丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萸(70mg, 0.194mmol)、甲酰肼(23mg, 0.39mmol)和 N-乙基二异丙基胺(0.066mL, 0.39mmol)在氯苯中混合并回流 3.5 小时。蒸除溶剂并将残余物用 CH_2Cl_2 /水萃取, 然后通过硅胶色谱纯化(CH_2Cl_2 /2-丙醇 20:1)。得到白色固体(36mg, 50%)。mp >230℃。m/z 365(M)。

实施例 61

3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-(1H-吡啶-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 60 的方法, 利用吡啶-3-乙酰肼制备, 白色泡沫, m/z 499(MH^+)。

实施例 62

3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-(4-二甲基氨基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 60 的方法, 利用(4-二甲基氨基-苄基)-乙酰肼制备, 白色固体, m/z 495(MH^+)。

实施例 63

7-苄基-3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 60 的方法，利用苯基乙酰肼制备，白色固体， m/z 456(MH^+)。

实施例 64

3-氯-7-环丙基甲基-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 60 的方法，利用环丙基-乙酰肼制备，白色固体， m/z 420 (M)。

实施例 64

3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-(3,4-二甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 60 的方法，利用 3,4-二甲氧基-苯基乙酰肼制备，无色胶状物， m/z 515 (M)。

实施例 65

3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-(5-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 60 的方法，利用(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙酰肼制备，褐色固体， m/z 509 (M)。

实施例 66

3-氯-10-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-7-(3-甲氧基-苄基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并二氮杂草

按照类似于实施例 60 的方法，利用 3-甲氧基-苯基乙酰肼制备，白色泡沫， m/z 485 (M)。

实施例 67

3-羟基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

步骤 1

6-羟基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

将 5-羟基邻氨基苯甲酸(9.5g, 62mmol)在二噁烷(50mL)中形成悬浮液, 加入二(三氯甲基)碳酸酯(6g, 20mmol)(轻度放热), 将悬浮液回流 1 小时, 冷却至室温, 滤出固体并用二噁烷洗涤, 得到褐色晶体(10.1g, 90%), mp. 236℃(分解)。

步骤 2

6-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

将 6-羟基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(9.7g, 54mmol)、叔丁基二苯基氯硅烷(15.2mL, 59mmol)和咪唑(4g, 59mmol)在 DMF (100mL)中室温搅拌 24 小时。将反应混合物用乙酸乙酯(400mL)和水(300mL)萃取。将有机层中的产物通过硅胶色谱进行纯化(己烷/乙酸乙酯 2:1), 然后用热的乙酸乙酯/己烷结晶得到白色晶体(13g, 58%), mp. 185℃。

步骤 3

7-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-4-(2,4-二甲氧基-苄基)-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-2,5-二酮

按照类似于实施例 1(步骤 2)的方法, 将粗产物通过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯 1:1), 得到白色泡沫, 收率: 80%。580 (M)。

步骤 4

8-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

按照类似于实施例 1(步骤 3 和 4)的方法,将粗产物通过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯 1:2),得到黄色泡沫,收率: 54%。675 (M)。

步骤 5

8-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

类似于实施例 1(步骤 5),将反应时间限制为 1 小时,将粗产物通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/2-丙醇 30:1),得到白色泡沫,收率: 65%。526 (MH⁺)。

步骤 6

8-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-6-氯-4H-2,5,10b-三氮杂-苯并[e]萘-3-甲酸乙酯

类似于实施例 1(步骤 6),将粗产物通过硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯 1:1),得到白色泡沫,收率: 10%。543 (M)。

步骤 7

3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

类似于实施例 1(步骤 7),将粗产物通过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯),得到白色晶体,收率: 46%, mp 233 °C。

步骤 8

3-羟基-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

将 3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷基氧基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯(155mg, 0.28mmol)在 1M 四丁基氟化铵溶液(1mL)中搅拌 30 分钟。将反应混合物用二氯甲烷和水萃取。将粗

产物通过硅胶色谱纯化(DCM/MeOH 40:3)。得到白色晶体(55mg, 62%), mp >250℃, 310 (M-H)⁻。

实施例 69

3-氯-7-(吡啶-4-基甲基)-9H-咪唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]-苯并二氮杂草-10-甲酸乙酯

按照类似于实施例 4 (方法 B)的方法, 利用 4-吡啶-乙酰肼二盐酸盐制备, 浅褐色固体, mp 213℃, m/z 421(MH⁺)。

参考文献

- (¹) Hunkeler, W.; Kyburz, E.; EP 150040
- (²) Rogers-Evans, M.; Spurr, P.; EP 787729
- (³) Zhang, P.; Zhang, W.; Liu, R.; Harris, B.; Skolnick, P.; Cook, J. M. J. Med. Chem. 1995, 38, 1679-88.
- (⁴) Gerecke, M.; Kyburz, E.; Borer, R.; Gassner, W.; Heterocycles, 1994, 39, 693-721.

实施例 A

按照常规方式生产具有如下组成的片剂:

	<u>mg/片</u>
活性物质	5
乳糖	45
玉米淀粉	15
微晶纤维素	34
硬脂酸镁	1
片剂重 100	

实施例 B

生产具有如下组成的胶囊剂:

	<u>mg/胶囊</u>
活性物质	10
乳糖	155
玉米淀粉	30
滑石	5

胶囊填充重量 200

将活性物质、乳糖和玉米淀粉首先在混合器中混合,然后在粉碎机中混合。将混合物返回到混合器,向其中加入滑石并充分混合。通过机器将混合物填充到硬质明胶胶囊中。

实施例 C

生产具有如下组成的栓剂:

	<u>mg/栓剂</u>
活性物质	15
栓剂基质	1285

总重 1300

将栓剂基质在玻璃或钢制容器中熔化并充分混合,然后冷却至 45℃。随即向其中加入细粉末状活性物质并搅拌至其完全分散。将混合物倒入适当大小的栓剂模具中,冷却,然后将栓剂从模具中取出并在蜡纸或金属箔中独立包装。