



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102333763 A

(43) 申请公布日 2012. 01. 25

(21) 申请号 201080009742. 0 *C07C 271/28* (2006. 01)
 (22) 申请日 2010. 03. 29 *C07C 303/36* (2006. 01)
C07C 303/40 (2006. 01)
 (30) 优先权数据 *C07C 311/16* (2006. 01)
 2009-087746 2009. 03. 31 JP *A61K 31/551* (2006. 01)
 (85) PCT申请进入国家阶段日 *A61P 1/04* (2006. 01)
 2011. 08. 29 *A61P 35/00* (2006. 01)
 (86) PCT申请的申请数据 *A61P 35/02* (2006. 01)
 PCT/JP2010/002237 2010. 03. 29 *A61P 43/00* (2006. 01)
 (87) PCT申请的公布数据 *C07B 61/00* (2006. 01)
 W02010/113458 JA 2010. 10. 07

(71) 申请人 善利亚新药工业股份有限公司

地址 日本东京都

(72) 发明人 寺内健

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 苗堃 赵曦

(51) Int. Cl.

C07D 243/12 (2006. 01)*C07C 269/06* (2006. 01)*C07C 271/20* (2006. 01)

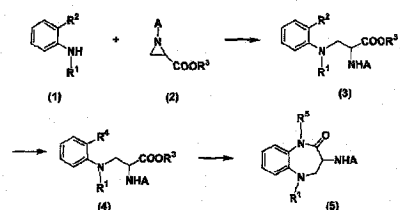
权利要求书 4 页 说明书 22 页

(54) 发明名称

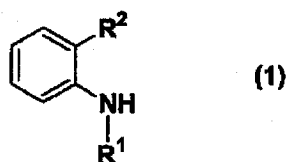
1, 5- 苯二氮䓬衍生物的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种 1, 5- 苯二氮䓬化合物的工业上有利的制备方法。根据下面的反应式得到化合物 (5), 并将其作为中间体来使用。



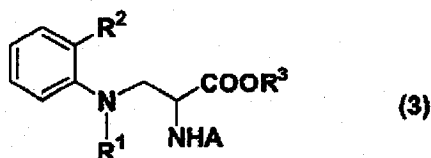
1. 一种通式 (3) 表示的化合物或其盐的制备方法, 其特征在于, 使通式 (1) 表示的苯胺衍生物与通式 (2) 表示的氮丙啶衍生物进行反应,



式 (1) 中, R^1 表示直链、支链或环状的烷基, R^2 表示在还原反应或水解反应中生成氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基的基团,

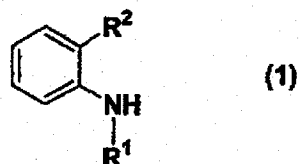


式 (2) 中, R^3 表示酯残基, A 表示含有磺酰基或羰基的保护基,



式 (3) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 与前述定义相同。

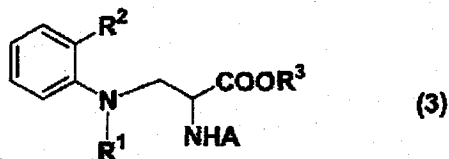
2. 一种通式 (5) 表示的 1,5- 苯二氮革衍生物的制备方法, 其特征在于, 使通式 (1) 表示的苯胺衍生物与通式 (2) 表示的氮丙啶衍生物进行反应而得到通式 (3) 表示的化合物, 使所得的化合物进行还原反应或水解反应而制得通式 (4) 表示的化合物, 然后使该通式 (4) 表示的化合物进行环合反应,



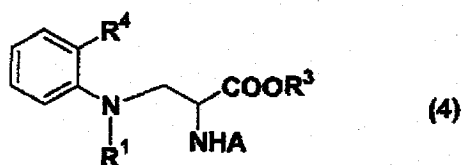
式 (1) 中, R^1 表示直链、支链或环状的烷基, R^2 表示在还原反应或水解反应中生成氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基的基团,



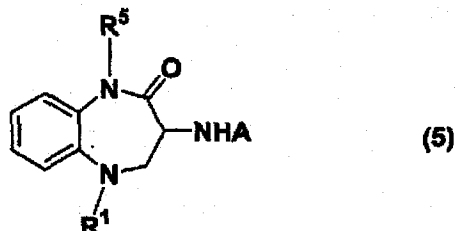
式 (2) 中, R^3 表示酯残基, A 表示含有磺酰基或羰基的保护基,



式 (3) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 与前述定义相同,



式 (4) 中, R^4 表示氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基, R^1 、 R^3 和 A 与前述定义相同,

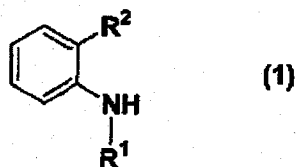


式 (5) 中, R^5 表示氢原子、烷基或酰基烷基, R^1 和 A 与前述定义相同。

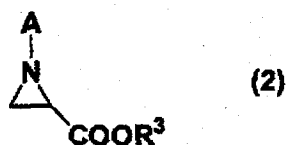
3. 一种通式 (A) 表示的化合物或其盐的制备方法, 其特征在于, 使通式 (1) 表示的苯胺衍生物与通式 (2) 表示的氮丙啶衍生物进行反应而得到通式 (3) 表示的化合物, 使所得的化合物进行还原反应或水解反应而制得通式 (4) 表示的化合物, 然后使该通式 (4) 表示的化合物进行环合反应而制得通式 (5) 表示的 1,5-苯二氮草衍生物, R^5 为氢原子时, 与烷基卤或酰基烷基卤进行反应, 然后使保护基 A 脱离而得到通式 (6) 表示的化合物, 然后进行下述 (a) 或者 (b) 反应,

(a) 使该化合物 (6) 与通式 (7) 表示的化合物进行反应,

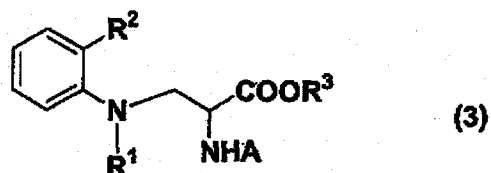
(b) 使该化合物 (6) 与卤代甲酸芳酯进行反应, 然后再与通式 (8) 表示的化合物进行反应,



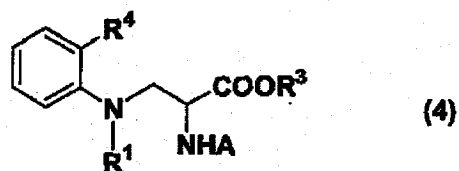
式 (1) 中, R^1 表示直链、支链或环状的烷基, R^2 表示在还原反应或水解反应中生成氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基的基团,



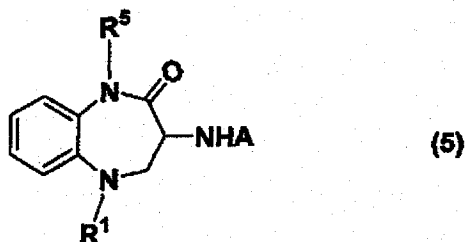
式 (2) 中, R^3 表示酯残基, A 表示含有磺酰基或羰基的保护基,



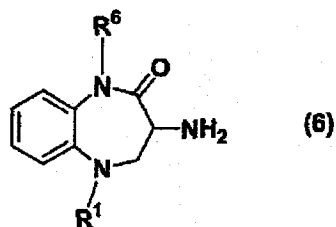
式 (3) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 与前述定义相同,



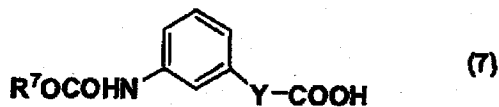
式 (4) 中, R^4 表示氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基, R^1 、 R^3 和 A 与前述定义相同,



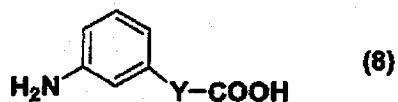
式 (5) 中, R^5 表示氢原子、烷基或酰基烷基, R^1 和 A 与前述定义相同,



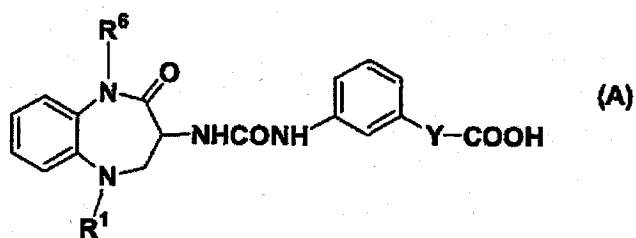
式 (6) 中, R^6 表示烷基或酰基烷基, R^1 与前述定义相同,



式 (7) 中, R^7 表示可以具有取代基的芳基, Y 表示单键或亚烷基,



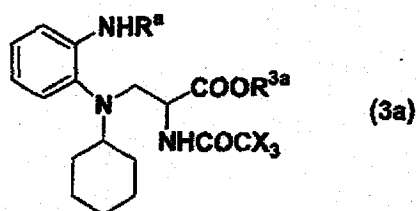
式 (8) 中, Y 与前述定义相同,



式 (A) 中, R^1 、 R^6 和 Y 与前述定义相同。

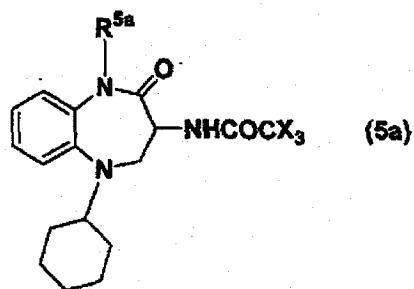
4. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其中, 在得到通式 (A) 表示的化合物后, 将该化合物转化为钙盐而制备通式 (A) 的化合物的钙盐。

5. 一种通式 (3a) 表示的化合物或其盐,



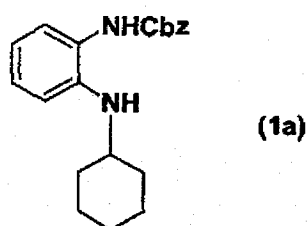
式 (3a) 中, R^a 表示氢原子或苄氧羰基, R^{3a} 表示氢原子或苄基, X 表示卤原子。

6. 一种通式 (5a) 表示的化合物或其盐,



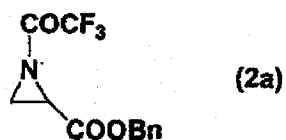
式 (5a) 中, R^{5a} 表示氢原子或 3,3-二甲基-2-氧代丁基, X 表示卤原子。

7. 一种式 (1a) 表示的化合物或其盐,



式 (1a) 中, Cbz 表示苄氧羰基。

8. 一种式 (2a) 表示的化合物或其盐,



式 (2a) 中, Bn 表示苄基。

1,5- 苯二氮䇇衍生物的制备方法

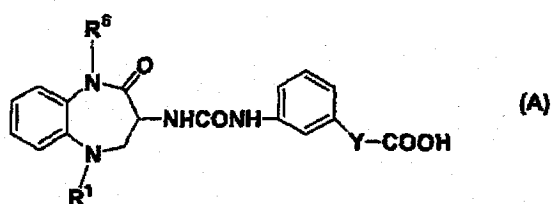
技术领域

[0001] 本发明涉及作为医药品有用的 1,5- 苯二氮䇇衍生物的工业上有利的制备方法。

背景技术

[0002] 在 1,5- 苯二氮䇇化合物中, 已知下述通式 (A) 表示的化合物及其盐具有优异的促胃液素 /CCK-B 受体拮抗作用和胃酸分泌抑制作用, 不仅作为消化性溃疡的预防治疗药, 作为消化器官癌、白血病、下垂体肿瘤、肺小细胞癌、甲状腺癌、神经星形细胞瘤、癌性疼痛等的预防治疗药也是很有效的 (专利文献 1 ~ 5)。

[0003]



[0004] (式中, R^1 表示直链、支链或环状的烷基, R^6 表示烷基或酰基烷基, Y 表示单键或亚烷基)

[0005] 作为该化合物 (A) 的制备方法, 已知如上述专利文献 1 所述, 从 2- 硝基苯胺开始, 经过 8 个工序而得到 3- 氨基 -1,5- 苯二氮䇇 -2- 酮骨架, 将其作为中间体, 使苯二氮䇇骨架上的 1 位和 5 位的氮原子以及 3 位的氨基形成目标取代基的方法。但是, 在该方法中, 到 3- 氨基 -1,5- 苯二氮䇇 -2- 酮骨架为止的工序数较多, 不适合作为工业上的制法。

[0006] 另外, 上述专利文献 2 记载了如下方法, 即, 通过将天冬氨酸作为起始原料, 经 2- 氨基 -3- 苄氧羰基氨基丙酸而得到 3- 氨基 -2- 叔丁氧羰基氨基丙酸, 使其与 2- 氟硝基苯进行反应, 进一步进行还原、环合反应, 从而形成 3- 氨基 -1,5- 苯二氮䇇骨架, 在其中依次引入环己烷骨架、频哪酸等。但是, 该方法存在不仅工序数多, 而且有产生有害物质氟化氢的危险, 所以不适于大量合成这样的问题。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献 1 : 国际公开 W01998/025911

[0010] 专利文献 2 : 国际公开 W01999/064403

[0011] 专利文献 3 : 国际公开 W02001/040197

[0012] 专利文献 4 : 国际公开 W02006/077793

[0013] 专利文献 5 : 日本特愿 2008-12873 号

发明内容

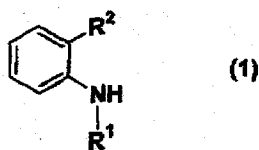
[0014] 本发明的课题在于提供作为医药有效的上述通式 (A) 1,5- 苯二氮䇇化合物的工

业上有利的制备方法。

[0015] 因此,本发明人对于 3-氨基-1,5-苯二氮䇆-2-酮骨架的新的形成方法进行了研究,结果发现若使预先在苯胺衍生物的氨基中导入烷基而得的 N-烷基苯胺衍生物与 N-酰基氮丙啶-2-甲酸反应,则发生氮丙啶 β 位的选择性开环反应,通过一步反应得到 N-烷基苯胺基-2-氨基丙酸,若使其环合,则能够以较少的工序数且以高收率形成 5-烷基取代-3-氨基-1,5-苯二氮䇆-2-酮骨架,进而,若经由该中间体,则能够在工业上有利地制备通式 (A) 的化合物,从而完成了本发明。

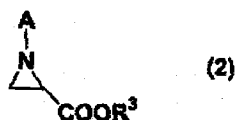
[0016] 即,本发明提供一种通式 (3) 表示的化合物或其盐的制备方法,其特征在于,使通式 (1) 表示的苯胺衍生物与通式 (2) 表示的氮丙啶衍生物进行反应,

[0017]



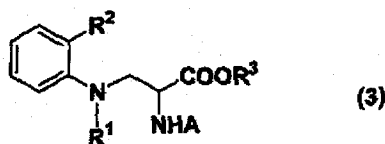
[0018] (式 (1) 中, R^1 表示直链、支链或环状的烷基, R^2 表示在还原反应或水解反应中生成氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基的基团)

[0019]



[0020] (式 (2) 中, R^3 表示酯残基, A 表示含有磺酰基或羰基的保护基)

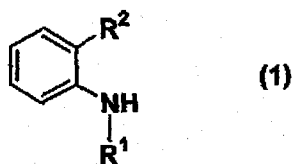
[0021]



[0022] (式 (3) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 与上述定义相同)。

[0023] 另外,本发明提供一种通式 (5) 表示的 1,5-苯二氮䇆衍生物的制备方法,其特征在于,使通式 (1) 表示的苯胺衍生物与通式 (2) 表示的氮丙啶衍生物进行反应而得到通式 (3) 表示的化合物,使所得的化合物进行还原反应或水解反应而制得通式 (4) 表示的化合物,然后使该通式 (4) 表示的化合物进行环合反应,

[0024]



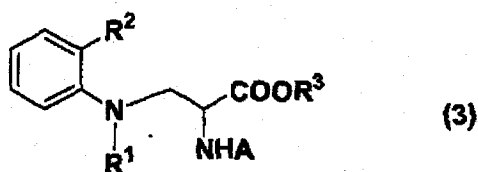
[0025] (式 (1) 中, R^1 表示直链、支链或环状的烷基, R^2 表示在还原反应或水解反应中生成氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基的基团)

[0026]



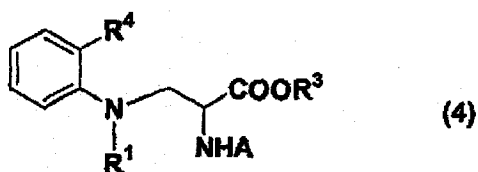
[0027] (式(2)中, R^3 表示酯残基, A 表示含有磺酰基或羰基的保护基)

[0028]



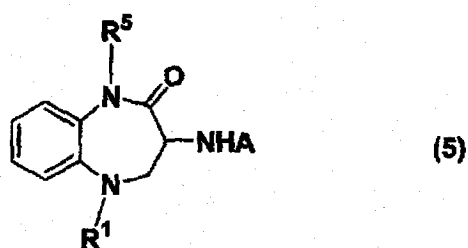
[0029] (式(3)中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 与上述定义相同)

[0030]



[0031] (式(4)中, R^4 表示氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基, R^1 、 R^3 和 A 与上述定义相同)

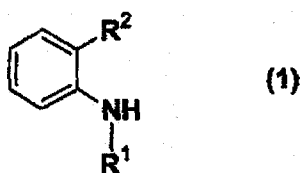
[0032]



[0033] (式(5)中, R^5 表示氢原子、烷基或酰基烷基, R^1 和 A 与上述定义相同)。

[0034] 另外,本发明提供一种通式(A)表示的化合物或其盐的制备方法,其特征在于,使通式(1)表示的苯胺衍生物与通式(2)表示的氮丙啶衍生物进行反应而得到通式(3)表示的化合物,使所得的化合物进行还原反应或水解反应而制得通式(4)表示的化合物,然后使该通式(4)表示的化合物进行环合反应而制得通式(5)表示的1,5-苯二氮草衍生物,在 R^5 为氢原子时,与烷基卤或酰基烷基卤进行反应,然后使保护基A脱离而得到通式(6)表示的化合物,然后进行下述(a)或者(b)反应:(a)使该化合物(6)与通式(7)表示的化合物进行反应;(b)使该化合物(6)与卤代甲酸芳酯进行反应,然后与通式(8)表示的化合物进行反应,

[0035]

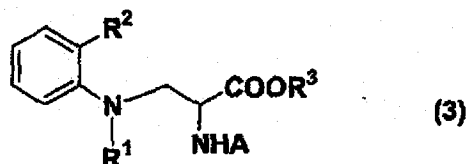


[0036] (式(1)中, R^1 表示直链、支链或环状的烷基, R^2 表示在还原反应或水解反应中生成氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基的基团)

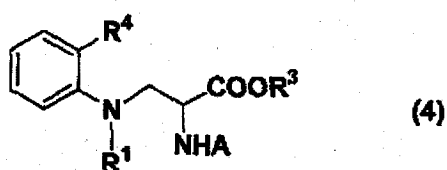
[0037]

[0038] (式(2)中, R^3 表示酯残基, A 表示含有磺酰基或羰基的保护基)

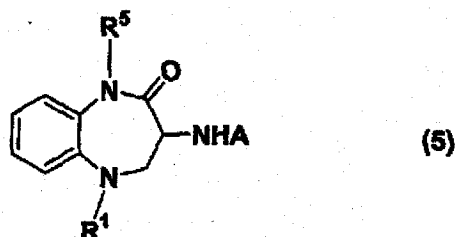
[0039]

[0040] (式(3)中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 与上述定义相同)

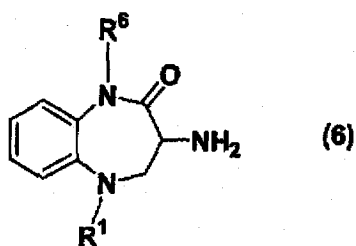
[0041]

[0042] (式(4)中, R^4 表示氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基, R^1 、 R^3 和 A 与上述定义相同)

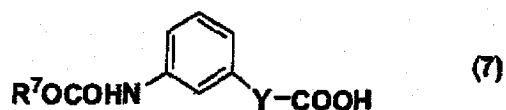
[0043]

[0044] (式(5)中, R^5 表示氢原子、烷基或酰基烷基, R^1 和 A 与上述定义相同)

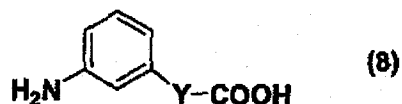
[0045]

[0046] (式(6)中, R^6 表示烷基或酰基烷基, R^1 与上述定义相同)

[0047]

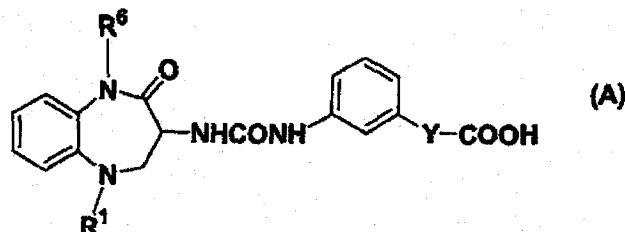
[0048] (式(7)中, R^7 表示可以具有取代基的芳基, Y 表示单键或亚烷基)

[0049]



[0050] (式 (8) 中, Y 与上述定义相同)

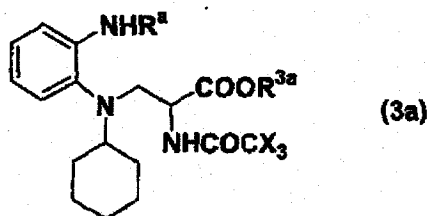
[0051]



[0052] (式 (A) 中, R¹、R⁶ 和 Y 与上述定义相同)。

[0053] 进而, 本发明提供一种通式 (3a) 表示的化合物或其盐,

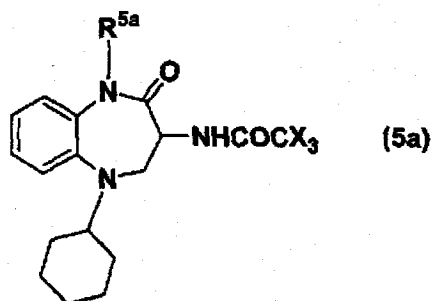
[0054]



[0055] (式 (3a) 中, R^a 表示氢原子或苄氧羰基, R^{3a} 表示氢原子或苄基, X 表示卤原子)。

[0056] 进而, 本发明提供一种通式 (5a) 表示的化合物或其盐,

[0057]



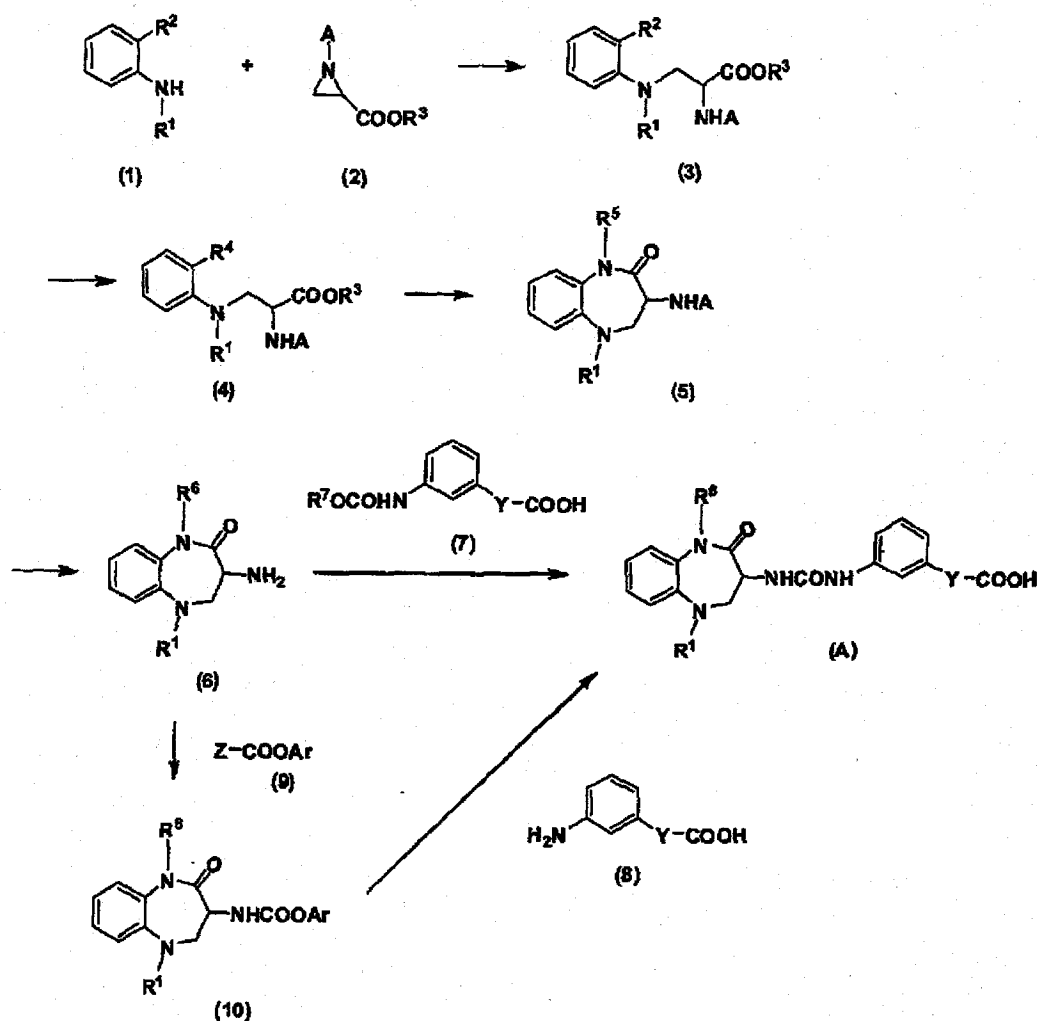
[0058] (式 (5a) 中, R^{5a} 表示氢原子或 3,3-二甲基-2-氧代丁基, X 表示卤原子)。

[0059] 根据本发明方法, 能够以较少的工序数且高收率地制备作为医药有效的化合物 (A)。在反应工序中不产生氟化氢等有害成分, 因此有利于工业生产。

具体实施方式

[0060] 若以反应式表示本发明方法, 则如下所示。

[0061]



[0062] (式中, Z 表示卤原子, Ar 表示芳基, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A 和 Y 与上述定义相同。)

[0063] 对上述反应式中的各取代基进行说明。 R^1 表示直链、支链或环状的烷基, 优选碳原子数 1 ~ 10 的烷基, 进一步优选碳原子数 1 ~ 10 的直链状或支链的烷基、或者碳原子数 3 ~ 10 的单环或二环的环烷基, 特别优选环己基。

[0064] R^2 表示通过还原反应或水解反应生成氨基、烷基氨基或酰基烷基氨基的基团。其中, 作为通过还原反应生成上述氨基或取代氨基的基团, 可举出硝基、亚硝基、叠氮基、羟基氨基、苄氧羰基氨基、N-苄氧羰基-烷基氨基、N-苄氧羰基-酰基烷基氨基等。另外, 作为通过水解反应而生成上述氨基或取代氨基的基团, 可举出丁氧羰基氨基、N-丁氧羰基-烷基氨基、N-丁氧羰基-酰基烷基氨基等。其中, 特别优选苄氧羰基氨基、N-苄氧羰基-烷基氨基、N-苄氧羰基-酰基烷基氨基。此处, 作为烷基氨基, 可举出碳原子数 1 ~ 6 的烷基氨基, 可以举出甲氨基、乙氨基、丙氨基等。作为酰基烷基氨基, 可举出 C_2 - C_6 链烷酰基- C_1 - C_6 烷基氨基, 可举出乙酰甲基、丙酰甲基、频哪基等, 其中, 特别优选频哪基。

[0065] 作为 R^3 表示的酯残基, 可举出烷基、苄基、取代苄基、三烷基甲硅烷基等, 更具体而言, 可举出 C_1 - C_8 烷基、苄基、卤代苄基、硝基苄基、三 C_1 - C_6 烷基甲硅烷基等。

[0066] A 表示含有磺酰基或羰基的保护基, 通常可举出作为氨基的保护基所使用的氨基甲酸酯系保护基、酰胺系保护基或磺酰胺系保护基。更具体而言, 可举出对甲苯磺酰基、甲

磺酰基等取代磺酰基, 苄氧羰基等芳烷氧羰基、丁氧羰基等烷氧羰基, 乙酰基等链烷酰基, 三氟乙酰基、三氯乙酰基等三卤代乙酰基等。其中, 因为 $-\text{COCX}_3$ (X 表示卤原子) 表示的三卤代乙酰基可选择性地得到化合物 (3) 并且其脱离反应的收率高, 所以特别优选。

[0067] 在此, X 表示卤原子, 优选为氟原子或氯原子, 特别优选为氟原子。Z 表示卤原子, 优选为氯原子或溴原子。

[0068] 作为 R^4 表示的氨基、烷基氨基、酰基烷基氨基, 可举出与上述 R^2 相同的基团。另外, R^5 和 R^6 所表示的烷基、酰基烷基也同样, 例如可举出碳原子数 1 ~ 6 的烷基、 C_2 - C_6 链烷酰基 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基。

[0069] 作为 R^7 表示的可以具有取代基的芳基以及 Ar 表示的芳基, 可举出苯基、卤代苯基、烷基苯基、硝基苯基等。Y 表示单键或亚烷基, 可举出单键、二甲基亚甲基、二乙基亚甲基等, 特别优选为单键。

[0070] 在作为起始原料的式 (1) 的化合物中, R^1 为环己基、 R^2 为苄氧羰基氨基的化合物是新化合物, 例如, 可以通过在碱的存在下使 2-环己基氨基苯胺与苄氧羰基卤进行反应来制备。另一方面, 在式 (2) 的氮丙啶化合物中, N-三氟乙酰基氮丙啶-2-甲酸苄酯是新化合物, 例如可以以 Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 1577 中记载的内容为基准, 通过在碱的存在下使氮丙啶酯与三卤代乙酸酐进行反应的方法来制备。

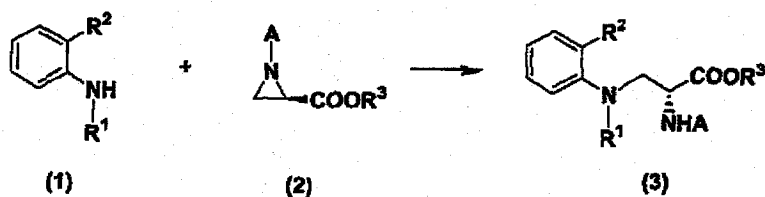
[0071] 化合物 (1) 与化合物 (2) 的反应只要在适当的溶剂中、在室温 ~ 200°C 下进行反应即可, 更优选在 80°C ~ 110°C 下进行反应。作为溶剂, 优选为非极性的烃溶剂, 更优选为甲苯、二甲苯等芳香族烃系溶剂。

[0072] 在该化合物 (1) 与化合物 (2) 的反应中, 为了选择性地发生氮丙啶 β 位开环反应, 优选 R^1 为烷基, 特别优选为直链烷基、支链烷基或环烷基, 进一步优选在与氮原子键合的碳原子上具有 1 个氢原子的烷基。因而, R^1 优选为 C_1 - C_8 的直链烷基、 C_3 - C_8 的支链烷基、 C_3 - C_6 的环烷基, 进一步优选为 C_3 - C_6 的环烷基, 特别优选为环己基。另外, 为了高效地发生氮丙啶 β 位开环反应, 氮丙啶环的氮原子上的取代基特别优选为三卤代乙酰基。另外, 从后述的环合反应的选择性这点出发, 该氮丙啶环的氮原子上的取代基 A 特别优选为三氟乙酰基。

[0073] 一直以来, 已知的是氮丙啶的开环反应 (W097/05129、日本特开平 10-203987 号公报、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1997, 3219), 但是完全不知道如本发明的反应那样, 利用苯胺衍生物与 N-酰基氮丙啶化合物、特别是与 N-三卤代乙酰氮丙啶化合物的氮丙啶开环反应选择性地发生 β 位开环。

[0074] 另外, 从选择性地得到立体异构体这点出发, 优选化合物 (1) 与化合物 (2) 的反应。即, 若如下述反应式所示, 采用化合物 (2) 的立体异构体, 则可选择性地得到化合物 (3) 的立体异构体。

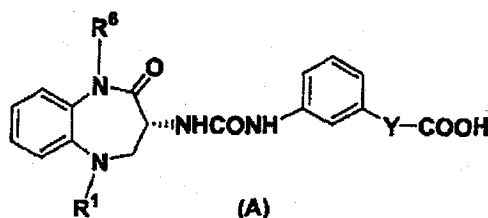
[0075]



[0076] (式中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 与上述定义相同)。

[0077] 因此, 如果采用化合物 (3) 的立体异构体, 则可选择性地得到化合物 (A) 的下述立体异构体。

[0078]



[0079] (式中, R^1 、 R^6 和 Y 与上述定义相同)

[0080] 通过使化合物 (3) 进行还原反应或水解反应, 将化合物 (3) 中的 R^3 转化为 R^4 。该反应中, 还原反应例如可以使用在催化剂存在下使氢发生反应的方法 (催化还原) 和使用还原剂的方法中的任一种, 但是优选催化还原。作为催化剂, 可举出钯系催化剂或铂系催化剂, 例如钯碳、钯、氧化铂、铂碳等。作为反应溶剂, 优选为非极性的烃系溶剂, 特别优选为甲苯、己烷等芳香族烃系溶剂。

[0081] 通过使得到的化合物进行环合反应, 得到化合物 (5)。只要该反应在与上述相同的烃系溶剂中且室温 $\sim 80^\circ\text{C}$ 下进行反应即可。

[0082] 从化合物 (1) 与 (2) 开始到化合物 (5) 为止的反应可以使用烃系溶剂作为反应溶剂, 可以不分离反应中途的产物而连续地进行, 因此是非常有利的工业制备方法。

[0083] 化合物 (5) 中的 R^5 为氢原子时, 通过使化合物 (5) 与烷基卤或酰基烷基卤进行反应, 可以将 R^5 转化为 R^6 。该 N-烷基化反应可在碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠等碱的存在下, 并且根据需要在四丁基溴化铵等相转移催化剂的存在下进行。作为反应溶剂, 可使用四氢呋喃、二噁烷等醚系溶剂, 甲苯、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等。另外, 也可以在使用四丁基溴化铵等相转移催化剂的水-甲苯系等二相体系中进行。反应通常可以在 $-78 \sim 150^\circ\text{C}$ 的范围内进行。

[0084] 可以使化合物 (5) 的保护基 A 脱离而得到化合物 (6)。保护基 A 的脱离反应优选通过水解而进行脱离。该反应只要按照一般的水解反应, 例如加入盐酸等酸, 并且在 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 下进行即可。作为溶剂, 使用乙醇等醇类, 氯仿等卤代烃, 二噁烷、二乙基醚等醚类, 甲苯、二甲苯等芳香族烃。

[0085] 从化合物 (6) 开始到化合物 (A) 为止的反应利用 (a) 使化合物 (6) 与化合物 (7) 进行反应的方法; (b) 使化合物 (6) 与卤代甲酸芳酯 (9) 进行反应而得到化合物 (10), 然后再使其与化合物 (8) 进行反应的方法中的任一种方法来进行 (参照 W02001/040197)。

[0086] 化合物 (6) 与化合物 (7) 的反应, 例如优选在三乙胺、碳酸钾等碱的存在下进行。反应在 $0^\circ\text{C} \sim$ 回流温度的范围内进行, 作为反应溶剂, 使用二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等。

[0087] 化合物 (6) 与化合物 (9) 的反应优选在碳酸钾、三乙胺等碱的存在下, 在四氢呋喃、二甲基甲酰胺等溶剂中进行。反应温度优选为 $0^\circ\text{C} \sim$ 回流温度。

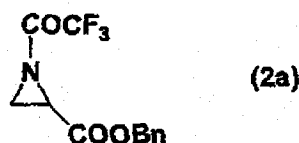
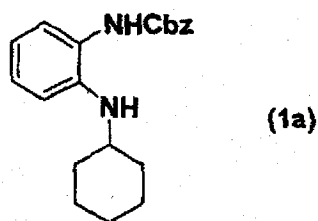
[0088] 化合物 (10) 与化合物 (8) 的反应优选在碳酸钾、三乙胺等碱的存在下, 在四氢呋喃、二甲基甲酰胺等溶剂中进行。反应溶剂为 $0^\circ\text{C} \sim$ 室温即可。

[0089] 可以利用常规方法将得到的化合物 (A) 转化为碱金属盐、碱土金属盐等, 优选转

化为钙盐,特别优选依次加入氨水和氯化钙溶液而形成钙盐。

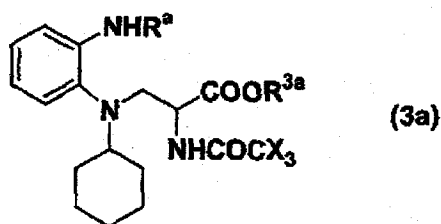
[0090] 在上述反应式中,下述化合物 (1a)、(2a)、(3a) 和 (5a) 或其盐是新化合物,可用作化合物 (A) 的制备中间体。

[0091]



[0092] (式 (1a)、(2a) 中, Cbz 表示苄氧羰基, Bn 表示苄基)

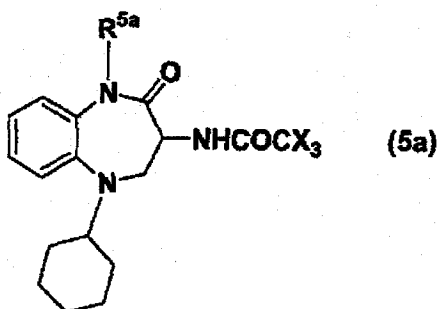
[0093]



[0094] (式 (3a) 中, R^a 表示氢原子或苄氧羰基, R^{3a} 表示氢原子或苄基, X 表示卤原子)

[0095] 上述化合物 (3a) 中,特别优选 R^a 为氢原子、 R^{3a} 为氢原子且 X 为氟原子的化合物,以及 R^a 为苄氧羰基、 R^{3a} 为苄基且 X 为氟原子的化合物。

[0096]



[0097] (式 (5a) 中, R^{5a} 表示氢原子或 3,3-二甲基-2-氧代丁基, X 表示卤原子)

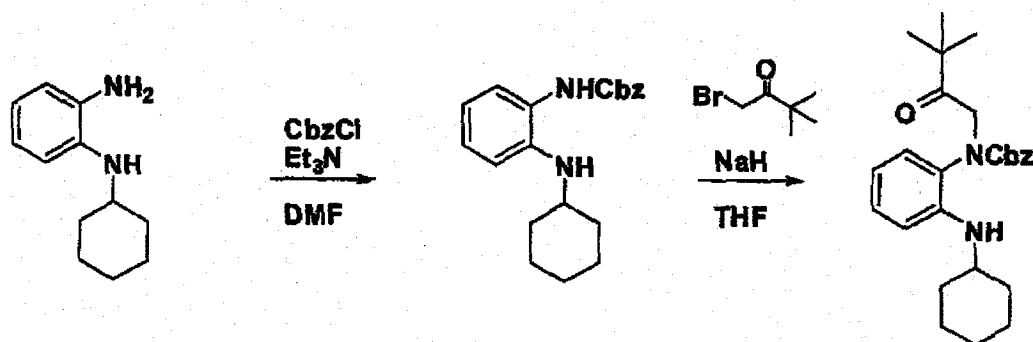
[0098] 上述化合物 (5a) 中,特别优选 R^{5a} 为氢原子且 X 为氟原子的化合物,以及 R^{5a} 为 3,3-二甲基-2-氧代丁基(频哪基)且 X 为氟原子的化合物。

[0099] 实施例

[0100] 接下来,列举实施例进一步详细地说明本发明。

[0101] 实施例 1

[0102]



[0103] 2-(环己基氨基)苯基(3,3-二甲基-2-氧代丁基)氨基甲酸苄酯的制备工序1

[0104] 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸苄酯的制备

[0105] 将按照公知的方法(J. Chem. Soc. 1957, 4559)制备的N-环己基苯-1,2-二胺5.7g溶解于N,N-二甲基甲酰胺57mL中,在室温下加入三乙胺3.34g和氯甲酸苄酯5.63g,在40℃下搅拌3小时。向反应液中加入水100mL和乙酸乙酯100mL进行分液,将有机层用水、饱和氯化钠水溶液依次进行洗涤,然后进行减压浓缩。用硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=10:1→5:1)对残渣进行精制,进而使其从IPA/水(5/1)中结晶化,得到标题化合物8.5g。收率为87%。

[0106] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85-1.26(3H, m), 1.27-1.39(2H, m), 1.54-1.62(1H, m), 1.64-1.73(2H, m), 1.87-1.94(2H, m), 3.20-3.33(1H, m), 4.56(1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 6.53(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.63(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.96(1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 7.31-7.46(5H, m), 8.31(1H, brs).

[0107] MS(FAB) m/z 325[M+H] $^+$

[0108] 工序2

[0109] 2-(环己基氨基)苯基(3,3-二甲基-2-氧代丁基)氨基甲酸苄酯的制备

[0110] 在氩气氛下,将2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸苄酯1.9g溶解于四氢呋喃19mL中,用冰冷却后加入氢化钠279mg,搅拌15分钟。缓慢滴加1-溴-3,3-二甲基-2-丁酮867 μL ,然后搅拌30分钟。向反应液中加入水100mL和乙酸乙酯100mL进行分液,将有机层用水、饱和氯化钠水溶液依次进行洗涤,然后进行减压浓缩。用硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=10:1)对残渣进行精制,使其从MeOH中结晶化,得到标题化合物1.9g。收率为78%。

[0111] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.99(1.8H, s), 1.04-1.24(10.2H, m), 1.24-1.39(2H, m), 1.53-1.62(1H, m), 1.64-1.73(2H, m), 1.81-1.94(2H, m), 3.21-3.32(1H, m), 4.07-4.32(0.8H, m), 4.63-4.72(1H, m), 4.95-5.12(1.6H, m), 5.26(0.2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 5.48(0.4H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.47-6.53(0.8H, m), 6.60-6.66(1H, m), 6.79(0.2H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 7.02-7.09(2H, m), 7.17-7.40(5H, m).

[0112] MS(FAB) m/z 423[M+H] $^+$

[0113] 实施例2

[0114]



[0115] (R)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)氮丙啶-2-甲酸苄酯的制备

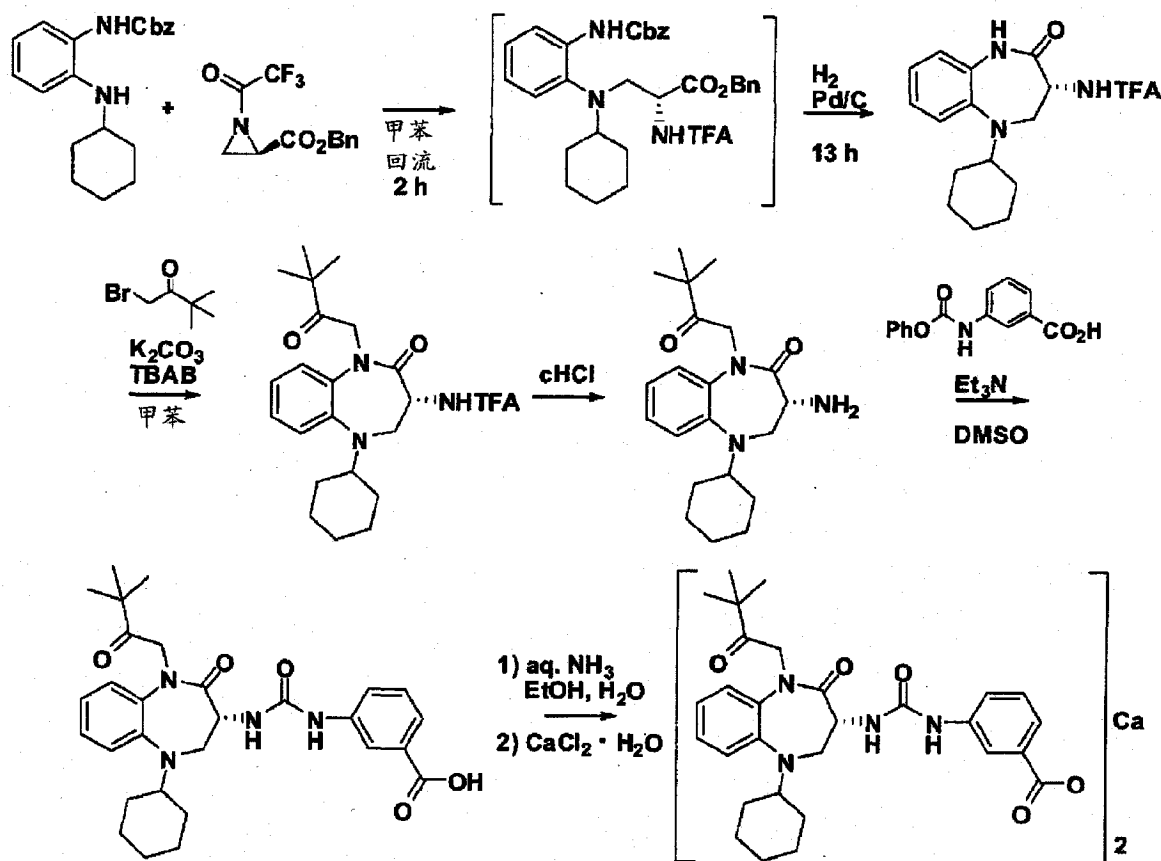
[0116] 在氩气氛下将按照公知的方法 (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 1577) 制备的 (R)-氮丙啶-2-甲酸苄酯 1.8g 溶解于甲苯 18mL 中, 用干冰-丙酮浴进行冷却。加入碳酸钾 1.7g 和三氟乙酸酐 2.5g, 保持原样搅拌 3.5 小时。向反应液中加入水 18mL 进行分液, 然后对有机层进行减压浓缩。用硅胶柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1) 对残渣进行精制, 得到目标化合物 1.2g。收率为 44%。

[0117] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.78 (1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 2.93 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.87 (1H, dd, $J = 3.3, 5.9\text{Hz}$), 4.01 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.36-7.40 (5H, m)。

[0118] MS (FAB) m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0119] 实施例 3

[0120]



[0121] (R)-3-(3-(5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)脲基)苯甲酸钙的制备

[0122] 工序 1

[0123] (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,

2,2-三氟乙酰胺的制备

[0124] 将由实施例 1 所述的方法得到的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸苄酯 324mg 与由实施例 2 所述的方法得到的 (R)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)氮丙啶-2-甲酸苄酯 273mg 溶解于甲苯 1.45mL 中,加热回流 2 小时,得到 (R)-3-((2-(苯甲酰氧基羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯的甲苯溶液。

[0125] 取出反应液的一部分,用柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=10:1)进行精制,确认为 (R)-3-((2-(苯甲酰氧基羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯。

[0126] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88-1.17(5H, m), 1.46-1.53(1H, m), 1.60-1.68(2H, m), 1.70-1.78(2H, m), 2.52-2.61(1H, m), 3.42(1H, dd, J = 8.9, 13.3Hz), 3.58(1H, dd, J = 5.8, 13.3Hz), 4.09-4.15(1H, m), 5.02-5.21(4H, m), 7.01-7.06(1H, m), 7.12-7.19(2H, m), 7.22-7.46(11H, m), 7.91(1H, d, J = 8.0Hz), 9.92(1H, d, J = 7.6Hz).

[0127] MS(FAB) m/z 598[M+H] $^+$

[0128] 将 (R)-3-((2-(苯甲酰氧基羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯的甲苯溶液自然冷却,加入 10% 钨-碳(含水 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10-1.42(4H, m), 1.49-1.68(4H, m), 1.72-1.81(1H, m), 1.94-2.02(1H, m), 3.19-3.27(1H, m), 3.34(1H, dd, J = 6.9, 10.3Hz), 3.62(1H, t, J = 10.3Hz), 4.31-4.39(1H, m), 7.00-7.01 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.97-1.43(5H, m), 1.47-2.01(5H, m), 2.63-2.72(1H, m), 3.36(1H, dd, J = 8.1, 13.6Hz), 3.55(1H, dd, J = 5.0, 13.6Hz), 4.10-4.18(1H, m), 6.50-6.58(1H, m), 6.68(1H, dd, J = 1.4, 7.8Hz), 6.81-6.86(1H, m), 7.00(1H, d, J = 7.8Hz), 9.56(1H, brs).

[0129] MS(FAB) m/z 374[M+H] $^+$

[0130] 工序 2

[0131] (R)-N-(5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[0132] 将 (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺 200mg 溶解于甲苯 2mL 中,依次添加碳酸钾 94mg、四丁基溴化铵 9mg 和 1-溴-3,3-二甲基-2-丁酮 91 μL 。在室温下搅拌 5 小时,加入水 10mL 进行分液,将有机层用饱和氯化钠水溶液进行洗涤,然后进行减压浓缩。用硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=10:1)对残渣进行精制,得到标题化合物 155mg。收率为 61%。

[0133] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10-1.41(4H, m), 1.15(9H, s), 1.43-1.65(3H, m), 1.66-1.83(2H, m), 1.98-2.16(1H, m), 3.16-3.27(2H, m), 3.70(1H, dd, J = 9.5, 11.6Hz), 4.44(1H, dd, J = 7.2, 11.6Hz), 4.51(1H, d, J = 8.2Hz), 4.99(1H, d, J = 8.2Hz), 7.05-7.14(2H, m), 7.18-7.30(2H, m), 9.71(1H, s).

[0134] MS(FAB) m/z 454[M+H] $^+$

[0135] 工序 3

[0136] (R)-3-氨基-5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-2(3H)-酮的制备

[0137] 将 (R)-N-(5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-2-氧代-2,3,4,5-四

氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺 155mg 溶解于甲苯 1.6mL 中,添加浓盐酸 1.6mL,然后在 60℃下搅拌 3 小时。向反应液中加入水 10mL 进行分液,进而用水 10mL 对有机层进行萃取。合并水层用冰冷却,加入 25%氢氧化钠水溶液而调整为 pH10。用乙酸乙酯 10mL 将水层萃取 2 次,用饱和氯化钠水溶液 10mL 对得到的乙酸乙酯层进行洗涤,然后进行减压浓缩。用硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=20:1)对残渣进行精制,得到标题化合物 119mg。收率为 98%。

[0138] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.11-2.00 (12H, m), 1.17 (9H, s), 3.05-3.23 (3H, m), 3.27-3.32 (1H, m), 4.28 (1H, d, J = 8.0Hz), 5.10 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.2, 6.3Hz), 7.02-7.23 (2H, m).

[0139] MS (FAB) m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0140] 工序 4

[0141] (R)-3-(3-(5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)脲基)苯甲酸一水合物的制备

[0142] 通过将 (R)-3-氨基-5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-2(3H)-酮 740mg 溶解于二甲基亚砜 4mL 中,加入三乙胺 810 μL 和 3-(苯氧基羰基酰胺基)苯甲酸 532mg,在 60℃下搅拌 2 小时。在用冰冷却下加入乙醇 7.4mL 和 1N 盐酸水溶液 7.4mL,搅拌一夜。滤取析出的固体,用乙醇/水 (1/1) 进行洗涤,从而得到标题化合物 780mg。收率为 70%。

[0143] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.13-1.28 (2H, m), 1.18 (9H, s), 1.31-1.42 (2H, m), 1.47-1.70 (4H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 1.96-2.02 (1H, m), 3.08-3.46 (3H, m), 4.34-4.42 (2H, m), 5.12 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.61 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.01 (1H, dd, J = 1.0, 7.9Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.989 (1H, t, J = 1.8Hz), 9.03 (1H, s), 12.92 (1H, brs).

[0144] MS (FAB) m/z 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0145] 工序 5

[0146] (R)-3-(3-(5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)脲基)苯甲酸钙的制备

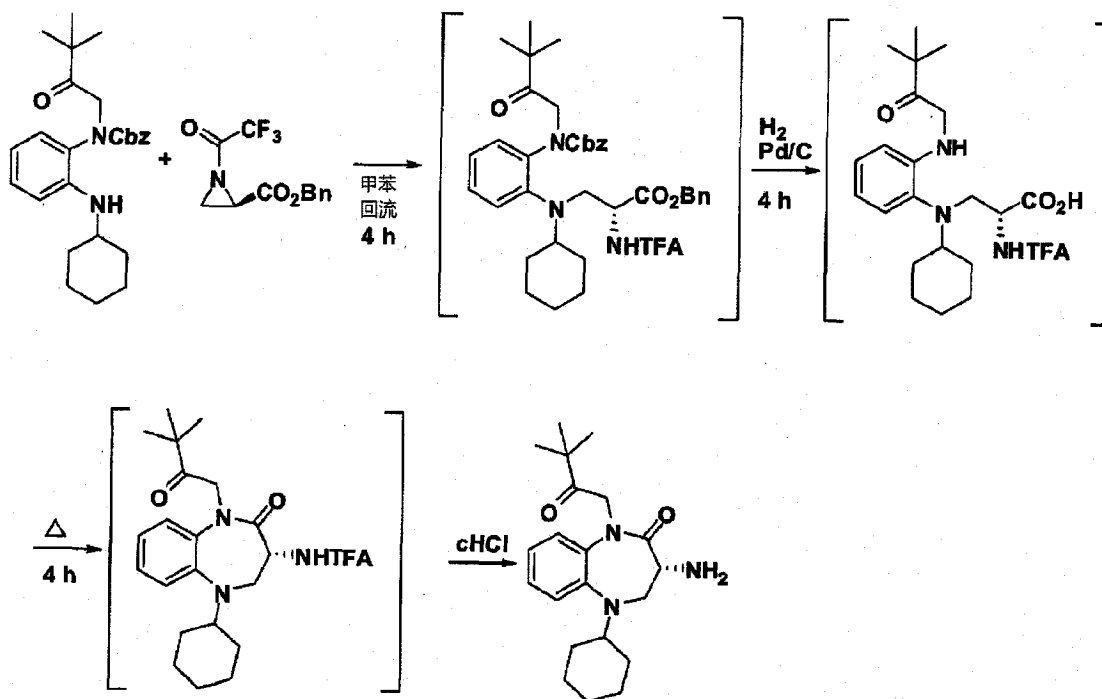
[0147] 将 (R)-3-(3-(5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)脲基)苯甲酸一水合物 220mg 混悬于乙醇 2.2mL 中,在用冰冷却下加入浓氨水 264 μL 进行溶解。向反应液中加入含氯化钙 30.5mg 的水溶液 220 μL ,搅拌 30 分钟,加入水,滤取析出的粉末。通过用水:乙醇=2:1 的混合溶剂对滤取的粉末进行洗涤,得到标题化合物 210mg。收率为 92%。

[0148] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.94-1.96 (38H, m), 3.21-3.44 (6H, m), 4.36-4.43 (4H, m), 5.12 (2H, d), 6.77 (2H, d), 7.00-7.29 (10H, m), 7.52-7.56 (4H, m), 7.90 (2H, s), 9.16 (2H, s).

[0149] MS (FAB) m/z 1079 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0150] 实施例 4

[0151]



[0152] (R)-3-氨基-5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-2(3H)-酮的制备

[0153] 通过将由实施例1所述的方法得到的2-(环己基氨基)苯基(3,3-二甲基-2-氧代丁基)氨基甲酸苄酯800mg和由实施例2所述的方法得到的(R)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)氮丙啶-2-甲酸苄酯517mg溶解于甲苯2.74mL中,在Ar气氛下加热回流4小时,从而得到(R)-3-((2-((苯甲酰氧基羰基)(3,3-二甲基-2-氧代丁基)氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯的甲苯溶液。

[0154] 取出反应液的一部分,用柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=10:1)进行精制,确认为(R)-3-((2-((苯甲酰氧基羰基)(3,3-二甲基-2-氧代丁基)氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯。

[0155] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.51-1.78 (19H, m), 2.80-3.01 (1H, m), 3.39-3.59 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.05-4.23 (1H, m), 4.67-5.20 (6H, m), 6.98-7.41 (14H, m), 9.80-9.91 (1H, m).

[0156] MS(FAB)m/z 696 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0157] 将(R)-3-((2-((苯甲酰氧基羰基)(3,3-二甲基-2-氧代丁基)氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯的甲苯溶液自然冷却,加入10%钨-碳(含水53%)260mg,然后在氢气氛下、在室温下搅拌4小时,得到(R)-3-(环己基(2-(3,3-二甲基-2-氧代丁基氨基)苯基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸的甲苯溶液。

[0158] 取出反应液的一部分,用柱层析法(氯仿:甲醇=10:1)进行精制,确认为(R)-3-(环己基(2-(3,3-二甲基-2-氧代丁基氨基)苯基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸。

[0159] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.84-1.98 (19H, m), 2.51-2.64 (1H, m), 3.23-4.33 (5H, m), 5.46 (1H, brs), 6.55-6.67 (2H, m), 6.97 (1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, d,

$J = 7.8\text{Hz}$), $9.39(1\text{H}, \text{d}, J = 8.2\text{Hz})$, $12.88-13.44(1\text{H}, \text{brs})$.

[0160] MS(FAB) m/z 472 $[M+H]^+$

[0161] 将 (R)-3-(环己基(2-(3,3-二甲基-2-氧代丁基氨基)苯基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸的甲苯溶液直接升温至 80°C , 搅拌 4 小时。自然冷却后对反应液进行过滤, 得到 (R)-N-(5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺的甲苯溶液。

[0162] 取出反应液的一部分, 用柱层析法(正己烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1)进行精制, 确认为 (R)-N-(5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺。

[0163] 向 (R)-N-(5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺的甲苯溶液中加入浓盐酸 2.74mL, 在 50°C 下搅拌 4 小时。自然冷却后, 加入水 50mL 进行分液, 进而用水 50mL 对有机层进行萃取。合并水层, 用冰冷却, 加入 25% 氢氧化钠水溶液而调整为 pH10。用乙酸乙酯 20mL 将水层萃取 2 次, 用饱和氯化钠水溶液 20m 对得到的乙酸乙酯层进行洗涤, 然后进行减压浓缩。用硅胶柱层析法(氯仿: 甲醇 = 20 : 1)对残渣进行精制, 得到标题化合物 419mg。收率为 62%。

[0164] 实施例 5

[0165]



[0166] 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯的制备

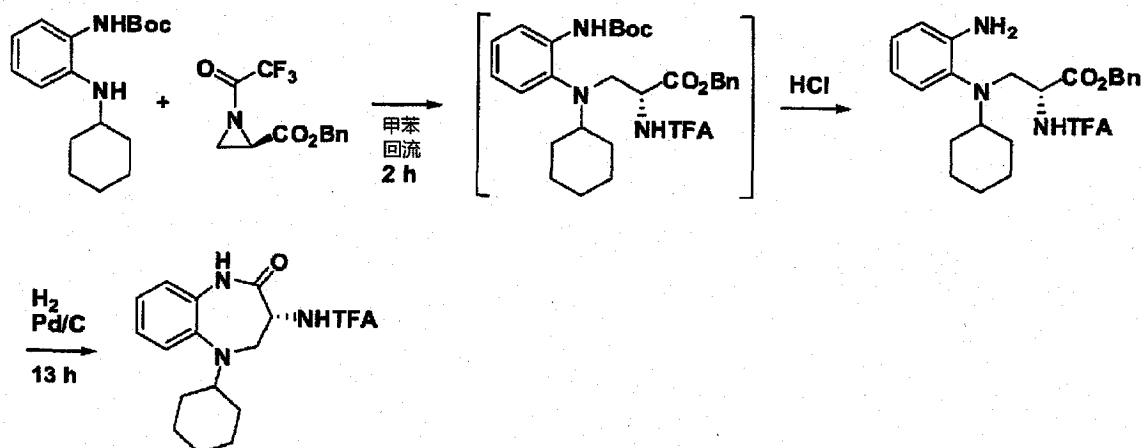
[0167] 通过将实施例 1 的氯甲酸苄酯替换为二碳酸二叔丁酯, 同样地进行反应, 从而得到标题化合物。收率为 86%。

[0168] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.11-1.25 (3H, m), 1.28-1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.55-1.63 (1H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 3.10-3.21 (1H, m), 4.55 (1H, brs), 6.51 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.91-6.96 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, s).

[0169] MS(FAB) m/z 291 $[M+H]^+$

[0170] 实施例 6

[0171]



[0172] (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮革-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[0173] 工序 1

[0174] (R)-3-((2-氨基苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯的制备

[0175] 通过将实施例 3 的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸苄酯替换为由实施例 5 所述的方法制备的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯,同样地进行反应,从而得到 (R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯的甲苯溶液。

[0176] 取出反应液的一部分,用柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=10:1)进行精制,确认为 (R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺)丙酸苄酯。

[0177] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (5H, m), 1.43 (9H, s), 1.47-1.55 (1H, m), 1.63-1.81 (4H, m), 2.51-2.62 (1H, m), 3.42 (1H, dd, $J = 9.4, 13.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J = 5.4, 13.2\text{Hz}$), 4.07-4.14 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J = 12.7\text{Hz}$), 5.17 (1H, d, $J = 12.7\text{Hz}$), 6.98-7.07 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.30-7.43 (5H, m), 7.88 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 9.92 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$).

[0178] $\text{MS (FAB)} m/z$ 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0179] 向 (R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺)丙酸苄酯的甲苯溶液中加入浓盐酸 1.6mL,在 65°C 下搅拌 4.5 小时。自然冷却后,加入饱和碳酸氢钠水溶液,使反应液的 pH 为 10,然后分离有机层。用饱和氯化钠水溶液对有机层进行洗涤,然后用柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=8:1)对残渣进行精制,得到标题化合物 477mg。收率为 56%。

[0180] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.91-1.24 (5H, m), 1.45-1.90 (5H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 3.47-3.71 (2H, m), 4.20-4.39 (1H, m), 4.68-5.12 (3H, m), 7.05-7.40 (9H, m), 9.81-9.90 (1H, brs).

[0181] $\text{MS (FAB)} m/z$ 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0182] 工序 2

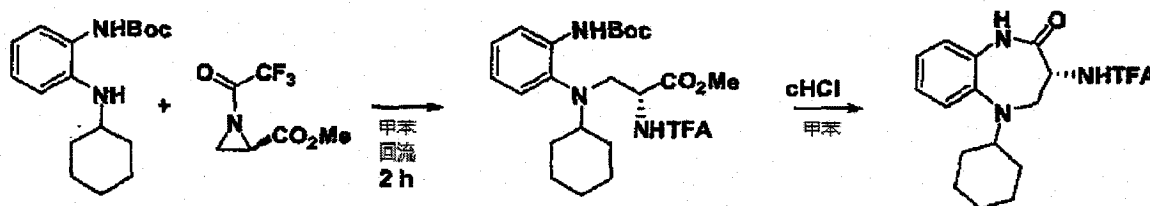
[0183] (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮革-3-基)-2,

2,2-三氟乙酰胺的制备

[0184] 将(R)-3-((2-氨基苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯400mg溶解于甲苯4mL中,加入10%钨-碳(含水53%)260mg,然后在氢气氛下、在室温下搅拌13小时。将反应液过滤,用柱层析法(氯仿:甲醇=10:1)对滤液进行精制,得到(R)-3-(环己基(2-(3,3-二甲基-2-氧代丁基氨基)苯基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸。

[0185] 实施例7

[0186]



[0187] (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[0188] 工序1

[0189] (R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸甲酯的制备

[0190] 通过将实施例3的2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸苄酯和(R)-1-(2,2,2-三氟乙酰胺基)氮丙啶-2-甲酸苄酯替换为由实施例5所述的方法制备的2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯和由公知的方法(J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987, 153)制备的(R)-1-(2,2,2-三氟乙酰胺基)氮丙啶-2-甲酸甲酯,同样地进行反应,从而得到标题化合物。收率为75%。

[0191] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.91-1.04(1H, m), 1.06-1.25(4H, m), 1.44(9H, s), 1.48-1.56(1H, m), 1.65-1.82(4H, m), 2.42-2.63(1H, m), 3.39(1H, dd, $J = 9.1, 15.2\text{Hz}$), 3.56(1H, dd, $J = 5.8, 13.3\text{Hz}$), 3.64(3H, s), 4.09-4.78(1H, m), 6.98-7.03(1H, m), 7.13(1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J = 1.1, 7.9\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.88(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 9.89(1H, s).

[0192] MS(FAB) m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$

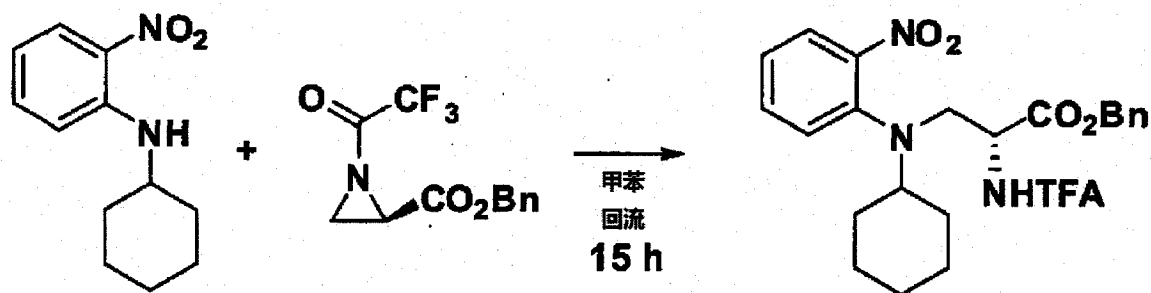
[0193] 工序2

[0194] (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[0195] 将(R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸甲酯242mg溶解于甲苯2.4mL,加入浓盐酸484 μL ,在50℃下搅拌1小时。将有机层分离,用柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=10:1)对减压浓缩得到的残渣进行精制,得到标题化合物158mg。收率为90%。

[0196] 实施例8

[0197]



[0198] (R)-3-(环己基(2-硝基苯基)氨基)-2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)丙酸苄酯的制备

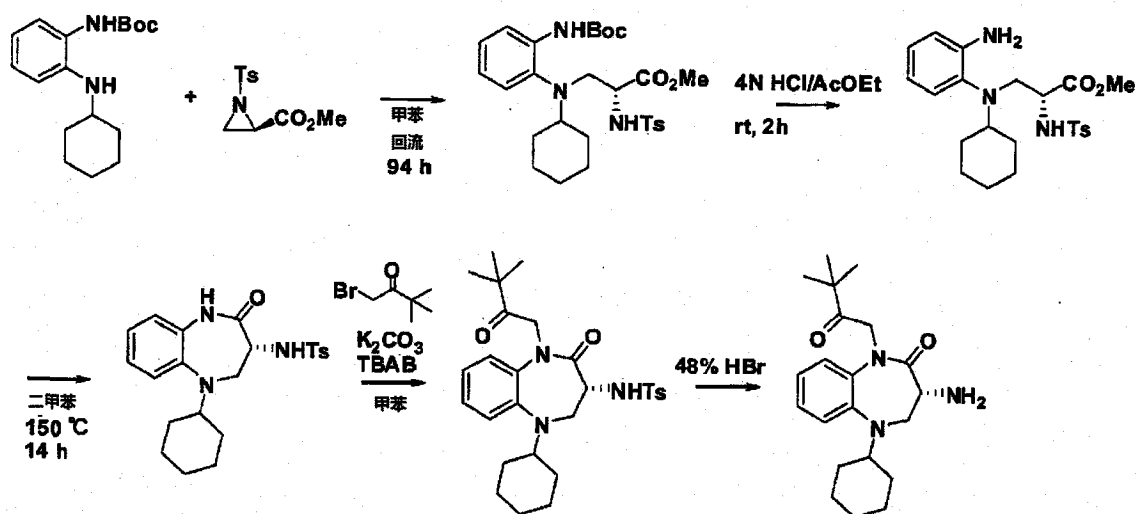
[0199] 通过将实施例 3 的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸苄酯替换为由公知的方法 (J. Chem. Soc. 1957, 4559) 制备的 N-环己基-2-硝基苯胺, 将加热回流时间设为 15 小时, 同样地进行反应, 从而得到标题化合物。收率为 10%。

[0200] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.96-1.76 (10H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.53 (1H, dd, $J = 8.5, 14.1\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J = 5.6, 14.1\text{Hz}$), 4.32-4.42 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J = 12.7\text{Hz}$), 5.13 (1H, d, $J = 12.7\text{Hz}$), 7.20-7.45 (6H, m), 7.49 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.55-7.60 (1H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1\text{Hz}$), 9.58 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$).

[0201] MS (FAB) m/z 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0202] 实施例 9

[0203]



[0204] (R)-3-氨基-5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-2(3H)-酮的制备

[0205] 工序 1

[0206] (R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)丙酸甲酯的制备

[0207] 通过将实施例 3 的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸苄酯和 (R)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)氮丙啶-2-甲酸苄酯替换为由实施例 5 所述的方法制备的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯和由公知的方法 (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987, 153) 制备的 (R)-1-对甲苯磺酰基氮丙啶-2-甲酸甲酯, 将加热回流时间设为 94 小时, 同样地进行反应, 从而得到标

题化合物。收率为 88%。

[0208] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.81-1.14 (5H, m), 1.41-1.59 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-1.72 (3H, m), 2.49-2.52 (3H, brs), 3.10-3.21 (2H, m), 3.32-3.34 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.05-7.12 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$).

[0209] MS (FAB) m/z 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0210] 工序 2

[0211] (R)-3-((2-氨基苯基)(环己基)氨基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)丙酸甲酯的制备

[0212] 将 (R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)丙酸甲酯 320mg 溶解于 4N 乙酸乙酯盐酸溶液, 在室温下搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 10mL 进行分液, 用乙酸乙酯 10mL 将水层萃取 2 次。将有机层合并, 用饱和氯化钠水溶液进行洗涤, 然后用硫酸钠进行干燥, 减压浓缩后, 得到标题化合物 270mg。收率为 100%。

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.89-1.26 (5H, m), 1.46-1.69 (5H, m), 2.36-2.55 (4H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.46-3.53 (1H, m), 4.56 (1H, d, $J = 11.0\text{Hz}$), 6.44 (1H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.67-6.72 (1H, m), 6.78 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$).

[0214] MS (FAB) m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0215] 工序 3

[0216] (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-4-甲基苯磺酰胺的制备

[0217] 将 (R)-3-((2-氨基苯基)(环己基)氨基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)丙酸甲酯 268mg 溶解于邻二甲苯 2.5mL 中, 加热回流 14 小时。用柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 对反应液进行精制, 得到标题化合物 173mg。收率为 71%。

[0218] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.03-1.39 (5H, m), 1.48-1.62 (3H, m), 1.67-1.89 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.09-3.17 (2H, m), 3.28 (1H, t, $J = 10.1\text{Hz}$), 3.72-3.81 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.94-7.00 (1H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 9.66 (1H, s).

[0219] MS (FAB) m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0220] 工序 4

[0221] (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-4-甲基苯磺酰胺的制备

[0222] 通过将实施例 3 的 (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺替换为 (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-4-甲基苯磺酰胺, 同样地进行反应, 从而得到标题化合物。收率为 88%。

[0223] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.07-1.40 (5H, m), 1.11 (9H, s), 1.47-1.63 (3H,

m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.04 (1H, dd, $J = 7.1, 9.3$ Hz), 3.08-3.17 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.08-7.13 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0224] MS (FAB) m/z 512 $[M+H]^+$

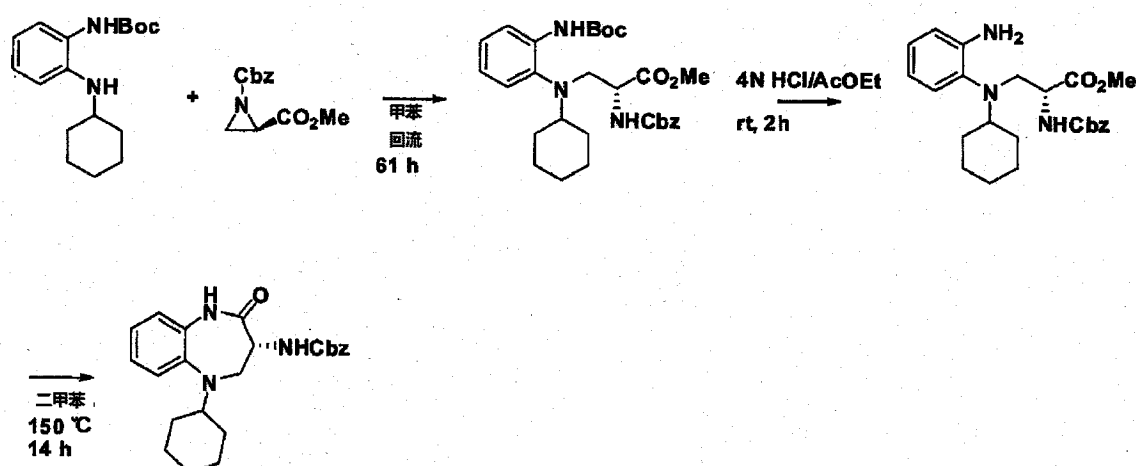
[0225] 工序 5

[0226] (R)-3-氨基-5-环己基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-2(3H)-酮的制备

[0227] 将 (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)-4-甲基苯磺酰胺 100mg 溶解于 48% 氢溴酸中, 加热回流 1 小时。将反应液自然冷却后, 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液进行分液。用饱和氯化钠水溶液对有机层进行洗涤后, 用硫酸钠进行干燥, 减压浓缩。用柱层析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 7 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1) 对残渣进行精制, 得到标题化合物 25mg。收率为 36%。

[0228] 实施例 10

[0229]



[0230] (R)-3-((2-氨基苯基)(环己基)氨基)-2-(苯甲酰氧基羰基氨基)丙酸甲酯的制备

[0231] 工序 1

[0232] (R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)丙酸甲酯的制备

[0233] 通过将实施例 3 的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸苄酯和 (R)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)氮丙啶-2-甲酸苄酯替换为由实施例 5 所述的方法制备的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯和由公知的方法 (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987, 153) 制备的 (R)-氮丙啶-1,2-二甲酸 1-苄酯 2-甲酯, 将加热回流时间设为 61 小时, 同样地进行反应, 从而得到标题化合物。收率为 40%。

[0234] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.90-1.21 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.45-1.55 (1H, m), 1.63-1.82 (4H, m), 3.24-3.39 (6H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 6.91-7.02 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.25-7.40 (6H, m),

7.74-7.88 (3H, m).

[0235] MS (FAB) m/z 526 $[M+H]^+$

[0236] 工序 2

[0237] (R)-2-(苯甲酰氧基羰基氨基)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)丙酸甲酯的制备

[0238] 通过将实施例 9 的 (R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)丙酸甲酯替换为 (R)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)丙酸甲酯, 同样地进行反应, 从而得到标题化合物。收率为 99%。

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.92-1.25 (5H, m), 1.48-1.55 (1H, m), 1.63-1.78 (4H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.83-3.92 (1H, m), 4.67-4.77 (3H, m), 4.99 (2H, s), 6.52 (1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.66 (1H, dd, $J = 1.3, 8.0\text{Hz}$), 6.79-6.83 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.32-7.43 (6H, m).

[0240] MS (FAB) m/z 426 $[M+H]^+$

[0241] 工序 3

[0242] (R)-1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基氨基甲酸苄酯的制备

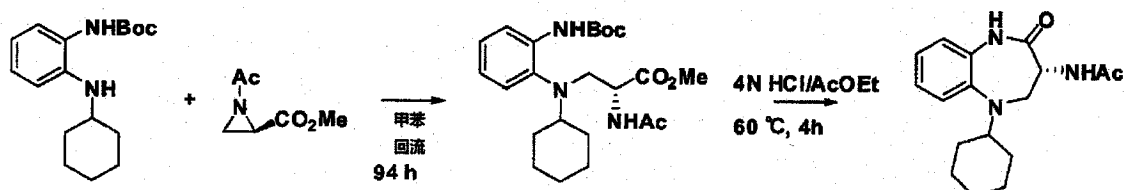
[0243] 通过将实施例 9 的 (R)-3-((2-氨基苯基)(环己基)氨基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)丙酸甲酯替换为 (R)-2-(苯甲酰氧基羰基氨基)-3-((2-(叔丁氧羰基氨基)苯基)(环己基)氨基)丙酸甲酯, 同样地进行反应, 从而得到标题化合物。收率为 100%。

[0244] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.09-1.42 (4H, m), 1.44-1.66 (4H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.26-3.34 (1H, m), 3.43 (1H, t, $J = 11.4\text{Hz}$), 4.04-4.13 (1H, m), 4.99 (2H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.95-7.01 (2H, m), 7.09-7.20 (2H, m), 7.28-7.38 (5H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 9.68 (1H, s).

[0245] MS (FAB) m/z 394 $[M+H]^+$

[0246] 实施例 11

[0247]



[0248] (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)乙酰胺的制备

[0249] 工序 1

[0250] (R)-2-乙酰胺基-3-((2-(叔丁氧羰基)苯基)(环己基)氨基)丙酸甲酯的制备

[0251] 通过将实施例 3 的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸苄酯和 (R)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)氮丙啶-2-甲酸苄酯替换为由实施例 5 所述的方法制备的 2-(环己基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯和由公知的方法 (Tetrahedron Asymmetry 1993, 4, 903) 制备的 (R)-1-乙酰

基氮丙啶-2-甲酸甲酯,将加热回流时间设为94小时,同样地进行反应,从而得到标题化合物。收率为40%。

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :0.79-1.31 (5H, m), 1.46 (9H, s), 1.48-1.56 (1H, m), 1.65-1.81 (4H, m), 1.82 (3H, s), 3.20-3.27 (1H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.92-3.99 (1H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.76 (1H, brs), 7.83-7.78 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$).

[0253] MS (FAB) m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0254] 工序2

[0255] (R)-N-(1-环己基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮草-3-基)乙酰胺的制备

[0256] 将(R)-2-乙酰胺基-3-((2-(叔丁氧羰基)苯基)(环己基)氨基)丙酸甲酯434mg溶解于4N乙酸乙酯盐酸溶液中,在60℃下搅拌4小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液10mL进行分液,用乙酸乙酯10mL将水层萃取2次。将有机层合并,用饱和氯化钠水溶液洗涤后,用硫酸钠干燥,进行减压浓缩后,得到标题化合物207mg。收率为62%。

[0257] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :1.09-1.42 (4H, m), 1.43-1.69 (4H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 1.82 (3H, s), 1.91-1.97 (1H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 3.7, 7.8\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.08-7.18 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 9.68 (1H, s).

[0258] MS (FAB) m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$