

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01820876.2

[51] Int. Cl.

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 267/14 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 243/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 6 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1261430C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 285/36 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

[22] 申请日 2001.12.19 [21] 申请号 01820876.2

[30] 优先权

[32] 2000.12.27 [33] EP [31] PCT/EP00/13289

[86] 国际申请 PCT/EP2001/015074 2001.12.19

[87] 国际公布 WO2002/051838 英 2002.7.4

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.19

[71] 专利权人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施威尔 CH - 4123 格沃伯街
16

[72] 发明人 哈米德·艾萨维 马丁内·克洛泽尔
托马斯·韦勒

拉尔夫·科贝尔施泰因

蒂埃里·西费朗 瓦尔特·菲施利

审查员 肖 鹏

[74] 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公司

代理人 徐晓琴

权利要求书 15 页 说明书 58 页

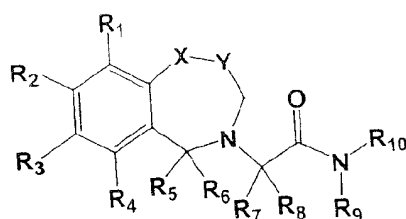
[54] 发明名称

作为阿立新受体拮抗剂应用的苯并氮杂卓及其杂环衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新型苯并氮杂卓及其杂环衍生物，以及它们作为有效成分在制备药物组合物中的应用。本发明还涉及相关方面包括该化合物的制备方法，含有一种或多种该化合物的药物组合物，及其作为阿立新受体拮抗剂的应用。

1. 通式 (I) 化合物



通式 (I)

其中:

R_1, R_2, R_3, R_4 分别代表氢、羟基、短链烷氧基、短链烯氧基或芳烷氧基;

R_5 代表芳烷基;

R_6 代表氢;

R_7, R_8 分别代表氢或芳基;

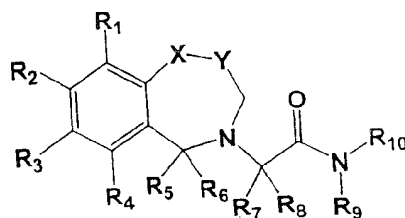
R_9, R_{10} 分别代表氢、芳基环烷基、芳烷基、短链烷基、短链炔基、环烷基、或者杂环基-短链烷基, 其中一个或两个氢原子可以被如下基团取代, 羟基、氰基、三氟甲基、-O-短链烷基、-N(短链烷基)₂、-S-短链烷基、-COO-短链烷基、-CONH-短链烷基、-CON(短链烷基)₂、或-NHCO-短链烷基;

-X-Y-分别代表-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -SO₂-CH₂-和-NR₁₅-CO-;

R_{15} 代表氢;

或者光学纯的 1-取代-2 四氢苯并氮杂卓衍生物的对映异构体、光学纯的 1-取代-2 四氢苯并氮杂卓衍生物的对映异构体的混合物、外消旋物、或者通式 I 化合物的药用许可的盐类。

2. 通式 (II) 化合物



通式 (II)

其中:

R_1, R_2, R_3, R_4 分别代表氢、羟基、短链烷氧基或短链烯氧基;

R_5 代表芳烷基;

R_6 代表氢;

R_7, R_8 分别代表氢或芳基;

R_9, R_{10} 分别代表氢、芳烷基、短链烷基、环烷基或者杂环基-短链烷基;

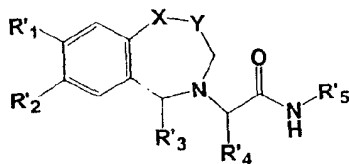
5 $-X-Y-$ 分别代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{NR}_{15}-\text{CO}-$;

R_{15} 代表氢;

或者光学纯的 1-取代-2 四氢苯并氮杂卓衍生物的对映异构体、光学纯的 1-取代-2 四氢苯并氮杂卓衍生物的对映异构体的混合物、外消旋物、或者通式 I 化合物的药用许可的盐类。

10

3. 通式 (III) 化合物



15

通式 (III)

其中:

R'_1 和 R'_2 分别代表氢、羟基、短链烷氧基、短链烯氧基;

R'_3 代表芳烷基;

20

R'_4 代表氢或芳基;

R'_5 代表氢、芳烷基、短链烷基、环烷基、或者杂环基-短链烷基;

$-X-Y-$ 分别代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{NR}'_6-\text{CO}-$;

R'_6 代表氢;

25

或者光学纯的 1-取代-2 四氢苯并氮杂卓衍生物的对映异构体、光学纯的 1-取代-2 四氢苯并氮杂卓衍生物的对映异构体的混合物、外消旋物、或者通式 I 化合物的药用许可的盐类。

4. 按照权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其选自下述化合物,

30

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-萘-1-基甲基-乙酰胺;

5 N-苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)
-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基] -乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-2-基-乙酰胺;

10 2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,
4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茚满-2-基-乙酰胺;

2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,
4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺 ;

15

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺 ;

20 2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-5,5-二氧代-5,6,7,
9-四氢-5 λ -硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-茚满-2-基-乙酰胺;

2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-5,5-二氧代-5,6,7,
9-四氢-5 λ -硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

25

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯
并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺 ;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯
并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-2-基-2-苯基-乙酰胺;

30

2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-萘-1-基甲基-乙酰胺;

2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-(2-乙氧基-苄基)-乙酰胺;

2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

10 2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-乙酰胺;

N-苄基-2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-乙酰胺;

15

2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺

20 N-丁基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-2-苯基-乙酰胺;

25 N-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

N-环戊基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

30

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-呋喃-2-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

5 {2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-乙酸乙酯;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡啶-4-基甲基-乙酰胺;

10 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡啶-3-基甲基-乙酰胺;

N-环丙基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-
四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

15

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-氧代-四氢-呋喃-3-基)-2-苯基-乙酰胺;

20 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(4-甲氧基-茚满-1-基)-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-苯基-茚满-1-基)-乙酰胺;

25 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(4-甲基-茚满-1-基)-乙酰胺;

2-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-
苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-3-羟基-丙酸甲酯;

30

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-乙基氨基甲酰基甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
5 [c]氮杂卓-2-基]-N-[(乙基-甲基-氨基甲酰)-甲基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-
苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

10 2-[8-苄氧基-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-
苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

3-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-
苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-丙酸甲酯;

15

N-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-
8-羟基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

20

N-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-
二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

3-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-
苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-N,N-二甲基-丙酰胺;

25

3-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-
苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-N-乙基-N-甲基-丙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
30 [c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-异恶唑-5-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

5 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

10

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-异喹啉-1-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
15 [c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(4-[1,2,3] 噻二唑-4-基-苯基)-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

20 N-氰基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,
5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基] -2-苯基-乙酰胺;

N-(2-乙酰氨基-乙基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧
基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基] -2-苯基-乙酰胺;

25

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
30 [c]氮杂卓-2-基]-N-(2-甲磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺 ;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-喹啉-2-基甲基-乙酰胺;

5 N-(2-氰基-乙基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,
3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

10

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-乙氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

15 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡嗪-2-基甲基-乙酰胺;

20 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-丙-2-炔基-乙酰胺;

N-叔丁基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-
四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

25

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺;

30 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-乙基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

5 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-乙磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-羟基-乙基)-2-苯基-乙酰胺;

10

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-羟基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

15 [1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸 N', N'-二甲基-酰肼;

2-[8-烯丙氧基-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

20 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-8-丙氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

25

2-[8-(2,2-二氟-乙氧基)-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

30 N-苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[8-(2,2-二氟-乙氧基)-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-

基] - 2-苯基-乙酰胺

N-苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[5-(3,4-二氯-苄基)-7,8-二甲氧基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-苯并[e][1,4]二氮杂卓-4-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(S)-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(S)-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-2-基-乙酰胺;

5. 按照权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其选自下述化合物,

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-2-基-乙酰胺;

2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺 ;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-2-基-2-苯基-乙酰胺;

N-丁基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

5

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-2-苯基-乙酰胺;

N-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

10

N-环戊基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

15

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-呋喃-2-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-乙酸乙酯;

20

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡啶-3-基甲基-乙酰胺;

3-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-丙酸甲酯;

25

N-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

30

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-异恶唑-5-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

5

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺 ;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
10 [c]氮杂卓-2-基]-N-异噻啉-1-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(4-[1,2,3]噻二唑-4-基-苄基)-乙酰胺;

15 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

N-氰基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,
5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基] -2-苯基-乙酰胺;

20

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
25 [c]氮杂卓-2-基]-N-(2-甲磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基] -2-苯基-N-噻啉-2-基甲基-乙酰胺;

30 N-(2-氰基-乙基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,

3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

5

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-乙氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并
10 [c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡嗪-2-基甲基-乙酰胺;

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-丙-2-炔基-乙酰胺;

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并
15 [c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3, 3-二甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺;

20

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-乙基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并
25 [c]氮杂卓-2-基]-N-(2-乙磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-羟基-乙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[8-烯丙氧基-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四

氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-8-丙氧基-1,3,4,5-四氢-
苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

5

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-
-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[8-(2,2-二氟-乙氧基)-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,
10 3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

N-苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[8-(2,2-二氟-乙氧基)-
-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-
基]-2-苯基-乙酰胺;

15

N-苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-
-8-异丙氧基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙
酰胺;

20 2-[1-(S)-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-
-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(S)-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-
-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-2-基-乙酰胺;

25

6. 用于治疗由阿立新作用引起的病症的药物组合物,其中含有权利要求
1至5中任一项的一种或多种化合物,或其药学上可接受的盐类,以及常用
载体物质和辅药。

7. 如权利要求6的药物组合物,其中,由阿立新作用引起的病症是肥胖
30 和睡眠障碍。

8. 权利要求 1 至 5 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐类衍生物，在制备治疗由阿立新作用引起的病症的药物中的应用。

9. 如权利要求 8 的应用，其中，由阿立新作用引起的病症是肥胖和睡眠障碍。

5 10. 一种用于治疗由阿立新作用引起的病症的药物组合物的制备方法，该药物组合物含有权利要求 1 至 5 中任一项的一种或多种化合物或其药学上可接受的一种或多种盐类作为活性组分，该方法包括按已知方式将一种或多种活性组分与药学上可接受的赋形剂和辅药混合。

10 11. 如权利要求 10 的制备方法，其中，由阿立新作用引起的病症是肥胖和睡眠障碍。

作为阿立新受体拮抗剂应用的苯并氮杂卓及其杂环衍生物

本发明涉及通式(I)的新型苯并氮杂卓及其杂环衍生物,以及它们作为药物的应用。本发明还涉及相关方面包括该化合物的制备方法,含有一种或多种通式(I)化合物的药物组合物,及其作为阿立新受体拮抗剂的应用。

阿立新(orexins)(次呆小病)包括下丘脑产生的2种神经肽:阿立新A(OX-A)(一种33氨基酸肽)和阿立新B(OX-B)(一种28氨基酸肽)。发现阿立新能促进老鼠饲料消耗,暗示这些肽作为中枢反馈机制中介质调节摄食行为的生理作用(Sakurai T. et al., Cell 1998, 92, 573-585)。另一方面,也有提议阿立新能调节睡眠和觉醒状态,开创可能的新型治疗发作性睡眠病人的方法(Chemelli R. M. et al., Cell 1999, 98, 437-451)。已克隆出两种阿立新受体,且具有哺乳动物特征。他们属于G-蛋白成对受体总科(Sakurai T. et. al., Cell 1998, 92, 573-585)。阿立新-1受体(OX₁)对OX-A有选择性,阿立新-2受体(OX₂)即能结合OX-A,又能结合OX-B。

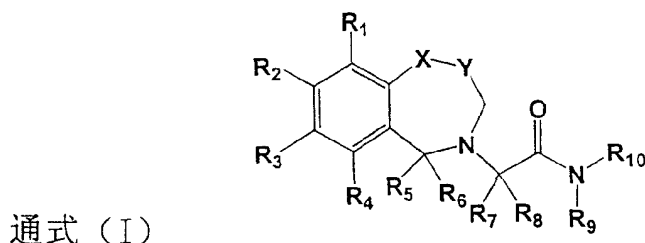
阿立新受体发现于哺乳动物寄主,可能负责许多生物功能例如,包括但不限于下述病症:抑郁症;焦虑症;癖嗜症;强迫性机能障碍;情感性神经机能症;抑郁性神经机能症;焦虑性神经机能症;胸腺机能障碍;行为障碍;心理障碍;性功能障碍;性心理功能障碍;性机能障碍;精神分裂症;狂躁抑郁症;谵妄;痴呆;严重精神发育迟缓和运动障碍如杭廷顿氏舞蹈病、图雷特综合症;摄食障碍如厌食症、贪食症、恶病质和肥胖症;糖尿病;食欲/味觉失常;呕吐/恶心;哮喘;癌症;帕金森氏症;库欣氏综合症/症;嗜碱性细胞腺瘤;泌乳素瘤;高催乳激素血;垂体机能减退症;脑垂体瘤/腺瘤;下丘脑疾病;炎症性肠病;胃 dyskinesia;胃溃疡;弗勒利希氏综合症;肾上腺垂体疾病;垂体疾病;脑垂体生长激素;肾上腺垂体机能减退;肾上腺垂体机能亢进;下丘脑性腺机能减退;卡尔曼氏综合症(嗅觉缺失、嗅觉减退);功能性或心理性闭经;垂体机能减退症;下丘脑甲状腺功能减退;下丘脑-肾上腺功能障碍;自发性血催乳素过多;生长激素缺乏的下丘脑障碍;自发性生长激素缺乏;侏儒症;巨人症;肢端肥大症;混乱的生物和生理节奏;与象神经系统紊乱、神经原性疼痛、多动腿综合征类疾病相关的睡眠紊乱;

心肺疾病，急性和充血性心力衰竭；高血压；低血压；尿潴留；骨质疏松症；心绞痛；心肌梗死；局部出血或出血性中风；蛛网膜下出血；溃疡；过敏症；良性前列腺肥大；慢性肾衰竭；肾病；葡萄糖耐量减退；偏头痛；痛觉过敏；疼痛；对象痛觉过敏、灼痛和异常性疼痛一样的疼痛增强或过度敏感；急痛；灼痛；非典型性面痛；神经源性疼痛；背痛；复合局部疼痛综合症 I 和 II；关节痛；运动损伤痛；与感染例如 HIV 有关的疼痛；化疗后疼痛；中风后疼痛；手术后疼痛；神经痛；与象过敏性肠综合征、偏头痛和咽喉痛一样的内脏痛相关的情形；膀胱失禁如压迫失禁；麻醉剂耐量或麻醉剂戒除；睡眠障碍；睡眠呼吸暂停；发作性睡眠症；失眠症；拟梦症；jet-lag 综合症；神经变性障碍包括象抑制解除-痴呆-帕金森氏病-肌肉萎缩复合体一样的疾病分类学上的个体；苍白球-脑桥-黑质变性癫痫；抽搐及其它与阿立新有关的疾病。

本发明提供的苯并氮杂卓及其杂环衍生物是人类阿立新受体尤其是 OX_1 和 OX_2 受体的非肽拮抗剂。尤其是这些化合物在治疗肥胖和/或睡眠障碍方面具有潜在效用。

目前，对具有针对特定的 OX_1 或 OX_2 受体，或者同时对 OX_1 和 OX_2 受体起拮抗作用可能性的低分子量化合物的了解不多。近期已公开的 WO 99/09024，WO 00/47577 和 WO 00/47580 中，描述苯基脲和苯硫脲衍生物是优选的 OX_1 受体拮抗剂。另外，最近 WO 00/47576 描述肉桂酰胺衍生物是 OX_1 受体拮抗剂。与目前已公开的所有早先的阿立新受体拮抗剂相比，本发明的新型化合物属于完全不同的一类低分子化合物。

本发明涉及符合通式 (I) 的新型苯并氮杂卓及其杂环衍生物



其中：

R_1, R_2, R_3, R_4 分别代表氰基、硝基、卤素、氢、羟基、短链烷基、短链烯基、短链烷氧基、短链烯氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基、杂环基烷氧基、 $R_{11}CO-$ 、 $NR_{12}R_{13}CO-$ 、 $R_{12}R_{13}N-$ 、 $R_{11}OOC-$ 、 $R_{11}SO_2NH-$ 、或 $R_{14}-CO-NH-$ ，或者 R_2 与 R_3 一起以及 R_1 与 R_2 一起和 R_3 与 R_4 一起可与苯环形成一个含有一或两个氧原子的饱和的五、六或七元环；

R_5 代表芳基、芳烷基、短链烷基、短链烯基、三氟甲基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基；

R_6 代表氢、芳基、芳烷基、短链烷基、短链烯基、三氟甲基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基；

10 R_7, R_8 分别代表氢、芳基、芳烷基、短链烷基、短链烯基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基；

R_9, R_{10} 分别代表氢、芳基、芳基环烷基、芳烷基、短链烷基、短链烯基、短链炔基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基，其中一个、几个或者全部的氢原子可能被卤素取代或者其中一个或两个氢原子可能被如下基团取代，

15 羟基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-O-$ 短链烷基、 $-NH-$ 短链烷基、 $-N$ （短链烷基）₂、 $-S-$ 短链烷基、 $-COO-$ 短链烷基、 $-CONH-$ 短链烷基、 $-CON$ （短链烷基）₂、 $-CO-$ 短链烷基、 $-NHCO-$ 短链烷基、 $-O-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链烯基、 $-NH-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链烯基、 $-N$ （具有 3 至 5 个碳原子的短链烯基）₂、 $-S-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链烯基、 $-COO-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链烯基、 $-CONH-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链烯基、 $-CON$ （具有 3 至 5 个碳原子的短链烯基）₂、 $-CO-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链烯基、 $-NHCO-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链烯基、 $-O-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链炔基、 $-NH-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链炔基、 $-N$ （具有 3 至 5 个碳原子的短链炔基）₂、 $-S-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链炔基、 $-COO-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链炔基、

25 $-CONH-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链炔基、 $-CON$ （具有 3 至 5 个碳原子的短链炔基）₂、 $-CO-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链炔基、 $-NHCO-$ 具有 3 至 5 个碳原子的短链炔基；

R_{11} 代表短链烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基；

30 R_{12} 和 R_{13} 分别代表氢、短链烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基或者

杂环基-短链烷基；

R_{14} 代表短链烷基、芳基、环烷基、杂环基、 $R_{12}R_{13}N-$ 、 $R_{11}O-$ ；

$-X-Y-$ 分别代表 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 和 $-NR_{15}-CO-$ ；

R_{15} 代表氢、短链烷基或者芳烷基；

- 5 以及光学纯的对映异构体、对映异构体的混合物例如外消旋物、光学纯的非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构体的外消旋物、非对映异构体外消旋物的混合物、或者内消旋类型及其药用许可的盐类。

本说明中，词语“短链烷基”单独或结合使用时，是指具有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基，优选具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基。直链和支链 $C_1 \sim C_8$ 烷基基团的例子是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、异丁基、叔丁基、戊基同分异构体、己基同分异构体、庚基同分异构体和辛基同分异构体，优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基和叔丁基。

- 15 词语“短链烯基”单独或结合使用时，如果没有另外说明，是指具有 2 至 5 个碳原子的直链或支链烯基，优选烯丙基和乙烯基。

词语“短链炔基”单独或结合使用时，是指具有 2 至 5 个碳原子的直链或支链炔基，优选具有炔丙基和正丁炔基。

词语“短链烷氧基”单独或结合使用时，是指短链烷基- $O-$ 的一组公式，其中术语“短链烷基”如上述定义，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、和叔氧丁基，优选甲氧基和乙氧基。

短链烯氧基优选乙烯氧基和烯丙氧基。

- 词语“环烷基”单独或结合使用时，是指具有 3 至 8 个碳原子的环烷基，优选具有 3 至 6 个碳原子的环烷基。 $C_3 \sim C_8$ 环烷基基团的例子是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基，优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基，特别优选环己基或者短链烷基取代的环烷基，且该环烷基优选具有短链烷基的取代基团，例如甲基-环丙基、二甲基-环丙基、甲基-环丁基、甲基-环戊基、甲基-环己基、二甲基-环己基。

- 30 词语“芳基”单独或结合使用时，是指可选择带有一个或多个取代基的

苯基或萘基，优选是带有一个或二个取代基，每个取代基分别选自氰基、卤素、羟基、短链烷基、短链烯基、短链烷氧基、短链烯氧基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羧基及此类基团，例如苯基、对甲苯基、4-甲氧基苯基、4-叔丁氧基苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、4-羟基苯基、1-萘基和 2-萘基。优选羧基苯基、短链烷氧基-苯基、羟基苯基，特别优选苯基。

词语“芳烷基”单独或结合使用时，是指上述定义的短链烷基或环烷基，其中的一个氢原子被上述定义的芳基取代。优选苄基和在苯环上带有羟基、短链烷基、短链烷氧基或者卤素优选氯取代基的苄基。特别优选苄基。

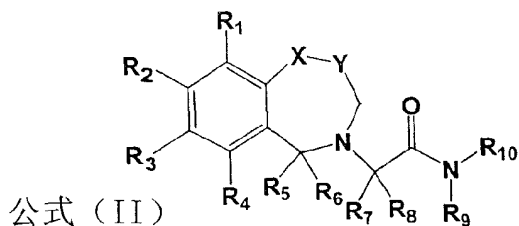
词语“芳基环烷基”单独或结合使用时，是指环烷基部分具有 4 至 7 个碳原子的芳基环烷基基团，例如茚满基、四氢萘基、苯并环庚基和苯并环丁基。芳基部分可带有一个或多个取代基，优选的带有一个或两个取代基，每个取代基分别选自氰基、卤素、羟基、短链烷基、短链烯基、短链烷氧基、短链烯氧基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基和羧基。

至于词语“杂烷基”和“杂环基-短链烷基”，杂烷基优选五元至十元的单环或双环，可以是饱和、部分不饱和的或芳香族的，具有例如 1, 2 或 3 个选自氧、氮和硫的相同或不同的杂原子。这样杂环基的例子是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、吲唑基、吲哚基、异氮杂茚基、异恶唑基、恶唑基、喹喔啉基、2,3 二氮杂萘基、噌啉基、二氢吡咯基、异苯并呋喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基。杂环基可带有至多 5 个，优选 1、2 或 3 个可选择的取代基。适合的取代基例子包括卤素、短链烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、短链烷氧基、羧基和短链烷氧基-羧基。

词语“卤素”是指氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

词语“羧基”单独或结合使用时，是指-COOH 基团。

根据本发明一组优选的化合物是分子式 (II) 的化合物



其中:

10 R_1, R_2, R_3, R_4 分别代表氰基、硝基、卤素、氢、羟基、短链烷基、短链烯基、短链烷氧基、短链烯氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基、杂环基烷氧基、 $R_{11}CO-$ 、 $NR_{12}R_{13}CO-$ 、 $R_{12}R_{13}N-$ 、 $R_{11}OOC-$ 、 $R_{11}SO_2NH-$ 、或 $R_{14}-CO-NH-$ ，或者 R_2 与 R_3 一起以及 R_1 与 R_2 一起和 R_3 与 R_4 一起可与苯环形成一个含有一或两个氧原子的饱和的五、六或七元环；

R_6 代表芳基、芳烷基、短链烷基、短链烯基、三氟甲基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基；

15 R_6 代表氢、芳基、芳烷基、短链烷基、短链烯基、三氟甲基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基；

R_7, R_8, R_9, R_{10} 分别代表氢、芳基、芳烷基、短链烷基、短链烯基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基；

R_{11} 代表短链烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基；

R_{12} 和 R_{13} 分别代表氢、短链烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基；

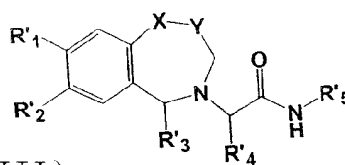
R_{14} 代表短链烷基、芳基、环烷基、杂环基、 $R_{12}R_{13}N-$ 、 $R_{11}O-$ ；

$-X-Y-$ 分别代表 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 和 $-NR_{15}-CO-$ ；

25 R_{15} 代表氢、短链烷基或者芳烷基；

以及光学纯的对映异构体、对映异构体的混合物例如外消旋物、光学纯的非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构体的外消旋物、非对映异构体外消旋物的混合物、或者内消旋类型及其药用许可的盐类。

根据本发明另一组优选的化合物是公式 (III) 化合物



公式 (III)

5

其中:

R'_1 和 R'_2 分别代表氢、羟基、短链烷氧基、短链烯氧基或者卤素、或者可与苯环形成一个含有一或两个氧原子的五、六或七元环;

R'_3 代表芳基、芳烷基、短链烷基、短链烯基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基;

R'_4 , R'_5 分别代表氢、芳基、芳烷基、短链烷基、短链烯基、环烷基、杂环基或者杂环基-短链烷基;

-X-Y-分别代表 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 和 $-NR'_6-CO-$;

R'_6 代表氢、短链烷基或者芳烷基;

以及光学纯的对映异构体、对映异构体的混合物例如外消旋物、光学纯的非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构体的外消旋物、非对映异构体外消旋物的混合物、或者内消旋类型及其药用许可的盐类。

优选化合物的实例是:

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-萘-1-基甲基-乙酰胺;

N-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-2-基-乙酰胺;

2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茚满-2-基-乙酰胺;

2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-5,5-二氧化-5,6,7,9-四氢-5 λ -硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-茛满-2-基-乙酰胺;

5 2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-5,5-二氧化-5,6,7,9-四氢-5 λ -硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺 ;

10 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-2-基-2-苯基-乙酰胺;

2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-萘-1-基甲基-乙酰胺;

2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-(2-乙氧基-苄基)-乙酰胺;

15 2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-乙酰胺;

20 N-苄基-2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-乙酰胺;

2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

N-丁基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

25 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-2-苯基-乙酰胺;

N-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

30 N-环戊基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-呋喃-2-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-乙酸乙酯;

5 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡啶-4-基甲基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡啶-3-基甲基-乙酰胺;

10 N-环丙基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-氧代-四氢-呋喃-3-基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(4-甲氧基-茚满-1-基)-乙酰胺;

15 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-苯基-茚满-1-基)-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(4-甲基-茚满-1-基)-乙酰胺;

20 2-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-3-羟基-丙酸甲酯;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-乙基氨基甲酰基甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-[(乙基-甲基-氨基甲酰)-甲基]-2-苯基-乙酰胺;

25 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

2-[8-苄氧基-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

30 3-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-丙酸甲酯;

N-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

5 N-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

3-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-N,N-二甲基-丙酰胺;

3-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-N-乙基-N-甲基-丙酰胺;

10 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-异恶唑-5-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

15 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-异喹啉-1-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

20 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(4-[1,2,3]噻二唑-4-基-苄基)-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

25 N-氰基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

N-(2-乙酰氨基-乙基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-乙酰胺;

30 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-甲磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-喹啉-2-基甲基-乙酰胺；

N-(2-氰基-乙基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,

5 3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-乙氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺；

10 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡嗪-2-基甲基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

15 并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-丙-2-炔基-乙酰胺；

N-叔丁基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,

5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺；

20 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-乙基-丙基)-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

25 并[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-乙磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-羟基-乙基)-2-苯基-乙酰胺；

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-羟基-丙基)-2-苯基-乙酰胺；

30 [1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]

氮杂卓-2-基]-苄基-乙酸 N', N' -二甲基-酰肼;

2-[8-烯丙氧基-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-8-丙氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

2-[8-(2, 2-二氟-乙氧基)-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

10 N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[8-(2, 2-二氟-乙氧基)-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苄基-乙酰胺;

15 N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苄基-乙酰胺;

2-[5-(3, 4-二氯-苄基)-7, 8-二甲氧基-2-氧代-1, 2, 3, 5-四氢-苯并[e][1, 4]二氮杂卓-4-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(S)-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

20 2-[1-(S)-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-2-基-乙酰胺;

特别优选的的化合物实例是:

25 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-2-基-乙酰胺;

2-[5-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3-二氢-5H-苯并[f][1, 4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

30 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-2-基-2-苯基-乙酰胺;

5 N-丁基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-2-苯基-乙酰胺;

10 N-苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

N-环戊基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-呋喃-2-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

15 {2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-乙酸乙酯;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡啶-3-基甲基-乙酰胺;

20 3-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-丙酸甲酯;

N-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

25 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-异恶唑-5-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺 ;

30 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-异喹啉-1-基甲基-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(4-[1,2,3]噻二唑-4-基-苄基)-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺;

5 N-氰基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,
5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-乙酰胺;

10 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-甲磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-喹啉-2-基甲基-乙酰胺;

N-(2-氰基-乙基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,
3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

15 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-乙氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

20 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡嗪-2-基甲基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-丙-2-炔基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺;

25 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-乙基-丙基)-2-苯基-乙酰胺;

30 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并
[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-乙磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-羟基-乙基)-2-苯基-乙酰胺;

2-[8-烯丙氧基-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

5 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-8-丙氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

10 2-[8-(2,2-二氟-乙氧基)-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

N-苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[8-(2,2-二氟-乙氧基)-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

15 N-苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺;

2-[1-(S)-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-1-基-乙酰胺;

20 2-[1-(S)-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茚满-2-基-乙酰胺;

25 通式(I)化合物的生理学上可使用或药学上可接受的盐类例子是与生理学上相容的无机酸例如盐酸、硫酸或磷酸形成的盐,或者与有机酸例如甲磺酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸形成的盐。带有酸基的通式(I)化合物也可与生理学上相容的碱形成盐。这样的盐例子是碱金属、碱土金属、铵和烷基铵盐,例如Na、K、Ca或四烷基铵盐。通式(I)化合物也可以两性离子形式存在。

30 上述优选化合物的 IC_{50} 值小于1000nM;特别优选化合物的 IC_{50} 值小于100nM,这些数据是按实验开头部分所述的FLIPR(荧光成像图版读取器)方法测定的。

通式(I)化合物及其药学上可用的盐类可用于治疗需要使用人体阿立新受体拮抗药的治疗或预防疾病或病症,例如肥胖、糖尿病、心血管障碍、癌症、泌乳素瘤、疼痛、发作性睡眠症、失眠症、睡眠窒息、拟梦症、忧郁症、焦虑症、嗜癖症、精神分裂症、神经变性错乱和痴呆。

- 5 通式(I)的化合物及其药学上可用的盐类对肥胖和睡眠障碍的治疗特别有效。

通式(I)化合物及其药学上可用的盐类可用作药剂(例如以药物制剂的形态)。药物制剂的用药形态可以是肠内的或口服的(例如片剂、糖衣片剂、糖锭剂、硬和软胶囊、药水、乳剂或悬浊液剂形态)、鼻用的(鼻内喷雾剂形态)或直肠的(栓剂形态)。然而,非肠道如肌肉或静脉方式(注射剂形态)用药也会有效。

通式(I)化合物及其药学上可用的盐类衍生物可与制备片剂、糖衣片剂、糖锭剂、胶囊所需的药用惰性的无机或有机赋形剂一起加工。乳糖、玉米淀粉及其衍生物、滑石、硬脂酸及其盐等可用作例如片剂、糖锭剂和硬胶囊的
15 此类佐剂。

适合软胶囊的佐剂是例如植物油、蜡、脂、半固态物质和液态多元醇等。

适合制备药水和糖浆的佐剂是例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

适合注射剂的佐剂是例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

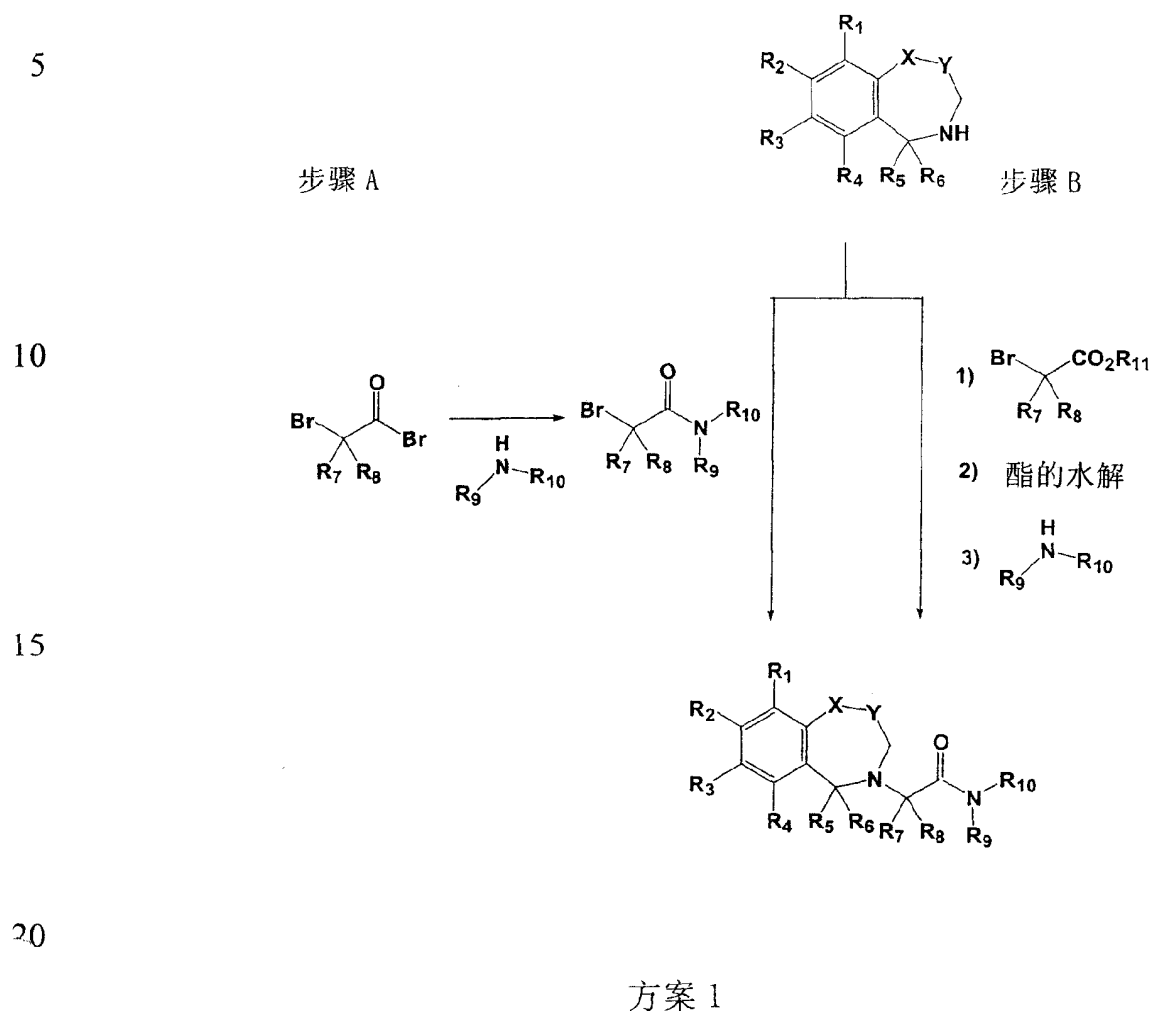
适合栓剂的佐剂是例如天然或硬化油、蜡、脂、半固态或液态多元醇等。

而且,药物制剂可含有防腐剂、增溶剂、增粘剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、食用香料、为改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧剂。它们也可含有其它有治疗价值的物质。本发明也涉及通式(I)化合物的制备方法。

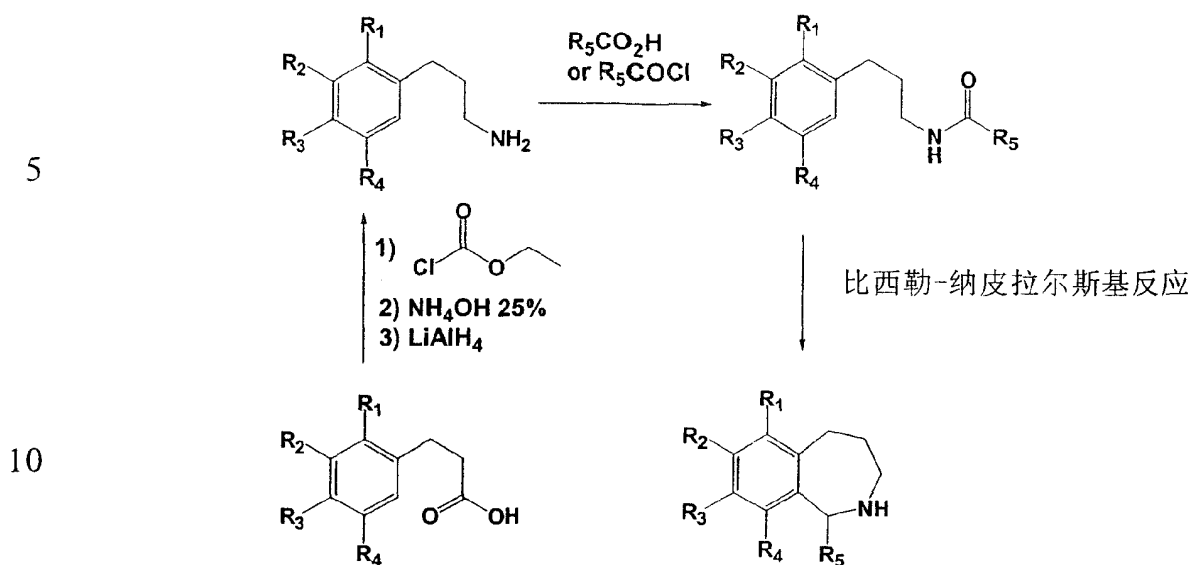
- 25 本发明通式(I)化合物是按照以下概述方案中的通常反应顺序制备的,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 的定义同上述通式(I)。该方案可获得具有一个或多个旋光活性碳原子的任何化合物,其可按已知方式分为纯的对映异构体或非对映异构体、对映异构体或非对映异构体的混合物、非对映异构体的外消旋物和内消旋物组成。

- 30 制得的化合物也可按已知方法转化成药学上可接受的盐衍生物。

通式 (I) 化合物可按方案 1 所示的标准步骤 (步骤 A 中 R_7 和 R_8 是氢原子, 步骤 B 中 R_7 和/或 R_8 不是氢原子) 由合成的苯并氮杂卓及其杂环衍生物制备。



X、Y 是 CH_2 以及 R_6 是氢的苯并氮杂卓衍生物可按方案 2a (S. Kano et al., Chem. Pharm. Bull. 1977, 25, 10, 2510-2515) 所示, 由相应的苯丙胺与期望的羧酸或酰氯结合后, 经 POCl_3 处理, 最后用 NaBH_4 处理 (比西勒-纳皮拉尔斯基反应) 而制得。



方案 2a

15

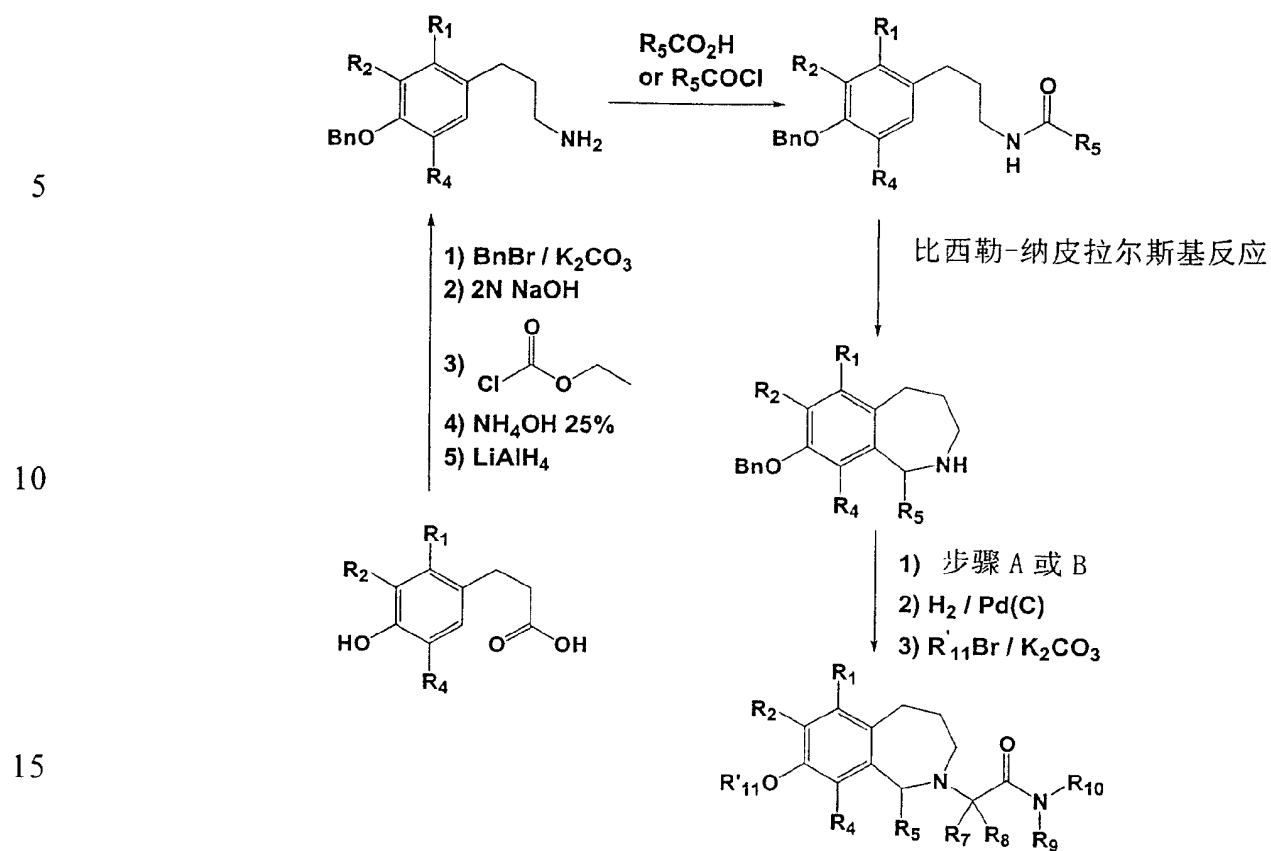
在 8 号位上带有各种取代基的苯并氮杂卓可由相应的 8-苄氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并氮杂卓加氢分解后, 经适合的亲电子试剂 O-烷基化 (方案 2b, -OR' 包括在 R₃ 定义中) 而制得。二苯醚可由 3-(4-苄氧基-苯基)-丙酸衍生物按前一个步骤 (方案 2a) 制得。

20

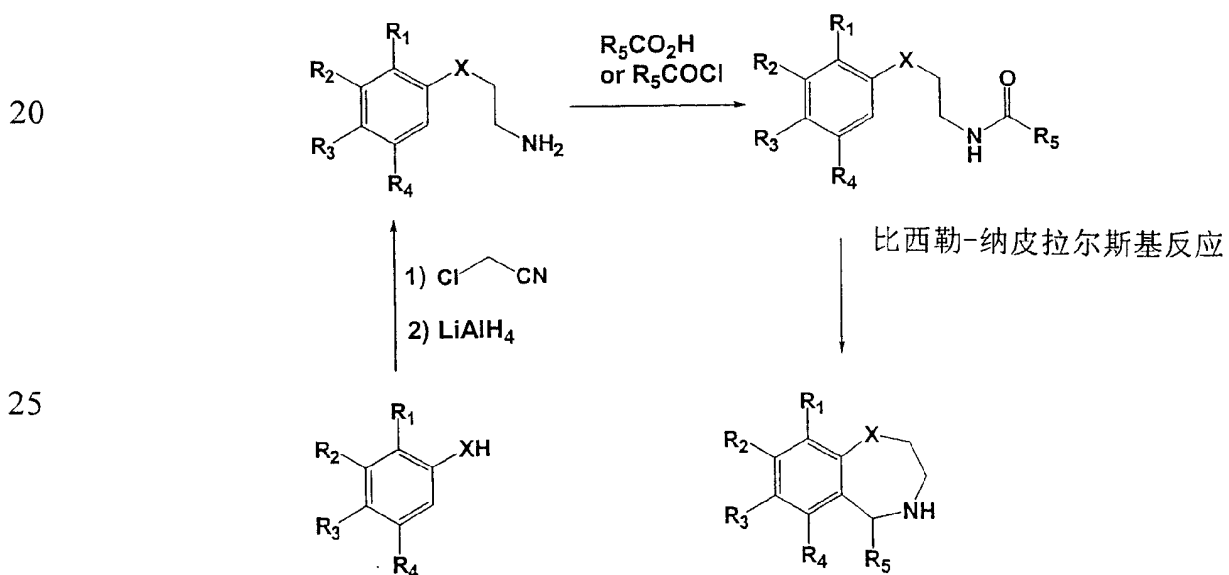
X 是 O 或 S、Y 是 CH₂、R₅ 是氢的苯并硫杂氮杂卓和苯并氧杂氮杂卓衍生物可按方案 3 所示, 由相应的芳基胺与期望的羧酸或酰氯结合后, 经 POCl₃ 处理, 最后用 NaBH₄ 处理 (比西勒-纳皮拉尔斯基反应) 而制得。

25

30



方案 2b



方案 3

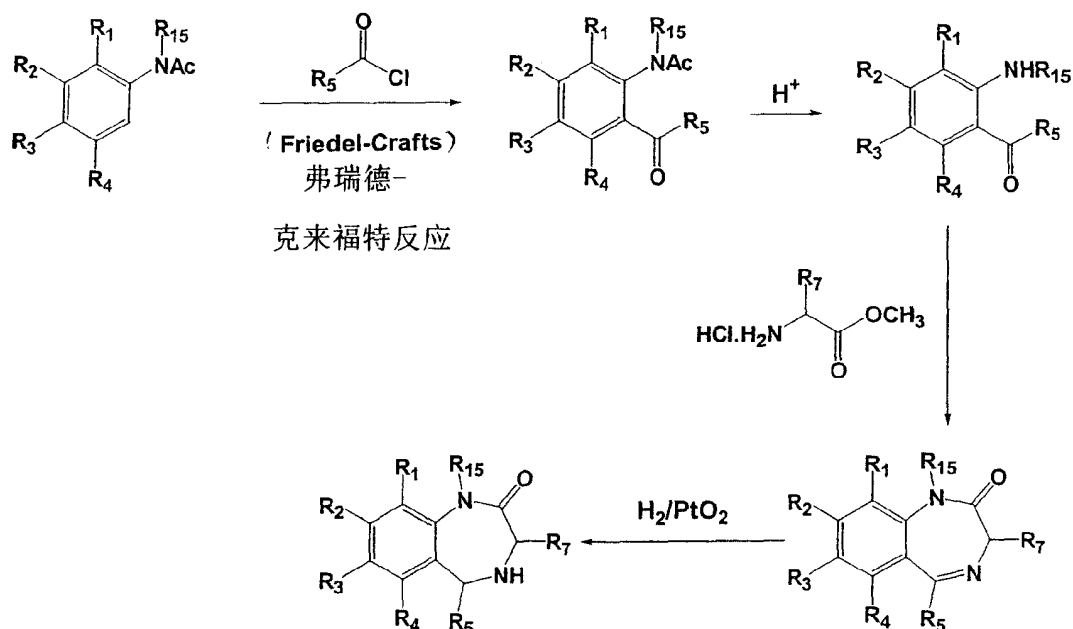
X 是 NR_{15} 、Y 是 CO、 R_6 是氢的 1, 3, 4, 5-四氢-2H-1, 4-苯并二氮杂卓-2-酮衍生物的制备方法可以是乙酰化苯胺与各自的酰氯发生弗瑞德-克来福特酰化反应 (Sternbach L. H., et al., J. Org. Chem. 1962, 27, 3781-3788), 随后在 α -氨基酸类甲酯作用下发生成环反应, N-eprotection (Sternbach L. H., et al., J. Org. Chem. 1962, 27, 3788-3796), 最后是二氢化合物的氢解反应 (Fryer R. I. et al., J. Med. Chem. 1964, 386-389) (方案 4a)。该 1, 3, 4, 5-四氢-2H-1, 4-苯并二氮杂卓-2-酮衍生物的另一种合成方法是在方案 4b 中描述。根据该方法, 芳基酮衍生物是通过弗瑞德-克来福特酰化反应获得的, 随后的硝化反应和加氢反应得到苯胺衍生物。然后根据详细描述的涉及溴乙酰溴和氨的成环步骤 (Bock M. G. et al., J. Org. Chem. 1987, 3232-3239; Zhang W. et al., J. Med. Chem. 1994, 745-757) 得到 1, 3-二氢-苯并[e][1, 4]二氮杂卓-2-酮主链。在该阶段, 酰胺可被 N-烷基化, 最后通过氢化物还原 (Gilman N. W. et al., J. Am. Chem. Soc. 1990, 3969-3978) 得到 1, 3, 4, 5-四氢-2H-1, 4-苯并二氮杂卓-2-酮衍生物。

15

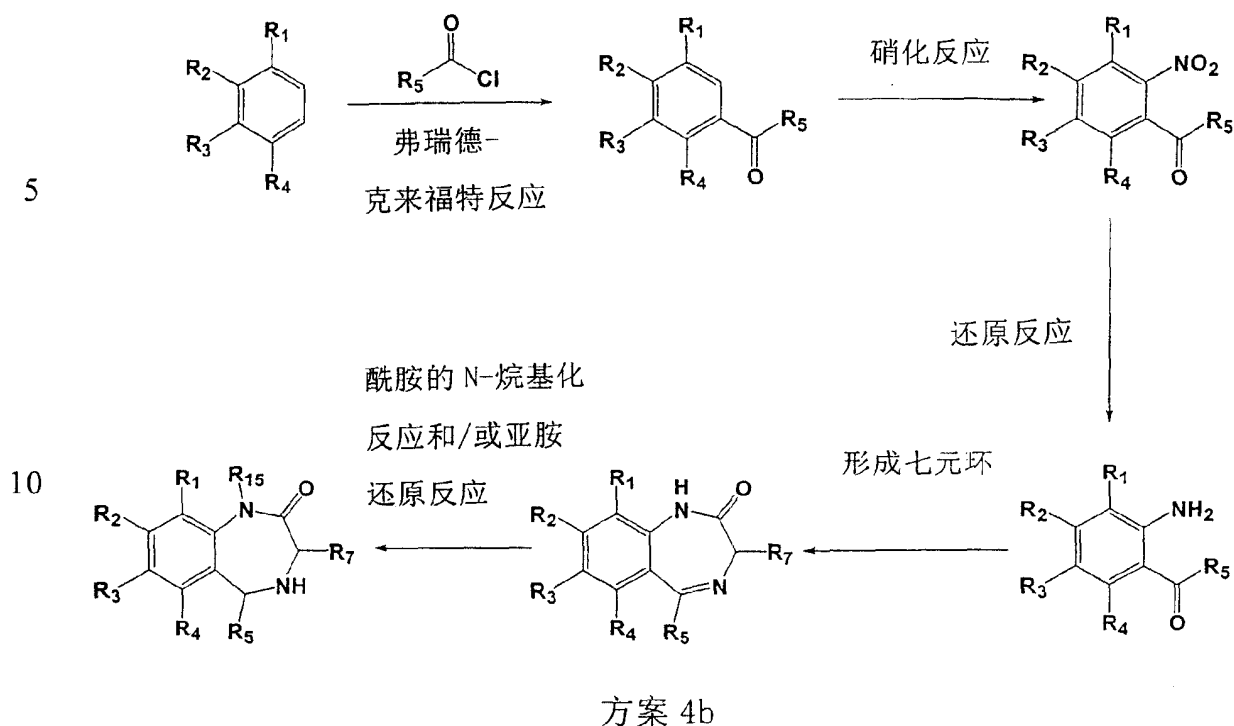
20

25

30



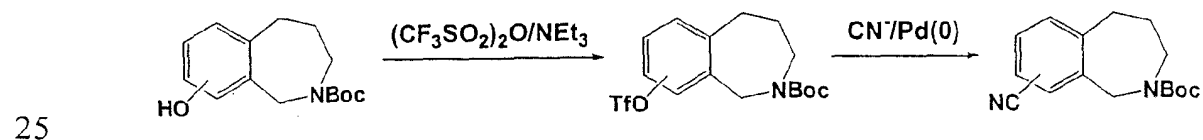
方案 4a



15

为了制备在苯环上带有吸电子取代基的苯并氮杂卓衍生物，上述基于比西勒-纳皮拉斯基反应的步骤是不适用的。因此，可通过在钯(0)存在下 triflate 与氰化物离子反应，引入氰基基团(Austin N. E. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2553-2555; Ritter K. et al., Synthesis 1993, 735; Selnick H. G. et al., Synth. Commun. 1995, 25, 20, 3255-3262)

20 (方案 5)。

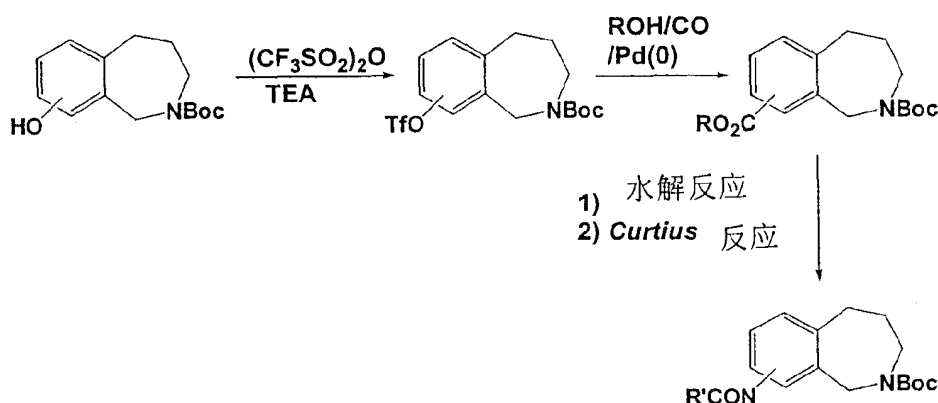


通过在钯(0)存在下 triflate 与一氧化碳和醇反应，可引入羧酸酯基团(Roth. G. P. et al., Tetrahedron Lett. 1992, 33, 1959; Ma D. et al.,

Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 18, 2447-2450; Fisher M. J. et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2085-2101; Kraus G. A. et al., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9189-9190)。这些羧酸酯基团可随后通过水解后的库尔修斯反应, 转化成氨基基团 (方案 6)。

5

10

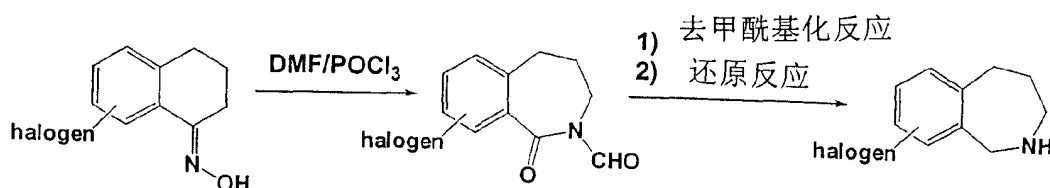


15

方案 6

带有 2-苯并氮杂卓衍生物的卤素可先通过卤化四氢苯酮肟与 POCl_3/DMF 反应, 随后将所得的 1, 3, 4, 5-四氢-1-氧代-2H-2-苯并氮杂卓-2-甲醛衍生物去甲酰化和还原而制得 (Majo V. J. et al., Synth. Commun. 1995, 25, 23, 3863-3868) (方案 7)。

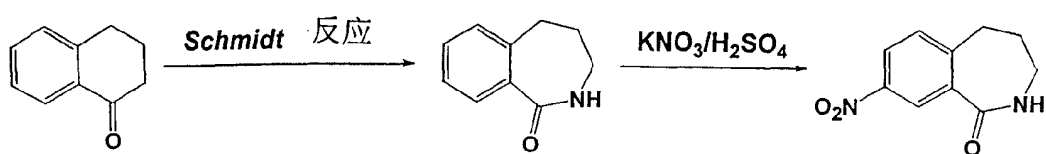
20



方案 7

25

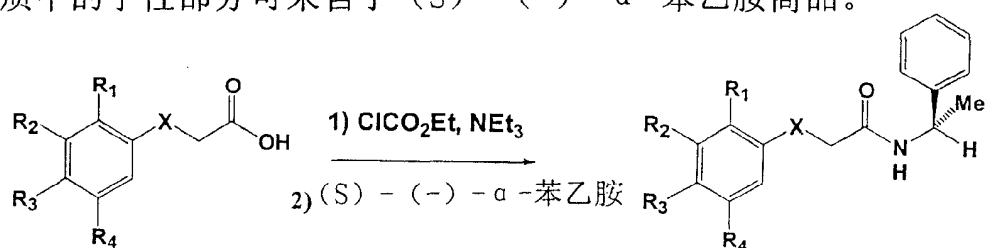
8-硝基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-2-苯并氮杂卓可通过 2, 3, 4, 5-四氢-1H-2-苯并氮杂卓-1-酮与硝酸钾和硫酸的区域选择性硝化反应而制得 (Grunewald G. L. et al., J. Heterocyclic Chem. 1994, 31, 1609-1617) (方案 8)。



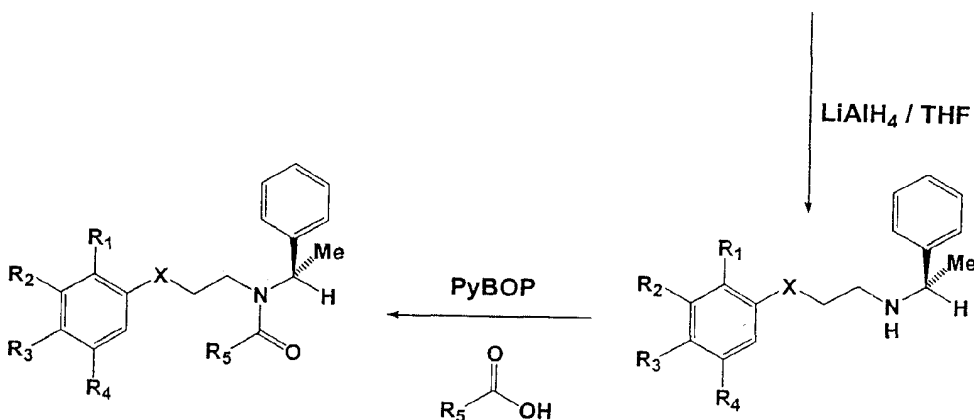
方案 8

- 5 对映异构体纯的 1-取代-2-四氢苯并氮杂卓衍生物（方案 9）的制备基于描述的光学纯 1-取代-四氢异喹啉的合成方法（Polniaszek R. P. et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4859-4863）。该不对称合成的关键步骤是比西勒-纳皮斯基反应所获得的手性 imminium 离子的立体选择性氢化物还原反应。基质中的手性部分可来自于 (S) - (-) - α -苯乙胺商品。

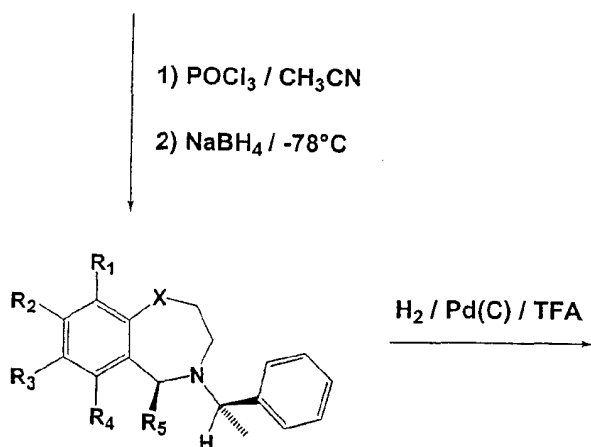
10



15



20



25

方案 9

实验部分

缩写词

5	AcOEt	乙酸乙酯
	Bn	苄基
	Boc	叔丁氧基羰基
	BSA	牛血清白蛋白
	CHO	中国仓鼠卵巢
10	DMF	二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲基亚砷
	ES	电子喷射器
	FCS	小牛胎儿血清
	FLIPR	荧光显影平板读取器
15	HBSS	汉克平衡盐溶液
	HEPES 4-	(2-羟乙基)-哌嗪-1-乙磺酸
	HV	高真空
	MeOH	甲醇
	Min	分钟
20	MS	质谱法
	LC	液相色谱法
	PyBOP	苯并三唑-1-基-氧-三-吡咯烷-磷六氟磷酸盐
	R _f	保留线
	R _t	保留时间
25	RT	室温
	TEA	三乙基胺
	TFA	三氟乙酸
	Tf	CF ₃ SO ₂ -
	THF	四氢呋喃
30	TLC	薄层色谱法

I. 生物学

OX₁和OX₂受体拮抗剂活性的测定

- 5 通式 (I) 化合物的 OX₁ 和 OX₂ 受体拮抗剂活性是根据下述实验方法测定的。

实验方法:

细胞内钙测定

10

表达人类阿立新-1 受体和人类阿立新-2 受体的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞分别在 装有 300 μ g/ml G418、100 U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素和 10% 失活牛胎血清 (FCS) 的培养基 (Ham F-12 , L-谷酰胺) 中生长。

- 15 将细胞按 80' 000 细胞/管播种到预涂 1%明胶的汉克斯平衡盐溶液 (HBSS) 的 96-管黑色清洁无菌底板 (Costar) 内。所有试剂来自 Gibco BRL。播种板在 37°C、5 % CO₂ 中培育整夜。

用作促效药的人类阿立新-A 制成 1 mM 甲醇: 水 (1: 1) 的原液, 经含有 0.1 % BSA 和 2 mM HEPES 的 HBSS 稀释, 得到用于本测定的最后浓度是 10 nM。

- 20 拮抗剂制成 10 mM DMSO 原液, 然后在 96-管板中稀释, 先用 DMSO, 再用含有 0.1 % 牛血清白蛋白 (BSA) 和 2 mM HEPES 的 HBSS。

测定当天, 向每个管中加入 100 μ l 填充介质 (含有 1 % FCS、2 mM HEPES、5 mM 丙磺舒 (Sigma) 和 3 μ M 荧光钙指示剂 fluo-3 AM (含有 10% pluronic acid 分子探针的 1 mM DMSO 原液) 的 HBSS)。

- 25 96-管板在 37°C、5 % CO₂ 中培育 60 分钟。然后吸出填充溶液, 细胞经含有 2.5 mM 丙磺舒、0.1 % BSA、2 mM HEPES 的 200 μ l HBSS 洗三次。100 μ l 相同的缓冲液留在每个管中。

- 30 荧光显影平板读取器 (FLIPR, 分子设备) 里, 将拮抗剂 50 μ l 加入板中, 培育 20 分钟, 最后加入 100 μ l 促效药。测定每 1 秒间隔每个管的荧光性, 每个荧光峰的高度与缓冲液代替拮抗剂的 10 nM 阿立新-A 引起的荧光峰

的高度相比较。测定每种拮抗剂的 IC_{50} 值（抑制 50 % 促效药响应所需的化合物浓度）。挑选的化合物列于表 1。

	IC_{50} (nM)	
	OX_1	OX_2
例 3	99	>10000
例 5	64	7900
例 9	23	1239
例 20	23	231
例 23	21	189
例 25	41	241
例 34	41	9192
例 35	32	7041
例 68	12	174
例 69	9	349

5

表 1

II. 化学

以下实例说明本发明药理学上活性化合物的制备,但一点也不由此限制本发明的范围。提及的温度都是℃。所有盐酸盐的制备都是将游离碱溶解在二氯甲烷中,所得溶液用过量 HCl 的 2-丙醇 (5-6 M) 溶液处理。

A. 起始物质: 四氢苯并氮杂卓及其杂环衍生物的合成

15 3-(3, 4-二甲氧基-苯基)-丙酰胺

在氮气氛下,向 3-(3, 4-二甲氧基-苯基)-丙酸 (10.0 g, 47.56 mmol) 的无水 THF (175 ml) 的搅拌溶液中,加入 TEA (7.3 ml, 52.44 mmol), 所得混合物冷却到-10℃, 将氯甲酸乙酯 (5 ml, 52.47 mmol) 逐滴加入。在-10℃搅拌 20 分钟后,加入氢氧化铵 (25%水溶液, 105 ml) 的 THF (105 ml)

溶液, 所得混合物在 -15°C 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 1.5 小时。反应混合物真空浓缩, 用 CH_2Cl_2 萃取 3 次, 结合的有机萃取物用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水冲洗。有机相经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩得到标题化合物 (9.73 g, 46.50 mmol, 97%) 无色固体。粗制的酰胺无需进一步提纯。

5 LC-MS: $\text{rt}=2.94$ min, 210 ($\text{M}+1$, ES^+)

3-(3, 4-二甲氧基-苯基)-丙胺

3-(3, 4-二甲氧基-苯基)-丙酰胺 (11.09 g, 53.00 mmol) 的无水
10 THF (400 ml) 溶液缓慢加入 LiAlH_4 (4.02 g, 106.00 mmol) 与无水 THF (170 ml) 的搅拌冰冷却的悬浮液中。加料结束后, 混合物在加热回流下搅拌 2 小时。冷却到 0°C , 逐滴加入 H_2O (5 ml) 和 NaOH 1N (5 ml), 分解过量的氢化物。然后过滤悬浮液, 蒸发后的残余物分隔于 H_2O (40 ml) 与 CH_2Cl_2 (100 ml)。有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐冲洗, 经无水 MgSO_4 干燥, 减压浓缩得
15 到粗制的胺 (7.00 g, 35.84 mmol, 68%) 黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.9-6.6 (3H, m), 3.9-3.8 (6H, d), 2.9-2.7 (2H, m), 2.65-2.55 (2H, m), 1.9-1.75 (2H, m)。

2-(3, 4-二甲氧基-苯基)-N-[3-(3, 4-二甲氧基-苯基)-丙基]-乙酰胺 20

3-(3, 4-二甲氧基-苯基)-丙胺 (12.51 g, 64.06 mmol) 和 TEA (10 ml, 71.84 mmol) 的无水 THF (70 ml) 溶液冷却 0°C , 将 (3, 4-二甲氧基-苯基)-乙酰氯 (13.75 g, 64.07 mmol) 的 THF (28 ml) 溶液逐滴加入。在室温氮气氛围下搅拌 13 小时后, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液, 反应混合物用 AcOEt
25 萃取 3 次。有机相经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并真空去除溶剂。随后用甲苯冲洗粗制固体, 得到标题化合物 (12.81 g, 34.30 mmol, 53%) 淡棕色固体。
LC-MS: $\text{rt}=4.00$ min, 374 ($\text{M}+1$, ES^+)

1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c] 30 氮杂卓

2- (3, 4-二甲氧基-苄基) -N-[3- (3, 4-二甲氧基-苄基) -丙基]-乙酰胺 (6.16 g, 16.49 mmol) 和 POCl₃ (4.95 ml, 54.07 mmol) 与无水乙腈 (185 ml) 的混合物在氮气氛加热回流下搅拌 4 小时。冷却后, 反应混合物真空浓缩, 残余物溶解在 MeOH (125 ml) 中。溶液冷却到 0℃, 逐份加入 NaBH₄ (4.31 g, 113.93 mmol)。在氮气氛 0℃下搅拌 2 小时后, 反应混合物倒入 H₂O, 用 CH₂Cl₂ 萃取 3 次。结合的有机萃取物经盐水冲洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩得到粗制油状物。快速层析法 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1) 得到标题化合物的外消旋混合物 (2.29 g, 6.40 mmol, 39%, 黄色油状物)。

LC-MS: rt=3.02 min, 358 (M+1, ES+)

10

[1- (3, 4-二甲氧基-苄基) -7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苄基-乙酸甲酯

1- (3, 4-二甲氧基-苄基) -7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓 (1.10 g, 3.08 mmol), TEA (1.3 ml, 9.33 mmol), α-溴苄基乙酸甲酯 (487 μl, 3.09 mmol) 与无水甲苯 (13 ml) 的混合物在氮气氛加热回流下搅拌 17 小时。冷却后, 反应混合物溶解在 CH₂Cl₂ (40 ml) 中, 用 H₂O (15 ml) 冲洗, 水相经 CH₂Cl₂ 萃取 2 次。结合的有机相经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩得到粗制油状物。快速层析法 (AcOEt/己烷: 1/1) 得到标题化合物的立体异构混合物 (1.34 g, 2.65 mmol, 86%, 黄色油状物)。

20

LC-MS: rt=3.99 min 和 rt=4.24 min (非对映异构体), 506 (M+1, ES+)

[1- (3, 4-二甲氧基-苄基) -7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苄基-乙酸

25

向 1- (3, 4-二甲氧基-苄基) -7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苄基-乙酸甲酯 (1.17 g, 2.31 mmol) 的 MeOH (9 ml) 和二恶烷 (12 ml) 溶液中, 逐滴加入 NaOH 2N (11 ml, 22 mmol) 水溶液。然后所得黄色均相混合物在 45℃搅拌 8 小时。然后反应混合物真空浓缩, 经 Et₂O (5 ml) 冲洗。水相用 HCl 2N 酸化 (PH=1), 经 CH₂Cl₂ 萃取 3 次。结合的有

30

机相经无水 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩得到粗制油状物。快速层析法 ($\text{AcOEt}/$ 己烷: 1/1) 得到标题羧酸 (1.14 g, 2.31 mmol, 100%) 的淡棕色固体 (非对映异构体混合物)。

LC-MS: $\text{rt}=3.58$ min, 492 ($\text{M}+1$, ES^+)

5

3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙酸苄酯

3-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-丙酸 (5.1 g, 25.99 mmol), 无水 K_2CO_3 (25 g, 180.88 mmol) 和苄基溴 (7.5 ml, 63.14 mmol) 与无水丙酮 (100 ml) 的混合物在氮气氛加热回流下搅拌 7.5 小时。冷却后，反应混合物过滤并真空浓缩。快速层析法 (CH_2Cl_2) 得到标题化合物 (8.83 g, 23.45 mmol, 90%)。LC-MS: $\text{rt}=5.65$ min, 377 ($\text{M}+1$, ES^+)

15

3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙酸

向 3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙酸苄酯 (11.03 g, 29.30 mmol) 的 MeOH (110 ml) 和二恶烷 (145 ml) 溶液，逐滴加入 NaOH 水溶液 2N (139 ml, 278 mmol)。然后所得黄色均相混合物在 50°C 搅拌 17 小时。然后反应混合物真空浓缩，经 Et_2O (100 ml) 冲洗。水相用 HCl 2N 酸化 ($\text{pH}=1$)，并经 CH_2Cl_2 萃取 3 次。结合的有机相经无水 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩，得到标题羧酸 (8.4 g, 29.30 mmol, 100%) 无色固体。

LC-MS: $\text{rt}=4.53$ min, 285 ($\text{M}-1$, ES^-)

3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙酰胺

25

氮气氛下，向 3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙酸 (8.38 g, 29.30 mmol) 的无水 THF (110 ml) 搅拌溶液中，加入 TEA (4.5 ml, 32.33 mmol)，所得混合物冷却到 -10°C 后，逐滴加入氯甲酸乙酯 (3.1 ml, 32.53 mmol)。在 -10°C 搅拌 20 分钟后，加入氢氧化铵 (25% 水溶液, 65 ml) 的 THF (65 ml) 溶液，混合物在 -15°C 搅拌 30 分钟后，在室温搅拌 1.5 小时。然后反应混合物

真空浓缩，经 CH_2Cl_2 萃取 3 次，结合的有机萃取物经饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水冲洗。有机相经无水 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩，得到标题化合物（8.40 g, 29.30 mmol, 100%）无色固体。粗制的酰胺无需进一步提纯。

LC-MS: $\text{rt}=4.08 \text{ min}$, 286 (M+1, ES+)

5

3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙胺

3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙酰胺（7.85 g, 27.53 mmol）的无水 THF（210 ml）溶液缓慢加入搅拌冰冷却的 LiAlH_4 （2.09 g, 55.07 mmol）的无水 THF（90 ml）悬浮液中。加料结束后，混合物在加热回流下搅拌 1 小时。冷却到 0°C 后，逐滴加入 H_2O （15 ml）分解过量的氢化物，然后将所得悬浮液过滤。蒸发后的残余物分隔于 H_2O （50 ml）和 CH_2Cl_2 （100 ml）。有机相经 NaHCO_3 和盐水冲洗，无水 MgSO_4 干燥，并减压浓缩，得到粗制的胺（6.03 g, 22.22 mmol, 81%）黄色油状物。

15 LC-MS: $\text{rt}=3.20 \text{ min}$, 272 (M+1, ES+)

N-[3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙基]-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙酰胺

20 3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙胺（6.06 g, 22.36 mmol）和 TEA（3.5 ml, 25.14 mmol）的无水 THF（25 ml）溶液冷却到 0°C ，将（3,4-二甲氧基-苯基）-乙酰氯（4.80 g, 22.36 mmol）的 THF（10 ml）溶液逐滴加入。在室温氮气氛围下搅拌 28 小时后，加入饱和 NaHCO_3 水溶液，反应混合物经 AcOEt 萃取 3 次。有机相经无水 MgSO_4 干燥，过滤并真空去除溶剂。随后用甲苯冲洗粗制固体，得到标题化合物（6.57 g, 14.61 mmol, 65%）淡棕色固体。

25

LC-MS: $\text{rt}=4.90 \text{ min}$, 450 (M+1, ES+)

8-苄氧基-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓

30

N-[3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-丙基]-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙酰胺 (6.04 g, 13.43 mmol) 和 POCl_3 (4.1 ml, 44.78 mmol) 与无水乙腈 (350 ml) 的混合物在氮气氛加热回流下搅拌 5 小时。冷却后, 反应混合物真空浓缩, 残余物溶解在 MeOH (120 ml) 中。溶液冷却到 0°C , 将 NaBH_4 (3.50 g, 92.70 mmol) 逐份加入。在 0°C 氮气氛下搅拌 2 小时后, 反应混合物倒入 H_2O 中, 并经 CH_2Cl_2 萃取 3 次。结合的有机萃取物经盐水冲洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩得到粗制油状物。快速层析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1) 得到标题化合物的外消旋混合物 (2.44 g, 5.62 mmol, 42%, 黄色油状物)。LC-MS: $\text{rt}=3.52\text{ min}$, 434 ($\text{M}+1$, ES^+)

10

(3,4-二甲氧基-苯氧基)-乙腈

向 3,4-二甲氧基苯酚 (5.0 g, 32.4 mmol) 的无水丙酮 (160 ml) 溶液中, 加入氯乙腈 (2.05 ml, 32.4 mmol) 和无水 K_2CO_3 (6.72 g, 48.6 mmol)。反应混合物在氮气氛加热回流下搅拌 20 小时。冷却后, 混合物过滤并真空浓缩。残余物与 H_2O 结合, 经 CH_2Cl_2 萃取, 结合的有机相经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩得到粗制的油状物。快速层析法 ($\text{AcOEt}/\text{己烷}$: 3/7) 得到标题产物 (4.5 g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.8 (1H, d), 6.6 (1H, d), 6.5 (1H, dd), 4.75 (2H, s), 3.85 (6H, d)

20

2-(3,4-二甲氧基-苯氧基)-乙胺

向 LiAlH_4 (1.73 g, 45.6 mmol) 的无水 THF (72 ml) 冷 (0°C) 悬浮液中, 逐滴加入 (3,4-二甲氧基-苯氧基)-乙腈 (5.88 g, 30.4 mmol) 的无水 THF (42 ml) 溶液。所得混合物允许升温, 并在室温氮气氛下搅拌 20 小时。反应混合物经 $\text{H}_2\text{O}/2\text{N NaOH}$ (水溶液) (4/1) 的混合物结合, 破坏过量的 LiAlH_4 。将白色悬浮液过滤, 所得固体经 CH_2Cl_2 冲洗。结合的有机相经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩得到粗制油状物。快速层析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1) 得到标题产物 (4.65 g, 77%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.78 (1H, d), 6.55 (1H, d), 6.4 (1H, dd), 3.95 (2H, t), 3.80 (6H, d), 3.05 (2H, t), 1.92 (2H, br. s.)。

N-[2-(3, 4-二甲氧基-苯氧基)-乙基]-2-(3, 4-二甲氧基-苯基)-乙酰胺

向 2-(3, 4-二甲氧基-苯氧基)-乙胺 (2.3 g, 11.8 mmol) 的无水 THF (21 ml) 冷 (0°C) 溶液中, 加入 TEA (1.4 ml, 19.2 mmol) 和逐份的 3, 4-二甲氧基苯基乙酰氯 (2.49 g, 11.6 mmol)。所得混合物在室温氮气氛下搅拌 20 小时。混合物与 H_2O 结合, 并经 CH_2Cl_2 萃取 3 次。结合的有机相经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩得到粗制油状物。经过二乙醚重结晶得到标题产物 (3.59 g, 80%) 白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.8 (3H, m), 6.4 (1H, d), 6.35 (1H, dd), 5.95 (1H, br. s.), 3.95 (2H, t), 3.80 (12H, q), 3.6 (2H, m), 3.55 (2H, s)。

LC-MS: $\text{rt}=3.84$ min, 376 ($\text{M}+1$, ES^+)

5-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-苯并[f][1, 4]氧杂氮杂卓

20

向 N-[2-(3, 4-二甲氧基-苯氧基)-乙基]-2-(3, 4-二甲氧基-苯基)-乙酰胺 (3.6 g, 9.56 mmol) 的无水 CH_3CN (20 ml) 搅拌溶液中, 加入 POCl_3 (2.62 ml, 28.6 mmol)。所得混合物在氮气氛加热回流下搅拌 3 小时。冷却后, 反应混合物真空浓缩, 残余物溶解在 MeOH (80 ml) 中。溶液冷却到 0 °C, 将 NaBH_4 (2.53 g, 67.0 mmol) 逐份加入。所得淡黄色悬浮液在室温氮气氛下搅拌 16 小时。反应混合物倒入 H_2O 中, 并经 CH_2Cl_2 萃取 3 次。结合的有机相经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩得到粗制油状物。快速层析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1) 得到标题化合物 (1.14 g, 33%) 粘稠褐色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.8-6.6 (5H, m), 6.45 (1H, s), 4.15 (1H, m), 3.80 (12H, q), 3.55-2.95 (6H, m)。

30

LC-MS: rt=2.99 min , 360 (M+1, ES+)

(3, 4-二甲氧基-苯磺酰基)-乙腈

- 5 向 3, 4-二甲氧基苯磺酚 (5.0 g, 29.4 mmol) 的无水 DMF (150 ml) 溶液中, 加入氯乙腈 (1.85 ml, 29.4 mmol)、无水 K_2CO_3 (6.09 g, 44.1 mmol) 和 DMAP (358 mg, 2.9 mmol)。反应混合物在 80℃ 氮气氛下搅拌 20 小时。冷却后, 混合物过滤并真空浓缩。残余物与 H_2O 结合, 经 CH_2Cl_2 萃取, 结合的有机相经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩得到粗制的油状物。快速层析法(AcOEt) 得到标题产物 (5.16 g, 84%)。
- 10 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.2 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.9 (1H, d), 3.85 (6H, d), 3.5 (2H, s)。

2-(3, 4-二甲氧基-苯磺酰基)-乙胺

- 15 在 30 多分钟内, 向 (3, 4-二甲氧基-苯磺酰基)-乙腈 (7.53 g, 36.0 mmol) 的无水 THF (41 ml) 冷 (0℃) 溶液中, 逐份加入 $NaBH_4$ (1.22 g, 32.0 mmol) 并逐滴加入 $BF_3 \cdot OEt_2$ (5.37 ml, 20.0 mmol) 的无水 THF (13.4 ml) 溶液。所得混合物在室温氮气氛下搅拌 3 小时。混合物真空浓缩, 残余物溶解于 CH_2Cl_2 中, 经 HCl 37% 冲洗。水相经 NaOH 30% 中和, CH_2Cl_2 萃取。结合的有机相经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩得到粗制的油状物。快速层析法 (CH_2Cl_2 / MeOH: 9/1) 得到标题产物 (3.6 g, 46%)。
- 20 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.05 (2H, m), 6.85 (1H, d), 3.80 (6H, d), 2.95 (2H, m), 1.7 (2H, br. s.)。

- 25 2-(3, 4-二甲氧基-苯基)-N-[2-(3, 4-二甲氧基-苯磺酰基)-乙基]-乙酰胺

- 30 向 2-(3, 4-二甲氧基-苯磺酰基)-乙胺 (3.97 g, 18.6 mmol) 的无水 THF (49 ml) 冷 (0℃) 溶液中, 加入 TEA (3.11 ml, 18.6 mmol) 和逐份的 3,

4-二甲氧基苯基乙酰氯 (4.0 g, 18.6 mmol)。所得混合物在室温氮气氛下搅拌 20 小时。混合物与 H₂O 结合, 并经 CH₂Cl₂ 萃取 3 次。结合的有机相经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩得到粗制油状物。快速层析法 (AcOEt) 得到标题产物 (7.08 g, 97%)。

5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.95-6.7 (6H, m), 5.95 (1H, br. s.), 3.95 (12H, q), 3.5 (2H, s), 3.55 (2H, q), 2.95 (2H, t)。

LC-MS: rt=3.87 min, 392 (M+1, ES+)

10 9-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2, 3-二甲氧基-6, 7, 8, 9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯

向 2-(3, 4-二甲氧基-苄基)-N-[2-(3, 4-二甲氧基-苯磺酰基)-乙基]-乙酰胺 (4.0 g, 10.0 mmol) 的无水 CH₃CN (21 ml) 搅拌溶液中, 加入 POCl₃ (2.80 ml, 30.0 mmol)。所得混合物在氮气氛加热回流下搅拌 3 小时。

15 冷却后, 反应混合物真空浓缩, 残余物溶解在 MeOH (85 ml) 中。溶液冷却到 0°C, 将 NaBH₄ (2.7 g, 69.0 mmol) 逐份加入, 所得淡黄色悬浮液在室温氮气氛下搅拌 16 小时。反应混合物倒入 H₂O 中, 并经 CH₂Cl₂ 萃取 3 次。结合的有机相经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩得到粗制油状物。快速层析法 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) 得到标题化合物 (1.14 g, 27%) 粘稠褐色油状物。

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.1 (1H, s), 6.8 (4H, s), 4.6 (1H, m), 4.15, 3.80 (12H, q), 3.45-2.75 (6H, m)。

LC-MS: rt=4.39 min, 376 (M+1, ES+)

25 9-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2, 3-二甲氧基-6, 7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-羧酸叔丁酯

向 9-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2, 3-二甲氧基-6, 7, 8, 9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯 (4.17 mg, 1.11 mmol) 的无水 CH₂Cl₂ (5 ml) 冷 (0 °C) 搅拌溶液中, 加入 TEA (168 μl, 1.2 mmol) 和重碳酸二叔丁酯 (2.62 mg, 1.2 mmol)。所得混合物允许升温, 并在室温氮气氛下搅拌 20 小时。反

30

应混合物与水结合，经 CH_2Cl_2 萃取 2 次，结合的有机相经无水 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩得到粗制黄色油状物。快速层析法 (AcOEt) 得到标题产物 (486 mg, 91%) 淡黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (1H, d), 6.6–6.8 (4H, m), 5.05 (1H, m), 3.85 (12H, d), 3.65 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.75 (2H, m), 1.45 (9H, d)。

9- (3, 4-二甲氧基-苄基) -2, 3-二甲氧基-5, 5-二氧化-5, 6, 7, 9-四氢-

10 5 λ^6 -硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-羧酸叔丁酯

向 9- (3, 4-二甲氧基-苄基) -2, 3-二甲氧基-6, 7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-羧酸叔丁酯 (100 mg, 0.21 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (1 ml) 冷 (0°C) 搅拌溶液中，加入 3-氯过苯甲酸 (106 mg, 0.614 mmol)。所得混合物在 0°C 搅拌 2 小时，允许升温，并在室温搅拌一整夜。反应混合物与水结合，经 CH_2Cl_2 萃取 2 次，结合的有机相经无水 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩得到粗制油状物。快速层析法 (AcOEt/己烷: 1/1) 得到标题产物 (76 mg, 71%) 淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (1H, d), 6.6–6.8 (4H, m), 5.25 (1H, m), 3.85 (12H, d), 3.65 (2H, m), 3.35 (2H, m), 2.75 (2H, m), 1.35 (9H, d)。

9- (3, 4-二甲氧基-苄基) -2, 3-二甲氧基-6, 7, 8, 9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-5, 5-二氧化物。

25

向 9- (3, 4-二甲氧基-苄基) -2, 3-二甲氧基-5, 5-二氧化-5, 6, 7, 9-四氢-5 λ^6 -硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-羧酸叔丁酯 (310 mg, 0.61 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (3 ml) 搅拌溶液中，加入三氟乙酸 (372 μl , 4.86 mmol)。所得混合物在室温氮气氛围下搅拌 20 小时。反应混合物与水/NaOH 2N 结合，经 CH_2Cl_2 萃取 2 次，结合的有机相经无水 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩得到粗制

30

油状物。快速层析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1) 得到标题产物 (118 mg, 47%) 淡黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.6 (1H, d), 6.85 (4H, m), 4.95 (1H, m), 3.95-3.81 (12H, m), 3.45 (4H, m), 3.25 (2H, m)。

5 2-(3, 4-二氯-苯基)-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-乙烯酮

(3, 4-二氯-苯基)-乙酸 (11.14 g, 54.33 mmol) 和无水 DMF (1.45 ml) 与亚硫酸二氯 (137 ml) 的混合物在室温氮气氛下搅拌 17 小时。真空去除过量的亚硫酸二氯。无水甲苯加入残余物中, 再次真空浓缩 (再重复两次)。研成粉状的无水氯化铝 (11.57 g, 86.72 mmol) 逐份加入 (放热反应) 1, 2-二甲氧基-苯 (6.92 ml, 54.34 mmol) 和上述酰氯的无水二氯甲烷 (120 ml) 的搅拌混合物中。发生放热反应, 反应混合物加热回流 2 小时。反应混合物允许冷却到室温, 然后倒入冰 (67 g) 和 7.5 N HCl 水溶液 (64 ml) 的混合物中。出现分层, 水层经二氯甲烷萃取。结合的有机萃取物经盐水冲洗, 硫酸镁干燥, 过滤并蒸发干燥得到褐色残余物 (油状和固态)。进一步干燥 (HV) 后, 加入无水二乙醚, 得到淡棕色固体沉淀物。将淡棕色固体过滤和进一步干燥 (8.33 g, 47%)。

LC-MS: $\text{rt}=5.25$ min, 326 (M+1, ES+)

20 2-(3, 4-二氯-苯基)-1-(4, 5-二甲氧基-2-硝基-苯基)-乙烯酮

2-(3, 4-二氯-苯基)-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-乙烯酮 (8.33 g, 25.6 mmol) 与乙酸酐 (65 ml) 的均相混合物逐滴加入 65% 硝酸 (140 ml) 与乙酸酐 (21.3 ml) 的冷 (0°C) 溶液中。所得混合物在 0°C 搅拌 2 小时。逐滴加入水, 所得均相混合物允许搅拌中缓慢升温。然后将粗品过滤, 淡棕色固体用蒸馏水冲洗几次, HV 干燥 (6.98 g, 74%)。

LC-MS: $\text{rt}=5.43$ min, 370 (M+1, ES+)

1-(2-氨基-4, 5-二甲氧基-苯基)-2-(3, 4-二氯-苯基)-乙烯酮

向 2-(3, 4-二氯-苯基)-1-(-4, 5-二甲氧基-2-硝基-苯基)-乙烯酮 (9.62 g, 25.98 mmol) 和钯碳 (2.88 g, 全部的 30%) 的混合物中, 逐滴加入甲醇 (500 ml), 所得的非均相混合物在室温氢化 (1 atm) 处理 4 天。反应混合物经硅藻土过滤, 硅藻土块用无水甲醇冲洗几次。然后滤液蒸发至干燥, 粗制的褐色油状物经快速层析法 (二氯甲烷/甲醇, 360/1) 纯化, 得到预期的褐色油状苯胺衍生物 (5.04 g, 57%)。

LC-MS: rt=5.12 min , 341 (M+1, ES+)

2-溴-N-{2-[2-(3, 4-二氯-苯基)-乙酰基]-4, 5-二甲氧基-苯基}-乙酰胺

1-(2-氨基-4, 5-二甲氧基-苯基)-2-(3, 4-二氯-苯基)-乙烯酮 (5.52 g, 16.24 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 ml) 中, 然后加入蒸馏水 (2 ml), 所得溶液在-5℃氮气氛下冷却。溴乙酰溴 (1.63 ml, 18.68 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 ml) 中, 逐滴地加到上述溶液中; 温度不得超过+5℃。反应混合物在 0℃搅拌 15 分钟, 然后允许升到室温继续搅拌 2.5 小时。加入二氯甲烷 (30 ml), 有机层经蒸馏水、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水冲洗。产物经硫酸镁干燥, 过滤并真空去除溶剂。粗制的混合物经快速层析法 (二氯甲烷/甲醇, 360/1) 纯化, 得到产物黄色固体 (5.25 g, 70%)。

LC-MS: rt=5.65 min , 462 (M+1, ES+)

5-(3, 4-二氯-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3-二氢-苯并[e][1, 4]二氮杂卓-2-酮

2-溴-N-{2-[2-(3, 4-二氯-苯基)-乙酰基]-4, 5-二甲氧基-苯基}-乙酰胺 (5.25 g, 11.39 mmol) 置于-10℃氮气氛下。-10℃逐滴加入氨的甲醇溶液 (7 N, 55 ml), 反应混合物在 40℃下加热 2.5 小时, 然后加热回流 (75℃) 1 小时。真空蒸发溶剂, 得到的黄色固体溶解在二氯甲烷中, 用水冲洗。有机相经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干燥。快速层析法 (二氯甲烷/甲醇, 18/1) 得到预期产物的黄色固体 (1.5 g, 35%)。

LC-MS: rt=3.15 min , 380 (M+1, ES+)

5- (3, 4-二氯-苄基) -7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[e][1, 4]二氮杂卓-2-酮

- 5 5- (3, 4-二氯-苄基) -7, 8-二甲氧基-1, 3-二氢-苯并[e][1, 4]二氮杂卓-2-酮 (0.48 g, 1.17 mmol) 的冰醋酸 (1.67 ml) 和甲醇 (9.4 ml) 溶液在 0℃氮气氛围下搅拌。逐份加入氰基硼氢化钠 (0.148 g, 2.23 mmol), 反应混合物在 0℃搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 2 小时。逐滴加入水 (17 ml), 产物经二氯甲烷萃取, 用 1 N 氨水冲洗。有机相经硫酸美干燥, 过滤并真空
- 10 去除溶剂。所得的黄色油状物 HV 下结晶 (0.19 g, 41%)。
LC-MS: rt=3.55 min , 382 (M+1, ES+)

B. 通常步骤 A:

- 15 在-15℃, 各自的胺 $R_9R_{10}NH$ (1 个当量) 的 THF 溶液 (0.40 M) 逐滴加入 2-溴乙酰溴 (1 个当量) 的 THF 溶液 (0.20 M) 中。然后反应混合物逐滴经二异丙基乙胺 (4 个当量) 的 THF 溶液 (2.0 M) 处理, 允许缓慢升温至室温 (30 分钟内) 并在室温搅拌 30 分钟。加入各自的苯并氮杂卓 (1 个当量) 的 THF 溶液 (0.20 M), 该混合物在 75℃搅拌 15 小时。冷却后, 加入 AcOEt
- 20 和 H_2O , 水相经 AcOEt 萃取两次。结合的有机萃取物用盐水冲洗, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析法获得预期的苯并氮杂卓衍生物。

例 1

- 25 2-[1- (3, 4-二甲氧基-苄基) -7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-萘-1-基甲基-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与 1-萘甲胺和 1- (3, 4-二甲氧基-苄基) -7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=3.95 min, 555 (M+1, ES+)。

30 例 2

N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与胡椒胺和 1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

5 LC-MS: rt=3.67 min, 549 (M+1, ES+).

例 3

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-2-基-乙酰胺:

10 由 2-溴乙酰溴与 2-氨基茛满盐酸盐和 1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=3.83 min, 531 (M+1, ES+).

例 4

15 2-[5-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3-二氢-5H-苯并[f][1, 4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茛满-2-基-乙酰胺

由 2-溴乙酰溴与 2-氨基茛满盐酸盐和 5-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-苯并[f][1, 4]氧杂氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=4.34 min, 533 (M+1, ES+).

20 例 5

2-[5-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3-二氢-5H-苯并[f][1, 4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺

由 2-溴乙酰溴与 rac-1-氨基茛满和 5-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-苯并[f][1, 4]氧杂氮杂卓反应制得。

25 LC-MS: rt=4.62 min, 533 (M+1, ES+).

例 6

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺

30 由 2-溴乙酰溴与 rac-1-氨基茛满和 1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-

二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=3.90 min, 531 (M+1, ES+).

例 7

5

2-[9-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2, 3-二甲氧基-5, 5-二氧化-5, 6, 7, 9-四氢-5 λ^6 -硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-茛满-2-基-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与 2-氨基茛满盐酸盐和 9-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2, 3-二甲氧基-6, 7, 8, 9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-5, 5-二氧化物反应制得。

10

LC-MS: rt=3.81 min, 581 (M+1, ES+).

例 8

2-[9-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2, 3-二甲氧基-5, 5-二氧化-5, 6, 7, 9-四氢-5 λ^6 -硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

15

由 2-溴乙酰溴与 rac-1-氨基茛满和 9-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2, 3-二甲氧基-6, 7, 8, 9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-5, 5-二氧化物反应制得。

LC-MS: rt=4.49 min, 581 (M+1, ES+)

20

例 9

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与 S(+)-1-氨基茛满和 1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

25

LC-MS: rt=3.80 min, 531 (M+1, ES+).

例 10

2-[5-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3-二氢-5H-苯并[f][1, 4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-萘-1-基甲基-乙酰胺:

30

由 2-溴乙酰溴与 1-萘甲胺和 5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=4.39 min, 557 (M+1, ES+).

5 例 11

2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-(2-乙氧基-苄基)-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与 2-乙氧基-苄胺和 5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=4.34 min, 551 (M+1, ES+).

例 12

2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与 S(+)-1-氨基茛满和 5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=4.32 min, 533 (M+1, ES+).

20 例 13

2-[9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与 rac-1,2,3,4-四氢-萘-1-基胺和 9-(3,4-二甲氧基-苄基)-2,3-二甲氧基-6,7,8,9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯反应制得。

LC-MS: rt=5.01 min, 563 (M+1, ES+).

例 14

N-苄基-2-[5-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂卓-4-基]-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与苄基胺和 5-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-苯并[f][1, 4]氧杂氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=4.05 min, 507 (M+1, ES+).

5 例 15

2-[9-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2, 3-二甲氧基-6, 7-二氢-9H-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯-8-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与 S(+)-1-氨基茛满和 9-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2, 3-二甲氧基-6, 7, 8, 9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯反应制得。

10 LC-MS: rt=4.85 min, 549 (M+1, ES+).

例 16

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(4-甲氧基-茛满-1-基)-乙酰胺:

15 由 2-溴乙酰溴与 rac-4-甲氧基-茛满-1-基胺和 1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=3.83 min, 561 (M+1, ES+).

例 17

20 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-苯基-茛满-1-基)-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与 rac-3-苯基-茛满-1-基胺和 1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=4.42 min, 607 (M+1, ES+).

25

例 18

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(4-甲基-茛满-1-基)-乙酰胺:

30 由 2-溴乙酰溴与 rac-4-甲基-茛满-1-基胺和 1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=4.02 min, 545 (M+1, ES+).

例 19

2-[8-苄氧基-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四
5 氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

由 2-溴乙酰溴与 S(+)-1-氨基茛满和 1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=4.39 min, 607 (M+1, ES+).

10 C. 通常步骤 B:

向各自的[1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸 (1 个
当量) 的无水 DMF 溶液 (0.04 M) 中, 依次加入 PyBOP (1.1 个当量)、各自
的胺 (1 个当量) 和 N, N-二异丙基乙胺 (2.3 个当量)。所得的混合物在室
15 温氮气氛围下搅拌 15 h。反应结束后, 加入 AcOEt, 有机相用盐水冲洗, 经无
水 MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析法获得相应的苯并氮杂卓衍生物。

例 20

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯
20 并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-2-基-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯
并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 2-氨基茛满盐酸盐反应制得。

LC-MS: rt=4.26 min, 607 (M+1, ES+).

25 例 21

N-丁基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4,
5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-
苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与正丁胺反应制得。

30 LC-MS: rt=3.91 min, 547 (M+1, ES+).

例 22

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-2-苯基-乙酰胺

5 由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 S (+)-1-氨基茛满反应制得。

LC-MS: rt=4.09 min 和 rt=4.39 min (非对映异构体), 607 (M+1, ES+).

例 23

10 N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与胡椒胺反应制得。

LC-MS: rt=3.88 min 和 rt=3.98 min (非对映异构体), 625 (M+1, ES+).

15

例 24

N-环戊基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺:

20 由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与环戊胺反应制得。

LC-MS: rt=3.79 min 和 rt=3.92 min (非对映异构体), 559 (M+1, ES+).

例 25

25 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-呋喃-2-基甲基-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与糠胺反应制得。

LC-MS: rt=3.72 min 和 rt=3.85 min (非对映异构体), 571 (M+1, ES+).

30 例 26

{2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-乙酸乙酯

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与甘氨酸乙酯盐酸盐反应制得。

5 LC-MS: rt=3.72 min , 577 (M+1, ES+).

例 27

10 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡啶-4-基甲基-乙酰胺

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 4-皮考胺反应制得。

LC-MS: rt=3.09 min , 582 (M+1, ES+).

15 例 28

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡啶-3-基甲基-乙酰胺

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 3-皮考胺反应制得。

20 LC-MS: rt=3.20 min , 582 (M+1, ES+).

例 29

N-环丙基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺:

25 由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与环丙胺反应制得。

LC-MS: rt=3.59 min , 531 (M+1, ES+).

例 30

30 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯

并[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-氧代-四氢-呋喃-3-基)-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与2-氨基-4-丁内酯氢溴酸盐反应制得。

LC-MS: rt=3.46 min, 575 (M+1, ES+).

5

例 31

2-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-3-羟基-丙酸甲酯

10 由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与L-丝氨酸甲酯盐酸盐反应制得。

LC-MS: rt=3.40 min, 593 (M+1, ES+).

例 32

15 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-乙基氨基甲酰基甲基-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与2-氨基-N-乙基-乙酰胺反应制得。

LC-MS: rt=3.37 min, 576 (M+1, ES+).

20 例 33

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-[(乙基-甲基-氨基甲酰)-甲基]-2-苯基-乙酰胺

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与2-氨基-N-乙基-N-甲基-乙酰胺反应制得。

25 LC-MS: rt=3.42 min, 590 (M+1, ES+).

例 34

3-{2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-丙酸甲酯

30 由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯

并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 3-氨基-丙酸甲酯反应制得。

LC-MS: rt=3.52 min, 577 (M+1, ES+).

例 35

- 5 N-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 2-氨基-苯并咪唑二盐酸盐水合物反应制得。

- 10 LC-MS: rt=3.36 min, 621 (M+1, ES+).

例 36

3-{2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-N, N-二甲基-丙酰胺:

- 15 由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 3-氨基-N, N-二甲基-丙酰胺反应制得。

LC-MS: rt=3.42 min, 590 (M+1, ES+).

例 37

- 20 3-{2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰氨基}-N-乙基-N-甲基-丙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 3-氨基-N-乙基-N-甲基-丙酰胺反应制得。

LC-MS: rt=3.40 min, 604 (M+1, ES+).

25

例 38

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺:

- 30 由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 C-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-甲胺反应制

得。

LC-MS: rt=3.99 min 和 rt=4.12 min (非对映异构体), 634 (M+1, ES+).

例 39

5 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-异恶唑-5-基甲基-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 C- 异恶唑-5-基-甲胺盐酸盐反应制得。

LC-MS: rt=3.65 min, 572 (M+1, ES+).

10

例 40

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺:

15 由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 C- (1H-吡啶-3-基)-甲胺二盐酸盐反应制得。

LC-MS: rt=3.82 min 和 rt=3.96 min (非对映异构体), 620 (M+1, ES+).

例 41

20 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 C- (1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基) 甲胺反应制得。

25 LC-MS: rt=3.50 min, 635 (M+1, ES+).

例 42

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-异喹啉-1-基甲基-2-苯基-乙酰胺:

30 由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯

并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 C-异喹啉-1-基-甲胺二盐酸盐反应制得。

LC-MS: rt=3.88 min, 632 (M+1, ES+).

例 43

5 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(4-[1, 2, 3] 噻二唑-4-基-苯基)-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 4-(1, 2, 3-噻二唑-4-基)苄胺盐酸盐反应制得。

10 LC-MS: rt=4.09 min, 665 (M+1, ES+).

例 44

15 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 C-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲胺盐酸盐反应制得。

LC-MS: rt=3.83 min, 635 (M+1, ES+).

20

例 45

N-氰基甲基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺。

25 由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与氨基乙腈盐酸盐反应制得。

LC-MS: rt=3.42 min 和 rt=3.58 min (非对映异构体), 530 (M+1, ES+)

例 46

30 N-(2-乙酰氨基-乙基)-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与N-乙酰乙二胺反应制得。

LC-MS: rt=3.13 min, 576 (M+1, ES+)。

5 例 47

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-乙酰胺:

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与2,2,2-三氟乙胺反应制得。

10 LC-MS: rt=4.11 min, 573 (M+1, ES+)。

例 48

15 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-甲磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与2-(甲磺基)乙胺反应制得。

LC-MS: rt=3.63 min, 565 (M+1, ES+)。

20 例 49

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-喹啉-2-基甲基-乙酰胺:

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与C-喹啉-2-基-甲胺二盐酸盐反应制得。

25 LC-MS: rt=3.91 min, 632 (M+1, ES+)。

例 50

N-(2-氰基-乙基)-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺:

30 由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯

并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 3-氨基丙腈反应制得。

LC-MS: rt=3.30 min, 544 (M+1, ES+).

例 51

5 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 3-甲氧基丙胺反应制得。

LC-MS: rt=3.32 min, 563 (M+1, ES+).

10

例 52

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-乙氧基-丙基)-2-苯基-乙酰胺:

15 由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 3-乙氧基丙胺反应制得。

LC-MS: rt=3.51 min, 577 (M+1, ES+).

例 53

20 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与氯化铵反应制得。

LC-MS: rt=3.15 min, 491 (M+1, ES+).

25 例 54

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-吡嗪-2-基甲基-乙酰胺:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 C-吡嗪-2-基-甲胺盐酸盐反应制得。

30 LC-MS: rt=3.33 min, 583 (M+1, ES+).

例 55

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-N-丙-2-炔基-乙酰胺:

5 由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与炔丙基胺反应制得。

LC-MS: rt=3.36 min 和 rt=3.51 min (非对映异构体), 529 (M+1, ES+)

例 56

10 N-叔丁基-2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与叔丁胺反应制得。

LC-MS: rt=3.69 min, 547 (M+1, ES+).

15

例 57

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺:

20 由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 1-氨基-3 甲基丁烷反应制得。

LC-MS: rt=3.89 min, 561 (M+1, ES+)

例 58

25 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-2-苯基-乙酰胺

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 3,3-二甲基-丁胺反应制得。

LC-MS: rt=4.20 min, 575 (M+1, ES+)

30 例 59

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(1-乙基-丙基)-2-苯基-乙酰胺

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与1-乙基-丙胺反应制得。

5 LC-MS: rt=3.77 min, 561 (M+1, ES+).

例 60

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-乙磺酰基-乙基)-2-苯基-乙酰胺:

10 由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与2-(乙磺基)乙胺盐酸盐反应制得。

LC-MS: rt=3.72 min, 579 (M+1, ES+).

例 61

15 2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(2-羟基-乙基)-2-苯基-乙酰胺:

由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与乙醇胺反应制得。

LC-MS: rt=3.19min, 535 (M+1, ES+).

20

例 62

2-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-(3-羟基-丙基)-2-苯基-乙酰胺:

25 由[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与3-氨基-1-丙醇反应制得。

LC-MS: rt=3.13 min, 549 (M+1, ES+).

例 63

30 [1-(3,4-二甲氧基-苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-苯并

[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸 N', N'-二甲基-酰肼:

由[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-苯基-乙酸与 N, N-二甲基肼反应制得。

LC-MS: rt=3.20min, 534 (M+1, ES+).

5

D. 8 号位上带有取代基的衍生物

通常步骤:

- 10 向各自的 8-苄氧基-1, 3, 4, 5-四氢-氮杂卓的甲醇溶液 (0.07 M) 中加入钨 (10 wt.%, 活性炭载体; 二苄醚重量的 10%), 所得的非均相混合物在室温氢气气氛下激烈搅拌, 直到二苄醚消失 (TLC)。一旦全部转化, 就将混合物通过硅藻土过滤, 真空浓缩。快速层析法生成纯的苯酚衍生物。向这种苯酚衍生物 (1 个当量) 的无水 DMF 溶液 (0.04 M) 中, 依次加入无水碳酸钾 (5 个当量) 和各自的亲电子试剂 (1.2 个当量)。所得的非均相混合物在 50°C 搅拌 15 小时。反应后, 混合物溶解在 AcOEt 中, 用饱和的 NaHCO₃ 水溶液冲洗。有机相经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析法获得纯的氮杂卓衍生物。

20 例 64

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

由 2-[8-苄氧基-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺加氢分解制得。

- 25 LC-MS: rt=3.64min, 517 (M+1, ES+).

例 65

N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺:

30

由 N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[8-苄氧基-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苯基-乙酰胺加氢分解制得。

LC-MS: rt=3.77min, 611 (M+1, ES+).

5

例 66

2-[8-烯丙氧基-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

10 由 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺与烯丙基溴反应制得。

LC-MS: rt=4.05min, 557 (M+1, ES+).

例 67

15 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-8-丙氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺

由 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺与 1-溴丙烷反应制得。

LC-MS: rt=4.13min, 559 (M+1, ES+).

20

例 68

2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

25 由 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺与 2-溴丙烷反应制得。

LC-MS: rt=4.07min, 559 (M+1, ES+)

例 69

30 2-[8-(2, 2-二氟-乙氧基)-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

由 2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺与 2-溴-1, 1-二氟乙烷反应制得。

LC-MS: rt=4.14min, 581 (M+1, ES+).

5

例 70

N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[8-(2, 2-二氟-乙氧基)-1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苄基-乙酰胺:

10 由 N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苄基-乙酰胺与 2-溴-1, 1-二氟乙烷反应制得。

LC-MS: rt=4.20min 和 rt=4.37min (非对映异构体), 675 (M+1, ES+).

15

例 71

N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-异丙氧基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苄基-乙酰胺:

20 由 N-苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-[1-(3, 4-二甲氧基-苄基)-8-羟基-7-甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-2-苄基-乙酰胺与 2-溴丙烷反应制得。

LC-MS: rt=3.96min, 653 (M+1, ES+).

25

E. 1, 4-苯并二氮杂卓-2-酮:

例 72

30 2-[5-(3, 4-二氯-苄基)-7, 8-二甲氧基-2-氧代-1, 2, 3, 5-四氢-苯并[e][1, 4]二氮杂卓-4-基]-N-茛满-1-基-乙酰胺:

按照通常步骤 A 由 2-溴乙酰溴与 S (+)-1-氨基茛满和 5-(3, 4-二氯-苄基)-7, 8-二甲氧基-2-氧代-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[e][1, 4]二氮杂卓-2-酮反应制得。

LC-MS: rt=5.18min, 554.47 (M+1, ES+).

5

F. 光学纯的苯并氮杂卓:

对映异构体纯的 1-取代-2-四氢苯并氮杂卓衍生物的制备是基于 Polniaszek 所述的光学纯 1-取代-四氢异喹啉的合成方法 (Polniaszek R. P. et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4859-4863)。比西勒-纳皮斯基 (Bischler-Napieralski) 反应采用了 Kano 所述的实验条件 (S. Kano et al., Chem. Pharm. Bull. 1997, 25, 10, 2510-2515)。

1-(S)-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓

20

2-(3, 4-二甲氧基-苄基)-N-[3-(3, 4-二甲氧基-苄基)-丙基]-N-(1-(S)-苄基-乙基)-乙酰胺是根据所述步骤 (Polniaszek R. P. et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4859-4863) 制备的。

2-(3, 4-二甲氧基-苄基)-N-[3-(3, 4-二甲氧基-苄基)-丙基]-N-(1-(S)-苄基-乙基)-乙酰胺 (7.0 g, 14.65 mmol) 和三氯氧化磷 (13.4 ml, 146.5 mmol) 与无水乙腈 (160 ml) 的混合物在氮气氛下加热回流 6.5 小时。冷却到室温后, 真空去除挥发物, 所得油状物溶解在无水甲醇后蒸发干燥 (反复两次)。所得褐色油状物再次溶解在无水甲醇 (122 ml) 中, 在氮气氛下冷却到 -78°C。然后, 反应混合物保持在 -78°C, 将硼氢化钠 (3.02 g, 79.99 mmol) 在 5 小时内逐份加入。滴加 1N HCl 水溶液 (8 ml) 终止反应, 混合物允许升至室温, 随后真空去除溶剂, 加入水 (175 ml)。经 CH₂Cl₂ (4x150 ml) 萃取后, 有机层经无水硫酸镁干燥, 真空去除溶剂。所得粗制油状物经快速层析法 (CH₂Cl₂/CH₃OH: 36/1) 提纯, 得到纯的非对映异构体 1-(S)-

30

- (3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2-(1-(S)-苄基-乙基)-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓黄色油状物(1.36 g, 20%)。然后该化合物(225 mg, 0.49 mmol)溶解在甲醇(8 ml)中, 将10%钨碳(225 mg)和三氟乙酸(0.05 ml, 0.65 mmol)加入。所得混合物在室温氢气氛(1 atm)下搅拌
- 5 13 小时。经硅藻土过滤并蒸发干燥后, 加入水(10 ml)和 2N NaOH 水溶液(0.35 ml, 0.70 mmol)。混合物经 CH₂Cl₂ (3x150 ml) 萃取, 有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。得到光学纯的 1-(S)-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓黄色油状物(152 mg, 88%)。
- 10 LC-MS: rt=3.04min, 358 (M+1, ES+)

例 73

2-[1-(S)-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-(S)-1-基-乙酰胺

- 15 按照通常步骤 A 由 2-溴乙酰溴与 S(+)-1-氨基茛满和 1-(S)-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=3.76min, 531 (M+1, ES+)

20

例 74

2-[1-(S)-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-1, 3, 4, 5-四氢-苯并[c]氮杂卓-2-基]-N-茛满-2-基-乙酰胺:

- 25 按照通常步骤 A 由 2-溴乙酰溴与 2-氨基茛满盐酸盐和 1-(S)-(3, 4-二甲氧基-苄基)-7, 8-二甲氧基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓反应制得。

LC-MS: rt=3.70min, 531 (M+1, ES+)。