

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 1 月 23 日 (23.01.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/012401 A1

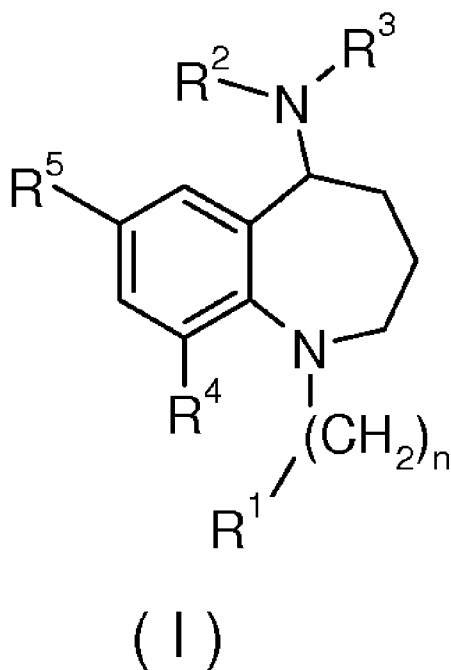
- (51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/077003
- (22) 国际申请日: 2013 年 6 月 8 日 (08.06.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210246250.4 2012 年 7 月 16 日 (16.07.2012) CN
- (71) 申请人: 上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

- (72) 发明人: 李心 (LI, Xin); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。董庆 (DONG, Qing); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陈阳 (CHEN, Yang); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。白东栋 (BAI, Dongdong); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。王庆伟 (WANG, Qingwei); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。
- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,

[见续页]

(54) Title: BENZO-SEVEN-MEMBER HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD OF BENZO-SEVEN-MEMBER HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND MEDICAL APPLICATION OF BENZO-SEVEN-MEMBER HETEROCYCLIC DERIVATIVE

(54) 发明名称: 苯并七元杂环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present invention relates to a benzo-seven-member heterocyclic derivative, a preparation method of the benzo-seven-member heterocyclic derivative and a medical application of the benzo-seven-member heterocyclic derivative. Specifically, the present invention relates to a new benzo-seven-member heterocyclic derivative shown in formula (I), a preparation method of the new benzo-seven-member heterocyclic derivative, pharmaceutical compositions comprising the derivative, and the new benzo-seven-member heterocyclic derivative serving as a therapeutic agent, especially as an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein (CETP) and a use in preparing medicine treating diseases, such as atherosclerosis. Substituent groups in the formula (I) is identical with definitions in a specification.

(57) 摘要: 本发明涉及苯并七元杂环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本发明涉及一种通式 (I) 所示的新的苯并七元杂环类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂, 特别是作为胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂和在制备治疗动脉粥样硬化等疾病的药物中的用途, 其中通式 (I) 的各取代基与说明书中的定义相同。



LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

苯并七元杂环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一类新的苯并七元杂环类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂和在制备治疗和预防动脉粥样硬化等疾病的药物中的用途。

背景技术

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病(coronary heart disease, CHD), 是由于冠状动脉粥样硬化、痉挛等因素造成的冠状动脉狭窄甚至完全堵塞, 引起心肌供血、供氧不足, 导致心绞痛乃至心肌梗死等临床症状的疾病。据估计, 全球每年约有 1700 多万人死于 CHD, 随着 CHD 患病人群平均年龄的增长以及由于肥胖症和糖尿病的发病率大幅上升, 这个数字仍在不断上升。虽然众多制药公司在冠心病药物领域的研发竞争异常激烈, 然而鲜有能接受时间考验的药物问世。目前全球有许多新的冠心病药物正在进行临床试验。

长期研究认为, 哺乳动物循环系统中的多种脂蛋白与动脉粥样硬化、CHD 发生风险有一种对应关系。流行病学和临床试验也已证实, 血脂障碍是诱发 CHD 的最重要危险因素, 而血脂障碍中最关键的因素是低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平升高及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低。对冠状动脉疾病而言, 低水平的 HDL-C 是一个重要的影响因子, 升高 HDL-C 的水平要比降低 LDL-C 的水平更能减少冠脉疾病的发生, 因此近年来把升高 HDL-C 水平作为减少 CHD 发生的重要途径之一。

脂蛋白水平的代谢控制是牵涉多种因素的复杂的和动态的过程。人体内一个重要的代谢调控蛋白是胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP), 它是一个高度疏水的糖蛋白, 包含 476 个氨基酸, 非极性氨基酸占 45%。CETP 在肝、小肠、脾、脂肪组织及巨噬细胞中均有表达。游离胆固醇与 HDL 结合后, 被卵磷脂胆固醇脂酰转移酶(lecithin-cholesterol acyl transferase, LCAT)酯化成胆固醇酯, 移入 HDL 核心, 并可通过 CETP 转移给极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、LDL, 再被肝脏 LDL 及 VLDL 受体摄入肝细胞。在这一逆向胆固醇转运中, CETP 促进胆固醇酯从 HDL 转运到含载脂蛋白 B(apoB)的脂蛋白颗粒中, 同时逆向转运甘油三酯, 因参与了血浆脂蛋白胆固醇水平的调控和脂蛋白颗粒的重塑, CETP 在脂蛋白代谢中的作用近年来倍受重视。在人体内, 外周组织中多余的胆固醇需要通过 HDL, 运送回肝脏并进一步代谢, CETP 在这一逆转运过程中起作用。许多动物不具备 CETP 这种蛋白, 包括一些体内 HDL 水平较高并具备抗 CHD 能力动物, 比如啮齿类动物。现在已有许多关于 CETP 活性的自然

变异的流行病学研究正在进行中, 包括已知的少数无效突变。这些研究清楚地表明血液 HDL-C 浓度和 CETP 活性呈负相关关系, 得出假设, 通过抑制 CETP 的脂质转移活性, 提高 HDL-C 水平同时降低 LDL, 进而发挥在人体内的效用, 成为治疗 CHD 的一个靶点。

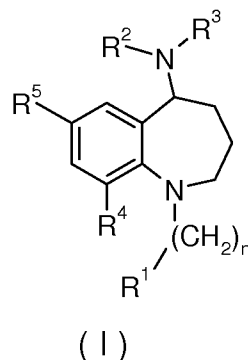
尽管一些他汀类药物, 如辛伐他汀(舒降之®)表现出显著的治疗进展, 但在动脉粥样硬化和随后的动脉粥样硬化性疾病事件的治疗和预防中只实现了大约三分之一的危险降低。目前, 这些他汀类和贝特类药物对 HDL-C 水平提高有限, 鲜有药物治疗能够达到治疗需要。临床显示, 烟酸能明显提高 HDL-C 水平, 但由于一些副作用遇到了患者的依从性问题。因此, 需要开发一个安全有效的药物, 通过较好地升高 HDL-C 水平, 显著改善血脂分布, 满足现有的治疗需求。CETP 的抑制为降低动脉粥样硬化发病率的比较有前途的新方法。当前尚无 CETP 抑制剂药物上市, Pfizer 公司 CETP 抑制剂托彻普(torcetrapib) III 期临床试验因严重的不良反应被迫停止。有几个制药公司正在研究 CETP 抑制剂或者处于临床试验中, 以寻找更安全、有效的 CETP 抑制剂。

目前公开了一系列的 CETP 抑制剂的专利申请, 其中包括 WO0140190、WO2005037796、WO2007005572 或 WO2007041494 等。

尽管目前已公开了一系列的治疗动脉粥样硬化疾病 CETP 抑制剂, 但仍需要开发新的具有更好的药效的化合物, 经过不断努力, 本发明设计具有通式(I)所示的结构的化合物, 并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物, 以及它们的互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式和可药用的盐, 以及代谢产物和代谢前体或前药。其中通式(I)结构如下:



其中:

R^1 选自杂环烷基或杂芳基, 其中所述杂环烷基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代;

R^2 选自环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；

R^3 选自 $-C_{1-6}$ 烷基环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基环烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基杂环烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基芳基或 $-C_{2-6}$ 烯基杂芳基，其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基环烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基杂环烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基芳基或 $-C_{2-6}$ 烯基杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 $-OC(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代；

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素或烷基的取代基所取代；

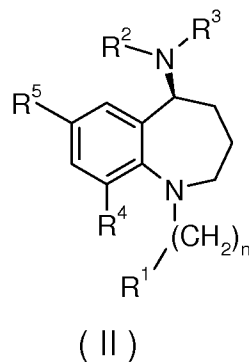
R^6 选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

n 为 1、2 或 3；且

m 为 0、1 或 2。

在本发明的一个具体实施方案中，通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中： $R^1 \sim R^5$ 、 n 的定义如通式(I)中所定义。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)或通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 n 为 1。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)或通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^2 为杂芳基，其中所述杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基或羟烷基的取代基所取代。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)或通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^2 为四唑基，其中所述四唑基任选进一步被一个或多个选自烷基或羟烷基的取代基所取代，优选被一个或多个烷基所取代。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)或通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^4 或 R^5 各自独立地为烷基，优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 4 个碳原子的烷基，最优选甲基。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)或通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^3 为 $-C_{1-6}$ 烷基芳基，优选为 $-C_{1-6}$ 烷基苯基，更优选为 $-C_{1-4}$ 烷基苯基，最优选为苄基，所述 $-C_{1-6}$ 烷基芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基的取代基所取代。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(I)或通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^1 为杂环烷基，其中所述杂环烷基任选进一步被一

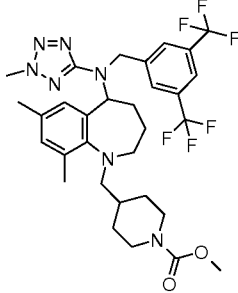
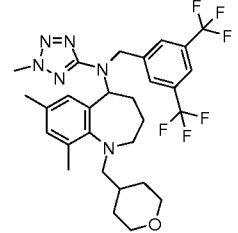
个或多个选自卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-C(O)R⁶或-C(O)OR⁶的取代基所取代；

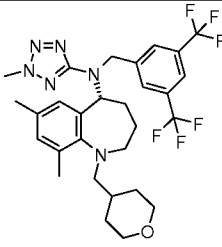
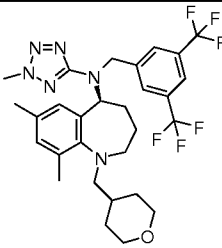
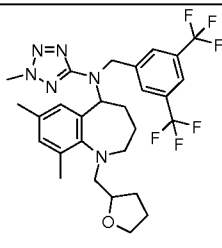
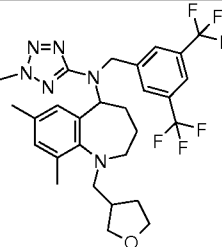
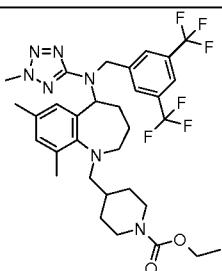
R⁶选自氢原子、烷基、羟基、环烷基或杂环烷基，其中所述的烷基、环烷基或杂环烷基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基的取代基所取代；

R⁷或R⁸各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基或杂环烷基，其中所述的烷基、环烷基或杂环烷基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基的取代基所取代。

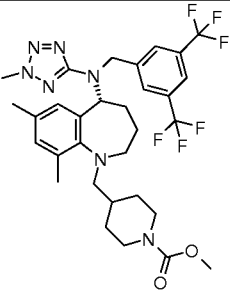
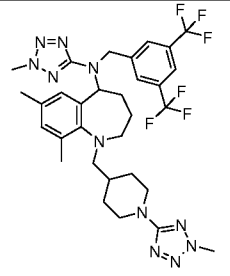
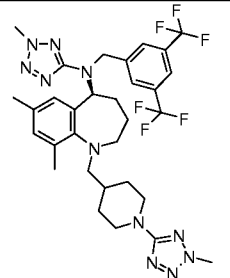
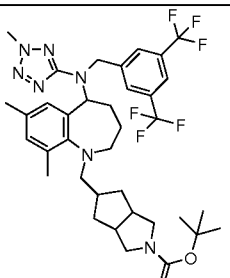
在本发明的优选实施方案中，一种通式(I)或通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中所述的杂环烷基为饱和或部分不饱和的3元至20元，含一个或多个杂原子的单环或多环环状烃取代基；其中所述的杂环烷基优选为3元至12元的杂环烷基，更优选3元至10元的杂环烷基，最优选4元至6元的单环杂环烷基；其中所述的杂原子优选为1-4个选自氮或氧的杂原子，更优选为1-2个选自氮或氧的杂原子。

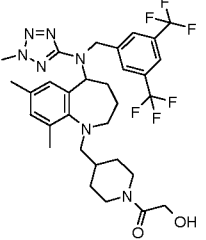
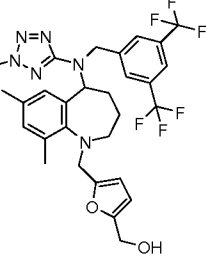
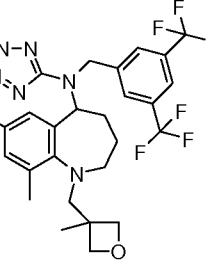
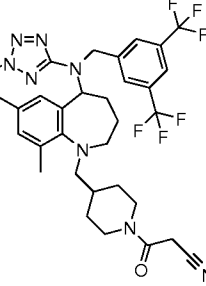
本发明的典型化合物包括，但不限于：

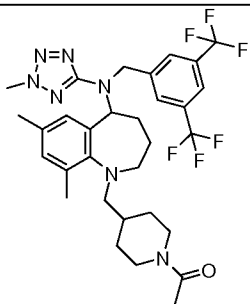
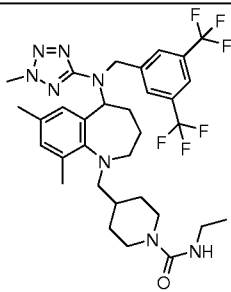
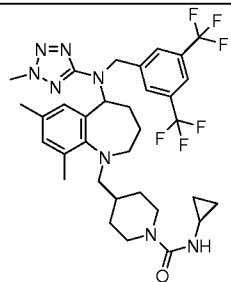
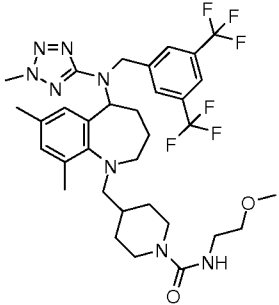
实施例 编号	化合物结构与命名
1	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯
2	 N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-N-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-5-胺

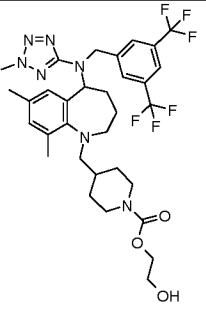
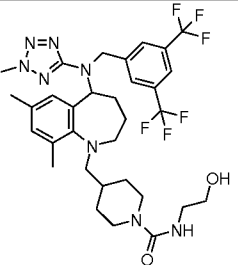
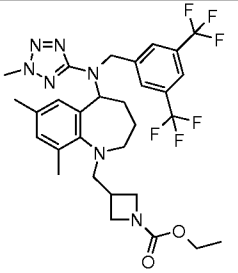
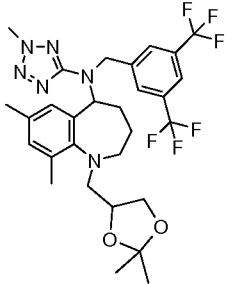
3	 (R)-N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-N-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-5-胺
4	 (S)-N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-N-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-5-胺
5	 N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-N-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-5-胺
6	 N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-N-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-5-胺
7	 4-(((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲酸乙酯

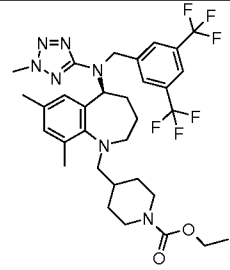
8	 <i>N</i>-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-<i>N</i>-(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)-1-(((<i>R</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-5-胺
9	 <i>N</i>-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-<i>N</i>-(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-5-胺
10	 5-(((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2<i>H</i>-吡喃-2-基)甲酸
11	 (<i>S</i>)-4-(((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲酸甲酯

12	 (R)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯
13	 N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-N-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)-1-((1-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-5-胺
14	 (S)-N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-N-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)-1-((1-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-5-胺
15	 5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)六氢环戊二烯[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯

16	
	1-(4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2 <i>H</i> -四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羟基乙酮
17	
	(5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2 <i>H</i> -四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)呋喃-2-基)甲醇
18	
	<i>N</i> -(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基- <i>N</i> -(2-甲基-2 <i>H</i> -四氮唑-5-基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]氮杂卓-5-胺
19	
	3-(4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2 <i>H</i> -四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

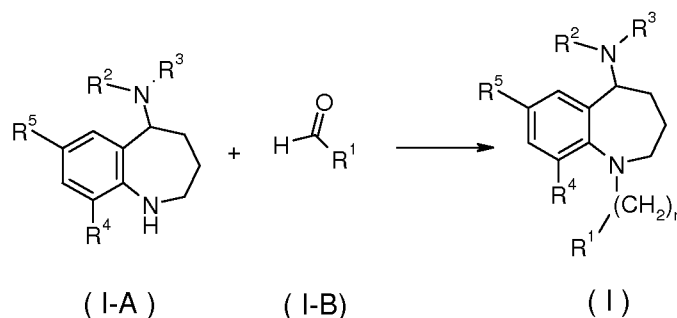
20	 1-(4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮
21	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)-<i>N</i>-乙基哌啶-1-羧胺
22	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)-<i>N</i>-环丙基哌啶-1-羧胺
23	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)-<i>N</i>-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-羧胺

24	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-(2-羟基乙基)甲酸酯
25	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)-<i>N</i>-(2-羟基乙基)哌啶-1-羧胺
26	 3-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸乙酯
27	 <i>N</i>-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-5-基)甲基)-7,9-二甲基-<i>N</i>-(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-5-胺

28	 (S)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸乙酯
----	---

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在溶剂中，酸性条件下与还原剂进行缩和还原反应，得到通式(I)化合物；

其中： $R^1 \sim R^5$ 、 n 的定义如通式(I)中所述。

进一步，本发明的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的如通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备胆固醇酯转移蛋白抑制剂中的用途。所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂导致 LDL-胆固醇的减少。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为调控 CETP 活性的药物；优选作为抑制 CETP 活性的药物，其中所述

的 CETP 活性的调控导致 LDL-胆固醇的减少。

本发明的另一方面涉及一种调控 CETP 活性，优选抑制 CETP 活性的方法，该方法包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备治疗或预防哺乳动物动脉粥样硬化的药物中的用途。

本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，在制备治疗或预防哺乳动物血脂障碍的药物中的用途。

本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，在制备降低哺乳动物血浆 LDL-胆固醇水平的药物中的用途。

本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备提高哺乳动物血浆 HDL-胆固醇水平的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防哺乳动物动脉粥样硬化疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种治疗或预防哺乳动物血脂障碍疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种降低哺乳动物血浆 LDL-胆固醇水平的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种提高哺乳动物血浆 HDL-胆固醇水平的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为治疗或预防哺乳动物动脉粥样硬化疾病的药物。

本发明的另一方面涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为治疗或预防哺乳动物动脉血脂障碍的药物。

本发明的另一方面涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为降低哺乳动物血浆 LDL-胆固醇水平的药物。

本发明的另一方面涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为提高哺乳动物血浆 HDL-胆固醇水平的药物。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酏剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物质，例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素，或延长时间物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊，或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxy cetanol)，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂，例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或 α -生育酚保存这些组合物。

通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，例如大豆卵磷脂和由脂肪酸和己糖醇衍生的酯或偏酯例如山梨醇单油酸酯，和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆和酏剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可在使用的可接受的溶媒和溶剂中有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液，例如 1,3-丁二醇中制备的溶液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬

浮介质。为此目的，可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定以下因素：所用特定化合物的活性、病人的年龄、病人的体重、病人的健康状况、病人的表现、病人的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

发明的详细说明

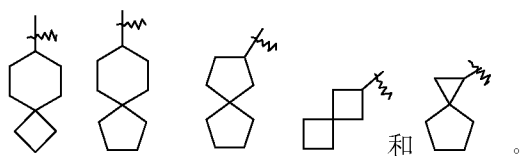
除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、

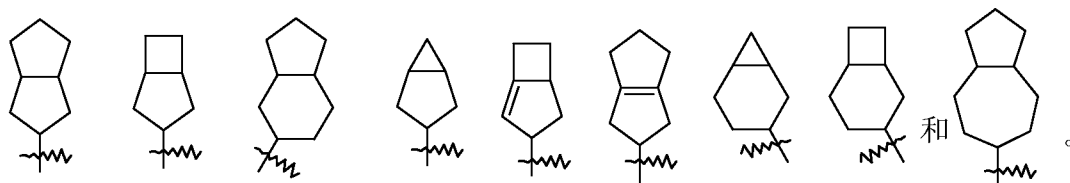
$-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个碳原子，最优选环烷基环包含 5 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

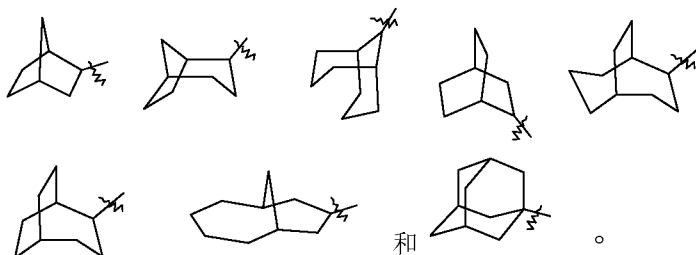
“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含



“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含



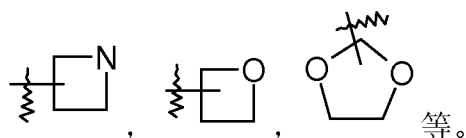
“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在

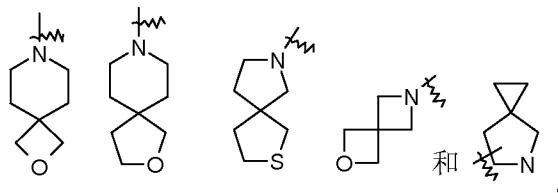
一起的环为环烷基, 非限制性实施例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

“杂环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, 其包括 3 至 20 个环原子, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分, 其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子, 其中 1~4 个是杂原子; 更优选杂环烷基环包含 3 至 10 个环原子, 最优选杂环烷基环包含 4 至 6 个环原子。单环杂环烷基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基、四氢吡喃基、四氢呋喃基, 以及

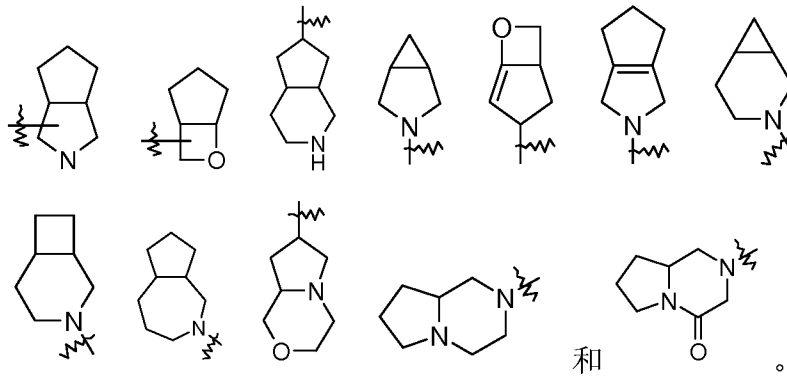


多环杂环烷基包括螺环、稠环和桥环的杂环烷基。

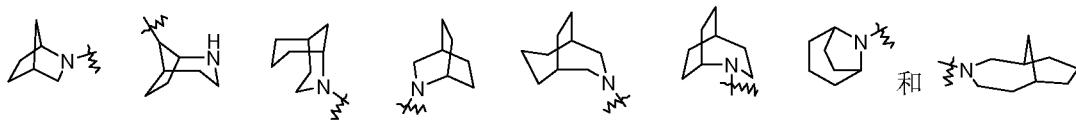
“螺杂环烷基”指 5 至 20 元, 单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环烷基团, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环烷基分为单螺杂环烷基、双螺杂环烷基或多螺杂环烷基, 优选为单螺杂环烷基和双螺杂环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环烷基。螺杂环烷基的非限制性实施例包含



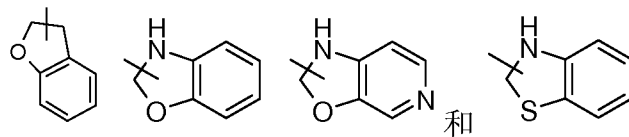
“稠杂环烷基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环烷基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环烷基。稠杂环烷基的非限制性实施例包含



“桥杂环烷基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环烷基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环烷基的非限制性实施例包含：



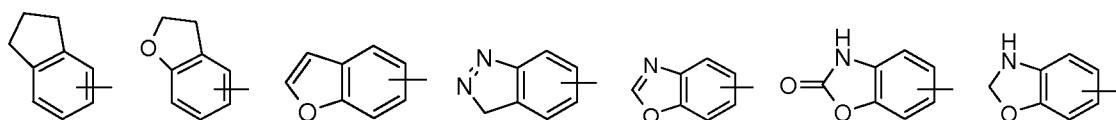
所述杂环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环烷基，非限制性实施例包含：

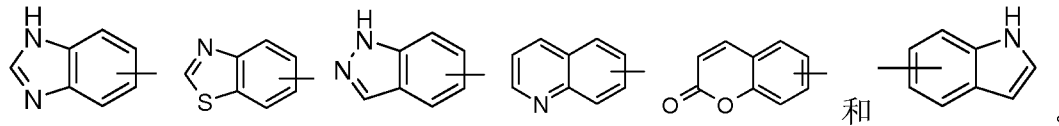


等。

杂环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

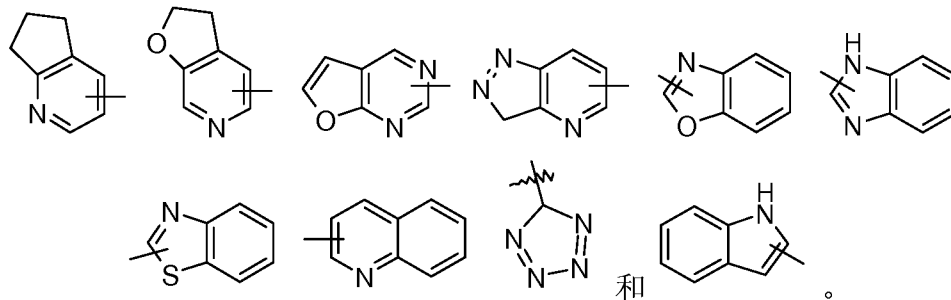
“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含：





芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子，5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子包括氧、硫和氮，优选为 5 至 10 元。杂芳基优选为是 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含：



杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^6$ 。

术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等；优选 C_{2-6} 烯基，更优选 C_{2-4} 烯基。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨

基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 。

“ $-\text{C}_{1-6}$ 烷基环烷基”指被环烷基取代的 C_{1-6} 烷基，优选被环烷基取代的 C_{1-4} 烷基，更优选被环烷基取代的亚甲基；

“ $-\text{C}_{1-6}$ 烷基杂环烷基”指被杂环烷基取代的 C_{1-6} 烷基，优选被杂环烷基取代的 C_{1-4} 烷基，更优选被杂环烷基取代的亚甲基；

“ $-\text{C}_{1-6}$ 烷基芳基”指被芳基取代的 C_{1-6} 烷基，优选被苯基取代的 C_{1-4} 烷基，更优选被苯基取代的亚甲基；

“ $-\text{C}_{1-6}$ 烷基杂芳基”指被杂芳基取代的 C_{1-6} 烷基，优选被杂芳基取代的 C_{1-4} 烷基取代，更优选被杂芳基取代的亚甲基；

“ $-\text{C}_{2-6}$ 烯基环烷基”指被环烷基取代的 C_{2-6} 烯基，优选 C_{2-4} 烯基；

“ $-\text{C}_{2-6}$ 烯基杂环烷基”指被杂环烷基取代的 C_{2-6} 烯基，优选 C_{2-4} 烯基；

“ $-\text{C}_{2-6}$ 烯基芳基”指被芳基取代的 C_{2-6} 烯基，优选 C_{2-4} 烯基；

“ $-\text{C}_{2-6}$ 烯基杂芳基”指被杂芳基取代的 C_{2-6} 烯基，优选 C_{2-4} 烯基；

“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基的定义如上所述。

“卤代烷氧基”指在烷基上被一个或多个卤素取代的烷氧基。

“羟基”指 $-\text{OH}$ 基团。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指 $-\text{NH}_2$ 。

“氰基”指 $-\text{CN}$ 。

“硝基”指 $-\text{NO}_2$ 。

“苄基”指 $-\text{CH}_2$ -苯基。

“氧代”指 $=\text{O}$ 。

“羧基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

“羧酸酯基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{烷基})$ 或 (环烷基) ，其中烷基、环烷基的定义如上所述。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环烷基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环烷基团被烷基取代的情形和杂环烷基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多5个，更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

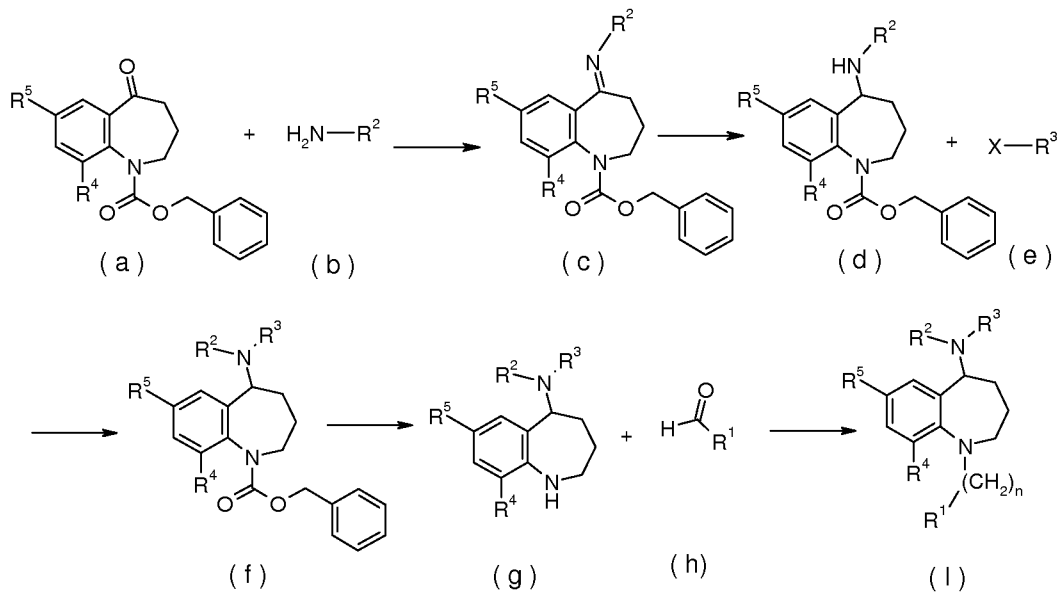
“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

m 和 $R^6 \sim R^8$ 的定义如通式(I)化合物中所述。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的合成目的，本发明采用如下合成技术方案：

本发明涉及一种制备通式(I)所述的化合物或其可药用盐的方法，该方法包括：



苯并[b]氮杂卓甲酸苄酯类化合物(a)与胺基化合物(b)在酸性条件下溶剂中反应得到亚胺化合物(c)，亚胺化合物(c)在溶剂中与还原剂如硼氢化钠反应得到胺基取代的苯并[b]氮杂卓类化合物(d)，胺基取代的苯并[b]氮杂卓类化合物(d)与卤代化合物(e)在碱性条件下溶剂中反应得到化合物(f)，化合物(f)在溶剂中，催化剂作用下，氢化脱保护得到苯并[b]氮杂卓类化合物(g)，苯并[b]氮杂卓类化合物(g)与 R^1 取代甲醛(h)在酸性条件下溶剂中，与还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠反应，还原胺化得到通式(I)化合物。其中 X 为卤素；n、 $R^1 \sim R^5$ 的定义如通式(I)中所述。

提供酸性条件的试剂包括但不限于三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸。

碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、叔丁醇钾、四丁基溴化铵，所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯。

催化剂包括但不限于四-三苯基磷钨、二氯化钨、醋酸钨、1,1'-双(二苄基磷)二氯二戊铁钨、三(二亚苄基丙酮)二钨、钨/碳、兰尼镍。

还原剂包括但不限于 Fe 粉、Zn 粉、 H_2 、硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、腈

基硼氢化钠或氢化铝锂。

所用溶剂包括但不限于：甲苯、甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙腈、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

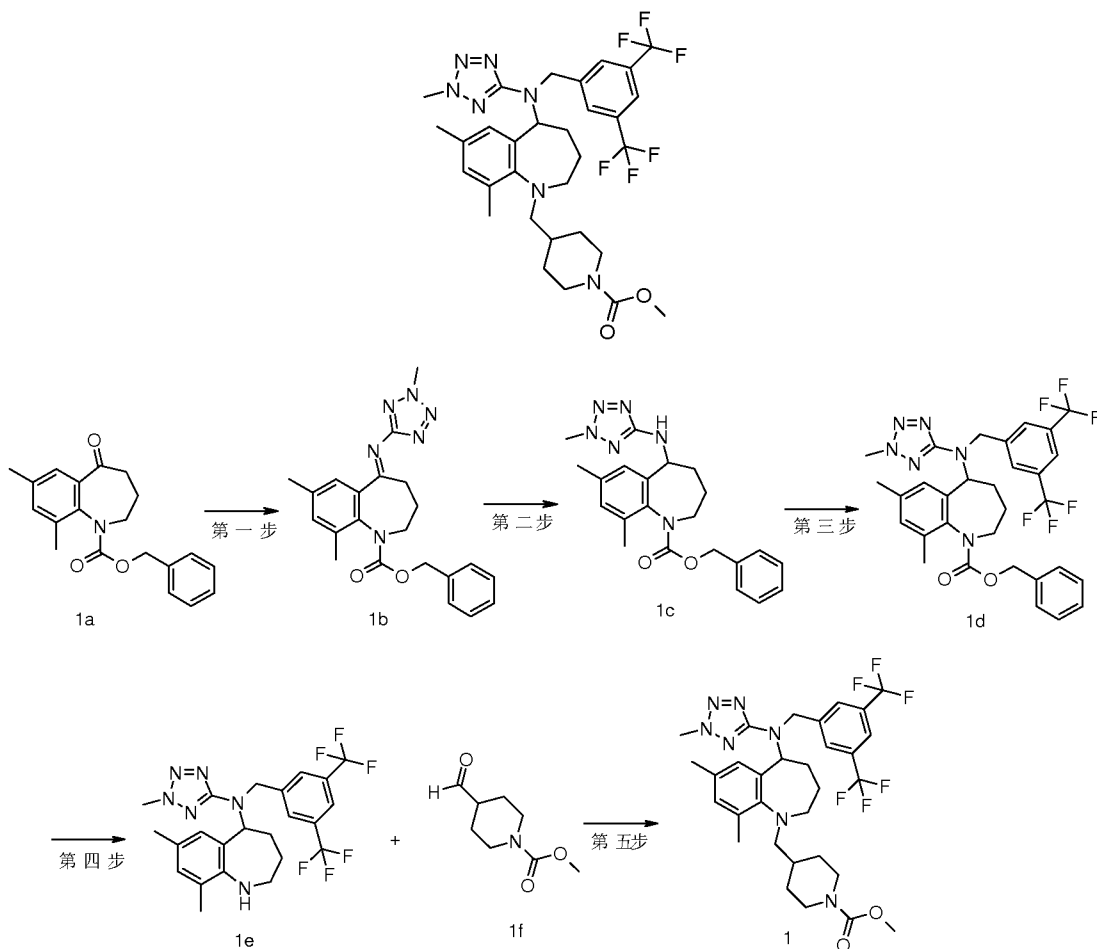
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体

系有：A：二氯甲烷和甲醇体系， B：正己烷和乙酸乙酯体系， C：石油醚和乙酸乙酯体系， D：丙酮，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系， B：正己烷和乙酸乙酯体系， C：二氯甲烷和丙酮体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯



第一步

(*E*)-7,9-二甲基-5-((2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-甲酸苄酯

依次将 7,9-二甲基-5-氧代-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-甲酸苄酯 1a (56.1 g, 0.17 mol, 采用专利“WO2011002696”中公开的方法制备而得), 2-甲基-2*H*-四氮唑-5-胺(25.8 g, 0.26 mol)和 5.2 mL 三氟乙酸(7.89 g, 69 mmol)溶解于 1 L 甲苯中, 加热至 135℃, 加分水器的回流反应 6 小时, 再 110℃反应 6 天, 反应完全。得到粗品 (*E*)-7,9-二甲基-5-((2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-

甲酸苄酯 1b 的反应液，该反应液冷却后直接用于下步反应。

第二步

7,9-二甲基-5-((2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)胺基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-甲酸苄酯

将硼氢化钠(19.6 g, 0.52 mmol)溶解于上述粗品(*E*)-7,9-二甲基-5-((2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)亚胺)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-甲酸苄酯 1b 的反应液中，冰浴下缓慢滴加甲醇，滴加完毕，室温搅拌 30 分钟，反应完全。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物 7,9-二甲基-5-((2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)胺基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-甲酸苄酯 1c (39.9 g, 黄色油状物)，产率：56.8%。

MS *m/z* (ESI): 407.2 [*M*+1]

第三步

5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)胺基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-甲酸苄酯

将 7,9-二甲基-5-((2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)胺基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-甲酸苄酯 1c (39.9 g, 98 mmol)溶解于 300 mL 四氢呋喃中，冰浴下搅拌 15 分钟，再分批缓慢加入氢化钠(11.8 g, 295 mmol)，加完后冰浴下搅拌 1 小时，再滴加 1-溴甲基-3,5-二(三氟甲基)苯(60.2 g, 196 mmol)，加完室温反应 16 小时。冰浴下加入 100 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，静置分液，水相用乙酸乙酯萃取(150 mL)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(150 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物 5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)胺基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-甲酸苄酯 1d (27.2 g, 黄色油状物)，产率：43.9%。

MS *m/z* (ESI): 633.2 [*M*+1]

第四步

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺

将 5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)胺基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-甲酸苄酯 1d (27.2 g, 43 mmol)溶解于 250 mL 甲醇中，加入钯/碳(10%, cat.)，氢气置换三次，搅拌反应 16 小时。反应液抽滤，滤渣用二氯甲烷冲洗(20 mL×4)，合并滤液，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 1e (17.0 g, 黄色固体)，产率：79.4%。

MS *m/z* (ESI): 499.4 [*M*+1]

第五步

4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯

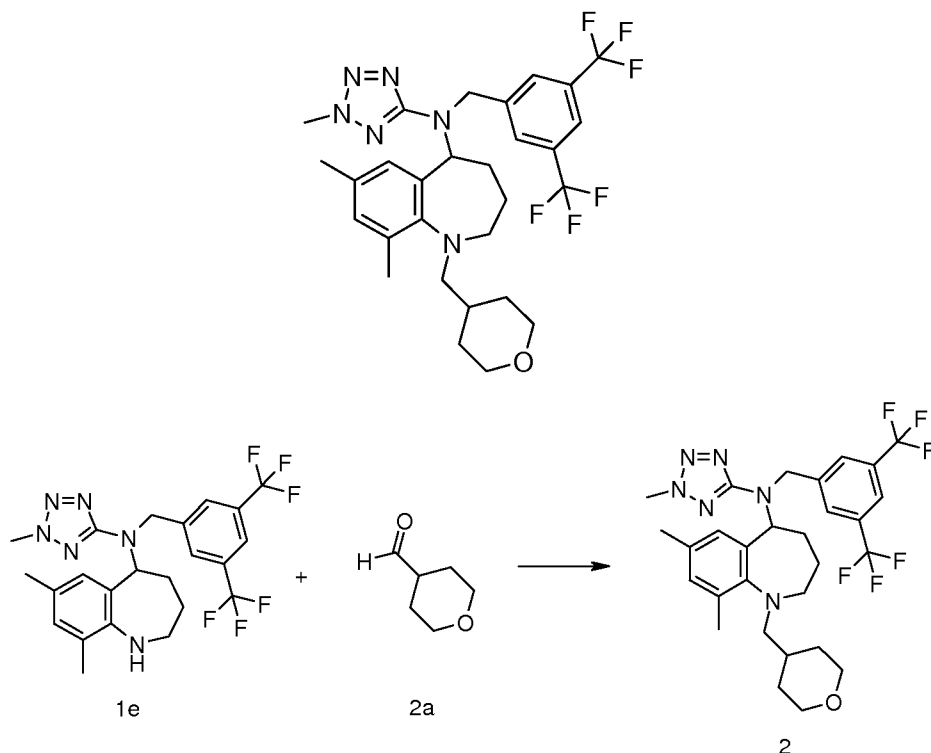
将 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 1e (100 mg, 0.20 mmol) 溶解于 10 mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸甲酯 1f (51.51 mg, 0.30 mmol, 采用公知的方法文献 “*Eur. J. Org. Chem.* 2012, 260–263” 制备而得), 搅拌 30 分钟后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (84.80 mg, 0.40 mmol), 再滴加 5 滴醋酸, 搅拌反应 16 小时。向反应液中加入少量碳酸钾, 搅拌 10 分钟, 过滤。滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯 1 (40 mg, 白色固体), 产率: 30.8%。

MS *m/z* (ESI): 654.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.24 (d, 2H), 2.95–2.77 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.98–1.90 (m, 6H), 1.73–1.71 (m, 2H)

实施例 2

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺



将 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 1e (150 mg, 0.30 mmol) 和四氢-2*H*-吡喃-4-甲醛 2a (399 mg, 3.50 mmol, 采用专利申请 “WO2010021680” 中公开的方法制备而得) 溶解于

12 mL 1,2-二氯乙烷中, 滴加 5 滴醋酸, 搅拌反应 1 小时, 再加入三乙氧基硼氢化钠(160 mg, 0.75 mmol), 搅拌反应 48 小时。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 2 (98 mg, 白色固体), 产率: 54.8%。

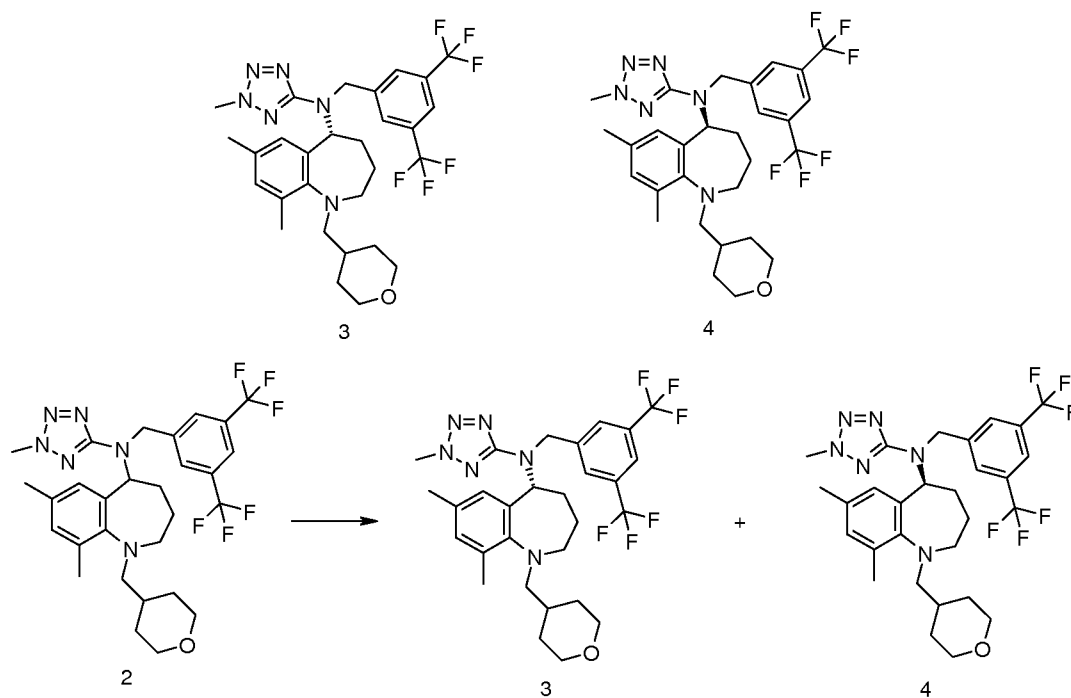
MS *m/z* (ESI): 597.6 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 2.80-3.0 (s, 2H), 2.25-2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.65-1.94 (m, 3H), 1.55 (s, 3H)

实施例 3,4

(*R*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺

(*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺



将 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 2 (193 mg, 32 mmol) 进行手性拆分, 采用 HPLC 法, 用制备设备和手性柱对手性异构体进行分离(分离条件: 手性柱 CHIRALCEL OZ-H, 流动相: 正己烷: 异丙醇=98: 2, 流速: 1.5 mL/分钟), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 得到标题产物(*R*)-*N*-(3,5-二(三氟甲

基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 3 (86 mg, 14 mmol)和(*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 4 (106 mg, 18 mmol)。

3: MS *m/z* (ESI): 597.3 [M+1], 保留时间 9.335 分钟, ee 值 >99.0%。

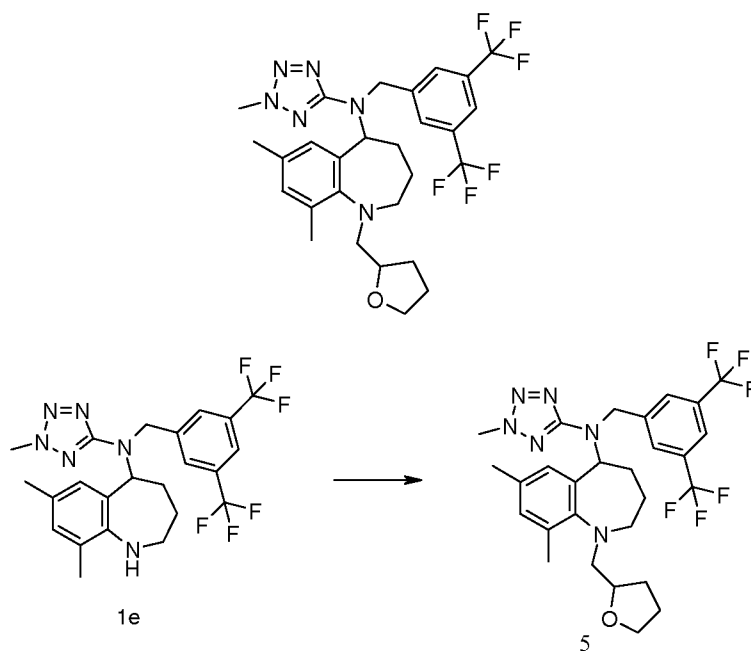
4: MS *m/z* (ESI): 597.3 [M+1], 保留时间 11.247 分钟, ee 值 >99.0%。

3: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.75 (t, 1H), 3.56-3.51 (m, 3H), 3.24-3.16 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03-1.82 (m, 6H)

4: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.46-3.41 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.99-1.78 (m, 6H)

实施例 5

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺



于反应瓶中依次加入四氢呋喃-2-甲醛(600 mg, 4.90 mmol), *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 1e (50 mg, 0.10 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠(42 mg, 0.20 mmol)以及 5 mL 1,2-二氯乙烷, 搅拌反应 16 小时。加入 10 mL 1,2-二氯乙烷和 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3,5-二(三

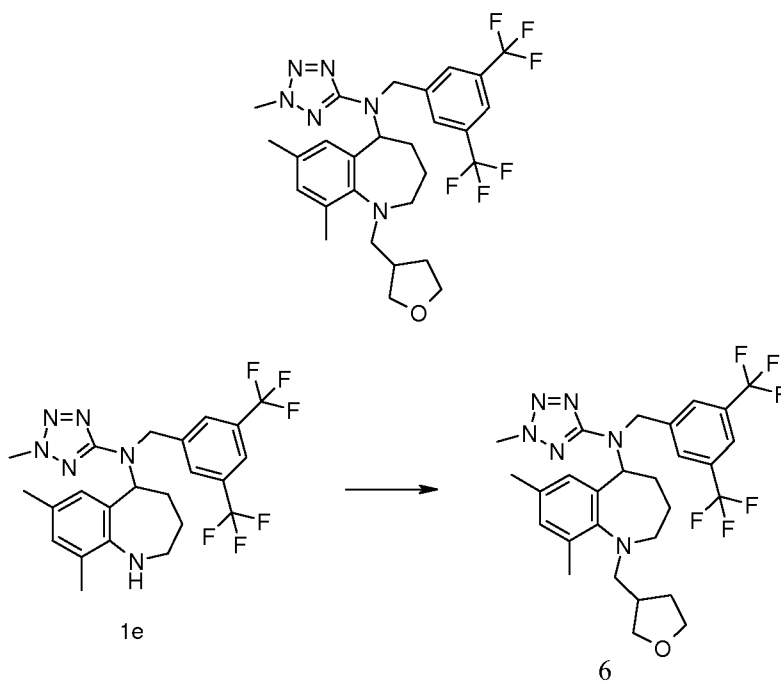
氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 5 (12 mg, 白色固体), 产率: 20.6%。

MS *m/z* (ESI): 583.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (t, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.65-6.52 (d, 1H), 5.56 (br, 1H), 5.16-4.85 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 2H), 3.43-3.30 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 1H), 2.34-2.24 (d, 3H), 2.23-2.16 (d, 3H), 2.08-1.92 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 2H)

实施例 6

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺



于反应瓶中依次加入四氢呋喃-3-甲醛(150 mg, 1.47 mmol), *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 1e (50 mg, 0.10 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠(42 mg, 0.20 mmol)以及 5 mL 1,1-二氯乙烷, 搅拌反应 16 小时。加入 10 mL 1,2-二氯乙烷和 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 6 (45 mg, 白色固体), 产率: 77.2%。

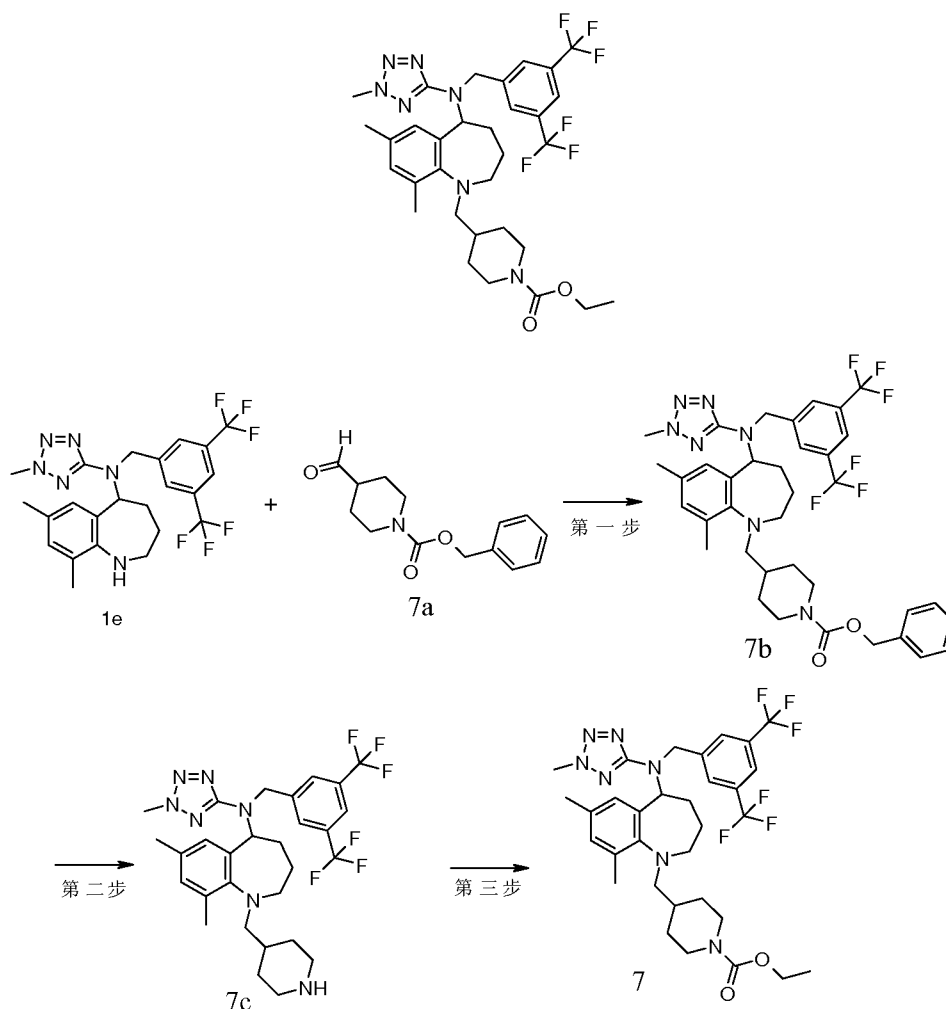
MS *m/z* (ESI): 583.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.64-5.48 (m, 1H), 5.27-5.10 (m, 1H), 4.98-4.82 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.96-3.72 (m, 3H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.35-3.00 (m, 3H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s,

3H), 2.10-1.83 (m, 4H), 1.40-1.23 (m, 2H)

实施例 7

4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸乙酯



第一步

4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯

将 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 1e (800 mg, 1.61 mmol) 溶解于 20 mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯 7a (684 mg, 3.22 mmol, 采用“专利申请 WO2008021375”公开的方法制备而得), 搅拌 30 分钟后, 再加入三乙氧基硼氢化钠(683 mg, 3.22 mmol)和 1 mL 醋酸, 搅拌反应 16 小时。向反应液中加入少量碳酸钾, 搅拌 10 分钟, 过滤除去碳酸钾, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯 7b (1.05 g, 白色固体), 产率: 90.5%。

MS m/z (ESI): 696.3 [M+1]

第二步

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-1-(哌啶-4-基-甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺

将 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯 7b (1.05 g, 1.51 mmol) 溶解于 100 mL 盐酸的二氧六环溶液，搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩，得到标题产物粗品 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-1-(哌啶-4-基-甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 7c (850 mg, 白色固体)，产物不经纯化直接用于下步反应。

第三步

4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸乙酯

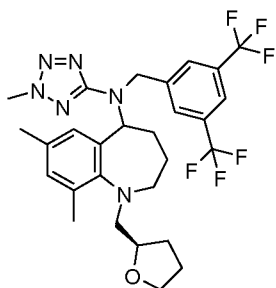
将粗品 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-1-(哌啶-4-基-甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 7c (90 mg, 0.15 mmol) 和三乙胺(63 mL, 0.45 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，加入氯甲酸乙酯(33 mg, 0.30 mmol)，搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩，用 HPLC 制备色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸乙酯 7 (35 mg, 白色固体)，产率：34.7%。

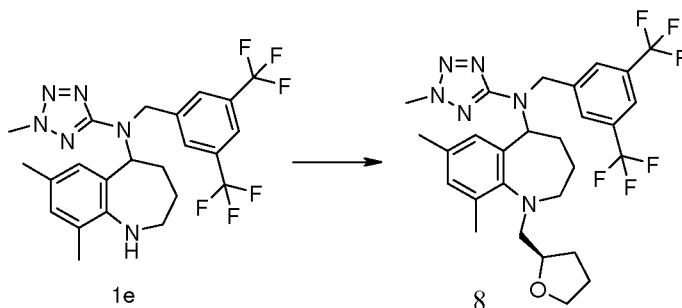
MS m/z (ESI): 668.4 [M+1]

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.81 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.65-5.60 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.19-4.13 (m, 3H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05-1.61 (m, 10H), 1.31-1.27 (t, 3H)

实施例 8

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺





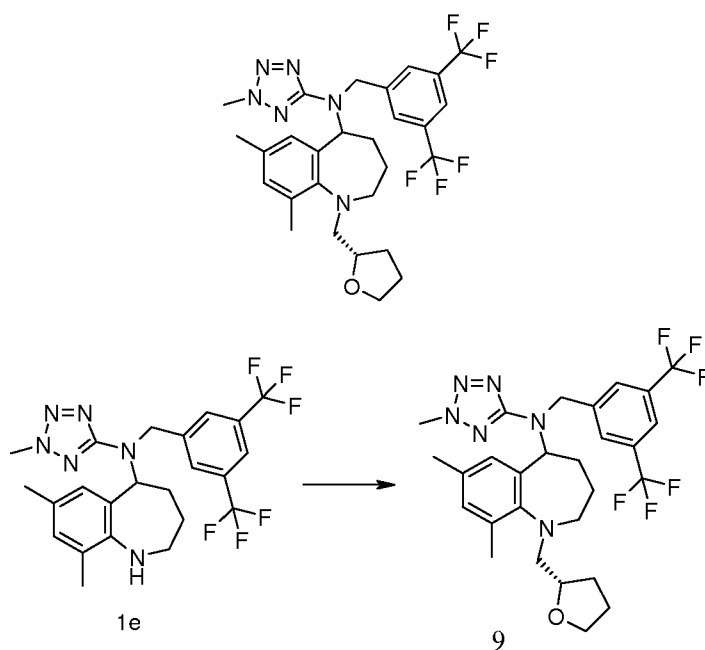
于反应瓶中依次加入 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 1e (150 mg, 0.30 mmol), (*R*)-四氢呋喃-2-甲醛(150 mg, 1.47 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠(128 mg, 0.60 mmol)和 5 mL 1,2-二氯乙烷, 搅拌反应 16 小时。加入 10 mL 乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(20 mL×2), 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(((*R*)-四氢呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 8 (75 mg, 黄色油状物), 产率: 42.8%。

MS *m/z* (ESI): 583.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (t, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.65-6.50 (d, 1H), 5.73-5.45 (m, 1H), 5.15-4.86 (m, 2H), 4.22-4.13 (d, 3H), 4.11-3.96 (m, 1H), 3.91-3.61 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 1H), 2.34-2.26 (d, 3H), 2.25-2.16 (d, 3H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 2H)

实施例 9

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(((*S*)-四氢呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺



于反应瓶中依次加入 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮

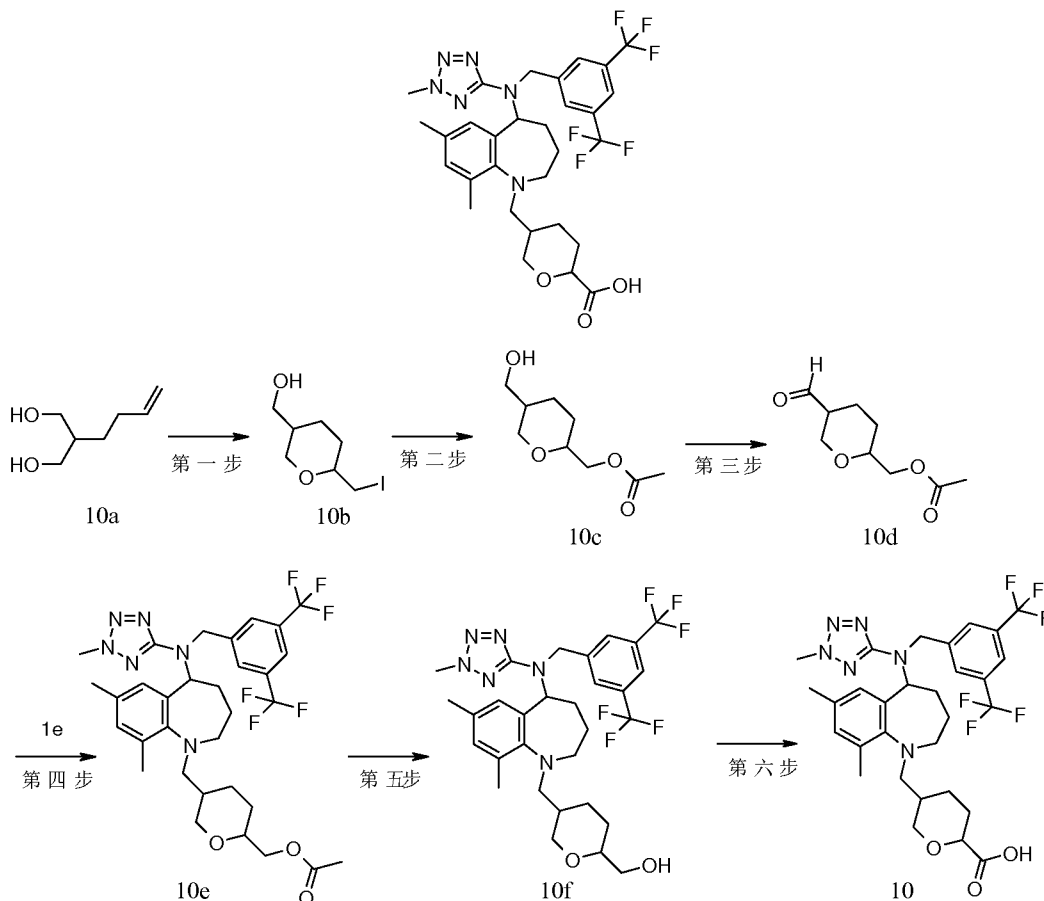
唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 1e (150 mg, 0.30 mmol), (*S*)-四氢呋喃-2-甲醛(300 mg, 3 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠(128 mg, 0.60 mmol)和 5 mL 1,2-二氯乙烷, 搅拌反应 16 小时。加入 10 mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(20 mL×2), 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(((*S*)-四氢呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 9 (105 mg, 白色固体), 产率: 60.0%。

MS *m/z* (ESI): 583.3 [M+1]

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (t, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.65-6.50 (d, 1H), 5.73-5.43 (m, 1H), 5.15-4.84 (m, 2H), 4.22-4.13 (d, 3H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.90-3.61 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.01-2.86 (m, 1H), 2.34-2.26 (d, 3H), 2.25-2.16 (d, 3H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.64-1.45 (m, 2H)

实施例 10

5-(((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-甲酸



第一步

(6-(碘甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)甲醇

于反应瓶中依次加入碘(8.8 g, 35 mmol), 碳酸氢钠(2.9 g, 34 mmol)和 30mL 乙

醇和水(V/V = 4:1)混合溶剂, 冰水浴下滴加 2-(丁基-3-烯-1-基)丙烷-1,3-二醇 10a (3.0 g, 23 mmol, 采用“专利申请 US2007197615”公开的方法制备而得)的乙醇溶液, 室温搅拌反应 16 小时。冰水浴下滴加 20 mL 硫代硫酸钠水溶液, 搅拌 10 分钟, 分层, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物(6-(碘甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)甲醇 10b (5.0 g, 浅黄色固体), 产率: 84.7%。

第二步

(5-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基乙酸酯

依次将(6-(碘甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)甲醇 10b (5.0 g, 19.50 mmol), 乙酸钾(2.0 g, 19.50 mmol)和 18-冠-6 (515 mg, 1.95 mmol)溶解于 15 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加热至 80℃下搅拌反应 16 小时。将反应液倒入 20 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物(5-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基乙酸酯 10c (2.0 g, 无色液体), 产率: 54.5%。
MS *m/z* (ESI): 189.0 [M+1]

第三步

(5-甲酰基四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基乙酸酯

将(5-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基乙酸酯 10c(200 mg, 1.06 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时。反应液抽滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物粗品(5-甲酰基四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基乙酸酯 10d (80 mg, 无色液体), 产物不经纯化直接用于下步反应。

第四步

5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基乙酸酯

于反应瓶中依次加入 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 1e (100 mg, 0.21 mmol), 粗品(5-甲酰基四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基乙酸酯 10d (80 mg, 0.43 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (137 mg, 0.64 mmol)和 20 mL 1,2-二氯乙烷, 60℃下搅拌反应 16 小时。将反应液倒入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用 HPLC 制备色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基乙酸酯 10e (70 mg, 白色固体), 产率: 48.6%。

MS *m/z* (ESI): 669.3 [M+1]

第五步

5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲醇

于反应瓶中依次加入 5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基乙酸酯 10e (70 mg, 0.10 mmol), 氢氧化钠(12 mg, 0.30 mmol)以及 10 mL 甲醇和水(V/V = 5:1)混合溶剂, 50℃下搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 加入 20 mL 乙酸乙酯溶解, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物粗品 5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲醇 10f(40 mg, 浅黄色固体), 产物不经纯化直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI): 627.3 [M+1]

第六步

5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲酸

于反应瓶中依次加入粗品 5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲醇 10f(40 mg, 64 mmol), 氢氧化钠(0.5 mg, 0.01mmol)和 20 mL 乙腈和水(V/V = 5:1)混合溶剂, 搅拌 5 分钟, 再加入高锰酸钾(20 mg, 0.13 mmol), 搅拌反应 1 小时。加入 20 mL 硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用 HPLC 制备色谱法以展开剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲酸 10 (7.6 mg, 白色固体), 产率: 18.5%。

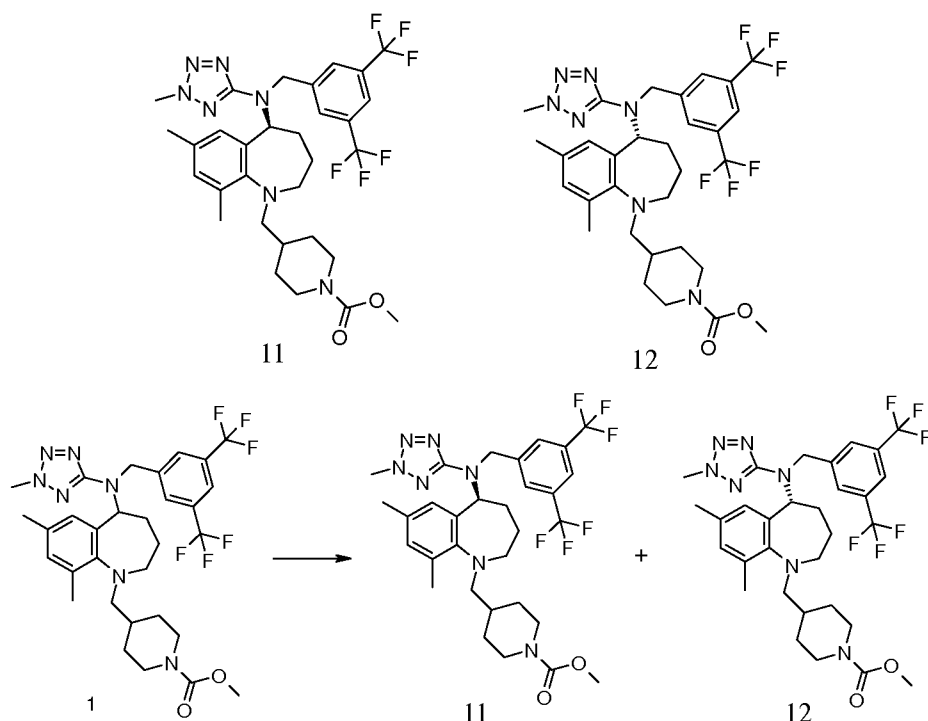
MS *m/z* (ESI): 641.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.81 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.92-4.93 (m, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 3H), 3.67-3.32 (m, 4H), 2.32 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 3H), 1.75-1.53 (m, 9H)

实施例 11,12

(*S*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯

(*R*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯



将 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯 1 (1.38 g, 2.11 mmol) 进行手性拆分, 采用 HPLC 法, 用制备设备和手性柱对手性异构体进行分离(分离条件: 手性柱 CHIRALPAK AD-H, 流动相: 正己烷: 异丙醇=90: 10, 流速: 1.0 mL/分钟), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 得到标题产物(*S*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯 11 (658 mg, 1.01 mmol) 和(*R*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯 12 (730 mg, 1.12 mmol)。

11: MS *m/z* (ESI): 654.5 [*M*+1], 保留时间 4.486 分钟, ee 值>99.0%。

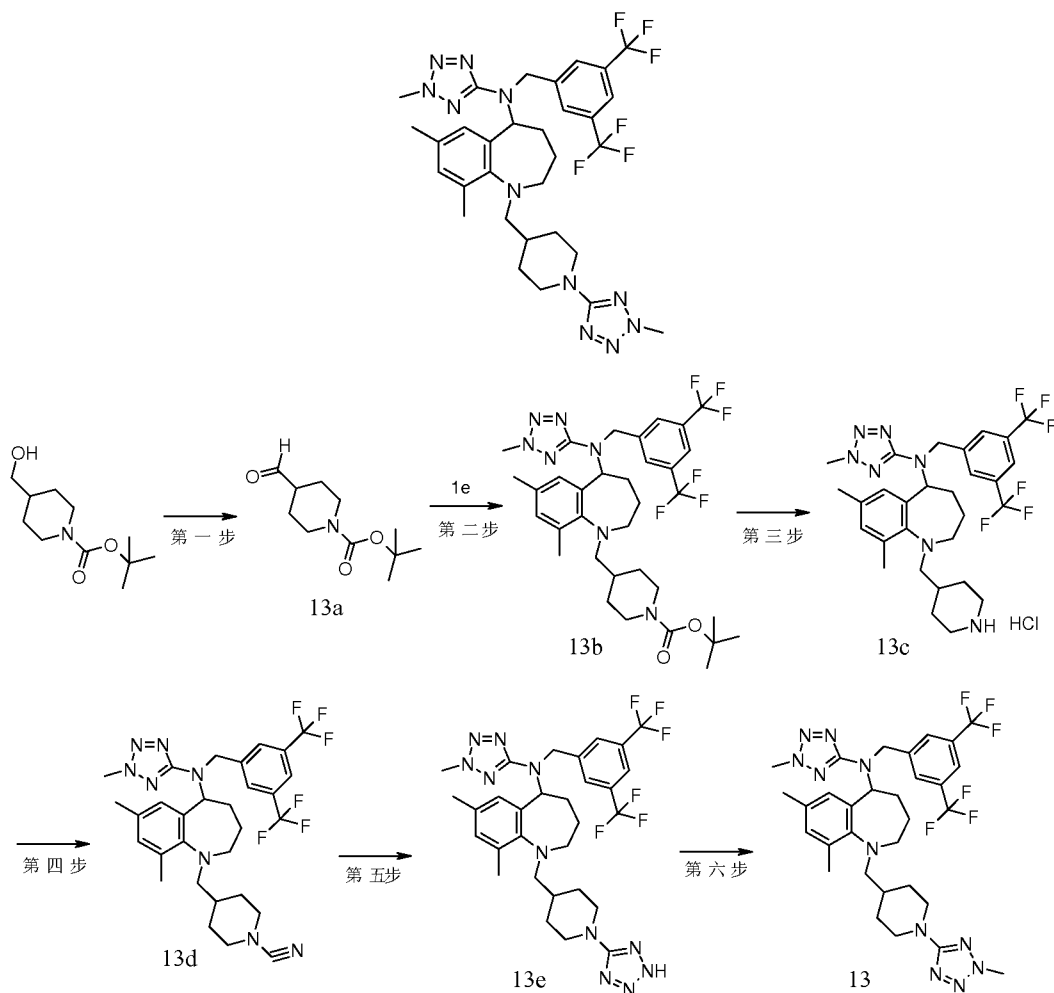
12: MS *m/z* (ESI): 654.5 [*M*+1], 保留时间 7.145 分钟, ee 值>99.0%。

11: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.98-1.64 (m, 9H)

12: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.98-1.60 (m, 9H)

实施例 13

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((1-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺



第一步

4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯

于反应瓶中依次加入 4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0 g, 4.64 mmol, 百灵威, NO 100275), PCC 氧化剂(1.5 g, 6.97 mmol), 硅藻土(2.0 g)和 20 mL 二氯甲烷, 搅拌反应 3 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物粗品 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 13a(660 mg, 浅黄色油状物), 产物不经纯化直接用于下步反应。

第二步

4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

于反应瓶中依次加入粗品 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 13a (660 mg, 4.64 mmol), *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-5-胺 1e (1.4 g, 2.80 mmol), 2 滴醋酸(cat.), 三乙酰氧基硼氢化钠(2.0 g, 90 mmol)和 20 mL 1,2-二氯乙烷, 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 13b(700 mg, 黄色固体), 产率: 23.5%。

第三步

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(哌啶-4-基-甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺盐酸盐

将 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 13b (700 mg, 1 mmol) 溶解于 20 mL 盐酸二氧六环溶液中, 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 得到标题产物粗品 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(哌啶-4-基-甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺盐酸盐 13c (600 mg, 黄色油状物), 产物不经纯化直接用于下步反应。

第四步

4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲腈

将粗品 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(哌啶-4-基-甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺盐酸盐 13c (600 mg, 1 mmol) 和碳酸氢钠 (170 mg, 2 mmol) 溶解于 5 mL 乙醇中, 加入溴甲腈 (128 mg, 1.20 mmol), 搅拌反应 8 小时。反应液减压浓缩, 加入 10 mL 四氢呋喃溶解, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物粗品 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲腈 13d (541 mg, 黄色油状物), 产物不经纯化直接用于下步反应。

第五步

1-((1-(2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺

于反应瓶中依次加入粗品 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲腈 13d (541 mg, 0.87 mmol), 叠氮三甲基硅烷 (200 mg, 1.70 mmol), 三乙胺 (260 mg, 2.60 mmol) 和 10 mL 四氢呋喃, 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-((1-(2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 13e (200 mg, 白色固体), 产率: 34.6%。

MS *m/z* (ESI): 664.4 [*M*+1]

第六步

N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((1-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺

将 1-((1-(2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 13e (100 mg, 0.15 mmol), 碘甲烷 (0.75 mL, 0.45 mmol) 和四丁基溴化铵 (9.70 mg, 0.03 mmol) 溶解于 2 mL 二氯甲烷中, 0℃下滴加 10% 氢氧化钠溶液 (2.5 mL, 0.45 mmol), 室温搅拌反应

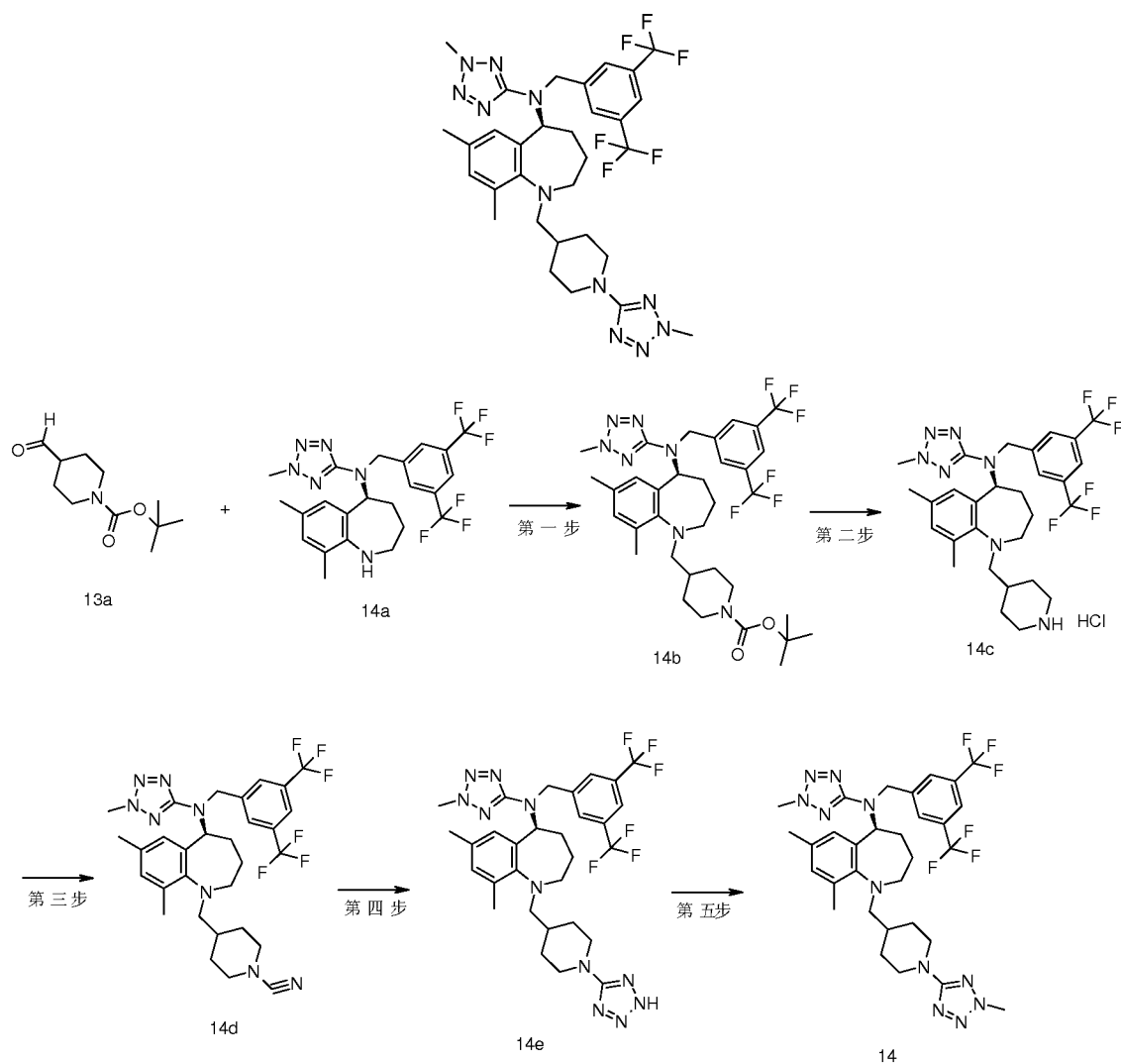
16 小时。反应液减压浓缩，用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题产物 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((1-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 13(40 mg, 白色固体)，产率：40.0%。

MS *m/z* (ESI): 678.7 [M+1]

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.61-5.51 (m, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.07-4.04 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.1-1.9 (m, 3H), 1.9-1.5 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 6H)

实施例 14

(*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((1-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺



第一步

(*S*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

于反应瓶中依次加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 13a (1.70 g, 7.97 mmol, 采用公知的方法“Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22(9), 3157-3162; 2012”制备而得), (*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 14a (2 g, 4 mmol, 采用公知的方法专利“US20100331309A1”制备而得), 2 滴醋酸(cat.), 三乙酰氧基硼氢化钠(1.53 g, 7.21 mmol)和 20 mL 二氯甲烷, 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 14b (2.53 g, 白色固体), 产率: 91%。

第二步

(*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(哌啶-4-基-甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺盐酸盐

将(*S*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 14b (2.53 g, 3.64 mmol)溶解于 40 mL 盐酸二氧六环溶液中, 0℃搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 得到标题产物粗品(*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(哌啶-4-基-甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺盐酸盐 14c (3 g, 淡黄色固体), 产物不经纯化直接用于下步反应。

第三步

(*S*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲腈

将粗品(*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-(哌啶-4-基-甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺盐酸盐 14c (2.30 g, 3.64 mmol)溶解于 20 mL 乙醇中, 依次加入碳酸氢钠(1.10 g, 12.70 mmol)和溴甲腈(0.50 g, 4.74 mmol), 搅拌反应 5 小时。反应液减压浓缩, 加入 20 mL 四氢呋喃溶解, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物粗品(*S*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲腈 14d (2.20 g, 黄色固体), 产率 97.7%。

第四步

(*S*)-1-((1-(2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺

于反应瓶中依次加入粗品(*S*)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲腈 14d (2.20 g, 3.55 mmol), 叠氮三甲基硅烷(820 mg, 7 mmol), 三乙胺(1.10 g, 10 mmol)和 20 mL 四氢呋喃, 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-1-((1-(2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲

基)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 14e (1.54 g, 白色固体), 产率: 65.5%。

第五步

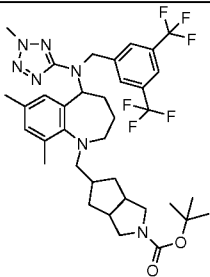
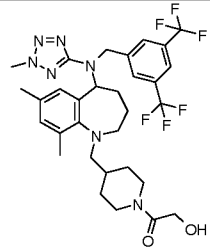
(*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((1-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺

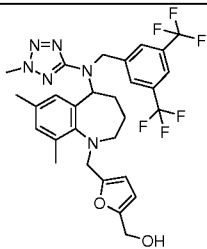
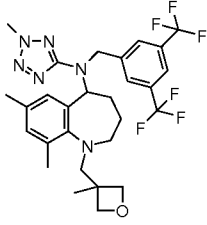
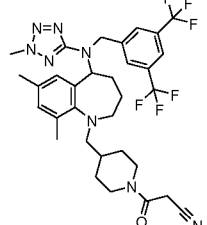
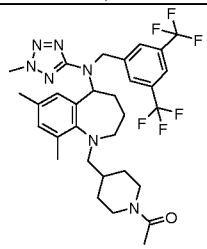
将(*S*)-1-((1-(2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 14e (1.54 g, 2.32 mmol), 碘甲烷(0.44 mL, 6.96 mmol)和四丁基溴化铵(149 mg, 0.46 mmol)加入 10 mL 二氯甲烷中, 0℃下滴加 10%氢氧化钠溶液(278 mg, 6.96 mmol), 室温搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-*N*-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)-1-((1-(2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基)哌啶-4-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*b*]氮杂卓-5-胺 14 (1 g, 白色固体), 产率: 63.7%。

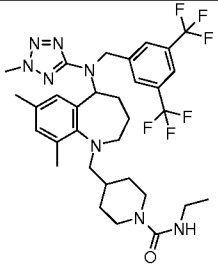
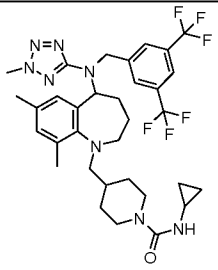
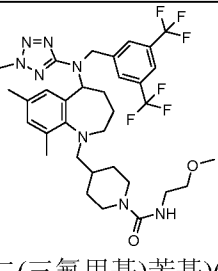
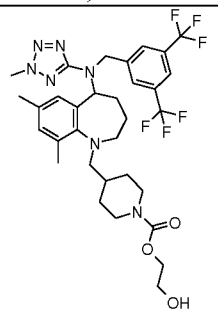
MS *m/z* (ESI): 678.6[M+1]

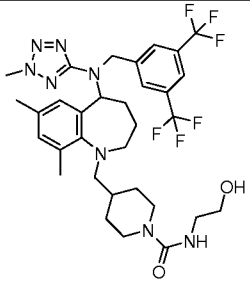
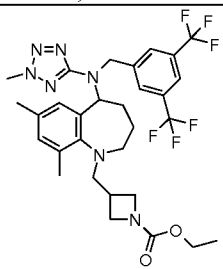
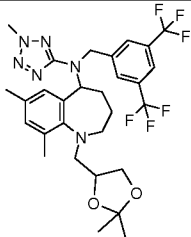
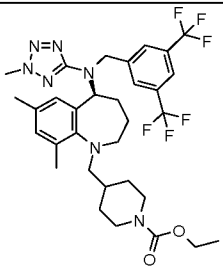
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.61-5.51 (m, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.07-4.05 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 3H), 2.40-2.25 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.85-1.55 (m, 4H), 1.50-1.25 (m, 4H)。

此外, 化合物 15-28 可以按照本发明制备通式 (I) 化合物的技术方案, 参照实施例 1-14 的合成路线, 由适当的原料化合物制得:

编号	结构	性状	MS	¹ H NMR
15	 5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)六氢环戊二烯[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酸叔丁酯	淡黄色固体	722.8 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.53 (d, 3H), 3.20-3.25 (m, 5H), 2.83 (s, 1H), 2.60 (d, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.93 (m, 3H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)
16	 1-(4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)六氢环戊二烯[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酸叔丁酯	白色固体	654.6 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.20-3.22 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.94-1.98

	-2 <i>H</i> -四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-羟基乙酮			(m, 4H), 1.79 (s, 2H), 1.57 (s, 5H)
17	 (5-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)呋喃-2-基)甲醇	白色固体	609.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78-7.77 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.21-6.20 (m, 2H), 5.60-5.62 (m, 1H), 5.15-5.17 (m, 1H), 4.82-4.71 (m, 2H), 4.12-4.58 (m, 2H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H)
18	 <i>N</i>-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-7,9-二甲基-<i>N</i>-(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-5-胺	淡黄色固体	583.6 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)
19	 3-(4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈	白色固体	663.4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.78 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.64-5.68 (m, 1H), 5.17-5.19 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.23-3.01 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 5H), 1.60-1.30 (m, 4H)
20	 1-(4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2<i>H</i>-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮	白色固体	638.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.75-5.55 (m, 1H), 5.25-5.1 (m, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 7H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.94-1.81 (m, 3H).

21	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)-N-乙基哌啶-1-羧胺	白色固体	667.7 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.68 (br, 1H), 5.21 (br, 1H), 4.84 (br, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.83-4.03 (m, 2H), 3.21-3.41 (m, 6H), 3.11-3.19 (m, 2H), 2.81-3.09 (m, 1H), 2.62-2.80 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.80-2.05 (m, 4H), 1.18 (t, 3H).
22	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)-N-环丙基哌啶-1-羧胺	白色固体	679.7 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.65 (br, 1H), 5.17 (br, 1H), 4.97 (br, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.83-4.03 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.71-2.95 (m, 4H), 2.56-2.71 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.81-2.05 (m, 4H), 1.05-1.31 (m, 4H), 0.75-0.83 (m, 2H), 0.53-0.61 (m, 2H)
23	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-羧胺	白色固体	697.7 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.66 (br, 1H), 5.18 (br, 1H), 4.87 (br, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.85-4.05 (m, 2H), 3.43-3.56 (m, 4H), 3.40 (s, 4H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.71-2.96 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.79-2.05 (m, 4H), 1.07-1.39 (m, 4H)
24	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-(2-羟基乙基)甲酸酯	白色固体	684.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.03-4.00 (m, 3H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.53-3.51 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 3H), 2.87-2.68 (m, 5H), 2.25 (s, 6H), 1.45-4.25 (m, 6H).

25	 4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)-N-(2-羟基乙基)哌啶-1-羧胺	白色固体	683.7 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.67 (br, 1H), 5.17 (br, 1H), 4.96 (br, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.91-4.05 (m, 2H), 3.75 (t, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.38-3.47 (m, 3H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.84-2.05 (m, 4H), 1.53-1.60 (m, 2H)
26	 3-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸乙酯	淡黄色固体	640.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.61-5.51 (m, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.55-3.25 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.95-1.55 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 2H), 0.99-0.75 (m, 3H)
27	 N-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-7,9-二甲基-N-(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-5-胺	淡黄色固体	613.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.77 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)
28	 (S)-4-((5-((3,5-二(三氟甲基)苄基)(2-甲基-2H-四氮唑-5-基)氨基)-7,9-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸乙酯	白色固体	668.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.80 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.63-5.61 (m, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 5H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.31-1.27 (m, 3H)

测试例:

生物学评价

测试例 1 荧光法检测 CETP 抑制剂的生物活性

首先制备荧光底物。将 BODIPY®FLC12 标记的胆固醇 (Molecular Probes, D-3822), 胆固醇油酸 (Sigma C-9253), 甘油三油酸脂 (Sigma T-7140), POPC (1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, Avanti Polar Lipids 850457) 按摩尔百分比 15: 33: 8: 44 混合。以氮气吹干原先溶剂后, 溶于二噁烷(dioxane, Allied Signal 087-1)中。最后用注射器将混合的二噁烷溶液缓缓加入 37℃ 的 40kHz 超声中水浴的缓冲液 (7.4 pH Tris, NaCl, EDTA) 中。底物制成后在 4℃ 保存 (8 个月保存期)。

接着制备血浆。抽取新鲜人类血液, 2000 转/分钟离心 10 分钟, 取上清分装后低温冰箱保存, 使用前 37℃ 水浴解冻, 血浆澄清方可使用, 有絮状沉淀需离心去除。

实验前, 需要将本发明化合物用二甲亚砜稀释成需要的浓度梯度 (如 8 个浓度梯度: 1000 nM、333.33 nM、111.11 nM、37.03 nM、12.34 nM、4.11 nM、1.37 nM 和 0.46 nM), 然后将 96 μ l 人类血浆, 1 μ l 各梯度化合物混合, 37℃ 孵育 10 分钟。再各加入 3 μ l 荧光底物, 总共 100 μ l 的反应体系充分混合后荧光检测: 激发光 544 nm, 放射光 595 nm。37℃ 密封孵育 16 小时后, 再次荧光检测。两次荧光信号的差值反映了体系内 CETP 的活性, 从而可以计算出 IC₅₀ 值。

化合物编号	IC ₅₀ (CETP)/(nM)
实施例 1	88
实施例 2	65
实施例 4	25
实施例 5	59
实施例 6	48
实施例 7	42
实施例 8	104
实施例 9	56
实施例 10	148
实施例 11	38
实施例 13	60
实施例 14	43
实施例 15	140
实施例 16	180
实施例 18	149
实施例 20	165
实施例 21	37
实施例 23	69
实施例 24	145
实施例 25	59
实施例 26	83
实施例 27	80
实施例 28	35

结论： 本发明化合物对 CETP 具有明显的抑制活性。

药代动力学评价

测试例 2、本发明化合物的药代动力学测试

1、摘要

以大鼠为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了大鼠灌胃给予实施例2、实施例4、实施例6和实施例13化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明的化合物在大鼠体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例2、实施例4、实施例6和实施例13化合物。

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠16只,雌雄各半,平均分成4组,每组4只,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,动物生产许可证号: SCXK(沪)2008-0016。

2.3 药物配制

称取适量样品,加入0.5% CMC-Na,超声制成0.5 mg/ml混悬液。

2.4 给药

SD大鼠16只,雌雄各半,平均分成4组,禁食一夜后分别灌胃给药,剂量为5.0 mg/kg,给药体积10 ml/kg。

3、操作

大鼠灌胃给药实施例 2、实施例 4、实施例 6 和实施例 13 化合物,于给药前及给药后 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0 小时采血 0.1 ml,置于肝素化试管中, 3500 rpm 离心 5 min 分离血浆,于20°C 保存。给药后 2 小时进食。

用 LC/MS/MS 法测定不同化合物灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量。方法的线性范围均为 1.00~2000 ng/ml;血浆样品经甲醇沉淀蛋白处理后进行分析。

4、药代动力学参数结果

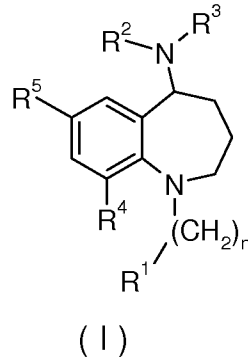
本发明化合物的药代动力学参数如下:

编号	药代实验(5 mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (ml/min/kg)	V _z /F (ml/kg)
2	237±152	1247±598	3.55±1.49	6.50±1.64	78.5±33.4	25620±17709
4	466±204	2328±452	3.13±0.38	5.37±1.02	36.8±6.8	9907±1870
6	196±125	743±291	2.04±0.75	4.86±0.91	126±51	20861±7796
13	200±84	1055±298	4.10±1.08	6.54±1.92	85.0±29.2	32183±20160

结论： 本发明化合物的药代吸收良好,具有明显的药代动力学优势。

权利要求书:

1、一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



其中:

R^1 选自杂环烷基或杂芳基, 其中所述杂环烷基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代;

R^2 选自环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代;

R^3 选自 $-C_{1-6}$ 烷基环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基环烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基杂环烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基芳基或 $-C_{2-6}$ 烯基杂芳基, 其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基环烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基杂环烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基芳基或 $-C_{2-6}$ 烯基杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 $-OC(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代;

R^4 或 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素或烷基的取代基所取代;

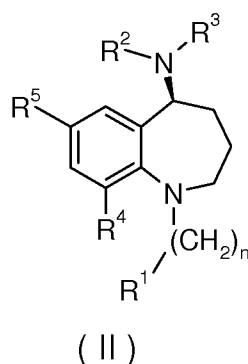
R^6 选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代;

R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

n 为 1、2 或 3；且

m 为 0、1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中： $R^1 \sim R^5$ 、 n 的定义如权利要求 1 中所述。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 n 为 1。

4、根据权利要求 1~3 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^2 为杂芳基，其中所述杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基或羟烷基的取代基所取代。

5、根据权利要求 4 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^2 为四唑基，其中所述四唑基任选进一步被一个或多个选自烷基或羟烷基的取代基所取代，优选被一个或多个烷基所取代。

6、根据权利要求 1~5 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R^4 或 R^5 各自独立地为烷基。

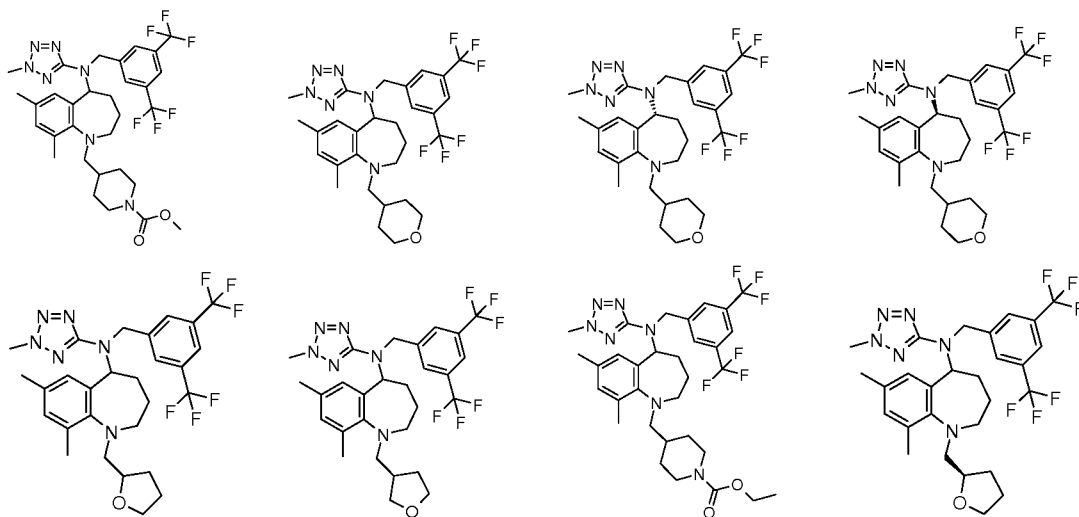
7、根据权利要求 1~6 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中 R^3 为 $-C_{1-6}$ 烷基芳基,优选为 $-C_{1-6}$ 烷基苯基,更优选为 $-C_{1-4}$ 烷基苯基,最优选为苄基,所述 $-C_{1-6}$ 烷基芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、卤代烷基的取代基所取代。

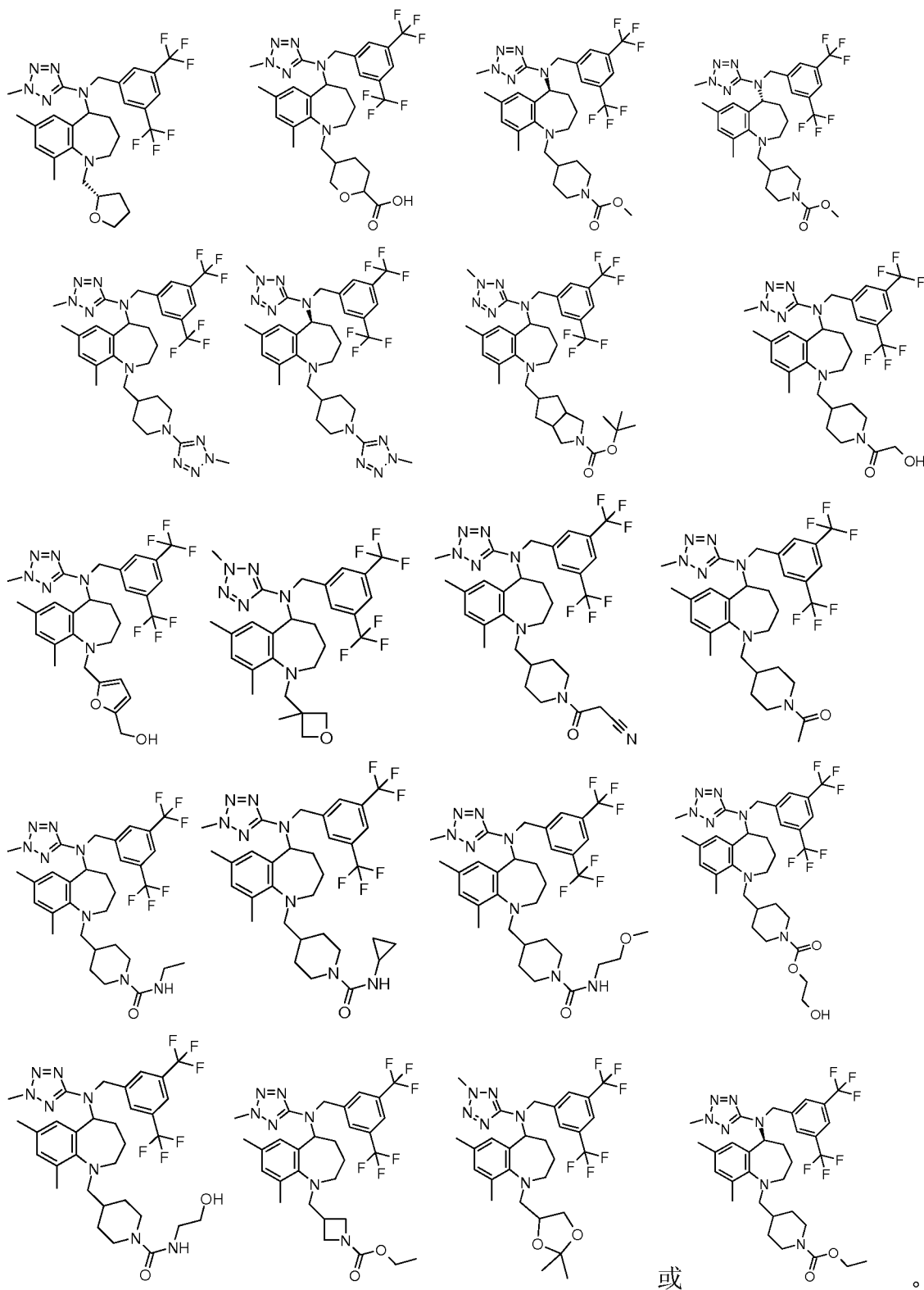
8、根据权利要求 1~7 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中 R^1 为杂环烷基,其中所述杂环烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 或 $-C(O)OR^6$ 的取代基所取代;

R^6 选自氢原子、烷基、羟基、环烷基或杂环烷基,其中所述的烷基、环烷基、杂环烷基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基的取代基所取代;

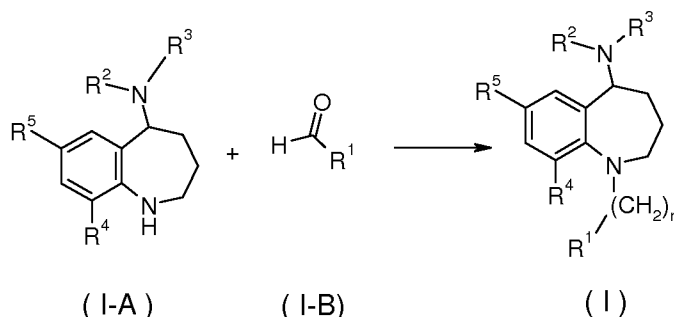
R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基,其中所述的烷基、环烷基、杂环烷基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基的取代基所取代。

9、根据权利要求 1~8 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中该化合物为:





10、一种制备根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在溶剂中，酸性条件下与还原剂进行缩和还原反应，得到通式(I)化合物；

其中： $R^1 \sim R^5$ 、 n 的定义如权利要求 1 中所述。

11、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1~9 任意一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

12、根据权利要求 1~9 任意一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备胆固醇酯转移蛋白抑制剂中的用途。

13、根据权利要求 12 所述的用途，其中所述的胆固醇酯转移蛋白抑制剂导致 LDL-胆固醇的减少。

14、根据权利要求 1~9 任意一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗或预防哺乳动物动脉粥样硬化的药物中的用途。

15、根据权利要求 1~9 任意一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗或预防哺乳动物血脂障碍的药物中的用途。

16、根据权利要求 1~9 任意一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备降低哺乳动物血浆 LDL-胆固醇水平的药物中的用途。

17、根据权利要求 1~9 任意一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备提高哺乳动物血浆 HDL-胆固醇水平的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/077003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 401/-; C07D 405/-; C07D 223/-; A61K/-; A61P/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CPRSABS, VEN, STN, DII, Web of science: CETP, benzo ? azepine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1972932 A (LILLY&CO ELI) 30 May 2007 (30.05.2007) see claims, description, pages 1 to 4, 32 to 37, 43, 47 and 146 to 229	1-17
A	US 20100331309 A (LILLY&CO ELI) 30 December 2010 (30.12.2010) see the whole document	1-17
A	CAO, Guoqing, et al. Evacetrapib is a Novel, Potent, and Selective Inhibitor of Cholesteryl Ester Transfer Protein that Elevates HDL Cholesterol without Inducing Aldosterone or Increasing Blood Pressure, Journal of Lipid Research, 2011, vol. 52, no. 12, pages 2169 to 2176	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date 09	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&”document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 26 August 2013 (26.08.2013)	Date of mailing of the international search report 19 September 2013 (19.09.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer XING, Weiwei Telephone No. (86-10) 62086316

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/077003

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1972932 A	30.05.2007	WO 2006002342 A1	05.01.2006
		EP 1761522 A1	14.03.2007
		AU 2005258241 A1	05.01.2006
		NO 20070470 A	26.03.2007
		KR 20070031950 A	20.03.2007
		CN 1972927 A	30.05.2007
		MXPA 06014706 A	01.03.2007
		INKOLNP 200603401 E	15.06.2007
		US 2007244095 A1	18.10.2007
		JP 2008504277 A	14.02.2008
		ZA 200610093 A	27.02.2008
		BRPI 0512516 A	11.03.2008
		KR 100859223 B1	18.09.2008
		US 2010204207 A1	12.08.2010
		US 7786108 B2	31.08.2010
		NZ 550978 A	27.08.2010
		MX 279360 B	24.09.2010
		IN 246620 B	11.03.2011
		IL 180277 A	31.08.2011
		AU 2005258241 B2	25.08.2011
		EP 1761522 B1	12.10.2011
		CN 1972932 B	29.06.2011
		JP 4836945 B2	14.12.2011
		ES 2372291 T3	18.01.2012
		PH 12006502643 B1	13.12.2011
		EP 2479175 A1	25.07.2012
		HK 1104528 A1	24.08.2012
		CA 2570673 C	29.01.2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/077003

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2010331309 A1	30.12.2010	HK 1166981 A0	16.11.2012
		WO 2011002696 A1	06.01.2011
		TW 201113275 A	16.04.2011
		CA 2764425 A1	06.01.2011
		US 2012058990 A1	08.03.2012
		KR 20120027426 A	21.03.2012
		AU 2010266537 A1	02.02.2012
		EP 2448933 A1	09.05.2012
		MXPA 11014024 A	30.04.2012
		VN 29570 A	25.04.2012
		CN 102639528 A	15.08.2012
		JP 2012532106 A	13.12.2012
		US 8329688 B2	11.12.2012
		HK 1164877 A0	28.09.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/077003

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 401/14 (2006.01) i

C07D 405/14 (2006.01) i

C07D 223/16 (2006.01) i

A61K 31/55 (2006.01) i

A61P 3/06 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/077003

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D401/-; C07D405/-; C07D223/-; A61K/-; A61P/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, CPRSABS, VEN, STN, DII, Web of science: 苯并七元杂环, 苯并氮杂卓, 氮杂卓, 氮杂, 胆固醇酯转移蛋白, 结构式, CETP, benzo ? azepine

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1972932 A (伊莱利利公司) 30.5 月 2007 (30.05.2007) 参见权利要求书, 说明书第 1-4, 32-37,43,47,146-229 页	1-17
A	US 20100331309 A1 (LILLY&CO ELI) 30.12 月 2010 (30.12.2010) 参见全文	1-17
A	CAO, Guoqing, 等 Evacetrapib is a Novel, Potent, and Selective Inhibitor of Cholesteryl Ester Transfer Protein that Elevates HDL Cholesterol without Inducing Aldosterone or Increasing Blood Pressure, Journal of Lipid Research, 2011, 52 卷, 第 12 期, 第 2169-2176 页	1-17

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
26.8 月 2013 (26.08.2013)

国际检索报告邮寄日期
19.9 月 2013 (19.09.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员

邢维伟
电话号码: (86-10) 62086316

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/077003

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1972932 A	30.05.2007	WO 2006002342 A1	05.01.2006
		EP 1761522 A1	14.03.2007
		AU 2005258241 A1	05.01.2006
		NO 20070470 A	26.03.2007
		KR 20070031950 A	20.03.2007
		CN 1972927 A	30.05.2007
		MXPA 06014706 A	01.03.2007
		INKOLNP 200603401E	15.06.2007
		US 2007244095 A1	18.10.2007
		JP 2008504277 A	14.02.2008
		ZA 200610093 A	27.02.2008
		BRPI 0512516 A	11.03.2008
		KR 100859223 B1	18.09.2008
		US 2010204207 A1	12.08.2010
		US 7786108 B2	31.08.2010
		NZ 550978 A	27.08.2010
		MX 279360 B	24.09.2010
		IN 246620 B	11.03.2011
		IL 180277 A	31.08.2011
		AU 2005258241 B2	25.08.2011
		EP 1761522 B1	12.10.2011
		CN 1972932 B	29.06.2011
		JP 4836945 B2	14.12.2011
		ES 2372291 T3	18.01.2012
		PH 12006502643 B1	13.12.2011
		EP 2479175 A1	25.07.2012
		HK 1104528 A1	24.08.2012
		CA 2570673 C	29.01.2013
		HK 1166981 A0	16.11.2012
US 2010331309 A1	30.12.2010	WO 2011002696 A1	06.01.2011
		TW 201113275 A	16.04.2011
		CA 2764425 A1	06.01.2011
		US 2012058990 A1	08.03.2012
		KR 20120027426 A	21.03.2012
		AU 2010266537 A1	02.02.2012
		EP 2448933 A1	09.05.2012
		MXPA 11014024 A	30.04.2012

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/077003

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		VN 29570 A	25.04.2012
		CN 102639528 A	15.08.2012
		JP 2012532106 A	13.12.2012
		US 8329688 B2	11.12.2012
		HK 1164877 A0	28.09.2012

主题的分类:

C07D 401/14 (2006.01) i

C07D 405/14 (2006.07) i

C07D 223/16 (2006.07) i

A61K 31/55 (2006.07) i

A61P 3/06 (2006.07) i