[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07D277/64
C07D417/12 C07D513/04
C07D495/04 C07D333/52
A61K 31/425 A61K 31/44
A61K 31/38 A61K 31/495

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97113120.1

[43]公开日 1998 年 1 月 14 日

[11] 公开号 CN 1169992A

[22]申请日 97.5.20

[30]优先权

[32]96.5.22 [33]DE[31]19620508.5

[71]申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 A·瓦格纳 H·海特什 G·诺尔肯 K·沃斯 B·肖肯斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

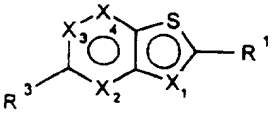
代理人 唐伟杰

权利要求书 10 页 说明书 33 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含硫杂环缓激肽拮抗剂，其制备方法及其应用

[57]摘要

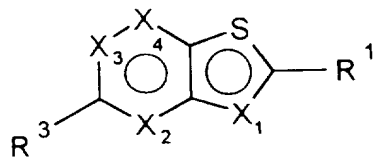
本发明涉及式 I 化合物，及其生理上可耐受的盐，其制备方法，及其作为药物的应用，式中各基团定义详见说明书。



(I)

权 利 要 求 书

1、式 I 化合物及其生理上可耐受的盐



(I)

其中的符号具有下列含义:

a)、X_1, X_2或X_3中的一个基团为 C - O - R^2, 并且X_1, X_2和X_3中的其它基团与X_4相同或不同地为,

1、 N

2、 CR^1;

b)、R^1和R^2相同或不同地为,

1、 H

2、卤素

3、 (C_1 - C_6) -烷基

4、 O - R^6

5、 S - R^6

6、 NHR^6

7、 (C_6 - C_{12}) -芳基

8、 (C_6 - C_{12}) -芳基- (C_1 - C_3) -烷基

9、 C (O) - O R^6

10、 C (O) - H

11、 (C_2 - C_5) -链烯基

12、 NO_2

13、 SO_3R^7

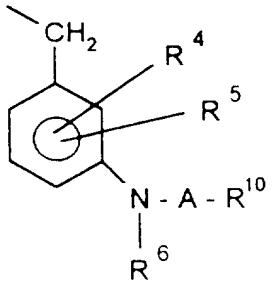
14、 CN

15、 C(O) - NHR^8

其中, 3、, 7、, 8、和11、可由一个或多个下列基团取代或不取代,

所述基团如C(O)－(O)o－（C_1－C_5）－烷基，OR^6，SR^7，NO_2，CN，NHR^8或卤素；

c)、R^2为式（II）化合物



（II）

d)、R^4或R^5相同或不同地为，

1、H

2、卤素

3、OR^6

4、SR^6

5、CN

6、（C_1－C_5）－烷基

e)、R^6，R^7和R^8相同或不同地为，

1、H

2、（C_1－C_5）－烷基

3、（C_3－C_5）－链烯基

4、（C_6－C_{12}）－芳基－（C_1－C_3）－烷基

5、（C_3－C_{10}）－环烷基

6、（C_3－C_{10}）－环烷基－（C_1－C_3）－烷基

7、C（O）－(O)o－（C_1－C_5）－烷基

8、C（O）－(NH)o－（C_1－C_5）－烷基

f)、A为氨基羧酸，例如甲硫氨酸，丙氨酸，苯丙氨酸，2－氯苯丙氨酸，3－氯苯丙氨酸，4－氯苯丙氨酸，2－氟苯丙氨酸，3－氟苯丙氨酸，4－氟苯丙氨酸，酪氨酸，邻－甲基酪氨酸，β－（2－噻吩基）丙氨酸，甘氨酸，环己基丙氨酸，亮氨酸，异亮氨酸，缬氨酸，正亮氨酸，苯基甘氨酸，丝氨酸，半胱氨酸，氨基丙酸或氨基丁酸；

g)、R^9为

1、H

2、C(O)-(O)$_0$-(C_1-C_5)-烷基

3、C(O)-(O)$_0$-(C_1-C_3)-烷基-(C_6-C_{10})-芳基;

h)、R^{10}为

1、-C(O)-D-E

2、-C(S)-D-E

3、-SO_2-D-E

4、卤素

i)、D为

1、(C_2-C_5)-链烯二基

2、(C_1-C_8)-烷烃二基

3、-$(CH_2)_n$-Y$_0$-$(CH_2)_m$-

4、(C_3-C_{10})-环烷二基

5、(C_3-C_{10})-环烷基-(C_1-C_3)-烷烃二基

6、(C_3-C_{10})-环烯二基

7、(C_3-C_{10})-环烯基-(C_1-C_3)-烷烃二基

其中，1-7可由一个或多个下列基团取代或不取代，所述基团如OR^6，NO_2，CN，CO_2R^7，NR^8R^9，SO_2R^6，S$O_2NR^8R^9$，SO_3R^7或C(O)-NR^8R^9;

j)、E为

1、H

2、(C_6-C_{10})-芳基，

3、(C_1-C_9)-杂芳基，

其中，2、和3、可由一个或多个下列基团取代或不取代，所述基团如NR^8R^9，CN，CO_2R^6，SO_3R^7，NO_2，S$O_2NR^8R^9$，SO_2R^6，O-(C_1-C_5)-烷基，S-(C_1-C_5)-烷基，(C_1-C_5)-烷基或(C_2-C_5)-链烯基，其中O-(C_1-C_5)-烷基和(C_1-C_5)-烷基可由卤素部分或全部取代或不取代;

k)、Y为

1、O

2、S

3、 NR^8

l)、 n和m相同或不同地为0 - 6；

m)、 O为0或1。

2、权利要求1式（ I ）化合物，其中各符号具有下列含义:

a)、 R^1和R^3相同或不同地为，

1、 H

2、 （ C_1 - C_6 ）-烷基

3、 O - R^6

4、 S - R^6

5、 NHR^6

6、 （ C_2 - C_5 ）-链烯基

7、 C（O）- O R^6

8、 C（O）- H

9、 NO_2

10、 CN

11、 C(O) - NHR^8

其中2和6可任意地被如卤素， CO_2R^6或NHR^8的一或多个基团取代;

b)、 R^6， R^7和R^8相同或不同地为，

1、 H

2、 （ C_1 - C_5 ）-烷基

3、 （ C_6 - C_{10} ）-芳基-（ C_1 - C_3 ）-烷基。

3、权利要求1或2式（ I ）化合物，其中

a)、 R^1和R^3相同或不同地为，

1、 H

2、 （ C_1 - C_4 ）-烷基

3、 NH -（ C_1 - C_5 ）-烷基

4、 O -（ C_1 - C_5 ）-烷基

5、 S -（ C_1 - C_5 ）-烷基

6、 C（O）- H

7、 CO_2R^6

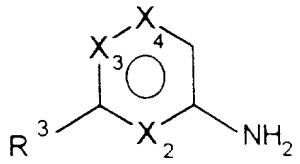
8、（C_2 - C_3）-烯基

其中2 - 5和8可由一个或多个基团取代，所述基团如卤素，CO_2R^6或NHR^8

b)、A为亮氨酸，异亮氨酸，缬氨酸，丙氨酸，甲硫氨酸，甘氨酸，丝氨酸，氨基丙酸或氨基丁酸。

4、制备权利要求1 - 3要求的式（I）化合物的方法，它包括

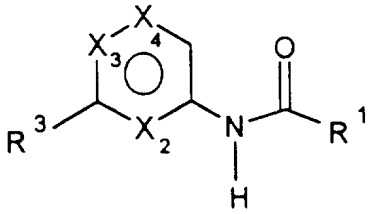
a_1)1、首先，在0 - 20 °C下，用活化羧酸衍生物，同时使用辅助碱，将式（III）化合物酰化，



（III）

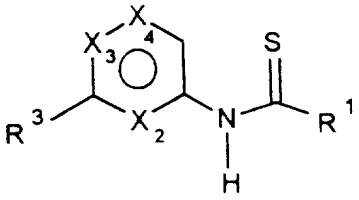
其中R^3，X_2，X_3和X_4如上式I的定义。

2、在乙酸丁酯或其它惰性高沸点溶剂中，将Laweson s试剂与得到的式（IV）化合物加热至沸腾，



（IV）

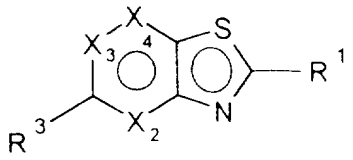
得到式（V）化合物，



（V）

其中式IV和V中的R^1，R^3，X_2，X_3和X_4如上式I的定义，并且，其中，当X_2或X_3为C - O - R^2时，R^2为$R^{2\prime}$ = H或(C_1 - C_5)-烷基，

3、在惰性溶剂中，在80 - 110 °C下，通过游离基环化方法，将得到的化合物（V）与游离基产生剂，优选$K_3Fe(CN)_6$或Br_2反应，得到式（VI）化合物



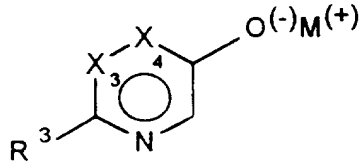
（VI）

其中R^1，R^3，X_2，X_3和X_4如上式I的定义，并且，其中，当X_2或X_3为C－O－R^2时，R^2为$R^{2\prime}$＝H或(C_1－C_5)－烷基，

4、在惰性溶剂或不含溶剂的情况下，在0°C至沸点的温度下，通过醚裂解剂，将式（VI）化合物，其中，X_2或X_3为C－O－R^2并且如3定义，转化为式（VI）化合物，其中X_2或X_3为C O R^2并且R^2＝$R^{2\prime}$＝氢；

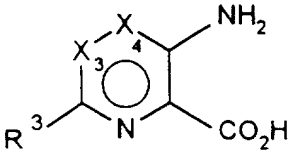
或者

a_2)1、在升高的压力和温度，优选在100atm和200℃下，通过按顺序用CO_2和NH_3处理，将式（VII）化合物



（VII）

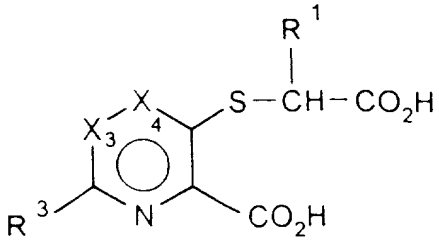
其中R^3，X_3和X_4如上式I的定义，并且M为钾，钠或铯，转化为式（VIII）化合物，



（VIII）

其中R^3，X_3和X_4如上式I的定义，

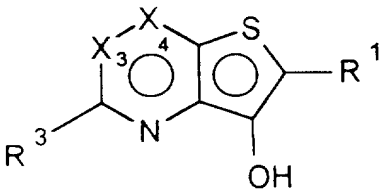
2、通过重氮化并接着用HS－CHR^1－C O_2H处理，将式（VIII）化合物转化为式（IX）化合物



（IX）

其中R^1，R^3，X_3和X_4如上式 I 的定义，

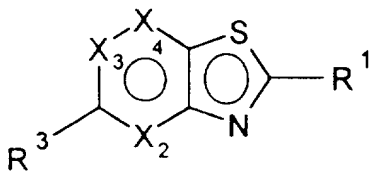
3、在惰性溶剂或不含溶剂的情况下，通过环化同时脱羧和脱水的方法，将式（ IX ）化合物转化为式（ X ）化合物，



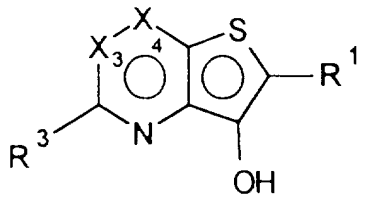
（X）

其中R^1，R^3，X_3和X_4如上式 I 的定义；

b)、在惰性溶剂中，用Cs_2CO_3或K_2CO_3，将式（ VI ）或（ X ）化合物脱保护

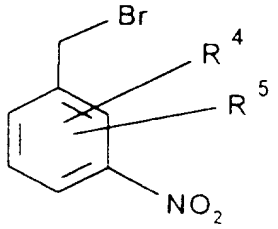


（VI）



（X）

其中X_2，X_3，X_4，R^1和R^3如上式 I 的定义，在式（ VI ）化合物中，X_2或X_3为 C－O－H，然后在室温下，将其与式（ XI ）化合物反应

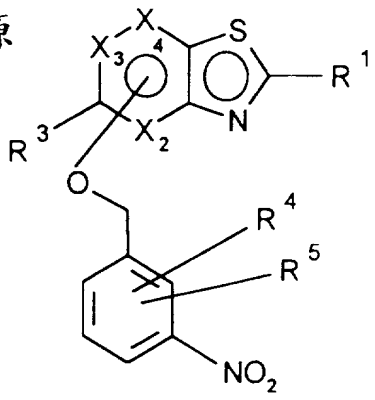


（XI）

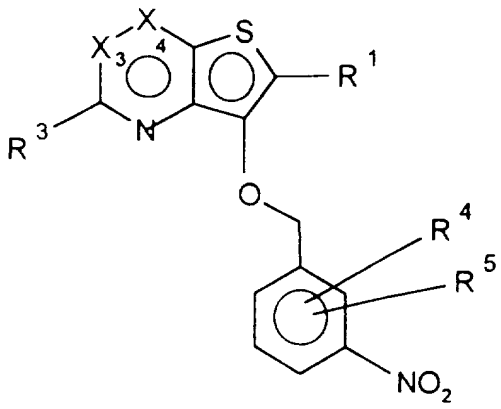
其中R^4和R^5如上式 II 的定义；

c)、在过渡金属卤化物的辅助下，将得到的式（ XII ）或（ XII′ ）化合

物还原

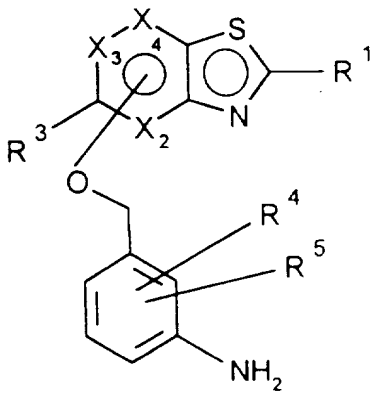


(XII)

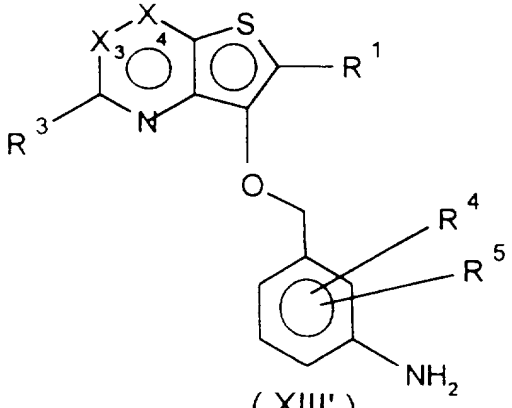


(XII')

其中R^1，R^3，R^4，R^5，X_2，X_3和X_4如上式I和式II的定义，得到式（XIII）或（XIII′）化合物，



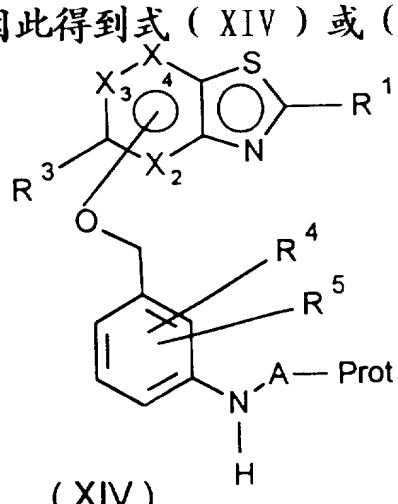
(XIII)



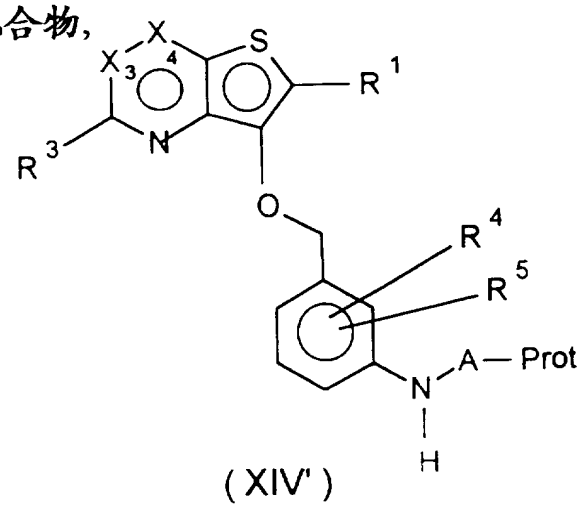
(XIII')

其中R^1，R^3，R^4，R^5，X_2，X_3和X_4如上式I和式II的定义；

d)、在惰性溶剂中，将式（XIII）或（XIII′）化合物与活化的、适当保护的氨基羧酸衍生物A（A－Prot）反应，如果需要，加入DMAP，并因此得到式（XIV）或（XIV′）化合物，



(XIV)

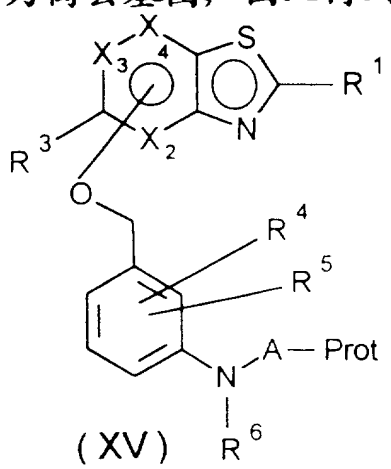


(XIV')

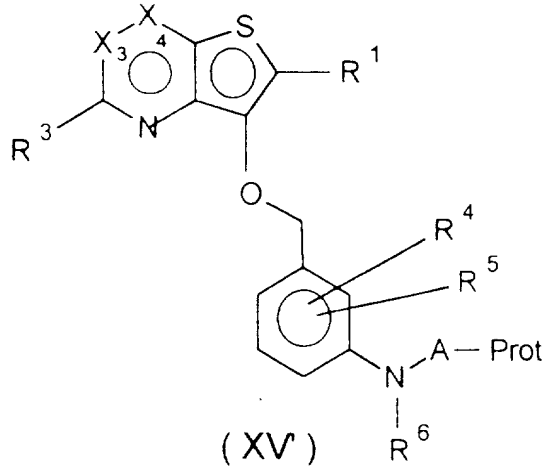
其中A，R^1，R^3，R^4，R^5，X_2，X_3和X_4如上式I和式II的定义，并且

Prot为氨基保护基，氨基保护基上的两个质子被保护；

e)、当式（XIV）或（XIV′）化合物在惰性溶剂中与碱金属氢化物，碱金属碳酸盐或醇化物作用后，将其与R^6X反应，其中R^6如式（I）定义并且X为离去基团，因此得到式（XV）或（XV′）化合物，



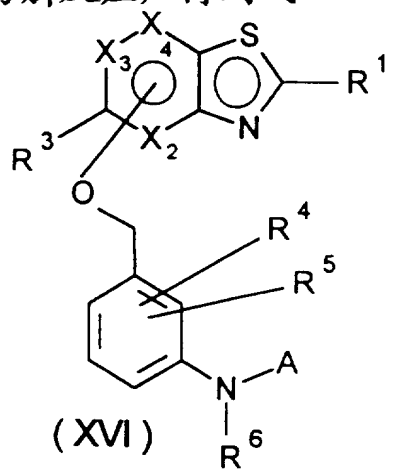
（XV）



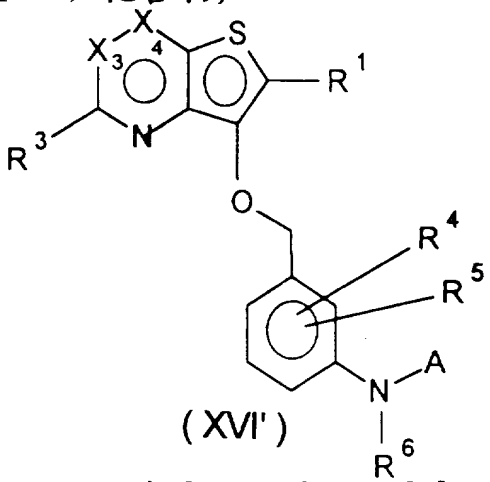
（XV'）

其中A，R^1，R^3，R^4，R^5，R^6，X_2，X_3和X_4如上式I和式II的定义，并且Prot如上式（XIV）定义；

f)、为了除掉式（XV）或（XV′）化合物的保护基（Prot），后者优选在保护基为邻苯二甲酰基的情况下，以醇作为溶剂，在室温至沸点温度下，将其与肼反应，得到式（XVI）或（XVI′）化合物，



（XVI）



（XVI'）

其中A，R^1，R^3，R^4，R^5，R^6，X_2，X_3和X_4如上式I和式II的定义，并且Prot如上式（XIV）定义；

g_1)、将式（XVI）或（XVI′）化合物与式（XVII），（XVIII），或（XIX）的活性酸衍生物反应，

E - D - C(O) - OH　　(XVII)

E - D - C(S) - OH　　(XVIII)

E - D - SO_2 - OH　　(XIX)

其中D和E如上式II定义，

或

g_2)、在惰性溶剂中，将式（XVI）或（XVI′）化合物与式（XX）胺或醇反应

$$E - D - Z \qquad (XX)$$

其中E和D如上定义并且Z为OH或NH_2，然而，为了形成脲基或脲烷基，在此之前，首先将式（XVI），（XVI′）或（XX）化合物与双活化羰基化合物，如碳化二亚胺，光气，氯甲酸酯反应，或

g_3)、在惰性溶剂中，将式（XVI）或（XVI′）化合物与适宜的异氰酸酯或异硫氰酸酯反应，和

h)、如果需要，利用已知的方法，将得到的式（I）化合物转化为其药理可耐受的盐。

5、利用权利要求1－3式（I）化合物作为药物。

6、至少包含一种权利要求1－4要求的式（I）化合物的药物。

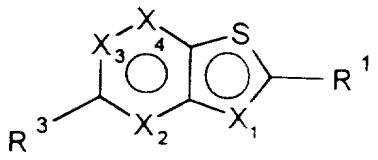
说　　明　　书

含硫杂环缓激肽拮抗剂，其制备方法及其应用

EP－A 622 361，US 5,212,182，US 5,126,165和US 5,438,064公开了O－和N－取代的喹啉及其作为缓激肽受体拮抗剂的应用。

本发明涉及使药物动力学改善的含硫杂环化合物。

通过式I化合物及其生理上可耐受的盐来描述本发明化合物



(I)

其中的符号具有下列含义:

a)、X_1，X_2或X_3中的一个基团为C－O－R^2，并且X_1，X_2和X_3中的其它基团与X_4相同或不同地为，

1、N

2、CR^1;

b)、R^1和R^2相同或不同地为，

1、H

2、卤素

3、（C_1－C_6）－烷基

4、O－R^6

5、S－R^6

6、NHR^6

7、（C_6－C_{12}）－芳基

8、（C_6－C_{12}）－芳基－（C_1－C_3）－烷基

9、C（O）－OR^6

10、C（O）－H

11、（C_2－C_5）－链烯基

12、 NO_2

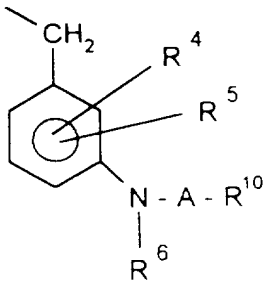
13、 SO_3R^7

14、 CN

15、 $C(O)-NHR^8$

其中，3、，7、，8、和11、可由一个或多个下列基团取代或不取代，所述基团如$C(O)-(O)_o-(C_1-C_5)$-烷基，OR^6，SR^7，NO_2，CN，NHR^8或卤素；

c)、R^2为式（II）化合物



(II)

d)、R^4或R^5相同或不同地为，

1、 H

2、卤素

3、OR^6

4、SR^6

5、 CN

6、(C_1-C_5)-烷基

e)、R^6，R^7和R^8相同或不同地为，

1、 H

2、(C_1-C_5)-烷基

3、(C_3-C_5)-链烯基

4、(C_6-C_{12})-芳基-(C_1-C_3)-烷基

5、(C_3-C_{10})-环烷基

6、(C_3-C_{10})-环烷基-(C_1-C_3)-烷基

7、$C(O)-(O)_o-(C_1-C_5)$-烷基

8、$C(O)-(NH)_o-(C_1-C_5)$-烷基

f)、A为氨基羧酸，例如甲硫氨酸，丙氨酸，苯丙氨酸，2-氯苯丙氨酸，

3－氯苯丙氨酸，4－氯苯丙氨酸，2－氟苯丙氨酸，3－氟苯丙氨酸，4－氟苯丙氨酸，酪氨酸，邻－甲基酪氨酸，β－（2－噻吩基）丙氨酸，甘氨酸，环己基丙氨酸，亮氨酸，异亮氨酸，缬氨酸，正亮氨酸，苯基甘氨酸，丝氨酸，半胱氨酸，氨基丙酸或氨基丁酸；

g)、R^9为

1、H

2、C(O)－(O)$_o$－（C_1－C_5）－烷基

3、C(O)－(O)$_o$－（C_1－C_3）－烷基－（C_6－C_{10}）－芳基；

h)、R^{10}为

1、-C(O)-D-E

2、-C(S)-D-E

3、-S O$_2$-D-E

4、卤素

i)、D为

1、（C_2－C_5）－链烯二基

2、（C_1－C_8）－烷烃二基

3、－$(CH_2)_n$-Y $_o$-$(CH_2)_m$-

4、（C_3－C_{10}）－环烷二基

5、（C_3－C_{10}）－环烷基－（C_1－C_3）－烷烃二基

6、（C_3－C_{10}）－环烯二基

7、（C_3－C_{10}）－环烯基－（C_1－C_3）－烷烃二基

其中，1－7可由一个或多个下列基团取代或不取代，所述基团如O R^6，N O$_2$，CN，C O$_2R^7$，NR^8R^9，S O$_2R^6$，S O$_2NR^8R^9$，S O$_3R^7$或C(O)－NR^8R^9；

j)、E为

1、H

2、（C_6－C_{10}）－芳基，

3、（C_1－C_9）－杂芳基，

其中，2、和3、可由一个或多个下列基团取代或不取代，所述基团如N R^8 R^9，CN，C O$_2R^6$，S O$_3R^7$，N O$_2$，S O$_2NR^8R^9$，S O$_2R^6$，O－（C_1－

C_5）－烷基，S－（C_1－C_5）－烷基，（C_1－C_5）－烷基或（C_2－C_5）－链烯基，其中O－（C_1－C_5）－烷基和（C_1－C_5）－烷基可由卤素部分或全部取代或不取代；

k)、Y为

1、O

2、S

3、NR^8

l)、n和m相同或不同地为0－6；

m)、O为0或1。

烷基和链烯基可以是直链的或支链的。也可以以相应的方式使用它们衍生的基团，如烷氧基。

链烯基是单不饱和的或多不饱和的化合物，如1，4－丁二烯基，8，11－庚二烯基，8，11，14－庚三烯基，和丁烯基。也可以以相应的方式用于环烯基。

环烷基是单环或双环化合物，如环丙基，环戊基，环己基和二环壬基。。也可以以相应的方式用于环烯基。

例如，（C_6－C_{12}）－芳基为苯基，萘基或二苯基，优选苯基。也可以以相应的方式使用它们衍生的基团，如芳烷基。

卤素（Hal）为氟，氯，溴或碘，优选氯或氟。

（C_1－C_9）－杂芳基为由苯基或萘基衍生的基团并且其中一个或多个CH基由N取代和/或其中至少两个相邻的CH基由S，NH或O取代（形成五元芳环）。另外，二环基（如中氮茚基）稠合部位的一个或两个原子也可以是N原子。

尤其，杂芳基为呋喃基，噻吩基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，三唑基，四唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，吲哚基，吲唑基，喹啉基，异喹啉基，2，3－二氮杂萘基，喹喔啉基，喹唑啉基，肉琳基，苯并吡喃酮基，香豆素基（coumarinyl），吡喃酮基（pyranonyl）和呋喃二酮基（furandionyl）。

式（I）化合物的生理可耐受盐为其有机盐和其无机盐，如Remington's Pharmaceutical Sciences（A. R. Gennard, Editor, Mack Publishing

Co., Easton PA, 17th Edition, page 1418(1995)）中所述。基于其物理和化学稳定性，和其溶解性，对于酸基来说，钠，钾，钙和铵盐是特别优选的；对于碱基来说，盐酸，硫酸或磷酸盐或者羧酸或磺酸盐，如乙酸，枸橼酸，苯甲酸，马来酸，富马酸，酒石酸和对甲苯磺酸盐是特别优选的。

优选的式（Ⅰ）化合物是，其中

a)、R^1和R^3相同或不同地为，

1、H

2、（C_1－C_6）－烷基

3、O－R^6

4、S－R^6

5、NHR^6

6、（C_2－C_5）－链烯基

7、C（O）－OR^6

8、C（O）－H

9、NO_2

10、CN

11、C（O）－NHR^8

b)、R^6，R^7和R^8相同或不同地为，

1、H

2、（C_1－C_5）－烷基

3、（C_6－C_{10}）－芳基－（C_1－C_3）－烷基；

其余的基团和变量如上所述。

特别优选的式（Ⅰ）化合物是，其中

a)、R^1和R^3相同或不同地为，

1、H

2、（C_1－C_4）－烷基

3、NH－（C_1－C_5）－烷基

4、O－（C_1－C_5）－烷基

5、S－（C_1－C_5）－烷基

6、C（O）－H

7、 CO_2R^6

8、 （C_2 - C_3）-烯基

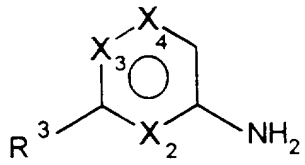
其中 2 - 5、和 8、可由一个或多个相邻基团取代，所述基团如卤素， CO_2R^6 或 NHR^8

b)、 A 为亮氨酸，异亮氨酸，缬氨酸，丙氨酸，甲硫氨酸，甘氨酸，丝氨酸，氨基丙酸或氨基丁酸；

其余的基团和变量如上所述。

本发明进一步涉及制备式（ I ）化合物的方法，它包括

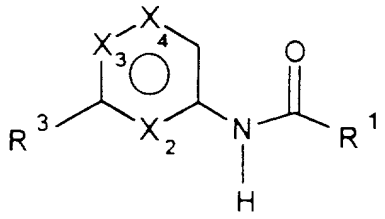
a_1)1、首先，在 0 - 20 °C 下，用活化羧酸衍生物，优选其酰基氯，同时使用辅助碱，优选三乙胺或二异丙基乙胺，将式（ III ）化合物酰化，



(III)

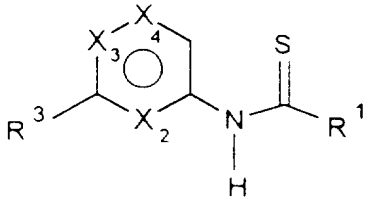
其中 R^3， X_2， X_3和 X_4如上式 I 的定义。

2、在乙酸丁酯或其它惰性高沸点溶剂中，将 Laweson′ s 试剂或优选 P_2S_{10} 与得到的式（ IV ）化合物加热至沸腾，



(IV)

得到式（ V ）化合物，

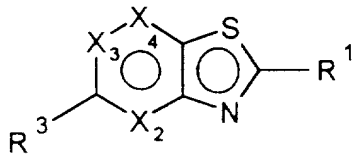


(V)

其中式 IV 和 V 中的 R^1， R^3， X_2， X_3和 X_4如上式 I 的定义，并且，其中，当 X_2或 X_3为 C - O - R^2时， R^2为 $R^{2'}$ = H 或(C_1 - C_5)-烷基，优选甲基或

乙基，

3、在惰性溶剂，优选H_2O中，在80－110°C下，通过游离基环化方法，将得到的化合物（V）与游离基产生剂，优选$K_3Fe(CN)_6$或Br_2反应，得到式（VI）化合物



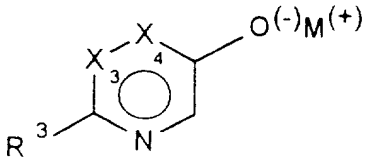
（VI）

其中R^1，R^3，X_2，X_3和X_4如上式I的定义，并且，其中，当X_2或X_3为C－O－R^2时，R^2为$R^{2'}$ = H或(C_1－C_5)－烷基，优选甲基或乙基，

4、在惰性溶剂或不含溶剂的情况下，在0°C至沸点的温度下，通过醚裂解剂，优选BBr_3，HI/红磷或HBr/CH_3COOH，将式（VI）化合物，其中，X_2或X_3为C－O－R^2并且如3定义，转化为式（VI）化合物，其中X_2或X_3为C O R^2并且R^2 = $R^{2'}$ = 氢；

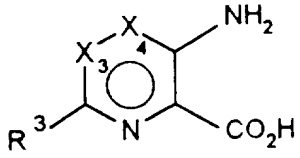
或者

a_2)1、在升高的压力和温度，优选在100atm和200°C下，通过按顺序用CO_2和NH_3处理，将式（VII）化合物



（VII）

其中R^3，X_3和X_4如上式I的定义，并且M为钾，钠或铯，转化为式（VIII）化合物，

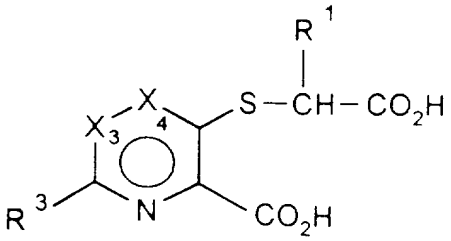


（VIII）

其中R^3，X_3和X_4如上式I的定义，

2、通过重氮化并接着用HS－CHR^1－CO_2H处理，将式（VIII）化合

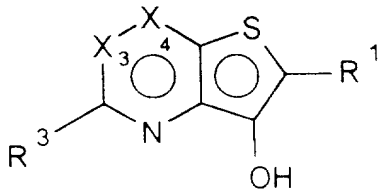
物转化为式（ IX ）化合物



（IX）

其中 R^1， R^3， X_3和 X_4如上式 I 的定义，

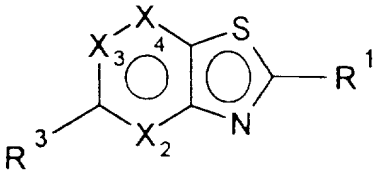
3、在惰性溶剂，优选 H_2O 中 或不含溶剂的情况下，优选在~100 °C 下，通过环化同时脱羧和脱水的方法，将式（ IX ）化合物转化为式（ X ）化合物，



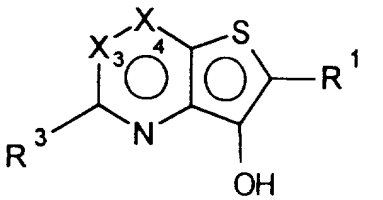
（X）

其中 R^1， R^3， X_3和 X_4如上式 I 的定义；

b)、在惰性溶剂，优选 DMF 或 N - 甲基吡咯烷中，用 Cs_2CO_3或 K_2CO_3，将式（ VI ）或（ X ）化合物脱保护

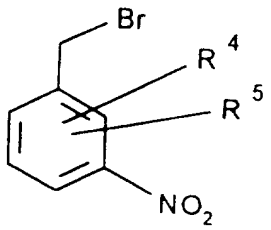


（VI）



（X）

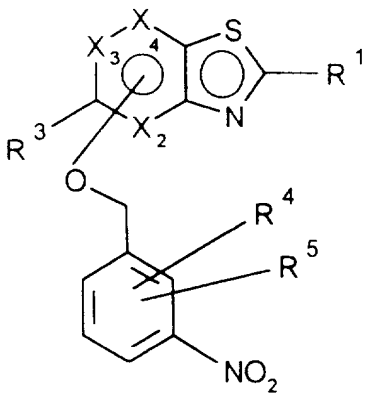
其中 X_2， X_3， X_4 ， R^1和 R^3如上式 I 的定义，在式（ VI ）化合物中， X_2或 X_3为 C - O - H，然后在室温下，将其与式（ XI ）化合物反应式



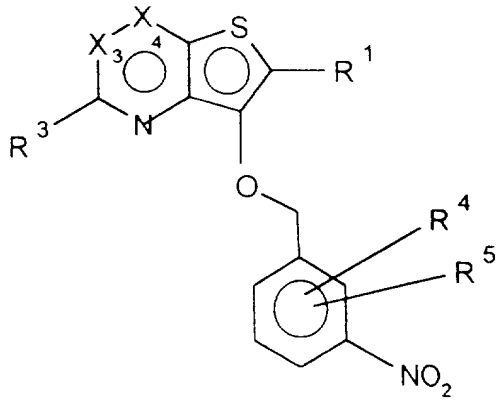
(XI)

其中R^4和R^5如式II中定义;

c)、在过渡金属卤化物，优选$SnCl_2$或$FeCl_3$的辅助下，将得到的式（XII）或（XII′）化合物还原

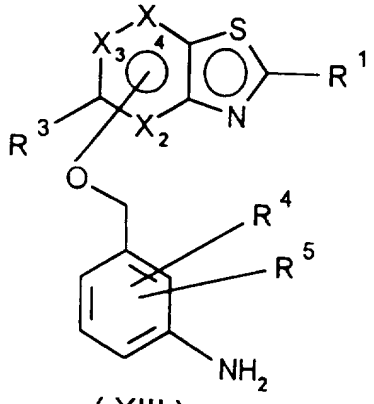


(XII)

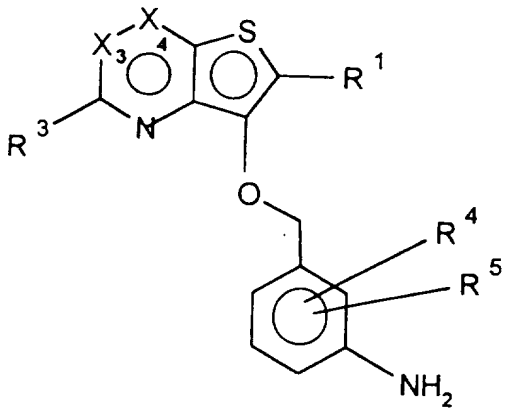


(XII')

其中R^1，R^3，R^4，R^5，X_2，X_3和X_4如式I和式II中定义，得到式（XIII）或（XIII′）化合物，



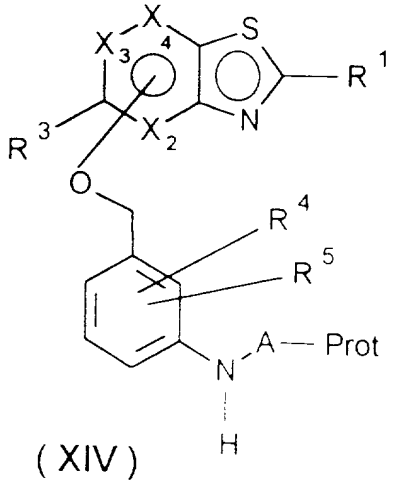
(XIII)



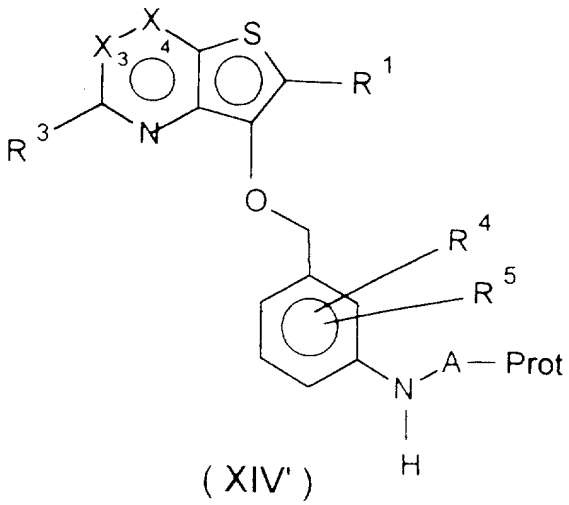
(XIII')

其中R^1，R^3，R^4，R^5，X_2，X_3和X_4如式I和式II中定义;

d)、在惰性溶剂如NMP中，将式（XIII）或（XIII′）化合物与活化的、适当保护的氨基羧酸衍生物A（A-Prot），优选邻苯二甲酰基保护的氨基羧酸衍生物A的酰基氯反应，如果需要，加入DMAP，并因此得到式（XIV）或（XIV′）化合物，



(XIV)

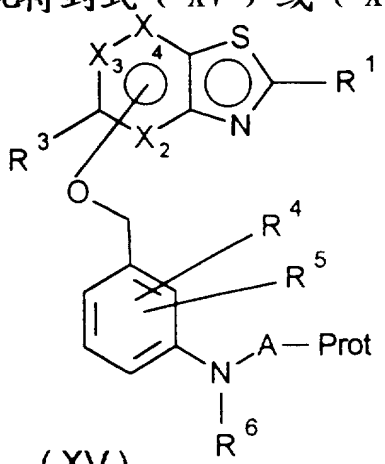


(XIV')

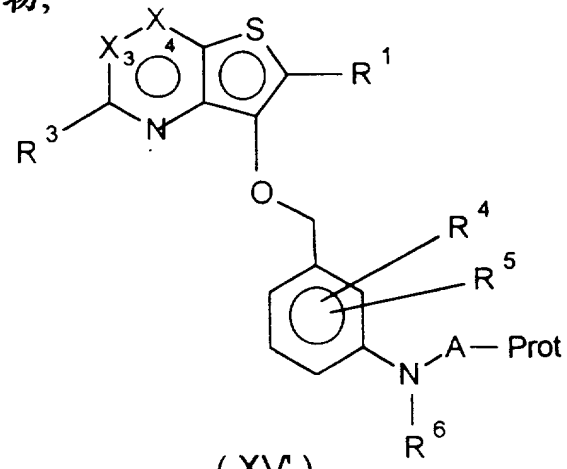
其中A，R^1，R^3，R^4，R^5，X_2，X_3和X_4如式I和式II中定义，并且

Prot为氨基保护基，如T. W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis，John Wiley Publishers, 2nd edition, 1991中所述，例如，氨基保护基上的两个质子被苄基，对甲氧基苄基或邻苯二甲酰基保护；

e)、当式（XIV）或（XIV′）化合物在惰性溶剂，优选DMF或NMP中，与碱金属氢化物，碱金属碳酸盐或醇化物作用后，将其与R^6X反应，其中R^6如式（I）定义并且X为离去基团，例如卤素，甲磺酸盐或甲苯磺酸盐，因此得到式（XV）或（XV′）化合物，



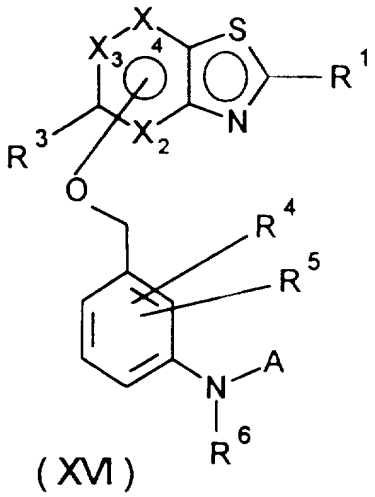
(XV)



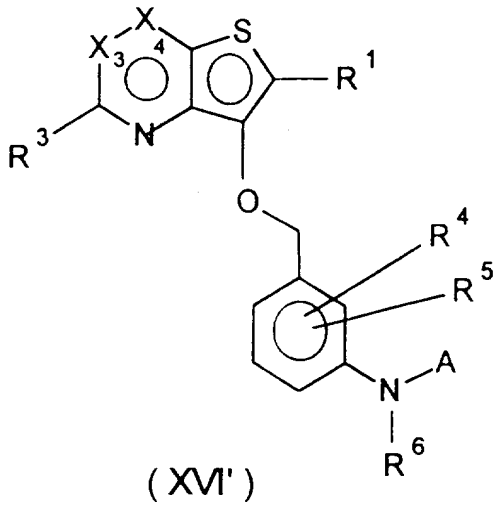
(XV')

其中A，R^1，R^3，R^4，R^5，R^6，X_2，X_3和X_4如式I和式II中定义，并且Prot如式（XIV）中定义；

f)、为了除掉式（XV）或（XV′）化合物的保护基（Prot），后者优选，在保护基为邻苯二甲酰基的情况下，以醇作为溶剂，在室温至沸点温度下，优选在室温下，与肼反应，得到式（XVI）或（XVI′）化合物，



(XVI)



(XVI')

其中A， R^1， R^3， R^4， R^5， R^6， X_2， X_3和X_4如上I和式II中定义，并且Prot如上式（XIV）定义；

g_1)、将式（XVI）或（XVI′）化合物与式（XVII），（XVIII），或（XIX）的活性酸衍生物，优选其酰氯或酸酐反应，

E - D - C(O) - OH (XVII)

E - D - C(S) - OH (XVIII)

E - D - SO_2 - OH (XIX)

其中D和E如上式II定义，

或者与式（XVII），（XVIII）或（XIX）的酸反应，所述酸由肽合成中所使用的试剂活化，或

g_2)、优选在0 °C至室温下，在惰性溶剂，优选二氯甲烷或二甲氧基乙烷中，将式（XVI）或（XVI′）化合物与式（XX）胺或醇反应

E - D - Z （XX）

其中E和D如上定义并且Z为OH或NH_2，然而，为了形成脲基或脲烷基，在此之前，首先将式（XVI），（XVI′）或（XX）化合物与双活化羰基化合物，如碳化二亚胺，光气，氯甲酸酯，优选光气和羰基二咪唑反应，或

g3)、优选在0°C至室温下，在惰性溶剂，优选二氯甲烷或二甲氧基甲烷中，将式（XVI）或（XVI′）化合物与适宜的异氰酸酯或异硫氰酸酯反应，和

h)、如果需要，利用已知的方法，将得到的式（I）化合物转化为其药理可耐受的盐。

通过在惰性溶剂，优选DMF，NMF或相应的醇中，在0°C－60°C，优选0°C至室温下，与相应的醇化物或硫醇化物，优选其碱金属或碱土金属盐反应，用烷氧基或相应的S－链烯基取代氯。

通过在高沸点溶剂，如DMF或NMF中，在其沸点下，与氰化物，优选氰化酮反应，用氰基取代氯。

通过在惰性溶剂，优选溴苯或环己烷中，在60°C至沸点温度下，将相应的甲基衍生物与N－溴琥珀酰亚胺，二溴乙内酰脲或溴反应，转化为溴乙基化合物。

所有在肽合成中使用的活化剂，例如，见Houben-Weyl,Methoden der organischen Chemie [Methods of O rganic Chemistry],Volume 15/2,Georg Thieme Verlag Stuttgar 1974,但具体的碳化二亚胺如N，N′－二环己基碳化二亚胺，N，N′－二异丙基碳化二亚胺或N－乙基－N′（3－二甲基氨基丙基）碳化二亚胺可用作偶联剂。在本文，可通过加入羧酸衍生物和活化剂直接进行偶联并且，如果需要可分别将添加剂如1－羟基苯并三唑（HOBt）（W. Konig, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 708(1970)）或3－羟基－4－氧－3，4－二氢苯并三嗪（HOObt）（W. Konig, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 2054(1970)），或其它羧酸衍生物预先活化为对称酸酐或HOBt或HOObt的酯并且可将活化物在适宜溶剂中的溶液加到胺中。

用一种上述活化剂来偶联或活化氨基酸衍生物可在二甲基甲酰胺，N－甲基吡咯烷酮或二氯甲烷，或所述溶剂的混合物中进行。

保护氨基上两个质子的保护基，例如两个苄基，也可以用于代替邻苯二甲酰基。

单独或联合应用时，本发明新的化合物都具有缓激肽拮抗剂作用，这可在各种方法中 得到检验（见Handbook of Exp. Pharmacol. Vol.

25, Springer Verlag, 1970, pp. 53-55），例如在离体鼠子宫，在荷兰猪回肠，在兔颈静脉或在离体荷兰猪肺动脉上。可用与Br. J. Pharmacol. 102, 774 - 777(1991)类似的方法测定式（ I ）化合物对缓激肽引起的支气管狭窄和角叉菜胶引起的爪水肿的作用。

下文描述了与荷兰猪回肠缓激肽B_2受体结合的检测方法（R. B. Innis等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 17(1981)2630）：

1、配位体: ^3H - 缓激肽（由NEN Du Pont获得）

2、缓冲剂混合物:

a)、TES缓冲剂:

25 mM TES（SIGMA, Cat. No.: T - 4152）

1 mM 1,10 - 菲咯啉（SIGMA; Cat. No.: P - 9375）

b)培养缓冲剂:

25 mM TES（SIGMA; Cat. No.: T - 4152）

1 mM 1,10 - 菲咯啉（SIGMA; Cat. No.: P - 9375）

0.1 %牛白蛋白（SIGMA; Cat. No.: A - 7906）

140 μg/ml 杆菌肽（SIGMA; Cat. No.: B - 0125）

1 mM 二硫苏糖醇（SIGMA; Cat. No.: D - 0632）

1 μM 卡托脯利→1 - 〔（2S）- 3 - 巯基 - 2 - 甲基丙酰基〕- L - 脯氨酸

用5 molar Na O H将两种缓冲剂调至PH 6.8。

3、膜的制备:

小心地除掉荷兰猪回肠中的肠内物并用0.9 % NaCl溶液清洗。

将大约2cm长的回肠转移到冰冷却的TES缓冲剂（大约1g/10ml）中并在冰浴中用Ultraturrax均化大约30秒.。将均化物通过3层纱布过滤并将滤液以50,000g的速度离心10分钟。

将上清液弃去并在相同体积的TES缓冲剂中，将沉淀物再均化并再次以50,000g的速度离心10分钟。将沉淀物在培养缓冲剂（大约1g/5ml）中再均化并在- 70 °C下，以2ml等分试样，在冷冻管中冷冻。

通过L O WRY方法测定所得到的膜悬浮液中蛋白质的浓度并且大约为15 μg/100 μl。

4、结合试验:

所有的培养都在室温下，在微量滴定板（96 × 300 μ l）上，以200 μ l的体积进行60分钟。所有的混合物都在培养缓冲剂中。为此，将50 μ l放射性配位体，50 μ l待试验制剂和100 μ l膜悬浮液连续地吸量到微量滴定板的孔中。

a)、饱和试验（热饱和）:

制备^{3}H－缓激肽溶液：相当于0.05－3.0pmol/ml的浓度0.05，0.1，0.2，0.4，0.6，0.8，1.0，1.5，2.0，2.5,和3.0nmol/l用于饱和试验中。适当稀释后，每次每个样品加入50 μ l。

非特异性结合：测定每个浓度放射性配位体的非特异性结合。这可通过加入高浓度（1－100 μ mol）未标记配位体或缓激肽受体的其它拮抗剂或激动剂来进行。在该试验中使用H O E140（10 μ mol/l）。为此，将1.862mg溶解在1ml二甲基亚砜（DMS O）中；将该溶液用培养缓冲剂稀释（1：25）并将50 μ l得到的溶液加到在微量滴定板上的样品中。通过加入100 μ·l膜悬浮液开始反应。

b)、竞争试验（IC_{50}）:

在该试验中，使用一定量的放射性配位体（0.25－0.3nmol/l ^{3}H-缓激肽）和不同浓度的未标记激动剂或拮抗剂。

将50 μ l试验用制剂或标准物以10^{-5}－10^{-10}mol/l的浓度加到50 μ l ^{3}H－缓激肽溶液中并通过加入100 μ l膜悬浮液开始反应。在该试验中，测定三次并将三个样品培养，利用10 μ mol/l的H O E 140来测定非特异性结合。

通常，将竞争试验用制剂以1mmol/l的浓度溶解在二甲基亚砜（DMS O）中并随后再用DMS O稀释。然后，用培养缓冲剂将该溶液稀释（1：25）。

培养后，将样品在Skatron细胞捕获器中的、预先用0.1 % PEI（聚乙烯亚胺）湿润的Whatmann GF/B滤纸条上过滤，然后用10ml冰冷却的TES缓冲剂洗涤各样品。将仍然湿润的滤纸冲出到装有3ml闪烁剂的微型闪烁管中。浸泡大约12小时后，将样品稍稍振摇，然后在β计数器中测定。

c)、筛选:

通常，在初次筛选中，仅仅使用 1 - 2 个浓度的试验制剂（ 10^{-5} 和 10^{-6} mol/1 ）。如果可证明在最高浓度下， 50 % 以上的配位体被置换，那么至少用 8 个浓度进行竞争分析（竞争试验）。

4 、评估:

通过配位体程序软件（ McPherrson, Minson & Rodbard, Marketing: Elsevier-BI O S O FT ）的方法进行评估，其中所述程序软件进行测定 IC_{50} 和 K_i 值时必要的计算。该程序也可以描绘饱和剂量和置换曲线和 SCATCHARD 图， HILL 图或 H O FSTEE 图。

按照下列实验方法，测定对缓激肽引起的、荷兰猪回肠收缩的拮抗作用:

通过打击颈部，将体重大约为 300g 的荷兰猪（ Morioth 种，雄性，雌性）处死并放血。将长大约为 20cm 的回肠分割出来并用 Tyrode 溶液（记录注射器）彻底冲洗使得其中不含肠内容物。然后将其分割成 1.5cm 长的片断。将这些片断固定在充有 Tyrode 溶液的 10ml 器官浴中，并与应变仪（测定等张收缩）连结。最初负荷为 1g 。将 Tyrode 溶液在 37 °C 水浴中温热并通入加压空气泡。

30 分钟后开始试验。

记录生理基线后，加入缓激肽至最终浓度为 4×10^{-8} mol/器官浴并记录该浓度。然后，用 Tyrode 溶液冲洗 3 次，间隔 20 分钟后再次加入缓激肽。达到收缩最大值（对照）。间隔一段时间后再次冲洗。加入缓激肽拮抗剂（产生作用的时间为 10 分钟）。然后再次加入缓激肽并与对照比较此时的收缩作用。在笔式记录器上绘制试验结果。

Tyrode 溶液 (mM):	NaCl	137
	葡萄糖	5.05
	KCl	2.68
	$NaHCO_3$	11.9
	NaH_2PO_4	0.47
	$MgCl_2 \times 2H_2O$	0.49
	$CaCl_2 \times 2H_2O$	0.68

放大器: TF6 V3 从Fleck, Mainz获得

笔式记录器: Goerz Metrawatt SE 460, BBC

缓激肽: 从Bachem获得

为了在离体肺动脉上试验本发明新的化合物，通过击打颈部，将体重为400 - 450g的荷兰猪（Dunkin Hartley）处死。

打开胸部并小心地取出肺动脉。小心地除掉周围组织并以45°角将肺动脉螺旋式切开。

将所切开的、长2.5cm，宽3 - 4mm的血管带固定在加入林格溶液的10ml器官浴中。

溶液组分（mmol/l）

NaCl	154
Kcl	5.6
$CaCl_2$	1.9
$NaHCO_3$	2.4
葡萄糖	5.4

将95 %的O_2和5 %的CO_2气泡通入温热至37°C的该溶液中。PH为7.4并且血管带上的最初负荷为1.0g。

用Hugo Sach杠杆装置和高频解调器（距离测定装置）来测定等张收缩并记录在电位记录器（BEC, Goerz Metrawatt SE 460）上。

平衡1小时后开始试验。当获得血管带对2×10^{-7}mol/l缓激肽的最大敏感性时（缓激肽引起血管带收缩），加入$5 \times 10^{-8} - 1 \times 10^{-5}$mol/l剂量的试验化合物，10分钟即产生作用，再次加入缓激肽后，与对照组比较缓激肽作用的减小。

测定式（I）化合物对离体兔颈静脉作用方法的描述。

通过注射过量的戊巴比妥钠（1ml Narcoren® + 0.5ml肝素）将雄兔（新西兰白兔，繁殖的动物: Mollegaard, Denmark, 2.5 - 3.0kg）处死。将两个颈静脉分离出来并螺旋式切开，将长大约1.5cm的颈静脉切片悬浮在缓冲的器官浴（Krebs-Henseleit 缓冲剂）中，最初张力为0.5g。

放置 30 分钟后，通过加入缓激肽（ 10^{-7}M ）引起收缩，并作为初值。然后，以 10^{-5}M 的浓度加入试验化合物。所显示的抑制值是平均值（ n = 6 ）。在第 15 分钟时所得到的值表示对缓激肽引起收缩的抑制作用，同时，在培养 15 分钟后，器官浴液体中仍然存在试验化合物。然后，通过用单一的缓冲剂溶液冲洗来终止缓激肽引起的收缩作用。

在接下来的各时间点（器官浴液体中不含试验化合物），重新用缓激肽刺激并用单一的缓冲剂溶液代替器官浴液体以便终止收缩。

利用上述方法，将实施例 1， 6， 9， 12， 23 和 37 化合物对荷兰猪 B_2 受体的拮抗作用表达为 IC_{50} 值，所述实施例不受任何限制，并且发现荷兰猪肺动脉中试验化合物的浓度小于 10^{-7}。

为了口服和粘膜应用，将活性化合物与常规添加剂，如载体物质，稳定剂或惰性稀释剂混合，并利用常规方法制成适宜的给药剂型，如片剂，包衣片，硬明胶胶囊，水、醇或油状悬浮液，或水、醇或油状溶液。可使用的惰性赋形剂的实例为阿拉伯胶，氢氧化镁，碳酸镁，磷酸钾，乳糖，葡萄糖，硬脂酰富马酸镁或淀粉，特别是玉米淀粉。在本文中，可以通过干法制粒或湿法制粒来制备。适宜的油状载体物质或溶剂的实例为植物油或动物油，如葵花油和鱼肝油。

局部用的制剂可以为水或油溶液，洗液，乳剂或凝胶，软膏剂或油脂性软膏剂，或者，如果可能，可以为喷雾剂，并且如果需要，通过加入聚合物来改善粘性。

为了鼻内应用，将化合物与常规添加剂，如稳定剂或惰性稀释剂混合，并利用常规方法制成适宜的给药剂型，如水、醇或油状悬浮液，或水、醇或油状溶液。也可以将螯合剂，乙二胺－ N， N， N′， N′－四乙酸，枸橼酸或酒石酸，或其盐加到水性鼻内应用制剂中。鼻内应用的溶液可通过定量雾化器方法或以含粘度增强组分的滴鼻剂，或鼻用凝胶或鼻用霜剂形式来给药。

上述式（ I ）化合物及其生理上适宜的盐是有效的缓激肽拮抗剂。因此，其治疗价值在于治疗和/或预防由缓激肽和与缓激肽类似的肽介导、引起或促进的所有病理性疾病。这包括变态反应，炎症，自身免疫性疾病，休克和疼痛，并且尤其包括哮喘，咳嗽，支气管炎，鼻炎，慢性阻塞性肺病，

肺炎，败血病休克，内毒素休克，过敏性休克，播散性血管内凝血病，关节炎，风湿病，骨关节炎，腰痛，炎症引起的骨吸收，结膜炎，虹膜炎，头痛，偏头痛，牙痛，背痛，癌症引起的疼痛，术后疼痛，外伤（创伤，烧伤等），疹病，红斑，浮肿，湿疹，皮炎，带状疱疹，疱疹，搔痒，牛皮癣，苔藓，炎性肠道疾病，肝炎，胰腺炎，胃炎，食管炎，食物变态反应，溃疡，便秘（irritable bowel），心绞痛，脑水肿，低血压，血栓形成，颅－大脑和脊柱损伤，早产，动脉粥样硬化，与肿瘤生长和肿瘤转移有关的腹水，与肿瘤有关的大脑浮水，由发烧，病毒性疾病引起的脑损伤和肝硬变。

已知，由于缓激肽与介质，如前列腺素，白细胞三烯，速激肽，组胺和凝血噁烷的释放有关，所以，式（Ⅰ）化合物也具有治疗和/或预防由这些介质引起的疾病的作用。

因此，本发明也涉及利用式（Ⅰ）化合物作为药物和包含这些化合物的药物制剂。

药物制剂包含有效量的式（Ⅰ）活性化合物（单一或混合形式）和无机或有机的可药用载体物质。

可通过肠道，非肠道，如皮下，i.m.或i.v.-，舌下，表皮(epicutaneous)，鼻，直肠，阴道内，或口腔，或者通过吸入方式给予活性化合物。所给予活性化合物的剂量依赖于温血动物的种类，体重和年龄及给药方式。

通过已知的溶解，混合，制粒或糖包衣方法来制备本发明药物制剂。

喷雾器，或压缩气体包装，惰性载体气体可用于吸入法应用中。

对于静脉，皮下，表皮，或真皮内给药来说，如果需要，将活性化合物或其生理上可耐受的盐，与药学常规用辅助物质，例如，产生等渗性或调节PH的物质，以及助溶剂和乳化剂，或其它辅助物质一起制成溶液、悬浮液或乳浊液。

如果所述药物在体液中的半衰期不适当，那么使用可注射缓释制剂是适宜的。

可使用的药物形式的实例为油性结晶悬浮液，微胶囊，棒条体（rods）或移植片，后者可由组织耐受性聚合物，特别是可生物降解性聚合物，如以乳酸和羟基乙酸共聚物或人白蛋白为基础的聚合物来合成。

含 0.01-5mg/l 的溶液代表局部给药和吸入给药适宜的剂量; 0.01-10mg/kg 是系统给药的适宜剂量。

通常，每天可给予 0.1mg/主体 - 1000mg/主体的量。每主体是指体重大约为 75kg 的成年人。

缩写表:

AIBN	α，α′ -偶氮二（异丁腈）
DEI	解吸电子碰撞
DCI	解吸化学电离
E	乙酸乙酯
FAB	快原子轰击
DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMAP	二甲基氨基吡啶
NMP	N - 甲基吡咯烷酮
H	正庚烷
RT	室温
CH_2Cl_2	二氯甲烷
h	小时
ESI	电子喷雾电离
T	温度

下列实施例用于说明本发明。

实施例 1

4 - 〔3 - （N - （3 - 甲氧基肉桂酰甘氨酰基）- N - 甲基氨基）- 2，6 - 二氯苄氧基〕苯并噻唑

a)、2，6 - 二氯 - 3 - 硝基苄基溴

在 150 °C 下，将二溴乙内酰脲（70g，0.24mol）和 AIBN（5g）的混合物分次加到 2，6 - 二氯 - 3 - 硝基甲苯（100g，0.48mol）的氯苯（400ml）液中。1 小时后，再加入二溴乙内酰脲（35g，0.12mol）和

AIBN（2.5g）的混合物。再过1.5h后，将混合物冷却并加入乙酸乙酯（500ml）。用饱和Na_2SO_3，Na_2CO_3和NaCl溶液洗涤该混合物，干燥（$MgSO_4$）并浓缩，得到标题化合物的非晶型粉末。

R_f（E/H 1/1）= 0.7　　MS（DEI）= 283（M^+）

b)、4-（2，6-二氯-3-硝基苄氧基）苯并噻唑

在RT下，将实施例1a)标题化合物（6g，21.1mmol）加到4-羟基苯并噻唑（Helv. Chim. Acta 25(1942)515），（3.3g，21.8mmol）和K_2CO_3（3g，21.7mmol）的DMF（50ml）液中。90分钟后，将混合物用乙酸乙酯（500ml）稀释并用水（100ml）洗涤5次；将有机相干燥（$MgSO_4$）并浓缩，从乙酸乙酯中重结晶，得到标题化合物的非晶型粉末。

R_f（E/H 1/1）= 0.5　　MS（ESI）= 355（M + 1）

c)、4-（3-氨基-2，6-二氯苄氧基）苯并噻唑

将$SnCl_2 \times H_2O$（12g，53mmol）加到实施例1b)标题化合物（3.8g，10.7mmol）的乙酸乙酯（50ml）液中，并将混合物在70°C下加热。1小时后，将其冷却至室温并倾到冰（大约300g）上。通过加入2N NaOH溶液将PH调至13并将混合物在冷却状态下用乙酸乙酯（200ml）提取3次。用饱和$NaHCO_3$(200ml)溶液洗涤合并的有机提取液，干燥（$MgSO_4$）并浓缩；该粗品浓缩物用于下面的反应步骤中。

R_f（E/H 1/1）= 0.4　　MS（ESI）= 325（M + 1）

d)、4-（2，6-二氯-3-邻苯二甲酰甘氨酰基氨基苄氧基）苯并噻唑

在50°C下，将1c)标题化合物（1.2g，3.7mmol），邻苯二甲酰甘氨酰氯（1.3g，7mmol），DMAP（160mg，1.3mmol）和吡啶（2ml）在NMP（10ml）中的混合物加热。2小时后，将混合物冷却至RT并倾到水（大约200ml）中。将得到的沉淀过滤，用水洗涤并在空气中干燥。

R_f（E/H 1/1）= 0.3　　MS（FAB）= 512（M + 1）

e)、4－〔3－（N－邻苯二甲酰甘氨酰－N－甲基氨基）－2，6－二氯苄氧基〕－苯并噻唑

在0°C和氩气下，将50％NaH（170mg，3.5mmol，60%矿物油的悬浮液）加到实施例1d)标题化合物（1.8g，3.5mmol）的无水DMF（50ml）中。30分钟后，通过注射加入碘甲烷（500mg，3.5mmol）。在0°C下再放置2小时后，将混合物倾到水（200ml）中并用乙酸乙酯提取该混合物3次。将合并的有机提取液用水洗涤3次，干燥（$MgSO_4$）并浓缩。在SiO_2上色谱层析，用E/H 1/1作为洗脱剂，得到标题化合物。

R_f（E/H 1/1）= 0.2　　MS（ESI）= 526（M + 1）

f)、4－〔3－（N－甘氨酰－N－甲基氨基）苄氧基〕苯并噻唑

在RT下，将水合肼（0.3ml）加到实施例1e)标题化合物(750mg，1.4mmol)的乙醇（20ml）液中。1小时后，将混合物浓缩并加入二氯甲烷（20ml）将得到的沉淀吸滤并将滤液浓缩，得到标题化合物；该化合物的粗品用于下面的反应步骤中。

MS（ESI）= 396（M + 1）

g)、4－〔3－（N－(3－甲氧基肉桂酰甘氨酰)－N－甲基氨基）－2，6－二氯苄氧基〕苯并噻唑

在RT下，将二环己基碳化二亚胺（DCC）（170mg，0.83mmol）和羟基苯并三唑（HOBt）（150mg，1.13mmol）加到3－甲氧基肉桂酸（130mg，0.75mmol）和DMF（2ml）中。30分钟后，加入实施例1f)标题化合物（300mg，0.75mmol）的DMF(2ml)液。在RT下18小时后，将混合物用乙酸乙酯（100ml）稀释并分别用100ml饱和Na_2CO_3溶液，NaCl溶液和H_2O洗涤两次；然后干燥（$MgSO_4$）并浓缩。在SiO_2上色谱层析，用E/H 3/1作为洗脱剂，得到实施例1标题化合物。

R_f（E/H 1/1）= 0.2　　MS（FAB）= 556（M + 1）

实施例2

6 - 〔 3 - (N - (3 - 甲氧基肉桂酰甘氨酰基) - N - 甲基氨基) - 2, 6 - 二氯苄氧基〕苯并噻唑

用实施例 1 类似的方法得到标题化合物。

R_f (E/H 1/1) = 0.2　　MS (FAB) = 556 (M + 1)

实施例 3

4 - 〔 3 - (N - (4 - 三氟甲基肉桂酰甘氨酰基) - N - 甲基氨基) - 2, 6 - 二氯苄氧基〕 - 2 - 甲基苯并噻唑

a)、 2 - 甲氧基乙酰基苯胺

在 0 °C - 10 °C 和氩气下, 将乙酰氯 (9.6g, 120mmol) 加到 2 - 甲氧基苯胺 (15g, 120mmol) 和三乙胺 (12.3g, 120mmol) 的二氯甲烷 (100ml) 液中。 2 小时后, 加入二氯甲烷 (100ml) 并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和 5 % $NaHSO_4$ 溶液洗涤一次 (100ml); 然后干燥 ($CaCl_2$) 并浓缩, 得到标题化合物的非晶型粉末。

R_f (E/H 1/1) = 0.2　　MS (ESI) = 166 (M + 1)

b)、 2 - 甲氧基硫代乙酰基苯胺

将 P_2S_{10} (11.7g, 53mmol) 加到实施例 3a) 标题化合物 (17.5g, 106mmol) 的乙酸丁酯 (100ml) 液中, 并将混合物加热至沸 5 小时。冷却至室温后, 用水 (100ml) 和饱和 $NaHCO_3$ (100ml) 洗涤一次, 然后再用水 (100ml) 洗涤一次; 干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩, 得到标题化合物的油状物。

R_f (E/H 1/1) = 0.235　　MS (ESI) = 182 (M + 1)

c)、 4 - 甲氧基 - 2 - 甲基苯并噻唑

在 80 - 90 °C 下, 将实施例 3b) 标题化合物 (19g, 105mmol), 10 % NaOH (300ml) 和乙醇 (40ml) 的混合物缓慢地加到六氰高铁酸 (III) 钾 (138g, 419mmol) 和水 (350ml) 溶液中。加完后, 将温度保持在 80 - 90 ℃下 4 小时, 然后将混合物冷却至室温。然后用乙酸乙酯 (3 × 300ml) 提取 3 次并将合并的有机提取液干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩。在 SiO_2 上色谱层析, 用 E/H 1/1 作为洗脱剂, 得到标题化合物非晶型粉末。

R_f（E/H 1/1）= 0.3　　MS（DCI）= 180（M + 1）

d)、4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并噻唑

将实施例 3c)标题化合物（16.4g, 91.6mmol），氢碘酸（57 %, 70ml）乙酸（15ml）和红磷（4.2g）煮沸回流 10 小时。混合物冷却至室温后，加入水（200ml），用 2N NaOH 将 PH 调至 5，并用乙酸乙酯（每次 200ml）提取 3 次。将合并的有机提取液干燥（$MgSO_4$）并浓缩，得到标题化合物的非晶型粉末。

R_f（E/H 1/1）= 0.4　　MS（DCI）= 166（M + 1）

e)、反式 - 4 - 三氟甲基肉桂酰氯

在 0 °C 下，将亚硫酰二氯（335 μ l, 4.6mmol）加到 4 - 三氟甲基 - E - 肉桂酸（1g, 4.6mmol）和吡啶（375 μ l, 4.6mmol）的无水 CH_2Cl_2（11ml）液中。然后不必冷却，将混合物搅拌 1 小时，再冷却至 0 ℃并过滤，同时干燥。

将含标题化合物的滤液（10ml）的等分试样用于下面的反应步骤中。

f)、4 -〔3 -（N - 甘氨酰 - N - 甲基氨基）- 2，6 - 二氯苄氧基〕- 2 - 甲基苯并噻唑

用实施例 1b) - f)类似的方法得到标题化合物。

R_f（丙酮/水 10/1）= 0.3　　MS（ESI）= 410（M + 1）

g)、4 -〔3 -（N - 三氟甲基肉桂酰甘氨酰基）- N - 甲基氨基）- 2，6 - 二氯苄氧基〕- 2 - 甲基苯并噻唑

在 RT 下，将等分试样的实施例 3e)标题化合物溶液（2ml, 1.5eq, 0.9mmol）加到 3f)标题化合物（245mg, 0.6mmol）的二氯甲烷（5ml）液中。18 小时后，加入饱和 Na_2CO_3 溶液（10ml）并用二氯甲烷（3 × 20ml）提取 3 次。将有机相干燥（$CaCl_2$）并浓缩。在 SiO_2 上色谱层析，用乙酸乙酯作为洗脱剂，得到实施例 3 标题化合物的非晶型粉末。

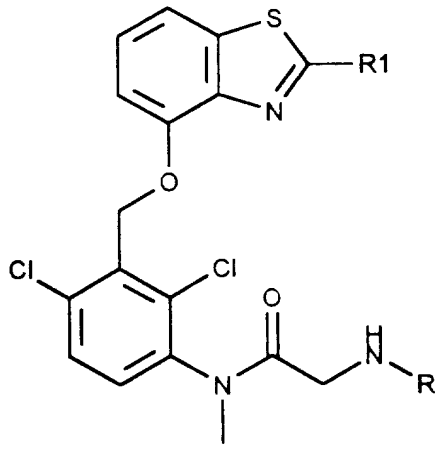
R_f（E）= 0.45　　MS（FAB）= 608（M + 1）

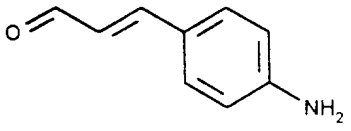
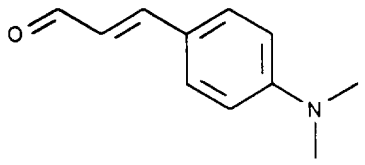
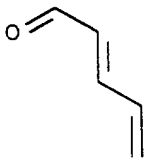
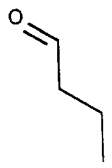
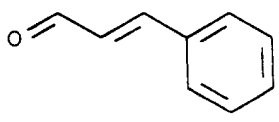
h)、实施例 3 标题化合物的另一种合成方法

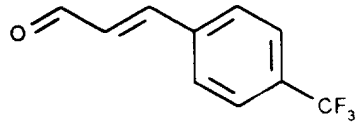
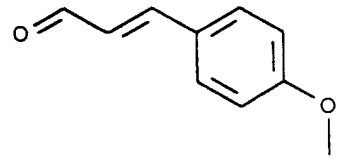
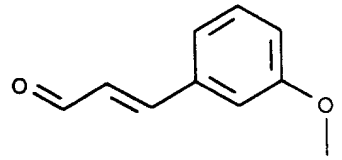
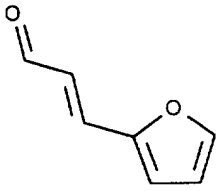
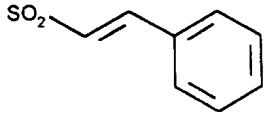
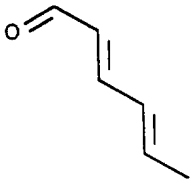
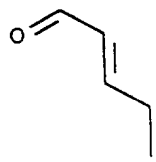
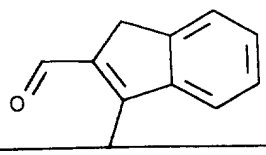
在RT下，将在NMP（10ml）中的实施例3f)标题化合物（200mg，0.49mmol），4－三氟甲基肉桂酸（106mg，0.49mmol），邻－〔氰基（乙氧基羰基）亚甲基氨基〕－1，1，3，3－四甲基铀（uronium）四氟硼酸盐（Totu）（160mg，0.49mmol）和三乙胺（49mg，0.49mmol）组成的混合物搅拌1小时。然后，将混合物用乙酸乙酯（100ml）稀释，用饱和 Na_2CO_3 洗涤2次并用水洗涤（每次100ml），干燥（$MgSO_4$）并浓缩。在 SiO_2 上色谱层析，用乙酸乙酯作为洗脱剂，得到实施例3标题化合物。

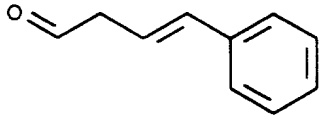
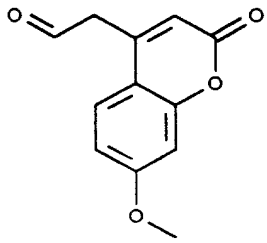
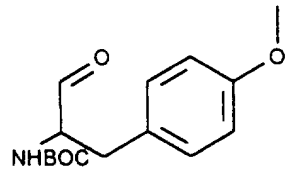
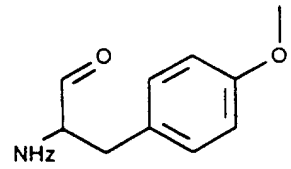
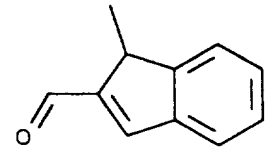
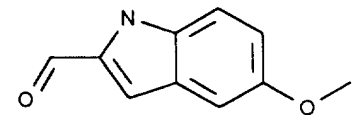
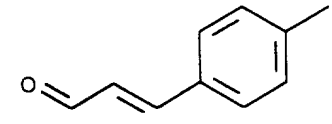
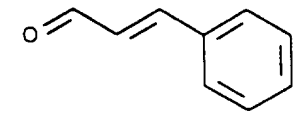
用实施例1和3（表1）类似的方法可得到实施例4－41。

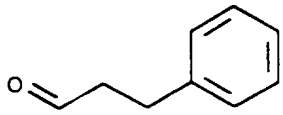
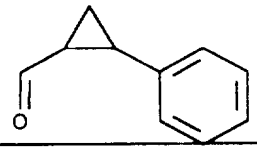
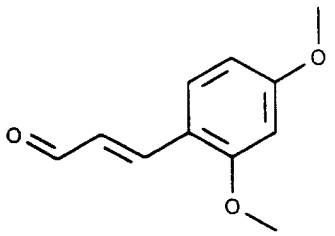
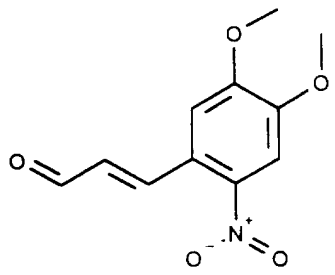
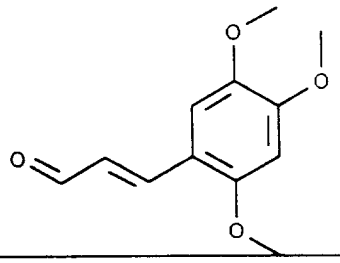
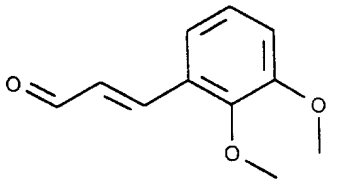
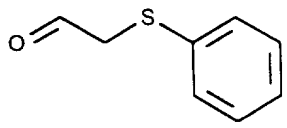
表 1

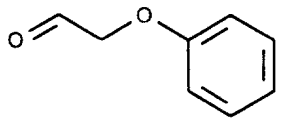
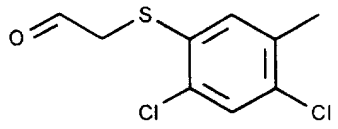
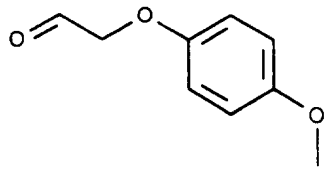
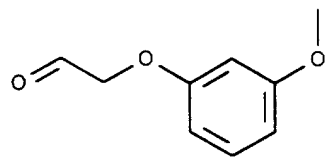
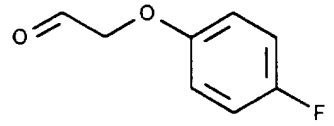
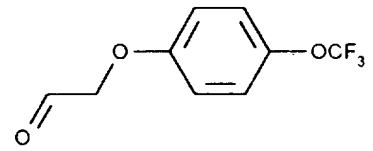
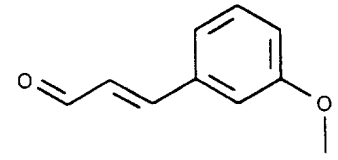
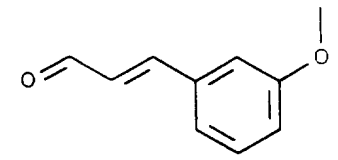


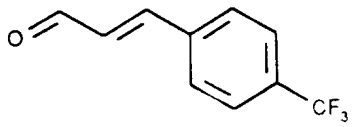
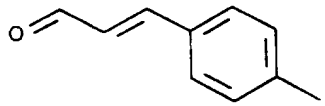
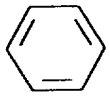
实施例	R	R^1	MS(M+1)
4		CH_3	555
5		CH_3	583
6		CH_3	490
7		CH_3	480
8		CH_3	540

实施例	R	R^1	MS(M+1)
9		CH_3	608
10		CH_3	570
11		CH_3	570
12		CH_3	530
13		CH_3	576
14		CH_3	504
15		CH_3	494
16		CH_3	566

实施例	R	R^1	MS(M+1)
17		CH_3	554
18		CH_3	626
19		CH_3	687
20		CH_3	587
21		CH_3	567
22		CH_3	583
23		CH_3	554
24		CH_3	540

实施例	R	R^1	MS(M+1)
25		CH_3	542
26		CH_3	554
27		CH_3	600
28		CH_3	645
29		CH_3	630
30		CH_3	600
31		CH_3	560

实施例	R	R^1	MS(M+1)
32		CH_3	544
33		CH_3	644
34		CH_3	574
35		CH_3	574
36		CH_3	562
37		CH_3	628
38		CH_3	570
39			632

实施例	R	R^1	MS(M+1)
40			670
41			616

实施例 42

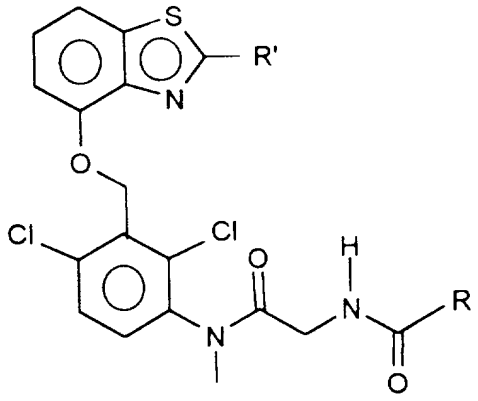
4 - 〔 3 - （ N - 甲氧基苄基脲基乙酰基） - N - 甲基氨基) - 2， 6 - 二氯苄氧基〕 - 2 - 甲基苯并噻唑

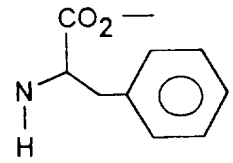
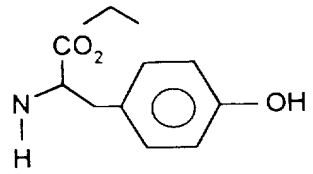
在 RT 下，将在 NMP （ 10ml ）中的实施例 3f 标题化合物（ 200mg, 0.49mmol), 二异丙基乙胺（ 63mg, 0.49mmol)和N， N - 羰基二咪唑（ 80mg, 0.49mmol ）搅拌 4 小时。然后加入 4 - 甲氧基苄基胺（ 60mg, 0.49mmol ），再搅拌 18 小时后，加入乙酸乙酯（ 100ml ）并分别用饱和 Na_2CO_3溶液，5 % $NaHSO_4$溶液和 H_2O 洗涤一次（每次各 50ml ），然后干燥（ $MgSO_4$ ）并浓缩。。在 SiO_2上色谱层析，用乙酸乙酯作为洗脱剂，得到标题化合物的非晶型粉末。

R_f（ E ） = 0.15　　MS （ FAB ） = 573 （ M + 1 ）

用实施例 42 类似的方法可得到实施例 43 - 44 化合物。

表 2



实施例	R'	R	MS (M+1)
43	CH_3		614
44	CH_3		645

实施例 45

4 - 〔 3 - （ N - 苄氧基羰基氨基乙酰基 - N - 甲基氨基) - 2， 6 - 二氯苄氧基〕 - 2 - 甲基苯并噻唑

a)、在 RT 下，将 N - 苄氧基羰基琥珀酰亚胺（ 112mg， 0.49mmol ）加到实施例 3f) 标题化合物（ 200mg， 0.49mmol ）和二异丙乙胺（ 63mg， 0.49mmol ） NMP （ 10ml ）液中。 18 小时后，将混合物倾到水（ 50ml ）中并用乙酸乙酯提取 3 次（每次 50ml ）。将合并的有机提取液干燥（ $MgSO_4$ ）并浓缩。在 SiO_2 上色谱层析，用乙酸乙酯作为洗脱剂，得到实施例 45 标题化合物的非晶型粉末。

R_f（ E ）= 0.5　MS（ FAB ）= 544（ M + 1 ）

b)、实施例 45 标题化合物的另一种合成方法

在 RT 下，将苄基醇（ 52mg， 0.49mmol ），二异丙基乙胺（ 63mg， 0.49mmol ），N， N - 碳化二咪唑（ 80mg, 0.49mmol)和少量(一刮铲尖) DMAP 搅拌 8 小时。然后加入实施例 3f) 标题化合物（ 200mg, 0.49mmol ），18 小时后，将混合物倾到水（ 50ml ）中并用乙酸乙酯提取 3 次（每次 50ml ）。将合并的有机提取液干燥（ $MgSO_4$ ）并浓缩。在 SiO_2 上色谱层析，用乙酸乙酯作为洗脱剂，得到实施例 45 标题化合物的非晶型粉末。

实施例 46

4 - 〔 3 - N （ 4 - 反式 - 三氟甲基肉桂酰甘氨酰基)- N - 甲基氨基) - 6 - 氯 - 2 - 甲氧基苄氧基〕 - 2 - 甲基苯并噻唑

a)、在 0 °C 下，将 2， 6 - 氯，甲氧基 - 3 - 硝基甲苯和 2， 6 - 二甲氧基 - 3 - 硝基甲苯的甲醇液（ 5.8ml, 0.145mmol)加到氢化钠（ 5.8g 60% 的矿物油悬浮液）的 DMF （ 200ml ）液中。 30 分钟后，通过注射加入 2， 6 - 二氯 - 3 - 硝基甲苯（ 30g， 0.145mmol ）的 DMF 液，与此同时，温度升至大约 20 °C 。在不冷却下，将混合物搅拌 1.5 小时，然后加到冰（大约 300g ）中；然后用乙酸乙酯（ 3 × 800ml ）提取 3 次，将提取液干燥（ $MgSO_4$ ）并真空浓缩。

在 SiO_2 上色谱层析，用 E/H 1/2 作为洗脱剂，得到三种标题化合物的油状物。

1、（ 2 - 甲氧基， 6 - 氯）异构体　　R_f（ E/H 1/2 ）= 0.5

2，6－二甲氧基－3－硝基甲苯　　R_f（E/H 1/2）= 0.3

2、（2－氯，6－甲氧基）异构体　　R_f（E/H 1/2）= 0.25

对于两个氯，甲氧基异构体来说，MS（DCI）= 202（M + 1）

对于二甲氧基产物来说，MS（DCI）= 198（M + 1）

b)、2－甲氧基－6－氯－3－硝基苄基溴

1.用类似的方法，将实施例46a标题化合物的异构体（8g，40mmol）与实施例1a)标题化合物反应。

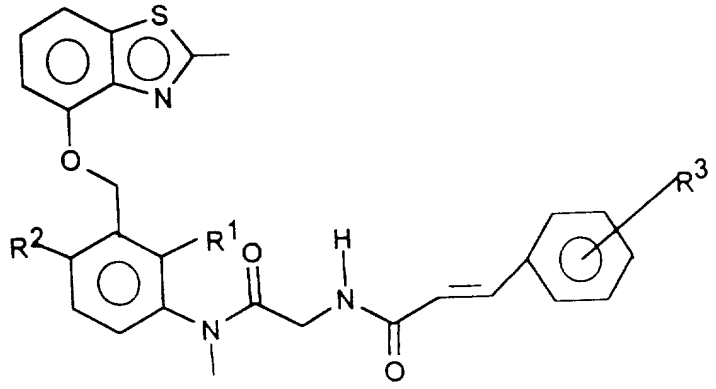
R_f（E/H 1/2）= 0.35　　MS（DCI）= 280（M + 1）

c)、用实施例1和3类似的方法得到实施例46标题化合物

R_f（E/H 1/2）= 0.4　　MS（DCI）= 604（M + 1）

用实施例46类似的方法，可得到实施例47和48化合物。

表3



实施例	R^1	R^2	R^3	MS(M+1)
47	Cl	OMe	4-CF_3	604
48	OMe	OMe	4-CF_3	600