

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880022253.1

[51] Int. Cl.

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月31日

[11] 公开号 CN 101687805A

[22] 申请日 2008.6.26

[21] 申请号 200880022253.1

[30] 优先权

[32] 2007.6.26 [33] JP [31] 167207/2007

[86] 国际申请 PCT/JP2008/062033 2008.6.26

[87] 国际公布 WO2009/001968 英 2008.12.31

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.28

[71] 申请人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 近藤一见 校条康宏 友安崇浩

宫村伸 友平裕三 松田贵邦

山田圭吾 加藤雄介

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

代理人 陈文平 尚继栋

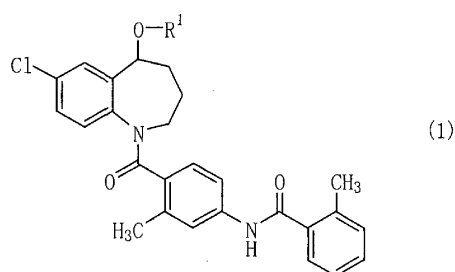
权利要求书 3 页 说明书 68 页

[54] 发明名称

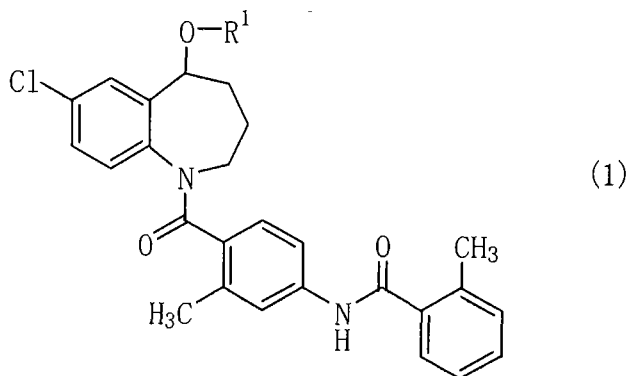
可用作血管加压素拮抗剂的苯并氮杂草衍生物

[57] 摘要

本发明提供能够长时间维持托伐普坦的血液水平,从而能够提供希望的药效的苯并氮杂草化合物。本发明的苯并氮杂草化合物由通式(1)代表,其中, R^1 代表 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$ 基团(其中, n 是 1-4 的整数,且 R^2 是(2-1)羟基;(2-2)任选被羟基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、低级烷氧羰氧基、环烷氧羰氧基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷氧基;或(2-3)任选被羟基-低级烷基取代的氨基)等。



1. 由通式(1)代表的苯并氮杂草化合物或其盐:



其中, R^1 是(1-1)至(1-7)的基团:

(1-1) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$ 基团, 其中, n 是 1-4 的整数, R^2 是(2-1) 羟基; (2-2) 任选被羟基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、低级烷氧羰氧基、环烷氧羰氧基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷氧基; 或(2-3) 任选被羟基-低级烷基取代的氨基;

(1-2) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ 基团, 其中, m 是 0-4 的整数, R^3 是氢原子或低级烷基, R^4 是(4-1) 氢原子; (4-2) 任选被卤素原子、低级烷基氨基、低级烷氧羰基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷基; 或(4-3) 任选被卤素原子、低级烷酰氧基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷氧羰基, R^3 和 R^4 可以通过 R^3 和 R^4 彼此直接或经过氮原子或氧原子结合并连同与 R^3 和 R^4 连接的氮原子一起形成 5-至 6-元饱和杂环, 该杂环任选地被以下基团取代: (4-4) 任选被羟基-低级烷氧基取代的低级烷基; (4-5) 低级烷氧羰基; (4-6) 烷基羰基 (任选地在烷基上被羧基或低级烷氧羰基取代); (4-7) 芳基羰基; 或(4-8) 呋喃基羰基;

(1-3) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 基团, 其中, p 是 1-4 的整数, R^5 是低级烷基, 且 R^6 是低级烷氧羰基-低级烷基;

(1-4) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{X}-\text{R}^7$ 基团, 其中, q 是 1-4 的整数, X 是氧原子、硫原子或磺酰基, 且 R^7 是羧基-低级烷基或低级烷氧羰基-低级烷基;

(1-5) $-\text{CO}-\text{R}^8$ 基团, 其中, R^8 是(8-1) 任选被卤素原子、低级烷酰氧

基或苯基（被二羟基磷酰氧基和低级烷基取代，其中，二羟基磷酰氧基中的羟基任选地被苄基取代）取代的烷基，(8-2) 被卤素原子、低级烷酰氧基或二羟基磷酰氧基取代的低级烷氧基，(8-3) 吡啶基，或(8-4) 低级烷氧基苯基；

(1-6) 被选自低级烷硫基、二羟基磷酰氧基和低级烷酰氧基的基团取代的低级烷基；和

(1-7) 任选地被一个或多个保护基保护的氨基酸或肽残基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中，在式(1)中， R^1 是选自以下的基团： $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ，其中， n 是 1-4 的整数； $-\text{CO}-R^8$ ，其中， R^8 是烷基；和任选地被一个或多个保护基保护的氨基酸或肽残基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中，在式(1)中， R^1 是丙氨酰基、肌氨酰基、N-乙基甘氨酰基、N-丙基甘氨酰基、N-甲基-N-乙基甘氨酰基、N-甲基-N-丙基甘氨酰基、N-甲基-N-丁基甘氨酰基、N-甲基-N-戊基甘氨酰基或 N-甲基-N-己基甘氨酰基；或选自以下的肽残基：肌氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-肌氨酰基、甘氨酰基-丙氨酰基、丙氨酰基-甘氨酰基、肌氨酰基-肌氨酰基、甘氨酰基-苯丙氨酰基、苯丙氨酰基-甘氨酰基、苯丙氨酰基-苯丙氨酰基、甘氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基、N,N-二甲基甘氨酰基-甘氨酰基、N-甲基-N-乙基甘氨酰基-甘氨酰基、肌氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基和 N,N-二甲基甘氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基，其中每一个任选地被一个或多个保护基保护。

4. 如权利要求 3 所述的化合物或其盐，其中，在式(1)中， R^1 是选自以下的肽残基：肌氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-肌氨酰基、甘氨酰基-丙氨酰基、丙氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-苯丙氨酰基、苯丙氨酰基-甘氨酰基、苯丙氨酰基-苯丙氨酰基、甘氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基、N,N-二甲基甘氨酰基-甘氨酰基、N-甲基-N-乙基甘氨酰基-甘氨酰基和 N,N-二甲基甘氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基，其中每一个任选地被一个或多个保护基保护。

5. 一种药物制剂，其包含如权利要求 1 所述的苯并氮杂萘化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的稀释剂和/或载体。

6. 如权利要求 5 所述的药物制剂, 其用作血管舒张药、降血压药、排水利尿药或血小板凝集抑制剂。

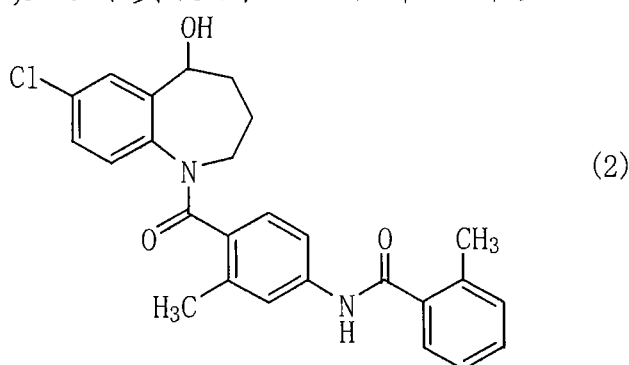
可用作血管加压素拮抗剂的苯并氮杂萘衍生物

技术领域

本发明涉及新的苯并氮杂萘化合物及药物制剂。

背景技术

由如下式(2)代表的托伐普坦 (tolvaptan) 是已知化合物, 并且例如在美国专利 5,258,510 (实施例 1199) 中公开。



已知托伐普坦可用作具有排水利尿功效的血管加压素拮抗剂 (Circulation, 107, pp. 2690-2696 (2003))。然而, 由于其低水溶性, 托伐普坦存在胃肠道吸收较差的问题, 并且其剂型和给药途径受到限制。从医学治疗的角度来看, 需要开发可以长时间维持托伐普坦的血液水平, 从而能够提供希望的药效的新药。

发明内容

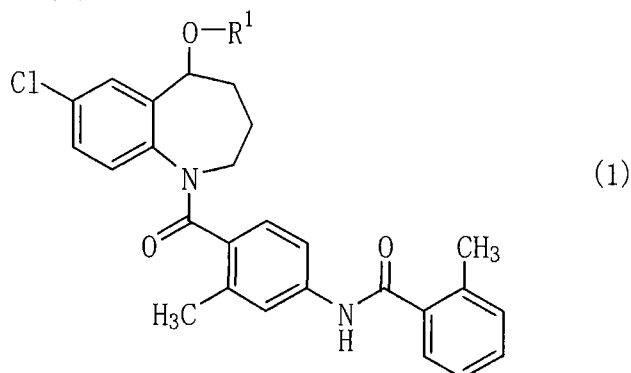
本发明的目的在于提供新的苯并氮杂萘化合物, 其具有优良的性质, 如长时间维持托伐普坦的血液水平, 从而能够提供希望的药效。

为了解决上述问题, 本发明的发明人进行了广泛的研究, 结果发现通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物具有优良的性质, 如在体内长时间维持有效成分托伐普坦的药效。本发明就是基于上述发现而实现的。

本发明提供如下的苯并氮杂萘化合物和包含如以下第 1 项到第 3

项所示的化合物的药物制剂。

第1项. 由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐:



其中, R^1 是(1-1)至(1-7)的基团:

(1-1) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$ 基团, 其中, n 是 1-4 的整数, R^2 是(2-1) 羟基; (2-2) 任选被羟基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、低级烷氧羰氧基、环烷氧羰氧基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷氧基; 或(2-3) 任选被羟基-低级烷基取代的氨基;

(1-2) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ 基团, 其中, m 是 0-4 的整数, R^3 是氢原子或低级烷基, R^4 是(4-1) 氢原子; (4-2) 任选被卤素原子、低级烷基氨基、低级烷氧羰基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷基; 或(4-3) 任选被卤素原子、低级烷酰氧基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷氧羰基, R^3 和 R^4 可以通过 R^3 和 R^4 彼此直接或经过氮原子或氧原子结合并连同与 R^3 和 R^4 连接的氮原子一起形成 5-至 6-元饱和杂环, 该杂环任选地被以下基团取代: (4-4) 任选被羟基-低级烷氧基取代的低级烷基; (4-5) 低级烷氧羰基; (4-6) 烷基羰基 (任选地在烷基上被羧基或低级烷氧羰基取代); (4-7) 芳基羰基; 或(4-8) 呋喃基羰基;

(1-3) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 基团, 其中, p 是 1-4 的整数, R^5 是低级烷基, 且 R^6 是低级烷氧羰基-低级烷基;

(1-4) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{X}-\text{R}^7$ 基团, 其中, q 是 1-4 的整数, X 是氧原子、硫原子或磺酰基, 且 R^7 是羧基-低级烷基或低级烷氧羰基低级烷基;

(1-5) $-\text{CO}-\text{R}^8$ 基团, 其中, R^8 是(8-1) 任选被卤素原子、低级烷酰氧基或苯基 (被二羟基磷酰氧基和低级烷基取代, 其中, 二羟基磷酰

氧基中的羟基任选地被苄基取代)取代的烷基, (8-2) 被卤素原子、低级烷酰氧基或二羟基磷酰氧基取代的低级烷氧基, (8-3) 吡啶基, 或(8-4) 低级烷氧基苯基;

(1-6) 被选自低级烷硫基、二羟基磷酰氧基和低级烷酰氧基的基团取代的低级烷基; 和

(1-7) 任选地被一个或多个保护基保护的氨基酸或肽残基。

第 2 项. 如第 1 项所述的化合物或其盐, 其中, 在式(1)中, R^1 是选自以下的基团: $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, 其中, n 是 1-4 的整数; $-\text{CO}-R^8$, 其中, R^8 是烷基; 和任选地被一个或多个保护基保护的氨基酸或肽残基。

第 3 项. 如第 1 项所述的化合物或其盐, 其中, 在式(1)中, R^1 是丙氨酰基、肌氨酰基、N-乙基甘氨酰基、N-丙基甘氨酰基、N-甲基-N-乙基甘氨酰基、N-甲基-N-丙基甘氨酰基、N-甲基-N-丁基甘氨酰基、N-甲基-N-戊基甘氨酰基或 N-甲基-N-己基甘氨酰基; 或选自以下的肽残基: 肌氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-肌氨酰基、甘氨酰基-丙氨酰基、丙氨酰基-甘氨酰基、肌氨酰基-肌氨酰基、甘氨酰基-苯丙氨酰基、苯丙氨酰基-甘氨酰基、苯丙氨酰基-苯丙氨酰基、甘氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基、N,N-二甲基甘氨酰基-甘氨酰基、N-甲基-N-乙基甘氨酰基-甘氨酰基、肌氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基和 N,N-二甲基甘氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基, 其中每一个任选地被一个或多个保护基保护。

第 4 项. 如第 3 项所述的化合物或其盐, 其中, 在式(1)中, R^1 是选自以下的肽残基: 肌氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-肌氨酰基、甘氨酰基-丙氨酰基、丙氨酰基-甘氨酰基、甘氨酰基-苯丙氨酰基、苯丙氨酰基-甘氨酰基、苯丙氨酰基-苯丙氨酰基、甘氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基、N,N-二甲基甘氨酰基-甘氨酰基、N-甲基-N-乙基甘氨酰基-甘氨酰基和 N,N-二甲基甘氨酰基-甘氨酰基-甘氨酰基, 其中每一个任选地被一个或多个保护基保护。

第 5 项. 一种药物制剂, 其包含如第 1 项所述的苯并氮杂萘化合

物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的稀释剂和/或载体。

第6项, 如第5项所述的药物制剂, 其用作血管舒张药、降血压药、排水利尿药或血小板凝集抑制剂。

通式(1)中的基团的具体例子如下。

在本说明书中, 除非另外指出, 术语“低级”指 C_{1-6} 。

低级烷酰基的例子包括直链或支链 C_{2-6} 烷酰基, 例如, 乙酰基、正丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、正戊酰基、叔丁基羰基和正己酰基。

低级烷酰氧基的例子包括直链或支链 C_{2-6} 烷酰氧基, 例如, 乙酰氧基、正丙酰氧基、正丁酰氧基、异丁酰氧基、正戊酰氧基、叔丁基羰基氧基和正己酰氧基。

低级烷氧羰基的例子包括其中烷氧基部分是直链或支链 C_{1-6} 烷氧基的烷氧羰基, 例如, 甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、仲丁氧羰基、正戊氧羰基、新戊氧羰基、正己氧羰基、异己氧羰基和 3-甲基戊氧羰基。

环烷氧羰基的例子包括其中环烷基部分是 C_{3-8} 环烷基的环烷氧羰基, 例如, 环丙氧羰基、环丁氧羰基、环戊氧羰基、环己氧羰基、环庚氧羰基和环辛氧羰基。

环烷基羰基的例子包括其中环烷基部分是 C_{3-8} 环烷基的环烷基羰基, 例如, 环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基、环庚基羰基和环辛基羰基。

低级烷氧基的例子包括直链或支链 C_{1-6} 烷氧基, 例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基和 3-甲基戊氧基。

羟基-低级烷基的例子包括具有 1 至 3 个羟基的直链或支链 C_{1-6} 烷基, 例如, 羟甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、2,3-二羟基丙基、4-羟基丁基、3,4-二羟基丁基、1,1-二甲基-2-羟基乙基、5-羟基戊基、6-羟基己基、3,3-二甲基-3-羟基丙基、2-甲基-3-羟基丙

基和 2,3,4-三羟基丁基。

低级烷基的例子包括直链或支链 C_{1-6} 烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基和 3-甲基戊基。

卤素原子的例子包括氟、氯、溴和碘。

低级烷基氨基的例子包括被 1 个或 2 个直链或支链 C_{1-6} 烷基取代的氨基，例如，甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、叔丁氨基、正戊氨基、正己氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二正丁基氨基、二正戊基氨基、二正己基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、N-乙基-N-丙基氨基、N-甲基-N-正丁基氨基和 N-甲基-N-正己基氨基。

低级烷氧羰基的例子包括其中烷氧基部分是直链或支链 C_{1-6} 烷氧基的烷氧羰基，如甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、仲丁氧羰基、正戊氧羰基、新戊氧羰基、正己氧羰基、异己氧羰基、和 3-甲基戊氧羰基。

通过 R^3 和 R^4 彼此直接或经过氮原子或氧原子结合并连同与 R^3 和 R^4 连接的氮原子一起形成的 6-元饱和杂环的例子包括哌嗪、哌啶、吗啉等。

羟基-低级烷氧基的例子包括具有 1 个或 2 个羟基并且烷氧基部分是直链或支链 C_{1-6} 烷氧基的羟基烷氧基，例如，羟基甲氧基、2-羟基乙氧基、1-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、4-羟基丁氧基、5-羟基戊氧基、6-羟基己氧基、1,1-二甲基-2-羟基乙氧基和 2-甲基-3-羟基丙氧基。

烷基羰基的例子包括其中烷基部分是直链或支链 C_{1-20} 烷基的烷基羰基，例如，甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、仲丁基羰基、正戊基羰基、异戊基羰基、新戊基羰基、正己基羰基、异己基羰基、3-甲基戊基羰基、正庚基羰基、正辛基羰基、正壬基羰基、正癸基羰基、正十一烷基羰基、正十二烷基羰基、正十三烷基羰基、正十四烷基羰基、正十五烷

基羰基、正十六烷基羰基、正十七烷基羰基、正十八烷基羰基、正十九烷基羰基和正二十烷基羰基。

芳基羰基的例子包括苯基羰基、(1-或 2-)萘基羰基等。

呋喃基羰基的例子包括(2-或 3-)呋喃基羰基。

低级烷氧羰基低级烷基的例子包括其中烷氧基部分是直链或支链 C_{1-6} 烷氧基，且烷基部分是直链或支链 C_{1-6} 烷基的烷氧羰基烷基，例如，甲氧羰基甲基、乙氧羰基甲基、2-甲氧羰基乙基、2-乙氧羰基乙基、1-乙氧羰基乙基、3-甲氧羰基丙基、3-乙氧羰基丙基、4-乙氧羰基丁基、5-异丙氧羰基戊基、6-正丙氧羰基己基、1,1-二甲基-2-正丁氧羰基乙基、2-甲基-3-叔丁氧羰基丙基、2-正戊氧羰基乙基和正己氧羰基甲基。

羧基低级烷基的例子包括其中烷基部分是直链或支链 C_{1-6} 烷基的羧基烷基，例如，羧基甲基、2-羧基乙基、1-羧基乙基、3-羧基丙基、4-羧基丁基、5-羧基戊基、6-羧基己基、1,1-二甲基-2-羧基乙基和 2-甲基-3-羧基丙基。

低级烷氧基苯基的例子包括其中烷氧基部分是直链或支链 C_{1-6} 烷氧基的烷氧基苯基，例如，甲氧基苯基、乙氧基苯基、正丙氧基苯基、异丙氧基苯基、正丁氧基苯基、异丁氧基苯基、叔丁氧基苯基、仲丁氧基苯基、正戊氧基苯基、异戊氧基苯基、新戊氧基苯基、正己氧基苯基、异己氧基苯基和 3-甲基戊氧基苯基。

低级烷硫基的例子包括直链或支链 C_{1-6} 烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基和正己硫基。

氨基酸或肽残基的例子包括氨基酸残基，例如，丙氨酰基、苯丙氨酰基、肌氨酰基、缬氨酰基、亮氨酰基、异亮氨酰基、脯氨酰基、N-乙基甘氨酰基、N-丙基甘氨酰基、N-异丙基甘氨酰基、N-丁基甘氨酰基、N-叔丁基甘氨酰基、N-戊基甘氨酰基、N-己基甘氨酰基、N,N-二乙基甘氨酰基、N,N-二丙基甘氨酰基、N,N-二丁基甘氨酰基、N,N-二戊基甘氨酰基、N,N-二己基甘氨酰基、N-甲基-N-乙基甘氨酰基、

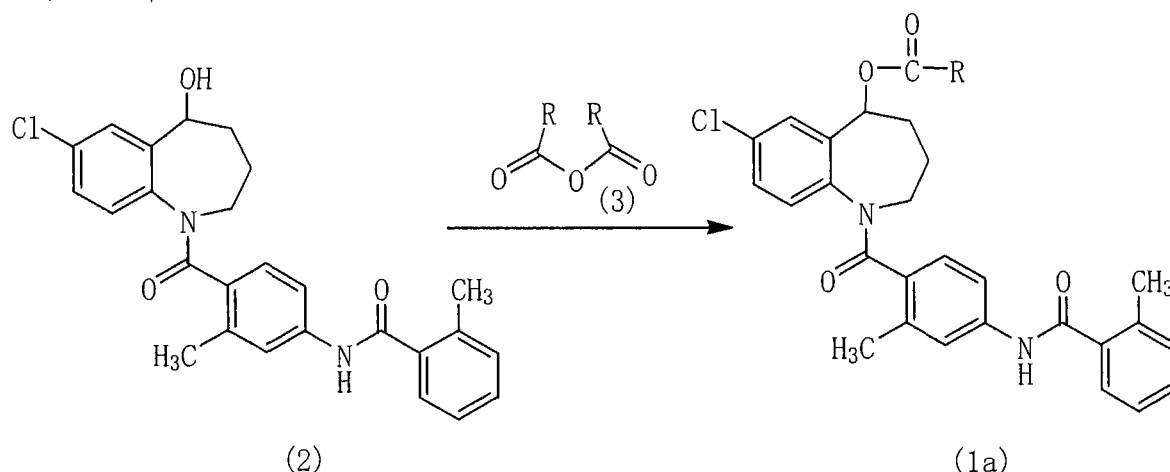
N-甲基-N-丙基甘氨酸基、N-甲基-N-丁基甘氨酸基、N-甲基-N-戊基甘氨酸基和 N-甲基-N-己基甘氨酸基；和肽残基，例如，肌氨酸基-甘氨酸基、甘氨酸基-甘氨酸基、甘氨酸基-肌氨酸基、肌氨酸基-肌氨酸基、丙氨酸基-甘氨酸基、苯丙氨酸基-甘氨酸基、苯丙氨酸基-苯丙氨酸基、甘氨酸基-甘氨酸基-甘氨酸基、N-乙基甘氨酸基-甘氨酸基、N-丙基甘氨酸基-甘氨酸基、N,N-二甲基甘氨酸基-甘氨酸基、N,N-二乙基甘氨酸基-甘氨酸基、N-甲基-N-乙基甘氨酸基-甘氨酸基、肌氨酸基-甘氨酸基-甘氨酸基、N-乙基甘氨酸基-甘氨酸基-甘氨酸基和 N,N-二甲基甘氨酸基-甘氨酸基-甘氨酸基。

氨基酸和肽的保护基的例子包括那些通常用来保护氨基酸或肽的氨基的基团，如叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基和乙酰基。

由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物可以通过多种方法制备；例如，通过按照以下反应方案的方法制备。

在由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐中，其中 R^1 是上述(1-1)至(1-5)或(1-7)的基团的化合物(1a)可以根据反应方案-1、2 或 3 由式(2)的托伐普坦制备。

反应方案-1



其中 R 是 $-(CH_2)_n-COR^2$ (其中, n 和 R^2 如上定义)、 $-(CH_2)_m-NR^3R^4$ (其中, m 、 R^3 和 R^4 如上定义)、 $-(CH_2)_p-O-CO-NR^5R^6$ (其中, p 、 R^5 和 R^6 如上定义)、 $-(CH_2)_q-X-R^7$ (其中, q 、 X 和 R^7 如上定义)、 $-R^8$ (其中 R^8 如上定义), 或通过从任选地被一个或多个保护基保护的氨基酸

或肽残基上除去羰基(CO基团)形成的基团,例如对应甘氨酸基的氨基、对应丙氨酸基的(R)-1-氨基乙基、对应苯丙氨酸基的(R)-1-氨基-2-苯基丙基、对应肌氨酸基的(甲氨基)甲基、对应亮氨酸基的(R)-1-氨基-3-甲基丁基、对应N-叔丁氧羰基-N-乙基甘氨酸基的叔丁氧羰基(乙基)氨基、对应丙氨酸基-甘氨酸基的(S)-2-氨基-丙酰胺基甲基、对应肌氨酸基-甘氨酸基的2-(甲氨基)乙酰胺基-甲基、对应苯丙氨酸基-甘氨酸基的(S)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基甲基、对应甘氨酸基-甘氨酸基的(2-氨基乙酰胺基)乙酰胺基甲基、对应肌氨酸基-甘氨酸基-甘氨酸基的[2-(甲氨基)乙酰胺基]乙酰胺基甲基,等等。

根据反应方案-1所示的方法,通过在合适的溶剂中,在存在或不存在碱性化合物的情况下,化合物(2)与酸酐(3)反应制备化合物(1a)。

酸酐(3)的量通常是每摩尔化合物(2)大约1摩尔至大量过量,优选大约1摩尔至大约10摩尔。

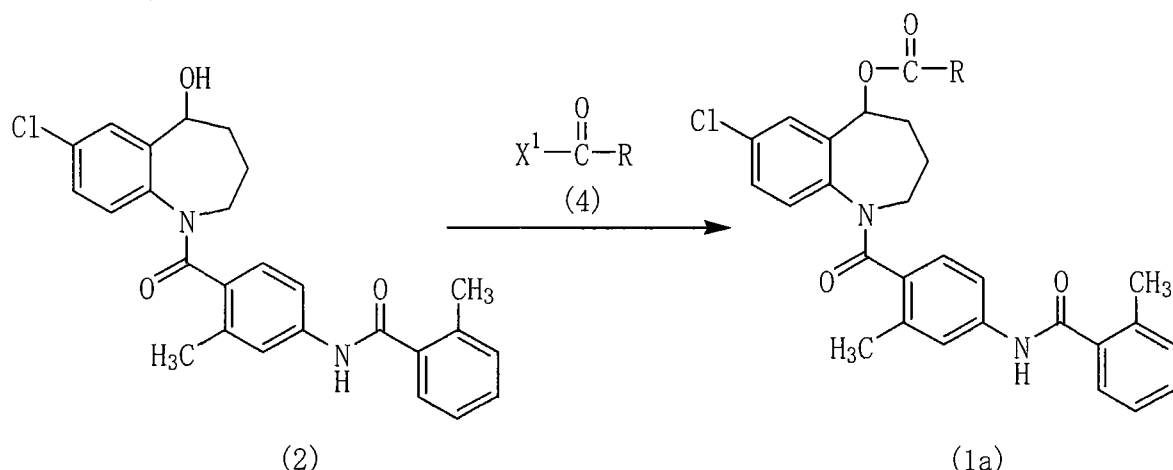
溶剂可以是任何已知的不会不利地影响该反应的溶剂。这样的溶剂的例子包括:醚,例如,二乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚(monoglyme)和二甘醇二甲醚;卤代烃,例如,二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷和四氯化碳;酯,例如,乙酸乙酯;芳香烃,例如,苯、甲苯和二甲苯;质子惰性极性溶剂,例如,乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)和N-甲基吡咯烷酮(NMP);及其混合溶剂。

碱性化合物的例子包括三乙胺、吡啶等。碱性化合物的量通常是每摩尔化合物(2)至少大约1摩尔、优选大约1摩尔至大约10摩尔。这样的碱性化合物也可以用作溶剂。

当催化剂如4-二甲基氨基吡啶存在于上述反应的反应体系中时,可以促进该反应。

上述反应的反应温度通常是室温至150℃,并且优选是室温至100℃。反应时间通常是15分钟至24小时,优选30分钟至6小时,更优选1至3小时。

反应方案-2



其中 R 如上定义，且 X^1 是卤素原子。

根据反应方案-2 所示的方法，在合适的溶剂中，在碱性化合物的存在下，化合物(2)与酰基卤(4)反应以制备化合物(1a)。

酰基卤(4)的量通常是每摩尔化合物(2)大约 1 摩尔至大量过量，且优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。

溶剂可以是任何已知的不会不利地影响该反应的溶剂。这样的溶剂的例子包括：醚，例如，二乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚；卤代烃，例如，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷和四氯化碳；酯，例如，乙酸乙酯；芳香烃，例如，苯、甲苯和二甲苯；质子惰性极性溶剂，例如，乙腈、DMF、DMSO 和 NMP；及其混合溶剂。

碱性化合物的例子包括碳酸盐，例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸铯；磷酸盐，例如磷酸钾和磷酸钠；有机碱，例如吡啶、咪唑、N-乙基二异丙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、三甲胺、二甲苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯 (DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 和 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (DABCO)；及其混合物。

碱性化合物的量通常是每摩尔化合物(2)至少大约 1 摩尔、优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。这样的有机碱也可以用作溶剂。

当催化剂如 4-二甲基氨基吡啶存在于上述反应的反应体系中时，可以促进该反应。

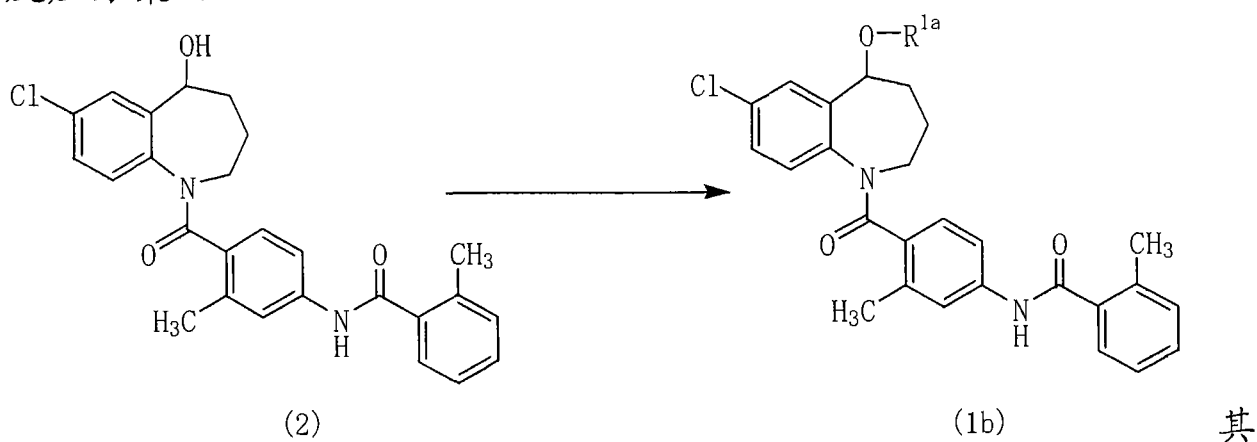
每摩尔化合物(2)至少大约 1 摩尔、优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。这样的碱性化合物也可以用作溶剂。

当催化剂如 4-二甲基氨基吡啶存在于反应体系中时,可以促进该反应。

反应通常在大约 -20 °C 至大约 100 °C 下进行,优选 0 °C 至室温。反应通常在大约 5 分钟至大约 90 小时内完成。

在由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐中,其中 R^1 是上述(1-6)的基团(被低级烷硫基取代的低级烷基)的化合物(1b)可以通过以下反应方案-4 的方法,由式(2)的托伐普坦制备:

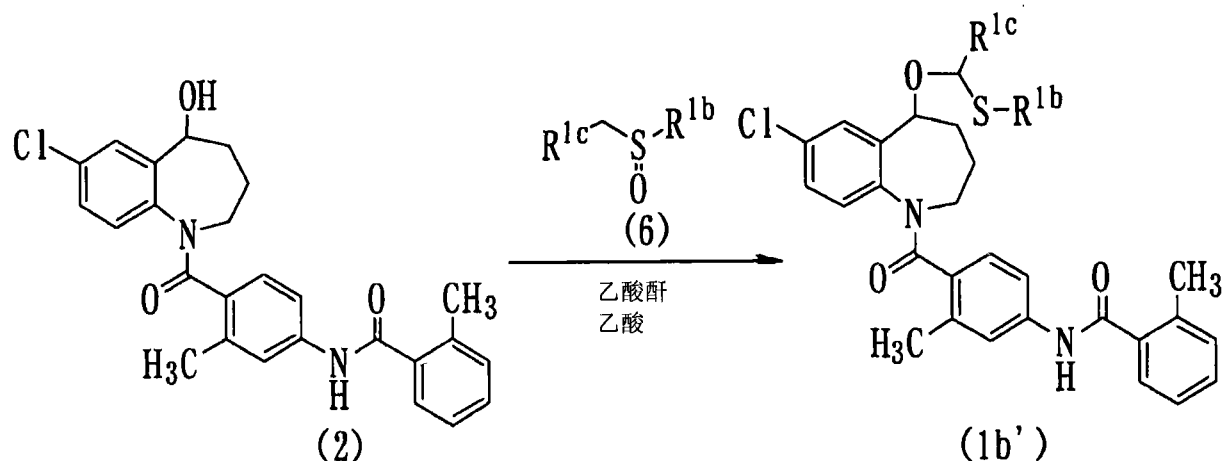
反应方案-4



中, R^{1a} 是被低级烷硫基取代的低级烷基。

反应方案-4 所示的方法是将化合物(2)的羟基氢原子转化为被低级烷硫基取代的低级烷基的反应。例如,为了将化合物(2)的羟基氢原子转化为甲硫基甲基,化合物(2)进行常见的醚键形成反应,即所谓的Pummerer 反应,等等。常见的醚键形成反应通常在不影响反应的常规溶剂中进行,反应温度并不是关键。Pummerer 反应如以下的反应方案-4-1 所示;在室温至大约 70 °C 下,在乙酸酐和乙酸的存在下,化合物(2)与亚砷(6)如二甲基亚砷反应大约 4 小时至大约 72 小时。

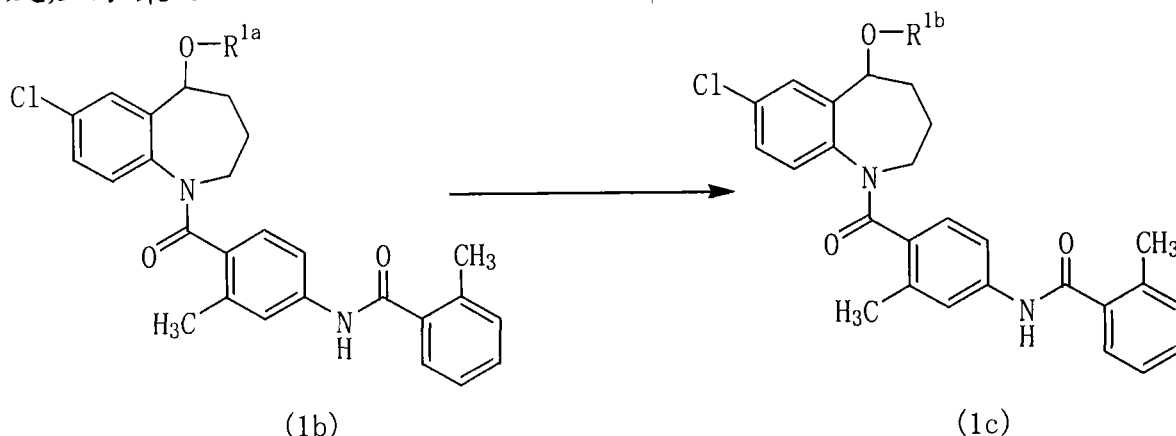
反应方案-4-1



其中 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是低级烷基。

在由通式(1)代表的苯并氮杂草化合物或其盐中，其中 R^1 是上述(1-6)的基团（被二羟基磷酰氧基取代的低级烷基）的化合物(1c)可以通过以下的反应方案-5的方法，例如由化合物(1b)制备：

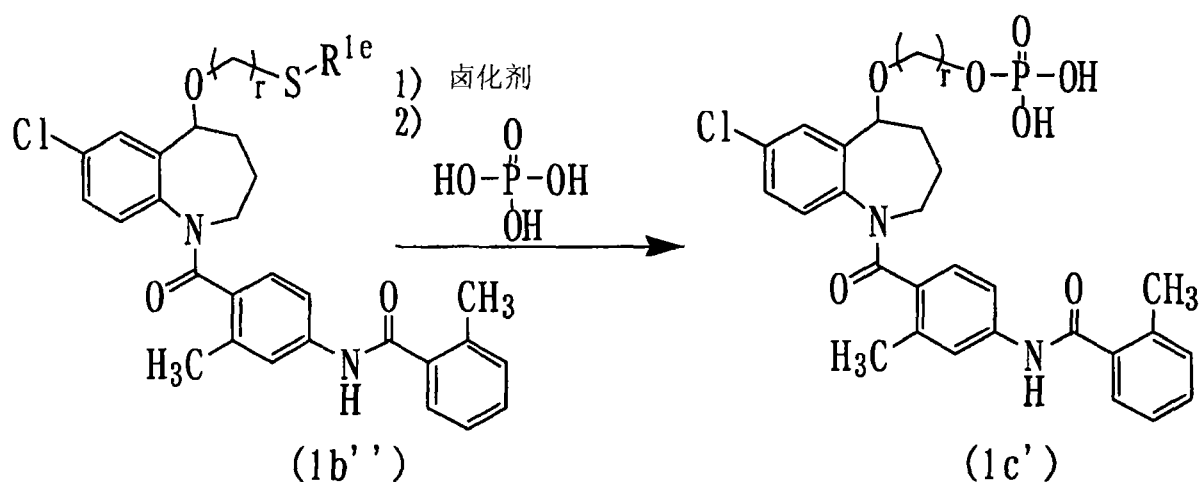
反应方案-5



其中 R^{1b} 是被二羟基磷酰氧基取代的低级烷基， R^{1a} 如上定义。

反应方案-5 所示的方法是将 R^1 的被低级烷硫基取代的低级烷基转化为被二羟基磷酰氧基取代的低级烷基的反应。例如，为了将 R^1 的甲硫基甲基转化为二羟基磷酰氧甲基，如以下反应方案-5-1所示，化合物(1b'')与卤化剂（例如，磺酰氯、N-碘代琥珀酰亚胺等）反应，然后获得的化合物在碱性化合物的存在下与磷酸反应。

反应方案-5-1



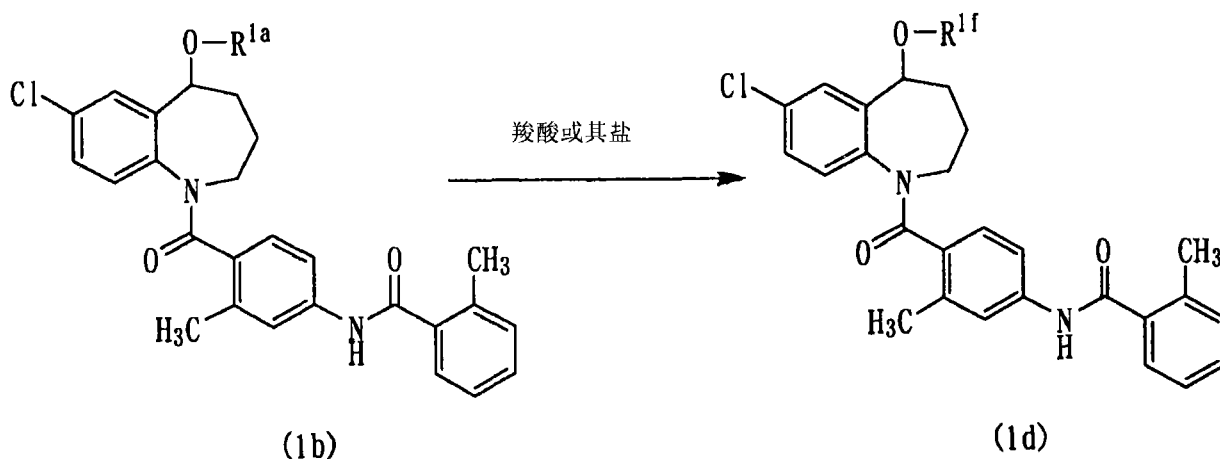
其中 r 是可为 1-4 的整数，且 R^{1e} 是低级烷基。

化合物(1b'')与卤化剂的反应优选地在大约室温下、在卤代烃(例如，二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等)中进行。卤代烃的量通常是每摩尔化合物(1b'')至少大约 1 摩尔，且优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。该反应在大约 5 分钟至大约 1 小时内完成。

随后，获得的化合物与磷酸的反应优选地在惰性有机溶剂(例如，四氢呋喃、乙腈等)的存在下进行。磷酸的量通常是每摩尔化合物(1b'')至少大约 1 摩尔，优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。碱性化合物的例子包括：碳酸盐，例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸铯；磷酸盐，例如磷酸钾和磷酸钠；有机碱，例如吡啶、咪唑、N-乙基二异丙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、三甲胺、二甲苯胺、N-甲基吗啉、DBN、DBU 和 DABCO；及其混合物。碱性化合物的量通常是每摩尔化合物(1b'')至少大约 1 摩尔，优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。上述反应的反应温度通常是室温至大约 200 °C，并且优选是大约 50 °C 至大约 150 °C。反应通常在大约 10 分钟至大约 10 小时内完成。

在由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐中，其中 R^1 是上述(1-6)的基团(被低级烷酰氧基取代的低级烷基)的化合物(1d)可以通过以下反应方案-6 的方法，例如由化合物(1b)制备：

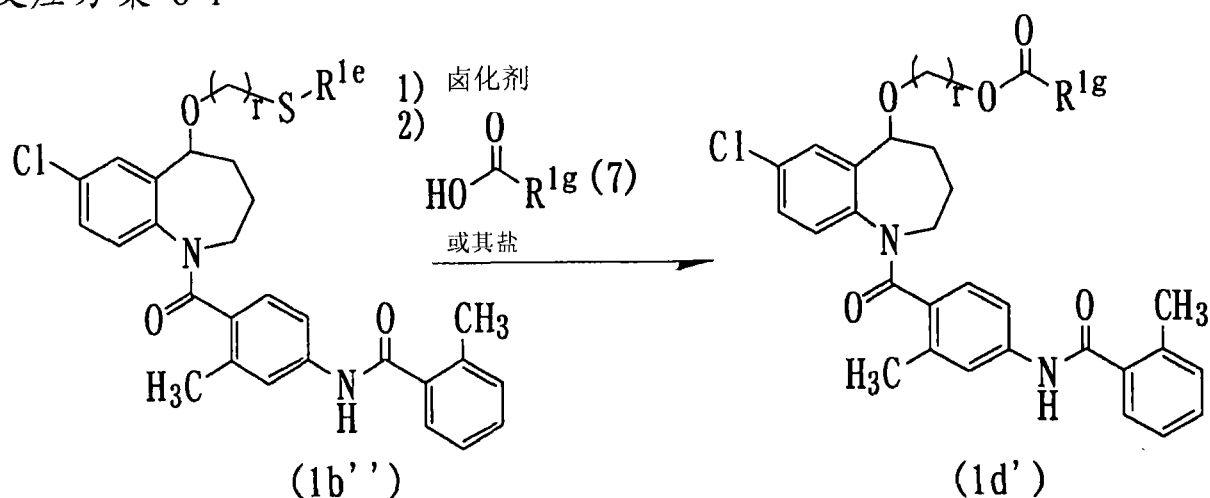
反应方案-6



其中 R^{1f} 是被低级烷酰氧基取代的低级烷基，且 R^{1a} 如上定义。

反应方案-6 所示的方法是将 R^1 的被低级烷硫基取代的低级烷基转化为被低级烷酰氧基取代的低级烷基的反应。例如，如以下反应方案-6-1 所示，化合物(1b'')与卤化剂（例如，磺酰氯、N-碘代琥珀酰亚胺等）反应，然后获得的化合物与羧酸或其盐反应。

反应方案-6-1



其中 R^{1g} 是低级烷基，且 R^{1e} 如上定义。

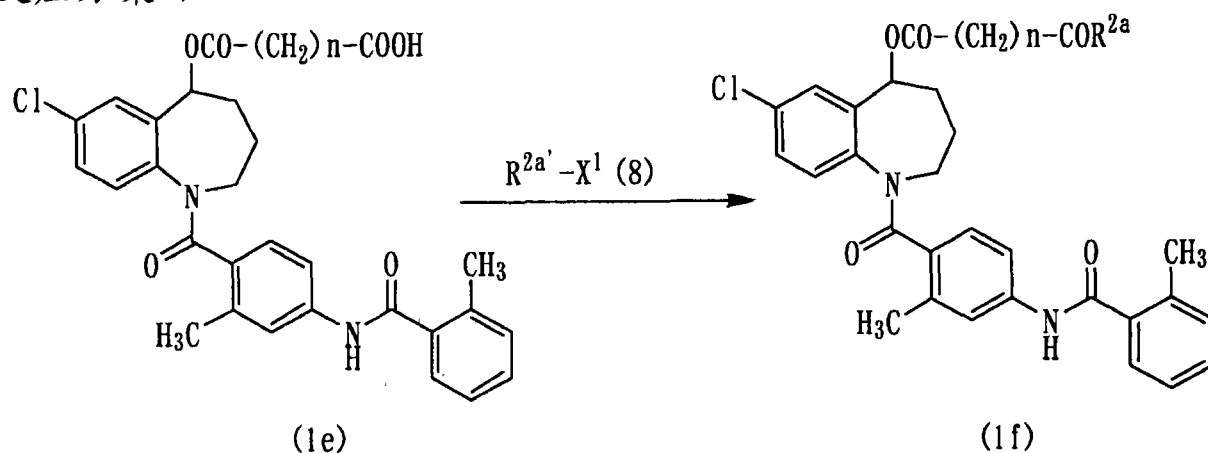
化合物(1b'')与卤化剂的反应优选地在大约室温下、在卤代烃（例如，二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等）中进行。卤代烃的量通常是每摩尔化合物(1b'')至少大约 1 摩尔，且优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。该反应在大约 5 分钟至大约 1 小时内完成。

随后，获得的化合物与羧酸或其盐的反应优选地在惰性有机溶剂（例如，四氢呋喃、乙腈等）的存在下进行。羧酸的量通常是每摩尔

化合物(1b)至少大约 1 摩尔,且优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。反应温度通常是室温至大约 200 °C,并且优选是大约 50 °C 至大约 150 °C。反应时间通常是大约 10 分钟至大约 10 小时。

在由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐中,其中 R^1 是上述(1-1)的基团且 R^2 是上述(2-2)的基团的化合物(1f)可以通过以下反应方案-7 的方法,由其中 R^1 是上述(1-1)的基团且 R^2 是上述(2-1)的基团的化合物(1e)制备:

反应方案-7



其中 R^{2a} 是任选被羟基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、低级烷氧羰氧基、环烷氧羰氧基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷氧基; $R^{2a'}$ 是任选被羟基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、低级烷氧羰氧基、环烷氧羰氧基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷氧基; 且 n 和 X^1 如上定义。

化合物(1e)与化合物(8)的反应在碱性化合物的存在下在合适的溶剂中进行。

化合物(8)的量通常是每摩尔化合物(1e)大约 1 摩尔至大量过量,且优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。

反应溶剂的例子包括: 醚, 例如, 二乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚; 卤代烃, 例如, 二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷和四氯化碳; 酯, 例如, 乙酸乙酯; 芳香烃, 例如, 苯、甲苯和二甲苯; 质子惰性极性溶剂, 例如, 乙腈、DMF、DMSO 和 NMP;

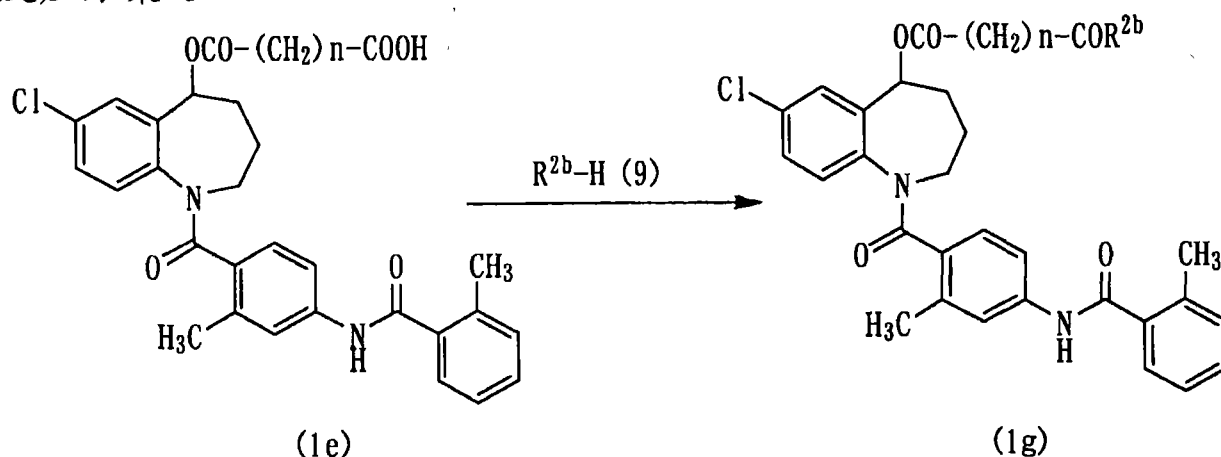
及其混合溶剂。

碱性化合物的例子包括：碳酸盐，例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸铯；磷酸盐，例如磷酸钾和磷酸钠；有机碱，例如吡啶、咪唑、N-乙基二异丙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、三甲胺、二甲苯胺、N-甲基吗啉、DBN、DBU 和 DABCO；等。这些化合物可以单独使用或两种或多种组合使用。碱性化合物的量通常是每摩尔化合物(1e)至少大约 1 摩尔、优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。这样的碱性化合物也可以用作溶剂。

反应温度通常是室温至 150 °C，且优选室温至 100 °C。反应时间通常是 15 分钟至 24 小时，且优选 30 分钟至 6 小时，更优选 1 至 3 小时。

在由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐中，其中 R^1 是上述(1-1)的基团且 R^2 是任选被一个或多个羟基-低级烷基取代的氨基的化合物(1g)可以通过以下反应方案-8 的方法，例如由其中 R^1 是上述(1-1)的基团且 R^2 是上述(2-1)的基团的化合物(1e)制备：

反应方案-8



其中 R^{2b} 是被一个或多个羟基-低级烷基取代的氨基，且 n 如上定义。

化合物(1e)与化合物(9)的反应在通常用于碳二亚胺法的反应条件下进行。更具体地说，在活化剂如二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(WSC)或羰二咪唑的存在下，化合物(1e)

与化合物(9)缩合。

活化剂的量通常是每摩尔化合物(1e)至少大约 1 摩尔，且优选大约 1 摩尔至大约 5 摩尔。

缩合反应在适当的溶剂中、在存在或不存在碱性化合物的情况下进行。可以使用的溶剂的例子包括：醚，例如，二乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚；卤代烃，例如，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷和四氯化碳；酯，例如，乙酸乙酯；芳香烃，例如，苯、甲苯和二甲苯；质子惰性极性溶剂，例如，乙腈、DMF、DMSO 和 NMP；及其混合溶剂。

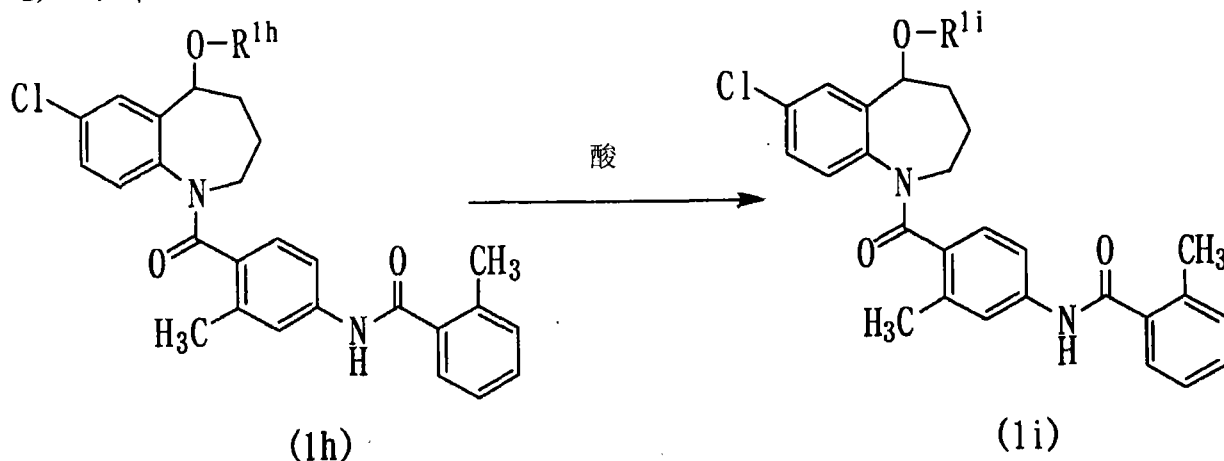
碱性化合物的例子包括三乙胺、吡啶等。碱性化合物的量通常是每摩尔化合物(1e)至少大约 1 摩尔、优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。这样的碱性化合物也可以用作溶剂。

当在上述反应中使用 WSC 作为活化剂时，催化剂如 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 在反应体系中的存在可以促进该反应。

反应通常在大约 -20 °C 至大约 180 °C 下进行，且优选大约 0 °C 至大约 150 °C。反应通常在大约 5 分钟至大约 90 小时内完成。

在由通式(1)代表的苯并氮杂革化合物或其盐中，其中氨基受保护基保护的化合物例如可以通过以下反应方案-9 的方法，通过脱保护转化为其中氨基不受保护基保护的相应化合物：

反应方案-9



其中 R^{1h} 与上述具有氨基的 R^1 相同，其中所述氨基用氨基保护基

保护； R^{1i} 与上述对应于 R^{1h} 的具有氨基的 R^1 相同，其中氨基保护基脱保护。

化合物(1h)转化为化合物(1i)的反应在合适的溶剂中或不使用任何溶剂、在酸的存在下进行。

可以使用的溶剂的例子包括：水；低级醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇和叔丁醇；酮，例如丙酮和甲基乙基酮；醚，例如二乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚；脂肪酸，例如乙酸和甲酸；酯，例如乙酸甲酯和乙酸乙酯；卤代烃，例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷和四氯化碳；酰胺，例如DMF、N,N-二甲基乙酰胺和NMP；DMSO；六甲基磷酰三胺；及其混合溶剂。

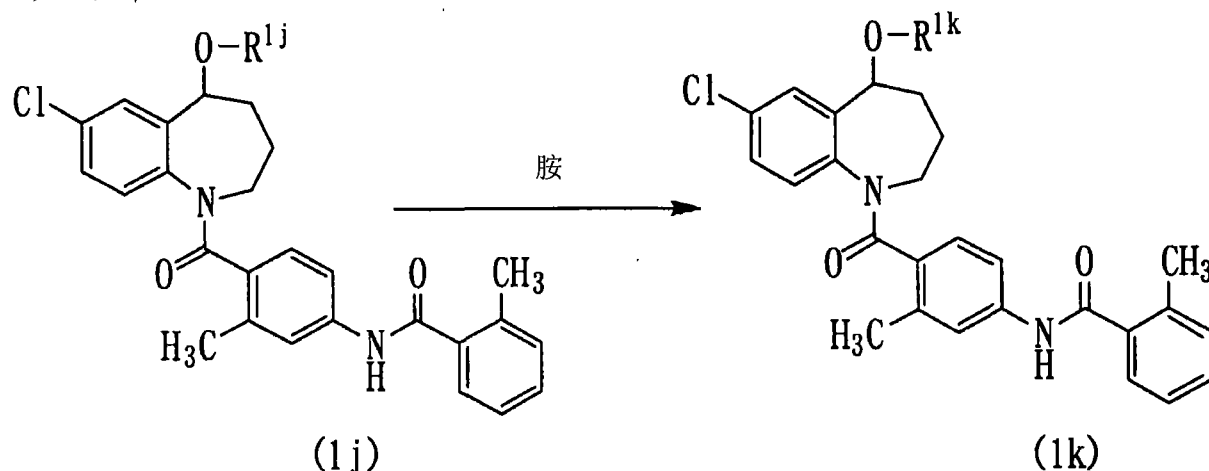
酸的例子包括无机酸，例如盐酸、硫酸和氢溴酸；和有机酸，例如，羧酸，如甲酸、乙酸和三氟乙酸，及磺酸如对甲苯磺酸。

酸的量通常是每摩尔化合物(1h)至少大约1摩尔，且优选大约1至10摩尔。可以使用大量过量的酸作为溶剂。

反应通常在大约 0°C 至大约 200°C 、且优选在 0°C 至大约 150°C 下进行。反应通常在大约10分钟至大约30小时内完成。

在由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐中，例如，通过以下反应方案-10所示的方法，在 R^1 中具有卤素原子的化合物可以与胺反应以使卤素原子转化为相应的氨基：

反应方案-10



其中 R^{1j} 与上述具有卤素原子的 R^1 相同，且 R^{1k} 是其中 R^{1j} 的卤素原子

被转化为对应于反应物胺的氨基的基团。

化合物(1j)与胺的反应在合适的惰性溶剂中、在碱性化合物的存在下进行。

惰性溶剂的例子包括：芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；醚，如二乙醚、四氢呋喃、二氧六环、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚；卤代烃，如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿和四氯化碳；酮，如丙酮和甲基乙基酮；乙腈、DMSO、DMF、六甲基磷酰三胺；及其混合溶剂。

碱性化合物的例子包括：碳酸盐，例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸铯；有机碱，例如吡啶、咪唑、N-乙基二异丙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、三甲胺、二甲苯胺、N-甲基吗啉、DBN、DBU 和 DABCO。这些碱可以单独使用或者两种或多种组合使用。

碱性化合物的量通常是每摩尔化合物(1j)至少大约 1 摩尔，且优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。

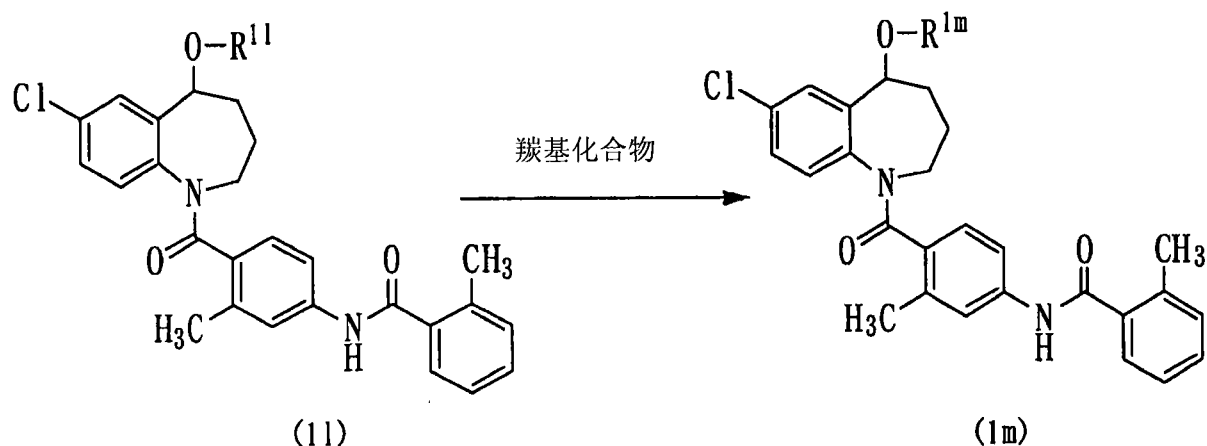
胺(8)的量通常是每摩尔化合物(1j)至少大约 1 摩尔，且优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。

碱金属卤化物如碘化钠和碘化钾，和其它化合物，可以存在于该反应的反应体系中。

反应通常在大约 0 °C 至大约 200 °C 下进行，且优选 0 °C 至大约 150 °C。反应通常在大约 5 分钟至大约 80 小时内完成。

在由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐中，在 R^1 中具有氨基的化合物可以经还原烷基化使氨基转化为 N-烷基氨基。

反应方案-11



其中 R^{11} 与上述具有氨基的 R^1 相同，且 R^{1m} 是其中 R^{11} 的氨基被转化为对应于反应物羰基化合物的 N-烷基氨基的基团。

化合物(11)与羰基化合物的反应例如在还原剂的存在下、不使用任何溶剂或在合适的溶剂中进行。

可以使用的溶剂的例子包括：水；低级醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇和乙二醇；乙腈；脂肪酸，例如甲酸和乙酸；醚，例如二乙醚、四氢呋喃、二氧六环、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚；芳香烃，例如苯、甲苯和二甲苯；卤代烃，例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿和四氯化碳；及其混合溶剂。

还原剂的例子包括：脂肪酸，如甲酸；脂肪酸碱金属盐，如甲酸钠和乙酸钠；氢化物还原剂，如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠；这样的氢化物还原剂的混合物；催化氢化还原剂，如钯黑、钯碳、氧化铂、铂黑和雷尼镍；等等。

当使用脂肪酸如甲酸或者脂肪酸碱金属盐如甲酸钠或乙酸钠作为还原剂时，反应温度优选是室温至大约 200°C ，且优选大约 50°C 至大约 150°C 。反应通常在大约 10 分钟至大约 10 小时内完成。脂肪酸或脂肪酸碱金属盐的量优选地相对于化合物(11)大量过量。

当使用氢化物还原剂时，反应温度通常是大约 -80°C 至大约 100°C ，优选大约 -80°C 至大约 70°C 。反应通常在大约 30 分钟至大约 60 小时内完成。氢化物还原剂的量通常为每摩尔化合物(11)大约 1 摩尔至大约 20 摩尔，且优选大约 1 摩尔至大约 6 摩尔。

胺如三甲胺、三乙胺和 N-乙基二异丙胺或分子筛如分子筛 3A

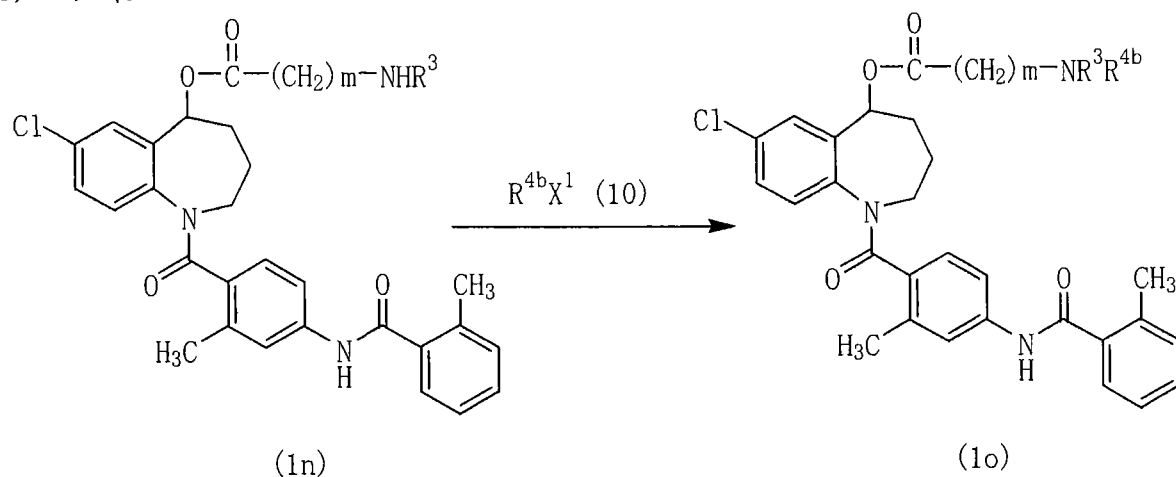
(MS-3A) 和分子筛 4A (MS-4A) 可以添加到该反应体系中。

当使用催化氢还原剂时, 反应通常在正常压力至大约 20 个大气压下, 优选在正常压力至大约 10 个大气压下, 在氢气气氛中或在氢供体如甲酸、甲酸铵、环己烯或含水肼的存在下进行。反应温度通常是大约 -30 °C 至大约 100 °C, 优选大约 0 °C 至大约 60 °C。反应通常在大约 1 小时至大约 12 小时内完成。催化氢还原剂的量通常为相对于化合物(11)大约 0.1 wt% 到大约 40 wt%, 优选大约 1 wt% 至大约 20 wt%。

在化合物(11)与化合物(9)的反应中使用的化合物(9)的量通常是每摩尔化合物(11)至少 1 摩尔, 且优选 1 摩尔至大量过量。

在由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐中, 其中 R^1 是 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ 且 R^4 是(4-3) 任选被卤素原子、低级烷酰氧基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷氧羰基的化合物可以通过以下反应方案-12 的方法, 通过其中 R^4 是(4-1) 氢原子的化合物与酰基卤(10)反应而制备:

反应方案-12



其中 R^{4b} 是任选被卤素原子、低级烷酰氧基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷氧羰基, 且 R^3 、 m 和 X^1 如上述定义。

化合物(1n)与酰基卤(10)的反应在合适的溶剂中、在碱性化合物的存在下进行。

酰基卤(10)的量通常是每摩尔化合物(1n) 1 摩尔至大量过量, 且优选 1 至 10 摩尔。

反应溶剂的例子包括：醚，如二乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷和四氯化碳；酯，如乙酸乙酯；芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；质子惰性极性溶剂，如乙腈、DMF、DMSO 和 NMP；及其混合溶剂。

碱性化合物的例子包括：碳酸盐，如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸铯；磷酸盐，如磷酸钾和磷酸钠；及有机碱，如吡啶、咪唑、N-乙基二异丙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、三甲胺、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、DBN、DBU 和 DABCO。

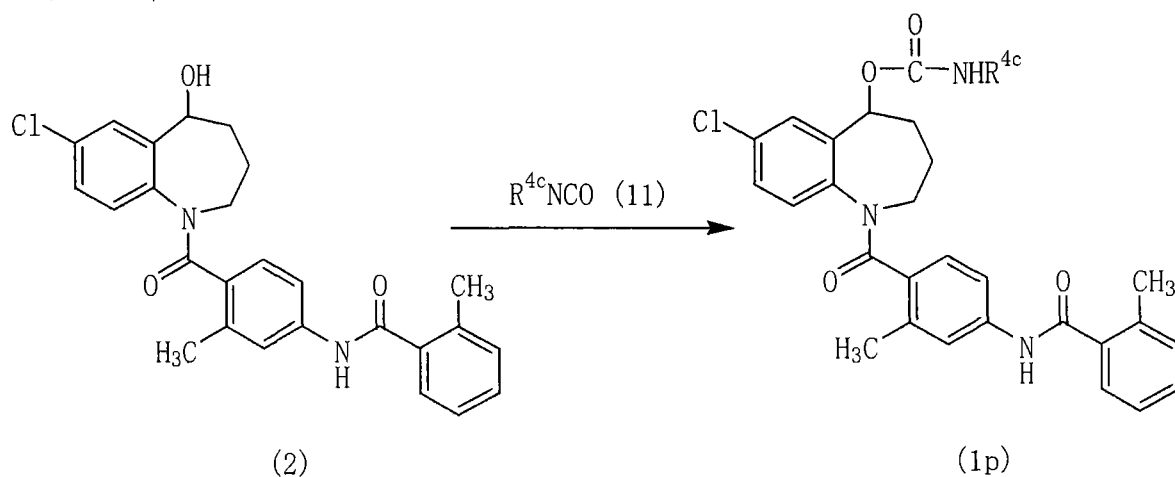
碱性化合物的量通常是每摩尔化合物(1n)至少大约 1 摩尔、优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。这样的有机碱也可以用作溶剂。

当催化剂如 4-二甲基氨基吡啶存在于上述反应的反应体系中时，可以促进该反应。

上述反应的反应温度通常是 -10°C 至 100°C ，优选 0°C 至 50°C ，更优选 0°C 至室温。反应时间通常是 15 分钟至 24 小时，优选 30 分钟至 6 小时，更优选 1 至 3 小时。

在由通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物或其盐中，其中 R^1 是 $-\text{CO}-\text{NHR}^4$ 基团且 R^4 是(4-2) 任选被卤素原子、低级烷基氨基、低级烷氧羰基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷基的化合物可以通过反应方案-13 的方法，通过化合物(2)与异氰酸酯化合物(11)反应而制备：

反应方案-13



其中 R^{4c} 是任选被卤素原子、低级烷基氨基、低级烷氧羰基或 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基取代的低级烷基。

化合物(2)与化合物(11)的反应在合适的惰性溶剂中，或不使用任何溶剂，在存在或不存在碱性化合物的情况下，优选地在不存在碱性化合物的情况下进行。

惰性溶剂的例子包括：芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；醚，如二乙醚、四氢呋喃、二氧六环、2-甲氧基乙醇、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚；卤代烃，如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿和四氯化碳；酯，如乙酸乙酯和乙酸甲酯；酮，如丙酮和甲基乙基酮；乙腈、吡啶、DMSO、DMF、六甲基磷酰三胺；及其混合溶剂。

碱性化合物的例子包括：三乙胺、吡啶等。碱性化合物的量通常是每摩尔化合物(2)至少大约 1 摩尔、优选大约 1 摩尔至大约 10 摩尔。这样的碱性化合物也可以用作溶剂。

化合物(11)的量通常是每摩尔化合物(2)大约 1 摩尔至大约 5 摩尔，优选大约 1 至 3 摩尔。

该反应通常在大约 0 °C 至大约 200 °C、优选在大约室温至大约 150°C 下进行。该反应通常在大约 5 分钟至大约 30 小时内完成。

当催化剂如 4-二甲基氨基吡啶存在于上述反应的反应体系中时，可以促进该反应。

在上述反应方案中作为起始材料使用的化合物(2)、(3)、(4)、(5)，(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(1b)、(1b'')、(1e)、(1h)、(1j)、(1l)、(1n)、羧酸、胺和羰基化合物，是已知化合物，或是可以容易地根据已知的方法如以下实施例中所述的方法制备的化合物。

在上述反应方案中作为起始材料使用的化合物(2)、(3)、(4)、(5)，(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(1b)、(1b'')、(1e)、(1h)、(1j)、(1l)、(1n)、羧酸、胺和羰基化合物，可以是合适的盐或其反应衍生物的形式。这样的合适的盐的例子包括化合物(1)中的上文提到的盐，如钠盐、钾盐、铯盐等碱金属盐。

本发明的通式(1)代表的化合物及其盐包括其立体异构体、旋光异

构体和溶剂化物（水合物、乙醇化物等）。

在本发明的通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物中，具有碱性基团的化合物可以通过使该化合物与药学上可接受的酸反应而容易地转化为酸加成盐。这样的盐的例子包括：无机酸盐，如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐和硝酸盐；有机酸盐，如乙酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐和甲苯磺酸盐；及氨基酸盐（例如，精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等）。

在本发明的通式(1)代表的苯并氮杂萘化合物中，具有酸性基团的化合物可以通过使该化合物与药学可接受的碱性化合物反应而容易地用碱转化为盐。这样的盐的例子包括：金属盐，例如碱金属盐（如钠盐、钾盐等）；和碱土金属盐（如钙盐、镁盐等）等；铵盐；有机碱盐（如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、三(羟甲基)氨基甲烷盐等）；等等。碱性化合物的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠等。

这些盐包括在本发明的范围之内。

根据上述反应方案获得的每种目标化合物可以通过以下方法从反应混合物中分离并纯化：例如，在反应混合物冷却后，通过分离方法例如过滤、浓缩、萃取等分离粗反应产物，然后进行常规纯化方法例如柱色谱法、重结晶等。

本发明的化合物具有，例如，血管加压素拮抗作用、血管舒张活性、降血压活性、抑制肝脏葡萄糖释放的活性、系膜细胞（mesangial cell）生长抑制活性、排水利尿活性和血小板凝聚抑制活性。该化合物可用作血管舒张药、降血压药、排水利尿药和血小板凝聚抑制剂，并在预防和治疗高血压、水肿（例如心源性水肿、肝病性水肿、肾性水肿、脑水肿）、腹水病、心力衰竭（例如严重的心力衰竭）、肾功能障碍、血管加压素分泌异常综合征（SIADH）、肝硬化、低钠血症、

低钾血症、糖尿病、循环功能不全、多囊肾疾病（PKD）等中有效。

当作为药物施用于人体时，本发明的化合物可以与其它药物例如血管加压素拮抗剂、ACE抑制剂、 β -阻断剂、排水利尿剂、血管紧张素 II 拮抗剂（ARB）和/或地高辛同时或分别使用。

本发明的化合物可以以一般的药物组合物形式使用。这样的药物组合物可以通过常规方法使用常用的稀释剂和/或赋形剂如填料、膨胀剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂和润滑剂来制备。

包含本发明化合物的药物组合物的形式可以根据治疗目的而相应选择。其例子包括片剂、丸剂、粉末、溶液、悬浮液、乳剂、颗粒、胶囊、栓剂、注射剂（溶液、悬浮液等）、软膏等。

为了形成片剂，可以广泛地使用任何本领域常规已知的各种载体。其例子包括赋形剂，如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸；粘合剂，如水、乙醇、丙醇、单糖浆（simple syrup）、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、磷酸钾和聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，如干淀粉、海藻酸钠、琼脂粉、昆布多糖粉末、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧乙烯失水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、淀粉和乳糖；崩解抑制剂，如白糖、硬脂酸甘油酯（stearin）、可可脂和氢化油；吸收剂，如季铵碱和十二烷基硫酸钠；润湿剂，如甘油和淀粉；吸附剂，如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸；润滑剂，如净化滑石粉、硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇；等等。此外，这样的片剂可以是根据需要具有典型的包衣的片剂，例如，糖衣片、明胶包封片、肠溶衣片、薄膜衣片、双层片或多层片等。

为了形成丸剂，可以广泛地使用任何本领域常规已知的各种载体。其例子包括赋形剂，如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、高岭土和滑石；粘合剂，如阿拉伯树胶粉、黄蓍胶粉、明胶和乙醇；崩解剂，如昆布多糖、琼脂；等等。

为了形成栓剂，可以广泛地使用任何本领域常规已知的各种载体。其例子包括聚乙二醇、可可脂、高级醇、高级醇的酯、明胶、半合成

甘油酯等。

可以按传统方法制备胶囊：通过混合活性成分化合物与上述的各种载体，并将混合物填充到硬明胶胶囊、软明胶胶囊等之中。

为了形成注射剂，溶液、乳剂、悬浮液优选地是无菌的并且与血液等渗。当制备溶液、乳剂和悬浮液形式的注射剂时，可以使用本领域常规采用的任何稀释剂。这样的稀释剂的例子包括水、乳酸水溶液、乙醇、丙二醇、乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙基化的（polyoxylated）异硬脂醇、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，等等。在这种情况下，足够制备等渗溶液的量的等渗剂如氯化钠、葡萄糖、甘露醇和甘油可以掺入药物组合物中。也可以加入常用的 pH 调节剂、增溶剂、缓冲剂、光滑剂等。

如有必要，也可以加入其它添加剂，如着色剂、防腐剂、调味剂和甜味剂及其它药物。

通式(1)代表的化合物或其盐在本发明的药物制剂中的量没有特别限制，可以适宜地选自较宽的范围。一般地，该化合物的比例优选为药物制剂的大约 0.01 wt% 到大约 70 wt%。

本发明的药物制剂的给药方式没有特别限制，可以通过适合于制剂形式、患者年龄、性别和其它状况、疾病严重程度的方法给药。例如，片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳剂、颗粒和胶囊可以口服给药。注射剂可以单独静脉内给药，或者可以与典型的置换流体如葡萄糖溶液、氨基酸溶液等混合进行静脉内给药，也可以根据需要通过肌内、皮内、皮下或腹膜内单独给药。

本发明的药物制剂的剂量可以根据剂量方案、患者年龄、性别和其它状况、疾病的严重程度进行适当选择。剂量通常为，作为有效成分的由通式(1)代表的化合物在一次或多次给药中以每天每千克体重 0.001 到 100 mg，优选 0.001 到 50mg 的量给药。

剂量随不同条件而变化。少于上述范围的剂量可能是足够的，而多于上述范围的剂量也可能是必要的。

本文引用的专利、专利申请和文献在此引入作为参考。

发明效果

根据本发明，可以提供新的苯并氮杂草化合物，其具有优良的性质，如长时间维持托伐普坦的血液水平，从而能够提供希望的药效。

当施用于人体时，本发明的化合物(1)或其盐可以容易地转化为活性成分托伐普坦。

此外，本发明的化合物(1)或其盐容易结晶并且易于处理。另外，本发明的化合物(1)或其盐具有极好的化学稳定性。

通过使用本发明的化合物(1)或其盐，可以提供多种形式的药物效力等同于有效药物托伐普坦的组合物。

发明的最佳实施方式

下面的实施例进一步详细地对本发明进行说明。

实施例 1

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} 琥珀酸酯

将托伐普坦 (1.0 g, 2.2 mmol)、琥珀酸酐 (0.33 g, 3.3 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) (27 mg, 0.22 mmol) 加到 1-甲基-2-吡咯烷酮 (3 ml) 中，在 100 °C 下搅拌混合物 1 小时。向反应混合物中加水，通过过滤收集产生的沉淀物。使用硅胶快速色谱法纯化沉淀物 (正己烷: 乙酸乙酯 = 50 : 50 → 20 : 80)。减压浓缩纯化的产物。将残留物溶于乙腈水溶液中，然后冷冻干燥获得 300 mg 的白色无定形固体 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} 琥珀酸酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm :

1.6-2.1 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.0-4.3 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 2

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 琥珀酸酯钠盐

将碳酸氢钠 (46 mg, 0.55 mmol) 的水溶液 (2 ml) 添加到 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 琥珀酸酯 (0.30 g, 0.55 mmol) 的甲醇溶液 (2 ml) 中, 并在室温下搅拌混合物 1 小时。在大约 30°C 下减压蒸出甲醇。冻干产生的溶液, 获得 0.29 g (94 %) 无定形的 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 琥珀酸酯钠盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm :

1.70-2.10 (4H, m), 2.19 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.37 (6H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.05-3.50 (1H, m), 3.65-4.25 (1H, m), 5.85-5.95 (1H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 6.90-7.10 (2H, m), 7.15-7.55 (6H, m), 7.58 (1H, s), 9.80 (1H, br)。

实施例 3

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 琥珀酸酯钾盐

以与上述实施例 2 中类似的方式获得无定形的 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 琥珀酸酯钾盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm :

1.70-2.10 (4H, m), 2.16 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.37 (6H, s), 2.48 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.95-3.50 (1H, m), 3.70-4.25 (1H, m), 5.85-5.95 (1H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 7.58 (1H, s), 9.77 (1H, br)。

实施例 4

4-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基}丁酸钠

将 4-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基}丁酸 (0.30 g, 0.53 mmol) 溶于丙酮 (2 ml)。将碳酸氢钠 (45 mg, 0.53 mmol) 的水溶液 (2 ml) 加入其中, 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。浓缩反应混合物, 残留物用乙酸乙酯洗涤, 然后风干, 获得 0.14 g (45 %) 无定形的 4-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基}丁酸钠。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm :

1.70-2.10 (8H, m), 2.37 (6H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.70-4.10 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.58 (1H, s), 9.83 (1H, br)。

实施例 5

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 琥珀酸酯甲酯

向 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 琥珀酸酯 (0.25 g, 0.46 mmol) 和碳酸钾 (76 mg, 0.55 mmol) 的 DMF (5 ml) 悬浮液中加入碘甲烷 (34 μl , 0.55 mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。然后向反应混合物中添加水, 并通过过滤收集产生的沉淀物并风干。通过硅胶色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯) 纯化干燥产物。从甲醇/水中结晶纯化的产物, 从而获得 0.20 g (77 %) 的白色粉末 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 琥珀酸酯甲酯。

熔点: 173.6-175.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm :

1.70-2.05 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.55-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.10-3.45 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.80-4.10 (1H, m), 5.90-6.00 (1H,

m), 6.80-7.00 (2H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.79 (1H, br)。

实施例 6

7-氯-5-[N-(2-羟基乙基)-琥珀酰胺酰氧基]-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘

将{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 琥珀酸酯 (0.30 g, 0.55 mmol)、2-氨基乙醇 (40 μ l, 0.66 mmol)、WSC (0.13 g, 0.66 mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (HOBt) (0.10 g, 0.66 mmol) 溶于 DMF (5 ml) 中, 并在室温下搅拌该混合物过夜。然后向反应混合物中添加水。通过过滤收集产生的沉淀物并风干。通过碱性硅胶色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇) 纯化干燥产物, 从而获得 0.19 g (59 %) 无定形的 7-氯-5-[N-(2-羟基乙基)-琥珀酰胺酰氧基]-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.25-2.90 (12H, m), 2.95-3.75 (7H, m), 4.60-4.95 (1H, m), 5.80-6.05 (1H, m), 6.35-6.65 (2H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.70 (8H, m), 8.00-8.25 (1H, m)。

实施例 7

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲硫基} 乙酸 (也称为: 托伐普坦亚硫基二乙酸单酯)

将托伐普坦 (1.0 g, 2.2 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (27 mg, 0.22 mmol) 溶于吡啶 (5 ml)。向其中加入亚硫基二乙酸酐 (Thiodiglycolic anhydride) (2.9 g, 22 mmol), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸, 然后用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用 1N 盐酸洗涤, 经无水硫酸钠干燥。过滤和减压浓缩后, 通过硅胶快速色

谱法（二氯甲烷：甲醇= 100: 0 → 83: 17）纯化残留物，并通过硅胶柱色谱法（乙酸乙酯）除去有色成分。通过硅胶快速色谱法（正己烷：乙酸乙酯= 50: 50 → 0: 100）进一步纯化生成物，并减压浓缩纯化的产物。残留物溶于乙腈水溶液中，然后冷冻干燥，获得 350 mg 的白色无定形固体 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲硫基}乙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) δ ppm :

1.6-2.2 (4H, m), 2.4 (6H, s), 3.0-4.4 (2H, m), 3.39(2H, s), 3.60(2H, s), 5.8-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.2-7.5 (7H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 8

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲硫基}乙酸甲酯

将托伐普坦（1.0 g, 2.2 mmol）和 4-二甲氨基吡啶（27 mg, 0.22 mmol）溶于吡啶（5 ml）。向其中加入亚硫基二乙酸酐（0.43 g, 3.3 mmol），并在室温下搅拌混合物过夜。进一步加入亚硫基二乙酸酐（0.86 g, 6.5 mmol），然后在室温下搅拌混合物 2 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸，然后用乙酸乙酯萃取该混合物。有机层用 1N 盐酸洗涤，经无水硫酸钠干燥。过滤和减压浓缩后，向残留物中加入三甲基甲硅烷基重氮甲烷（trimethylsilyldiazomethane），然后在室温下搅拌混合物 1 小时。进一步减压浓缩产生的混合物，并通过硅胶柱色谱法（正己烷：乙酸乙酯= 60: 40 → 0: 100）纯化残留物。减压浓缩纯化的产物，将残留物溶于乙腈水溶液中，然后冷冻干燥，获得 880 mg 的白色无定形固体 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲硫基}乙酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) δ ppm :

1.5-1.9 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.63 (3H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5

(4H, m), 7.57 (1H, s), 9.82 (1H, br)。

实施例 9

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基氧羰基甲磺酰基}-乙酸甲酯

将{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基氧羰基甲磺基}乙酸甲酯(480 mg, 0.81 mmol)溶于甲醇(5 ml)和水(2 ml)。向其中加入 Oxone® (2KHSO₅/K₂SO₄/KHSO₄) (1.5 g, 2.4 mmol), 在室温下搅拌混合物 20 小时。向反应混合物中加入水, 并用乙酸乙酯萃取混合物。经无水硫酸钠干燥萃取物。过滤和减压浓缩后, 通过硅胶快速色谱法(正己烷: 乙酸乙酯= 50: 50 → 20: 80)纯化残留物。减压浓缩纯化的产物, 将残留物溶于乙腈水溶液中, 并冷冻干燥, 获得 200 mg 的白色无定形固体{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基氧羰基甲磺酰基}-乙酸甲酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100 °C) δ ppm :

1.5-1.9 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.63 (3H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.82 (1H, br)。

实施例 10

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} 棕榈酸酯

向托伐普坦(2.00 g, 4.4 mmol)和吡啶(0.40 ml, 5.0 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中加入棕榈酰氯(1.24 ml, 4.4 mmol), 并在室温下搅拌混合物过夜。向反应混合物中添加水, 并用二氯甲烷萃取混合物。合并的有机层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥。过滤和浓缩后, 通过硅胶色谱法(正己烷: 乙酸乙酯)纯化残留物, 从而获得 2.25 g (74 %)无定形的{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-

基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 棕榈酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) dppm :

0.85 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.15-1.45 (24H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 3.05-3.55 (1H, m), 3.60-4.30 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.81 (1H, br)。

实施例 11

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 氯代乙酸酯

将托伐普坦 (10 g, 22 mmol) 和吡啶 (2.7 ml, 33 mmol) 悬浮于二氯甲烷 (100 ml) 中, 并在用冰冷却的情况下逐滴加入氯乙酰氯 (2.6 ml, 33 mmol)。室温下搅拌获得的混合物 1 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸, 然后用二氯甲烷萃取混合物。有机层用 1N 盐酸洗涤, 经无水硫酸钠干燥。过滤和减压浓缩后, 通过硅胶柱快速色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 60: 40 $\rightarrow$ 46: 54) 纯化残留物, 获得 12 g 的白色无定形固体 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 氯代乙酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) dppm :

1.7-2.2 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 4.44 (2H, s), 5.9-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 12

4-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

向乙腈 (10 ml) 中加入 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 氯代乙酸酯 (1.2 g, 2.3 mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1-BOC-哌嗪) (0.47 g, 2.5 mmol) 和

碳酸钾 (0.35 g, 2.5 mmol), 并在室温下搅拌混合物 2 小时。然后向反应混合物中加入乙酸乙酯, 并通过过滤除去不溶物。减压浓缩滤液, 并通过硅胶快速色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 50: 50 → 20: 80) 纯化残留物。减压浓缩纯化的产物, 获得 1.2 g 作为黄色油的 4-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) δ ppm :

1.42 (9H, s), 1.7-2.2 (4H, m), 2.39 (6H, s), 2.56 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.37 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.42 (2H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.59 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 13

1-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲基}-哌嗪二盐酸盐

向 4-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.2 g, 1.8 mmol) 的乙酸乙酯溶液 (15 ml) 中加入 4 N 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (3.7 ml), 并在室温下搅拌混合物 12 小时。通过过滤收集沉淀物, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥, 获得 800 mg 作为黄色粉末的 1-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲基}-哌嗪二盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) δ ppm :

1.6-2.4 (4H, m), 2.369 (3H, s), 2.374 (3H, s), 2.8-3.0 (4H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.4-3.7 (2H, m), 3.0-4.3 (2H, m), 5.7 (1H, br), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.2 (2H, br), 9.87 (1H, br)。

实施例 14

1-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲基}-4-甲基哌嗪二盐酸盐

向甲醇 (5 ml) 中加入 1-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲基}-哌嗪二盐酸盐 (400 mg, 0.62 mmol)、福尔马林 (0.15 ml, 1.9 mmol)、乙酸钠 (61 mg, 0.74 mmol) 和氰基硼氢化钠 (sodium cyanotrihydroborate) (119 mg, 1.9 mmol), 并在室温下搅拌混合物 1 小时。向反应混合物中加入水和氢氧化钠水溶液, 并通过过滤收集沉淀物, 用水洗涤, 然后干燥。获得的固体溶于乙酸乙酯, 然后向其中加入 4 N 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (0.5 ml)。然后通过过滤收集沉淀物, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥, 获得 240 mg 作为白色粉末的 1-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲基}-4-甲基哌嗪二盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) dppm :

1.6-2.1 (4H, m), 2.369(3H, s), 2.374(3H, s), 2.73(3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 3.0-3.4 (4H, m), 3.54(2H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.54 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 15

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 4-二甲基氨基丁酸酯盐酸盐

将托伐普坦 (1.0 g, 2.2 mmol)、4-二甲基氨基丁酸盐酸盐 (0.48 g, 2.9 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (27 mg, 0.22 mmol) 悬浮于二氯甲烷 (5 ml) 中。向其中加入三乙胺 (0.4 ml) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (WSC) (0.55 g, 2.9 mmol), 并在室温下搅拌混合物 12 小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥。过滤和减压浓缩后, 通过硅胶快速色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 50: 50 $\rightarrow$ 0: 100) 纯化残留物。减压浓缩纯化的产物。然后将残留物溶

于乙酸乙酯，并向其中加入 4 N 氯化氢的乙酸乙酯溶液，减压浓缩产生的混合物。向残留物中加水（10 ml）。过滤后，冷冻干燥滤液，获得 0.91 g 的白色无定形固体{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 4-二甲氨基丁酸酯盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm :

1.6-2.1 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.74 (6H, s), 3.0-3.1 (2H, m), 3.0-4.3 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.5 (4H, m), 7.54 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 16

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 4-氯丁酸酯

将托伐普坦（10.0 g, 22.3 mmol）分散于二氯甲烷（100 ml）中。向其中加入吡啶（2.7 ml），并搅拌混合物。向获得的混合物中逐渐加入 4-氯丁酰氯（3.74 ml），并在室温下搅拌混合物过夜。然后将反应物倒入水中，并用二氯甲烷萃取混合物，用硫酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸镁干燥。过滤和减压浓缩后，用二乙醚结晶产生的残留物。通过过滤收集产生的晶体，并干燥，获得 10.7 g 白色粉末{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 4-氯丁酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.50-2.92 (16H, m), 3.10-4.02 (2.4H, m), 4.70-5.13 (1H, m), 5.86-6.19 (1.2H, m), 6.48-6.68 (1H, m), 6.82-7.82 (8.8H, m)。

实施例 17

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丁酸酯

将{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢

-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 4-氯丁酸酯 (0.5 g) 溶于乙腈 (10 ml) 中。将 1-乙酰基哌嗪 (0.35 g)、碘化钠 (0.41 g) 和碳酸钠 (0.19 g) 添加到溶液中, 并在回流下加热混合物 19 小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取混合物, 用水洗涤, 经碳酸钠干燥。过滤和减压浓缩后, 通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷: 甲醇= 100: 1 $\rightarrow$ 100: 10) 纯化残留物, 获得 0.3 g 无色油 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丁酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) dppm :

1.52-2.66 (23.6H, m), 2.70-2.92 (1H, m), 3.03-4.07 (4.4H, m), 4.72-5.14 (1H, m), 5.83-6.20 (1.2H, m), 6.45-6.68 (1H, m), 6.79-7.78 (8.8H, m)。

实施例 18

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} [(1-氯乙氧羰基)甲基氨基]乙酸酯

向 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 甲基氨基乙酸酯 (0.60 g, 1.2 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液中逐滴加入氯甲酸 1-氯乙酯 (0.12 ml, 1.2 mmol), 并用冰冷却混合物。然后, 向其中逐滴加入 N-甲基吗啉 (0.15 ml, 1.4 mmol)。在室温下搅拌产生的混合物 1 小时之后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥。过滤和浓缩之后, 通过硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯) 纯化残留物, 获得 0.67 g (93 %) 的无定形 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} [(1-氯乙氧羰基)甲基氨基]乙酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) dppm :

1.70-1.95 (5H, m), 2.10-2.55 (7H, m), 2.75-3.15 (4H, m), 3.85-4.55 (2H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 5.85-6.20 (1H, m), 6.45-6.65 (2H, m),

6.75-7.75 (11H, m)

MS(M+1) : 626。

实施例 19

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} [(1-乙酰氧-乙氧羰基)甲基氨基]乙酸酯

在用冰冷却下，向{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} [(1-氯乙氧羰基)甲基氨基]乙酸酯 (0.35 g, 0.56 mmol) 的乙酸 (0.32 ml, 5.6 mmol) 溶液中逐滴加入 N-甲基吗啉 (0.31 ml, 2.8 mmol)，并在室温下搅拌混合物两天。向反应混合物中加水，然后通过过滤收集产生的沉淀物并风干。通过硅胶色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯) 纯化干燥产物，获得 0.26 g (72 %) 无定形的 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} [(1-乙酰氧-乙氧羰基)甲基氨基]乙酸酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.35-1.45 (3H, m), 1.75-2.15 (7H, m), 2.37 (6H, s), 2.95 (3H, s), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.77 (1H, br)。

实施例 20

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} 3-[2-(双苄氧磷酰氧)-4,6-二甲基苯基]-3-甲基丁酸酯

将托伐普坦 (0.63 g)、3-[2-(双苄氧磷酰氧)-4,6-二甲基苯基]-3-甲基丁酸 (0.70 g) 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) (24 mg, 0.22 mmol) 悬浮于二氯甲烷 (10 ml) 中。向其中加入 N¹-((乙基亚氨基)亚甲基)-N³,N³-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (WSC) (383 mg)，并在室温下搅拌混合物 3 小时。向反应混合物中添加水，并用乙酸乙酯萃取混

合物，经无水硫酸钠干燥。过滤和减压浓缩后，通过硅胶快速色谱法（正己烷：乙酸乙酯=70:30→35:65）纯化残留物。减压浓缩纯化的产物，获得0.92 g的白色无定形固体{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} 3-[2-(双苄氧磷酰氧)-4,6-二甲基苯基]-3-甲基丁酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) dppm :

1.5-1.9 (7H, m), 2.10 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 2.91 (2H, d, $J=15.3$ Hz), 3.13 (2H, d, $J=15.3$ Hz), 5.11 (2H, s), 5.14 (2H, s), 5.7-5.9 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.75-7.4 (20H, m), 7.54 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 21

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} 3-(2,4-二甲基-6-磷酰氧苯基)-3-甲基丁酸酯

在5%铂碳（100 mg）上氢化{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} 3-[2-(双苄氧磷酰氧)-4,6-二甲基苯基]-3-甲基丁酸酯（0.92 g）在乙酸乙酯（10 ml）中的混合物。通过硅藻土层过滤除去该催化剂，并减压浓缩滤液。通过硅胶快速色谱法（二氯甲烷：甲醇=90:10→50:50）纯化残留物。减压浓缩纯化的产物，并冷冻干燥残留物的乙腈水溶液，获得0.21 g的白色无定形固体{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} 3-(2,4-二甲基-6-磷酰氧苯基)-3-甲基丁酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) dppm :

1.60 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.6-2.0 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.3-4.2 (2H, m), 2.9-3.4 (2H, m), 5.8-5.9 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, s), 7.0-7.4 (7H, m), 7.43 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.63 (s, 3H), 9.91 (1H, br)。

实施例 22

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 碳酸酯氯甲基酯

将托伐普坦 (5.0 g) 和吡啶 (1.1 ml) 悬浮于二氯甲烷 (50 ml) 中。在用冰冷却的情况下向其中加入氯甲酸氯甲基酯 (1.1 ml), 且在室温下搅拌混合物 30 分钟。用水洗涤反应混合物, 经无水硫酸钠干燥。过滤和减压浓缩后, 通过硅胶快速色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯=70:30 → 50:50) 纯化残留物。减压浓缩纯化的产物, 获得 6.1 g 的白色无定形固体 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 碳酸酯氯甲基酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) δ ppm :

1.7-2.2 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.6-5.8 (2H, m), 5.9-6.0 (3H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.58 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 23

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 碳酸酯碘甲基酯

向丙酮 (27 ml) 中加入 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 碳酸酯氯甲基酯 (3.8 g) 和碘化钠 (5.3 g), 然后在回流下加热混合物 3 小时。冷却到室温之后, 向其中加入水, 并通过过滤收集产生的沉淀物。用水洗涤沉淀物, 并干燥, 获得 4.2 g 作为淡黄色粉末的 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 碳酸酯碘甲基酯。

$^1\text{H-NMR}$ (甲苯- d_8 , 100 °C) δ ppm :

1.3-1.8 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.7-4.3 (2H, m), 5.48 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 5.53 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 5.5 (1H, m), 6.4-6.8 (3H, m), 6.8-7.2 (6 H, m), 7.2 (1H, m), 7.36 (1H, s)。

实施例 24

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 碳酸酯乙酰氧甲基酯

向{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基}碳酸酯碘甲基酯的乙腈溶液(5 ml)中加入乙酸钠(300 mg),然后在回流下加热混合物8小时。冷却反应混合物至室温,并通过过滤除去不溶物。减压浓缩滤液,并通过硅胶快速色谱法(正己烷:乙酸乙酯=71:29→30:70)纯化残留物。减压浓缩纯化的产物。冷冻干燥残留物的乙腈水溶液,获得6.1 g作为白色无定形固体的{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆-5-基} 碳酸酯乙酰氧甲基酯。

$^1\text{H-NMR}$ (甲苯- d_8 , 100 °C) δ ppm : 1.3-1.8 (4H, m), 1.6 (3H, s), 2.3 (3 H, s), 2.4 (3H, s), 2.7-4.4 (2H, m), 5.6 (2H, dd, $J=5.5\text{Hz}$, 10.4Hz), 5.6-5.9 (1H, m), 6.5 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.6 (1H, br), 6.7 (1H, dd, $J=2.3$, 8.4Hz), 6.8-7.2 (5H, m), 7.3 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.4 (1H, 1.6Hz)。

实施例 25

7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-5-甲硫基甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆

向托伐普坦(1.0 g, 2.2 mmol)中加入二甲基亚砷(DMSO)(3 ml)、乙酸酐(1.5 ml)和乙酸(1.5 ml),并在70 °C搅拌混合物4小时。向反应混合物中加入水和1 N氢氧化钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物,用饱和氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤和减压浓缩之后,通过硅胶快速色谱法(正己烷:乙酸乙酯=80:20→20:80)纯化残留物。减压浓缩纯化的产物,获得0.62 g的白色无定形固体7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-5-甲硫基甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萆。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) δ ppm :

1.7-2.2 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.36 (6H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 4.70 (2H, d, J=11.2 Hz), 4.83 (2H, d, J=11.2 Hz), 4.9 (1H, m), 6.7-7.0 (1H, m), 7.0-7.5 (8H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 26

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧甲基} 磷酸二氢酯

将 7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-5-甲硫基甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘 (509 mg, 1.0 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 ml) 中。向其中加入硫酰氯 (0.12 ml, 1.5 mmol), 并在室温下搅拌混合物 15 分钟。减压浓缩反应混合物。向残留物加入乙腈 (10 ml)、甲酸 (0.68 ml, 10 mmol) 和三乙胺 (1.4 ml, 10 mmol), 并在 70 °C 下搅拌混合物 30 分钟。冷却到室温后, 向其中加入水, 并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液萃取有机层两次。逐渐向水层加入柠檬酸, 直到观察不到泡沫, 并用二氯甲烷萃取水层两次。经无水硫酸钠干燥合并的有机层。过滤和减压浓缩后, 在加热下将残留物溶于乙酸乙酯, 并在其仍然热时通过过滤去除不溶物。冷却滤液后, 通过过滤收集得到的沉淀物, 并干燥, 获得 180 mg 白色粉末 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧甲基} 磷酸二氢酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100 °C) δppm :

1.6-2.2 (4H, m), 2.3-2.4 (6H, m), 2.8-4.3 (2H, m), 4.9-5.2 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.7-7.7 (10H, m), 9.81 (1H, br)。

实施例 27

5-乙酰氧甲氧基-7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘

将 7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-5-甲硫基甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘 (509 mg, 1.0 mmol) 溶于 1,2-二

氯乙烷 (10 ml) 中。向其中加入硫酰氯 (0.12 ml, 1.5 mmol), 并在室温下搅拌混合物 15 分钟。减压浓缩获得的混合物, 并向残留物加入乙腈 (10 ml)、乙酸钠 (246 mg, 2.0 mmol) 和碘化钠 (450 mg, 3.0 mmol), 并在回流下加热混合物 1 小时。冷却到室温后, 向其中加入乙酸乙酯, 通过过滤除去不溶性物质。减压浓缩滤液, 通过硅胶快速色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 65 : 35 $\rightarrow$ 50 : 50) 纯化残留物。减压浓缩纯化的产物, 将残留物溶于乙腈水溶液中。在室温下减压浓缩之后, 通过过滤收集产生的沉淀物, 并干燥, 获得 280 mg 白色粉末 5-乙酰氧甲氧基-7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草。

$^1\text{H-NMR}$ (甲苯- d_8 , 100 $^\circ\text{C}$) dppm :

1.3-1.9 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.8-4.1 (2H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.4-6.8 (3H, m), 6.8-7.3 (6H, m), 7.39 (1H, s)。

实施例 28

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} (2-氯乙基)氨基甲酸酯

将托伐普坦 (1.0 g, 2.2 mmol) 悬浮于甲苯 (7 ml) 中。向其中加入异氰酸 2-氯乙酯 (0.28 ml, 3.3 mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) (27 mg, 0.22 mmol), 并在 80 $^\circ\text{C}$ 搅拌混合物 24 小时。冷却到室温后, 滤去不溶性物质, 并用乙酸乙酯洗涤。减压浓缩滤液。通过硅胶快速色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 54 : 46 $\rightarrow$ 33 : 67) 纯化残留物。减压浓缩纯化的产物, 获得 1.0 g 白色无定形固体 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} (2-氯乙基)氨基甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 $^\circ\text{C}$) dppm :

1.6-2.2 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 3.42 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.64 (2H, dd, $J=6.0, 12.1$ Hz), 5.8-5.9 (3H, m), 6.7-7.5 (10H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br)。

实施例 29

(2-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂革-5-基氧羰基氨基}-乙基)-三甲基氯化铵

向{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂革-5-基}(2-氯乙基)氨基甲酸酯(330 mg)的乙醇溶液(10 ml)中加入三甲胺(30%溶液, 0.5 ml), 并在170 °C加热混合物15分钟(微波反应器)。冷却到室温后, 减压浓缩反应混合物。向残留物加入乙酸乙酯, 通过过滤收集产生的沉淀物, 并干燥, 获得120 mg 白色粉末(2-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂革-5-基氧羰基氨基}-乙基)-三甲基氯化铵。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) dppm :

1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.1-3.9 (9 H, m), 3.3-3.7 (5H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.88 (1H, br)。

实施例 30

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂革-5-基}琥珀酸酯 2,2-二甲基-丙酰氧甲基酯

以与上述实施例 5 中类似的方式制备无定形的{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂革-5-基}琥珀酸酯 2,2-二甲基-丙酰氧甲基酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) dppm :

1.14 (9H, s), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.65-2.80 (4H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.65-4.15 (1H, m), 5.71 (2H, s), 5.85-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br)。

实施例 31

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} (乙氧羰基甲基-甲基-氨基甲酰氧基)乙酸酯

向二甲基甲酰胺 (DMF) (5 ml) 中加入 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 氯乙酸酯 (500 mg, 0.95 mmol)、肌氨酸乙酯盐酸盐 (230 mg, 1.5 mmol) 和碳酸钾 (414 mg, 3.0 mmol), 并在 60°C 搅拌混合物 1 小时。向反应混合物中添加水, 通过过滤收集产生的沉淀物, 并用水洗涤。将沉淀物溶于乙酸乙酯中, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 36 : 64 → 15 : 85) 纯化残留物。减压浓缩纯化的产物。向残留物加入水, 通过过滤收集产生的沉淀物, 并干燥, 获得 330 mg 白色粉末 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} (乙氧羰基甲基-甲基-氨基甲酰氧基)乙酸酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.96 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.75 (2H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.80 (1H, br)。

实施例 32

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} [甲基-(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基-甲氧羰基)-氨基]乙酸酯

将 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} 甲基氨基乙酸酯 (0.34 g, 0.65 mmol) 和 (5-甲基-1,3-二氧杂环戊-2-酮-4-基)-甲基 4-硝基苯基碳酸酯 (0.22 g, 0.74 mmol) 溶于 DMF (5 ml) 中, 并在室温下搅拌混合物过夜。向反应混合物中加水, 并用乙酸乙酯萃取混合物。用水、饱和氯化钠水溶液洗

涂有机层,然后经硫酸钠干燥。过滤和浓缩后,通过硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯)纯化残留物,获得 0.44 g (43%)无定形的{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基}[甲基-(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基-甲氧羰基)-氨基]乙酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) dppm :

1.75-2.15 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.96 (3H, s), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.25 (3H, m), 4.91 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br)。

实施例 33

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基}[甲基-(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基-甲基)-氨基]乙酸酯盐酸盐

向{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基} 甲基氨基乙酸酯 (0.30 g, 0.58 mmol) 和三乙胺 (0.10 ml, 0.69 mmol) 的乙腈 (5 ml) 溶液中加入 4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮 (0.12 g, 0.61 mmol), 并在室温下搅拌混合物过夜。浓缩反应混合物,并向残留物中加水。用乙酸乙酯萃取混合物,用饱和氯化钠水溶液洗涤,并经硫酸钠干燥。过滤和浓缩后,通过硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯)纯化残留物。产生的残留物溶于乙酸乙酯,并向其中加入 4 N 盐酸-乙酸乙酯以形成盐酸盐,然后结晶。通过过滤收集产生的晶体,并风干,获得 90 mg (23%)的白色粉末{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-5-基}[甲基-(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基-甲基)-氨基]乙酸酯盐酸盐。

熔点: 162.0-163.6 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C) dppm :

1.75-2.15 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.45-2.55 (3H, m),

3.15-4.10 (6H, m), 5.95-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.78 (1H, br)。

实施例 34

{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} [4-(2,2-二甲基-丙酰基)哌嗪-1-基]乙酸酯盐酸盐

将 1-{7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基氧羰基甲基}-哌嗪二盐酸盐 (200 mg, 0.31 mmol) 溶于吡啶 (2 ml) 中。向其中加入三甲基乙酰氯 (0.1 ml, 0.75 mmol), 并在室温下搅拌混合物 20 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯, 并依次用硫酸铜水溶液和饱和硫酸钠水溶液洗涤混合物, 经无水硫酸钠干燥。过滤和减压浓缩后, 通过硅胶快速色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇=100:0 → 98:2) 纯化残留物。减压浓缩纯化的产物, 并向残留物的乙酸乙酯溶液 (2 ml) 中加入 4 N 氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.5 ml)。向溶液中加入二乙醚, 并通过过滤收集产生的沉淀物, 并干燥, 获得 70 mg 白色粉末 {7-氯-1-[2-甲基-4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-5-基} [4-(2,2-二甲基-丙酰基)哌嗪-1-基]乙酸酯盐酸盐。

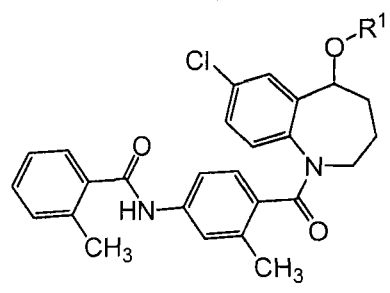
熔点: 194-195 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

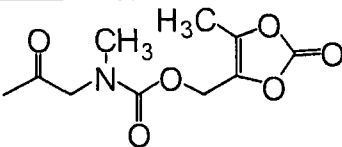
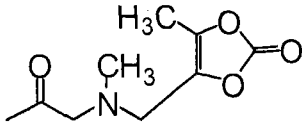
1.20 (9H, s), 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 3.44 (8H, brs), 4.0-5.0 (3H, m), 6.0-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.29 (1H, s)。

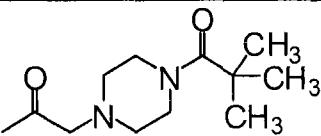
表 1 显示在实施例 1 至 34 中获得的化合物的化学式。

表 1



实施例	R ¹	盐
1	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-
2	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ Na ⁺	-
3	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ K ⁺	-
4	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻ Na ⁺	-
5	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-
6	-CO(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	-
7	-COCH ₂ SCH ₂ CO ₂ H	-
8	-COCH ₂ SCH ₂ CO ₂ CH ₃	-
9	-COCH ₂ S(O) ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	-
10	-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	-

实施例	R ¹	盐
22	-CO ₂ CH ₂ Cl	-
23	-CO ₂ CH ₂ I	-
24	-CO ₂ CH ₂ OCOCH ₃	-
25	-CH ₂ SCH ₃	-
26	-CH ₂ OPO(OH) ₂	-
27	-CH ₂ OCOCH ₃	-
28	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ Cl	-
29	-CONH(CH ₂) ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	-
30	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	-
31	-COCH ₂ OCON(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-
32		-
33		HCl

实施例	R ¹	盐
34		HCl

实施例 35 至 104

使用相应的起始材料，以与上述实施例 1 相同的方式制备以下实施例 36、37 和 63 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 5 相同的方式制备以下实施例 62、64、65、66、86 和 87 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 10 相同的方式制备以下实施例 35、45、46、47、48、49、50、51、52、68、92、69 和 93 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 12 相同的方式制备以下实施例 42、43、67、77、78、85、95 和 103 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 13 相同的方式制备以下实施例 39、55、56、57、58、60、61、74、75、76、81、82 和 84 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 15 相同的方式制备以下实施例 38、41、53、54、59、70、71、72、73、79、80 和 83 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 17 相同的方式制备以下实施例 91 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 19 相同的方式制备以下实施例 88、89 和 90 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 24 相同的方式制备以下实施例 40 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 28 相同的方式制备以下实施例 44 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 32 相同的方式制备以下实施例 94 的化合物。

使用相应的起始材料，以与上述实施例 34 相同的方式制备以下实施例 96、97、98、99、100、101、102 和 104 的化合物。

表 2 显示在实施例 35 至 104 中获得的化合物的化学式和物理性质如 NMR 和 MS。

表 2

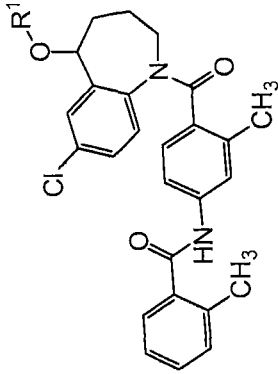


表 2(续)

实施例	R ¹	NMR	MS	盐
35	-CO(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100℃) δppm : 1.55-1.70 (4H, m), 1.75-2.05 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.75-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.79 (1H, br).	591	-
36	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.7-2.1 (6H, m), 2.2-2.4 (8H, m), 2.5-2.55 (2H, m), 3.0-4.4 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br).	563	-
37	-COCH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 2.2-2.6 (4H, m), 2.37 (6H, s), 3.0-4.4 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.35 (2H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br).	565	-

38	-CO(CH ₂) ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.38 (9H, s), 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.5-2.7 (2H, m), 3.29 (2H, dd, J=6.4Hz, 12.9 Hz), 3.0-4.3 (2H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.3 (1H, br), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.82 (1H, br).	620	-
39	-CO(CH ₂) ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.9 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.1 (2H, t, J=6.9 Hz), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.2 (3H, br), 9.87 (1H, br).	520	盐酸盐
40	-CO ₂ CH ₂ OPO(OH) ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.3-2.1 (4H, m), 2.2-2.4 (6H, m), 2.0-4.0 (2H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 5.7-6.0 (1H, m), 6.4-7.7 (10H, m), 10.0 (1H, br)	603	-
41	-CO(CH ₂) ₂ CONH ₂	¹ H-NMR (Toluene-d ₈) δppm : 1.5-1.8 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.4-2.6 (2H, m), 2.5-5.0 (2H, m), 4.0-4.7 (2H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-6.8 (3H, m), 6.8-7.2 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.36 (1H, s).	548	-

表 2(续)

实施例	R ¹	NMR	MS	盐
42	-COCH ₂ NHCH ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.7-2.2 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.99 (2H, s), 6.0-6.2 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.87 (1H, br).	578	盐酸盐
43	-COCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.7-2.2 (4H, m), 2.366 (3H, s), 2.371 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.80 (1H, br).	606	盐酸盐
44	-CONHC ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.09 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.46 (6H, s), 2.85 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.11 (2H, dq, J=7.1, 5.7 Hz), 3.6-4.6 (1H, br), 5.7-5.9 (1H, m), 6.6-7.2 (4H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.55 (1H, s), 9.79 (1H, br).	520	-
45	-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.73-0.97 (3H, m), 1.11-2.59 (26.7H, m), 2.68-2.89 (1H, m), 2.98-3.97 (0.3H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.85-6.17 (1.2H, m), 6.46-6.67 (1H, m), 6.84-7.68 (8.8H, m).	-	-
46	-CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.80-0.93 (3H, m), 1.13-2.62 (30.7H, m), 2.70-2.92 (1H, m), 2.99-3.95 (0.3H, m), 4.70-5.14 (1H, m), 5.84-6.16 (1.2H, m), 6.44-6.66 (1H, m), 6.85-7.78 (8.8H, m).	-	-
47	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.79-0.95 (3H, m), 1.10-2.63 (34.7H, m), 2.71-2.93 (1H, m), 2.98-4.03 (0.3H, m), 4.72-5.13 (1H, m), 5.88-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.67 (1H, m), 6.86-7.74 (8.8H, m).	-	-

表 2(续)

实施例	R ¹	NMR	MS	盐
48	-CO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.15-1.50 (28H, m), 1.60-1.95 (4H, m), 2.05-2.60 (9H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.75-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.50-6.65 (1H, m), 6.85-7.05 (3H, m), 7.15-7.75 (8H, m).	714	-
49	-CO(CH ₂) ₁₈ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.15-1.50 (32H, m), 1.60-2.00 (4H, m), 2.05-2.60 (9H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.45-6.65 (1H, m), 6.85-7.10 (3H, m), 7.15-7.75 (8H, m).	742	-
50	-COC ₃ H ₇	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.6-1.8 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.81 (1H, t, J = 11.6 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.9-7.9 (9H, m).	519	-
51	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.81 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.9-7.7 (9H, m).	547	-
52	-CO(CH ₂) ₆ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.5 (8H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.80 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.9-8.0 (9H, m).	575	-
53	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.3-1.5 (9H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.6-4.3 (3H, m), 4.7-5.0 (1H, m), 5.1-5.3 (1H, m), 5.7-6.2 (2H, m), 6.5-8.0 (10H, m).	663	-

表 2(续)

实施例	R ¹	NMR	MS	盐
54	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCOCH ₂ NHCOCH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.36 (9H, s), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.8-4.4 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.8-6.2 (2H, m), 6.5-8.2 (10H, m).	720	-
55	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.19 (3H, brs), 8.8-9.0 (1H, m), 10.27 (1H, s).	563	盐酸盐
56	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-3.0 (1H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.9-4.2 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.0-8.4 (1H, m), 10.22 (1H, s).	563	-
57	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.2-4.2 (4H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.47 (2H, s), 6.6-7.8 (10H, m), 8.5-8.7 (1H, m), 10.24 (1H, s).	563	富马酸盐
58	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.4-3.8 (2H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.03 (3H, brs), 8.7-9.0 (1H, m), 10.25 (1H, s).	563	甲磺酸盐
59	-COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.3-1.5 (9H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.9-4.3 (2H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-7.8 (10H, m).	620	-
60	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.8-4.2 (6H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-7.8 (10H, m), 8.11 (3H, brs), 8.5-8.9 (2H, m).	620	盐酸盐

表 2(续)

实施例	R ¹	NMR	MS	盐
61	-COCH ₂ NHCH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.7-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 6.0-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.40 (2H, brs), 10.29 (1H, s).	520	盐酸盐
62	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.10 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	577	-
63	-CO(CH ₂) ₄ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.50-1.70 (4H, m), 1.75-2.10 (4H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br), 11.30 (1H, br).	577	-
64	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.70-2.15 (6H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.75-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.77 (1H, br).	577	-
65	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ (CH ₂)OH	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.75 (4H, m), 3.10-3.50 (1H, m), 3.58 (2H, q, J = 5.4 Hz), 3.75-4.10 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.24 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).	593	-

表 2(续)

实施例	R ¹	NMR	MS	盐
66	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 0.88 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.75-2.05 (5H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.55 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 6.5 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	605	-
67	-COCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.02-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.28 (2H, m), 4.69-5.19 (1H, m), 5.85-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.68 (1H, m), 7.86-8.04 (8.8H, m).	633	-
68	-COC(CH ₃) ₂ OCOCH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.40-2.63 (19.6H, m), 2.68-2.93 (1H, m), 3.02-4.03 (0.4H, m), 4.71-5.13 (1H, m), 5.88-6.15 (1.2H, m), 6.45-6.68 (1H, m), 6.82-7.78 (8.8H, m).	576	-
69	-COCH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.63-1.96 (2H, m), 2.03-2.36 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.39-2.69 (6.6H, m), 2.72-2.95 (1H, m), 3.09-3.89 (0.4H, m), 4.70-5.16 (1H, m), 5.84-6.18 (1.2H, m), 6.48-6.67 (1H, m), 6.83-7.76 (8.8H, m).	-	-
70	-COCH ₂ NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.5-2.9 (6H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 4.1-4.5 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-8.0 (10H, m), 9.1-9.4 (1H, m), 10.11 (1H, brs), 10.28 (1H, s).	591	盐酸盐
71	-COCH ₂ NHCOCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.47 (9H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.8-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-7.6 (10H, m), 7.71 (1H, brs).	677	-

表 2(续)

实施例	R ¹	NMR	MS	盐
72	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.44 (9H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.7-3.1 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.9-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.3-5.6 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 6.5-7.5 (10H, m), 7.68 (1H, brs).	677	-
73	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.3-1.5 (9H, m), 1.5-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.7-3.1 (7H, m), 3.7-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.5-8.1 (10H, m).	691	-
74	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.6-2.9 (1H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.9-4.4 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.04 (2H, brs), 9.1-9.2 (1H, m), 10.28 (1H, s).	577	盐酸盐
75	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-3.0 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.6-4.1 (2H, m), 4.2-4.9 (3H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.27 (3H, brs), 10.29 (1H, s).	577	盐酸盐
76	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NHCH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.7-3.0 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.9-4.5 (4H, m), 4.6-5.0 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.01 (2H, brs), 10.28 (1H, s).	591	盐酸盐

表 2(续)

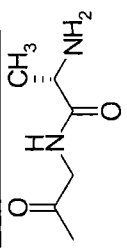
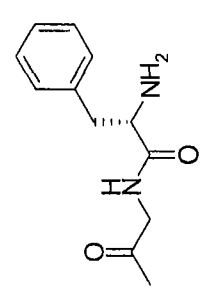
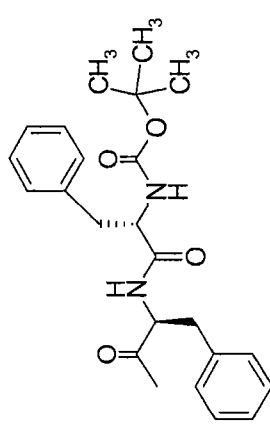
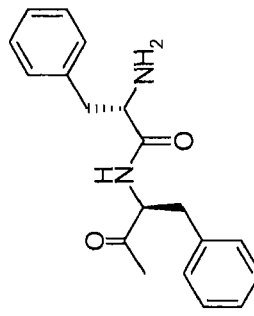
实施例	R ¹	NMR	MS	盐
81		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.3-1.5 (3H, m), 1.7-2.4 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.9 (1H, brs), 4.0-4.3 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.27 (3H, brs), 8.9-9.1 (1H, m), 10.26 (1H, s).	577	盐酸盐
82		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.7-3.2 (3H, m), 4.0-4.3 (3H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.6-7.7 (15H, m), 8.27 (3H, brs), 8.9-9.3 (1H, m), 10.26 (1H, s).	653	盐酸盐
83		¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.2-1.4 (9H, m), 1.6-2.2 (4H, m), 2.5-2.6 (6H, m), 2.7-3.2 (5H, m), 4.2-4.5 (1H, m), 4.7-5.1 (3H, m), 5.5-6.1 (1H, m), 6.4-8.1 (20H, m).	843	-
84		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.3-2.4 (6H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.5-4.8 (2H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (20H, m), 8.2 (3H, brs), 9.0-9.5 (1H, m), 10.2-10.5 (1H, m).	743	盐酸盐

表 2(续)

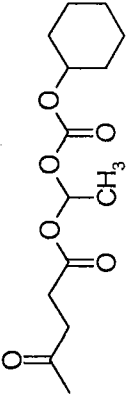
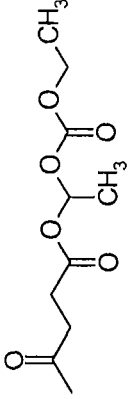
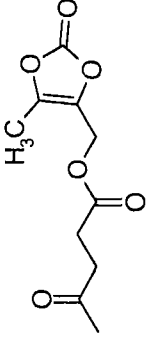
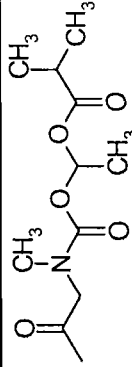
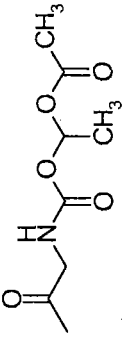
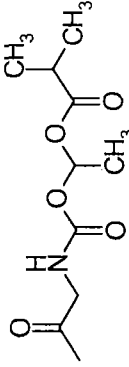
实施例	R ¹	NMR	MS	盐
85		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.10-2.10 (17H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.20 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	719	-
86		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 (3H, d, J = 5.4 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.60-4.10 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.64 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	665	-
87		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.75-2.05 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.65-2.85 (4H, m), 3.15-3.45 (1H, m), 3.75-4.05 (1H, m), 4.93 (2H, s), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	661	-
88		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.06 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.35-1.45 (3H, m), 1.60-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10-3.50 (1H, m), 3.75-4.15 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).	678	-
89		¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.40-2.65 (16H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.80-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.90-6.20 (1H, m), 6.50-8.05 (12H, m).	636	-
90		¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.95-2.60 (20H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.75-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.90-6.15 (1H, m), 6.45-8.00 (12H, m).	664	-

表 2(续)

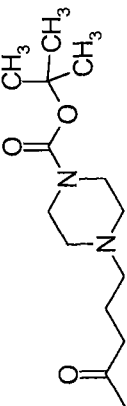
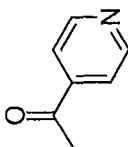
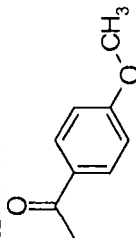
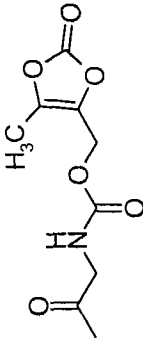
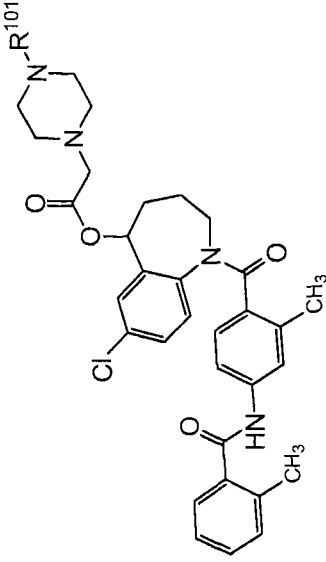
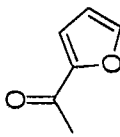
实施例	R ¹	NMR	MS	盐
91		¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.33-1.52 (9H, m), 1.58-3.88 (26H, m), 4.70-5.12 (1H, m), 5.88-6.18 (1.2H, m), 6.57-6.65 (1H, m), 6.82-7.82 (8.8H, m).	-	-
92		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.8-2.1 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.58 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=5.8Hz), 8.82 (2H, d, J=5.8Hz), 9.82 (1H, br).	554	盐酸盐
93		¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.77-2.00 (2H, m), 2.10-2.67 (6.6H, m), 2.78-3.00 (1H, m), 3.07-4.04 (3.4H, m), 4.75-5.24 (1H, m), 6.02-7.77 (12.6H, m), 7.97-8.24 (2.4H, m).	-	-
94		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.70-2.15 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.95-3.50 (1H, m), 3.60-4.25 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.89 (2H, s), 5.90-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (8H, m), 7.55 (1H, s), 9.80 (1H, br).	662	-

表 2(续)



实施例	R ¹⁰¹	NMR	MS	盐
95	-COCH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (7H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 3.8 (2H, s), 5.3 (1H, br), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br).	-	盐酸盐
96	-COC ₃ H ₇	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 3.40 (8H, brs), 3.8-5.0 (5H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.28 (1H, s).	645	盐酸盐
97	-COC ₆ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.5-2.3 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.6-2.8 (1H, m), 3.62 (8H, brs), 3.8-4.9 (3H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (15H, m), 10.28 (1H, s).	679	盐酸盐
98	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 0.85 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.23 (24H, brs), 1.48 (2H, brs), 1.7-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.40 (8H, brs), 3.6-5.0 (5H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.30 (1H, s).	813	盐酸盐

表 2(续)

实施例	R ¹⁰¹	NMR	MS	盐
99	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.9 (10H, m), 3.2-3.8 (9H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (2H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-8.0 (10H, m).	675	盐酸盐
100	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-2.9 (4H, m), 3.39 (8H, brs), 4.0-5.0 (4H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.28 (1H, s), 10.8 (1H, brs).	703	盐酸盐
101	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-2.3 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-3.0 (4H, m), 3.42 (8H, brs), 4.0-4.9 (4H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.20 (1H, s), 11.0 (1H, brs).	717	盐酸盐
102	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-3.0 (4H, m), 3.36 (8H, brs), 3.56 (3H, s), 4.0-5.0 (4H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.27 (1H, s).	689	盐酸盐
103		¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.67-1.93 (2H, m), 2.03-2.32 (2H, m), 2.38-2.94 (11H, m), 3.16-4.12 (7H, m), 4.75-5.14 (1H, m), 5.92-7.68 (14H, m).	669	-
104	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.02-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.28 (2H, m), 4.69-5.19 (1H, m), 5.85-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.68 (1H, m), 7.86-8.04 (8.8H, m).	633	-

测试实施例 1

使用实施例 1、50 和 52 中获得的化合物作为测试化合物。

在瓷研钵中，将相当于 10 mg 托伐普坦的每种测试化合物（实施例 1、50 和 52）与羟丙甲纤维素（hypromellose）（125 mg）悬浮于 25 ml 注射用水中，从而获得相当于每毫升悬浮液 0.4 mg 托伐普坦的悬浮液。

以类似于日本未审查专利公开 1999-21241 实施例 3 的方式制备相当于 60 mg 托伐普坦的喷雾干燥的托伐普坦粉末，将其在瓷研钵中悬浮于 50 ml 注射用水中。用注射用水 3 倍稀释该悬浮液，制备相当于每毫升悬浮液 0.4 mg 托伐普坦的喷雾干燥粉末的悬浮液。

进行以下测试以检查每种悬浮液的口服吸收特征。已经禁食大约 18 小时的雄性大鼠（体重：大约 180 g）用作测试动物。使用用于口服给药的探条（sonde），以 2.5 ml/kg 体重的剂量，通过强制口服给药施用上述悬浮液，产生 1 mg 托伐普坦/kg 体重。在轻度二乙醚麻醉下，在给药后 0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时和 8 小时，从颈静脉采集血液样品。使用 UPLC-MS/MS (Waters) 测定托伐普坦的血清浓度 (ng/ml)。

从结果计算平均药物代谢动力学参数。结果如下表所示。

表 3

测试化合物	AUC _∞ (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (小时)	MRT _∞ (小时)
托伐普坦	80.9±28.5	26.4±12.9	1.50±0.58	2.95±0.35
实施例 1	96.1±18.1	16.2±4.8	2.00±0.00	4.45±0.64
实施例 50	117.0±26.1	21.6±3.0	2.00±0.00	4.78±0.40
实施例 52	78.8±41.7	11.6±11.1	2.67±1.15	9.10±7.98

平均值±S.D. (n=3 或 4)

表 3 显示，当体内施用时，测试化合物显示比托伐普坦更小的 C_{max}，且测试化合物的最大药物浓度时间（T_{max}）比托伐普坦延迟。

因此，测试化合物具有持久的效应。

测试实施例 2

使用实施例 74 中获得的化合物作为测试化合物。

在瓷研钵中，将相当于 10 mg 托伐普坦的测试化合物（实施例 1）与羟丙基纤维素（5 mg）溶于 25 ml 注射用水中，从而获得相当于每毫升悬浮液 0.4 mg 托伐普坦的溶液。

在瓷研钵中，将相当于 10 mg 托伐普坦的喷雾干燥托伐普坦粉末悬浮于 25 ml 注射用水中，以获得相当于每毫升悬浮液 0.4 mg 托伐普坦的喷雾干燥粉末的悬浮液。

进行以下测试以检查每种悬浮液和溶液的口服吸收特征。已经禁食大约 18 小时的雄性大鼠（体重：大约 160 g）用作测试动物。使用用于口服给药的探条，以 2.5 ml/kg 体重的剂量，通过强制口服给药施用上述悬浮液或溶液，产生 1 mg 托伐普坦/kg 体重。在轻度二乙醚麻醉下，在给药后 0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时和 10 小时，从颈静脉采集血液样品。使用 UPLC-MS/MS (Waters) 测定托伐普坦的血清浓度(ng/ml)。

从结果计算平均药物代谢动力学参数。结果如下表所示。

表 4

测试化合物	AUC _∞ (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (小时)	MRT _∞ (小时)
托伐普坦	92.4±27.0	26.9±11.6	1.00±0.00	2.96±0.47
实施例 74	79.0±15.6	14.8±6.4	4.00±1.41	5.22±0.51

平均值±S.D. (n=4)

表 4 显示，当体内施用时，测试化合物的最大药物浓度时间(T_{max})比托伐普坦延迟，并且测试化合物的平均停留时间(MRT)长于托伐普坦。因此，测试化合物具有持久的效应。