

[19] 中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1063103A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91111963.9

[51] Int.Cl⁵

C07D243/24

[43] 公开日 1992年7月29日

[22] 申请日 91.12.25

[30] 优先权

[32] 90.12.25 [33] JP [31] 418263/90

[32] 91.2.20 [33] JP [31] 111216/91

[32] 91.10.2 [33] JP [31] 282056/91

[71] 申请人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 佐藤正人 近藤裕 冈本芳典
西田明登 本田一男 斋藤仁之

[74] 专利代理机构 上海专利事务所
代理人 张恒康

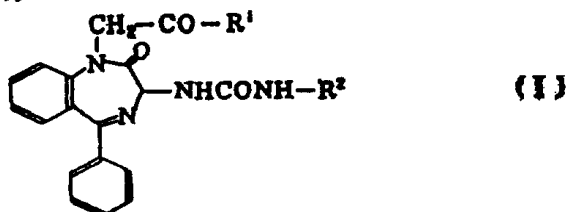
A61K 31/55

说明书页数: 59 附图页数:

[54] 发明名称 新苯并二氮䓬衍生物

[57] 摘要

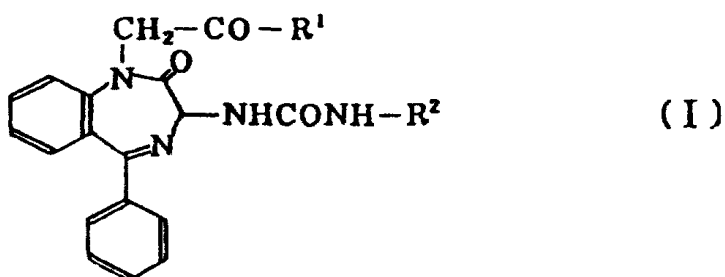
本发明是关于一般式(I)所示的新苯并二氮䓬衍生物



(式中 R¹、R² 如说明书所限定)、其制药学上容许的盐、其医药组成物及其制备方法。上述化合物(I)具有 CCK-B 受体拮抗作用及抑制五肽促胃液素刺激胃酸分泌的作用,因而在治疗和预防与 CCK-B 受体及促胃液素受体有关的疾病方面是有用的。

权 利 要 求 书

1. 新的苯并二氮䓬衍生物或其制药学上容许的盐，其特征在于，以如下一般式表示：



式中 R_1 为可被取代的烯丙基或 5 元单环、6 元单环或 5 元—6 元连环的芳香族杂环基； R_2 为可被取代的烯丙基。

2 按权利要求 1 所述的苯并二氮䓬衍生物或其制药学上容许的盐，其特征在于， R_1 为可被低级烷基、低级烷氧基和卤素原子取代的烯丙基。

3. 按权利要求 1 所述的苯并二氮䓬衍生物或其制药学上容许的盐，其特征在于， R_1 为可被低级烷基、低级烷氧基和卤素原子取代的 5 元杂环。

4. 按权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，该化合物为 1-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲或其制药学上容许的盐。

5. 按权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，该化合物为 (R)-1-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲或其制药学上容许的盐。

6. 按权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，该化合物为 1-[2,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-

苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲或其制药学上容许的盐。

7. 按权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，该化合物为(R)-1-[2,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基](3-甲基苯基)脲或其制药学上容许的盐。

8. 按权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，该化合物为(+)-1-[2,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-2-酮-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲或其制药学上容许的盐。

9. 按权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，该化合物为(-)-1-[2,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-2-酮-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲或其制药学上容许的盐。

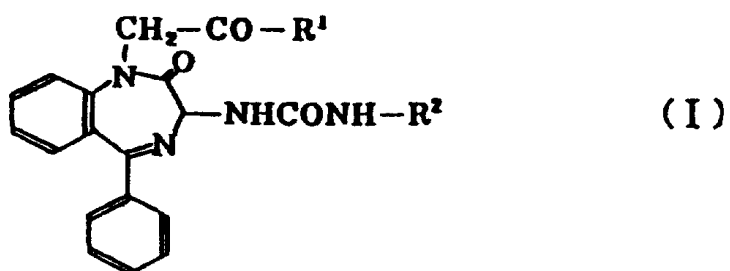
10. 医药组成物，其特征在于含有权利要求 1 所记载的新苯并二氮草衍生物或其盐。

11. 按权利要求 10 所述的医药组成物，其特征在于，具有 CCK-B 受体拮抗作用或促胃液素受体拮抗作用。

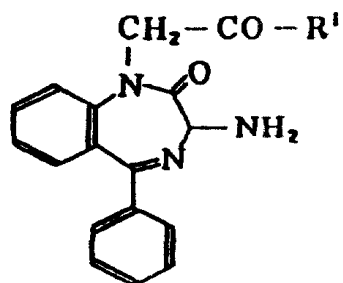
12. 按权利要求 11 所述的医药组成物，其特征在于，作为不诱发与 CCK-A 受体相关的副作用，而抑制由促胃液素所致的生理功能障碍诱发的疾病，特别是胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger -Ellison 综合症的治疗药。

13. 按权利要求 11 所述的医药组成物，其特征在于，作为不诱发与 CCK-A 受体相关的副作用，而抑制由 CCK-B 受体所致的生理功能障碍诱发的疾病，特别是食欲调节系统障碍及疼痛所致的疾病的治疗药，而且是抗不安剂等的中枢神经系统障碍的治疗药。

14. 一般式



(式中, R^1 为可被取代的烯丙基或 5 元单环、6 元单环或 5 元—6 元
 连环的芳香族杂环基; R^2 为可被取代的烯丙基) 所示的新苯并二氮
 草衍生物及其盐的制备方法, 其特征在于, 使一般式



所示的 3-氨基苯并二氮草衍生物与
 一般式 $OCN-R^2$
 所示的异氰酸酯化合物进行反应。

说明书

新苯并二氮䓬衍生物

本发明涉及医药领域中具有 CCK-B 受体拮抗作用和/或促胃液素受体拮抗作用的新苯并二氮䓬衍生物及其制备方法。

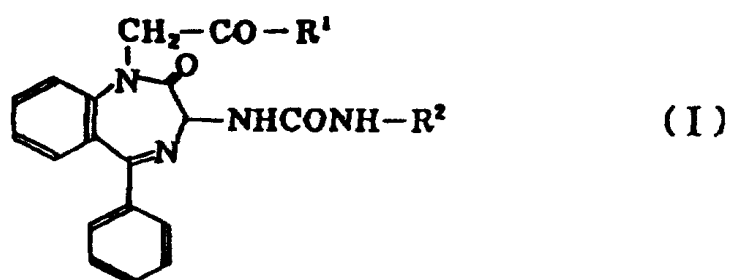
关于苯并二氮䓬衍生物,以开发作用于苯并二氮䓬受体的中枢神经系统药物(抗精神病药)为目的,已进行了为数众多的合成研究。

最近,报导了一部分显示 CCK-A(缩胆囊素-A)受体拮抗作用以及 CCK-B(缩胆囊素-B)受体拮抗作用的苯并二氮䓬衍生物,而且,据报道,CCK-B 受体拮抗作用强于 CCK-A 受体拮抗作用的该化合物抑制由五肽促胃液素刺激所致的胃酸分泌(Eur. J. Pharmacol., 162,273—280, 1989)。

本发明者在苯并二氮䓬衍生物的合成研究中,发现了对苯并二氮䓬受体亲和性低、不显示基于苯并二氮䓬受体的显著的中枢神经系统作用、而且具有强力的 CCK-B 受体拮抗作用和/或促胃液素受体拮抗作用的新苯并二氮䓬衍生物,完成了本发明。

作为具有 CCK-B 拮抗作用的苯并二氮䓬衍生物,已知有美国专利 U.S 4,820,834 所示的衍生物,但本发明化合物是具有如下特征的新化合物,即在其化学结构上它的苯并二氮䓬的 1 位取代基明显不同,而且在药理作用上,它具有更强且选择性(即苯并二氮䓬受体及 CCK-A 受体作用弱)的 CCK-B 受体拮抗作用和/或促胃液素拮抗作用。

本发明涉及一般式(I)所示的新苯并二氮䓬衍生物:



(式中 R^1 : 可被取代的烯丙基或者 5 元单环、6 元单环或 5 元—6 元连环的芳香族杂环。 R^2 : 可被取代的烯丙基)。

以下进一步说明本发明化合物。

上述一般式(I) 中的“芳基”，诸如苯基、茛基及萘基等。这些芳基可有取代基。

作为取代基的例子，可有低级烷基、低级烷氧基以及卤素原子等。

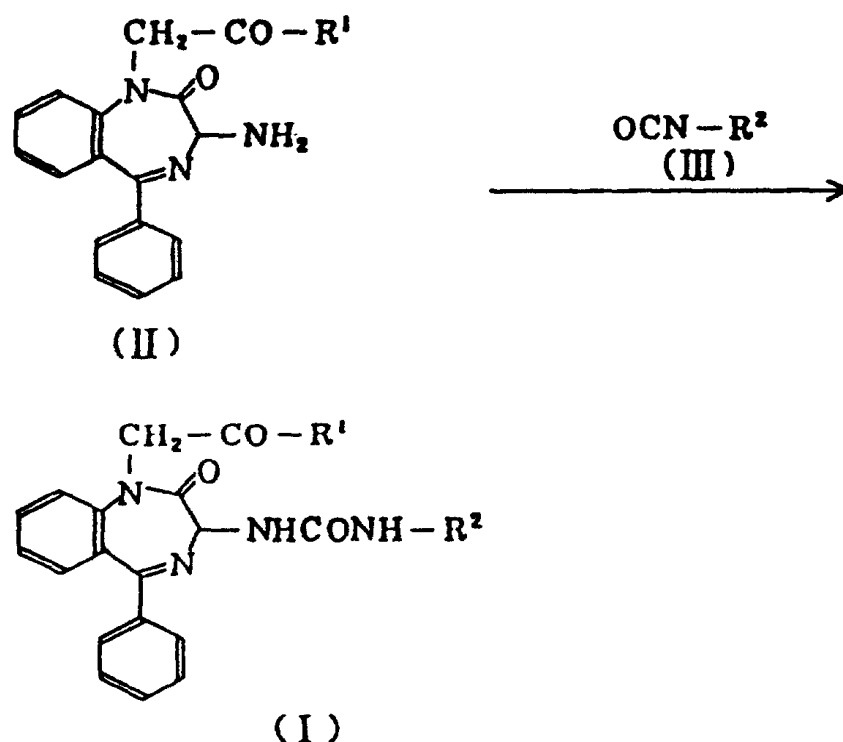
此处，低级烷基是碳原子数为 1—6 的直链状或者支链状的碳氢链，具代表性的是甲基、乙基、丙基、正丁基、正苄基、异丙基、仲丁基等。而低级烷氧基是具有上述低级烷基的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基等。

卤素原子为诸如氟原子、氯原子或溴原子。

其次，“5 元单环、6 元单环或者 5 元—6 元连环的芳香族杂环”可为噻吩环、呋喃环、吡咯环、噻唑环、咪唑环、咪唑环、吡啶环、苯并噻吩环、苯并呋喃环、吲哚环等。

另外，本发明化合物具有不规则碳原子，因而存在异构体。而且，本发明化合物和酸形成盐。这些盐可为诸如盐酸盐、硫酸盐、醋酸盐等无机酸或者有机酸的盐。

本发明化合物及其盐，可利用其基本骨架或取代基种类的特征，适用多种合成法进行合成制备，以下，举例说明其代表性的制备法。



(式中, R^1 与 R^2 如前所示)。

本发明化合物(I)可由一般式(Ⅰ)所示的氨基化合物和一般式(Ⅱ)所示的异氰酸酯化合物反应而得。异氰酸酯化合物通常采用相对于氨基化合物的等摩尔量。

此反应通常于室温下,在N,N-二甲基甲酰胺、吡啶、苯、甲苯、二噁烷、四氢呋喃、乙醚、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、正己烷等对反应惰性的溶剂中进行。

反应生成物的分离精制可采用浓缩、重结晶、萃取等通常的操作。为形成化学当量或过量的盐,可将此反应生成物与酸反应,以各种盐的形式加以分离。

本发明化合物具有强力且选择性的CCK-B受体拮抗作用及抑制五肽促胃液素刺激胃酸分泌的作用。以下是这些作用的测定方法。

与CCK-B受体的结合作用:

SD 大鼠约 100 只，于无麻醉下断头后迅速摘取全脑。加入 10 倍量的 0.32 M 蔗糖水溶液，用塔夫纶玻璃匀浆器匀化。用冷却离心机离心分离匀浆 (900 g×10 min)，其上清液再次离心分离 (11500 g×15 min)。将得到的沉淀悬浮于 0.08 % Triton X-100、50 mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中。此悬浮液放置 30 分钟后，再次于 11500 g 离心分离 15 分钟，其沉淀用 5 mM 及 50 mM Tris-HCl 缓冲液经离心分离操作，洗涤两次。其沉淀悬浮于 50 mM Tris-HCl 缓冲液，于 -80 °C 下冻结保存，作为膜标品。

膜标品室温融解后，用 10 mM HEPES 缓冲液 (130 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.25 mg/ml 杆菌肽, pH6.5) 稀释，在 [¹²⁵I] BH·CCK-B 存在下，于 25°C 下培育 120 分钟后，用抽滤法进行 B/F 分离。非特异性结合在 1 μM 的 CCK-B 存在下进行测定。结合于受体上的标记配基的量用 γ-计数器计测，标记配基在受体上的最大结合量以 100% 计，从被检药的结合竞争曲线求得 Ki(CCK-B) 值。

本发明化合物的 Ki 值是 0.03—10 nM。

以下为具体实例。

	CCK-B 结合 Ki (nM)
US 4,820,834 实施例 281 记载的化合物	29.0
实施例 2 的化合物	0.15
实施例 7 的化合物	0.22
实施例 13 的化合物	0.16

对五肽促胃液素刺激所致胃酸分泌的抑制作用：

用套管插入乌拉坦 (1.25 g/kg 腹腔内给药) 麻醉大鼠的气管

后，剖腹，暴露胃、十二指肠。贲门结扎后，在前胃部安置聚乙烯套管装置。再在十二指肠处施行小切开，从切开部向胃内方向插入聚乙烯制套管。结扎幽门部以固定套管。

以 3 ml/min 的速度，自前胃部向幽门方向灌流生理盐水(调整 pH 至 7.0)。用 pH-Start(东亚电波工业制造，AUT-201)连续滴定灌流液，以测定胃酸分泌。连续滴定是将滴定终点作 pH 7.0 计、用 25 mM 氢氧化钠溶液进行滴定。求得每 10 分钟的胃酸分析($\mu\text{Eq}/10$ 分钟)结果。静脉内给予五肽促胃液素($15 \mu\text{g}/\text{k}/\text{g}/\text{小时}$)。五肽促胃液素注入后酸分泌亢进，在注入 60 分钟时达最大值并趋稳定。其后，静脉内给予被检药，测定胃酸分泌、将五肽促胃液素注入后的最大值作为 100% 计，从被检药给予后的胃酸分泌量求得抑 50% 所需的用量，即 ED_{50} 值。本试验所用的大鼠系 Wistar 大鼠和 SD 大鼠两种动物，以下仅例示 SD 大鼠的实例。

	胃酸分泌抑制 $\text{ED}_{50}(\mu\text{mol}/\text{kg})$
US 4,820,834 实施例 281 记载的化合物	4.2
实施例 2 的化合物	0.030

和大鼠 CCK-A 受体结合作用比较的 CCK-B 受体选择性：

用 20 倍量的 50 mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.7)，用 Polytron 型匀浆器匀化 SD 大鼠的胰脏，将匀浆用超速离心机以 $50000 \text{ g} \times 10$ 分钟离心 2 次。所得的沉淀悬浮于 40 倍量的 50 mM Tris-HCl 缓冲液 (0.2% BSA、5 mM MgCl_2 、0.1 mg/ml 杆菌肽、5 mM DTT, pH 7.7)，于 -80°C 下冻结保存，作为膜标品。

室温融解膜标品后，用缓冲液稀释 10 倍，在 $[^3\text{H}]\text{L-364,718}$ 存

在下，经 37℃、30 分钟培育后，用吸滤法进行 B/F 分离。在 1 μM 的 L-364,718 的存在下测定非特异性结合。结合于受体的标记配基的量用液体闪烁计数器计测。标记配基的受体最大结合量以 100% 计，由被检药的结合竞争曲线求得 $K_i(\text{CCK-A})$ 值。

CCK-A 受体拮抗作用强的情况下可有胆汁郁滞和胆石等副作用，为此，希望是选择性的 CCK-B 受体拮抗剂。

从上述试验可算出本发明化合物的 $K_i(\text{CCK-A})/K_i(\text{CCK-B})$ 值，此值越大，意味着 CCK-B 受体选择性越高。上述试验显示了与 U.S 4,820,834 实施例 281 记载的化合物同等的乃至更高的 CCK-B 选择性。

例如，本发明化合物显示了是 US 4,820,834 实施例 281 记载的化合物的 CCK-B 受体选择性的 186 倍、是实施例 2 的化合物的 1733 倍、是实施例 7 的化合物的 864 倍的极其高的 CCK-B 受体选择性。

与苯并二氮革受体的结合：

本发明化合物与苯并二氮革受体的结合作用是极其弱的。例如，US 4,820,834 实施例 281 记载的化合物的 IC_{50} 值是 1.2 μM (Eur. J. Pharmacol., 162, 273—280, 1989)，但实施例 16 记载的化合物即使在 10 μM 也完全未显示结合作用。

本发明化合物毒性低，适于医药使用。例如，在 SD 大鼠的试验中，口服时即使 100 mg/kg 也未见严重副作用。

从以上的实验可知本发明化合物具有 CCK-B 受体拮抗作用及抑制五肽促胃液素刺激胃酸分泌的作用，故对涉及 CCK-B 受体及促胃液素受体的疾病的治疗及预防是有用的。

作为这类疾病的例子，可有胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 综合症、促胃液素敏感性胰等消化系统疾病和食欲调节系统的障碍、疼痛、不安等中枢神经系统的障碍等。

本发明化合物及其盐可制成片剂、散剂、颗粒剂、胶囊、丸剂、液剂、注射剂、栓剂、软膏、贴敷剂等，可经口（包括舌下给药）或非经口给药。

制剂所用的载体和赋形剂可为固体或液体状的非毒性医药用物质，例如，乳糖、硬脂酸镁、淀粉、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、橄榄油、芝麻油、可可奶油、乙二醇等及其他常用的一些物质。

本发明化合物的临床给药量宜根据用药患者的症状、体重、年龄和性别等决定，通常成人每天口服 1—1000 mg，一次或数次分服。

本发明实施的最好形态

以下，说明使用本发明化合物的制剂的调制例。

调制例（片剂）

组成	20 mg 片	40 mg 片
实施例 16 的化合物	20 mg	40mg
乳糖	73.4	80
玉米淀粉	18	20
羟丙基纤维素	4	5
羧甲基纤维素钙	4	4.2
硬脂酸镁	0.6	0.8
合计	120 mg	150 mg

20 mg 片剂的配制法、

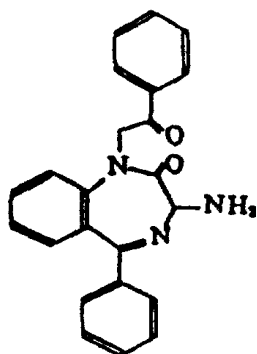
将实施例 16 的化合物 100 g、乳糖 367 g、玉米淀粉 90 g 用流动造粒程序装置（大川原制作所制造）均一混合。再喷雾 10% 的羟丙基纤维素溶液 200 g 以造粒。干燥后，过 20 目的筛，加羧甲基纤维素钙 20 g、硬脂酸镁 3 g，用旋转压片剂（畑铁工所制造），使用 7 mm × 8.4 R 的白杵压成每片 120 mg 的片剂。

40 mg 片剂的配制法。

将实施例 16 的化合物 140 g、乳糖 280 g、玉米淀粉 70 g 用流动造粒程序装置(大川原制作所制造)均一混合。再喷雾 10% 的羟丙基纤维素溶液 175 g 以造粒。干燥后,过 20 目的筛,加羧甲基纤维素钙 14.7 g、硬脂酸镁 2.8 g,用旋转压片机)(烟铁工所制造),使用 7.5 mm×9 R 的白杵压成每片 150 mg 的片剂。

下面,举实施例以更详细说明本发明,并且,实施例中使用的原料化合物中,关于新化合物的,作为参考例展示其制造方法。

参考例 1



(a) 在含 1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮-3.54 g、苯甲酰甲基溴 10.46 g、氯化三癸酰甲胺 0.15 ml、甲苯 60 ml 的混合液中,于冰冷下加氢氧化钠 9 g 和水 20 ml 的混合液,于室温下搅拌 6 小时,在反应液中加水 150 ml,用甲苯 100 ml 抽提 2 次,用 100 ml 水共 2 次、及饱和食盐水依次洗净抽出液,用无水硫酸镁干燥后,减压蒸去溶剂、残留物上硅胶柱层析,用醋酸乙酯-正己烷(1:2)混合液溶出,即得 1,3-二氢-1-苯甲酰甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 4.8 g。

理化性状

熔点: 131 — 133 °C

质量分析值 EI (m/z): 354 (M^+)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 3.95 (1H,d), 4.88 (1H,d),

5.14 (1H,d), 5.41 (1H,d),

7.1 —8.1 (14H,m)

(b) 在含 1,3-二氢-1-苯甲酰甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 4.61 g、叔丁醇钾 3.65 g 及甲苯 65 ml 的混合液中,于冰-甲醇浴冷却下,加入亚硝酸异戊酯 2.1 ml,搅拌 2 小时。将反应液注入含冰水 130 ml、醋酸 6.5 ml、醋酸乙酯 130 ml 的混合液中,搅拌 1 小时后分层,用醋酸乙酯 130 ml 抽提水层,合并有机层,用水及饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥,减压除去溶剂。残留物中加甲苯共沸后,加甲苯 20 ml,于冰冷下搅拌 1 小时,滤取析出的结晶,得 1,3-二氢-3-肟基-1-苯甲酰甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 2.74 g。

理化性状

熔点: 209 —213 $^{\circ}C$

质量分析值 EI (m/z): 383 (M^+)

核磁共振谱($CDCl_3$ +DMSO- d_6 , TMS 内部标准)

δ : 5.25 (1H,d), 5.51 (1H,d),

7.0 —8.1 (14H,m), 10.6 (1H,br)

(c) 将含 1,3-二氢-3-肟基-1-苯甲酰甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 0.84 g、5%钨-碳粉末 0.21 g 及甲醇 20 ml 的混合液在氢气加压下(8kg/cm²),于 60 $^{\circ}C$ 搅拌一夜。除去反应液的催化剂,减压蒸去溶剂,将残留物进行硅胶柱层析,用氯仿-甲醇(30:1)的混合液溶出,得 3-氨基-1,3-二氢-1-苯甲酰甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 0.76 g。

理化性状

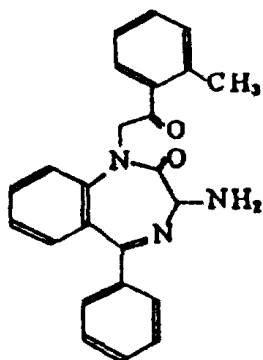
质量分析值 EI (m/z): 369 (M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内部标准)

δ: 2.46 (2H, br), 4.65 (1H, s),

5.33 (2H, s), 7.0—8.1 (14H, m)

参考例 2 (实施例 2 的原料)



(a) 在含 1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮 12.12 g、2-溴代-2'-甲基苯乙酮 16.40 g、氯化三癸酰甲胺 0.27 g、甲苯 180 ml 的混合液中,于冰冷下,加含氢氧化钠 29.55 g 和水 60 ml 的混合液,于室温下搅拌 1.5 小时。分取有机层,用甲苯 450 ml 抽提水层。合并有机层,用水 150 ml 共 4 次及饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥。将蒸去溶剂所得的沉淀上硅胶柱层析,将醋酸乙酯-正己烷(3:2—1:1)混合液的溶出组份用醋酸乙酯-正己烷混合液重结晶,得 1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮 14.78 g。

理化性状

熔点: 119—121 °C

质量分析值 EI (m/z): 368 (M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内部标准)

δ: 2.46 (3H, s), 3.93 (1H, d)

4.87 (1H,d), 5.14 (2H,d),

7.05—7.75 (13H,m)

(b) 于-20℃下,在含1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 14.70 g、甲苯 205 ml 的混合液中加入叔丁醇钾 11.19 g,搅拌 20 分钟,在 10 分钟内滴加亚硝酸异戊醇 7.01 g,于-20—15℃下搅拌 1.5 小时。将反应液注入含冰水 410 g、醋酸 20 ml、醋酸乙酯 410 ml 的混合液中,搅拌 1 小时后分层,用醋酸乙酯 200 ml 抽提水层。合并有机层,用水、饱和食盐水依次洗涤,并用无水硫酸镁干燥。将蒸去溶剂后所得的残渣用醋酸乙酯-正己烷混合液粉末化,得含少量原料的 1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 12.33 g。将这一部分上硅胶柱层析,将醋酸乙酯-正己烷(1:1)混合液的溶出组分用醋酸乙酯-正己烷混合液重结晶,得纯品。

理论性状

熔点: 222—227℃

元素分析值: (以 $C_{24}H_{19}N_3O_3$ 计)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	72.53	4.82	10.57
实验值	72.37	4.91	10.32

质量分析值 EI (m/z): 397 (M^+)

核磁共振谱 (DMSO, TMS 内部标准)

δ : 2.33 (3H,s), 5.35 (2H,s)

7.10—7.90 (13H,m), 11.08 (1H,s)

(c) 将含 1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 20.98 g、5%钨-碳粉末 4.20 g 及甲醇 420 ml 的混合液在氢气加压下 (8 kg/cm^2) 于 60℃下搅拌 23 小时。除去反应液的催化剂,蒸去溶剂后,在所得的残渣 19.07 g 中依次加入乙腈

285 ml、含(±)-苦杏仁酸 7.57 g 的乙腈 100 ml。在室温下搅拌 1 小时后，滤取析出的结晶，用乙腈 65 ml 洗净，即得 3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·苦杏仁酸盐 16.36 g。

理化性状

熔点：146—150 °C

质量分析值 FAB, Pos (m/z): 384 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱(DMSO, TMS 内部标准)

δ : 2.33 (3H,s), 4.64 (1H,s),

4.86 (1H,s), 5.35 (2H,s),

6.22 (4H, br), 7.23—7.85 (18H,m)

将上述所得的苦杏仁酸盐用二氯甲烷、0.25 N 氢氧化钠水溶液处理，即得游离的 3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮。

理化性状

质量分析值 FAB, Pos(m/z): 384 ($M^+ + 1$)

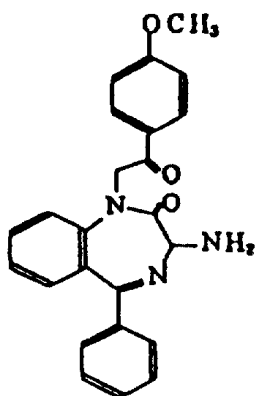
核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 2.10 ((2H,br,s), 2.44 (3H,s),

4.62 (1H,s), 5.20 (2H,s),

7.10—7.69 (13H,m)

和参考例 1 和 2 同样地，可得下述参考例 3—10 的化合物
参考例 3 (实施例 3 的原料)



(a) 目的化合物：1,3-二氢-1-(4'-甲氧基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

(b) 目的化合物：1,3-二氢-1-(4'-甲氧基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1,3-二氢-1-(4'-甲氧基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮。

(c) 目的化合物：3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲氧基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1,3-二氢-1-(4'-甲氧基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 399 (M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内部标准)

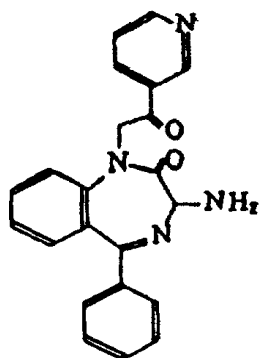
δ: 3.74 (3H,s), 5.15 (1H,d),

5.29 (1H,s), 5.40 (1H,d),

6.81 (2H,d), 7.0 — 7.7 (9H, m),

7.84 (2H,m)

参考例 4 (实施例 4 的原料)



(a) 1,3-二氢-1-烟酰甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

熔点: 179—181 °C

元素分析值 (以 $C_{22}H_{17}N_3O_2$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.47	4.82	11.82
实验值	74.47	4.78	11.65

(b) 目的化合物: 1,3-二氢-1-烟酰甲基-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物: 1,3-二氢-1-烟酰甲基-5-苯基-1,4-苯并二氮草-2-酮

(c) 目的化合物: 3-氨基-1,3-二氢-1-烟酰甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物: 1,3-二氢-1-烟酰甲基-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 370 (M^+)

核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内部标准)

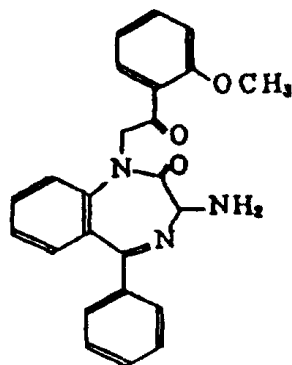
δ : 2.56 (2H, br), 4.67 (1H, s)

5.32 (2H,s), 7.0—7.8 (10H,m),

8.91 (1H,dt), 8.73 (1H,dd),

9.14 (1H,d)

参考例 5 (实施例 5 的原料)



(a) 目的化合物: 1,3-二氢-1-(2'-甲氧基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

(b) 目的化合物: 1,3-二氢-1-(2'-甲氧基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物: 1,3-二氢-1-(2'-甲氧基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮。

(c) 目的化合物: 3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲氧基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物: 1,3-二氢-1-(2'-甲氧基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 399 (M⁺)

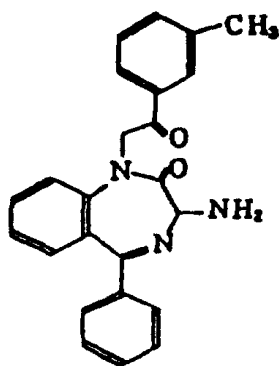
核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内部标准)

δ: 3.90 (3H,s), 4.63 (1H,s),

5.11 (1H,d), 5.38 (1H,d),

6.8—8.0 (13H, m),

参考例 6 (实施例 6 的原料)



(a) 目的化合物: 1,3-二氢-1-(3'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

(b) 目的化合物: 1,3-二氢-1-(3'-甲基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物: 1,3-二氢-1-(3'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮。

(c) 目的化合物: 3-氨基-1,3-二氢-1-(3'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物: 1,3-二氢-1-(3'-甲基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 FAB, Pos (m/z): 384 ($M^+ + 1$)

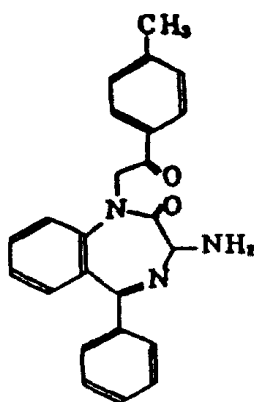
核磁共振谱 ($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 2.12 (2H, br, s) 2.31 (3H, s),

4.62 (1H, s), 5.30 (2H, s),

7.08—7.78 (13H, m)

参考例 7 (实施例 7 的原料)



(a) 目的化合物：1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 368 (M⁺)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内部标准)

δ: 2.33 (3H,s), 3.93 (1H,d),

4.88 (1H,d), 5.26 (2H,d),

7.06—7.85 (13H,m)

(b) 目的化合物：1,3-二氢-1-(4'甲基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

熔点：221 —224 °C

元素分析值 (以 C₂₄H₁₉N₃O₃ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	72.53	4.82	10.57
实验值	72.45	4.91	10.39

质量分析值 EI (m/z): 397 (M⁺)

核磁共振谱(DMSO, TMS 内部标准)

δ : 2.36 (3H,s), 5.52 (2H,d),
7.24—7.94 (13H,m), 11.07 (1H,s)

(c) 目的化合物: 3-氨基-1,3-二氢-1-(4' 甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物: 1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

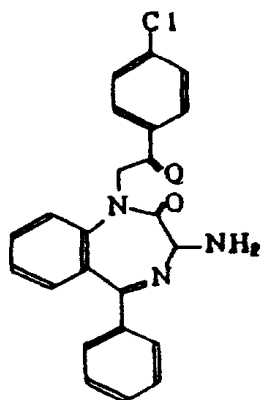
理化性状

质量分析值 FAB, Pos (m/z): 384 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 2.00 (2H,br,s) 2.34 (3H,s),
4.66 (1H,s), 5.34 (2H,s),
7.16—7.88 (13H, m),

参考例 8 (实施例 8 的原料)



(a) 目的化合物: 1-(4'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

(b) 目的化合物: 1-(4'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-3-肟基-5-

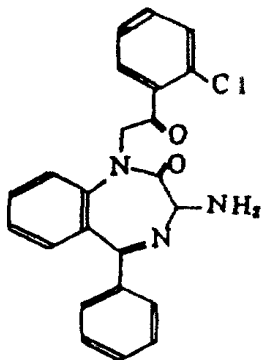
苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1-(4'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮。

(c) 目的化合物：3-氨基-1-(4'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1-(4'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

参考例 9.(实施例 9 的原料)



(a) 目的化合物：1-(2'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

(b) 目的化合物：1-(2'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1-(2'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

(c) 目的化合物：3-氨基-1-(2'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1-(2'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 403 (M⁺)

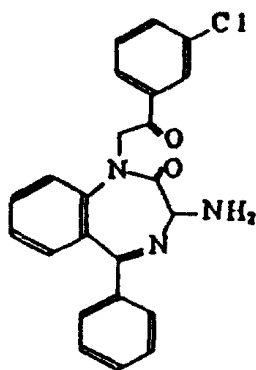
核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内部标准)

δ: 2.33 (2H, br), 4.62 (1H, s),

5.09 (1H, d), 5.28 (1H, d),

7.1 — 7.8 (13H, m)

参考例 10 (实施例 10 的原料)



(a) 目的化合物: 1-(3'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

(b) 目的化合物: 1-(3'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-3-脞基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物: 1-(3'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

(c) 目的化合物: 3-氨基-1-(3'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物: 1-(3'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-3-脞基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 403 (M^+)

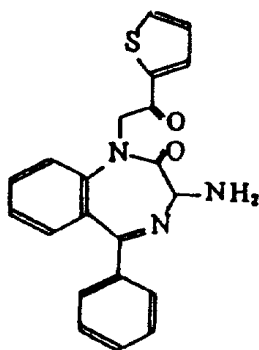
核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 2.85 (2H, br), 4.70 (1H, s),

5.20 (1H, d), 5.43 (1H, d),

7.0—8.1 (13H, m)

参考例 11 (实施例 11 的原料)



(a) 在含 1,3-二氢-5-苯基-2H, 1,4-苯并二氮草-2-酮 1.18 g、2-溴乙酰噻吩 3.6 g、氯化三癸酰甲胺 0.05 ml、甲苯 20 ml 的混合液中, 于冰冷下, 加 10 N 氢氧化钠水溶液 6 ml, 于室温下搅拌 5 小时。在反应液中加水 100 ml, 用甲苯抽提, 用水及饱和食盐水洗净抽提液, 用无水硫酸镁干燥后减压蒸去溶剂。残留物上硅胶柱层析, 用氯仿-甲醇(100:1) 混合液溶出, 即得 1,3-二氢-5-苯基-1-(2-噻吩甲酰基) 甲基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 0.79 g。

理化性状

质量分析值 FAB, Pos (m/z): 361 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 3.94 (1H, d), 4.88 (1H, d)

5.11 (1H, d), 5.33 (1H, d)

6.95—7.9 (12H, m)

(b) 在含 1,3-二氢-5-苯基-1-(2-噻吩甲酰基) 甲基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 0.78 g、叔丁醇钾 0.61 g、甲苯 11 ml 的混合液中, 于冰-甲酸浴冷却下, 加亚硝酸异戊酯 0.44 ml, 搅拌 3 小时。将反应液注入含冰水 20 ml、醋酸 1 ml、醋酸乙酯 20 ml 的混合液中, 搅拌 1 小时后分层, 用醋酸乙酯 20 ml 抽提水层, 合并有机层, 用水及饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥后减压蒸去溶剂。残留物中加甲苯共沸后, 加甲苯 5 ml 取其结晶, 即得 1,3-二氢-3-肟基-5-苯基-1-(2-噻吩甲酰基) 甲基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 0.43 g。

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 389 (M^+)

核磁共振谱(DMSO- d_6 , TMS 内部标准)

δ : 5.27 (1H,d), 5.53 (1H,d),

7.0—8.3 (12H, m), 10.9 (1H, br)

(c) 将含 1,3-二氢-3-肟基-5-苯基-1-(2-噻吩甲酰基) 甲基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 0.4 g、5%钨-碳粉末 0.15 g、甲醇 15 ml 的混合液于氢气加压下(8 kg/cm²), 于 60℃搅拌一夜。除去反应液的催化剂、减压蒸去溶剂, 残留物上硅胶柱层析, 用氯仿-甲醇(40:1)混合液溶出, 取得 3-氨基-1,3-二氢-5-苯基-1-(2-噻吩甲酰基) 甲基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 0.27 g。

理化性状

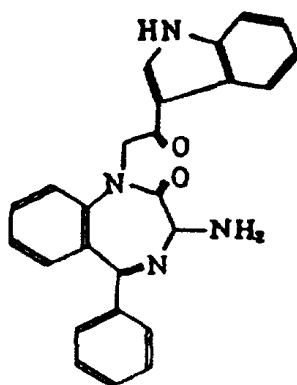
质量分析值 FAB, Pos (m/z): 376 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内部标准)

δ : 3.0 (2H,br), 4.68 (1H,s),

5.25 (2H,s), 6.9—7.9 (12H.m)

参考例 12 (实施例 12 的原料)



(a) 将含 1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮 1.18 g、氢氧化钠 0.21 g、N,N-二甲基甲酰胺 25 ml 的混合液于室温下搅拌 30 分钟，在反应液中缓缓加入 1-苄氧羰基-3-溴代乙酰吲哚 2.05 g，于室温下搅拌 3 小时。冷却反应液，加水 100 ml，用醋酸乙酯-甲苯(2:1) 混合液抽提，用水及饱和食盐水洗净抽出液、用无水硫酸镁干燥后减压除去溶剂。残留物上硅胶柱层析，用醋酸乙酯-正己烷(1:2) 混合液溶出，即得 1-[(1-苄氧羰基-3-吲哚羰基) 甲基]-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮 1.4 g。

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 527 (M^+)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 3.95 (1H,d), 4.90 (1H,d)

5.16 (2H,s), 5.37 (2H,s)

7.0—7.8 (16H, s), 8.0—8.4 (3H,m)

(b) 在含 1-[(1-苄基羰基-3-吲哚羰基) 甲基]-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮 1.58 g、叔丁醇钾 0.84 g、甲苯 15 ml 的混合液中，于冰-甲醇溶冷却下，加入亚硝酸异戊酯 0.67 ml，搅拌 3 小时。将反应液注入含冰水 30 ml、醋酸 1.5 ml、醋酸乙酯 30 ml 的混合液中，搅拌 1 小时后分层，用醋酸乙酯 30 ml 抽提水层，合并有机

层，用水及饱和食盐洗净后用无水硫酸镁干燥，并减压蒸去溶剂，残留物中加入甲苯共沸后，加甲苯 20 ml，取析出的结晶，即得-1,3-二氢-1-(3-吡啶羰基) 甲基-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 1.21 g。

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 422 (M^+)

核磁共振谱 (DMSO- d_6 , TMS 内部标准)

δ : 5.27 (1H, d), 5.51 (1H, d),
7.0 — 8.3 (13H, m), 8.48 (1H, d),
11.03 (1H, s), 12.09 (1H, s)

(c) 将含 1,3-二氢-1-(3-吡啶羰基) 甲基-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 1.18 g、5% 钨-碳粉末 0.3 g、甲醇 23 ml 的混合液在氢气加压下 (8 kg/cm²) 于 60℃ 搅拌一夜。除去反应液的催化剂、减压蒸去溶剂，残留物上硅胶柱层析，用氯仿-甲醇 (20:1) 混合液溶出，即得 3-氨基-1,3-二氢-1-(3-吡啶羰基) 甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 0.38 g。

理化性状

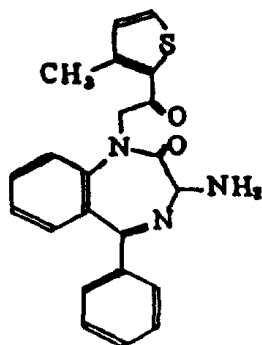
质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 409 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱 (DMSO- d_6 , TMS 内部标准)

δ : 3.23 (2H, br), 4.48 (1H, s),
5.17 (1H, d), 5.46 (1H, d),
7.0 — 7.8 (12H, m), 8.09 — 8.3 (1H, m)
8.43 (1H, s), 12.0 (1H, br)

与参考例 1 或 2 同样处理，可得参考例 13 的化合物。

参考例 13 (实施例 13 的原料)



(a) 目的化合物：1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮。

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 374 (M^+)

核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内部标准)

δ: 2.59 (3H, s), 3.95 (1H, d)

4.80 (1H, d), 4.88 (1H, d)

5.32 (1H, d), 6.97 (1H, d)

7.0—7.8 (10H, m)

(b) 目的化合物：1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 403 (M^+)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内部标准)

δ: 2.49 (3H, s), 5.24 (2H, s)

7.0—8.0 (11H, m), 11.03 (1H, s)

6.97 (1H, d), 7.0—7.8 (10H, m)

(c) 目的化合物：3-氨基-1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基) 甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基) 甲基-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 EI (m/z): 389 (M^+)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

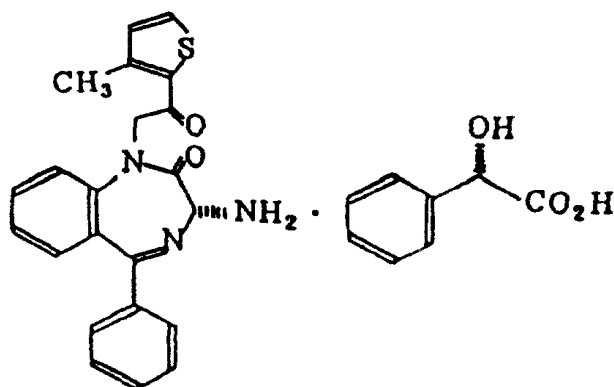
δ : 2.44 (2H, s), 2.57 (3H, s),

4.64 (1H, s), 4.89 (1H, d),

5.31 (1H, d), 6.96 (1H, d),

7.1 — 7.8 (10H, m)

参考例 14



将含 3-氨基-1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基) 甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 4.28 g、(s)-苦杏仁酸 1.59 g、3,5-二氯水杨醛 63 mg、乙腈 110 ml 的混合液于室温下搅拌 3 天，滤取析出的结晶，用乙腈 100 ml 洗净，即得(R)-3-氨基-1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基) 甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·(S)-苦杏仁酸盐白色结晶 5.13 g。

理化性状

1) $[\alpha]_D^{20} = +170^\circ$ (C=1.0, MeOH)

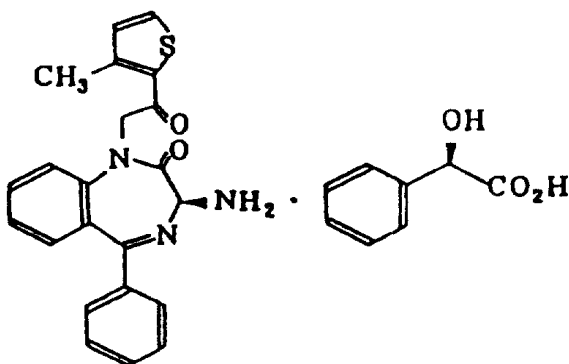
2) 熔点 179—182 °C

3) 元素分析值 (以 $C_{30}H_{27}N_3O_5S$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理论值	66.53	5.02	7.76	5.92
实验值	66.48	5.08	7.71	5.90

参考例 15(实施例 15 的原料)

和参考例 14 同样, 可得以下的化合物。



(S)-3-氨基-1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基) 甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 · (R)-苦杏仁酸盐

原料化合物: 3-氨基-1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基) 甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草和(R)-苦杏仁酸

理化性状

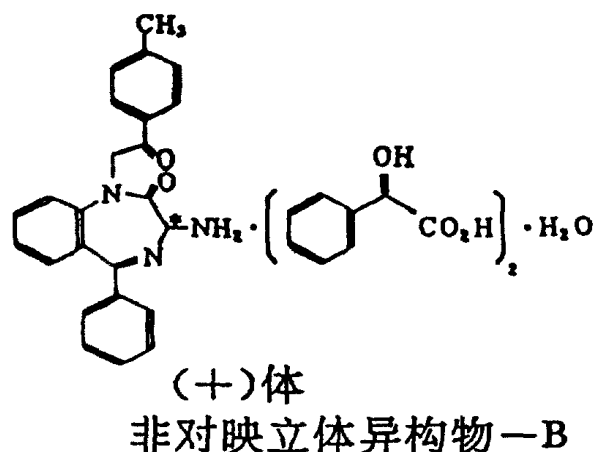
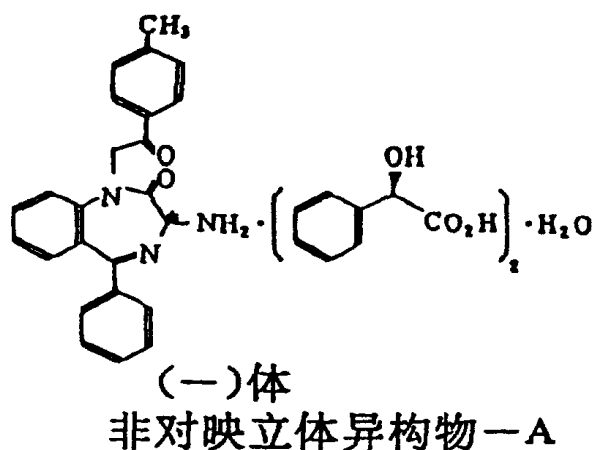
1) $[\alpha]_D^{20} = -171^\circ$ (C=1.0, MeOH)

2) 熔点 178—181 °C

3) 元素分析值 (以 $C_{30}H_{27}N_3O_5S$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理论值	66.53	5.02	7.76	5.92
实验值	66.42	5.03	7.69	5.94

参考例 16 (实施例 18 及 19 的原料)



(a) 在含 3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 200 mg、N,N-二甲基甲酰胺 1.5 ml 及 N-叔丁氧基羰基-D-苯基丙氨酸 116 mg 的混合液中, 于冰冷却下加入二苯基磷酸迭氮 172 mg 和三乙胺 63 mg, 于冰冷却下搅拌 1 小时, 室温下搅拌一夜。在反应液中加入 10% 枸橼酸水溶液 20 ml, 用醋酸乙酯-甲苯(2:1)50 ml 抽提, 用饱和碳酸氢钠溶液、水、饱和食盐水洗净抽出液, 用无水硫酸镁干燥后减压蒸去溶剂。残留物用正己烷结晶化, 取结晶, 用正己烷洗净, 即得 1,1 二甲基乙基[(S)-2-[[2,3-二氢-1(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-3-基]氨基]-2-氧代-1-(苯基甲基)乙基]氨基甲酸酯 324 mg。

理化性状

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 631 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 1.40 (9H, s), 2.33 (3H, s),

3.00—3.30 (3H, m),

5.20—5.40 (2H, m),

5.59—5.62 (1H, m),

7.10—7.83 (20H, m)

(b) 于冰冷下, 在 1,1-二甲基乙基[(s)-2-[[2,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-3-基]氨基]-2-氧代-1-(苯基甲基)乙基]氨基甲酸酯 300 mg 中加入 4 当量盐酸-醋酸乙酯溶液 1.2 ml, 于冰冷下搅拌 1 小时。反应液用 1 当量的氢氧化钠水溶液调 pH 至 9, 用醋酸乙酯 10 ml 抽提 2 次, 抽出液用水、饱和食盐水洗净, 用无水硫酸镁干燥后减压蒸去溶剂。残留物上硅胶柱层析, 用醋酸乙酯溶出, 即得 2(S)-氨基-N-[2,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-3-基]苯丙酰胺的非对映立体异构物-A (以下称作化合物(b)-A) 89 mg (R_f 值 0.58) 及非对映立体异构物-B (以下称作化合物(b)-B) 53 mg (R_f 值 0.45)。

理化性状

化合物 (b) -A

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 531 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 2.32 (3H, s),

2.82 (1H, dd),

3.38 (1H, dd),

3.71 (1H, dd),

5.28, 5.35 (各 1H, 各 d)

5.70 (1H, d),

7.10—7.90 (20H, m),

8.90 (1H, d)

R_f 值 0.55; 展开溶剂: 醋酸乙酯

化合物(b)-B

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 531 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱(CDCl_3 , TMS 内部标准)

δ : 2.32 (3H, s),
3.70 (1H, dd),
3.37 (1H, dd),
3.75 (1H, dd),
5.26, 5.38 (各 1H, 各 d)
5.68 (1H, d),
7.10—7.90 (20H, m),
8.98 (1H, d)

R_f 值 0.45; 展开溶剂: 醋酸乙酯

(c) 在含上述(b)工序所得的化合物(b)-A 89 mg 和二氯甲烷 0.5 ml 的混合液中, 滴入异硫氰酸苯酯 25 mg 和二氯甲烷 0.5 ml 的混合液, 于室温下搅拌 15 小时。蒸去反应液的溶剂, 残留物中加正己烷, 取析出的结晶, 即得 1-[[1-[2,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-3-基]氨基-1-氧代-3-苯基]丙-2(S)-基]-3-苯基硫脲(称作化合物(C)-A) 91 mg。

另一方面, 将上述(b)工序所得的化合物(b)-B 53 mg 进行上述同样的操作, 得 1-[[1-[2,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-3-基]氨基-1-氧代-3-苯基]丙-2(S)-基]-3-苯基硫脲(化合物(C)-B) 60 mg。

理化性状

化合物 (C)-A

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 666 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱(CDCl_3 , TMS 内部标准)

δ : 2.33 (3H, s), 3.34—3.45 (2H, m),
5.23, 5.34 (各 1H, 各 d)
5.41 (1H, m), 5.603 (1H, d)

6.80—8.00 (26H, m)

化合物 (C)-B

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 666 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 2.33 (3H, s), 3.35—3.42 (2H, m),

5.20, 5.37 (各 1H, 各 d)

5.37 (1H, m), 5.60 (1H, d)

6.80—7.95 (26H, m)

(d) 在上述化合物(C)-A 83 mg 中, 加入三氟醋酸 0.15 ml, 于室温下搅拌 3 小时。蒸去反应液的溶剂, 残留物上硅胶柱层析, 用二氯甲烷: 甲醇 (20:1) 溶出。溶出物溶解于二氯甲烷后, 用 1 当量的氢氧化钠水溶液及水洗净, 用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸去溶剂, 即得(+)-3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮(称作化合物(d)-A) 29 mg。

另一方面, 用上述(C) 工序所得的化合物(C)-B 60 mg 进行上述同样的操作, 即得(-)-3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮(称作化合物(d)-B) 19 mg。

理化性状

化合物(d)-A

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 384 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 2.33 (3H, s), 4.63 (1H, s),

5.31 (2H, s), 7.14 —7.84 (13H, m)

化合物(d)-B

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 384 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱($CDCl_3$, TMS 内部标准)

δ : 2.33 (3H, s), 4.63 (1H, s),

5.31 (2H, s), 7.14 —7.84 (13H, m)

(e) 将含上述化合物(d)-A 15 mg、R(-)-苦杏仁酸 10 mg 及含水苯 1.5 ml 的悬浊液加热,待溶解后冷却。取析出的结晶,即得(+)-3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·2[R(-)-苦杏仁酸盐]·一水合物(非对映立体异构物-A,实施例 18 的原料)15 mg。

另,取上述化合物(d)-B 9 mg 及 S(+)-苦杏仁酸 8 mg,进行上述同样处理,即得(-)-3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·2[S(+)-苦杏仁酸盐]·一水合物(非对映立体异构物-B,实施例 19 的原料)8 mg。

理化性状

非对映立体异构物-A

比旋光度 $[\alpha]_D = +47.96^\circ$ (C= 1.03, MeOH)

元素分析值(以 $C_{24}H_{21}N_3O_2 \cdot 2C_8H_8O_3 \cdot H_2O$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	68.07	5.57	5.95
实验值	68.23	5.33	5.96

非对映立体异构物-B

比旋光度 $[\alpha]_D = -50.68^\circ$ (C=1.10, MeOH)

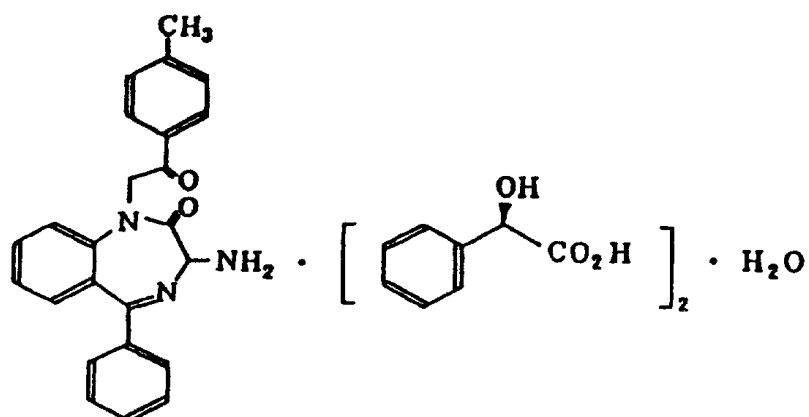
核磁共振谱(DMSO, TMS 内部标准)

δ : 2.34 (3H, s), 4.89 (1H, s),

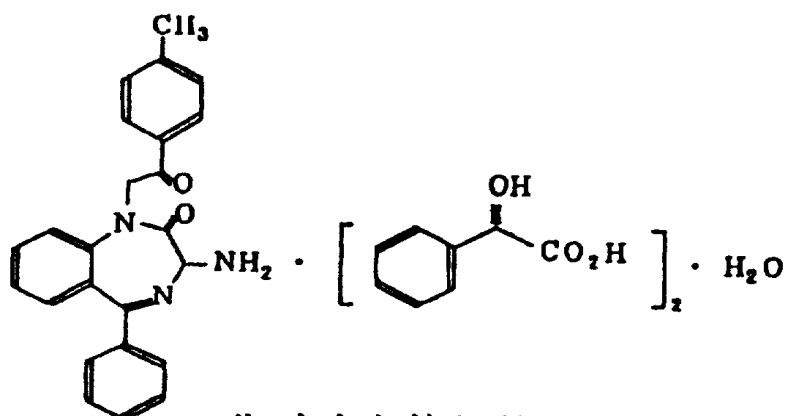
5.08 (2H, s), 5.25—5.40 (2H, m),

7.10—7.85 (18H, m)

参考例 17 (实施例 18 及 19 的原料)



非对映立体异构物-A



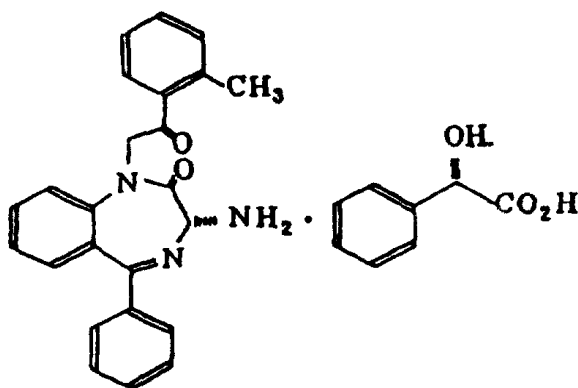
非对映立体异构物-B

将含 3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 2.16 g、R (-)-苦杏仁酸 1.71 g、3,5-二氯水杨醛 32 mg 及含水苯 20 ml 的悬浊液加热，待溶解后在室温下放冷。

加少量前述参考例 16 (C) 所得的非对映立体异构物-A，于室温下搅拌 3 天。取析出的结晶，即得 (+)-3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 · 2 [R (-)-苦杏仁酸盐] · 一水合物 3.00 g。此化合物比旋光度及核磁共振谱与参考例 16 的非对映立体异构物-A 完全一致。

取非对映立体异构物-B 200 mg、S(+)-苦杏仁酸 159 mg 及 3,5-二氯水杨醛 3 mg, 进行与上述同样的处理, 即得(-)-3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮·2[S(+)-苦杏仁酸盐]·一水合物 226 mg。此化合物的理化性状和非对映立体异构物-B 完全一致。

参考例 18 (实施例 16 及实施例 20—25 的原料)



在含 3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮 2.75 g 的乙腈溶液 55 ml 中, 加入 S(+)-苦杏仁酸 0.98 g, 于室温下搅拌。30 分钟后, 加 3,5-二氯水杨醛 41 mg, 再搅拌 18 小时。取析出的结晶, 用乙腈 15 ml 洗净, 即得(R)-3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮·(S)-苦杏仁酸盐 2.94 g。

理化性状

$[\alpha]_D^{20} = +152.5^\circ$ (C=1.00, MeOH)

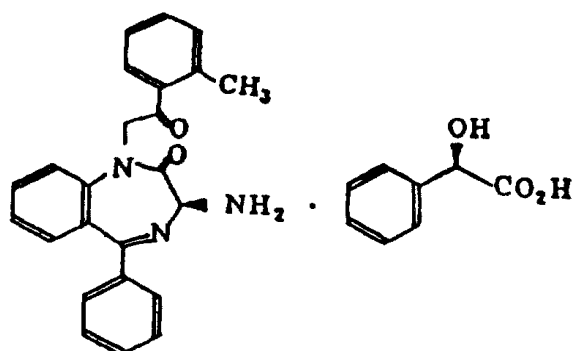
熔点 157—160 °C

元素分析值 (以 $C_{24}H_{21}N_3O_2 \cdot C_8H_8O_3$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	71.76	5.46	7.85
实验值	71.64	5.49	7.79

和参考例 18 一样进行操作，得参考例 19 的化合物。

参考例 19 (实施例 17 的原料)



生成化合物名：(S)-3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·(R)-苦杏仁酸盐

原料化合物：3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮，R(-)-苦杏仁酸及 3,5-二氯水杨醛。

理化性状

$[\alpha]_D^{20} = 151.2^\circ$ (C=1.00, MeOH)

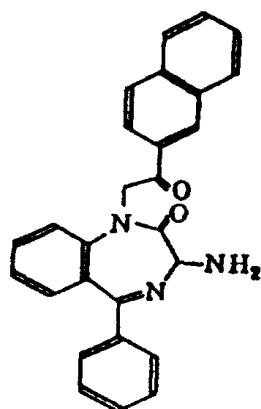
熔点 157—160 °C

元素分析值 (以 $C_{14}H_{21}N_3O_2 \cdot C_8H_8O_3$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	71.76	5.46	7.85
实验值	71.74	5.56	7.86

和参考例 1 和 2 同样，可得以下参考例 20 的化合物

参考例 20 (实施例 26 的原料)



目的化合物：3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-萘酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

原料化合物：1,3-二氢-1-(2-萘酰甲基)-3-肟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮

理化性状

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 420 ($M^+ + 1$)

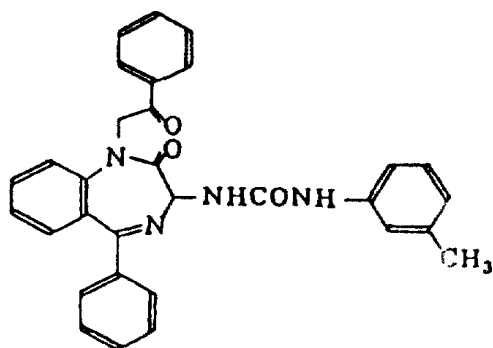
核磁共振谱(CDCl₃, TMS 内部标准)

δ : 2.78 (2H, br), 4.71 (1H, s),

5.37 (1H, d), 5.59 (1H, d),

7.0 — 8.1 (15H, m), 8.42 (1H, s)

实施例 1



在含 3-氨基-1,3-二氢-1-苯甲酰甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮

草-2-酮 0.74 g 和四氢呋喃 5 ml 的混合液中，加入 3-甲基苯基异氰酸酯 0.27 g 和四氢呋喃 3 ml 的混合液，于室温下搅拌 4 小时。蒸去反应液的溶剂，残留物用甲苯-正己烷重结晶，即得 1-[2,3-二氢-2-氧代-1-苯甲酰甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲 0.78 g。

理化性状

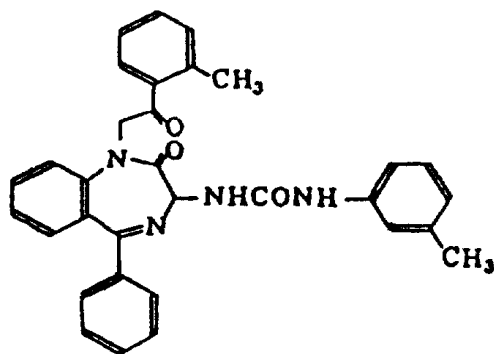
熔点 212—214 °C

元素分析值 (以 $C_{31}H_{20}N_4O_3$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.09	5.21	11.15
实验值	74.21	5.26	11.08

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 503 ($M^+ + 1$)

实施例 2



在含 3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 5.75 g、四氢呋喃 60 ml 的混合液中，加入 3-甲基苯基异氰酸酯 2.24 g、四氢呋喃 5 ml 的混合液，于室温下搅拌 1.5 小时。蒸去反应液的溶剂，所得的残渣用二氯甲烷-乙醚重结晶，即得 1-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲 7.01 g。

理化性状

融点 141—143 °C

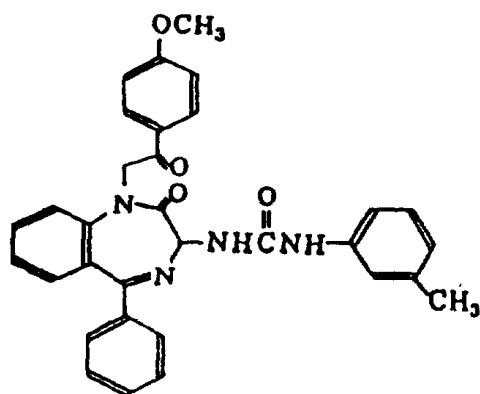
元素分析值 (以 $C_{32}H_{28}N_4O_3$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.40	5.46	10.85
实验值	74.43	5.49	10.83

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

和实施例 1 或 2 同样, 可制得以下实施例的化合物。

实施例 3



生成化合物名: 1-[2,3-二氢-1-(4'-甲氧基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物: 3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲氧基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮及 3-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

融点 175—178 °C

元素分析值 (以 $C_{32}H_{28}N_4O_4$ 计)

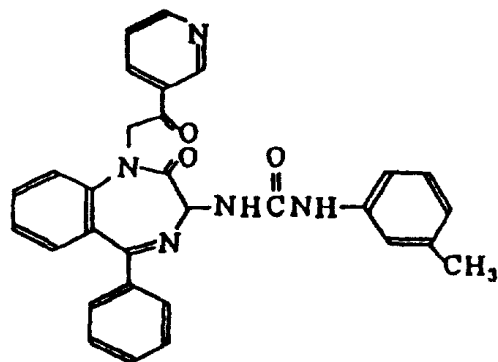
C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

理论值 72.17 5.30 10.52

实验值 72.20 5.60 10.23

质量分析值 FAB; Pos. (m/z): 533 ($M^+ + 1$)

实施例 4



生成化合物名: 1-[2,3-二氢-1-(烟酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-4,4-苯并二氮革-3-基]-3-(3-甲苯基)脲

原料化合物: 3-氨基-1,3-二氢-1-烟酰甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮及 3-甲苯基异氰酸酯

理化性状

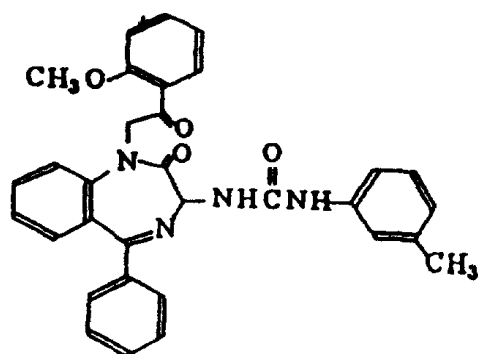
熔点 239—241 °C

元素分析值 (以 $C_{30}H_{25}N_5O_3$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	71.56	5.00	13.91
实验值	71.57	5.20	13.80

质量分析值 EI (m/z): 503 (M^+)

实施例 5



生成化合物名：1-[2,3-二氢-1-(2'-甲氧基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物：3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲氧基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-3-酮及 3-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

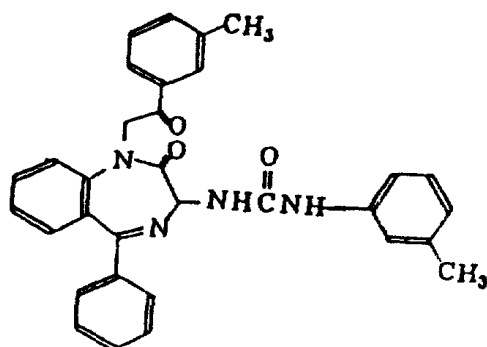
熔点 160—163 °C

元素分析值 (以 $C_{32}H_{28}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	70.95	5.41	10.35
实验值	70.74	5.28	10.23

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 533 ($M^+ + 1$)

实施例 6



生成化合物名：1-[2,3-二氢-1-(3'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物：3-氨基-1,3-二氢-1-(3'甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮及 3-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

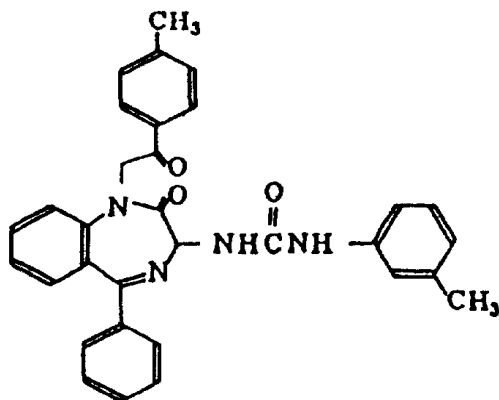
熔点 225—227 °C

元素分析值 (以 $C_{32}H_{28}N_4O_4$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.40	5.46	10.85
实验值	74.38	5.43	10.72

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

实施例 7



生成化合物名：1-[2,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物：3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮及 3-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

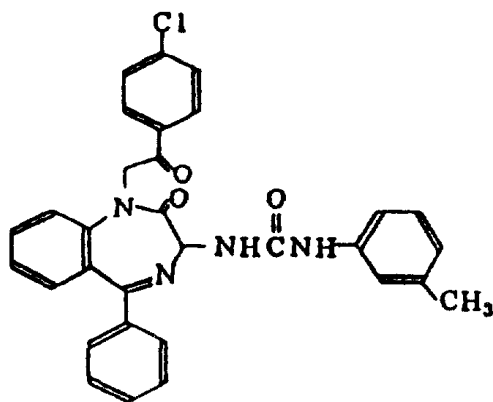
融点 193—196 °C

元素分析值 (以 $C_{32}H_{28}N_4O_4$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.40	5.46	10.85
实验值	74.56	5.50	10.77

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

实施例 8



生成化合物名: 1-[1-(4'-氯代苯甲酰甲基)-2,3-二氢-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物: 3-氨基-1-(4'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮䓬-2-酮及 3-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

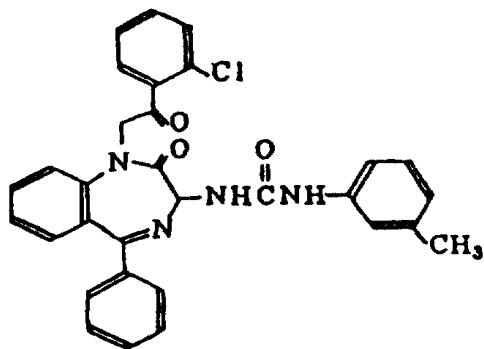
融点 214—216 °C

元素分析值 (以 $C_{31}H_{25}N_4O_3Cl$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理论值	69.34	4.69	10.43	6.60
实验值	69.14	4.69	10.38	6.76

质量分析值 EI (m/z): 536 (M⁺-1)

实施例 9



生成化合物名：1-[1-(2'-氯代苯甲酰甲基)-2,3-二氢-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物：3-氨基-1-(2'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮以及 3-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

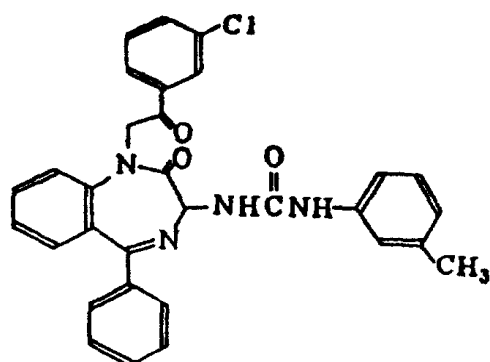
熔点 191—193 °C

元素分析值 (以 C₃₁H₂₅N₄O₃Cl · 0.3H₂O 计)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理论值	68.63	4.77	10.33	6.54
实验值	68.87	4.76	10.13	6.48

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 537 (M⁺)

实施例 10



生成化合物名：1-[1-(3'-氯代苯甲酰甲基)-2,3-二氢-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物：3-氨基-1-(3'-氯代苯甲酰甲基)-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮及 3-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

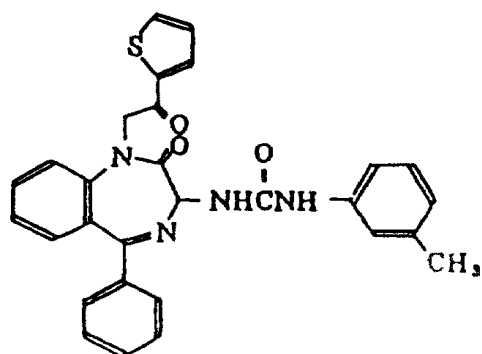
熔点 139—142 °C (PhCH₃-C₂H₅OH)

元素分析值 (以 C₃₁H₂₅N₄O₃Cl 计)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理论值	69.34	4.69	10.43	6.60
实验值	69.24	4.70	10.39	6.58

质量分析值 EI (m/z): 536 (M⁺-1)

实施例 11



将含 3-氨基-1,3-二氢-5-苯基-1-(2-噻吩甲酰基) 甲基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 0.26 g、3-甲基苯基异氰酸酯 95 mg、四氢呋喃 5 ml 的混合液于室温下搅拌 2 小时。减压蒸去反应液的溶剂，在残留物中加入甲苯-乙醚(1:1) 混合液 5 ml，取结晶，即得 1-[2,3-二氢-2-氧代-5-苯基-1-(2-噻吩甲酰基) 甲基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基) 脲 0.2 g。

此化合物具有下述理化性状

i) 熔点：189 — 192 °C

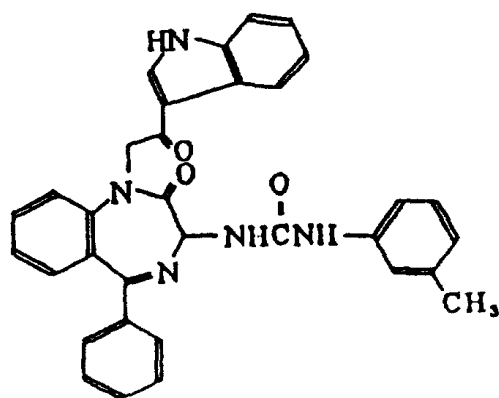
ii) 元素分析值 (以 $C_{29}H_{24}N_4O_3$ 计)

	S (%)
理论值	6.30
实验值	6.25

iii) 质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 509 ($M^+ + 1$)

和实施例 11 同样操作，可合成下述化合物。

实施例 12



1-[2,3-二氢-1-(3-吲哚基羰基) 甲基-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基) 脲

原料化合物：3-氨基-1,3-二氢-1-(3-吲哚基羰基) 甲基-5-苯基

-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮及 3-甲基苯基异氰酸酯。

此化合物具有下述理化性状。

i) 熔点: 232 — 237 °C

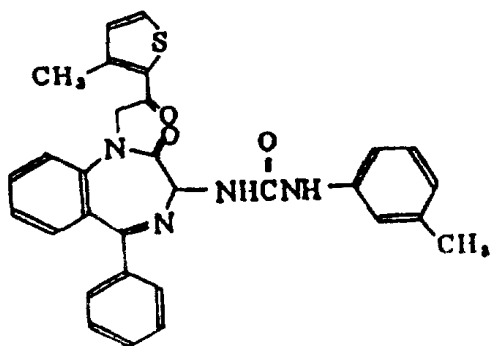
ii) 元素分析值 (以 $C_{33}H_{27}N_5O_3 \cdot 0.1H_2O$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	72.91	5.38	12.88
实验值	72.76	5.17	12.71

iii) 质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 542 ($M^+ + 1$)

实施例 13

和实施例 11 同样地操作, 可得下述化合物



1-[2,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物: 3-氨基-1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮及 3-甲基苯基异氰酸酯

i) 熔点: 150 — 153 °C

ii) 质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 523 ($M^+ + H$)

iii) 核磁共振谱 (DMSO- d_6 , TMS 内部标准)

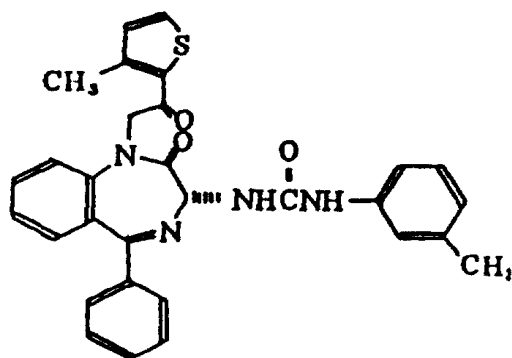
δ : 2.25 (3H, s), 2.53 (3H, s).

5.32 (2H, s), 5.42 (1H, d).

6.78 (1H, d), 7.0 — 7.8 (14H, m),

7.94 (1H, d), 9.01 (1H, s)

实施例 14



将含(R)-3-氨基-1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·(S)-苦杏仁酸盐 5.1g、1 N 氢氧化钠水溶液 18 ml、水 50 ml、二氯甲烷 20 ml 的混合液于冰冷却下搅拌 30 分钟。用二氯甲烷抽提反应液，抽出液经无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂，得游离胺 3.7 g。

将含上述所得的游离胺、3-甲基苯基异氰酸酯 1.26 g、四氢呋喃 27 ml 的混合液于室温下搅拌 5 小时。减压蒸去反应液的溶剂，在残渣中加入乙腈 50 ml，滤取析出的结晶，即得(R)-1-[2,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲白色结晶 4.5 g。

理化性状

i) $[\alpha]_D^{20} = -158^\circ$ (C=1.0, CH_2Cl_2)

ii) 熔点 203—206 $^\circ\text{C}$

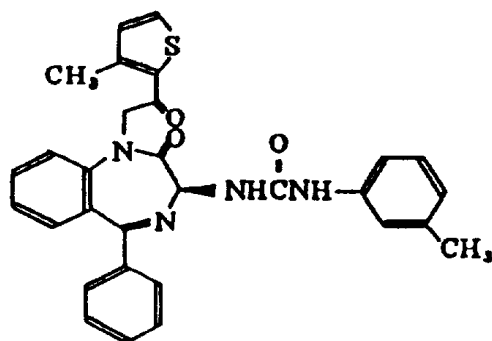
iii) 元素分析值 (以 $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理论值	68.95	5.01	10.72	6.14

实验值 69.11 5.19 10.71 6.04

实施例 15

和实施例 14 一样, 可得下述化合物



(S)-1-[2,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲苯基)脲

原料化合物: (S)-3-氨基-1,3-二氢-1-(3-甲基-2-噻吩甲酰基)甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·(R)-苦杏仁酸盐及 3-甲苯基异氰酸酯。

理化性状

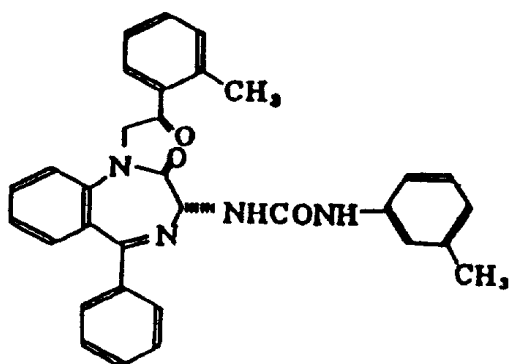
i) $[\alpha]_D^{20} = -158^\circ$ ($C=1.0$, CH_2Cl_2)

ii) 熔点 $204-206^\circ\text{C}$

iii) 元素分析值 (以 $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理论值	68.95	5.01	10.72	6.14
实验值	69.01	5.03	10.66	6.07

实施例 16



将(R)-3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·(S)-苦杏仁酸盐 2.87 g 溶解于二氯甲烷 60 ml 中,加 0.25 N 氢氧化钠水溶液 40 ml,搅拌 10 分钟。用水、饱和食盐水依次洗净有机层,再用无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂,用所得的游离胺及 3-甲基苯基异氰酸酯 0.75 g 进行与实施例 1 同样的操作,即得(R)-1-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲 2.39 g。

理化性状

$[\alpha]_D^{20} + 138.1^\circ$ (C=0.99, CH₂Cl₂)

熔点 197—199 °C

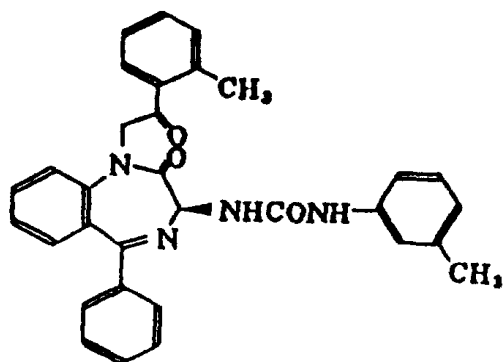
元素分析值 (以 C₃₂H₂₈N₄O₃ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.40	5.46	10.85
实验值	74.45	5.53	10.88

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 517 (M⁺+1)

和实施例 16 一样,可得以下的实施例 17—25 化合物。

实施例 17



(S)-1-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物：(S)-3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·(R)-苦杏仁酸盐及 3-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

$[\alpha]_D^{20} = -136.9^\circ$ ($C=1.01$, CH_2Cl_2)

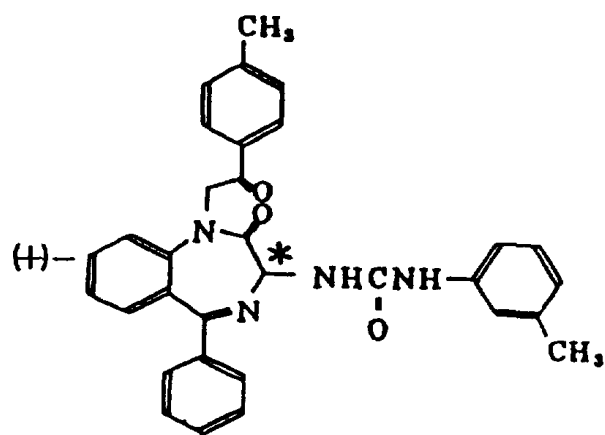
熔点 $194-198^\circ C$

元素分析值 (以 $C_{32}H_{28}N_4O_3$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.40	5.46	10.85
实验值	74.29	5.58	10.72

质量分析值 FAB, Pos. (m/z), 517 ($M^+ + 1$)

实施例 18



生成化合物：(+) -1-[2,3-二氢-1-(4-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-2-酮-3-基]-3-(3-甲基苯基) 脲

原料化合物：(+) -3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮 · 2 [R(-)-苦杏仁酸盐] · 一水合物和 3-甲基苯基异氰酸酯。

理化性状

$[\alpha]_D^{20} = +88.3^\circ$ (C=1.00, MeOH)

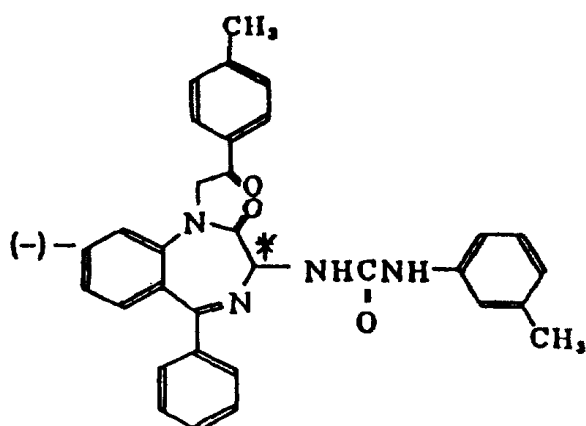
熔点：130—133 °C

元素分析值 (以 $C_{32}H_{28}N_4O_3$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.40	5.46	10.85
实验值	74.52	5.61	10.72

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

实施例 19



生成化合物：(-)-1-[2,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-2-酮-3-基]-3-(3-甲基苯基)脲

原料化合物：(-)-3-氨基-1,3-二氢-1-(4'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·2[S(+)-苦杏仁酸盐]一水合物和3-甲基苯基异氰酸酯。

理化性状

$[\alpha]_D = -86.3^\circ$ ($C=1.02$, MeOH)

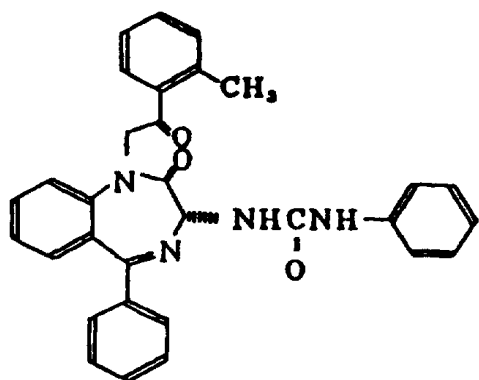
熔点：143—145 °C

元素分析值 (以 $C_{32}H_{28}N_4O_3$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.40	5.46	10.85
实验值	74.41	5.58	10.69

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

实施例 20



生成化合物：(R)-1-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-2-酮-3-基]-3-苯基脲

原料化合物：(R)-3-氨基-2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·S(+)-苦杏仁酸盐以及苯基异氰酸酯

理化性状

$[\alpha]_D = +128.7^\circ$ (C=1.00, CHCl₃)

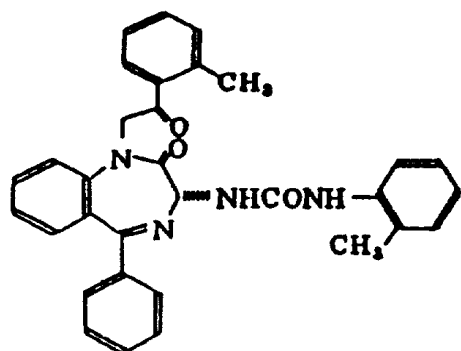
熔点：229—231 °C

元素分析值 (以 C₃₁H₂₆N₄O₃ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.09	5.21	11.15
实验值	74.07	5.33	11.00

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 503(M⁺+1)

实施例 21



(R)-1-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-3-(2-甲基苯基)脲

原料化合物：(R)-3-氨基-2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮䓬-2-酮·(S)-苦杏仁酸盐及2-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

$[\alpha]_D^{20} = +151.8^\circ$ (C=1.03, CH₂Cl₃)

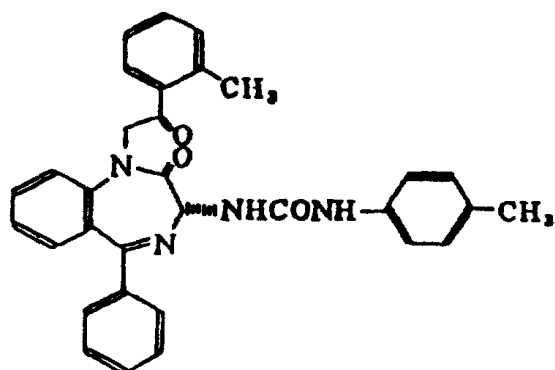
熔点：178—181℃

元素分析值 (以 C₃₂H₂₈N₄O₃ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.40	5.46	10.85
实验值	74.34	5.45	10.84

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 517(M⁺+1)

实施例 22



生成化合物名：(R)-1-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(4-甲基苯基)脲

原料化合物：(R)-3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·(S)-苦杏仁酸盐及4-甲基苯基异氰酸酯

理化性状

$[\alpha]_D^{20} = +149.6^\circ$ (C=0.39, DMF)

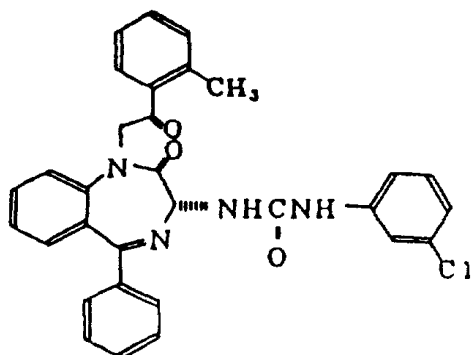
熔点：256—295 °C

元素分析值 (以 $C_{32}H_{28}N_4O_3$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	74.40	5.46	10.85
实验值	74.33	5.60	10.68

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

实施例 23



生成化合物名：(R)-1-(3-氯苯基)-3-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-1,4-苯并二氮草-2-酮-3-基]脲

原料化合物：(R)-3-氨基-2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-1,4-苯并二氮草-2-酮·S(+)-苦杏仁酸盐及3-氯苯基异氰酸酯

理化性状

$[\alpha]_D = +115.8^\circ$ ($C=1.00$, CHCl_3)

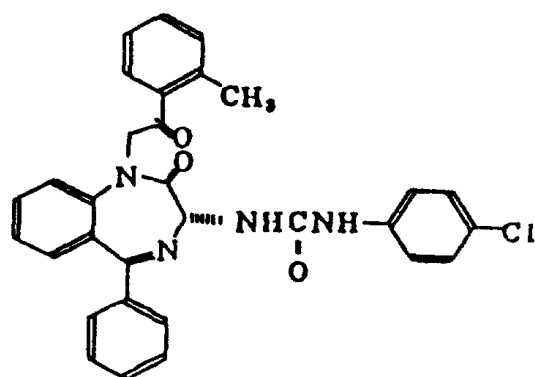
熔点：132—133 °C

元素分析值 (以 $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理论值	68.87	4.74	10.36	6.56
实验值	68.73	4.75	10.39	6.74

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 537 ($M^+ + 1$)

实施例 24



生成化合物名：(R)-1-(4-氯苯基)-3-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-2-酮-3-基]脲

原料化合物：R-3-氨基-2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-5-苯基-1,4-苯并二氮草-2-酮·S(+)-苦杏仁酸盐及4-氯苯基异氰酸酯

理化性状

$[\alpha]_D = +134.9^\circ$ ($C=1.00$, DMF)

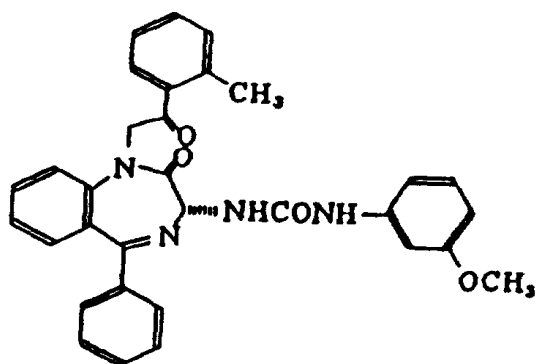
熔点: $244-246^\circ\text{C}$

元素分析值 (以 $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理论值	69.34	4.69	10.43	6.60
实验值	69.16	4.75	10.37	6.59

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): $537(\text{M}^+ + 1)$

实施例 25



生成化合物名: (R)-1-[2,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲氧基苯基)脲

原料化合物: (R)-3-氨基-1,3-二氢-1-(2'-甲基苯甲酰甲基)-2-氧代-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮·(S)-苦杏仁酸盐及 3-甲氧基苯基异氰酸酯

理化性状

$[\alpha]_D^{20} = +151.5^\circ$ ($C=0.31$, CH_2Cl_2)

熔点: $192-195^\circ\text{C}$

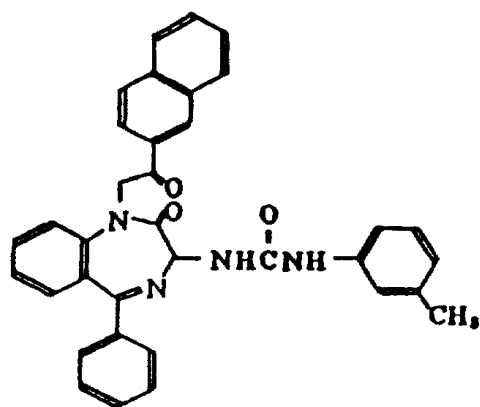
元素分析值 (以 $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	72.17	5.30	10.52
实验值	72.11	5.32	10.51

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 533(M⁺+1)

和实施例 1 或 2 同样操作, 得下述实施例 26 的化合物。

实施例 26



生成化合物名: 1-[2,3-二氢-1-(2-萘酰甲基)-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮草-3-基]-3-(3-甲苯酰)脲

原料化合物: 3-氨基-1,3-二氢-1-(2-萘酰甲基)-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮草-2-酮及 3-甲苯酰异氰酸酯

理化性状

熔点: 204—206 °C (PhCH₃-ET₂O)

元素分析值 (以 C₃₅H₂₈N₄O₃ 计)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	76.07	5.11	10.14
实验值	75.96	5.14	10.08

质量分析值 FAB, Pos. (m/z): 553(M⁺+1)

核磁共振谱(DMSO-d₆, TMS 内部标准)

δ: 2.25 (3H, s), 5.42 (1H, d),

5.69 (1H, d), 5.78 (1H, d),
6.76 (1H, d), 7.0 —7.8 (15H, m),
7.9 —8.2 (4H, m), 8.80 (1H, s),
9.00 (1H, s).