



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108055843 A

(43)申请公布日 2018.05.18

(21)申请号 201680045936.3

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公  
司 31100

(22)申请日 2016.08.05

代理人 王颖 江磊

(30)优先权数据

PCT/GB2015/052291 2015.08.07 GB  
1513979.3 2015.08.07 GB

(51)Int.Cl.

C07D 401/04(2006.01)

C07C 259/10(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.02.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2016/052442 2016.08.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/025727 EN 2017.02.16

(71)申请人 特里奥医药有限公司

地址 英国东萨塞克斯郡

(72)发明人 M·J·博伊斯 L·汤姆森  
D·A·吉尔伯特 D·伍德

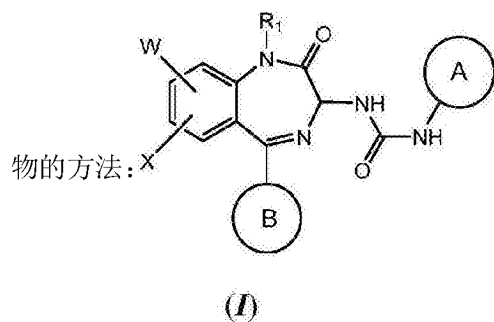
权利要求书9页 说明书37页

(54)发明名称

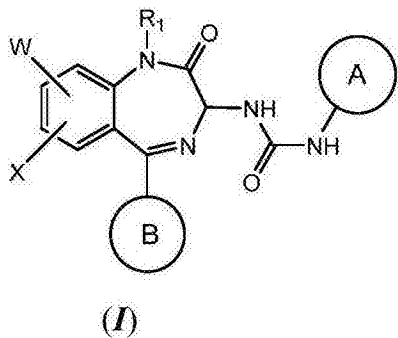
苯并二氮杂萘衍生物的合成

(57)摘要

本发明涉及合成通式I的苯并二氮杂萘衍生



1. 一种制备通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



式中:

$R_1$ 是:

(i)  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$  或  $-\text{CH}_2\text{CHOHC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ , 其中:

$\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 各自独立地为H、 $\text{C}_{1-3}$ 脂族基、卤素或 $\text{C}_{1-3}$ 卤代脂族基, 或其中 $\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 与它们所键合的间隔碳原子一起形成 $\text{C}_{3-6}$ 碳环部分;

L是键或 $\text{C}_{1-3}$ 亚烷基; 和

$\text{R}_4$ 是 $-\text{OR}_5$ 或 $-\text{SR}_5$ , 其中 $\text{R}_5$ 是氢、被任选取代的烷基(例如 $\text{C}_{1-6}$ 烷基, 诸如甲基)、保护基团或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ , 其中 $\text{R}_6$ 是被任选取代的脂族、杂脂族、芳族或杂芳族部分;

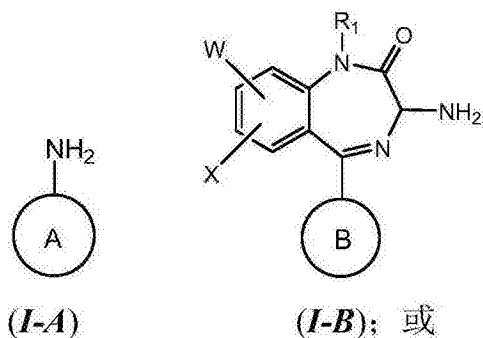
(ii)  $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_a\text{R}_7$  或  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_a\text{R}_8$ , 其中a是0或1,  $\text{R}_7$ 和 $\text{R}_8$ 选自烷基、环烷基和在杂原子处被任选取代的饱和杂环基; 或

(iii) 被任选取代的脂族部分;

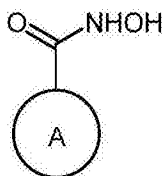
W和X独立的是氢、卤素、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基; 环A和B各自独立的是单环芳基或杂芳基, 该单环芳基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、硝基、羧基、甲酰胺基、氰基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 和任选取代的 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基氨基或二( $\text{C}_{1-8}$ 烷基)氨基, 其中,  $\text{R}_1$ 、环A或环B上的任何一个或多个取代基可以是未被保护或被保护的形式;

其中, 所述方法包括:

(a) 通过将通式 (I-A) 的化合物、通式 (I-B) 的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物, 以形成通式 (I) 的化合物



(b) 通过将通式 (I-C) 的化合物、光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物, 然后将通式 (I-B) 的化合物加入反应混合物中, 以形成通式 (I) 的化合物:



(I-C):

其中,光气合成等同物是羰基二咪唑(CDI)、双光气、三光气、氯甲酸酯或二琥珀酰亚胺基碳酸酯。

2.如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述方法包括通过将通式(I-A)的化合物、通式(I-B)的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,以形成通式(I)的化合物,其中所述光气合成等同物是CDI、双光气、三光气、氯甲酸酯或二琥珀酰亚胺基碳酸酯。

3.如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述方法包括通过将通式(I-C)的化合物、光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,然后将通式(I-B)的化合物加入反应混合物中,以形成通式(I)的化合物,其中所述光气合成等同物是羰基二咪唑、双光气、三光气、氯甲酸酯或二琥珀酰亚胺基碳酸酯。

4.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其特征在于,所述光气合成等同物或光气是羰基二咪唑。

5.如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,在 $R_1$ 、环A或环B上任何一个或多个取代基为被保护形式的情况中,所述方法包括额外的脱保护步骤,以除去一个或多个保护基团。

6.如权利要求1,2,4或5中任一项所述的方法,其特征在于,所述方法包括步骤(a):通过将通式(I-A)的化合物、通式(I-B)的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,以形成通式(I)的化合物,其中通式(I-A)的化合物和光气合成等同物或光气在添加通式(I-B)的化合物之前加入溶剂中。

7.如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,所述非质子溶剂是二氯甲烷、乙腈或甲苯。

8.如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于, $R_1$ 是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ 。

9.如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于:

(a) 环A和环B中的至少一个是未取代或取代的苯基或吡啶基;和/或

(b) W和X独立地是H、卤素、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基。

10.如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于:

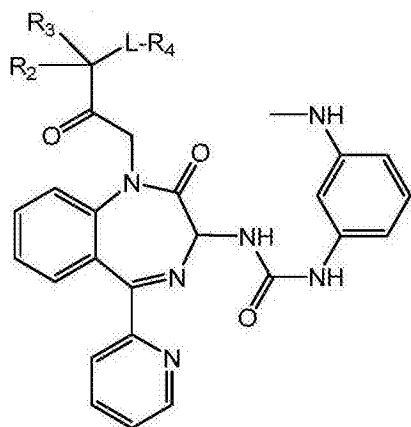
(a) 环A和环B中至少一个是未取代的、单取代的或二取代的苯基或未取代的、单取代的或二取代的2-、3-或4-吡啶基;和/或

(b) W和X都是H。

11.如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,环A是具有间位取代基的苯基,所述间位取代基选自: $\text{NHMe}$ 、 $\text{NMeEt}$ 、 $\text{NEt}_2$ 、F、Cl、Br、OH、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NMe}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、Me、 $(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ 、CN、 $\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $\text{NHCHO}$ 和 $(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_3\text{H}$ ,其中n为0-2;未取代的苯基或任选地具有选自F、Cl、 $\text{CH}_3$ 和 $\text{CO}_2\text{H}$ 的取代基的2-、3-或4-吡啶基;和 $\text{R}_2$ 是2-、3-或4-吡啶基或苯基。

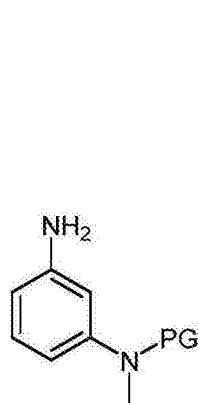
12.如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,所述通式(I)的化合物是通式

(II)的化合物或其药学上可接受的盐:

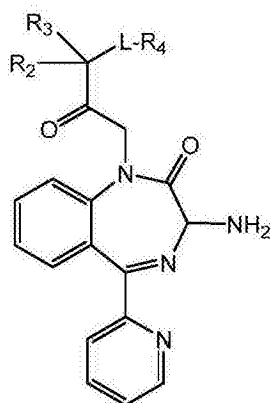


(II)

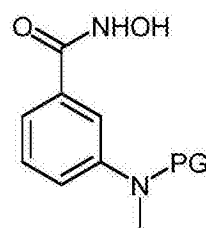
其中R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、L和R<sub>4</sub>如权利要求1中所定义,通式(I-A)的化合物是通式(II-A)的化合物,通式(I-B)的化合物是通式(II-B)的化合物,通式(I-C)的化合物是通式(II-C)的化合物,



(II-A)



(II-B)



(II-C)

其中PG是保护基团,任选地是Boc保护基团。

13. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,其中R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>与它们所键合的间隔碳原子一起形成C<sub>3-4</sub>碳环部分,或者R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>各自独立地为H或C<sub>1-2</sub>烷基;L是键或C<sub>1-3</sub>亚烷基。

14. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>各自独立地是C<sub>1-2</sub>烷基,L是-CH<sub>2</sub>-。

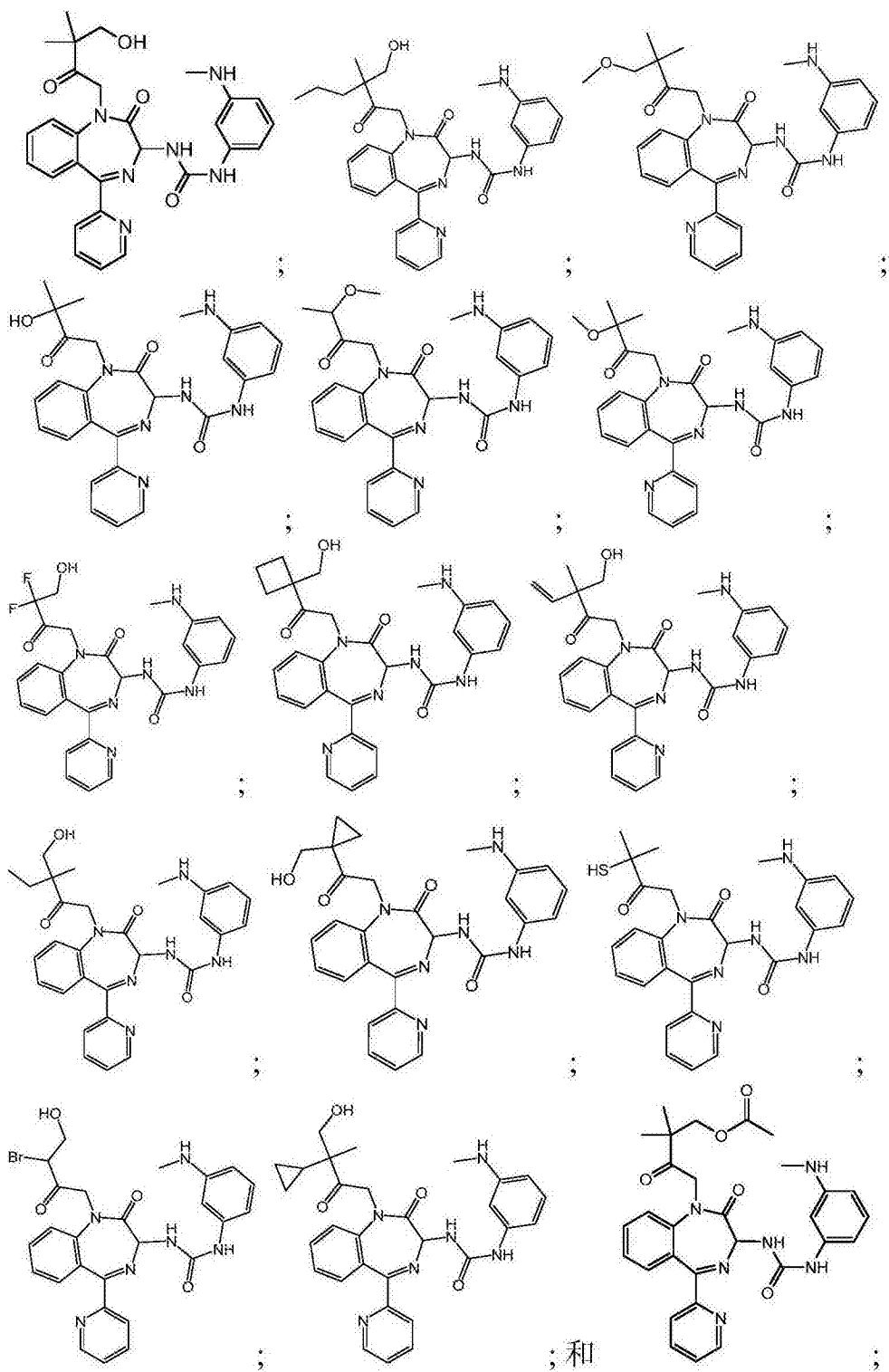
15. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,R<sub>1</sub>是-CH<sub>2</sub>C(O)C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)-L-R<sub>4</sub>,R<sub>4</sub>是-OR<sub>5</sub>或-SR<sub>5</sub>,R<sub>5</sub>是氢、甲基或-C(O)R<sub>6</sub>,R<sub>6</sub>是被任选取代的脂族、杂脂族、芳族或杂芳族部分。

16. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,R<sub>6</sub>是取代或未取代的C<sub>1-6</sub>脂族基。

17. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,R<sub>6</sub>是甲基。

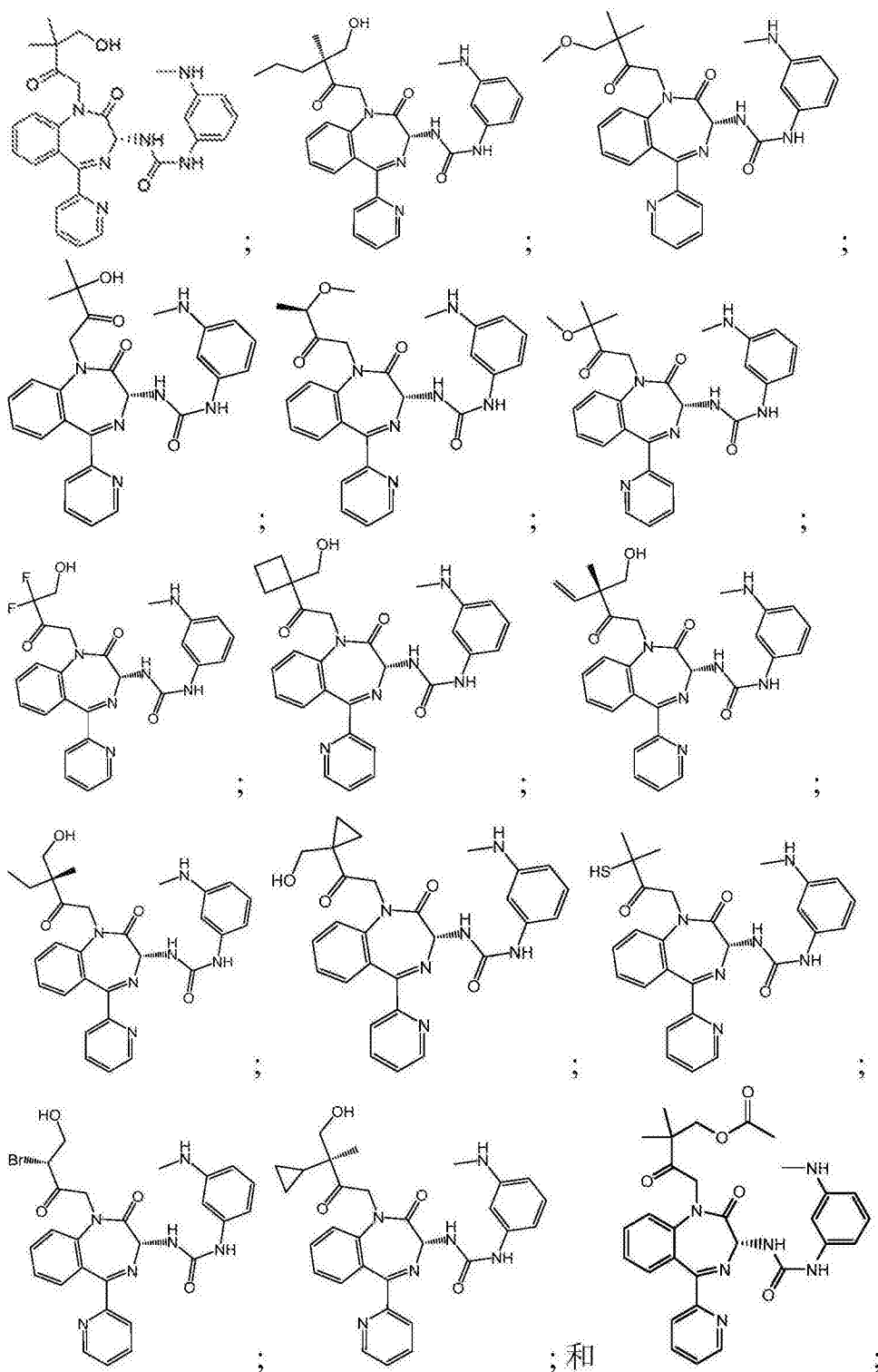
18. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,R<sub>4</sub>是-OR<sub>5</sub>,R<sub>5</sub>是-C(O)R<sub>6</sub>。

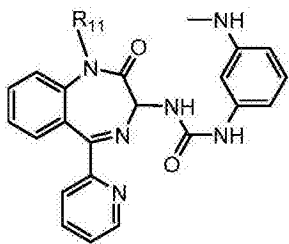
19. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,所述通式(I)或通式(II)的化合物是选自以下的化合物:



或其药学上可接受的盐。

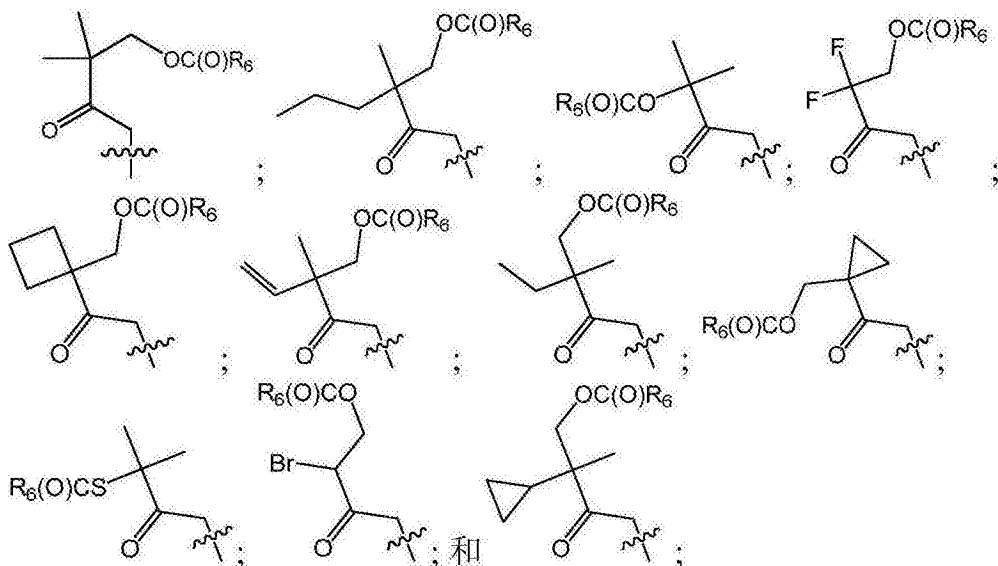
20. 如权利要求23所述的方法,其特征在於,所述化合物选自:





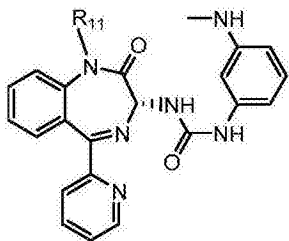
(III)

其中R<sub>11</sub>选自：



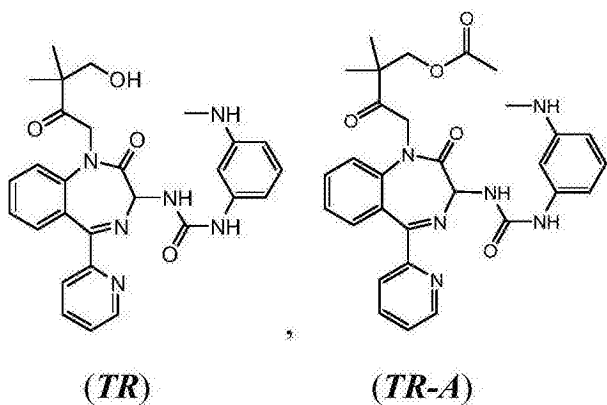
其中R<sub>6</sub>如权利要求1和15-17中任一项所定义。

22. 如权利要求21所述的方法, 其特征在于, 所述化合物是通式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐:

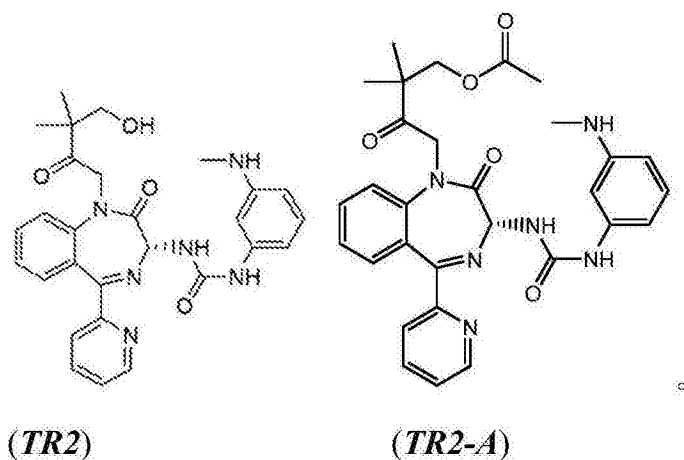


(IV)

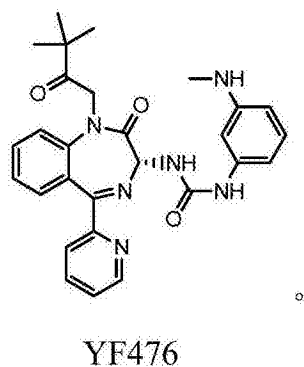
23. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其特征在于, 所述通式 (I) 或通式 (II) 的化合物是化合物 (TR) 或 (TR-A) 或药学上可接受的盐:



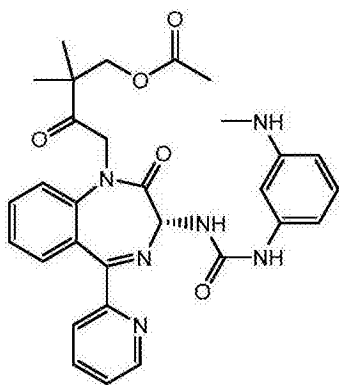
24. 如权利要求23所述的方法,其特征在于,所述化合物是化合物 (TR2) 或 (TR2-A) 或药学上可接受的盐:



25. 如权利要求12所述的方法,其特征在于,所述通式 (II) 化合物是 YF476 或其药学上可接受的盐:

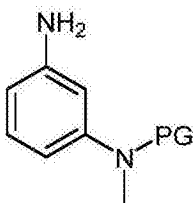
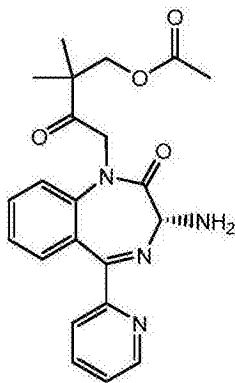
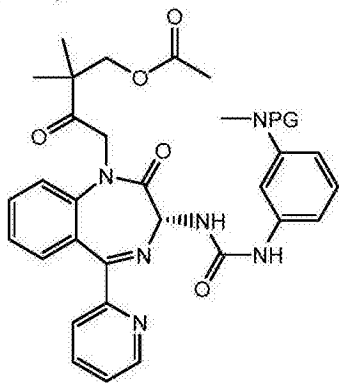


26. 如权利要求1、3、5-18或21-24中任一项所述的方法,用于生产通式 (TR2-A) 的化合物:

**(TR2-A)**

其中,所述方法包括:

(a) 通过将通式 (II-A) 的化合物、通式 (II-B) 的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,以形成通式 (TR2-A-PG) 的化合物,

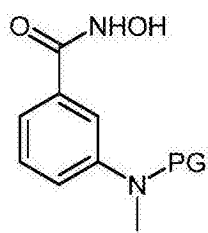
**(II-A)****(II-Ba)****(TR2-A-PG)**

其中PG是保护基团,任选地是Boc保护基团;和

(b) 对通式 (TR2-A-PG) 的化合物进行脱保护,形成通式 (TR2-A) 的化合物。

27. 通过如前述权利要求中任一项所述的方法得到的化合物。

28. 一种通式 (II-C) 的化合物:



**(II-C)**

其中PG为保护基团。

29. 如权利要求28所述的化合物,其特征在于,PG是Boc保护基团。

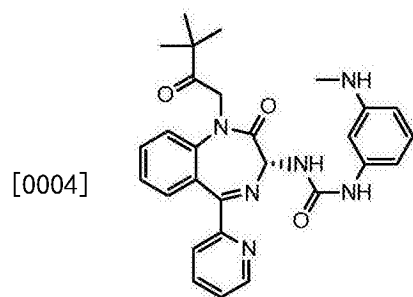
## 苯并二氮杂萘衍生物的合成

### 发明领域

[0001] 本发明涉及苯并二氮杂萘衍生物的合成。

[0002] 背景

[0003] 苯并二氮杂萘衍生物如YF476用作胃泌激素/CCK<sub>2</sub>受体的拮抗剂(Semple等人, J Med Chem 1997;40:331-341)。



YF476

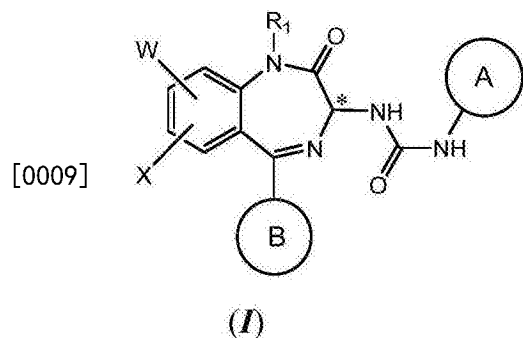
[0005] 其它苯并二氮杂萘衍生物见述于W093/16999, Yano等人的Chem Pharm Bull (Tokyo) 1996;44:2309-2313, Murphy等人的Clin Pharmacol Ther 1993;54:533-39和 Kramer等人的Biol Psychiatry 1995;37:462-466。

[0006] Semple等人所述的苯并二氮杂萘衍生物类的合成涉及异氰酸酯与胺的结合, 所述异氰酸酯例如是3-[N-(叔丁氧基羰基)甲基氨基]苯基异氰酸酯, 所述胺例如是(R)-3-氨基-1[(叔丁基羰基)-甲基]-2,3-二氢-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂萘-2-酮。该异氰酸酯是使用有爆炸风险的叠氮化学制备的。

[0007] 仍然需要改善的合成方法来用于生产这类苯并二氮杂萘衍生物, 避免需要使用有爆炸风险的叠氮化学。另外, 仍然需要有效的胃泌素/胆囊收缩素2 (CCK<sub>2</sub>) 受体拮抗剂, 其可以成功地用于药物组合物中, 以在药代动力学方面提供有益的性质、改善生物利用度、避免需要与食物一起给药以及尽可能减少制剂所需加工步骤等。

### 发明内容

[0008] 第一方面, 本发明提供生产通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



[0010] 式中:

[0011]  $R_1$ 是:

[0012] (i)  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHOHC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ , 其中:

[0013]  $\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 各自独立地为H、 $\text{C}_{1-3}$ 脂族基、卤素或 $\text{C}_{1-3}$ 卤代脂族基, 或其中 $\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 与它们所键合的间隔碳原子一起形成 $\text{C}_{3-6}$ 碳环部分;

[0014]  $\text{L}$ 是键或 $\text{C}_{1-3}$ 亚烷基; 和

[0015]  $\text{R}_4$ 是 $-\text{OR}_5$ 或 $-\text{SR}_5$ , 其中 $\text{R}_5$ 是氢、任选取代的烷基(例如 $\text{C}_{1-6}$ 烷基, 诸如甲基)、保护基团或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ , 其中 $\text{R}_6$ 是任选取代的脂族、杂脂族、芳族或杂芳族部分;

[0016] (ii)  $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_a\text{R}_7$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_a\text{R}_8$ , 其中 $a$ 是0或1,  $\text{R}_7$ 和 $\text{R}_8$ 选自烷基、环烷基和在杂原子处被任选取代的饱和杂环基; 或

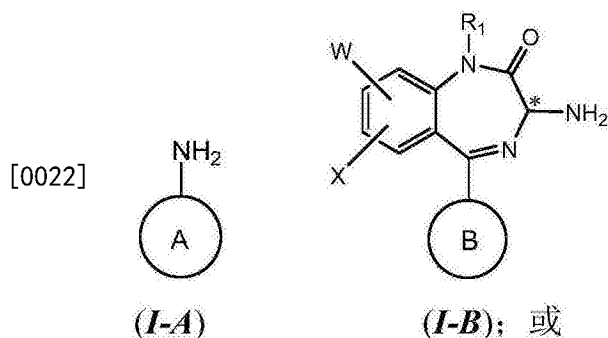
[0017] (iii) 任选取代的脂族部分;

[0018]  $\text{W}$ 和 $\text{X}$ 独立地是氢、卤素、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基; 环A和B各自独立地是单环芳基或杂芳基, 该单环芳基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、硝基、羧基、甲酰胺基(carboxamido)、氰基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 和任选取代的 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基氨基或二( $\text{C}_{1-8}$ 烷基)氨基,

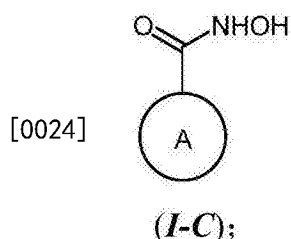
[0019] 其中,  $\text{R}_1$ 、环A或环B上的任何一个或多个取代基可以是未被保护或被保护的形式;

[0020] 其中, 所述方法包括:

[0021] (a) 通过将通式(I-A)的化合物、通式(I-B)的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物, 以形成通式(I)的化合物



[0023] (b) 通过将通式(I-C)的化合物、光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物, 然后将通式(I-B)的化合物加入反应混合物中, 以形成通式(I)的化合物:



[0025] 其中, 光气合成等同物是羰基二咪唑(CDI)、双光气、三光气、氯甲酸酯(例如4-硝基苯基氯甲酸酯)或二琥珀酰亚胺基碳酸酯。

[0026] 光气合成等同物或光气可以是例如CDI。

[0027] 在一些实施方式中, 在 $\text{R}_1$ 、环A或环B上任何一个或多个取代基为被保护形式的情况下, 所述方法包括额外的脱保护步骤, 以除去一个或多个保护基团。例如, 如上所述, 在通式(I-A)、(I-B)或(I-C)的化合物中, 保护基团可以存在于 $\text{R}_1$ 、环A或环B上的任何一个或多

个取代基上,在这些实施方式中,所述方法可包括额外的脱保护步骤,以除去一个或多个保护基团,形成通式(I)的化合物或文中所述的任何该化合物的实施方式。因此,所述方法可包括通过将通式(I-A)的化合物、通式(I-B)的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,以形成通式(I)的化合物,具体是通过首先形成被保护的化合物(I),然后用额外的脱保护步骤除去一个或多个保护基团,形成通式(I)的化合物;或者通过将通式(I-C)的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,然后将通式(I-B)的化合物加入该反应混合物中,形成通式(I)的化合物,具体是通过首先形成被保护的化合物(I),然后用额外的脱保护步骤除去一个或多个保护基团,形成通式(I)的化合物。

[0028] 在一些实施方式中,所述方法包括步骤(a),即通过将通式(I-A)的化合物、通式(I-B)的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,以形成通式(I)的化合物,将该反应混合物保持在不超过50℃、不超过40℃或优选不超过30℃的温度。

[0029] 在所述方法包括步骤(a),即通过将通式(I-A)的化合物、通式(I-B)的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,以形成通式(I)的化合物的情况中,通式(I-A)的化合物、通式(I-B)的化合物和光气合成等同物或光气可以任何顺序添加到溶剂中。添加这些化合物以提供反应混合物导致反应混合物中发生反应,形成通式(I)的化合物。优选地,在添加通式(I-B)的化合物之前,先将通式(I-A)的化合物和光气合成等同物或光气添加到溶剂中。在一些实施方式中,在将通式(I-A)的化合物和光气合成等同物或光气添加到溶剂中的过程中,反应混合物的温度保持在0-10℃、优选0-5℃的温度。在后续添加通式(I-B)的化合物的过程中,优选将反应混合物保持在不超过30℃的温度,例如保持在15-20℃。

[0030] 在步骤(a)中,非质子溶剂可以是例如二氯甲烷、乙腈或甲苯,优选是二氯甲烷。

[0031] 在所述方法包括步骤(b),即通过将通式(I-C)的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,然后将通式(I-B)的化合物加入反应混合物中的情况中,添加这些化合物导致反应混合物中发生反应,形成通式(I)的化合物。步骤(b)的过程可包括在添加通式(I-B)的化合物之前,将反应混合物加热到至少40℃、优选至少50℃的温度。或者替代加热,步骤(b)的过程可包括在添加通式(I-B)的化合物之前,将非水性碱添加到反应中。

[0032] 在步骤(b)中,非质子溶剂可以是例如二氯甲烷、乙腈或甲苯,优选是乙腈。

[0033] 应理解,通式(I-A)、(I-B)和(I-C)的化合物或文中所述的任何其实施方式中环A和B、R<sub>1</sub>、W和X的定义相当于通式(I)或文中所述的任何其实施方式中呈现的那些取代基或其保护形式。因此,在通式(I-A)和(I-C)中,环A是单环芳基或杂芳基,该单环芳基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、羟基、氨基、硝基、羧基、甲酰胺基、氰基、-SO<sub>3</sub>H和任选取代的C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基氨基或二(C<sub>1-8</sub>烷基)氨基,其中环A上的任何一个或多个取代基可以是未被保护或被保护的形式;在通式(I-B)中,W和X独立地是氢、卤素、C<sub>1-8</sub>烷基或C<sub>1-8</sub>烷氧基;环B是单环芳基或杂芳基,该单环芳基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、羟基、氨基、硝基、羧基、甲酰胺基、氰基、-SO<sub>3</sub>H和任选取代的C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷基氨基或二(C<sub>1-8</sub>烷基)氨基,其中环B上

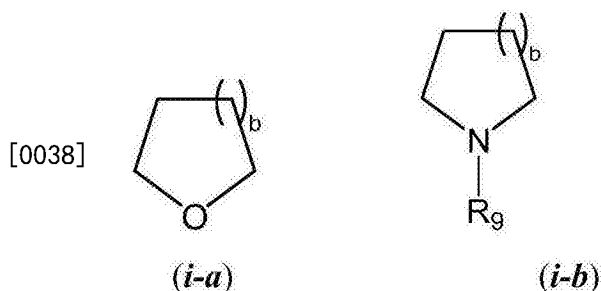
的任何一个或多个取代基可以是未被保护或被保护的形式； $R_1$ 是：(i)  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHOHC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ ，其中： $\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 各自独立地为H、 $\text{C}_{1-3}$ 脂族基、卤素或 $\text{C}_{1-3}$ 卤代脂族基，或其中 $\text{R}_2$ 和 $\text{R}_3$ 与它们所键合的间隔碳原子一起形成 $\text{C}_{3-6}$ 碳环部分；L是键或 $\text{C}_{1-3}$ 亚烷基； $\text{R}_4$ 是 $-\text{OR}_5$ 或 $-\text{SR}_5$ ，其中 $\text{R}_5$ 是氢、任选取代的烷基（例如 $\text{C}_{1-6}$ 烷基，诸如甲基）、保护基团或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ ，其中 $\text{R}_6$ 是任选取代的脂族、杂脂族、芳族或杂芳族部分；(ii)  $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_a\text{R}_7$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_a\text{R}_8$ ，其中a是0或1， $\text{R}_7$ 和 $\text{R}_8$ 选自烷基、环烷基和任选在杂原子处被取代的饱和杂环基；或(iii)任选取代的脂族部分，其中 $\text{R}_1$ 上的任何一个或多个取代基可以是未被保护或被保护的形式。

[0034] 上述本发明方法的任何实施方式可例如用于生产其中环A和环B中的至少一个是未取代或取代的苯基或吡啶基的化合物。环A和环B中的至少一个可以是未取代的、单取代或二取代的苯基，或未取代的、单取代或二取代的2-, 3-或4-吡啶基。当环A和/或环B被任选取代的 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基氨基或二( $\text{C}_{1-8}$ 烷基)氨基取代时，所述 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基氨基或二( $\text{C}_{1-8}$ 烷基)氨基上的任选取代基包括如本文所述的用于脂族基上的取代基的任何取代基，例如卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、氨基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基氨基、二( $\text{C}_{1-8}$ 烷基)氨基、 $-\text{S}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些实施方式中，环A是具有间位取代基的苯基，所述间位取代基选自： $\text{NHMe}$ 、 $\text{NMeEt}$ 、 $\text{NEt}_2$ 、F、Cl、Br、OH、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NMe}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、Me、 $(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $\text{NHCHO}$ 和 $(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_3\text{H}$ ，其中n为0-2；未取代的苯基或任选地具有选自F、Cl、 $\text{CH}_3$ 和 $\text{CO}_2\text{H}$ 的取代基的2-, 3-或4-吡啶基；环B是2-, 3-或4-吡啶基或苯基。如上所述，环A或环B上的任何一个或多个取代基可以是未被保护或被保护的形式。

[0035] 在任何上述实施方式中，W和X可以独立地为H、卤素、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基。优选地，W和X都是H。

[0036] 例如，任何上述实施方式可用于生产其中 $\text{R}_1$ 是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHOHC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ 、优选其中 $\text{R}_1$ 是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ 的化合物。

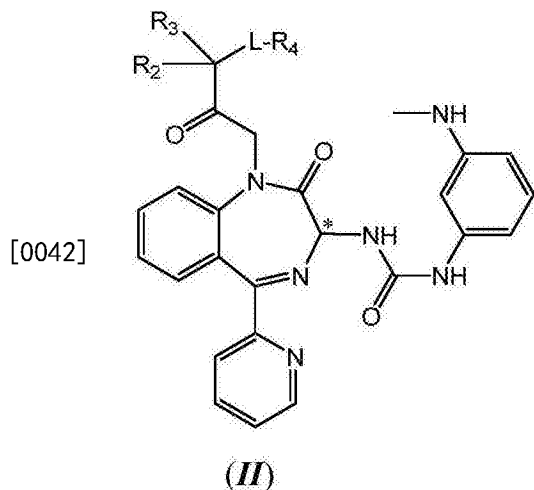
[0037] 或者，文中所述的本发明方法可用于生产其中 $\text{R}_1$ 是 $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_a\text{R}_7$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_a\text{R}_8$ 的化合物，其中a是0或1， $\text{R}_7$ 和 $\text{R}_8$ 独立地是烷基、环烷基或任选在杂原子处被取代的饱和杂环基。在一些实施方式中， $\text{R}_7$ 和 $\text{R}_8$ 选自 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基（可以是未取代的或被一个或多个 $\text{C}_{1-8}$ 烷基取代）；和通式(i-a)和(i-b)的饱和杂环基：



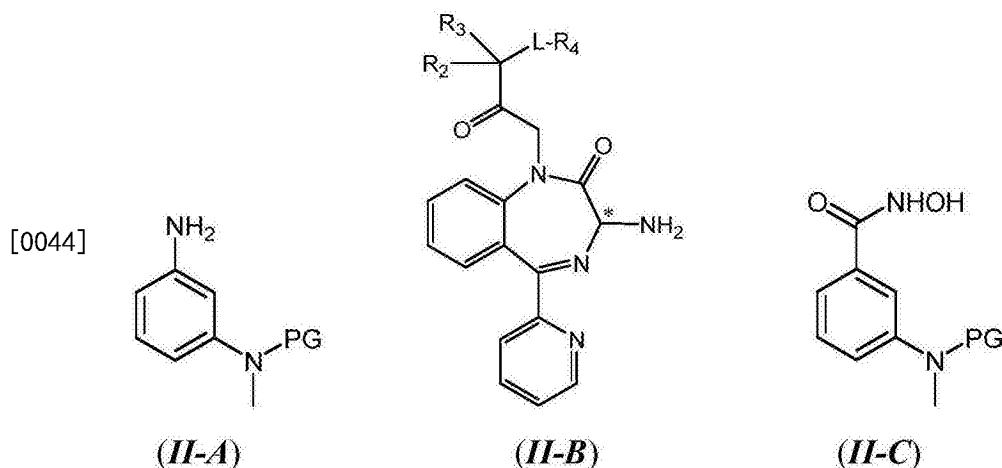
[0039] 其中 $\text{R}_9$ 是H或 $\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $\text{C}_{1-3}$ 酰基，b是1或2。在一些实施方式中， $\text{R}_7$ 是 $\text{C}_{4-7}$ 直链或支链烷基， $\text{R}_8$ 是 $\text{C}_{1-7}$ （优选 $\text{C}_{4-7}$ ）直链或支链烷基。

[0040] 在任何上述本发明实施方式中，通式(I-A)的化合物可以是下文所述的通式(II-A)的化合物。在任何上述本发明实施方式中，通式(I-B)的化合物可以是下文所述的通式(II-B)的化合物。在任何上述本发明实施方式中，通式(I-C)的化合物可以是下文所述的通式(II-C)的化合物。

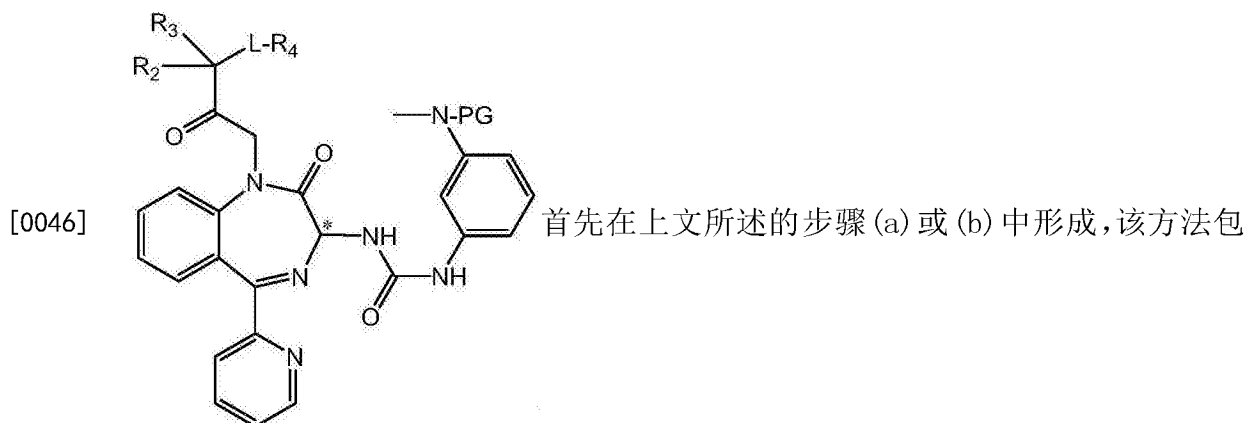
[0041] 通式(I)的化合物可以是通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0043] 其中,  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $L$ 和 $R_4$ 如上文关于通式(I)中所定义。在其中通式(I)的化合物是通式(II)的化合物的本发明方法的实施方式中,通式(I-A)的化合物是通式(II-A)的化合物,通式(I-B)的化合物是通式(II-B)的化合物,通式(I-C)的化合物是通式(II-C)的化合物,



[0045] 其中PG是保护基团,优选是Boc保护基团。应理解,在该实施方式或文中所述的该实施方式的任何其它实施方式中,化合物(II)的保护形式



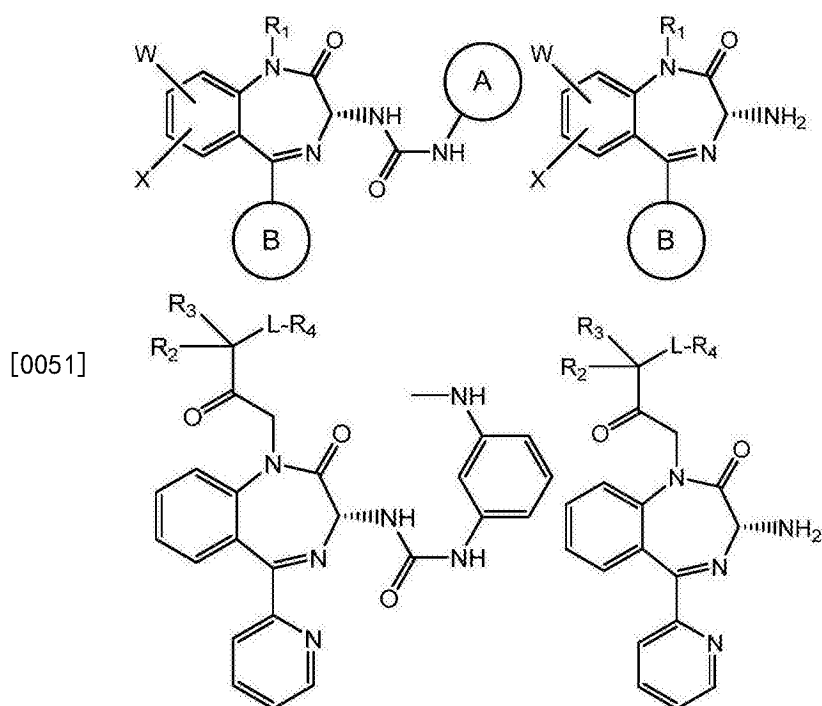
括上文所述的额外的脱保护步骤,以除去PG,形成通式(II)的化合物。

[0047] 在其中 $R_2$ 和 $R_3$ 与它们所键合的间隔碳原子一起形成碳环部分的任何上述实施方式中,所述碳环部分可以是 $C_{3-4}$ 碳环部分。

[0048] 在任何上述实施方式中,  $R_2$ 和 $R_3$ 可各自独立地为H或 $C_{1-2}$ 烷基,  $L$ 可为键或 $C_{1-3}$ 亚烷基。在一些实施方式中,  $R_2$ 和 $R_3$ 可各自独立地为 $C_{1-2}$ 烷基,  $L$ 可为 $C_{1-3}$ 亚烷基。在一些实施方式中,  $R_2$ 和 $R_3$ 可各自独立地为H或 $C_{1-2}$ 烷基,  $L$ 可为 $C_1$ 亚烷基( $-CH_2-$ )。在一些实施方式中,  $R_2$ 和 $R_3$ 可各自独立地为 $C_{1-2}$ 烷基,  $L$ 可为 $C_1$ 亚烷基( $-CH_2-$ )。

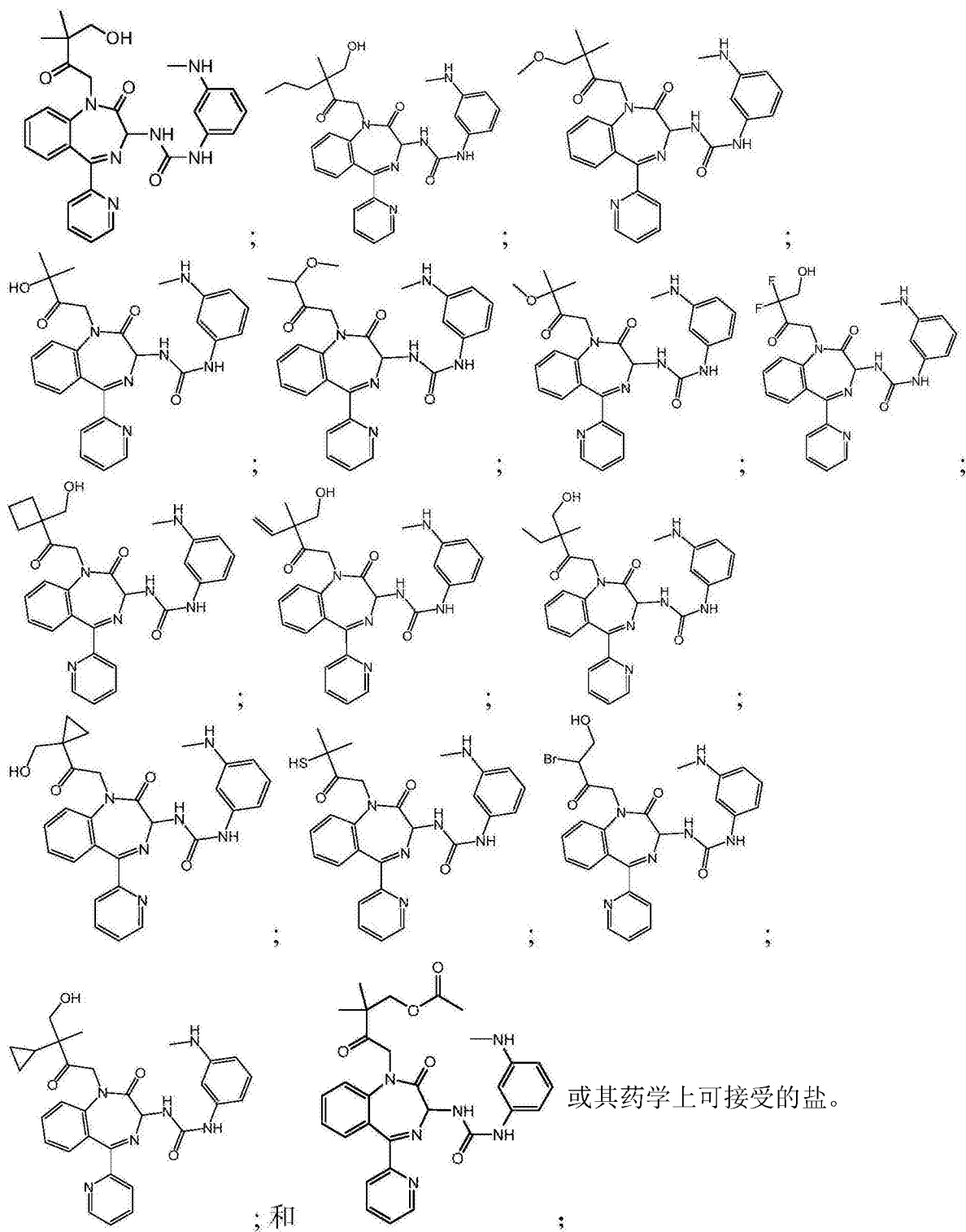
[0049] 在其中 $R_1$ 是 $-CH_2C(O)C(R_2)(R_3)-L-R_4$ 或 $-CH_2CHOHC(R_2)(R_3)-L-R_4$ (优选 $-CH_2C(O)C(R_2)(R_3)-L-R_4$ )的任何上述实施方式中,  $R_4$ 可以是 $-OR_5$ 或 $-SR_5$ , 其中 $R_5$ 是氢、甲基或 $-C(O)R_6$ , 其中 $R_6$ 是任选取代的脂族、杂脂族、芳族或杂芳族部分。在一些实施方式中,  $R_6$ 是任选取代的脂族基, 例如 $R_6$ 是取代或未取代的 $C_{1-6}$ 脂族基, 优选取代或未取代的 $C_{1-3}$ 脂族基, 更优选甲基。优选地,  $R_4$ 是 $-OR_5$ ,  $R_5$ 是 $-C(O)R_6$ 。

[0050] 通式(I)、(I-B)、(II)和(II-B)的化合物包含在标记\*的位置的手性中心, 并且可以以对映异构体形式存在。化合物可以以对映异构体的外消旋混合物、对映异构体的非外消旋混合物提供, 或以光学纯形式的单一对映异构体(例如标\*的R-对映异构体)提供。



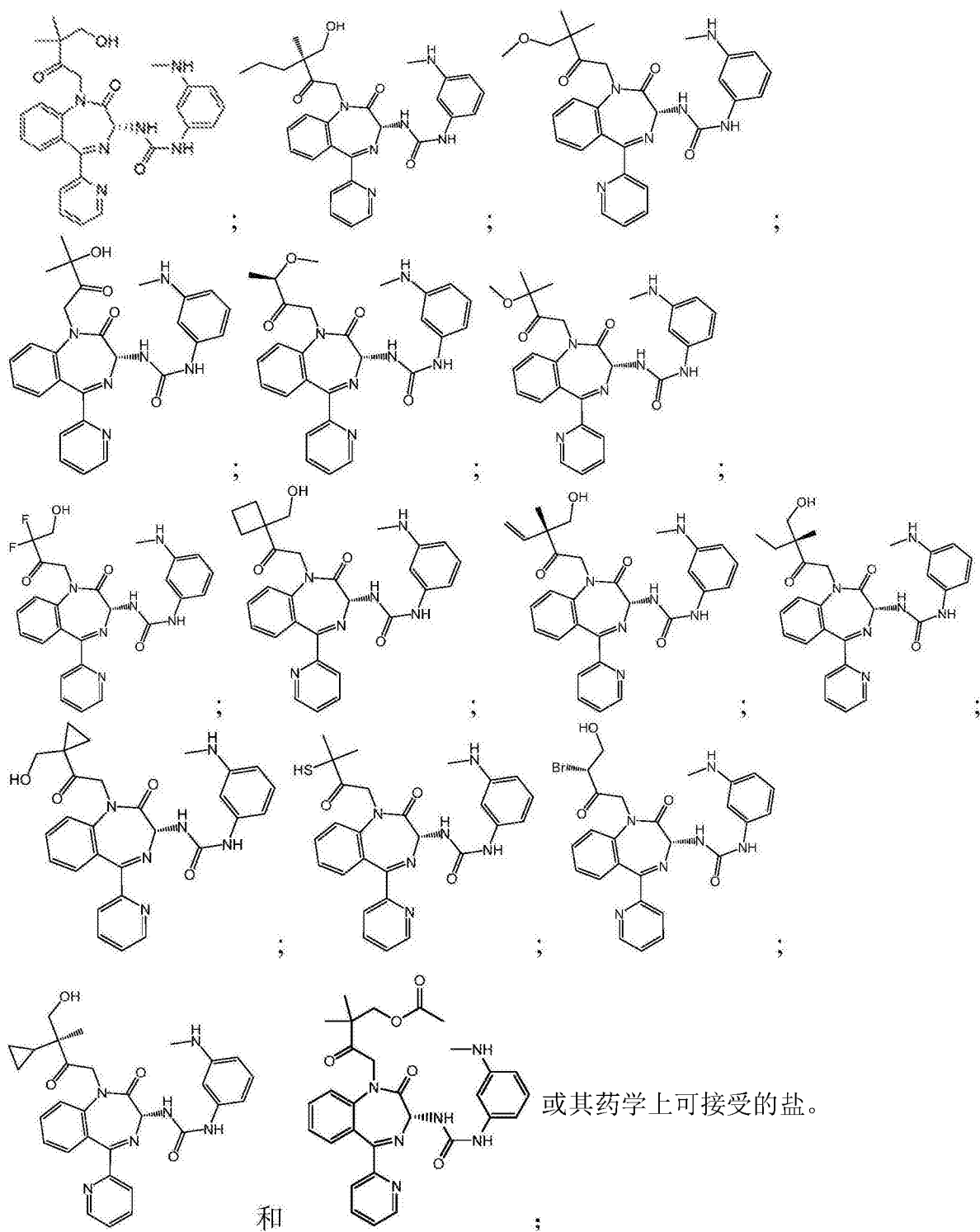
[0052] 通式(I)或(II)的化合物可以是例如选自以下的化合物:

[0053]



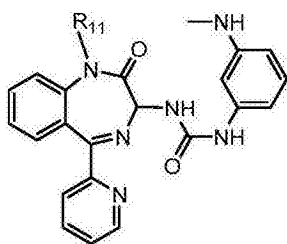
[0054] 在一些实施方式中,所述化合物可以选自:

[0055]

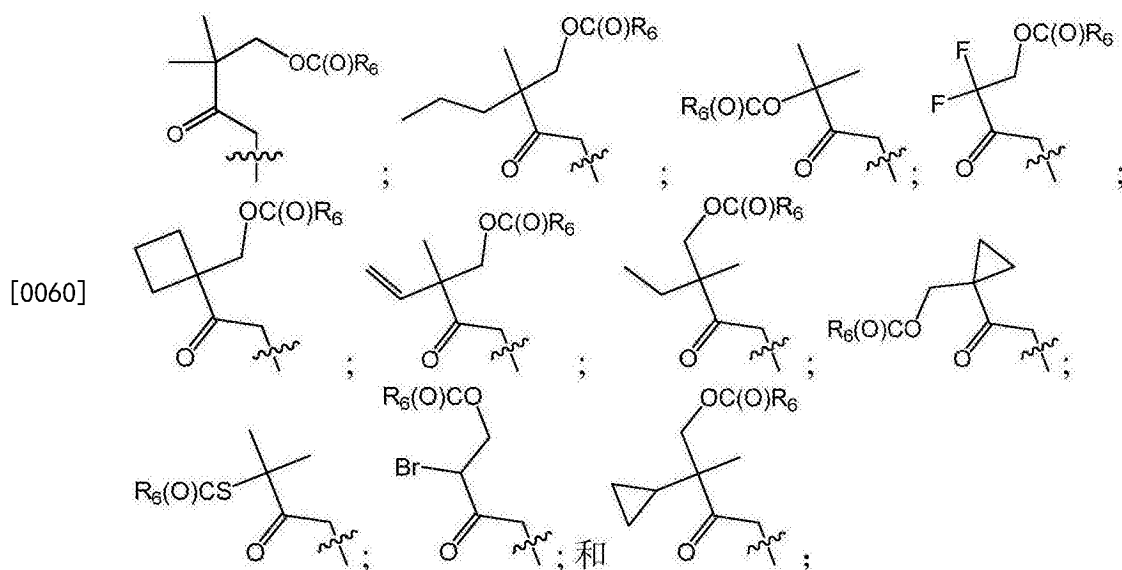


[0056] 通式(II)的化合物可以是通式(III)的化合物或其药学上可接受的盐

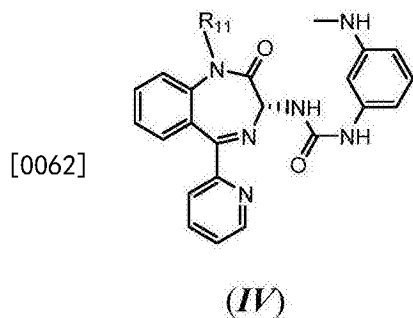
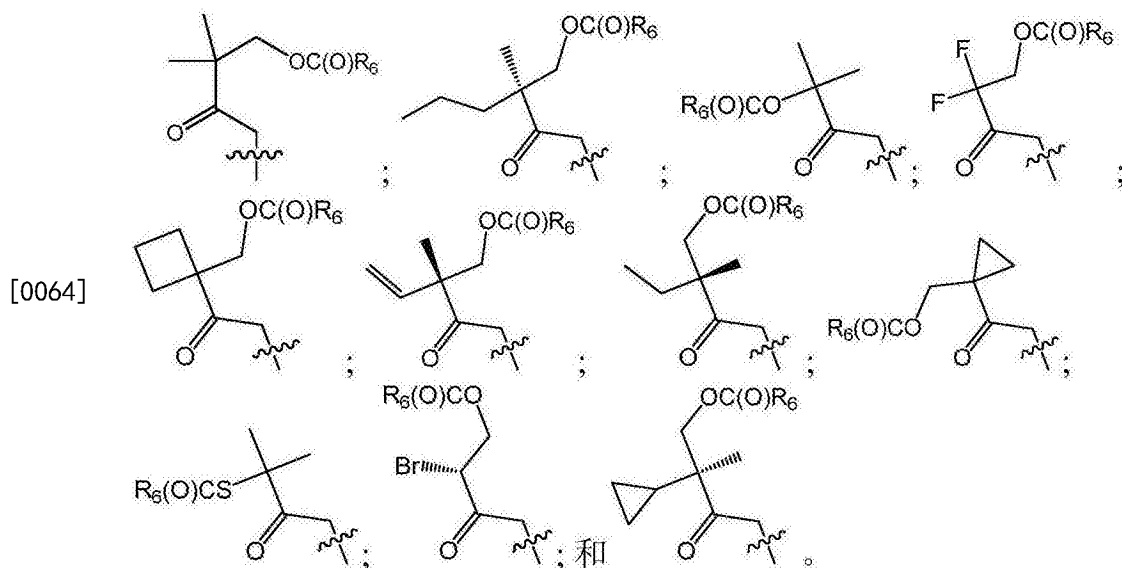
[0057]



[0058] (III)

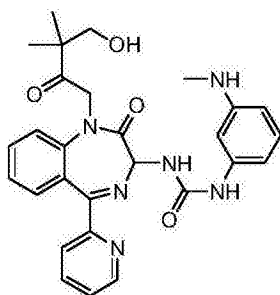
[0059] 其中R<sub>11</sub>选自

[0061] 其中R<sub>6</sub>如上述任何通式(I)或(II)的实施方式中所定义。在一些实施方式中,化合物是通式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0063] 优选地,R<sub>11</sub>选自:

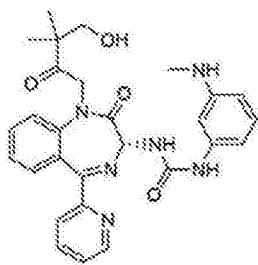
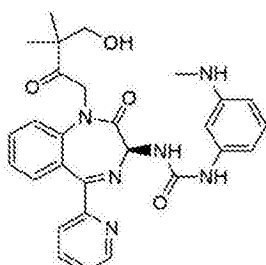
[0065] 在优选的实施方式中,通式(I)或(II)的化合物是化合物(TR)或其药学上可接受的盐:

[0066]

**(TR)**

[0067] 化合物 (TR) 含有手性中心, 因此以两种对映异构体存在, 记为 (TR2) (R-对映异构体) 和 (TR3) (S-对映异构体)。

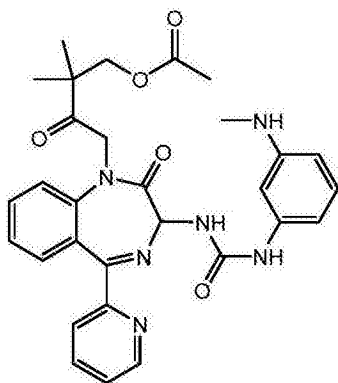
[0068]

**(TR2)****(TR3)**

[0069] 在本发明的方法中, (TR) 可以以对映异构体 (TR2) 和 (TR3) 的外消旋混合物, 对映异构体 (TR2) 和 (TR3) 的非外消旋混合物提供或以光学纯形式的单一对映异构体 (TR2 或 TR3) 提供。(TR2) 和 (TR3) 的外消旋混合物在本文中记为“(TR1)”。

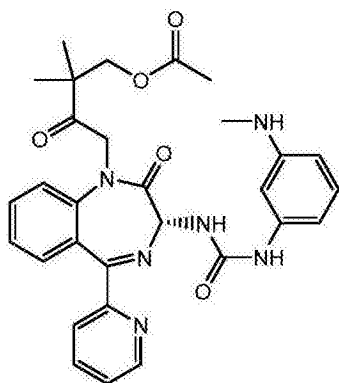
[0070] 在优选的实施方式中, 通式 (I) 或 (II) 的化合物是化合物 (TR-A) 或其药学上可接受的盐:

[0071]

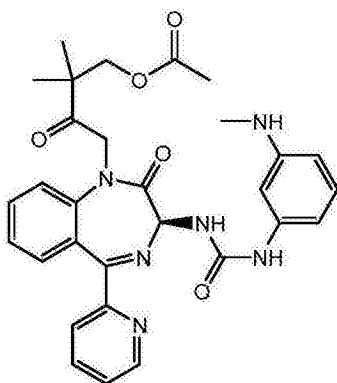
**(TR-A)**

[0072] 应理解, 在该实施方式中, (II-B) 的化合物是其中  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$  是  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{Me})(\text{Me})\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{Me}$  的化合物。因此, 通式 (I-A) 的化合物可以是通式 (II-A) 的化合物, 可进行上述额外的脱保护步骤, 以除去 PG, 形成化合物 (TR-A)。化合物 (TR-A) 可以以对映异构体 (TR2-A) (R-对映异构体) 和 (TR3-A) (S-对映异构体) 的外消旋混合物 (TR1-A), 对映体 (TR2-A) 和 (TR3-A) 的非外消旋混合物或以光学纯形式的单一对映异构体 (TR2-A 或 TR3-A) 提供。

[0073]



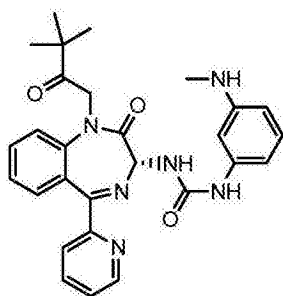
(TR2-A)



(TR3-A)

[0074] 在另一实施方式中,通式(I)或(II)的化合物可以是YF476或其药学上可接受的盐:

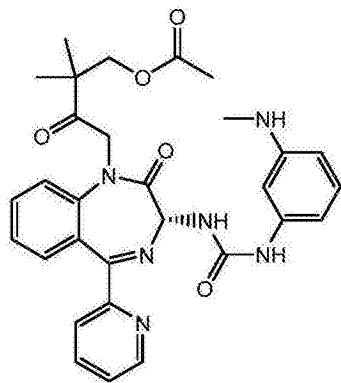
[0075]



YF476。

[0076] 在本发明方法的实施方式中,所述方法可用于生产通式(TR2-A)的化合物:

[0077]

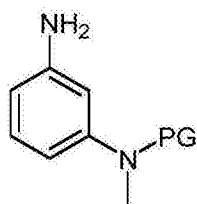


(TR2-A)

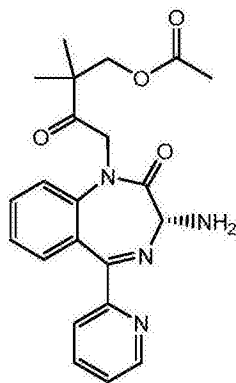
[0078] 其中,所述方法包括:

[0079] 通过将通式(II-A)的化合物、通式(II-Ba)的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,以形成通式(TR2-A)的化合物,所述通式(TR2-A)的化合物的形成是经过首先形成通式(TR2-A-PG)的化合物

[0080]



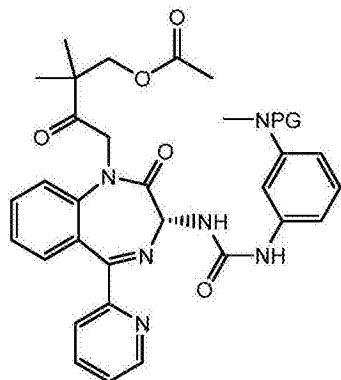
(II-A)



(II-Ba)

[0081] 其中PG是保护基团,任选地是Boc保护基团;

[0082]



(TR2-A-PG)

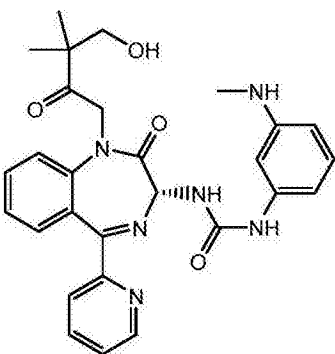
[0083] 对通式 (TR2-A-PG) 的化合物进行脱保护,形成通式 (TR2-A) 的化合物。

[0084] 可除去通式 (TR2-A) 的化合物的乙酰基,形成通式 (TR2) 的化合物。

[0085] Boc保护基团的脱保护可以在本领域技术人员已知的条件下进行,例如通过暴露于强酸,如TFA或HCl。

[0086] 在本发明方法的实施方式中,所述方法可用于生产通式 (TR2) 的化合物:

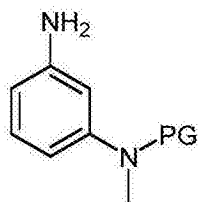
[0087]



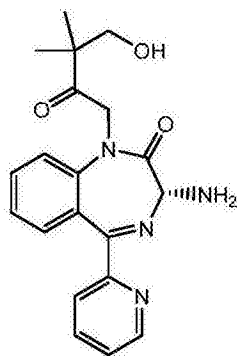
(TR2)

[0088] 其中,所述方法包括:

[0089] 通过将通式 (II-A) 的化合物、通式 (II-Bb) 的化合物和光气合成等同物或光气加入非质子溶剂中来提供反应混合物,以形成通式 (TR2) 的化合物,所述通式 (TR2) 的化合物的形成是经过首先形成通式 (TR2-PG) 的化合物

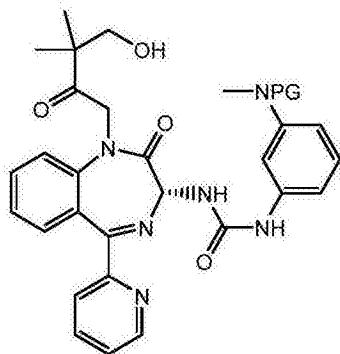


(II-A)



(II-Bb)

[0090]



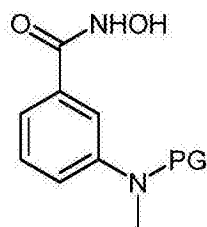
(TR2-PG)

[0091] 其中PG是保护基团,任选地是Boc保护基团;

[0092] 对通式 (TR2-PG) 的化合物进行脱保护,形成通式 (TR2) 的化合物。

[0093] 第二方面,本发明提供通过依据本发明第一方面的方法得到的化合物。

[0094] 第三方面,本发明提供通式 (II-C) 的化合物:



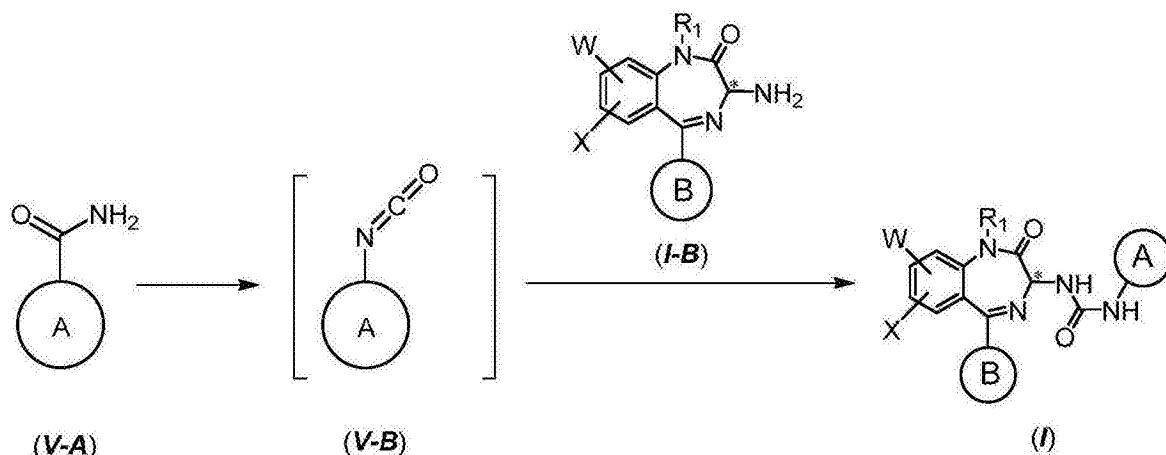
[0095]

(II-C)

[0096] 其中PG是保护基团,优选是Boc保护基团。

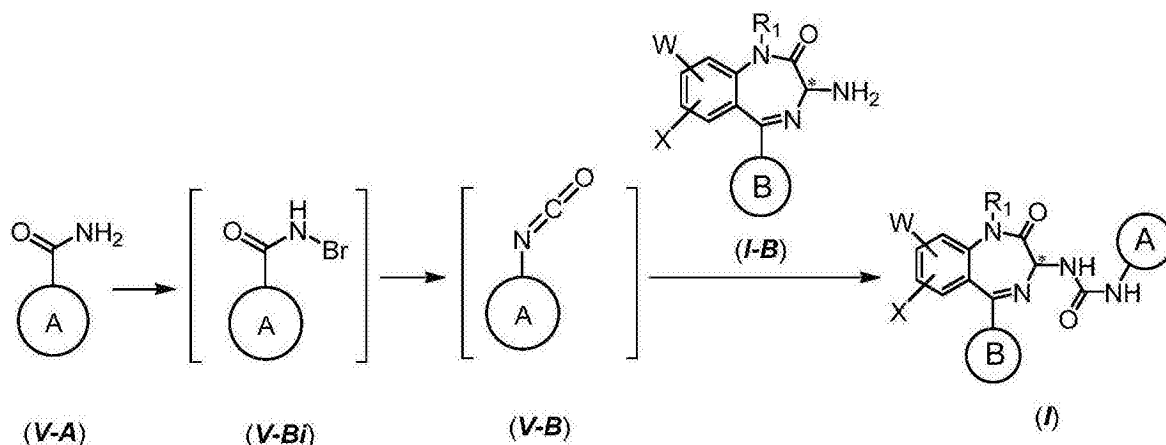
[0097] 用于生产通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的一种替代方法包括通过将通式 (V-A) 的化合物、能重排通式 (V-A) 的化合物以形成通式 (V-B) 的异氰酸酯中间体的一种或多种试剂和通式 (I-B) 的化合物加入到非水性溶剂中来提供反应混合物,以形成通式 (I) 的化合物,

[0098]



[0099] 形成中间体 (V-B) 的反应可通过N-溴代衍生物 (V-Bi) 进行

[0100]



[0101] 在该实施方式中,能重排通式 (V-A) 的化合物以形成通式 (V-B) 的异氰酸酯中间体的一种或多种试剂包括溴化试剂,例如N-溴琥珀酰亚胺,和碱,例如DBU (1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-碳烯)。非水性溶剂可以是非质子溶剂,例如甲苯。形成中间体 (V-B) 和 (V-Bi),并原位与通式 (I-B) 的化合物反应。

[0102] 在上述方法中,通式 (I-B) 和通式 (I) 的化合物以及通式 (V-A)、(V-B) 和 (V-Bi) 的化合物的环A如上文本发明第一方面的任何实施方式中所定义。

[0103] 2-(2-氨基苯甲酰基)吡啶可用于制备通式 (II-B) 的化合物或文中所述的该化合物的实施方式。2-(2-氨基苯甲酰基)吡啶可通过包括以下步骤的方法制备:使吗啉与靛红酸酐(isatoic anhydride)反应,形成N-(2-氨基苯甲酰基)吗啉,使N-(2-氨基苯甲酰基)吗啉与2-锂吡啶反应,形成2-(2-氨基苯甲酰基)吡啶。2-锂吡啶可通过2-溴吡啶与正丁基锂反应来制备。该过程可在非质子溶剂如甲苯中进行。

[0104] 发明详述

[0105] 下面将解释在本申请的说明书中使用的术语的含义,并且将详细描述本发明。

[0106] 本文所用的术语“脂族”是指取代或未取代的直链、支链或环状烃,其是完全饱和的或含有一个或多个非芳族的不饱和单元。脂族基包括取代或未取代的直链、支链或环状烷基、烯基、炔基及其杂化物,例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。在各种实

施方式中,脂族基具有1至12个、1至8个、1至6个或1至3个碳。例如,C<sub>1-3</sub>脂族基包括直链和支链C<sub>1-3</sub>烷基、烯基和炔基以及环丙基。术语“杂脂族”是指其中一个或多个碳原子被杂原子代替的脂族基团。术语“杂原子”是指氮(N)、氧(O)或硫(S)。

[0107] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基”是亚甲基或聚亚甲基,即-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,其中n是正整数。亚烷基可以是取代的或未取代的。取代的亚烷基是其中一个或多个亚甲基氢原子被取代基替代的亚烷基。合适的取代基包括以下对取代的脂族基团描述的那些。亚烷基链还可以在一个或多个位置被脂族基团或取代的脂族基团取代。

[0108] 术语“碳环部分”是指环状脂族基团并且包括例如环烷基部分。

[0109] 术语“芳基”是指包含一至三个环的C<sub>6-14</sub>(优选C<sub>6-10</sub>)芳族烃,其各自是任选取代的。芳基包括但不限于苯基、萘基、和蒽基。在一些实施方式中,芳环上的两个相邻取代基与间隔环原子一起形成任选取代的稠合的5-至6-元芳族或4-至8-元非芳族环,其具有0-3个选自N,O和S的环杂原子。因此,如本文所用的术语“芳基”包括其中芳环与一个或多个杂芳族环、脂环族环或杂环稠合的基团,其中连接的基团或连接点在芳环上。

[0110] 术语“杂芳基”和“杂芳基-”是指具有5至14个环原子,优选5、6、9或10个环原子并且除了碳原子外还具有一至四个杂原子作为环原子的芳族基团。术语“杂原子”是指N,O或S。在一些实施方式中,杂芳基上的两个相邻取代基与间隔环原子一起形成任选取代的稠合的5-至6-元芳族环或4-至8-元具有0-3个选自N,O和S的环杂原子的非芳族环。因此,本文所用的术语“杂芳基”和“杂芳基-”还包括其中杂芳环与一个或多个芳族环、脂环族环或杂环稠合的基团,其中连接的基团或连接点在杂芳环上。

[0111] 本文所用的“卤素”指的是氟、氯、溴或碘。

[0112] 本文所用的“卤代脂族”是指上述定义的被一个或多个卤素部分取代的脂族部分。

[0113] 本文所用的“烷氧基”是指-O-烷基部分。如本文所定义,并且因此,可如本文中对脂肪族部分的任选取代基所定义的那样被任选地取代。

[0114] 本文所用的“甲酰胺基”是指-C(O)NR<sub>2</sub>部分,其中,每个R独立地为H或脂族基团,优选H。

[0115] 如本文所使用的,术语“包括”是指“包括但不限于”。

[0116] 本文所用的术语“取代的”是指特定部分的氢基被指定取代基的基团取代,条件是该取代产生稳定或化学上可行的化合物。本文所用的短语“一个或多个取代基”是指取代基数量等于一个至最大可能的取代基数量,基于可成键位点的数量。除非另有说明,当存在多个取代基时,取代基可以相同或不同。

[0117] 芳基或杂芳基可以任选被取代。在芳基或杂芳基的不饱和碳原子上的合适的取代基包括:卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-R'、-C(R')=C(R')<sub>2</sub>、-C≡C-R'、-OR'、-SR'、-S(O)R'、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>3</sub>R'、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')<sub>2</sub>、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NR'CO<sub>2</sub>R'、-NR'SO<sub>2</sub>R'、-NR'SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-O-C(O)R'、-O-CO<sub>2</sub>R'、-OC(O)N(R')、-C(O)R'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-P(O)(R')<sub>2</sub>、-P(O)(OR')<sub>2</sub>、-O-P(O)-OR',其中R'独立地为氢或任选取代的脂族、杂脂族、芳族或杂芳族部分,或两次出现的R'与它们的间隔原子一起形成任选取代的5-7元芳族环、杂芳族环、脂环族环或杂环。

[0118] 脂族或杂脂族基团(包括碳环或杂环)可以是“任选取代的”。除非另有定义,任选取代的脂族或杂脂族基团的饱和碳上的合适取代基选自上文针对芳基或杂芳基的不饱和

碳所列举的取代基,并且所述合适的取代基还包括以下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R'')_2$ ,其中 $R''$ 是氢或任选取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。

[0119] 除了上述定义的取代基外,非芳族杂环的氮上的任选取代基还包括并通常选自 $R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ ,其中每个 $R'$ 如上所定义。杂芳基或非芳族杂环的环氮原子也可以被氧化以形成相应的N-羟基或N-氧化物化合物。

[0120] 如本文所用,化合物的“保护形式”是指其中功能部分被保护基团保护的化合物。要保护的官能部分可以是羟基、羧基、氨基或烷基氨基部分。因此,本文使用的受保护形式可以包含受保护的羟基、受保护的羧基或受保护的氨基或烷基氨基部分。保护包括暂时封闭所述部分,使得反应可以选择性地在多官能化合物中的另一个反应位点进行。保护的氨基或烷基氨基可以被选自以下保护基团的保护基团保护,所述保护基团包括但不限于:氨基甲酸酯(包括氨基甲酸甲酯,氨基甲酸乙酯和取代的氨基甲酸乙酯(例如Troc),苄氧羰基(Cbz),叔丁氧羰基(BOC),9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)),对甲氧基苄氧基羰基(Moz或MeOZ),乙酰基(Ac),苯甲酰基(Bz),苄基(Bn),对甲氧基苄基(PMB),3,4-二甲氧基苄基(DMPM),对甲氧基苯基(PMP),琥珀酰基(Suc),甲氧基琥珀酰基(MeOSuc),甲酰基,氨基甲酸酯保护基团,甲苯磺酰基(Ts),其它磺酰胺(例如Nosyl和Nps)。例如,在某些实施方式中,如本文所详述的,使用某些示例性的氧保护基团。保护的羟基或羧基可以被选自以下保护基团的氧保护基团保护,所述保护基团包括但不限于乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)、苄基(Bn)、新戊酰基(Piv)、甲基醚,取代的甲基醚(例如MOM(甲氧基甲基醚)、 $\beta$ -甲氧基乙氧基甲基醚(MEM)、MTM(甲基硫代甲基醚)、BOM(苄氧基甲基醚)、对甲氧基苄基(PMB)、PMBM(对甲氧基苄氧基甲基醚))、取代的乙基醚、乙氧基乙基醚、取代的苄基醚、甲氧基三苯甲基(MMT)、四氢吡喃基(THP)、三苯甲基(Tr)、甲硅烷基醚(例如TMS(三甲基甲硅烷基醚)、TES(三乙基甲硅烷基醚)、TIPS(三异丙基甲硅烷基醚)、TBDMS(叔丁基二甲基甲硅烷基醚)、三苄基甲硅烷基醚、TBDPS(叔丁基二苄基甲硅烷基醚、TOM(三异丙基甲硅烷氧基甲基))、酯(例如甲酸酯、乙酸酯(Ac)、苯甲酸酯(Bz)、三氟乙酸酯、二氯乙酸酯)、碳酸酯、环状缩醛和缩酮。应当理解,本发明不旨在限于这些保护基团;而是,可以使用上述标准容易地鉴定各种另外的等效保护基团并且在本发明中使用。另外,各种保护基团描述于“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”第三版,Greene,T.W,和Wuts,P.G.,Eds., John Wiley&Sons,纽约:1999,其全部内容通过引用并入本文。

[0121] 根据本领域的标准术语,本文中使用的“非质子溶剂”是指不能用作质子供体的溶剂。非质子溶剂包括但不限于二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、丙酮、己烷、戊烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、乙醚和氯仿。

[0122] 根据本领域的标准术语,本文中使用的“质子溶剂”是指能用作质子供体的溶剂。一般而言,这种溶剂具有与氧或氮结合的不稳定氢原子。质子溶剂包括但不限于水、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇)、乙酸、甲酸、氟化氢和氨。

[0123] 本发明方法中使用的“光气合成等同物”可以是例如羰基二咪唑、双光气、三光气、氯甲酸酯(例如4-硝基苯基氯甲酸酯)或二琥珀酰亚胺基碳酸酯(DSC)。

[0124] 氯甲酸酯是通式 $ClC(O)OR$ 的化合物。 $R$ 可以是例如任选取代的脂族、杂脂族、芳基或杂芳基。

[0125] 文中所述的通式(I)和(II)的化合物可用作 $CCK_2$ /胃泌素受体拮抗剂,可用于预防

和/或治疗与CCK<sub>2</sub>/胃泌素受体相关的疾病、由高胃泌素血症引起或相关的疾病或与胃酸相关的疾病。这样的疾病包括与CCK<sub>2</sub>受体-携带细胞相关的疾病或涉及胃泌素的生理功能丧失或功能障碍的疾病。因此,可治疗和/或预防的疾病的例子包括但不限于以下任意一种或多种疾病:胃和十二指肠溃疡、非甾体抗炎药(NSAID)-诱导的胃溃疡、消化不良、胃食管反流病(GORD)、巴雷特氏食管、卓-艾综合征(ZES)、由质子泵抑制剂(PPI)或其它酸抑制剂诱导的高胃泌素血症(包括戒断的效果)和由高胃泌素血症引起的病症(例如骨丢失,骨质量受损和骨折)、胃炎(包括幽门螺杆菌诱发的胃炎和自身免疫性慢性萎缩性胃炎的并发症,例如胃类癌和肠嗜铬样(ECL)细胞增生)、神经内分泌肿瘤(不限于胃类癌)、壁细胞增生、胃基底腺息肉、胃癌、结肠直肠癌、甲状腺髓样癌、胰腺癌和小细胞肺癌。所述化合物还可用于预防和/或治疗由中枢或外周CCK<sub>2</sub>受体控制的生理功能的功能障碍所引起的疾病,例如焦虑、伤害感受、疼痛、药物成瘾、镇痛依赖和镇痛戒断反应。

[0126] 本文所述的通式(I)和(I-B)的化合物及其实施方式具有至少一个手性碳原子,并且可以具有超过一个手性碳原子。本发明包括任何光学纯度水平的任何对映异构体形式及其混合物,包括外消旋和非外消旋混合物。因此,本文公开的化合物的所有立体异构形式形成本发明的一部分。本文所述的光学纯形式的对映异构体具有至少90%、优选至少95%、更优选至少98%、甚至更优选至少99%的对映异构体过量(ee)。ee可以例如通过手性HPLC评估。

[0127] 本文公开的化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在(例如与药学上可接受的溶剂例如水,乙醇等的溶剂化形式),并且意图是本发明包括溶剂化和非溶剂化形式。本文所述的化合物、它们的对映异构体及其混合物可作为游离的化合物或作为其合适的盐或水合物提供。盐应该优选是药学上可接受的盐,并且盐和水合物可以通过常规方法制备,例如使本发明的化合物与其抗衡离子不干扰化合物的预期用途的酸或碱接触。药学上可接受的盐的实例包括氢卤酸盐、无机酸盐、有机羧酸盐、有机磺酸盐、氨基酸盐、季铵盐、碱金属盐、碱土金属盐等。碱性化合物可以与各种无机酸和有机酸形成无毒的酸加成盐,即含有药理学上可接受的阴离子的盐,包括但不限于苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖二酸盐(glucaronate)、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。酸性化合物可与各种药理学上可接受的阳离子形成盐,包括碱金属或碱土金属盐,特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。包括碱性或酸性部分的化合物也可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。

## 实施例

|        |       |             |
|--------|-------|-------------|
| [0128] | 缩写    |             |
| [0129] | DCM   | 二氯甲烷        |
| [0130] | DIPEA | N,N'-二异丙基乙胺 |
| [0131] | DMF   | N,N'-二甲基甲酰胺 |
| [0132] | DMS   | 硫酸二甲酯       |
| [0133] | GC    | 气相色谱        |

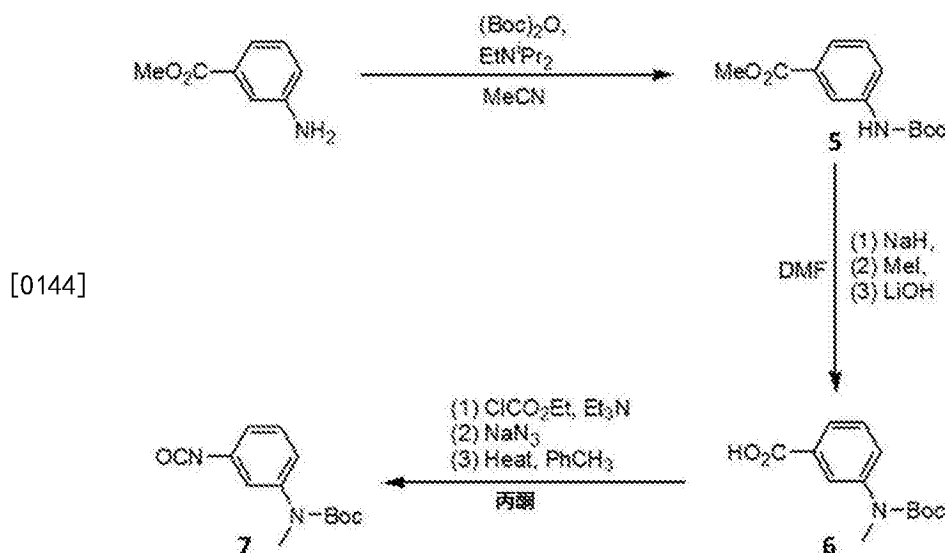
|        |      |        |
|--------|------|--------|
| [0134] | HPLC | 高效液相色谱 |
| [0135] | MeI  | 甲基碘    |
| [0136] | MTBE | 甲基叔丁基醚 |
| [0137] | THF  | 四氢呋喃   |
| [0138] | TLC  | 薄层层析   |
| [0139] | UV   | 紫外线    |

[0140] 气相色谱在Shimadzu GC2014上进行。HPLC在安捷伦/HP1100逆相HPLC系统上进行。在具有QNP (1H/13C/19F/31P/冷冻器)的400Mz Bruker Avance 111光谱仪或500Mz双重(1H/13C)Bruker Avance 111HD光谱仪上记录NMR光谱。在Exeter Analytical CE-440元素分析仪上进行元素分析(CHN)。XPRD光谱在Panalytical X'pert Pro衍射仪上获得。

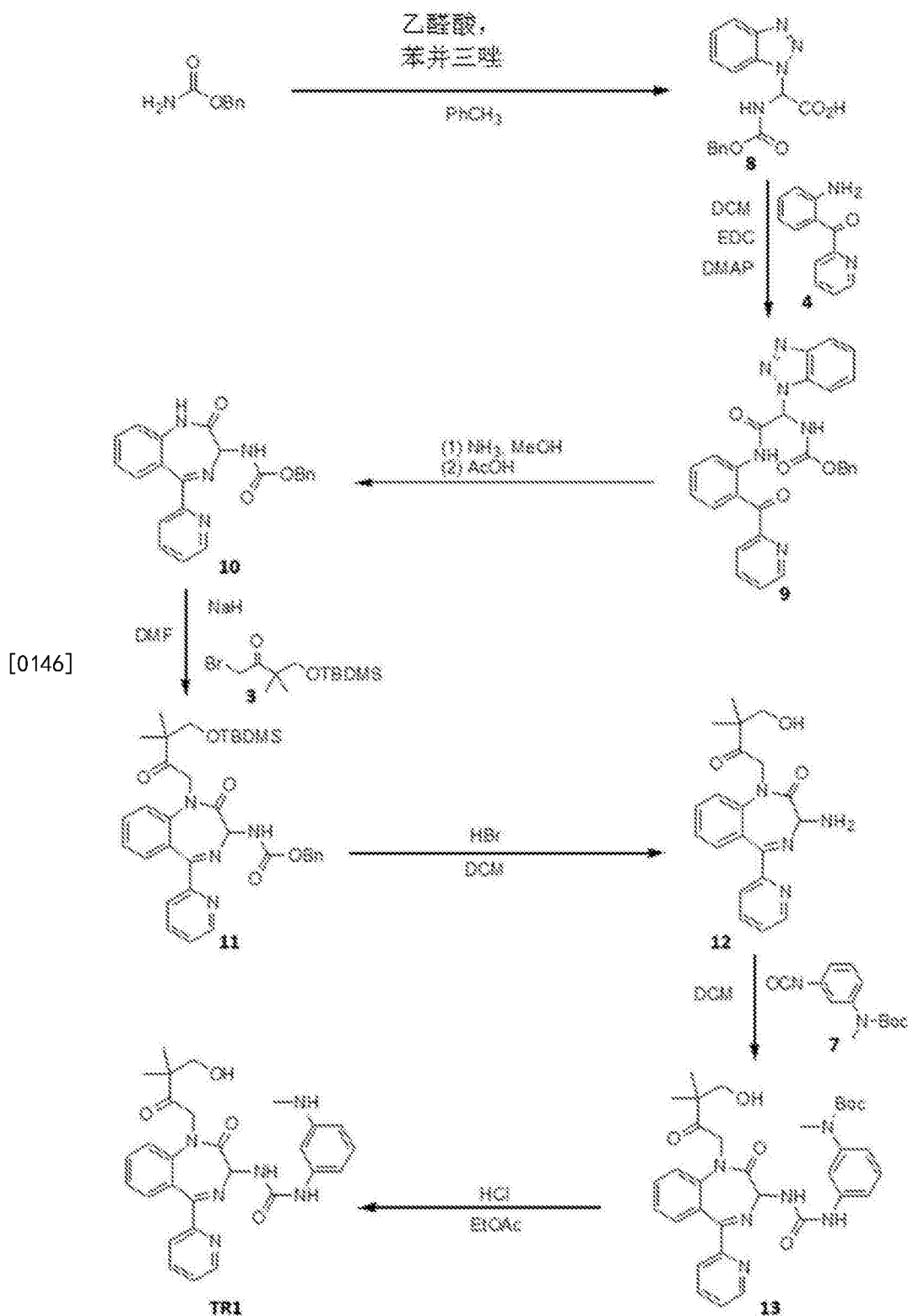
[0141] 提供本发明的以下实施例以帮助理解本发明,但不应被认为是限制本发明的范围。除非另有说明,试剂可以是市售的或根据文献中的方法制备。

[0142] 参考例-使用叠氮化学的方法

[0143] 本发明的方法可以避免对有爆炸风险的叠氮化学的需要。仅仅为了参考目的,以下在A部分和B部分中给出了显示使用本发明方法避免的叠氮化学的反应方案。



[0145] A部分



[0147] B部分

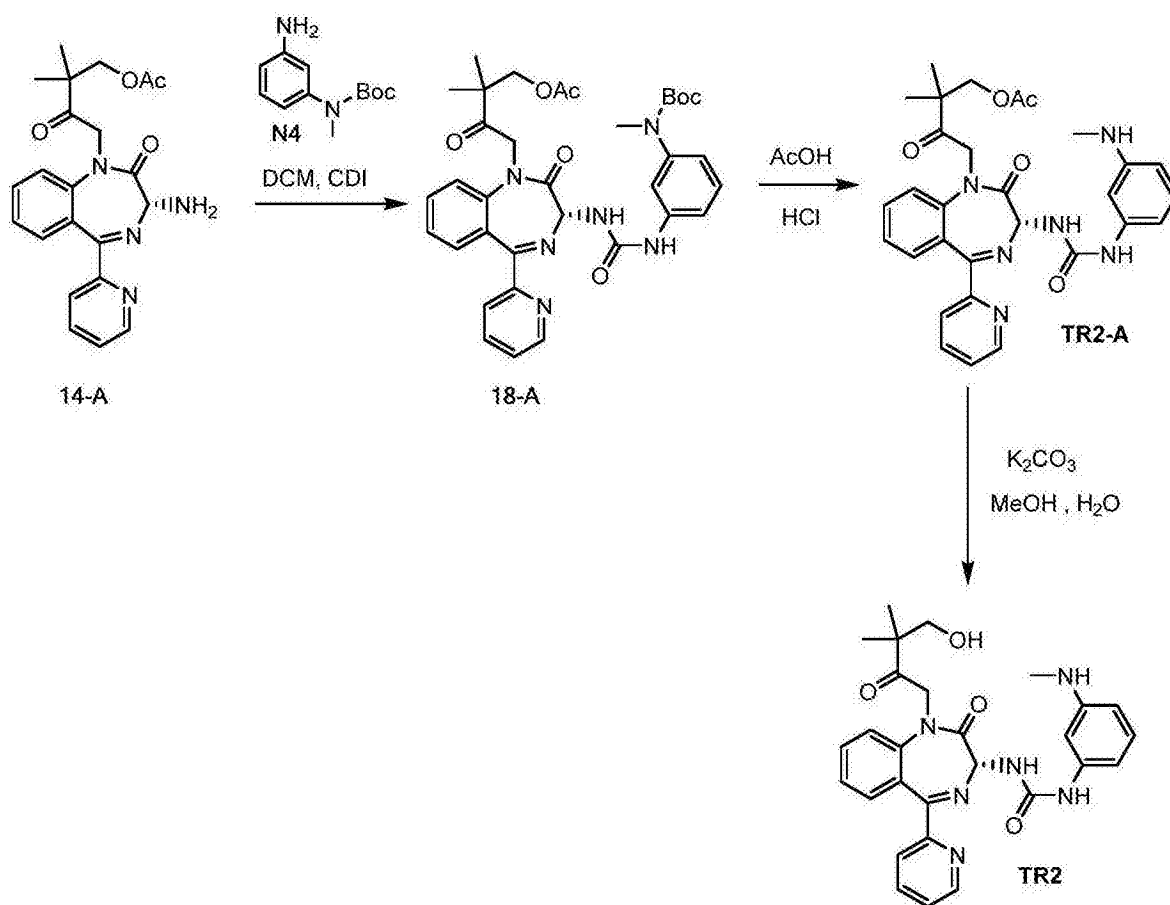
[0148] 如果需要，可通过手性HPLC色谱拆分外消旋混合物 (TR1)，例如，所述手性HPLC色谱具有柱: Chiralcel OD 250mm×20mm, 5 $\mu$ m; 模式: 超临界流体 (SFC); 洗脱液: 甲醇40%，无改性剂; 流量: 50毫升/分钟，运行时间: 4分钟。

[0149] 实施例1: 通过 (3-氨基苯基) 甲基氨基氨基甲酸叔丁酯 (N4) 合成 (TR2) 和 (TR2-A)

[0150] 根据以下方案1合成 (TR2) 和 (TR2-A)。应当理解，通过适当改变起始材料N4和14-

A, 该方案通常可以适用于合成通式(I)的化合物。

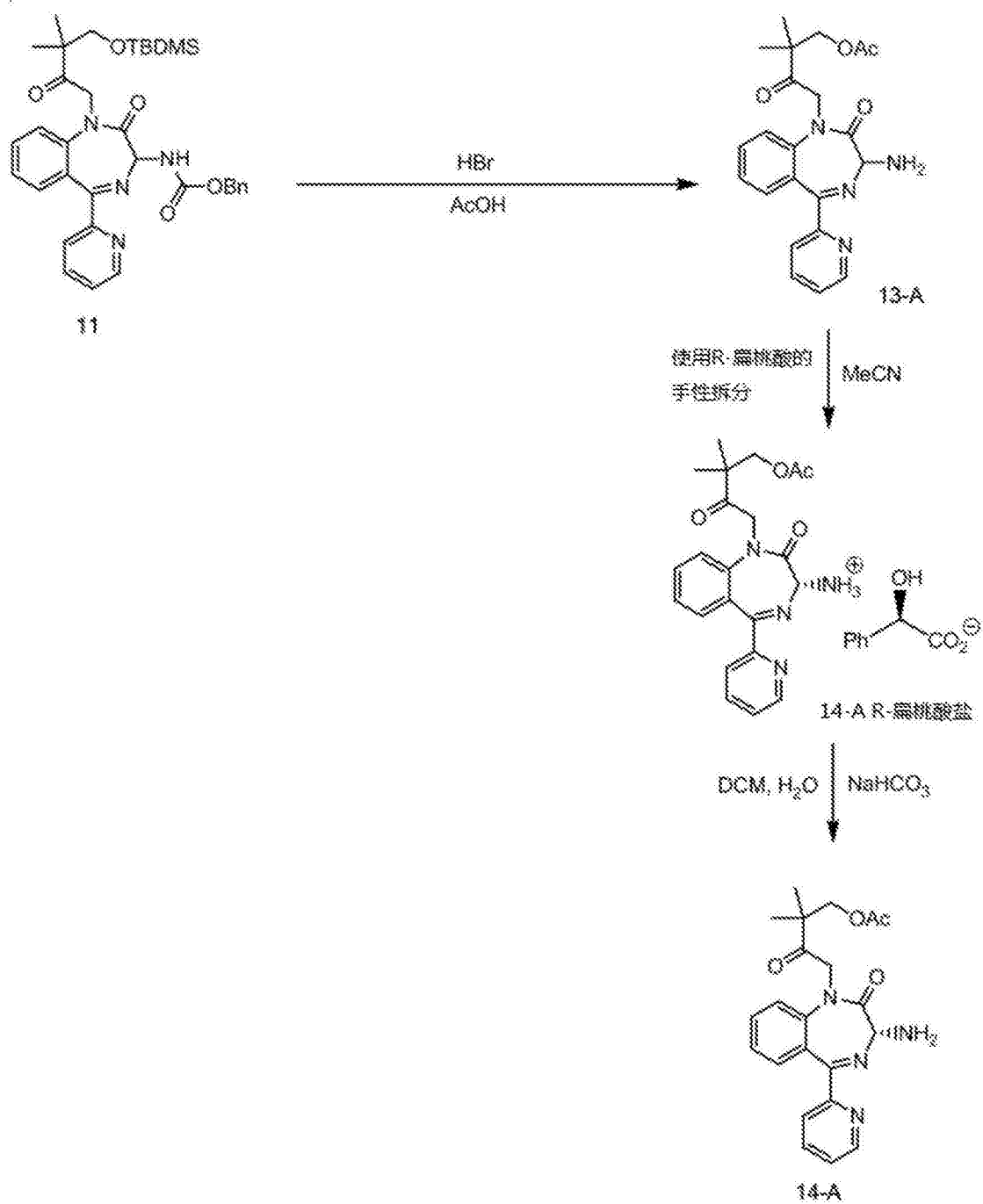
[0151]



[0152] 方案1

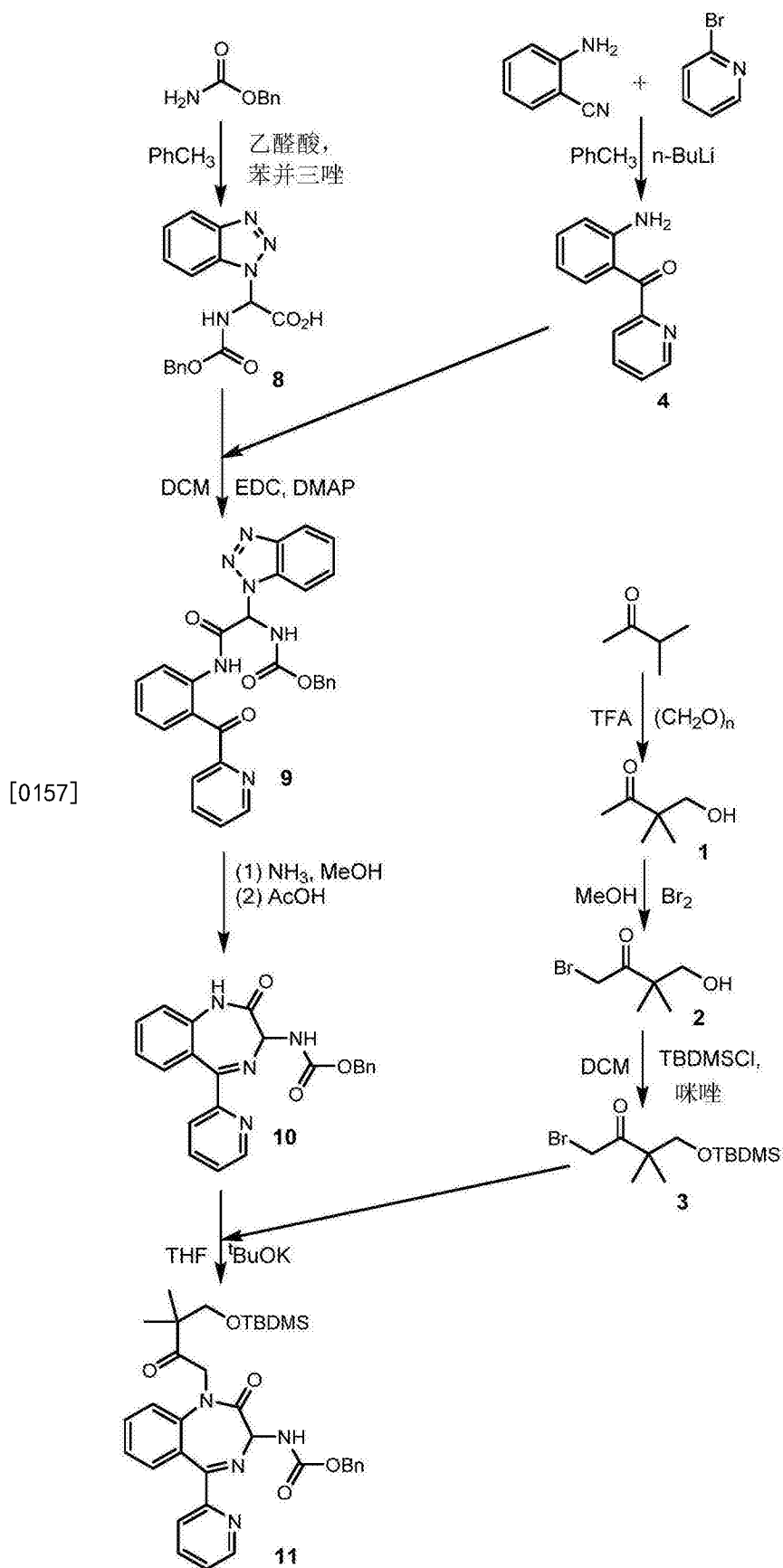
[0153] 根据以下方案2合成化合物14-A:

[0154]



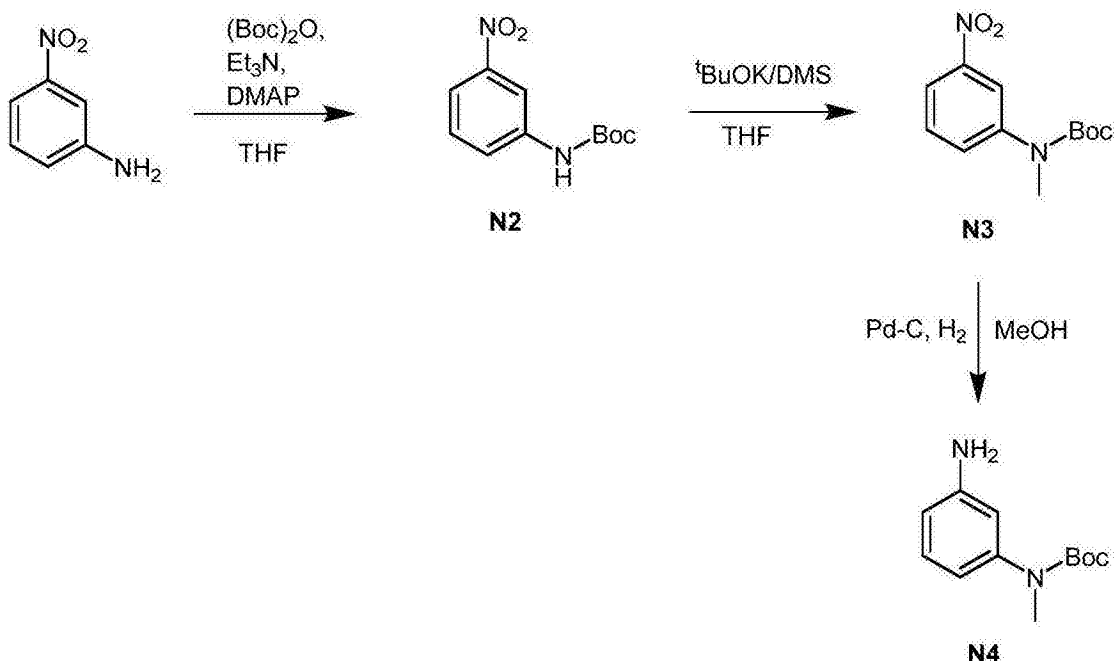
[0155] 方案2

[0156] 根据以下方案3合成化合物11:



[0158] 方案3

[0159] 根据以下方案4合成化合物N4:



[0161] 方案4

[0162] 方案4示出了经由N2和N3合成N4。虽然方案4中示出了示例性试剂,但是应理解这些试剂可改变。例如,N2-N4中Boc可以替换为另选的氨基保护基团,例如Fmoc、Cbz或Ac。例如,可以使用三乙胺以外的有机碱如DIPEA将3-硝基苯胺转化为N2。N2甲基化为N3优选涉及使用碱(例如KOH或NaH)和甲基化试剂(例如DMS或MeI)。该步骤中的溶剂可以是非质子溶剂,优选是极性非质子溶剂(例如DMF或THF)。N3还原为N4可以用铁金属进行,或者通过在催化剂如钯/碳或阮内镍(Raney Nickel)上发生氢化来进行。

[0163] 4-羟基-3,3-二甲基-2-丁酮(1)

[0164] 将多聚甲醛(465g, 15.48mol)和3-甲基-2-丁酮(1111g, 12.90mol)加入三氟乙酸(6.0L), 在油浴中在1小时内将混合物缓慢加热至90℃。在约50℃多聚甲醛全部溶解。油浴冷却至75℃(向油中加入干冰)。一旦烧瓶内容物温度降低至85℃, 加入多聚甲醛(465g, 15.48mol)和3-甲基-2-丁酮(1111g, 12.90mol)的另一进料。混合物缓慢放热至约92℃(油浴仍为75℃)。一旦烧瓶内容物温度降低至85℃, 加入多聚甲醛(465g, 15.48mol)和3-甲基-2-丁酮(1111g, 12.90mol)的最后进料。放热结束之后, 在90℃再搅拌混合物8小时, 之后冷却至室温过夜。GC(少量样品加入水中并用于氢氧化钠调节至pH=14然后萃取至DCM)表明约2%3-甲基-2-丁酮和86%产物。将产物溶液倒入冰(16kg; 来自冷冻器的超冷室)和固体氢氧化钠(3kg)的搅拌中的混合物中。加入氢氧化钠(约260g)的另一进料, 将pH刚好调节至14。GC表明水解完成。水性溶液用氯化钠(加入约3kg)饱和, 然后立刻用DCM(3×8L)萃取。使用饱和盐水(3L)洗涤合并的DCM层, 然后用无水硫酸钠干燥。真空蒸发溶液, 得到浅棕色液体(约3.7kg)。粗产物通过20cmVigreux蒸馏柱(约95℃/45mmHg)蒸馏(前段被去除, 蒸馏之后仍保留一些残留物)得到接近无色的产物(2.85kg, 63%产率, GC纯度=98%)。

[0165] 1-溴-4-羟基-3,3-二甲基-2-丁酮(2)

[0166] 化合物1 (2566g, 22.09mol) 溶解在甲醇 (13L) 中并在20℃搅拌。覆盖反应烧瓶以避免光。在15分钟内加入溴 (200g, 1.25mol)。在短暂的导入期之后, 反应脱色并发生轻微放热。一旦混合物脱色, 将其冷却至0-5℃。在2小时内缓慢加入溴 (3300g, 20.65mol), 同时保持温

度为0-5℃(现在快速脱色)。GC表明约94%产物和<1%的起始材料。通过GC可以看到几个小的后峰。立刻将混合物倒入饱和盐水溶液(20L)和冰(4kg)中,然后用DCM(4×8L)萃取。使用饱和盐水(2×5L)洗涤合并的DCM萃取液,然后用无水硫酸钠干燥。在40℃下真空蒸发溶液,得到浅黄色/棕色液体(4191g,97%产率,GC纯度91%)。

[0167] 1-溴-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-3,3-二甲基-2-丁酮(3)

[0168] 将咪唑(645g,9.47mol)加入DCM(8.5L)中并在氮气气氛下冷却至-15至-20℃。在-15至-20℃下加入化合物2(1650g,8.46mol),得到透明溶液。缓慢加入叔丁基-二甲基甲硅烷基氯化物(1365g,9.06mol),保持温度为-15至-20℃。在该温度下再搅拌混合物3小时。GC表明78%的产物,小于1%的起始物和14%的残留叔丁基-二甲基甲硅烷基氯化物。将反应混合物倒入冷水(7.5L)中。去除水层并再用DCM(2L)再次萃取。合并的DCM层用水(2×2L)洗涤,接着用饱和盐水(2×3L)洗涤,之后用无水硫酸钠干燥。在40℃下真空蒸发溶液,得到黄色油状物(2559g,97%产率,GC纯度约75%)。

[0169]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 4.24(s, 2H); 3.55(s, 2H); 1.17(s, 6H); 0.86(s, 9H); 0.02(s, 6H)。

[0170] 2-(2-氨基苯甲酰基)吡啶(4)

[0171] 将甲苯(4.2L)中的2-溴吡啶(1075g,6.80mol)冷却到<-65℃,同时在氮气气氛下搅拌。在1小时内添加正丁基锂(1.6M,在己烷中;4160mL,6.66mol),同时保持温度<-60℃。将混合物在<-60℃搅拌30分钟,然后通过GC检测是否存在2-溴吡啶。在30分钟时间内缓慢添加2-氨基苯甲腈(350g,2.96mol)的甲苯(2.3L)溶液(可能需要稍微升温以溶解),同时保持温度<-60℃。使混合物缓慢升温至室温,同时搅拌过夜。将混合物小心倒入冷盐酸溶液(1.96L 32%盐酸,3L水和2kg冰)中,同时搅拌。将混合物继续搅拌1小时,然后分层。除去最下层的水层,用盐酸溶液(350mL 32%的盐酸和3L水)萃取上层有机层。向合并的酸性水层中添加冰(4kg),然后用35%氨溶液(约6.5L)调节到pH=10。根据需要添加更多的冰,以达到0-5℃的最终温度。将浆料在0-5℃再搅拌30分钟。过滤浆料,并用水洗涤,直到不含氨。产物在循环空气烘箱中在50℃干燥(直到达到恒重),得到黄色/橙色固体(558g,产率95%,GC纯度87%)。

[0172] 2-(苯并三唑-1-基)-2-(苄氧基羰基氨基)-乙酸(8)

[0173] 将剧烈搅拌的苯并三唑(512g,4.30mol)、氨基甲酸苄基酯(650g,4.30mol)和乙醛酸一水合物(396g,4.30mol)在甲苯(12L)中的混合物用迪安-斯塔克(Dean and Stark)设备加热到回流并除水。调节加热速率以保持不起泡(foaming down)。在收集约150mL水之后停止水蒸发。搅拌的混合物中同时形成固体。在回流下再加热混合物1小时,之后使其缓慢冷却过夜。固体被过滤出并被硬拉下来(pulled down hard)30分钟,然后用MTBE(2×1L)洗涤。产物在40℃空气干燥(直到达到恒重),得到接近白色的固体(1330g,产率95%,TLC单点)。

[0174] 苄基-(苯并三唑-1-基-[2-(吡啶-2-羰基)-苯基氨基甲酰基]-甲基)-氨基甲酸酯(9)

[0175] 将粗化合物4(2000g,10.09mol)和化合物8(3620g,11.09mol)在DCM(36L)中的混合物在60L反应容器中冷却到0-5℃。将4-二甲基氨基吡啶(148g,1.21mol)一次性加入。在30分钟时间内以小份分批加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(carbodiimide)盐

酸盐(2417g, 12.61mol), 同时保持温度在0-5℃。将混合物在0-5℃继续搅拌1小时, 得到透明深褐色溶液。TLC(洗脱液: 50%乙酸乙酯的己烷溶液)表明所有化合物4( $R_f=0.7$ 黄点)已经被消耗, 形成化合物9( $R_f=0.35$ )。加入饱和碳酸氢钠溶液(20L)并将混合物搅拌5分钟。去除水层, 用无水硫酸钠干燥有机层, 之后真空蒸发, 得到厚的油状物(约7150g, 140%粗产率)。

[0176] (2-氧代-5-吡啶-2-基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-3-基)-氨基甲酸苄基酯(10)

[0177] 将粗化合物9(约7.15kg)溶解在甲醇(10L)中并在室温下搅拌。被氨饱和的甲醇溶液(10L)一次性加入。将该混合物在室温下搅拌1小时。TLC(洗脱液: 50%乙酸乙酯的己烷溶液)表明化合物9( $R_f=0.35$ )已经消除了苯并三唑( $R_f=0.5$ ), 得到未成环的中间体( $R_f=0.1$ )。首先将该混合物升温至约30℃, 然后搅拌过夜, 同时冷却至室温。搅拌的混合物中形成固体。TLC(洗脱液: 50%乙酸乙酯的己烷溶液)表明未成环的中间体( $R_f=0.1$ )成环, 形成化合物10( $R_f=0.15$ )。过滤浆料, 并用冷甲醇(1L)、然后用乙酸乙酯(3L)、最后用己烷(2L)洗涤滤饼。滤液被汽提到其原始体积的约一半, 然后静置两天。过滤出第二产物(如果形成), 并用冷甲醇、乙酸乙酯和己烷洗涤。合并的优良产物在循环空气橱中在40-50℃空气干燥, 得到灰白色固体(1785g)。如果需要, 将该材料在两体积DCM中成浆, 过滤, 再干燥, 以提高纯度。

[0178] 使用上述方法由114.4kg粗化合物9共制得27.6kg(92%HPLC纯度)的粗化合物10。DCM浆料将产量降低到25.9kg(98%HPLC纯度; 从化合物4开始两步的产率42%)。

[0179]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67(1H, s), 8.61(1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.84(1H, dt  $J=1.4, 7.5\text{Hz}$ ), 7.50-7.28(8H, m), 7.20(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.65(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 5.37(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 5.15(2H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ )。

[0180] (1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-3,3-二甲基-2-氧代-丁基]-2-氧代-5-吡啶-2-基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-3-基)-氨基甲酸苄基酯(11)

[0181] 在氮气气氛下在0-5℃下将化合物10(1040g, 2.69摩尔)在四氢呋喃(10.4L)中浆料化。以单份添加叔丁醇钾(423g, 3.77mol), 产生10℃放热。短暂形成接近澄清的溶液, 然后形成另一固体。使该混合物再次冷却至0-5℃。在30分钟时间内缓慢加入粗化合物3(2080g, 6.72mol粗产物, 具有5.04mol活性含量), 同时保持温度在0至-5℃。继续搅拌30分钟。混合物升温至20-25℃, 再搅拌1小时。TLC(洗脱液: 50%乙酸乙酯的己烷溶液)表明已经形成化合物12( $R_f=0.55$ ), 但是残留一些化合物10( $R_f=0.15$ )。还可以观察到甲硅烷基副产物点( $R_f=0.8$ )。一次性加入叔丁醇钾的另一批进料(78g, 0.70mol), 并将混合物搅拌20分钟。TLC随机检测表明所有化合物10都已被消耗。如果TLC显示残留一些化合物10, 则添加额外的粗化合物3(200g, 0.65mol), 搅拌10分钟。添加额外的叔丁醇钾(78g, 0.70mol), 搅拌20分钟。现在反应应该能进行完全, 但是该步骤可重复直到化合物10被消耗。将混合物再搅拌1小时, 然后在室温下静置过夜。将反应混合物倒入5%盐水溶液(20L)中, 并用乙酸乙酯萃取(10L, 然后5L)。使用5%盐水溶液(5L)洗涤合并的有机萃取液, 然后用无水硫酸钠干燥。在真空下蒸发溶液, 得到粘性油状物(有时含有一些晶体)。将油状物缓慢倒入己烷(15L), 等待固体形成。将所得浆液搅拌2小时, 形成细浆料。过滤混合物并用己烷( $2\times 3\text{L}$ )洗涤。滤饼在循环空气橱中在20-30℃空气干燥, 得到棕褐色固体(1291g, 78%产率, 97.6%

HPLC纯度)。

[0182]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.42-7.28 (6H, m), 7.23 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 5.49 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 5.20-5.10 (3H, m), 4.45 (1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, s), 1.24 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.05 (3H, s)。

[0183] (3-硝基苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (N2)

[0184] 在室温下将三乙胺 (915g, 9.04mol) 和 4-(二甲基氨基)-吡啶 (30g, 0.25mol) 加入 3-硝基苯胺 (833g, 6.03mol) 的四氢呋喃 (6.1L) 溶液中。将该混合物加热到回流, 然后停止外部供热。以保持回流的速率添加二碳酸二叔丁酯 (1448g, 6.63mol) 的四氢呋喃 (2.2L) 溶液。利用外部加热将该混合物在回流下再加热 2 小时。TLC (洗脱液: 33% 乙酸乙酯的己烷溶液) 表明所有 3-硝基苯胺 ( $R_f=0.6$ ) 已经被消耗, 形成化合物 N2 ( $R_f=0.85$ )。使该混合物冷却到室温过夜。真空下蒸发溶剂, 并且残留物溶解在 DCM (15L) 中。将混合物用水 ( $2\times 8\text{L}$ ) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。使 DCM 溶液通过硅胶塞 (1kg), 并用更多的 DCM (5L) 洗涤, 以除去残余的 4-(二甲基氨基)-吡啶。在真空下蒸发溶液, 得到厚浆料。添加己烷 (4L), 使混合物冷却过夜。过滤该混合物并用己烷 (3L) 洗涤。滤饼在循环空气橱中干燥过夜, 得到棕褐色固体 (1205g, 84% 产率, TLC 单点)。

[0185] 甲基-(3-硝基苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (N3)

[0186] 在氮气气氛下将叔丁基-(3-硝基苯基)-氨基甲酸酯 (904g, 3.79mol) 的四氢呋喃 (11.25L) 溶液冷却到  $0-5^\circ\text{C}$ 。在 1 小时内以小份分批添加叔丁醇钾 (555g, 4.95mol), 同时将温度保持在  $<10^\circ\text{C}$ 。然后将混合物在约  $10^\circ\text{C}$  搅拌 90 分钟, 然后重新冷却至  $0-5^\circ\text{C}$ 。在 1 小时内缓慢加入硫酸二甲酯化合物 (622g, 4.93 摩尔), 同时将温度保持在  $<10^\circ\text{C}$ 。使混合物升温至室温, 同时搅拌过夜。TLC (洗脱液: 10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 表明所有 N2 ( $R_f=0.35$ ) 已经被消耗, 形成 N3 ( $R_f=0.45$ )。将该混合物小心倒入稀氨溶液 (3L 33% w/w 氨溶液和 10L 水) 中, 并搅拌 1 小时。混合物用 DCM ( $3\times 5\text{L}$ ) 萃取。依次用水 (5L) 和盐水 (5L) 洗涤合并的有机萃取液, 然后用无水硫酸钠干燥。真空蒸发混合物, 得到红色/棕色油状物 (943g, 98% 产率, 98.5% GC 纯度)。

[0187]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (1H, t,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.31 (3H, s), 1.46 (9H, s)。

[0188] (3-氨基苯基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (N4)

[0189] 将三乙胺 (30mL) 加入甲基-(3-硝基苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (500g, 1.98mol) 的甲醇 (2.5L) 溶液中。在氮气气氛下小心添加钨/碳 (5% w/w; Johnson Matthey 型 87L 糊料, 50% 水; 50g), 使用帕尔摇瓶 (Parr shaker) 在 50psi 氢气压力下将混合物氢化。迅速吸氢, 混合物从  $20^\circ\text{C}$  放热到  $75^\circ\text{C}$ 。在放热停止后, 继续氢化 1 小时。TLC (洗脱液: 89% 氯仿, 10% 甲醇和 1% 氨溶液) 表明 N3 ( $R_f=0.75$ ) 已经被消耗, 形成 N4 ( $R_f=0.55$ )。将该混合物小心通过 GF-F 纤维垫上的硅藻土床过滤。滤液在真空下蒸发至干燥。将所得固体残余物在己烷 (1000mL) 中搅拌成浆 1 小时。过滤该混合物并用己烷 (500L) 洗涤。产物在真空烘箱中在  $40^\circ\text{C}$  下干燥, 得到棕褐色固体 (429g, 97% 产率)。98.6% GC 纯度, 熔化范围 =  $100-102^\circ\text{C}$ 。(该氢化也在大气压下进行)。

[0190]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65-6.56 (2H, m), 6.5 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{Hz}$ ), 3.65 (2H, br s), 3.22 (3H, s), 1.45 (9H, s)。

[0191] 3-氨基-1-(4-乙酰氧基-3,3-二甲基-2-氧代-丁基)-5-吡啶-2-基-1,3-二氢苯并[e][1,4]二氮杂萘-2-酮 (13-A)

[0192] 45% w/v 溴化氢的乙酸 (2080mL, 11.6mol) 溶液用更多的乙酸 (11L) 稀释, 并在室温下搅拌。一次性加入化合物 11 (2230g, 3.63mol) ( $4^\circ\text{C}$  放热)。使混合物升温至  $35-40^\circ\text{C}$ , 保持 2 小时。TLC (少量样品用饱和碳酸氢钠中和, 并用二氯甲烷萃取, 用 5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 表明所有化合物 11 ( $R_f=0.95$ ) 已经被消耗, 只有少量的 Cbz 保护的中间体 ( $R_f=0.45$ ) 残留。该混合物在真空下蒸发 ( $75^\circ\text{C}/<100\text{mbar}$ ), 去除大部分乙酸。在  $<10^\circ\text{C}$  下将厚残余物溶解在冷水 (20L) 中, 用二氯甲烷 (2x 8L) 洗涤, 以除去溴化苄和甲硅烷基副产物。每次的二氯甲烷洗涤液都用水 (3L) 反萃取。将新鲜二氯甲烷 (10L) 加入水性溶液中。将固体碳酸氢钠加入搅拌的混合物中, 直到停止冒泡, 并且  $\text{pH}=8$ 。除去二氯甲烷层, 水层用更多的二氯甲烷 (5L) 萃取。合并的二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 并在真空下蒸发, 得到厚油状物。仍然在旋转的旋转蒸发仪 (Rotavap) 烧瓶中时向该油状物中添加乙酸乙酯 (5L)。油状物溶解, 并结晶出固体。将浆料冷却到室温, 并进行过滤。滤饼用冷乙酸乙酯充分洗涤。母液蒸发, 从而产生另一批产物。该产物在循环空气橱中在  $35^\circ\text{C}$  干燥, 得到灰白色粉末 (1250g, 84% 产率, 98.6% HPLC 纯度)。

[0193]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, dt,  $J=2.0, 7.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dt,  $J=2.0, 7.8\text{Hz}$ ), 7.42-7.33 (2H, m), 7.23 (1H, dt,  $J=1.0, 7.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.10 (1H, d,  $J=18.0\text{Hz}$ ), 4.67 (1H, s), 4.43 (1H, d,  $J=18.0\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J=10\text{Hz}$ ), 3.65 (2H, br s), 2.47 (1H, br s), 2.08 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.28 (3H, s)。

[0194] (R)-3-氨基-1-(4-乙酰氧基-3,3-二甲基-2-氧代-丁基)-5-吡啶-2-基-1,3-二氢苯并[e][1,4]二氮杂萘-2-酮 (R)-扁桃酸盐 (14-A R-扁桃酸盐)

[0195] 小规模-化合物 13-A (28g, 68.7mmol) 在  $20^\circ\text{C}$  下在乙腈 (178mL) 中浆化。加入 R-扁桃酸 (6.27g, 41.1 毫摩尔), 搅拌混合物直至形成澄清溶液。加入乙醚 (59mL), 之后缓慢冷却混合物至  $-5^\circ\text{C}$ 。过滤混合物并用冰冷的 30% 乙醚的乙腈溶液 (40mL) 洗涤。在  $40^\circ\text{C}$  真空干燥产物, 得到接近白色的固体 (20.3g, 手性 HPLC 表明的 43% ee R-异构体)。在约  $45^\circ\text{C}$  条件下将粗产物溶解在乙腈 (89mL) 中, 使其缓慢冷却至  $20^\circ\text{C}$ , 静置 2 小时。缓慢形成纤维状晶体。过滤混合物并用冷 ( $-18^\circ\text{C}$ ) 乙腈 (20mL) 洗涤, 接着用乙醚 (40mL) 洗涤。在  $35^\circ\text{C}$  真空干燥产物, 得到白色固体 (8.2g, 21% 产率, 手性 HPLC 表明的 98.8% ee R-异构体)。

[0196] 大规模-化合物 13-A (1266g, 3.10mol) 在  $20^\circ\text{C}$  下在乙腈 (8050mL) 中浆化。似乎约一半固体溶解。向搅拌中的混合物中加入 R-扁桃酸 (283g, 1.86mol, 0.6 摩尔当量)。缓慢加入剩余固体, 形成透明的黄色溶液。加入乙醚 (2660mL)。溶液在  $20^\circ\text{C}$  保持透明。在 30 分钟内将混合物缓慢冷却至  $-5^\circ\text{C}$ 。随着温度降低至低于  $5^\circ\text{C}$ , 向溶液中加入之前制得的 R-扁桃酸盐作为晶种。形成极稠厚的悬浮液 (几乎凝固), 缓慢地变稀薄, 同时再搅拌 2 小时。过滤 (缓慢) 混合物并用冷 ( $-18^\circ\text{C}$ ) 50% 乙腈的乙醚 (1.5L) 溶液洗涤, 再仅用乙醚 (2.5L) 洗涤。产物在循环空气橱中在  $35^\circ\text{C}$  干燥过夜, 得到接近白色的固体 (1022g 略潮)。如果在空气干燥过程中仍残留任何乙腈, 固体可能略粘。手性 HPLC 显示所述盐由约 69% R-异构体和 32% S-异构体组成。

在约45℃将粗产物(1022g)溶解在乙腈(4.1L)中。加热直至刚好变成溶液,然后立刻自然冷却,仅偶尔搅拌。延长加热或过度加热似乎会造成产物分解。一旦温度降至低于35℃,向溶液中加入之前制备的化合物14-A R-扁桃酸盐(手性HPLC显示的>99%ee)作为晶种。在4小时内缓慢冷却混合物至约20℃,偶尔搅拌。过滤稠厚的混合物并用冷(约-10℃)乙腈(1L)洗涤,接着用乙醚(2L)洗涤。在35℃循环空气橱中干燥产物过夜,得到白色晶体状固体(461g,手性HPLC确定99.5%ee R-异构体,26.5%产率)。

[0197] 加入上述步骤制备的化合物14-A R-扁桃酸盐作为晶种可以用来加速结晶,但不是必须的。

[0198] (R)-3-氨基-1-(4-乙酰氧基-3,3-二甲基-2-氧代-丁基)-5-吡啶-2-基-1,3-二氢苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-2-酮(14-A)

[0199] 将化合物14-A R-扁桃酸盐(4474g,7.98mol)溶解在饱和碳酸氢钠(25L)和二氯甲烷(25L)的搅拌中的混合物中,搅拌10分钟。去除水层并用二氯甲烷(5L)反萃取。合并的二氯甲烷层用更多的饱和碳酸氢钠溶液(10L)洗涤。新的水层用二氯甲烷(5L)再次反萃取。合并的二氯甲烷萃取液用无水硫酸钠干燥。蒸发游离碱溶液至体积降至15L。认为该溶液含3260g(7.98mol)化合物14-A。在下一步骤中直接使用该溶液。99.6%HPLC纯度,99.3%ee R-异构体手性HPLC纯度。

[0200]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.62(1H,d,J=4.1Hz),8.17(1H,d,J=7.5Hz),7.82(1H,dt,J=1.3,8.1Hz),7.50(1H,dt,J=2.0,7.8Hz),7.42-7.33(2H,m),7.23(1H,t,J=6.8Hz),7.09(1H,d,J=8.2Hz),5.10(1H,d,J=18.0Hz),4.67(1H,s),4.43(1H,d,J=18.0Hz),4.18(2H,q,J=10Hz),2.48(1H,br s),2.08(3H,s),1.56(2H,br s),1.32(3H,s),1.28(3H,s)。

[0201] (R)-1-[1-(4-乙酰氧基-3,3-二甲基-2-氧代-丁基)-2-氧代-5-吡啶-2-基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-3-基]-3-(3-叔丁氧基羰基-甲基氨基-苯基)-脲(18-A)

[0202] 在氮气气氛下将1,1'-羰基二咪唑(421g,2.60mol)的DCM(3260mL)浆料冷却到0-5℃。在30分钟时间内缓慢加入化合物N4(577g,2.60mol)的DCM(1630mL)溶液,同时保持温度在0-5℃。在加料过程中,1,1'-羰基二咪唑缓慢溶解,形成浅橙色溶液。将该溶液在0-5℃再搅拌1小时,然后升温至15-20℃,再搅拌1小时。在30分钟时间内缓慢加入21.73%w/v化合物14A(3751mL,含815g,2.00mol)的DCM溶液,同时保持温度在15-20℃。在该温度下再搅拌混合物2小时。TLC(少量样品用饱和碳酸氢钠溶液骤冷,洗脱液:乙酸乙酯)表明所有化合物14A( $R_f=0.1$ )已经被消耗,形成化合物18A( $R_f=0.35$ )。用饱和碳酸氢钠溶液(2×6L)洗涤该混合物。每次的洗涤液都用DCM(2L)反萃取。合并的DCM层用无水硫酸钠干燥,并在真空下蒸发,得到厚油状物(2020g,仍然有少量溶剂润湿)。加入乙酸乙酯(5L),继续蒸发,以除去混合物中残余的DCM。用乙酸乙酯将混合物的体积补足到7.25L(粗浓度约25%w/v)。85.8%HPLC纯度,两个较早流出的组分(6.9%和0.8%)和两个较晚流出的组分(3.9%和0.6%)。

[0203] 化合物18-A的纯化

[0204] 用在79%乙酸乙酯、20%己烷和1%三乙胺中的3kg硅胶湿填充色谱柱(三乙胺仅在柱填充期间使用)。用乙酸乙酯将约1000mL化合物18A溶液(含有约250g粗产物)稀释到2000mL,然后在搅拌的同时缓慢添加己烷(500mL)。将该透明溶液装料到柱子上。用20%己烷的乙酸乙酯溶液(需要约35L)对柱进行洗脱,直到较少的极性杂质被除去,然后用乙酸乙

酯(需要约35L)进行洗脱,直到化合物18A被除去。在真空下蒸发良好的馏分,以除去溶剂。停止蒸发,同时产物油仍然可移动,然后形成厚焦油/玻璃。HPLC纯度为96.8%。

[0205]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dt,  $J=2.0, 7.5\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.42-7.30 (3H, m), 7.26 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.13-7.05 (2H, m), 6.93 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, br s), 6.75 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.03 (1H, d,  $J=18.4\text{Hz}$ ), 4.52 (1H, d,  $J=18.4\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, q,  $J=11.0, 6.0\text{Hz}$ ), 3.21 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.29 (3H, s), 1.26 (3H, s)。

[0206] (R)-1-[1-(4-乙酰氧基-3,3-二甲基-2-氧代-丁基)-2-氧代-5-吡啶-2-基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-3-基]-3-(3-甲基氨基-苯基)-脲(TR2-A)

[0207] 将化合物18-A (1046g) 溶解在氯化氢饱和(约1.5摩尔)的乙酸(11L)中,得到浅橙色溶液。混合物放热,从15℃升至23℃。该混合物在室温下搅拌3小时。TLC(少量样品用碳酸氢钠中和,并用DCM萃取;洗脱液:乙酸乙酯)表明所有18-A ( $R_f=0.35$ ) 已经转化为TR2-A ( $R_f=0.20$ )。氮气鼓吹通过溶液1小时,以降低氯化氢含量。在真空下除去大部分乙酸(65℃/ < 60mmHg),得到厚稠的琥珀油。将产物溶解在DCM(10L)中,倒入搅拌的碳酸氢钠饱和溶液(15L)中。添加更多的固体碳酸氢钠,直到停止冒泡,并且 $\text{pH}=8$ 。(不要使用比碳酸氢盐更强的碱。即使碳酸盐都会除去乙酸酯基)。除去DCM层,并且用DCM再萃取水层( $2\times 2\text{L}$ )。合并的DCM萃取液用无水硫酸钠干燥,并通过硅藻土床过滤。DCM溶液在真空下蒸发,得到起泡油(foamed-up oil)。仍然在旋转的旋转蒸发仪烧瓶中且真空关闭时向该材料中添加乙酸乙酯(5.5L)。油状物溶解,并缓慢形成固体。使该混合物冷却到室温,同时静置过夜。过滤该混合物并用乙酸乙酯(4L)洗涤。硬拉下滤饼,然后在真空烘箱中在35℃下干燥过夜。弄碎固体,并使其通过筛子,然后在真空中在35℃下继续干燥2天(在干燥的第二天和第三天之间没有重量变化),得到灰白色粉末(740g)。如果需要,可以用乙酸乙酯重结晶TR2-A。

[0208] 使用上述方法由约5234g化合物18-A共制得3711g (84%产率, 98.2%HPLC纯度, 99.9%ee R-异构体手性HPLC纯度) 化合物TR2-A。

[0209]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dt,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dt,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, ddd,  $J=1.2, 4.9, 7.3\text{Hz}$ ), 7.25 (具有 $\text{CHCl}_3$ 峰, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.03-6.93 (3H, m), 6.75 (1H, t,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, dd,  $J=1.8, 7.3\text{Hz}$ ), 6.28 (1H, dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 4.96 (1H, d,  $J=18.0\text{Hz}$ ), 4.50 (1H, d,  $J=18.0\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, q,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 3.73 (1H, br s), 2.77 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.23 (3H, s)。

[0210] (R)-1-[1-(4-羟基-3,3-二甲基-2-氧代-丁基)-2-氧代-5-吡啶-2-基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-3-基]-3-(3-甲基氨基-苯基)-脲(TR2)

[0211] 在约20℃将化合物18-A溶解在氯化氢饱和的乙酸中,并搅拌约3小时。在减压下除去混合物中大部分乙酸,然后将残余物溶解在水中。用碳酸氢钠中和混合物,然后用二氯甲烷萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥,然后在减压下蒸发,得到玻璃状油TR2-A,直接用于下一步骤中。

[0212] 将TR2-A溶解在甲醇中。添加碳酸钾的水溶液,将混合物在约20℃搅拌约2小时。在减压下除去混合物中大部分甲醇,然后将残余物溶解在水中。

[0213] 用二氯甲烷萃取该混合物。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥,然后在减压下蒸发,

得到黄色玻璃状油。使用快速柱色谱,通过硅胶并采用梯度洗脱(1-3%甲醇的二氯甲烷溶液)来纯化该黄色油。在真空下蒸发良好馏分,得到作为浅黄色玻璃状固体的TR2。

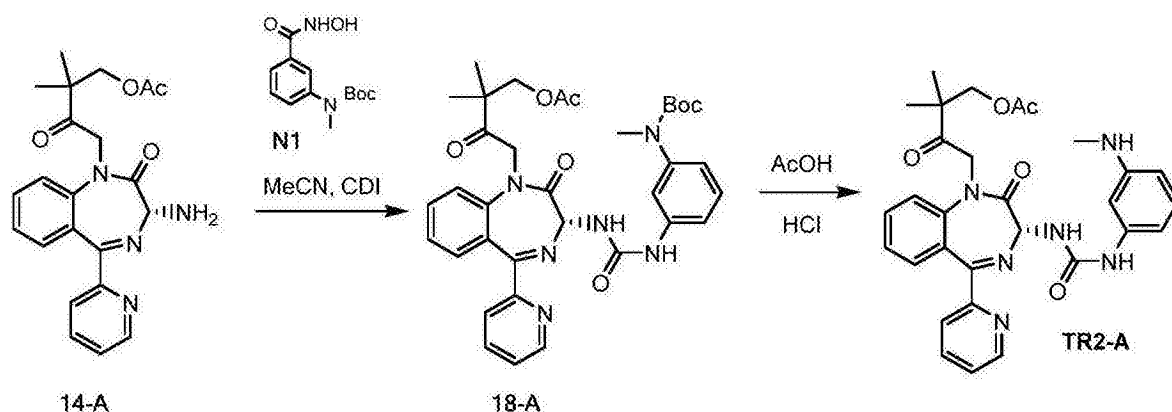
[0214]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ )  $\delta$  8.60 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ); 8.12 (1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ); 7.78 (1H, dt,  $J=8.0$ 和 $2.4\text{Hz}$ ); 7.52 (1H, dt,  $J=7.2$ 和 $2.0\text{Hz}$ ); 7.39-7.32 (2H, m); 7.28-7.23 (1H, m); 7.20 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ); 7.04 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ); 6.94-6.85 (2H, m); 6.76 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ); 6.55, 6.30 (2H,  $2\times\text{dd}$ ,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ 和 $8.4, 3.2\text{Hz}$ ); 5.70 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ); 4.91, 4.49 (2H, AB体系,  $J_{\text{AB}}=22.0\text{Hz}$ ); (2H, AB体系,  $J_{\text{AB}}=14.0\text{Hz}$ ); 3.16 (1H, br s); 2.78 (3H, s); 1.20, 1.19 (6H,  $2\times\text{s}$ )。

[0215] 通过正离子电喷雾质谱法得到的精确质谱 $\text{M}+\text{H}=515.2418\text{m/z}$  (对于组成 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4$ 的理论值:  $515.2407\text{m/z}$ )。

[0216] 实施例2: 通过(3-羟基氨基甲酰基苯基)甲基氨基甲酸叔丁酯(N1)合成(TR2-A)

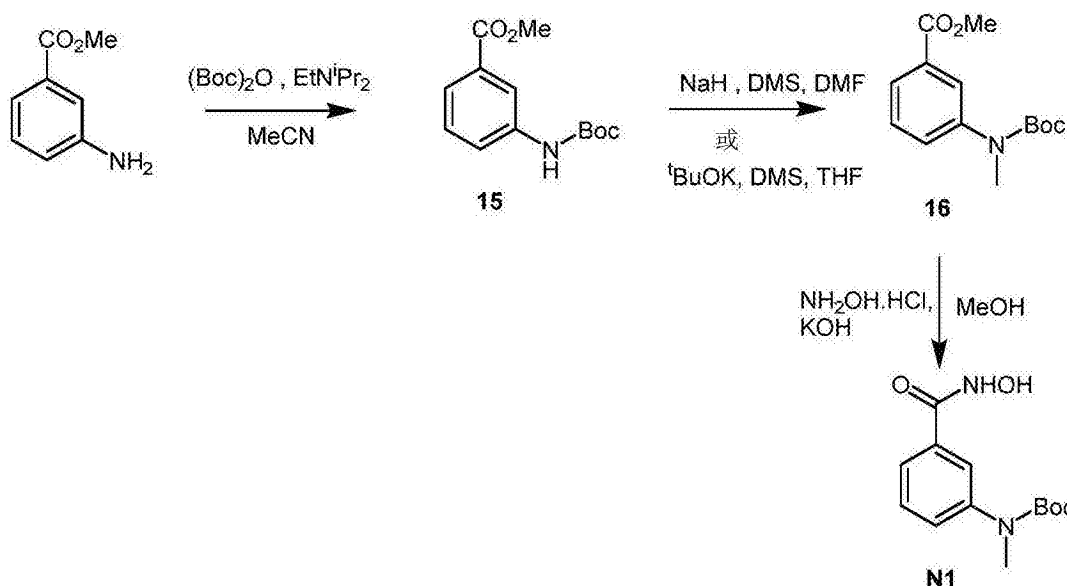
[0217] 根据以下方案5合成化合物(TR2-A)。

[0218]



[0219] 方案5

[0220] 根据以下方案6合成化合物N1。



[0221]

[0222] 方案6

[0223] 方案6示出了经由15和16合成N1。虽然方案6中示出了示例性试剂,但是应理解这些试剂可改变。例如,15-N1中的Boc可以替换为另选的氨基保护基团,例如Fmoc、Cbz或Ac。

例如,可以使用DIPEA以外的有机碱如三乙胺将3-氨基苯甲酸甲酯转化为15。15甲基化为16优选涉及使用碱(例如 $\text{KO}^t\text{Bu}$ 或 $\text{NaH}$ )和甲基化试剂(例如DMS或 $\text{MeI}$ )。该步骤中的溶剂可以是非质子溶剂,优选是极性非质子溶剂(例如DMF或THF)。16到N1的转化可以用羟胺盐(例如 $\text{HCl}$ 或硫酸盐)或羟胺溶液、碱(例如 $\text{KOH}$ )和质子溶剂(例如甲醇)进行。

[0224] 3-(叔丁氧基羰基氨基)苯甲酸甲酯(15)

[0225] 向配置有顶部搅拌器、温度计、氮气鼓泡器和回流冷凝器的20.0L三颈圆底烧瓶中加入乙腈(6.5L)、甲基-3-氨基苯甲酸酯(848g, 5.6mol)、N,N-二异丙基乙胺(1.44kg, 11.2mol, 2.0当量)和二碳酸二叔丁酯(2.0kg, 9.16mol, 1.63当量)。建立氮气气氛,开始搅拌。将容器内含物在70℃加热3天,在此之后TLC(洗脱剂:1:1己烷/乙酸乙酯)显示无原料残留。然后停止加热,将容器内含物冷却到~50℃,并转移到20L旋转蒸发仪中。在减压下除去溶剂,用己烷(4.0L)研磨所得的米色/橙色残余物1小时,然后过滤所得的固体。回收的固体重新在己烷(4.0L)中浆化过夜,过滤,在漏斗上用己烷( $2 \times 0.5\text{L}$ )洗涤,拉干。湿重产量=1213g。在真空箱中在40℃干燥固体(48小时)至恒量。干重产量=1185g, 84.2%。该材料直接用于下一阶段。

[0226]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 12.10(1H, br s), 7.99(1H, s), 7.91(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.55-7.50(1H, m), 7.43(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.31(3H, s), 1.47(9H, s) ppm。

[0227] 3-(叔丁氧基羰基甲基氨基)苯甲酸甲酯(16)

[0228] 在配置有顶部搅拌器、温度计和500mL P-E滴液漏斗的20L法兰烧瓶(flange flask)中溶解化合物15(1075g, 4.28mol)的DMF(13.4L)溶液。开始搅拌,在冰/水/盐浴中使容器内含物冷却到0-10℃。在20分钟内分批加入氢化钠(60%油分散体)(256g, 6.42mol, 1.5当量),保持内部温度<10℃。一旦完成,将反应混合物升温至环境温度,搅拌1小时,然后重新冷却到0-10℃。在30分钟内添加硫酸二甲酯(863g, 6.84mol, 1.6当量),然后除去冷却浴,烧瓶内含物升温到环境温度。在此之后,TLC(洗脱剂:9:1己烷/乙酸乙酯+茚三酮)显示所需的产物(3),而无原料残留。然后,用6M氨水溶液(18.0L[12.0L水+6.0L 0.880氨])小心地停止反应混合物,将所得混合物继续搅拌1小时。然后,添加DCM(10.0L),继续再搅拌30分钟。分离双相层,用DCM(5.0L)反萃取上层水层。用水(5.0L)和5%w/w盐水溶液(5.0L)反洗涤合并的有机层。在旋转蒸发仪上将有机层浓缩到~2.5kg,然后用水( $2 \times 10.0\text{L}$ )洗涤。然后,在高真空(~50毫巴)下再汽提浓缩物,得到棕红色油状物。化合物16的总产量=1270g, 112%。发现产物中存在残余的来自氢化钠的矿物油(如 $^1\text{H}$  NMR所示),但是因为该残余物对进行的方法过程没有风险,因此无需对该材料进行进一步纯化,该材料可直接用于下一阶段。NMR符合所需的结构。

[0229]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.90(1H, s), 7.82(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.48-7.35(2H, m), 3.90(3H, s), 3.27(3H, s), 1.44(9H, s) ppm。

[0230] 叔丁基-(3-羟基氨基甲酸酯基苯基)甲基氨基甲酸酯(N1)

[0231] 向配置有顶部搅拌器、温度计和回流冷凝器的20L法兰烧瓶中加入甲醇(3.7L)和盐酸羟胺(644g, 9.27mol, 2.0当量)。开始搅拌,将容器内含物加热到接近回流,以溶解固体。然后使反应混合物冷却到~40℃,一次性加入溶解在甲醇(2.5L)中的氢氧化钾(779g, 13.89mol, 3.0当量)的预制备溶液。然后,使容器内含物冷却到室温,一次性添加化合物16(1229g, 4.63mol, 1.0当量),继续搅拌2小时。在此之后,TLC(洗脱剂:9:1DCM/甲醇)显示残

余的原料残留,因此将反应混合物升温到35-40℃并再保持2小时。TLC显示无原料残留,在冷却到室温后,通过添加乙酸(612g,10.19mol,2.2当量)来中和反应混合物。然后,将混合物倒入水(20.0L)中,并用乙酸乙酯萃取(3×8.0L)。合并的有机层用25%w/w盐水溶液(2×5.0L)反洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,滤液在旋转蒸发仪上汽提,得到厚糊料。向温暖的糊料添加己烷(2.5L),然后冷却到室温。所得浆料过滤,在漏斗上用己烷(2×0.5L)洗涤,拉干。在真空烘箱[不加热]中空气干燥无色固体直至恒量。总产量=847g,69%。NMR符合所需的结构。

[0232]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (1H, br s), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.42-7.30 (2H, m), 3.25 (3H, s), 1.47 (9H, s) ppm。

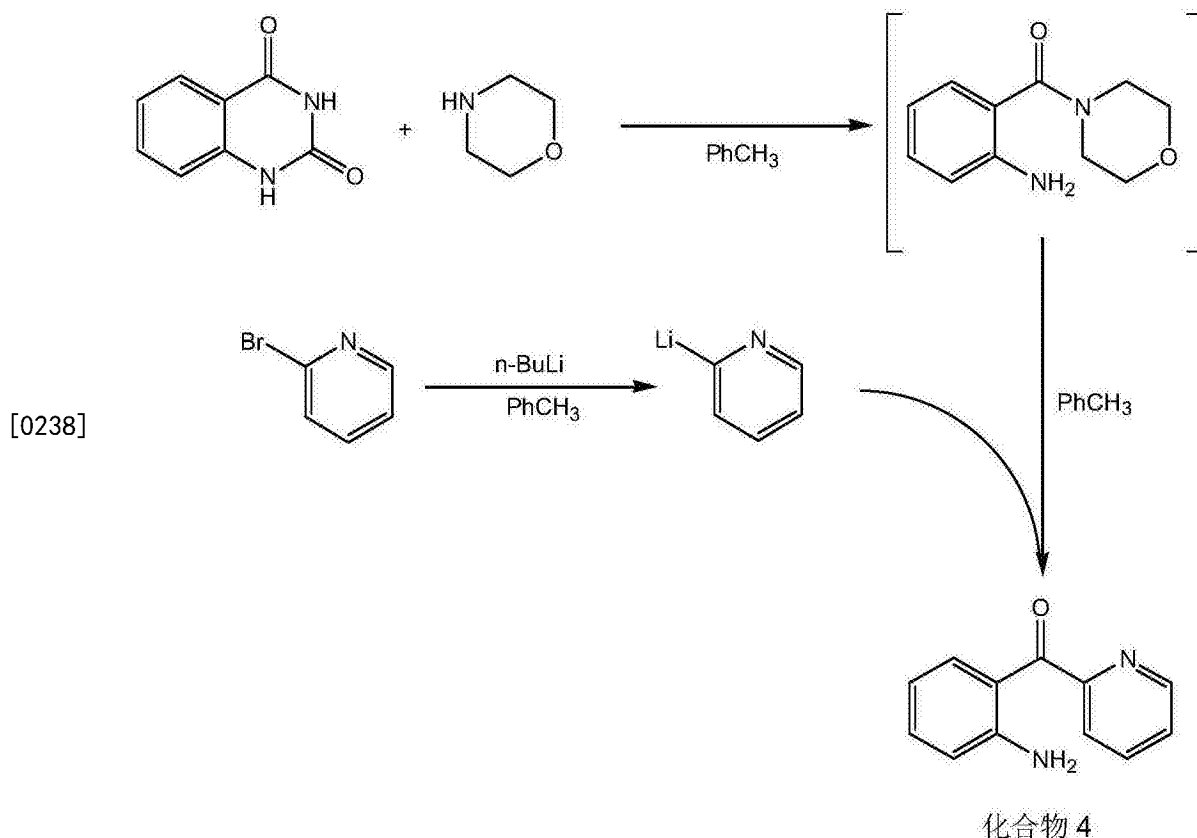
[0233] (R)-1-[1-(4-乙酰氧基-3,3-二甲基-2-氧代-丁基)-2-氧代-5-吡啶-2-基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-3-基]-3-(3-叔丁氧基羰基-甲基氨基-苯基)-脲(18-A)

[0234] 在室温下将化合物N1(8.50g,31.92mmol,1.3摩尔当量)在乙腈中浆料化。一次性加入羰基二咪唑(5.20g,32.07mmol,1.3摩尔当量)(未观察到放热),得到澄清溶液。在室温下搅拌该溶液30分钟,然后加热到60℃保持1小时,然后重新冷却到室温。TLC表明所有N1已经被消耗。添加化合物14-A(10.0g,24.48mmol),在室温下搅拌该混合物2小时。TLC显示几乎全部的14-A已经被消耗,形成新的较纯净的产物。在真空下在35℃除去大部分乙腈,得到厚油状物(TLC显示无变化)。将残余油溶解于二氯甲烷(200mL)中,并用饱和碳酸氢钠溶液(2×150mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥,汽提,得到粉红色起泡油状物(27.3g)。HPLC显示该产物是含有31.3%主要杂质的45.4%化合物18-A。

[0235] 由粗化合物18-A(通过洛森方法(Lossen method)制得)制备TR2-A

[0236] 将粗化合物18-A(25g)溶解在氯化氢饱和的乙酸(250mL)中,并在室温下搅拌过夜。通过与之前制备的参考样品相比,TLC表明反应完成。在真空下在50℃除去大部分乙酸,得到粘性油状物。油状物溶解在水(250mL)中,通过添加固体碳酸氢钠来中和,同时搅拌。用二氯甲烷(2×250mL)萃取混合物,合并的萃取液用无水硫酸钠干燥,然后在真空下蒸发溶剂,得到泡沫/玻璃(18.1g)。TLC表明完全转化。HPLC表明产物为40.9%TR2-A和32.3%杂质。在快速色谱处理后,HPLC显示69.0%TR2-A和20.9%杂质。

[0237] 实施例3:2-(2-氨基苯甲酰基)吡啶(4)的另一种合成



[0239] 将吗啉 (855g, 9.81mol) 的甲苯 (10L) 溶液在 90℃ 搅拌, 同时在 2.5 小时内以每份 25g 分批添加酞红酸酐 (1600g, 9.81mol)。在加料过程中二氧化碳快速逸出。将所得混合物 (在下文中称为吗啉化物 (morpholide) 溶液) 在 90℃ 再搅拌 1 小时, 然后冷却到室温。

[0240] 在单独的容器中, 在氮气气氛下将 2-溴吡啶 (3580g, 22.66mol) 的甲苯 (12L) 溶液冷却到 < -60℃。在 2 小时内缓慢添加正丁基锂 (1.6M, 在己烷中) (14.10L, 22.56mol), 同时保持温度 < -60℃。将混合物在 < -60℃ 再搅拌 30 分钟。在 4 小时内缓慢加入之前制备的吗啉化物溶液, 同时将温度保持在 < -60℃。使混合物缓慢升温至室温, 同时搅拌过夜。

[0241] 将反应混合物添加到盐酸 (32%) (6.5L)、冰 (6kg) 和水 (6L) 的搅拌混合物中。去除水层并过滤。添加更多的冰 (8kg), 然后缓慢添加氢氧化铵 (33%) (约 3.0L), 直到 pH = 9。过滤所得固体, 并用水洗涤。干燥滤饼, 以 80% 的粗产率得到作为黄色/棕色固体的 2-(2-氨基苯甲酰基)吡啶 (化合物 4) (1630g)。

#### [0242] 实施例 4: 溶解度研究

[0243] 溶解度研究证实 (TR1) 和 (TR2-A) 比 YF476 更容易溶于水性溶液中; (TR2-A) 比 (TR1) 更容易溶于水性溶液中。

[0244] 称取测试化合物 (2.5mg 固体; n = 1) 放入透明玻璃小瓶中, 添加布里顿-罗宾逊缓冲液 (Britton-Robinson's buffer) (0.5mL) (pH 2.01, pH 3.06, pH 4.06, pH 5.08, pH 5.99, pH 6.98, 和 pH 8.16)。使用小瓶辊系统将溶液在环境温度下搅拌过夜, 然后过滤 (0.45μm 孔径; 无预饱和)。从滤液中取两份等分样 (50μL), 用 1 体积 0.1N 盐酸和甲醇 (1:1v/v) 稀释, 然后通过 HPLC-UV 进行分析。以 10mg/mL (n = 1) 在 DMSO 中制备标准样, 随后在 0.1N 盐酸和甲醇 (1:1v/v) 中稀释 10 倍, 得到 1mg/mL 溶液。滤液中测试化合物的浓度相对于浓缩标准样量化。

[0245] 使用梯度HPLC-UV系统进行分析,总周期时间为6分钟。使用光电二极管阵列检测器进行220nm到300nm之间的UV检测。监测总响应。

[0246]

| pH   | 水性溶解度                         |                               |                                 | 溶解度优势             |                     |                   |
|------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
|      | YF476<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | (TR1)<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | (TR2-A)<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | ((TR1)/<br>YF476) | ((TR2-A)/<br>YF476) | ((TR2-A)/<br>TR1) |
| 2.01 | 2650                          | 5000                          | 4190                            | 1.9               | 1.6                 | 0.8               |
| 3.06 | 99.7                          | 645                           | 730                             | 6.5               | 7.3                 | 1.1               |
| 4.06 | 5.9                           | 58.2                          | 218                             | 9.9               | 36.9                | 3.7               |
| 5.08 | 1.4                           | 9.8                           | 56                              | 7                 | 40.0                | 5.7               |
| 5.99 | 1.3                           | 11.6                          | 47.2                            | 8.9               | 36.3                | 4.1               |
| 6.98 | 1.4                           | 5.84                          | 51                              | 4.2               | 36.4                | 8.7               |
| 8.16 | 1.5                           | 7.81                          | 45.4                            | 5.2               | 30.3                | 5.8               |

[0247] (TR1) 和 (TR2-A) 相比于YF476的溶解度优势在pH 4-6时特别显著,该pH范围是大部分药物吸收发生的小肠部分(十二指肠至末端空肠或中结肠)的pH范围。这种提高的溶解度表明 (TR1)、(TR2)、(TR3) 和 (TR2-A) 可能比YF476具有更高的生物利用性,因此是比YF476更好的候选药物。

[0248] 上表中的数值是针对晶体YF476和 (TR2-A) 以及无定形 (TR1)。

[0249] 晶体 (TR2-A) 与无定形 (TR2-A) 具有几乎相同的溶解度曲线,因此可能具有相当的口服生物利用度。这是令人惊奇的,因为晶体YF476的生物利用度较差,必须转化为无定形式(喷雾干燥分散体)来提高溶解度和口服生物利用度。但是对 (TR2-A) 不需要如此。

[0250]

| pH   | 水性溶解度                               |                                |
|------|-------------------------------------|--------------------------------|
|      | (TR2-A) 无定形<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | (TR2-A) 晶体( $\mu\text{g/mL}$ ) |
| 2.01 | 5000                                | 4190                           |
| 3.06 | 683                                 | 730                            |
| 4.06 | 282                                 | 218                            |
| 5.08 | 128                                 | 56                             |
| 5.99 | 53.4                                | 47.2                           |
| 6.98 | 43                                  | 51                             |
| 8.16 | 40.2                                | 45.4                           |

[0251] 实施例5:形态研究

[0252] 相比于YF476,研究显示 (TR1) 和纯对映异构体 (TR2) 和 (TR3) 更倾向于无定形态而不是结晶态。

[0253] 使 (TR2) 和 (TR3) 结晶的最初尝试是失败的,表明其优选无定形态。事实上, (TR2) 的XRPD分析证实了无定形态。这意味着在配制合适的药物组合物方面比YF476有优势。YF476是晶体,造成溶解度和生物利用度较差。无定形YF476可用于提高生物利用度,但是需要稳定化,该稳定化可作为通过喷雾干燥的在羟基丙基甲基纤维素上的固体分散体来实现。倾向于无定形态的 (TR) (外消旋、非外消旋或对映异构体纯的形式) 的制剂能避免对该稳定化处理的需要。

[0254] 实施例6:CCK受体拮抗作用

[0255] 根据以下试验标准,在CCK<sub>1</sub>和CCK<sub>2</sub>受体功能试验中比较 (TR2) 和 (TR3) 与YF476和YM022。

[0256]

| 受体试验<br>(拮抗效应)       | 来源              | 刺激物                | 孵育             | 测量的组分 | 检测方法 |
|----------------------|-----------------|--------------------|----------------|-------|------|
| CCK <sub>1</sub> (人) | 人重组<br>(CHO 细胞) | CCK-8s<br>(300 nM) | 10 分钟<br>37 °C | cAMP  | HTRF |
| CCK <sub>2</sub> (人) | 人重组<br>(CHO 细胞) | CCK-8s<br>(10 nM)  | 10 分钟<br>37 °C | cAMP  | HTRF |

[0257] HTRF:均质时间-分辨荧光 (Homogeneous time-resolved fluorescence)

[0258] cAMP:环单磷酸腺苷

[0259] CHO:中华仓鼠卵巢

[0260] 试验结果示于下表:

|        | CCK <sub>1</sub> |                          |                        | CCK <sub>2</sub>         |                        | 选择性                                                                           |                                                                           |
|--------|------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|        | 拮抗剂              | IC <sub>50</sub><br>(nM) | K <sub>B</sub><br>(μM) | IC <sub>50</sub><br>(nM) | K <sub>B</sub><br>(nM) | IC <sub>50</sub> (CCK <sub>1</sub> )/<br>IC <sub>50</sub> (CCK <sub>2</sub> ) | K <sub>B</sub> (CCK <sub>1</sub> )/<br>K <sub>B</sub> (CCK <sub>2</sub> ) |
| [0261] | <b>YF476</b>     | 160                      | 24                     | 0.52                     | 0.064                  | 308                                                                           | 375                                                                       |
|        | <b>TR2</b>       | 1000                     | 150                    | 2.5                      | 0.31                   | 400                                                                           | 484                                                                       |
|        | <b>TR3</b>       | 8500                     | 1300                   | 99.0                     | 12.0                   | 86                                                                            | 108                                                                       |
|        | <b>YM022</b>     | —                        | —                      | 0.55                     | 0.68                   | —                                                                             | —                                                                         |

[0262] (TR2) 和 (TR3) 是有效的 CCK<sub>2</sub> 受体拮抗剂, 并且是不那么有效 CCK<sub>1</sub> 受体拮抗剂。在 CCK<sub>2</sub> 试验中, (TR2) 与 YF476 和 YM022 相比并不逊色: (TR2) 的效力仅仅比 YF476 和 YM022 弱约 5 倍; 尽管 (TR2) 对 CCK<sub>2</sub> 受体的亲和力比 YF476 对 CCK<sub>2</sub> 受体的亲和力弱约 5 倍, 但是 YM022 对 CCK<sub>2</sub> 受体的亲和力的两倍。而且, (TR2) 对相对于 CCK<sub>1</sub> 受体的 CCK<sub>2</sub> 受体的选择性比 YF476 对相对于 CCK<sub>1</sub> 受体的 CCK<sub>2</sub> 受体的选择性高 30%。拮抗剂的效力表示为 IC<sub>50</sub>, 即导致对照激动剂反应的半最大抑制的拮抗剂浓度。拮抗剂对受体的亲和力表示为 K<sub>B</sub>, 即在平衡时占据 50% 受体的拮抗剂浓度。

#### [0263] 实施例7: 受体结合筛选

[0264] 在 80 个受体的组中测试了 (TR2) 和 (TR3) 与其它细胞和核受体结合的潜力。试验使用反射性标记的受体配体 (激动剂或拮抗剂, 具体取决于受体), 通过闪烁计数测量测试化合物抑制配体结合的能力。发现无明显受体结合 (除 CCK<sub>2</sub> 和 CCK<sub>1</sub> 以外)。

#### [0265] 实施例8: 临床前研究: 体外细胞增殖

[0266] 在磺基罗丹明-B (sulphorhodamine-B, 即 SRB) 增殖试验中, 在使用人胃泌素/CCK<sub>2</sub> 受体基因 (AGS<sub>GR</sub>) 稳定转移的人胃腺癌细胞系中测试 (TR2) 和 (TR3) 的效力。SRB 是一种与蛋白质结合的荧光染料, 这样具有高蛋白质合成率的细胞 (增殖细胞) 在 SRB 试验中将显示高水平的荧光。胃泌素片段 G17 对 AGS<sub>GR</sub> 细胞具有抗增殖效应。因此, 当用 G17 处理时, 细胞在 SRB 试验中显示较低水平的荧光。(TR2) 和 (TR3) 与阳性对照 YF476 和 YM022 比较。(TR2)、YF476 和 YM022 在 100 nM 浓度时都完全抑制 G17 (10 nM) 的抗增殖效应。(TR3) 在 500 nM 浓度时具有相同的效应。所测试的化合物在无 G17 的情况下都不影响 AGS<sub>GR</sub> 细胞增殖。

#### [0267] 实施例9: 临床前研究: 患有胃溃疡的大鼠

[0268] 在患有慢性胃溃疡的清醒大鼠中测试皮下注射 YF476、(TR2) 和 (TR3) 对五肽胃泌素刺激胃酸分泌的作用。所有处理剂量依赖性地抑制了酸分泌反应。YF476、(TR2) 和 (TR3) 的 ED<sub>50</sub> 值分别为 0.012、0.03 和 0.3 μmol/kg。

#### [0269] 实施例10: 健康对象中的药代动力学

[0270] 在最初研究中, 健康志愿者服用单次口服剂量 100 mg 作为在胶囊中的活性药物成分 (API) 的 (TR2)。测量血浆浓度。在单次口服剂量 100 mg 活性药物成分后 (TR2) 的血浆浓度曲线下的面积 (AUC = 439.1) 是对于 YF476 的类似制剂单次口服剂量 100 mg 所观察到的血浆浓度曲线下的面积 (AUC = 198.5) 的大约 2 倍。因此, 观察到 (TR2) 的生物利用度比 YF476 更高。

[0271] 在进一步临床研究中,健康志愿者 ( $n=8$ ) 服用单次口服剂量5、15、50和100mg作为在胶囊中的活性药物成分 (API) 的 (TR2)。测量血浆浓度。在单次口服剂量100mg API后 (TR2) 的血浆浓度曲线 (AUC) 下的平均面积 ( $AUC_{0-24h}$  (ng·h/mL) = 241.5) 是对于YF476的类似制剂单次口服剂量100mg所观察到的血浆浓度曲线下的平均面积 ( $AUC_{0-24h}=81.3$ ;  $n=10$ ) 的大约三倍。因此,观察到在健康对象中, (TR2) 比YF476具有更好的口服生物利用度。

[0272] 健康志愿者 ( $n=8$ ) 服用单次口服剂量5、15、25和50mg作为胶囊中API的 (TR2-A) (TR2-A (晶体) 在硬明胶胶囊中,无赋形剂,没有对API进行处理)。测量 (TR2) 和 (TR2-A) 的血浆浓度。在单次口服剂量50mg (TR2-A) API后 (TR2) 的血浆浓度曲线下的面积 ( $AUC_{0-24h}=212.5$ ) 与对于 (TR2) 的类似制剂单次口服剂量100mg所观察到的血浆浓度曲线下的面积 ( $AUC_{0-24h}=241.5$ ) 大致相同。因此,观察到在健康对象中, (TR2-A) 比 (TR2) 具有更好的口服生物利用度。而且, (TR2-A) 的血浆浓度较低 ( $AUC_{0-24h}<10$ ), 表明 (TR2-A) 是作为 (TR2) 的前药。

[0273] 实施例11:临床研究:在健康对象中的药效学作用

[0274] 五肽胃泌素诱导胃酸分泌,从而提高 $H^+$ 浓度。在最初的研究中,在健康志愿者中,据观察,联合五肽胃泌素输注给药的单次口服剂量5、25和100mg (TR2) 能导致与相应剂量的YF476和五肽胃泌素输注类似的对静脉输注五肽胃泌素引起的胃吸出物中 $H^+$ 浓度增加的剂量依赖性抑制。因此,在健康对象中, (TR2) 作为 $CCK_2$ 受体拮抗剂的效力与YF476的相应效力类似。

[0275] 在进一步临床研究中,在健康志愿者中,单次口服剂量5、15、50和100mg (TR2) 或5、15、25和50mg (TR2-A) 联合五肽胃泌素输注 (静脉输注,剂量 $0.6\mu\text{g/kg/h}$ ,2小时) 联合给药。据观察, (TR2) 和 (TR2-A) 导致与给药YF476和五肽胃泌素输注类似的对静脉输注五肽胃泌素引起的胃吸出物中 $H^+$ 浓度增加的剂量依赖性抑制。100mg (TR2) 和50mg (TR2-A) 导致与给药100mgYF476类似的对静脉输注五肽胃泌素引起的胃吸出物中 $H^+$ 浓度增加的抑制。因此,在健康对象中, (TR2) 作为 $CCK_2$ 受体拮抗剂的效力与YF476的相应效力类似,而 (TR2-A) 的效力高于 (TR2) 和YF476的效力。所观察到的结果显示 (TR2) 抑制了五肽胃泌素以剂量依赖性方式的作用,而且对于完全抑制所需的 (TR2-A) 剂量比 (TR2) 低。

[0276] 本发明的实施方式已用实施例进行描述,这些实施方式应认为是示例性而非限制性的。应理解可以在不脱离本发明真实范围的情况下作出形式和细节上的变化,这也是所附权利要求所限定的。