

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D281/10

A61K 31/554 A61P 9/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00818031.8

[43] 公开日 2003 年 4 月 30 日

[11] 公开号 CN 1414958A

[22] 申请日 2000.11.2 [21] 申请号 00818031.8

[30] 优先权

[32] 1999.11.4 [33] US [31] 60/163,544

[86] 国际申请 PCT/US00/30114 2000.11.2

[87] 国际公布 WO01/32639 英 2001.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.28

[71] 申请人 奥索-麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·J·乌尔班斯基

R·H·K·陈

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

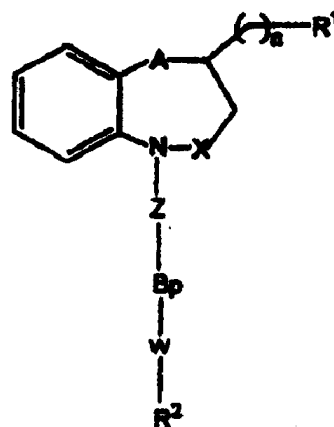
代理人 杨九昌 刘冬

权利要求书 7 页 说明书 41 页

[54] 发明名称 作为血管升压素拮抗剂的非肽、取代的苯并硫氮杂草

[57] 摘要

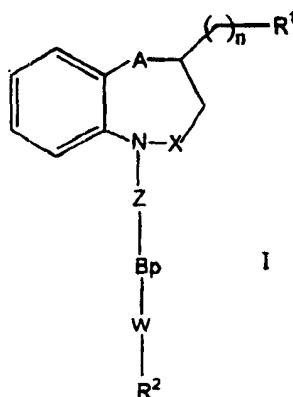
本发明涉及式(I)的非肽、取代的苯并二氮杂草,其中A、X、Z、Bp、W、n、R¹和R²如在说明书中描述,其用作治疗包括血管阻力增加和心机能不全的疾病的血管升压素受体拮抗剂。还公开了包含式(I)化合物的药用组合物和治疗以下疾病的方法,包括:如高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、冠状血管痉挛、心脏局部缺血、肝硬变、肾血管痉挛、肾衰竭、脑水肿和局部缺血、中风、血栓形成或水潴留。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 一种式 I 化合物或其光学异构体、对映体、非对映体、外消旋体或外消旋混合物、或其药学上可接受的盐



5 其中

R^1 选自 -COOH、甲酰基、O-甲磺酸酯、-SO₂OH、烷氧基磺酰基、烷基羧基、取代烷基羧基、芳烷基羧基、取代芳烷基羧基、-NR⁴R⁵、-OH、氰基、N-吗啉代、烷氧基、芳烷氧基、烷基氨基甲酰基、取代烷基氨基甲酰基、烷氧基羰基、取代烷氧基羰基、-NHCOR⁶ 和-

10 CONR⁷R⁸，其中

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自 H、烷基和芳基；

A 为 S、SO 或 SO₂；

X 为 CH₂ 或羰基；

Z 为 CH₂、SO₂ 或羰基，条件是当 Z 为 CH₂ 时，X 不为 CH₂；

15 B 为 (CH₂)_m、NH 或 O；

W 为芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基；

R^2 为 -N(H)YR³ 或 -YN(H)R³，其中 Y 为 H 或羰基；

R^3 为 H、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基；

m 为 1-3；

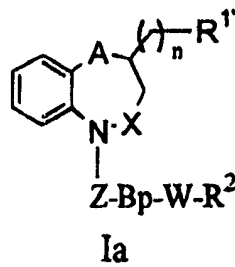
20 n 为 1-5；和

p 为 0 或 1。

2. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 选自-COOH、甲酰基、O-甲磺酸酯、-SO₂OH、烷基羧基、取代烷基羧基、芳烷基羧基、取代芳烷基羧基、氰基、N-吗啉代、烷氧基、芳烷氧基、烷基氨基甲酰基和取代烷基氨基甲酰基。
- 5 3. 权利要求2的化合物, 其中 p 为0, A 为S和 n 为1或2。
4. 权利要求2的化合物, 其中 X 为CH₂且 Z 为羰基。
5. 权利要求2的化合物, 其中 W 选自苯基、取代苯基、苜基、取代苜基、吡啶基、取代吡啶基、萘基和取代萘基。
6. 权利要求2的化合物, 其中 R^2 为-N(H)YR³, 其中 Y 为羰基且
- 10 R^3 为取代苯基。
7. 权利要求6的化合物, 其中 R^2 为-NHCO(2-Ph)Ph。
8. 权利要求2的化合物, 其中 R^3 为苯基或取代苯基。
9. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 为-NR⁴R⁵、-NHCOR⁶或-CONR⁷R⁸, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如在权利要求1中所要求。
- 15 10. 权利要求9的化合物, 其中 R^1 选自-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHBOC、-N(BOC)₂、-NHCOC(CH₃)₂NH₂、-N(COC(CH₃)₂NH₂)₂和-NCH₂(2,5-OCH₃)Ph;
- W 为Ph或取代Ph;
- R^2 为-NH₂、-NHAc、-NHCO(2-CH₃)Ph或-NHCO(2-Ph)Ph;
- 20 和
- p 为0。
11. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 为-OH。
12. 权利要求11的化合物, 其中
- W 为杂芳基、Ph或取代Ph;
- 25 R^2 为-NH₂、-NHAc、-NHCOC(CH₃)₂NH₂、-NHCO(2-CH₃)Ph、-NHCO(2-Ph)Ph、-NHCO(2-CH₃, 5-F)Ph或-NHCO(3,4-Cl)Ph; 和
- p 为0。
13. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 为烷氧基羰基、取代烷氧基羰

基或-CONR⁷R⁸, 其中 R⁷和 R⁸如在权利要求 1 中所要求。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中
Z 为羰基;
W 为 Ph 或取代 Ph;
- 5 R² 为-NHCO(2-Ph)Ph; 和
p 为 0.
15. 权利要求 1 的化合物, 它是 2-(2-羧基乙基)-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草。
16. 权利要求 1 的化合物, 它是 2-羧基甲基-1-氧代-5-(4-(2-苯基
10 苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草
17. 权利要求 1 的化合物, 它是 2-羧基甲基-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草。
18. 一种权利要求 17 化合物的基本上纯的单一对映体。
19. 一种药用组合物, 它包含权利要求 1 的化合物和药学上可接
15 受的载体。
20. 一种治疗患有血管阻力疾病的受治疗者的方法, 该方法包括给予受治疗者治疗有效量的如在权利要求 1 中定义的式 I 化合物。
21. 一种抑制受治疗者血管阻力疾病发作的方法, 该方法包括给予受治疗者预防有效剂量的如在权利要求 1 中定义的式 I 化合物。
- 20 22. 权利要求 20 或 21 的方法, 其中所述疾病选自内耳疾病、高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、冠状血管痉挛、心脏局部缺血、肝硬变、肾血管痉挛、肾衰竭、脑水肿和局部缺血、中风、血栓形成和水潴留。
23. 权利要求 22 的方法, 其中所述疾病为充血性心力衰竭或心机
25 能不全。
24. 一种制备式 Ia 化合物的方法,



其中

R^1 为 -COOH 或甲酰基、烷氧基、芳烷氧基或 $-O(CO)R^9$ ，其中 R^9 为烷基、取代烷基、芳基或取代芳基；

A 为 S、SO 或 SO_2 ；

5 X 为 CH_2 或羰基；

Z 为 CH_2 、 SO_2 或羰基，条件是当 Z 为 CH_2 时，X 不为 CH_2 ；

B 为 $(CH_2)_m$ 、NH 或 O；

W 为芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基；

R^2 为 $-N(H)YR^3$ 或 $-YN(H)R^3$ ，其中 Y 为 H 或羰基；

10 R^3 为 H、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基；

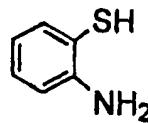
m 为 1-3；

n 为 1-5；和

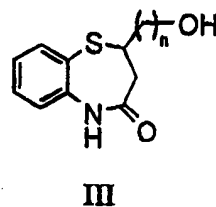
p 为 0 或 1，

该方法包括：

15 (a)使

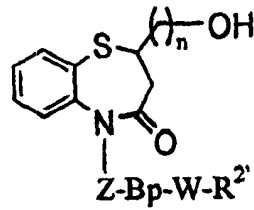


与式 II 化合物反应，形成式 III 化合物；



(b)将式 III 化合物转化为式 IV 化合物，其中 R^2 为硝基、 $-N(H)YR^3$

或-YN(H)R³;

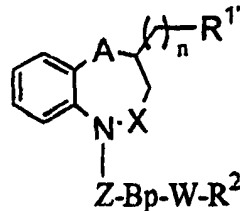


IV

和

(c)将式 IV 化合物转化为式 Ia 化合物。

25. 一种制备式 Ia 化合物的方法



Ia

5 其中

R¹为-COOH 或甲酰基、烷氧基、芳烷氧基或-O(CO)R⁹, 其中 R⁹为烷基、取代烷基、芳基或取代芳基;

A 为 S、SO 或 SO₂;

X 为 CH₂ 或羰基;

10 Z 为 CH₂、SO₂ 或羰基, 条件是当 Z 为 CH₂ 时, X 不为 CH₂;

B 为(CH₂)_m、NH 或 O;

W 为芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基;

R²为-N(H)YR³或-YN(H)R³, 其中 Y 为 H 或羰基;

R³为 H、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基;

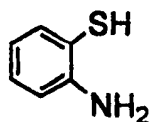
15 m 为 1-3;

n 为 1-5; 和

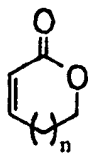
p 为 0 或 1,

该方法包括:

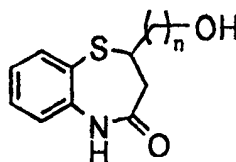
(a)使



与式 II 化合物反应，形成式 III 化合物；

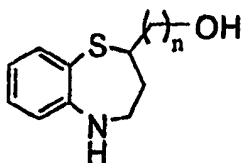


II



III

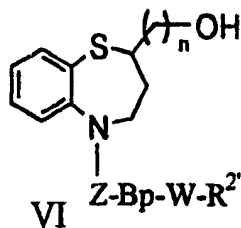
(b)将式 III 化合物转化为式 V 化合物；



V

5 (c)将式 V 化合物转化为式 VI 化合物，其中 $R^{2'}$ 为硝基、 $-N(H)YR^3$ 或 $-YN(H)R^3$ ；

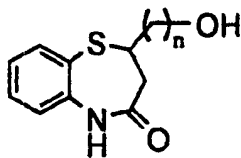
和



VI

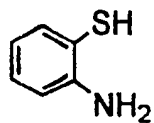
(d)将式 VI 化合物转化为式 Ia 化合物。

10 26. 一种制备式 III 化合物的方法

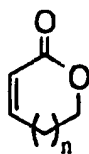


III

该方法包括使

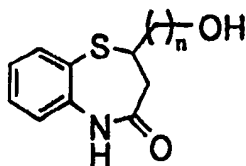


与式 II 化合物反应。



II

27. 一种式 III 化合物



III

5 其中 n 为 1-5。

作为血管升压素拮抗剂的非肽、取代的苯并硫氮杂草

5 相关申请的相互参考

该申请要求 1999 年 11 月 4 日递交的美国专利申请顺序号 60/163,544 的优先权。

发明领域

10 本发明涉及新的非肽、取代的血管升压素受体拮抗剂。更具体地说，本发明化合物阻断肽类激素血管升压素与其受体结合，因此用于治疗包括血管阻力增加和心机能不全的疾病。

发明背景

15 血管升压素是一种主要自垂体后叶腺分泌的非肽激素。该激素通过血管 V-1 和肾 V-2 受体亚型影响其作用。血管升压素的功能包括子宫、膀胱和平滑肌收缩；刺激肝中糖原的分解、从垂体前叶释放促肾上腺皮质激素；诱导血小板聚集；及行为和应激应答的中枢神经系统调节作用。V-1 受体介导血管升压素的平滑肌收缩、肝糖原
20 分解和中枢神经系统作用。V-2 受体，大概仅在肾中发现，借助刺激腺苷酸环化酶影响血管升压素的抗利尿作用。

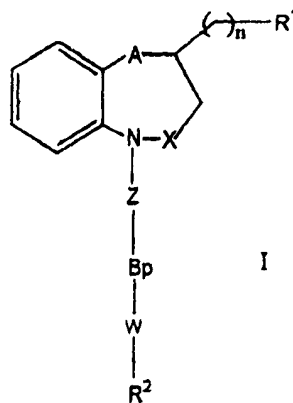
升高的血浆血管升压素水平似乎在充血性心力衰竭的发病机制中起作用(P. A. Van Zwieten, *Progr. Pharmacol. Clin. Pharmacol.* **1990**, 7, 49)。随着治疗充血性心力衰竭的进展，非肽类血管升压素 V-2 受体拮抗剂诱导低重量摩尔渗透压浓度促水排泄(aquaresis)和降低患有
25 充血性心力衰竭的有意识的犬的外周阻力(H. Ogawa, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3547)。在一些病理状态下，血浆血管升压素水平对于一定的重量摩尔渗透压浓度可不适当地被升高，因此导致肾水潴留和血

钠过少。与水肿疾病(肝硬变、充血性心力衰竭、肾衰竭)有关的血钠过少可伴随抗利尿激素(SIADH)不适当分泌综合征。用血管升压素 V-2 拮抗剂治疗受 SIADH 损害的大鼠,可矫正它们所存在的血钠过少(G. Fujisawa, *Kidney Int.* 1993, 44(1), 19)。部分由于血管升压素对血管系统中其 V-1 受体的收缩作用,血管升压素 V-1 拮抗剂也作为潜在治疗高血压的药物降低血压。因此,血管升压素受体拮抗剂能够在以下疾病中用作治疗药物,包括:高血压、充血性心力衰竭/心机能不全、冠状血管痉挛、心脏局部缺血、肝硬变、肾血管痉挛、肾衰竭、脑水肿和局部缺血、中风、血栓形成和水潴留。

10

发明概述

本发明涉及由下式 I 表示的化合物:



其中

R^1 选自 -COOH、甲酰基、O-甲磺酸酯、 $-SO_2OH$ 、烷氧基磺酰基、烷基羧基、取代烷基羧基、芳烷基羧基(aralcarboxy)、取代芳烷基羧基、 $-NR^4R^5$ 、-OH、氰基、N-吗啉代、烷氧基、芳烷氧基、烷基氨基甲酰基、取代烷基氨基甲酰基、烷氧基羧基、取代烷氧基羧基、 $-NHCOR^6$ 和 $-CONR^7R^8$, 其中

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自 H、烷基和芳基;
A 为 S、SO 或 SO_2 ;
X 为 CH_2 或羰基;

20

Z 为 CH_2 、 SO_2 或羰基，条件是当 Z 为 CH_2 时，X 不为 CH_2 ；

B 为 $(\text{CH}_2)_m$ 、NH 或 O；

W 为芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基；

R^2 为 $-\text{N}(\text{H})\text{YR}^3$ 或 $-\text{YN}(\text{H})\text{R}^3$ ，其中 Y 为 H 或羰基；

5 R^3 为 H、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基；

m 为 1-3；

n 为 1-5；和

p 为 0 或 1。

10 本发明化合物为用作促水排泄药(aquaretics)的血管升压素受体拮抗剂，一般是用在血管阻力的疾病状态中。

本发明的实例为包含药学上可接受的载体和以上描述的化合物中任何一种的药用组合物。本发明的实例为通过使以上描述的化合物中任何一种与药学上可接受的载体混合制备的药用组合物。本发
15 明的实例为制备药用组合物的方法，该方法包括：将以上描述的化合物中任何一种与药学上可接受的载体混合。

本发明一个实例为治疗需要其的受治疗者充血性心力衰竭的方法，该方法包括给予受治疗者治疗有效量的以上描述的化合物或药用组合物中任何一种。

20 本发明另一个实例为抑制受治疗者血管阻力疾病发作的方法，该方法包括给予受治疗者预防有效量的式 I 化合物的药用组合物。

本发明的另一个实例为治疗充血性心力衰竭的方法，其中所述化合物的治疗有效量为大约 1-大约 30 mg/kg/天。

本发明的另一个实例为抑制充血性心力衰竭发作的方法，其中所述化合物的预防有效量为大约 1-大约 30 mg/kg/天。

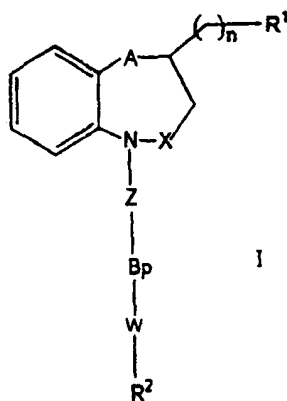
25 本发明的另一个实例是在需要其的受治疗者中治疗选自以下的疾病的方法，包括：高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、冠状血管痉挛、心脏局部缺血、肝硬变、肾血管痉挛、肾衰竭、脑水肿和局部缺血、中风、血栓形成或水潴留，该方法包括给予受治疗者

治疗有效量的以上描述的化合物或药用组合物中任何一种。优选用于治疗这些疾病中的任何一种所给予化合物的治疗有效量为大约 1-大约 30 mg/kg/天。

5 本发明也包括以上描述的化合物中任何一种用于制备在需要其的受治疗者中治疗选自以下的疾病的药物中的用途，包括：内耳疾病、高血压、充血性心力衰竭、心机能不全、冠状血管痉挛、心脏局部缺血、肝硬变、肾血管痉挛、肾衰竭、脑水肿和局部缺血、中风、血栓形成或水潴留。

10 发明详述

本发明提供非肽、取代的苯并硫氮杂草化合物，它们用作血管升压素拮抗剂。更具体地说，式 I 化合物抑制血管升压素与 V-1 和 V-2 受体结合，因此在治疗伴随血管阻力增加的疾病中是有效的。伴随血管阻力增加的疾病包括(但不限于)充血性心力衰竭、水肿、水潴留状态等。更具体地说，本发明涉及式 I 化合物：



其中

R^1 选自 -COOH、甲酰基、O-甲磺酸酯、-SO₂OH、烷氧基磺酰基、烷基羧基、取代烷基羧基、芳烷基羧基、取代芳烷基羧基、-NR⁴R⁵、
20 -OH、氰基、N-吗啉代、烷氧基、芳烷氧基、烷基氨基甲酰基、取代烷基氨基甲酰基、烷氧基羰基、取代烷氧基羰基、-NHCOR⁶ 和-

CONR⁷R⁸, 其中

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸独立选自H、烷基和芳基;

A为S、SO或SO₂;

X为CH₂或羰基;

5 Z为CH₂、SO₂或羰基,条件是当Z为CH₂时,X不为CH₂;

B为(CH₂)_m、NH或O;

W为芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基;

R²为-N(H)YR³或-YN(H)R³,其中Y为H或羰基;

R³为H、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基;

10 m为1-3;

n为1-5;和

p为0或1。

本发明非肽、取代的苯并二氮杂萘化合物为血管升压素受体拮抗剂,在一个优选的实施方案中,所述化合物是口服有效的。如由
15 在下文中描述的药理研究结果证实的那样,所述化合物显示阻断血管升压素与重组V-1和V-2结合的能力,因此作为针对以下疾病的治疗药物或预防药物是有效的,包括:高血压、充血性心力衰竭/心机能不全、冠状血管痉挛、心脏局部缺血、肝硬变、肾血管痉挛、肾衰竭、脑水肿和局部缺血、中风、血栓形成和水潴留。

20 尤其式I化合物,其中R¹为-COOH、甲酰基、O-甲磺酸酯、-SO₂OH、烷基羧基、取代烷基羧基、芳烷基羧基、取代芳烷基羧基、氰基、N-吗啉代、烷氧基、芳烷氧基、烷基氨基甲酰基或取代烷基氨基甲酰基,为本发明的实施方案。

25 更具体地说,式I化合物,其中A为S,p为0,且n为1或2,为本发明的实施方案。

式I化合物,其中X为CH₂和Z为羰基,也为本发明的具体实施方案。

式I化合物,其中W为苯基、取代苯基、苄基、取代苄基、吡

啉基、取代吡啉基、萘基或取代萘基，也为本发明的具体实施方案。

式 I 化合物，其中 R^2 为 $-N(H)YR^3$ ，其中 Y 为羰基且 R^3 为取代苯基，为本发明另外的具体实施方案。尤其是其中 R^2 为 $-NHCO(2-Ph)Ph$ 的式 I 化合物也为本发明其它的实施方案。

5 式 I 化合物，其中 R^3 为苯基或取代苯基，也为本发明其它的实施方案。

另外，式 I 化合物，其中 R^1 为胺、取代胺、 $-NHCOR^6$ 或 $-CONR^7R^8$ ，其中 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文描述，为本发明的具体实施方案。

10 更具体地说，式 I 化合物，其中 R^1 选自 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHBOC$ 、 $-N(BOC)_2$ 、 $-NHCOC(CH_3)_2NH_2$ 、 $-N(COC(CH_3)_2NH_2)_2$ 和 $-NCH_2(2,5-OCH_3)Ph$;

W 为 Ph 或取代 Ph;

R^2 为 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHCO(2-CH_3)Ph$ 或 $-NHCO(2-Ph)Ph$;

和

15 p 为 0,

也为本发明的具体实施方案。

其中 R^1 为 $-OH$ 的式 I 化合物也为本发明的具体实施方案。

更具体地说，式 I 化合物，其中

R^1 为 $-OH$;

20 W 为杂芳基、Ph 或取代 Ph;

R^2 为 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCO(2-CH_3)Ph$ 、 $-NHCO(2-Ph)Ph$ 、 $-NHCO(2-CH_3, 5-F)Ph$ 或 $-NHCO(3,4-Cl)Ph$; 和

p 为 0

也为本发明的具体实施方案。

25 式 I 化合物，其中 R^1 为烷氧基羰基、取代烷氧基羰基或 $-CONR^7R^8$ ，其中 R^7 和 R^8 如上文描述，也为本发明的具体实施方案。

更具体地说，式 I 化合物，其中

R^1 为烷氧基羰基、取代烷氧基羰基或 $-CONR^7R^8$ ，其中 R^7 和 R^8

如上文描述;

Z 为羧基;

W 为 Ph 或取代 Ph;

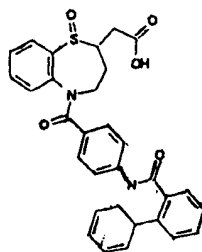
R² 为 -NHCO(2-Ph)Ph; 和

5 p 为 0

也为本发明的具体实施方案。

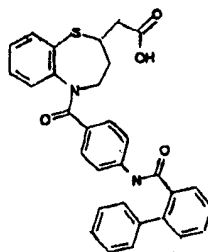
以下化合物为本发明另外的具体实施方案:

化合物 24: 2-羧基甲基-1-氧代-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草



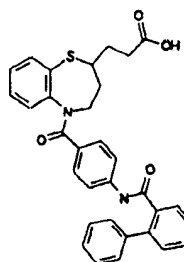
10

化合物 29: 2-羧基甲基-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草

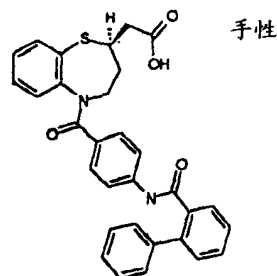
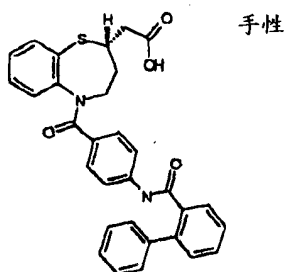


15

化合物 31: 2-(2-(2-羧基乙基)-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草



化合物 33 和化合物 34: 2-羧基甲基-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草



- 5 本发明化合物也可以药学上可接受的一种盐或更多种盐的形式存在。为用于医疗，本发明化合物的一种盐或更多种盐指的是非毒性“药学上可接受的一种盐或更多种盐”。然而，其它的盐可用于制备本发明化合物或它们的药学上可接受的盐。代表性的有机酸或无机酸包括(但不限于)盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羧基乙磺酸、
- 10 苯磺酸、草酸、双羧萘酸、2-萘磺酸、对-甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、己糖酸或三氟乙酸。代表性的碱/阳离子盐包括(但不限于)二苄基乙二胺(benzathine)、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二
- 15 胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠或锌盐。

20 当本发明化合物具有至少一个立体中心时，它们可相应作为对映体存在。当化合物具有两个或更多个立体中心时，它们可相应作为非对映体存在。应理解所有这样的异构体和它们的混合物包括在本发明范围内。此外，化合物的一些结晶形式可作为多晶形存在且同样打算包括在本发明范围内。另外，一些化合物可与水(即水合物)或常见有机溶剂形成溶剂合物，并且这样的溶剂合物也打算包括在本发明范围内。

在此使用的术语“受治疗者”指的是动物，优选为哺乳动物，最优选为人，人一直为治疗、观察或实验的对象。

在此使用的术语“治疗”疾病意指消除或改善它们的原因和/或影响。“抑制”疾病的发作意指预防、延迟或减少这类发作的可能性。

5 用于确定本发明药用组合物的治疗和预防有效剂量的方法在本领域中是已知的。在此使用的术语“治疗有效量”意指活性化合物或药物在组织系统、动物或人中引发生物或医学反应的量，其由研究者、兽医、主治医生或其他临床医师发现，它包括使受治疗的疾病或紊乱的疾病得以缓解。在此使用的术语“预防有效量”指的是
10 活性化合物或药物在疾病发作中抑制受治疗者的量，其由研究者、兽医、主治医师或其他临床医师发现，以延缓通过减少增加的血管阻力介导的疾病。

除非另外指明，根据本公开全部内容所使用的标准命名法，首先描述所指定侧链的末端部分，随后描述朝着连接点的相邻的官能团。

15 除非另外指明，在此使用的术语“烷基”和“烷氧基”，无论单独使用或作为取代基的一部分使用，包括具有 1-8 个碳原子或在这个范围内任何数目的直链和支链。例如，烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基和 2-甲基
20 戊基。烷氧基为从先前描述的直链或支链的烷基形成的氧醚。环烷基包含 3-8 个环碳且优选为 5-7 个环碳。

在此使用的术语“Ar”或“芳基”，无论单独使用或作为取代基的一部分使用，指的是芳基，例如苯基和萘基。当 Ar 或芳基被取代时，它可具有 1-3 个独立选自以下的取代基，包括： C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8
25 烷氧基、氟代 C_1-C_8 烷基(例如三氟甲基)、氟代 C_1-C_8 烷氧基(例如三氟甲氧基)、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、 C_1-C_4 烷基氨基(即-NH- C_1-C_4 烷基)、 C_1-C_4 二烷基氨基(即-N- $[C_1-C_4$ 烷基]₂，其中该烷基可以相同或不同)、或未取代的一-、二-或三-取代苯基，其中苯基上的取代基独

立选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、氟代 C_1 - C_8 烷基、氟代 C_1 - C_8 烷氧基、卤素、氰基、羧基、氨基、硝基、烷基氨基、二烷基氨基或杂芳基。“Ph”或“PH”指的是苯基。

5 在此使用的术语“杂芳基”表示稳定的五或六元单环芳环系统，其由碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成。杂芳基可连接在任何杂原子或碳原子上，导致建立稳定的结构。杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并吡唑基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基或喹啉基。优选的杂芳基包括吡啶基、噻吩基、呋喃基和喹啉基。当杂芳基被取代时，杂芳基可具有 1-3 个独立选自以下的取代基，包括： C_1 - C_8 烷基、卤素、芳基、杂芳基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、硝基和羧基。

15 术语“芳烷氧基”指的是用芳基取代的烷氧基(例如苄氧基)。

在此使用的术语“酰基”，无论单独使用或作为取代基的一部分使用，意指经除去羟基衍生自有机酸的具有 2-6 个碳原子(分支或直链)的有机基团。

术语“卤素”应包括碘、溴、氯和氟。

20 术语“取代烷基羧基”、“取代芳烷基羧基”和“取代烷基氨基甲酰基”指的是用以下基团取代的烷基羧基、芳烷基羧基和烷基氨基甲酰基，包括(但不限于)卤素、烷基、烷氧基、氨基等。

当术语“烷基”、“酰基”或“芳基”或它们的前缀中的任何一个出现在取代基的命名中时(例如芳烷基、二烷基氨基)，它应解释为包括以上对“烷基”、“酰基”和“芳基”给出的那些限制。碳原子指定的数目(例如 C_1 - C_6)应独立地指在烷基或环烷基部分中碳原子的数目或指更长的取代基的烷基部分，其中烷基作为其前缀出现。

打算在分子的具体位置上任何取代基或变量的定义独立于在该

分子中其它位置上的定义。应理解本领域普通技术人员能够选择本发明化合物中的取代基和取代模式，以提供化学上稳定且能够通过本领域已知技术以及在此阐述的那些方法易于合成的化合物。

5 在此使用的术语“组合物”打算包括含有具体量的具体成分的产物以及直接或间接来自于具体量的具体成分的组合产生的任何产物。

按照在此描述的方法，能够确定治疗血管阻力增加的疾病的化合物的用途。因此，本发明提供在需要其的受治疗者中治疗血管阻力疾病的方法，该方法包括给予有效治疗血管阻力疾病量的在此定义的化合物中任何一种。

通过以下任何常规给药途径可给予受治疗者所述化合物，包括(但不限于)静脉、口服、皮下、肌内、皮内和非肠道。

本发明也提供包含一种或更多种本发明化合物及药学上可接受的载体的药用组合物。

15 为制备本发明的药用组合物，将本发明的一种或更多种式I化合物或其盐作为活性成分与根据常规药用混合技术的药用载体紧密混合，依要求给予的制剂形式而定，例如口服或非肠道如肌内，该载体可采用各种形式。在制备口服剂型的组合物中，可使用任何常见的药用介质。因此，对液体口服制剂，例如混悬剂、酏剂和溶液剂而言，适宜的载体和添加剂包括水、二元醇、油、醇、矫味剂、防腐
20 剂、着色剂等；对固体口服制剂，例如散剂、胶囊剂、caplets、gelcaps和片剂而言，适宜的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于它们易于给药，片剂和胶囊剂代表最有利的口服单位剂型，在这些情况下明显使用固体药用载体。
25 如果需要，经标准技术可将片剂糖包衣或包肠溶衣。对非肠道给药而言，载体通常将包括灭菌水，尽管出于例如增加溶解度或防腐的目的可以包括其它的成分。也可制备注射混悬剂，在该情况下可使用合适的液体载体、悬浮剂等。在此药用组合物每剂量单位例如片

剂、胶囊剂、散剂、注射剂、茶匙剂等将包含提供以上描述的有效剂量所需量的活性成分。在此药用组合物每单位剂型例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、栓剂、茶匙剂等将包含大约 1 mg-30 mg/kg, 且可以大约 1-30 mg/kg/天的剂量给予(优选 3-15 mg/kg/天)。然而, 5 依病人的需要、所治疗疾病的严重性和所使用的化合物而定, 可变化剂量。可采用每天给药或周期性给药用途。

优选这些组合物以用于口服、非肠道、鼻内、舌下或直肠给药或用于经吸入或吹入给药的单位剂型例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、灭菌非肠道溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射装置或栓剂的形式存在。或者, 该组合物可以适于每周一次或每月一次给药的形式提供; 例如, 可采用活性化合物的不溶性盐, 例如癸酸盐以便提供用于肌肉注射的储库型 (depot) 制剂。为制备固体组合物例如片剂, 将主要活性成分与药用载体, 例如常规压片成分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶, 以及其它的药用稀释剂例如水混合, 以形成包含本发明化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预先配制的组合物。当称这些预先配制的组合物为均匀混合物时, 这意味着活性成分均匀分散于组合物中以至于组合物易于再分为等效剂量的剂型, 例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预先配制的组合物再分为以上描述类型的单位剂型, 其包含 0.1-大约 500 mg 本发明活性成分。可将新组合物的片剂或丸剂包衣, 或者将它们配合以提供具有延长作用的优点的剂型。例如, 片剂或丸剂可包含内剂量和外剂量成分, 后者以包封前者的形式存在。通过肠溶层能够分开两种成分, 该肠溶层用于在胃中抵御崩解且使内层成分通过肠道进入十二指肠或延迟释放。多种材料能够用于这样的肠溶层或包衣, 这样的材料包括多种聚合酸以及例如紫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料。 25

可将本发明的新组合物加入其中、用于口服或经注射给药的液

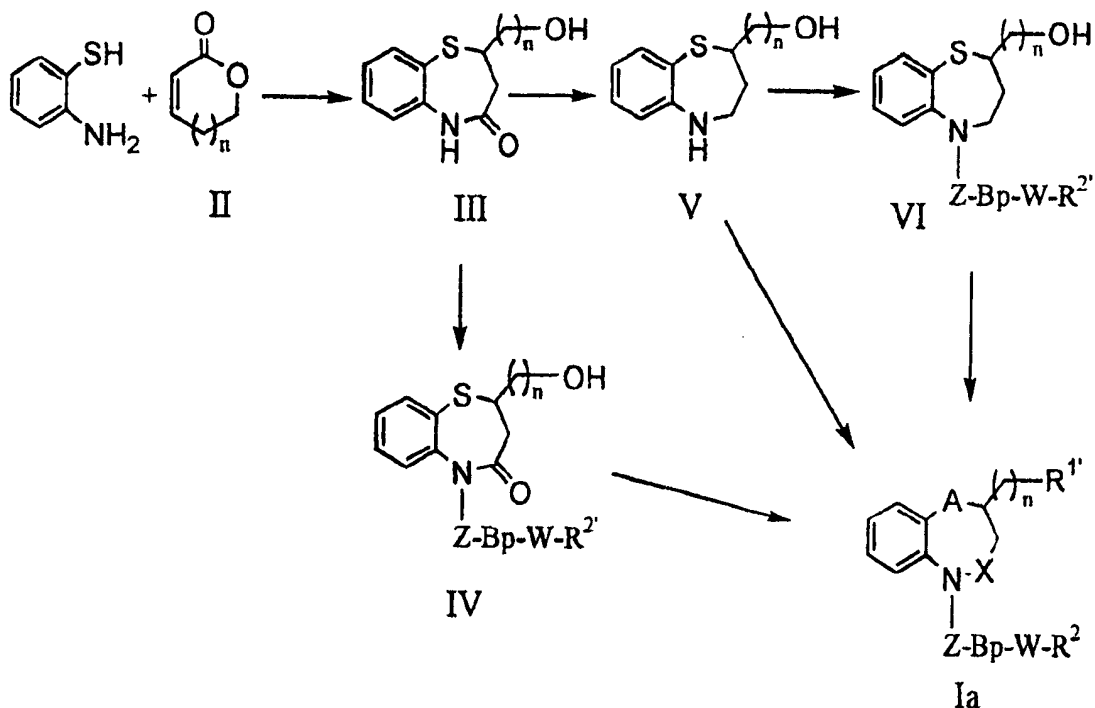
体形式，包括水溶液剂、适宜的矫味糖浆剂、水或油混悬液和含有食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的矫味乳剂以及酞剂和相似的药用媒介物。用于水混悬剂的合适的分散或悬浮剂包括合成或天然树脂例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

当用于制备本发明化合物的方法得到立体异构体的混合物时，通过常规技术例如制备性层析法可分离这些异构体。可以外消旋形式制备化合物，或通过对映特异性合成或经拆分可制备各自的对映体。例如，通过标准技术，例如经形成盐以形成非对映体对，可将化合物拆分为它们的组分对映体。通过形成非对映体酯或酰胺，随后层析分离和除去手性助剂，也可拆分所述化合物。或者，使用立体选择性 HPLC 柱，可拆分所述化合物。

在制备本发明化合物的方法中任何一种方法当中，保护任何参与反应的分子上敏感或活性基团为必需和/或要求的。借助常规保护基团，例如在 J.F.W. McOmie 编辑的 Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973 和 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中描述的那些基团，可达到这样的目的。使用本领域已知的方法，在便利的随后的阶段可脱除保护基团。

通过参照以下流程和实施例将更好地理解本发明，但是本领域技术人员将容易理解这些流程和实施例仅是对本发明的举例说明，如同在下文权利要求书中更充分描述的那样。

流程 1



如在流程 1 中所示的那样，其中 R^1 为 $-\text{COOH}$ 、甲酰基、烷氧基、芳烷氧基或 $-\text{O}(\text{CO})R^9$ ， R^9 为烷基、取代烷基、芳基或取代芳基， R^2 为硝基、 $-\text{N}(\text{H})\text{YR}^3$ 或 $-\text{YN}(\text{H})\text{R}^3$ ，且 A、X、Z、Bp、W、Y、 R^2 、 R^3 、 n 如上所述，将碱例如三乙胺加入到 2-氨基苯磺酰胺和式 II 化合物例如 5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮的混合物中，它们均为市场上可得到的或可通过已知方法容易地制备。该混合物可溶于合适的非极性溶剂如二氯甲烷中，然后在回流的二甲苯中加热以得到相应的式 III 化合物。

在碱性条件(例如用碳酸钾或 NaH)下，可将式 III 化合物烷基化以得到相应的式 IV 化合物，例如通过在回流的丙酮、二甲基甲酰胺(DMF)或四氢呋喃(THF)中，用烷基化试剂包括(但不限于)取代苄基溴或苄基氯处理完成。

或者，在合适的溶剂例如四氢呋喃、乙醚或 1,4-二噁烷中，用合适的还原剂例如乙硼烷或氢化铝锂处理式 III 化合物，可得到相应的式 V 化合物。优选在 $0-60^\circ\text{C}$ 范围内的温度下，将式 V 化合物烷基化

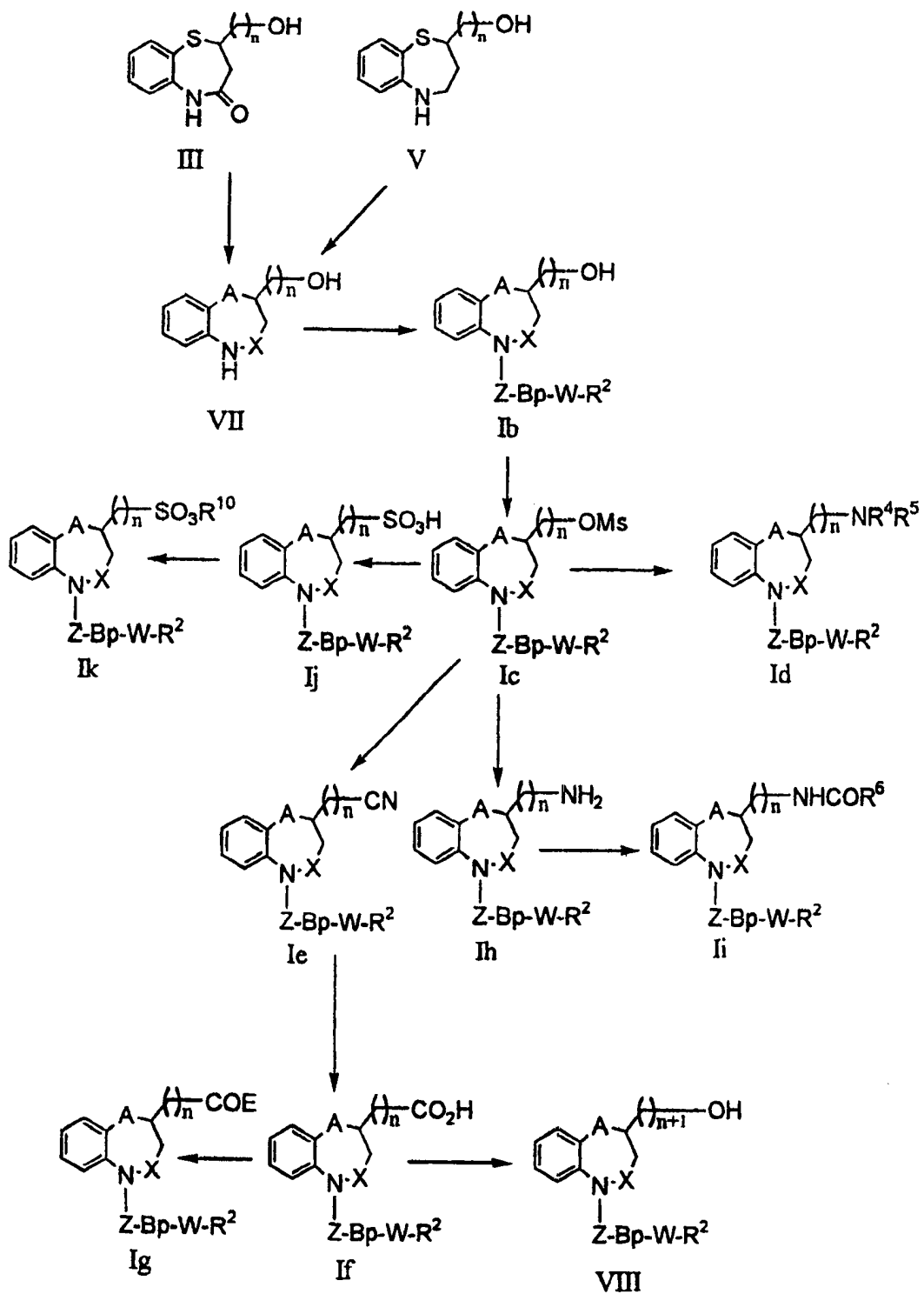
或酰化，可形成相应的式 VI 化合物，例如通过将取代苺基卤、取代苺磺酰卤或苺甲酰甲基卤加入相应的式 V 化合物在用 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺预处理的四氢呋喃、乙醚或二氯甲烷中的溶液中完成。

5 借助标准方法例如催化氢化或酸处理，可将其中 R^{2'}为硝基或乙酰胺的式 IV 和 VI 化合物转化为取代苺胺。然后，在合适的溶剂例如用 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺一次性处理的二氯甲烷或 THF 及碱如三乙胺中，用多种取代苺甲酰甲基卤可将所述苺胺进一步取代以形成相应的式 Ia 化合物，其中 R²为 -N(H)YR³ 或 -YN(H)R³。

10 可将式 IV 和 VI 化合物烷基化、酰化或氧化以形成式 Ia 化合物。在合适的溶剂例如 THF、DMF 或二氯甲烷中，在碱例如氢氧化钠、氢氧化钾或三乙胺存在下，通过加入烷基卤化物或酰卤能够在羟基位置上的烷基化或酰化。在溶剂例如四氢呋喃中，使用三苺基磷和偶氮二甲酸二乙酯，通过把苺酚或取代苺酚加入到式 IV 和 VI 化合物中，能够形成苺酚或取代苺酚醚。使用已知用于该转化的方法，
15 通过使用氧化剂例如氯铬酸吡啶鎓、重铬酸吡啶鎓或 Jones 试剂，能够进行氧化。

为制备式 I 化合物，其中 R¹为 O-甲磺酸酯、-SO₂OH、烷氧基磺酰基、烷氧基羰基、取代烷氧基羰基、-NR⁴R⁵、-OH、氰基、N-吗啉代、-NHCOR⁶ 或 -CONR⁷R⁸，按照流程 2，式 III 或 V 的化合物可用
20 作起始原料且能够进一步转变为相应的式 I 或 VIII 化合物。

流程 2



如在流程 2 中所示的那样, 其中 E 为 $-NR^7R^8$ 或 $-OR^{10}$, R^{10} 为烷基或取代烷基, 且 A、X、Z、Bp、W、 R^2 、 R^7 、 R^8 、n 如上所述, 在合适的溶剂例如二氯甲烷中, 使用氧化剂例如 3-氯过苯甲酸, 中间体(III 和 V)可氧化形成相应的式 VII 化合物。优选在 0-60°C 的温度范围内, 例如通过将取代苄基卤或苯甲酰甲基卤加入到相应的式 VII 化合物在用 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺预处理的四氢呋喃、乙醚或二氯甲烷的溶液中, 能够完成式 VII 的环氮上烷基化或酰化, 形成相应的式 Ib 化合物。

在碱性条件例如 TEA 下, 式 Ib 化合物中的羟基能够转化为式 Ic 化合物中的甲磺酸酯。然后, 在合适的溶剂例如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中, 优选在 60 和 80°C 之间的温度下, 可用各种取代的胺或吗啉置换该甲磺酸酯, 得到式 Id 化合物。在相似的条件, 也能够与氢氧化铵一起加热该甲磺酸酯, 得到式 Ih 化合物, 在非极性溶剂例如 THF 或二氯甲烷中, 通过用取代酰卤和三乙胺处理, 可将其进一步官能化, 得到相应的式 Ii 化合物。

或者, 在合适的溶剂例如二甲基甲酰胺中, 能够用氰化钠处理式 Ic 的甲磺酸酯, 得到式 Ie 化合物。在碱性条件例如 NaOH 下, 能够将式 Ie 化合物进一步水解, 形成式 If 化合物。延长连接 R^1 的 CH_2 链的另一种方法是用合适的还原剂例如氢化锂铝(LAH)还原式 If 化合物, 得到式 VIII 化合物, 然后可用其代替 Ib 来制备式 Ic-Ik 化合物。

在碱性条件(例如用 NaH 或碳酸钾)下, 在二甲基甲酰胺或四氢呋喃中, 通过用烷基卤处理式 If 羧酸能够制备式 Ig 的酯。在适宜的溶剂例如二噁烷中, 通过用二碳酸二叔丁酯、碳酸氢铵和吡啶处理式 If 羧酸, 能够制备式 Ig 的未取代酰胺。通过使用亚硫酰氯作为试剂形成 Ig 的酰氯, 能够得到式 Ig 的取代酰胺。该酰氯然后可与取代胺反应。

或者, 在干燥的四氢呋喃、二甲基甲酰胺或乙腈中, 使用金属卤化物例如溴化锂、溴化钾或溴化钠, 也能够把式 Ic 的甲磺酸酯转

化为溴化物。然后，在合适的溶剂例如乙醇/水中，通过用亚硫酸钠处理该溴化物，可将溴化物转化为式 Ij 化合物中的磺酸。在已知的条件下，使用碱例如吡啶，通过用亚硫酸酐或五氯化磷处理，把所述磺酸转化为磺酰氯，随后用链烷醇处理，可得到相应的式 Ik 化合物。

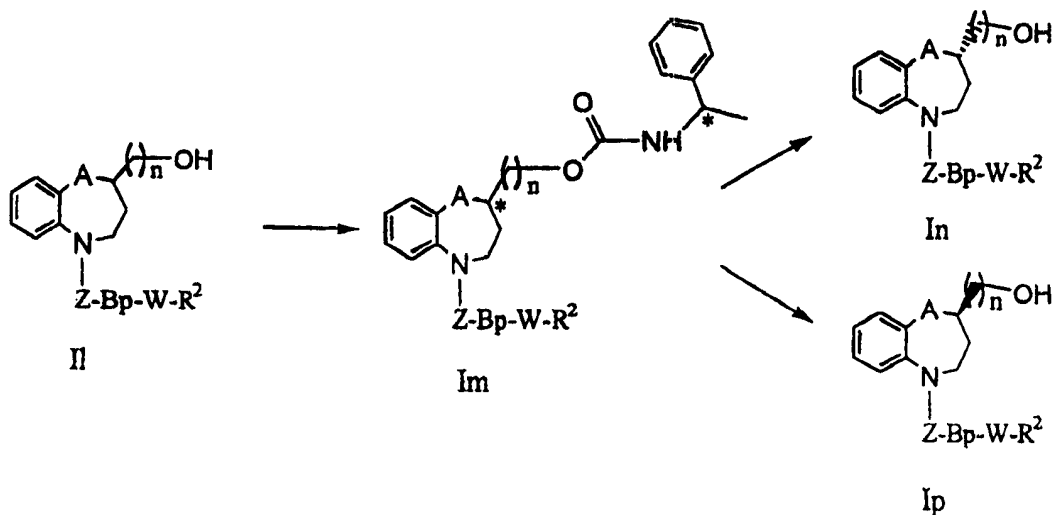
5

本发明化合物以外消旋形式以及(-)和(+)对映体存在。通过已知方法，例如手性 HPLC 方法、非对映体盐的转化和分离、或非对映体酯或氨基甲酸酯的形成和分离，可将外消旋体拆分为光学对映体。如在以下流程 3 中举例说明的那样，其中按照流程 1 和/或 2 可制备式 II 化合物且(*)表示立体异构体中心，在回流的甲苯中，通过把手性助剂例如(S)-(-)-1-苯乙基异氰酸酯加入到起始的式 II 的取代苯并硫氮杂草中，能够形成式 Im 的非对映体氨基甲酸酯。一旦经柱层析法分离，在碱性条件(乙醇钠)下，每一个纯的非对映体能够水解得到以纯的形式存在的式 In 和 Ip 每一个对映体。

10

15

流程 3



使用包含在此定义的任何化合物和药学上可接受的载体的药用组合物，也可进行治疗本发明中描述的血管阻力疾病的方法。药用

5 组合物可包含大约 100 mg-1000 mg, 优选大约 100-500 mg 的化合物, 且可组成适于所选择的给药方式的任何形式。载体包括必要的和惰性的药用赋形剂, 包括(但不限于)粘合剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣物。适于口服给药的组合物包括固
10 体形式, 例如丸剂、片剂、caplets、胶囊剂(每一种包括即时释放、定时释放和缓释制剂)、颗粒剂和散剂, 以及液体形式, 例如溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。用于非肠道给药的形式包括灭菌溶
15 液剂、乳剂和混悬剂。

10 有利地是本发明化合物可以单次日剂量给药, 或者总日剂量可以每天两、三或四次分开的剂量给药。另外, 借助局部使用适宜的鼻内载体, 或借助本领域普通技术人员熟知的经皮贴剂, 能够以鼻内形式给予本发明化合物。当然, 为以经皮传递系统的形式给药, 在整个剂量方案中, 剂量的给予是持续的而不是间歇的。

15 例如, 对以片剂或胶囊剂的形式给药而言, 活性药物成分能够与口服、非毒性、药学上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等混合。另外, 当要求或必要时, 适宜的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也能够掺入该混合物中。适宜的粘合剂包括(未加以限制)淀粉、明胶、天然糖类例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶类例如阿拉伯胶、黄耆胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、
20 苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括(未加以限制)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

25 液体形式能够以适宜的矫味悬浮剂或分散剂例如合成和天然树胶的形式存在, 例如黄耆胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等。对于非肠道给药而言, 需要灭菌混悬剂和溶液剂。当要求静脉给药时, 使用通常包含适宜防腐剂的等渗制剂。

本发明化合物也能够以脂质体传递系统的形式给药, 例如小单室囊泡, 大单室囊泡和多室囊泡。能够从多种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成脂质体。

通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶合的各载体，也可传递本发明化合物。本发明化合物也可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。这类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺苯酚或用棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。另外，本发明化合物可偶合于一类用于达到药物控释的生物可降解聚合物，例如聚乳酸、聚 ϵ 己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

当需要治疗血管阻力疾病时，可以任何前述组合物的形式和按照已建立剂量方案给予本发明化合物。

产品的每天剂量可在每天每个成人 100-1000 mg 的范围内变化。对于口服给药而言，优选以包含足以受治疗病人的症状调节的剂量的活性成分的片剂形式提供所述组合物。通常以每天大约 1 mg/kg-大约 30 mg/kg 体重的剂量水平提供有效量的药物。所述范围优选为每天大约 3-大约 15 mg/kg 体重，最优选为每天大约 5-大约 10 mg/kg 体重。在每天 1-2 次的方案下可给予所述化合物。

本领域技术人员可容易地确定最适给药剂量，并随具体使用的化合物、给药方式、制剂强度、给药方式和疾病的进展而变化。另外，与受治疗的具体病人有关的因素，包括病人的年龄、体重、饮食和给药时间将导致需要调整剂量。

以下实施例打算阐明本发明但不对其加以限制。

实施例 1

2-(2-羟基乙基)-苯并硫氮杂草-4-酮

将 2-氨基苯硫酚(51 g, 410 mmol)和 5,6-二氢吡喃-2-酮(40 g, 410 mmol)与在 CH_2Cl_2 (500 ml) 中的三乙胺(1 ml)混合，引起放热反应，使之冷却至室温(RT)。在室温下，把混合物搅拌两天。先后用稀的 NH_4Cl 和盐水洗涤反应物，经 Na_2SO_4 干燥。真空除去挥发物。用二甲苯(500

ml)稀释生成的黄色油(91 g),并在回流下搅拌5天,冷却,经过滤收集生成的淡棕色结晶52 g,61%。mp 173-175°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.66 (宽 s, 1H), 7.60-6.85 (m, 4H), 4.45 (t, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.67-3.13 (m, 2H), 2.63-2.00 (m, 2H), 1.90-1.53 (m, 2H); IR (KBr) 3400, 2200, 1600 cm⁻¹; MS: *m/z* (MH⁺) 224。

实施例 2

2-(2-羟基乙基)-1,5-苯并硫氮杂草

将硼烷 THF 溶液(1 M 溶液; 600 ml)缓慢加入到如在实施例 1 中制备的 2-(2-羟基乙基)-苯并硫氮杂草-4-酮(50 g, 0.22 M)在干燥 THF (500 ml)中的冷却的(0°C)溶液中。除去冰浴并在回流下搅拌混合物过夜,然后使之冷却至室温。在冰浴中冷却混合物并用 1 N NaOH 猝灭。减压除去 THF,并用乙酸乙酯(EtOAc) (2 x 300 ml)提取含水混合物。用盐水洗涤合并的 EtOAc 提取液,干燥(MgSO₄),过滤,真空蒸发,得到黄色油。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H); 7.046 (t, 1H); 6.766 (t, 1H); 6.725 (d, 1H); 4.413 (s, 1H); 3.915-3.773 (m, 2H); 3.646-3.57 (m, 1H); 3.317-3.227 (m, 1H); 3.119-3.051 (m, 1H), 2.248-2.186 (m, 1H); 1.934-1.789 (m, 1H)。MS: *m/z* (MH⁺) 210。

实施例 3

2-(2-羟基乙基)-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草 (化合物 17)

在室温下,将在亚硫酸氯(80 ml)中的 2-联苯基羧酸 (25 g, 0.13 M)的混合物搅拌过夜,并减压除去过量的 SOCl₂,得到为黄色油的酰氯。把该油溶于二氯甲烷(60 ml)中并经加料漏斗缓慢加入到溶于二氯甲烷(400 ml)中的(4-氨基)苯甲酸甲酯(20 g, 0.13 M)和三乙胺(28 ml, 0.198 M)的溶液中。在室温下,把生成的混合物搅拌 4-5 小时并加入水(500 ml)。分离各层,干燥(MgSO₄) CH₂Cl₂层,并减压除去溶剂。

用乙醚洗涤生成的固体并干燥,得到褐色固体苜基酯(37 g, 89%)。M.P. 160-161°C。向该酯(37 g, 0.11 M)在 CH₃OH (400 ml)中的搅拌的溶液中缓慢加入 6.6 N NaOH (100 ml)。继续搅拌,直到所有固体溶解(6
5 小时)。减压除去甲醇,把固体溶于 H₂O 中和将浓 HCl 缓慢加入到搅拌的溶液中。在 RT 下搅拌混合物过夜,并收集生成的白色固体沉淀,干燥,得到为白色结晶固体的要求的对位取代的苜甲酸(34.4 g, 97%)。MS: m/z (M⁺) 318。通过伴随温和的加热(40°C 油浴)下,把在亚硫酰氯(260 ml)中的所述酸(34 g, 0.1 M)搅拌 4 小时,制备酰氯。用
10 苜苯稀释残余的半固体,过滤,得到为白色固体的酰氯产物(33.6 g, 93.5%)。M.P.148-150°C。向如在实施例 2 中制备的 2-(2-羟基乙基)-1,5-苜并硫氮杂草(17 g, 0.082 M)在干燥 THF (100 ml)中的冷却(冰浴)的溶液中缓慢加入 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(36 ml, 0.16 M)。在室温下,把生成的混合物搅拌 1.5 小时,并经加料漏斗于 45 分钟内缓慢加入溶于二氯甲烷中的所制备的 4-(2-苜基苜甲酰氨基)苜甲酰氯(27
15 g, 0.082 M)。继续搅拌另外两小时并缓慢加入 H₂O。把含水混合物搅拌过夜,经过滤收集生成的固体沉淀,干燥,得到要求的取代的苜并硫氮杂草产物(35.4 g, 85%)。M.P.224-228°C。化合物作为一对旋转变构体存在。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H); 7.62-6.88 (m, 18H), 4.85, 4.54 (m, 2H); 3.59 (m, 2H); 3.07, 2.96, 2.14 (m, 2H); 2.27, 2.14 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.76 (m, 1H); 1.54 (m, 1H)。MS: m/z (MH⁺)
20 509。

实施例 4

25 2-羧基苜基-5-(4-(2-苜基苜甲酰氨基)苜甲酰基)-1,5-苜并硫氮杂草(化合物 29)

将重铬酸吡啶鎓(38 g, 0.1 M)缓慢加入到如在实施例 3 中制备的化合物 17 (10.2 g, 0.02 M)在二甲基甲酰胺(50 ml)中的溶液中。在室温下,把生成的混合物搅拌 4-6 小时并用二氯甲烷(200 ml)稀释。在

室温下,把混合物搅拌30分钟,并通过短柱过滤(EM 硅胶60/硅藻土),先后用二氯甲烷和乙酸乙酯进一步洗脱。减压除去溶剂,得到粗品半固体。快速柱层析(EM 硅胶60; 5% MeOH 在 CH_2Cl_2 中),随后重结晶,得到为白色固体的纯的产物(9.2 g, 88%)。M.P.204-208 °C。化合物作为一对旋转异构体存在。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H); 7.52-7.07 (m, 18H), 6.90 (m, 1H); 4.83, 4.62 (m, 1H); 3.55, 3.30 (m, 1H); 2.99, 2.78 (m, 1H); 2.63, 2.52 (m, 1H); 2.46, 2.37 (m, 1H); 2.24, 2.13 (m, 1H); 1.99, 1.88 (m, 1H)。 m/z (MH^+) 523。

10 实施例 5

2-羧基甲基-1-氧代-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 24)

将通过向 CrO_3 (180 g, 1.8 M)在冰水(1.2 l)中的冷的溶液(0-5°C)中缓慢加入浓硫酸(150 ml),并在0°C下搅拌1小时制备的过量的 Jones 试剂(5.0 ml)缓慢加入到如在实施例3中制备的化合物17 (4.0 g, 7.8 mM)在丙酮(60 ml)中的冷的混合物中。在室温下,把生成的混合物搅拌过夜。然后缓慢加入水(100 ml),真空除去挥发性溶剂。用乙酸乙酯(2 x 100 ml)提取含水混合物。干燥(MgSO_4)合并的 EtOAc 提取液,过滤,真空蒸发,得到粗品产物。经快速柱层析法(EM 硅胶60; 10% EtOAc 在 CH_2Cl_2 中)纯化,得到为白色固体的要求的产物。 m/z (MH^+) 539。

实施例 6

2-(2-甲磺酰基乙基)-5-(4-硝基苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草

25 将甲磺酰氯(1.8 ml, 2.3 mM)缓慢加入到如在实施例2中制备的2-(2-羟基乙基)-1,5-苯并硫氮杂草(5 g, 23 mM)和三乙胺(6.6 ml, 47 mM)在二氯甲烷(100 ml)中的冷的溶液中。在0°C下,把混合物搅拌3小时,然后倾入到冰水(100 ml)中。分离各层,干燥(MgSO_4)二氯甲烷

层。一旦过滤，先后用三乙胺(4.8 ml, 34 mM)和 4-硝基苯甲酰氯(4.2 g, 23 mM)处理含有要求的甲磺酸酯产物的溶液。在室温下，把混合物搅拌过夜，倾入到水(150 ml)中，分离各层。干燥(MgSO₄)二氯甲烷溶液，真空蒸发，经柱层析法纯化，得到要求的产物(8.7 g, 86%)。m/z (MH⁺) 437。

实施例 7

2-(2-二甲基氨基乙基)-5-(4-氨基苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 12)

在密封管中，伴随搅拌下，于 80℃油浴中将如在实施例 6 中制备的 2-(2-甲磺酰基乙基)-5-(4-硝基苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(0.9 g, 2.1 mM)和三乙胺(40%溶液在水中, 3.0 ml)在四氢呋喃(10 ml)中的混合物加热 16 小时。把混合物冷却至室温，蒸发至干，用水(30 ml)稀释并用乙酸乙酯(2 x 35 ml)提取。干燥(MgSO₄)合并的乙酸乙酯提取液，真空蒸发，得到要求的产物(0.78 g, 97%)。把该产物(0.78 g, 2.0 mM)溶于乙醇中，并加入催化量的 10% Pd/C。在 PARR 装置中，于 30 磅/平方英寸的 H₂ 压下，将混合物氢化 16 小时，通过硅藻土过滤，真空蒸发，得到要求的产物(0.64 g, 90%)。m/z (M⁺) 356。

实施例 8

2-(2-二甲基氨基乙基)-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 11)

将 2-苯基苯甲酰氯(0.36 g, 1.67 mM) (如在实施例 3 中描述的那样从 2-联苯基羧酸制备)缓慢加入到如在实施例 7 中制备的化合物 12 (0.5 g, 1.4 mM)和三乙胺(0.38 ml, 3.3 mM)在二氯甲烷(30 ml)中的溶液中。在室温下，把混合物搅拌 16 小时，并加入水(80 ml)。分离各层，干燥(MgSO₄)二氯甲烷层，过滤，真空蒸发，得到粗品产物。经快速柱层析法(EM 硅胶 60; 30% EtOAc 在 CH₂Cl₂ 中)纯化，得到为白色固体的要求的产物。m/z (MH⁺) 536。

实施例 9**2-(2-二甲基氨基乙基)-5-[4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 9)**

按照实施例 8 的方法，用 2-甲苯酰氯(0.04 ml, 0.33 mM)替代 2-苯基苯甲酰氯，处理如在实施例 7 中制备的化合物 12 (0.118 mg, 0.37 mM)，得到白色固体产物。m/z (MH⁺) 474。

实施例 10**2-(2-甲磺酰基乙基)-5-(4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 13)**

将如在实施例 6 中制备的 2-(2-甲磺酰基乙基)-5-(4-硝基苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(0.3 g, 0.68 mM)溶于乙醇中，并加入催化量的 10% Pd/C。在 PARR 装置中，于 30 磅/平方英寸的 H₂ 压下，将混合物氢化 16 小时，通过硅藻土过滤，真空蒸发，然后如在实施例 8 中描述的那样用 2-甲苯酰氯替代 2-苯基苯甲酰氯处理，得到为白色固体的要求的甲磺酸酯产物(0.22 g, 56%)。m/z (MH⁺) 525。

实施例 11**2-(2-甲磺酰基乙基)-5-[(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基)]-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 16)**

将如在实施例 6 中制备的 2-(2-甲磺酰基乙基)-5-(4-硝基苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草溶于乙醇中，并加入催化量的 10% Pd/C。在 PARR 装置中，于 30 磅/平方英寸的 H₂ 压下，将混合物氢化 16 小时，通过硅藻土过滤，真空蒸发，然后如在实施例 8 中描述的那样处理，得到为白色固体的要求的甲磺酸酯。m/z (MH⁺) 587。

实施例 12**2-(2-甲基氨基乙基)-5-[4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 14)**

5 在密封管中, 伴随搅拌下, 在 80℃ 油浴上将在四氢呋喃(4 ml)中的如在实施例 10 中制备的化合物 13 (0.045 g, 0.08 mM)和甲胺(40%
溶液在水中; 1 ml)加热 16 小时。把混合物冷却至室温, 蒸发至干,
用水(30 ml)稀释, 并用乙酸乙酯(2 x 35 ml)提取。干燥(MgSO₄)合并
的乙酸乙酯提取液, 真空蒸发, 得到粗品混合物。经层析法(EM 硅
10 胶 60; 10% EtOAc 在 CH₂Cl₂ 中)纯化, 得到为白色固体的产物。m/z
(MH⁺) 460。

实施例 13**2-(2-氨基乙基)-5-[4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草
(化合物 15)**

15 如在实施例 12 中描述的那样, 用氢氧化铵(1 ml)替代二甲基胺,
处理如在实施例 10 中制备的化合物 13 (0.050 g, 0.09 mM) 在四氢呋
喃(4 ml)中的混合物, 得到白色固体产物。m/z (MH⁺) 446。

实施例 14**20 2-(2-氨基乙基)-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草
(化合物 28)**

如在实施例 13 中描述的那样, 处理如在实施例 11 中制备的化
合物 16, 得到白色固体产物。m/z (MH⁺) 508。

25 实施例 15**2-[2-氨基-2-甲基丙酰胺基]-乙基-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-
1,5-苯并硫氮杂草盐酸盐(化合物 39)**

在室温下, 将如在实施例 14 中制备的化合物 28 (0.180 g, 0.36
mM)、2-(叔丁氧基羰基氨基异丁酸(0.072 g, 0.36 mM)、1-羟基苯并三

唑(0.05 g, 0.36 mM)和 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.169 g, 0.9 mM)在二氯甲烷(30 ml)中的混合物搅拌 6 小时并加入饱和碳酸钾溶液。加入水并分离各层。干燥(MgSO₄)二氯甲烷层, 真空蒸发, 经层析法纯化生成的半固体。用三氟乙酸除去 BOC 基团, 得到要求的胺。制备 HCl 盐并从甲醇/乙醚中重结晶, 得到为白色结晶固体的要求的产物。m/z (MH⁺) 593。

实施例 16

2-[5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草]乙醛(化合物 25)

在 RT 下, 将如在实施例 3 中制备的化合物 17 (0.24 g, 0.47 mM)、硅藻土和氯铬酸吡啶鎓(0.2 g, 0.90 mM)在二氯甲烷(30 ml)中的混合物搅拌过夜, 经硅藻土过滤。减压除去二氯甲烷, 将残余物层析化(EM 硅胶 60; 30% EtOAc 在 CH₂Cl₂ 中), 得到标题产物(160 mg, 67%)。m/z (MH⁺) 507。

实施例 17

2-(2-氰基乙基)-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 30)

在 70°C 油浴中, 将如在实施例 11 中制备的化合物 16 (0.115 g, 0.197 mM)和氰化钠(20 mg)在二甲基甲酰胺中的混合物搅拌 4 小时。然后, 把反应混合物冷却至 RT, 减压除去 DMF。用水(30 ml)稀释残余的半固体并用乙酸乙酯(2 x 30 ml)提取。干燥(MgSO₄)合并的乙酸乙酯提取液, 过滤, 真空蒸发。经层析法纯化粗品混合物, 得到为白色固体的纯的产物(71 mg, 70%)。m/z (MH⁺) 518。

实施例 18**2-(2-羧基乙基)-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草
(化合物 31)**

5 将 6.6 N NaOH 溶液(0.5 ml)加入到如在实施例 17 中制备的化合物 30 (0.05 g, 0.096 mM)在甲醇中的混合物中。在回流下,把混合物搅拌过夜,冷却至室温,真空蒸发。用水稀释残余物并滴加足够的 6 N HCl 以沉淀出产物。经过滤收集固体产物,干燥。 m/z (MH^+) 537。

实施例 19**10 2-乙基[5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草]磺酸(化合物 32)**

在回流下,将如在实施例 11 中制备的化合物 16 (0.31 g, 0.5)和溴化锂(46 mg)在干燥四氢呋喃(30 ml)中的混合物搅拌 6 小时,冷却至室温,真空蒸发。用水稀释残余物,并用乙酸乙酯提取。干燥($MgSO_4$)
15 乙酸乙酯提取液,过滤并真空蒸发,得到溴化物。用乙醇/水混合物 (20/10)稀释溴化物并用两当量的亚硫酸钠处理。在回流下,把混合物搅拌 16 小时,冷却至室温,减压除去乙醇。先后加入另外 30 ml 的水和 2 N HCl。用乙酸乙酯(2 x 50 ml)提取含水混合物。干燥($MgSO_4$)
20 乙酸乙酯提取液,过滤,真空蒸发。把粗品半固体层析化(EM 硅胶 60; 10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中),得到产物。 m/z (MH^+) 573。

实施例 20**2-乙酰氨基-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 38)**

25 将碳酸氢铵(0.029 g, 0.36 mM)加入到如在实施例 4 中制备的化合物 29 (0.160 g, 0.31 mM)、二碳酸二叔丁酯(0.078 g, 0.36 mM)和吡啶 (0.2 ml)在二噁烷(10 ml)中的混合物中。在室温下,把混合物搅拌过夜并加入水。收集沉淀,干燥,得到白色固体产物(0.11 g, 68%)。 m/z

(MH⁺) 522。

实施例 21

2-(2-羟基乙基)-5-(4-氨基苄基)-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮

5 在回流下，将如在实施例 1 中制备的 2-(2-羟基乙基)-苯并硫氮杂草-4-酮(3 g, 13.5 mM)、碳酸钾和对硝基苄基溴(3.0 g, 13.8 mM)在丙酮(100 ml)中的混合物搅拌 48 小时，冷却至室温，用水(80 ml)稀释，并真空蒸发以除去丙酮。用乙酸乙酯(2 x 80 ml)提取含水混合物。干燥(MgSO₄)合并的有机提取液，过滤，真空蒸发，得到为油的要求的
10 产物(4.2 g, 87.5%)。m/z (M⁺) 359。把该油(1.2 g, 3.4 mM)溶于乙醇中并加入 5 mole% 的 10% Pd/C。在帕尔装置中，于 H₂ 压下，把混合物氢化 16 小时，经硅藻土过滤，真空蒸发，得到为油的要求的产物(1.1 g, 100%)。m/z (MH⁺) 329。

15 实施例 22

2-(2-羟基乙基)-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苄基)-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮 (化合物 23)

向如在实施例 21 中制备的 2-(2-羟基乙基)-5-(4-氨基苄基)-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮(0.865 g, 2.6 mM)在干燥 THF 中的冷的(冰浴)溶液中加入 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(1.16 ml, 5.2 mM)。1 小时后，
20 加入如在实施例 3 中描述的、从 2-联苯基羧酸制备的 2-苯基苯甲酰氨基(0.570 g, 2.6 mM)并继续搅拌另外 1 小时。加入水(80 ml)并用乙酸乙酯(2 x 80 ml)提取混合物。干燥(MgSO₄)有机提取液，过滤，真空蒸发，得到粗品产物。经快速柱层析(EM 硅胶 60; 30% EtOAc 在 CH₂Cl₂
25 中)纯化，得到为白色固体的要求的产物(1.1 g, 83%)。m.p. 116-120°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.8 (d, J=7 Hz, 1H); 5.09 (d, J=15 Hz, H); 4.89 (d, J=15 Hz, 1H); 3.79 (m, 3H); 2.69-2.24 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); m/z (MH⁺) 509。

实施例 23**2-(2-羟基乙基)-5-(4-(2-甲基苯甲酰氨基)苄基)-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮
(化合物 22)**

5 使用在实施例 22 中描述的方法,用邻甲苯酰氯(0.04 ml, 0.33 mM)替代 2-苯基苯甲酰氯,处理如在实施例 21 中制备的 2-(2-羟基乙基)-5-(4-氨基苄基)-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮(0.105 g, 0.31 mM),得到为白色固体的标题产物(0.086 g, 64%)。m/z (MH⁺) 447。

实施例 24**10 2-(2-羟基乙基)-5-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-1,5-苯并硫氮杂草**

向如在实施例 2 中制备的 2-(2-羟基乙基)-1,5-苯并硫氮杂草(3 g, 14.4 mM)在吡啶(30 ml)中的混合物中缓慢加入 N-乙酰基磺胺酰氯(6.7 g, 28.7 mM)。在室温下,把生成的混合物搅拌 16 小时,减压除去过量的吡啶。用 H₂O (80 ml)稀释残余的半固体,并用 CH₂Cl₂ (2 x 80 ml)提取。干燥(MgSO₄)合并的二氯甲烷提取液,过滤,真空蒸发,得到粗品油。快速柱层析化(EM 硅胶 60; 2% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中),得到为白色固体的要求的产物(2.9 g, 50%)。m/z (MH⁺) 407。

实施例 25**20 2-(2-羟基乙基)-5-(4-氨基苯磺酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 4)**

将如在实施例 24 中制备的 2-(2-羟基乙基)-5-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-1,5-苯并硫氮杂草溶于 10% HCl/MeOH (100 ml)溶液中并在回流下搅拌 2¹/₂ 小时。冷却混合物并加入饱和 NaHCO₃ 溶液(60 ml)。减压除去甲醇并用 EtOAc (2 x 80 ml)提取含水混合物。干燥(MgSO₄)合并的 EtOAc 提取液,过滤,真空蒸发,得到为固体的要求的产物(2.4 g, 92%)。m.p. 145-148 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J=7 Hz, 1H); 7.41 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.33-7.19 (m, 3H); 6.59 (d, J=8.6 Hz, 2H); 6.05 (s, 2H); 4.51 (t, J=5 Hz, 1H); 3.45-3.35 (m, 4H); 2.96 (m, 1H); 2.07

(m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.49 (m, 2H)。m/z (MH⁺) 365。

实施例 26

5 2-(2-羟基乙基)-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)-苯磺酰基]-1,5-苯并硫氮杂草 (化合物 19)

如在实施例 22 中描述的那样，先后用 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(0.65 g, 3.0 ml)和 2-苯基苯甲酰氯(0.39 g, 1.8 mM)处理如在实施例 25 中制备的化合物 4 (0.6 g, 1.5 mM)，得到为白色固体的标题产物。m.p. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J=7.4 Hz, 1H); 7.60-7.04
10 (m, 17H); 3.76 (m, 2H); 2.89 (m, 1H); 2.08 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 1.64 (m, 4H)。m/z (MH⁺) 545。

实施例 27

15 2-(2-羟基乙基)-5-[4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯磺酰基]-1,5-苯并硫氮杂草 (化合物 5)

如在实施例 26 中描述的那样，用 2-甲苯酰氯(0.3 ml)替代 2-苯基苯甲酰氯，处理如在实施例 25 中制备的化合物 4 (0.55 g, 1.5 mM)，得到要求的产物 m/z (MH⁺) 483。

20 实施例 28

2-(2-羟基乙基)-5-[4-(3,4-二氯苯甲酰氨基)苯磺酰基]-1,5-苯并硫氮杂草 (化合物 10)

如在实施例 26 中描述的那样，用 3,4-二氯苯甲酰氯(0.085 g, 0.41 mM)替代 2-苯基苯甲酰氯，处理如在实施例 25 中制备的化合物 4，
25 得到产物。m/z (MH⁺) 537。

实施例 29

2-乙基-(2-甲磺酰基)-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮

将甲磺酰氯(3.6 ml, 45 mM)缓慢加入到溶于二氯甲烷中的如在实

5 施例 1 中制备的 2-(2-羟基乙基)-苯并硫氮杂草-4-酮(10 g, 45 mM)和三乙胺(4.5 ml, 32 mM)的冷却的(0°C)溶液中。在室温下, 把混合物搅拌 1.5 小时, 在冰浴中冷却并加入水。用乙酸乙酯提取含水混合物。干燥(MgSO₄)有机相, 过滤, 真空蒸发, 得到固体产物(14.1 g, 94%)。m/z (MH⁺) 302。

实施例 30

2-[N-(叔丁氧基羰基)-乙基]-5-[4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苄基]-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮(化合物 6)

10 将叠氮化钠(5.9 g, 92 mM)缓慢加入到如在实施例 29 中制备的 2-乙基-(2-甲磺酰基)-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮(14.0 g, 46.5 mM)在二甲基甲酰胺(100 ml)中的混合物中。在室温下, 把混合物搅拌 15 分钟, 然后在 80°C 油浴中加热另外 4 小时。把混合物冷却至室温, 倾入到冰水(300 ml)中并搅拌 1 小时。收集生成的沉淀, 干燥, 得到为灰白色固体的叠氮化物(8.2 g, 72%)。将溶于干燥四氢呋喃(60 ml)中的叠氮化物(8.0 g, 32.2 mM)加入到氢化铝锂(48 ml; 1 M 溶液在 THF 中)在 THF (100 ml)中的冷却的溶液中。在室温下, 把混合物搅拌 3 小时并缓慢加入饱和 K₂CO₃ 溶液。通过硅藻土过滤混合物, 减压除去 THF。用乙酸乙酯(250 ml)稀释生成的混合物, 并先后用水(1 x 250 ml)和盐水(20 1 x 250 ml)洗涤。干燥(MgSO₄)乙酸乙酯提取液, 过滤, 真空蒸发, 得到为黄色油的胺(3.96 g, 56%)。向该胺(3.9 g, 17.8 mM)在干燥 THF (80 ml)中的冷的(0°C)混合物中加入二碳酸二叔丁酯(3.89 g, 17.8 mM)。把混合物缓慢温热至室温, 搅拌 1 小时。在冰浴中使该混合物再次冷却并加入水(80 ml)。减压除去 THF, 并用乙酸乙酯(2 x 80 ml)25 提取含水混合物。干燥(MgSO₄)合并的乙酸乙酯提取液, 过滤, 真空蒸发。经快速柱层析法 (EM 硅胶; 10% EtOAc 在 CH₂Cl₂ 中)纯化, 得到要求的产物(3.7 g, 65%)。用 4-硝基苄基溴进一步处理, 如在实施例 21 中描述的那样催化氢化, 随后如在实施例 23 中描述的那样

用邻甲苯酰氯酰化，得到为灰白色固体的要求的产物。m/z (MH⁺) 546。

实施例 31

5 **2-(2-氨基乙基)-5-[4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苄基]-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮
(化合物 7)**

将如在实施例 30 中制备的化合物 6 溶于二氯甲烷中并用过量的三氟乙酸处理。在室温下，把混合物搅拌过夜，并用饱和碳酸氢钠稀释。分离各层，干燥(MgSO₄)二氯甲烷层，过滤，真空蒸发，得到
10 为固体的要求的产物 m/z (MH⁺) 446。

实施例 32

15 **2-[2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)乙基]-5-[4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苄基]-
1,5-苯并硫氮杂草-4-酮(化合物 8)**

在室温下，将如在实施例 31 中制备的化合物 7 (0.105 g, 0.24 mM)、2,4-二甲氧基苯甲醛(0.040 g, 0.240 mM)和乙酸(0.05 ml)在甲醇中的混合物搅拌 3 小时并加入 2.5 当量的氰基硼氢化钠。在室温下，把混合物搅拌另外 4 小时并加入 6 N NaOH (0.5 ml; 调节至 pH8)。减压除去甲醇，并用水(50 ml)稀释残余物，用乙酸乙酯(2 x 50 ml)提取。
20 干燥(MgSO₄)乙酸乙酯提取液，真空蒸发，经快速柱层析法(EM 硅胶 60; 5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中)纯化，得到白色固体产物。m/z (MH⁺) 596。

实施例 33

25 **2-(2-二甲基氨基乙基)-5-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(化
合物 1)**

如在实施例 29 中描述的那样，用三乙胺(0.6 ml)和甲磺酰氯(0.2 ml, 3.05 mM)处理如在实施例 24 中制备的 2-(2-羟基乙基)-5-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(1.2 g, 2.77 mM)，得到黄色固体的甲磺

酸酯产物。在密封管中，伴随搅拌下，在 80℃ 的油浴上将溶于四氢呋喃(4 ml)中的该甲磺酸酯(0.20 g, 0.41 mM)和二甲基胺(40%水溶液; 3 ml)的混合物加热 16 小时。把该混合物冷却至室温，蒸发至干，用水(30 ml)稀释，并用乙酸乙酯(2 x 35 ml)提取。干燥(MgSO₄)合并的乙酸乙酯提取液，真空蒸发，得到固体产物。m.p. 78-80℃。m/z (MH⁺) 434。

实施例 34

2-(2-羟基乙基)-5-[2-氯-4-(2-甲基-5-氟苯甲酰氨基)苯甲酰基]-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 43)

如在实施例 3 中描述的那样，用 2-氯-4-(2-甲基-5-氟苯甲酰氨基)苯甲酰氯(0.11 g, 0.32 mM)替代 4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰氯，处理如在实施例 2 中制备的 2-(2-羟基乙基)-1,5-苯并硫氮杂草(0.070 g, 0.34 mM)和 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(0.15 ml, 0.67 mM)的混合物，得到为白色固体的产物。m/z (MH⁺) 500。

实施例 35

2-(2-二甲基氨基乙基)-5-[4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯磺酰基]-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 2)

如在实施例 25 和 27 中描述的那样，进一步处理如在实施例 33 中制备的 2-(2-二甲基氨基乙基)-5-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-1,5-苯并硫氮杂草，得到为灰白色固体的要求的产物。m/z (MH⁺) 510。

实施例 36

2-[2-(N-吗啉代)-乙基]-5-[4-(2-甲基苯甲酰氨基)-苯磺酰基]-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 3)

如在实施例 33 中描述的那样，用吗啉替代二甲基胺，处理如在实施例 24 中制备的 2-(2-羟基乙基)-5-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-1,5-苯并硫氮杂草。然后，如在实施例 25 和 27 中描述的那样，进一步处理

该产物，得到为固体的产物。m/z (MH⁺) 552。

实施例 37

5 2-(2-羟基乙基)-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)-吡啶酰基)-1,5-苯并硫氮杂草 (化合物 40)

用亚硫酸氯处理 5-羧基-2-(2-甲基-5-氟苯甲酰氨基)吡啶(0.66 g, 2.4 mM)，然后加入到在四氢呋喃中的如在实施例 2 中制备的 2-(2-羟基乙基)-1,5-苯并硫氮杂草(0.7 g, 3.3 mM)和 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(1.5 ml, 6.6 mM)的混合物中，并分离固体产物。m/z (MH⁺)
10 466。

实施例 38

15 2-(2-羟基乙基)-5-(4-(2-甲基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草 (化合物 18)

如在实施例 3 中描述的那样，用 2-甲苯酰氯替代 2-苯基苯甲酰氯，处理如在实施例 2 中制备的 2-(2-羟基乙基)-1,5-苯并硫氮杂草的混合物，得到为白色固体的产物。m/z (MH⁺) 447。

实施例 39 和 40

20 2-(2-羟基乙基)-1-二氧代-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)-苯甲酰基)-1,5-苯并 硫氮杂草(化合物 35)和 2-(2-羟基乙基)-1-氧代-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)- 苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草(化合物 36)

将 3-氯代过苯甲酸(0.34 g, 1.97 mM)加入到如在实施例 3 中制备的化合物 17 (1.0 g, 1.97 mM)在二氯甲烷中的混合物中。在 RT 下，
25 把混合物搅拌过夜，并加入亚硫酸钠水溶液。分离各层，并用饱和碳酸钾进一步提取二氯甲烷层，干燥(MgSO₄)，过滤，真空蒸发，得到两种产物的混合物。经层析法(EM 硅胶 60; 50% EtOAc 在二氯甲烷中)纯化，得到砜产物(0.650 g)和亚砜产物(0.43 g); m/z (MH⁺)分别为 541 和 525。

实施例 41**2-(2-甲磺酰基乙基)-5-[(4-(2-苯基苯甲酰氨基)-苄基)]-1,5-苯并硫氮杂
草-4-酮(化合物 21)**

按照在实施例 29 中描述的方法, 将甲磺酰氯(0.04 ml, 0.55 mM)
5 加入到如在实施例 22 中制备的化合物 23 (0.280 g, 0.55 mM)和三乙胺
(0.15 ml, 1.1 mM)中, 得到固体产物。m/z (MH⁺) 587。

实施例 42**2-(2-甲磺酰基乙基)-5-[(4-(2-苯基苯甲酰氨基)-苯磺酰基)]-1,5-苯并硫
10 氮杂草(化合物 20)**

按照在实施例 29 中描述的方法, 将甲磺酰氯(0.02 ml, 0.278 mM)
加入到如在实施例 26 中制备的化合物 19 (0.151 g, 0.278 mM)和三乙
胺(0.07 ml, 0.55 mM)中, 得到固体产物。m/z (MH⁺) 623。

15 实施例 43**2-甲基-[5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草]乙酸酯
(化合物 37)**

将碘甲烷(0.06 ml, 0.96 mM)加入到如在实施例 4 中制备的化合物
29 (0.5 g, 0.96 mM)和碳酸钾(0.26 g, 1.88 mM)在二甲基甲酰胺(10 ml)
20 中的混合物中。在室温下, 把混合物搅拌过夜, 并缓慢加入到水(80 ml)
中。收集白色固体沉淀, 干燥, 得到产物。m/z (MH⁺) 537。

实施例 44-47**2-(2-羟基乙基)-5-(4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基)-1,5-苯并硫氮杂草
25 (化合物 26 和 27)和 2-羧基甲基-5-[4-(2-苯基苯甲酰氨基)苯甲酰基]-
1,5-苯并硫氮杂草(化合物 33 和 34)的对映体的制备**

将(S)-(-)-1-苯基乙基异氰酸酯(2.6 ml)加入到实施例 3 化合物(7.8
g, 15.4 mM)和催化量的 N,N-二甲基乙醇胺在甲苯(150 ml)中的悬浮
液中。在回流下, 把生成的混合物搅拌 48 小时, 冷却至室温, 过滤,

以除去未反应的原料。真空蒸发滤液，并将残余的半固体层析化(EM 硅胶 60, 10% 叔丁基乙基醚在二氯甲烷中)，得到每一种纯的非对映异构体。然后，把每一种单一的非对映异构体溶于乙醇中，并加入到乙醇钠溶液中。在回流下，把混合物搅拌过夜，并冷却至室温。

- 5 减压除去乙醇，用 1N HCl 稀释混合物并用乙酸乙酯提取。干燥(MgSO₄) 乙酸乙酯提取液，过滤。减压除去溶剂，干燥生成的固体，得到化合物 26 和 27 的纯的对映体。然后，按照在实施例 4 中描述的方法，处理每一种对映体，得到化合物 33 和 34 的纯的对映体。

10 实施例 48

体外结合试验

- 试验缓冲液为 50 mM Tris-Cl、5 mM MgCl₂、包含 5 µg/ml 抑蛋白酶肽、亮抑蛋白酶肽、抑胃酶肽的 0.1% BSA (pH 7.5)、50 µg/ml 杆菌肽及 1 mM Pefabloc。H3 血管加压素为 ³H-精氨酸-8-血管加压素(68.5 Ci/mmol，试验最终浓度为 0.65-0.75 nM)。将缓冲液、受试化合物、膜(包含已克隆的人 V2 受体)和 H3 血管加压素加入到 96 孔圆底聚丙烯板的各孔中。使反应板置于室温下 1 小时。通过 Unifilter GF/C 板(预先浸泡在 0.3 聚乙烯亚胺中)过滤样品。用冷却的包含 0.05%吐温 20 的生理盐水将板冲洗 5 次。干燥后，将滤板的底部密封且将 0.025 ml 的 Microscint-20 加入到每个滤器中。把板的顶部密封，将板计数。通过在这些孔中加入 1.25 µM 的精氨酸-8-血管加压素，测定非特异性结合。如下计算%抑制率：

$$\%抑制率 = 100 - 100 \times \frac{\text{给药后峰应答}}{\text{给药前峰应答}}$$

实施例 49

25 血管加压素诱导大鼠高血压的逆转

使用血管加压素诱导高血压的麻醉模型，可评价化合物的抗高血压活性。可用戊巴比妥(35 mg/kg, ip)麻醉体重介于 350-450 g 之间

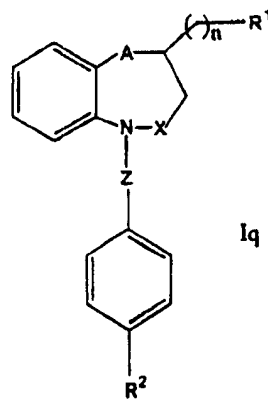
的雄性 Long Evans 血压正常的大鼠，并伴随 ip 输注 10 mg/kg/hr 维持整个过程。可在 30 ng/kg/min 下 iv 输注精氨酸血管升压素以诱导稳定的高血压状态(平均动脉血压增加大约 50 mmHg)。可以以剂量上升方式给予所研究的化合物且记录平均动脉血压的最大降低。从每

5 只动物剂量-应答关系的线性部分可测定 ED₅₀。

该模型能够稍加改进以评价所研究化合物的生物利用度。除了以剂量上升的方式 iv 给予动物外，每一动物的单一剂量能够直接给予到十二指肠中。然后监测抗高血压作用 60 分钟，之后计算最大百分比逆转。

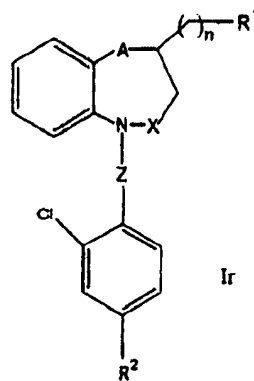
10 以下表 I 和 II 给出本发明一些化合物的血管升压素受体结合数据。

表 1



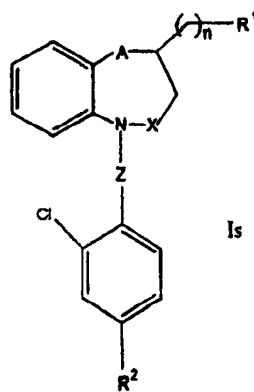
化合物 编号	A	n	R ¹	R ²	Z	X	受体结合 (%抑制率@以μM 表示的浓度)	
							V1a	V2
							1	S
2	S	2	N(CH ₃) ₂	NHCO(2-CH ₃) Ph	SO ₂	CH ₂	29% _{0.25}	34% _{0.25}
3	S	2	N-morpholine	NHCO(2-CH ₃) Ph	SO ₂	CH ₂	47% _{0.25}	37% _{0.25}
4	S	2	OH	NH ₂	SO ₂	CH ₂	21% _{0.10}	20% _{0.10}
5	S	2	OH	NHCO(2-CH ₃) Ph	SO ₂	CH ₂	13% _{0.10}	0.76 ¹
6	S	2	NHBOC	NHCO(2-CH ₃) Ph	CH ₂	CO	13% _{0.10}	22% _{0.10}
7	S	2	NH ₂	NHCO(2-CH ₃) Ph	CH ₂	CO	10% _{0.10}	4% _{0.10}
8	S	2	NCH ₂ -(2,4-OCH ₃) Ph	NHCO(2-CH ₃) Ph	CH ₂	CO	33% _{0.10}	32% _{0.10}
9	S	2	N(CH ₃) ₂	NHCO(2-CH ₃) Ph	CO	CH ₂	1.5 ¹	63% _{0.10}
10	S	2	OH	NHCO(3,4-Cl) Ph	SO ₂	CH ₂	0% _{0.10}	2.10 ¹
11	S	2	N(CH ₃) ₂	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	63% _{0.10}	0.43 ¹
12	S	2	N(CH ₃) ₂	NH ₂	CO	CH ₂	35% _{0.10}	6% _{0.10}
13	S	2	OSO ₂ CH ₃	NHCO(2-CH ₃) Ph	CO	CH ₂	0.30 ¹	0.20 ¹
14	S	2	NHCH ₃	NHCO(2-CH ₃) Ph	CO	CH ₂	50% _{0.1}	28% _{0.1}
15	S	2	NH ₂	NHCO(2-CH ₃) Ph	CO	CH ₂	42% _{0.1}	47% _{0.1}
16	S	2	OSO ₂ CH ₃	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	1.20 ¹	0.013 ¹
17	S	2	OH	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	0.097 ¹	0.008 ¹
18	S	2	OH	NHCO(2-CH ₃) Ph	CO	CH ₂	0.041 ¹	0.048 ¹
19	S	2	OH	NHCO(2-Ph) Ph	SO ₂	CH ₂	34% _{0.1}	27% _{0.1}
20	S	2	OSO ₂ CH ₃	NHCO(2-Ph) Ph	SO ₂	CH ₂	24% _{0.1}	6% _{0.1}
21	S	2	OSO ₂ CH ₃	NHCO(2-Ph) Ph	CH ₂	CO	5% _{0.1}	1% _{0.1}
22	S	2	OH	NHCO(2-CH ₃) Ph	CH ₂	CO	54% _{0.1}	33% _{0.1}
23	S	2	OH	NHCO(2-Ph) Ph	CH ₂	CO	33% _{0.1}	43% _{0.1}
24	SO	1	COOH	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	0% _{0.1}	0.108 ¹
25	S	1	CHO	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	30% _{0.1}	0.014 ¹
26	S	2	OH ²	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	0.027 ¹	0.007 ¹
27	S	2	OH ²	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	0.091 ¹	0.014 ¹
28	S	2	NH ₂	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	19% _{0.1}	46% _{0.1}
29	S	1	COOH	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	16% _{0.1}	0.004 ¹
30	S	2	CN	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	34% _{0.1}	0.069 ¹
31	S	2	COOH	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	30% _{0.1}	0.009 ¹
32	S	2	SO ₃ H	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	10% _{0.1}	0.012 ¹
33	S	1	COOH ²	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	7% _{0.1}	0.008 ¹
34	S	1	COOH ²	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	12% _{0.1}	0.007 ¹
35	SO ₂	2	OH	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	2% _{0.1}	20% _{0.1}
36	SO	2	OH	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	0% _{0.1}	38% _{0.1}
37	S	1	CO ₂ CH ₃	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	17% _{0.1}	0.050 ¹
38	S	1	CONH ₂	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	2% _{0.1}	0.024 ¹
39	S	1	NCOC(CH ₃) ₂ NH ₂	NHCO(2-Ph) Ph	CO	CH ₂	0	0.017

表 II



编号	A	n	R ¹	R ²	Z	X	受体结合 (%抑制率@以μM表示 的浓度)	
							V1a	V2
40	S	2	OH	NHCO (2-CH ₃ , 5-F) Ph	CO	CH ₂	22% ^{0.1}	0.030 ¹
41	S	2	OH	NHCO (2-Ph) Ph	CO	CH ₂	-	-
42	S	1	COOH	NHCO (2-Ph) Ph	CO	CH ₂	-	-

表 III



编号	A	n	R ¹	R ²	Z	X	受体结合 (%抑制率@以μM表示的 浓度)	
							V1a	V2
43	S	2	OH	NHCO (2-CH ₃ , 5-F) Ph	CO	CH ₂	4% ^{0.1}	0.028 ¹

¹IC₅₀ 值(μM)

²对映体

尽管以上说明书介绍了本发明的原理，借助从说明的角度提供的实施例，应理解本发明实施包括所有通常的变体、改进和/或修饰，这些均在以下权利要求书和其等同物的范围内。