



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 89100944

[51]Int.CI⁵

C07D 237 / 32

[45]授权公告日 1993 年 6 月 16 日

[24]颁证日 93.4.2

[21]申请号 89100944.2

[22]申请日 89.2.27

[30]优先权

[32]88.2.29 [33]US [31]161,540

[73]专利权人 美国辉瑞有限公司

地 址 美国纽约州

[72]发明人 小特里·吉恩·西内 罗伯特·约翰
·赛斯科

C07D 237 / 34

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 汪 洋 王 巍

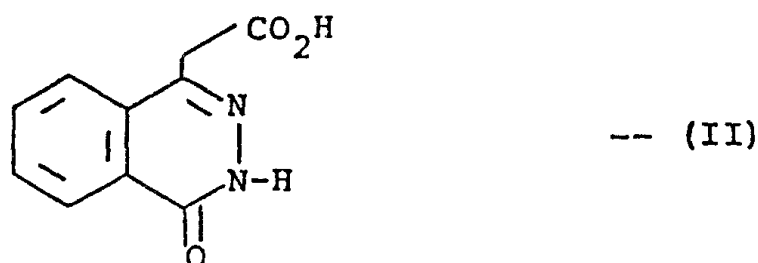
说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 2,3-二氮杂萘乙酸酯衍生物的制备
方法

[57]摘要

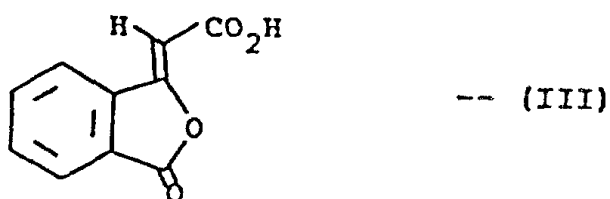
本发明涉及制备式(IV)的 2, 3-二氮杂萘乙酸酯衍生物的方法, 其中 R 为 (C₁-C₄) 烷基。本发明还涉及新化合物 1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸, 该化合物是本发明的方法中形成的一种中间体, 可用来制备式 IV 的 2, 3, -二氮杂萘乙酸酯衍生物。式 IV 化合物可用来制备某些杂环氧代 2, 3-二氮杂萘基乙酸及其酯。

1. 制备式(II) 化合物的方法,

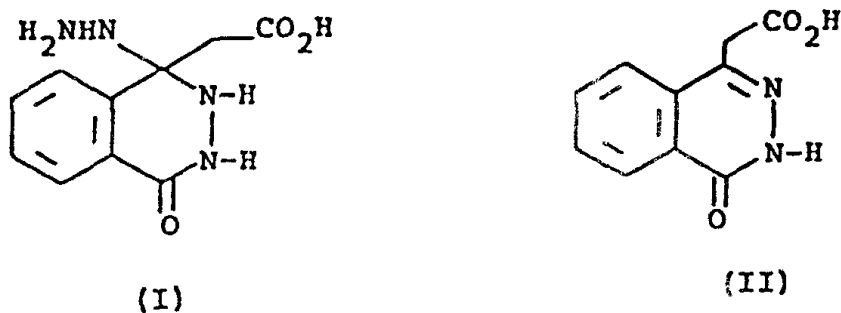


此方法包括:

在一种溶剂存在下使式(III) 化合物与肼反应



得到式(I) 化合物与式(II) 化合物的混合物

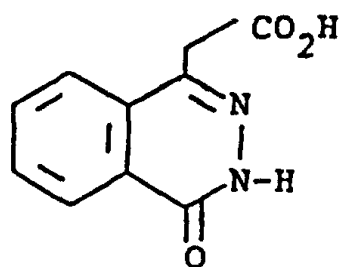


回收式(I) 和式(II) 化合物的混合物;

将式(I) 化合物与式(II) 化合物的混合物溶于或NaOH水溶液中; 和
与酸反应。

2. 根据权利要求1 的方法, 其特征在于, 所述酸为盐酸。

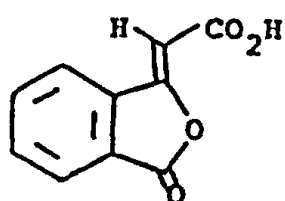
3. 制备式(II) 化合物的方法,



-- (II)

此方法包括:

在一种溶剂存在下使式(III)化合物与胍反应



-- (III)

除去未反应的胍, 和

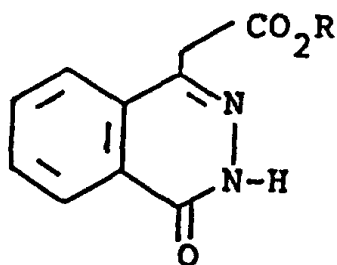
在一种溶剂存在下使混合物与酸反应。

4. 根据权利要求3 的方法, 其特征在于, 使用约2 摩尔当量的胍, 所述酸为氯化氢。

5. 根据权利要求4 的方法, 其特征在于, 所用的氯化氢的量约为0.1 摩尔当量, 反应加热至溶剂的回流温度。

6. 根据权利要求5 的方法, 其特征在于, 溶剂为甲醇或乙醇。

7. 制备式(IV)化合物的方法,

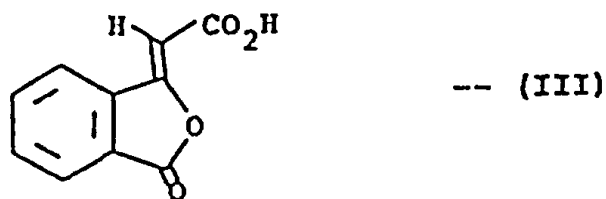


-- (IV)

其中R 为(C₁ -C₄) 烷基,

此方法包括:

在式ROH 的溶剂存在下, R的定义如上, 使式(III)化合物与胍反应



除去未反应的肼；

在该溶剂存在下，使混合物与酸反应；和加入额外的酸。

8. 根据权利要求7 的方法，其特征在于，使用约2 摩尔当量的肼，所述酸为氯化氢。

9. 根据权利要求8 的方法，其特征在于，所用的氯化氢的初始量约为0.1 摩尔当量，与酸的反应加热至溶剂的回流温度。

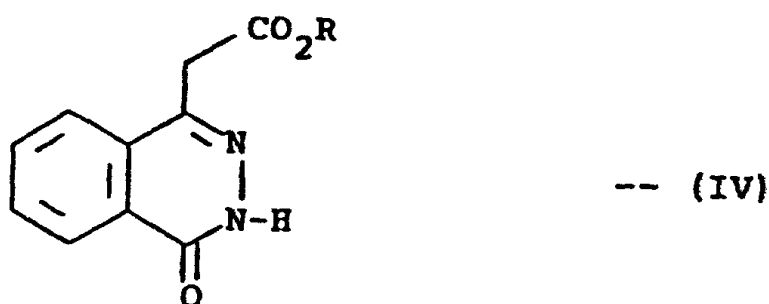
10. 根据权利要求9 的方法，其特征在于，R为CH₃ 或CH₂CH₃。

11. 根据权利要求9 的方法，其特征在于，额外的氯化氢的量约为1.0 摩尔当量。

12. 根据权利要求10 的方法，其特征在于，额外的氯化氢的量约为1.0 摩尔当量。

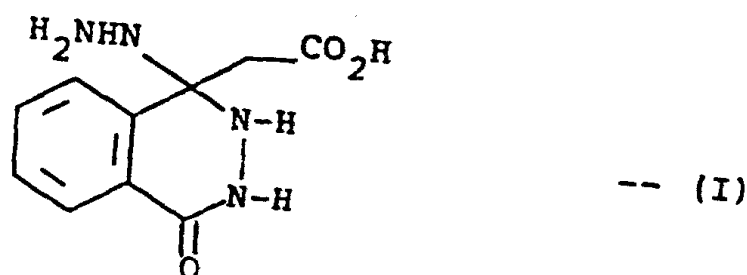
2, 3-二氮杂萘乙酸酯衍 生物的制备方法

本发明涉及具有下式的 2, 3-二氮杂萘乙酸酯衍生物的制备方法:



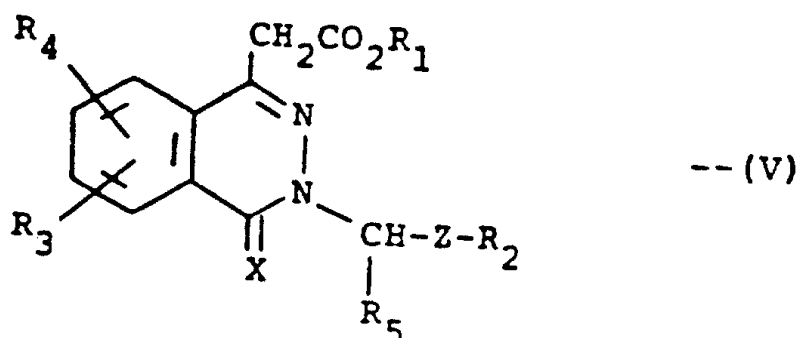
其中 R 为 (C₁ - C₄) 烷基。

本发明还涉及具有下式的新化合物 1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸, 该化合物是在本发明方法中形成的一种中间体, 可用来制备式 IV 的 2, 3-二氮杂萘乙酸酯衍生物。式 IV 化合物可用于制备某些杂环氧代-2, 3-二氮杂萘基乙酸及其酯。



1986年10月7日提交的未决美国专利申请 916, 127, 特别是以本申请的受让人为申请人并于1987年5月20日公开的相

应欧洲专利申请 2 2 2, 5 7 6, 公开了具有以下通式的某些杂环氧代-2, 3-二氮杂萘基乙酸及其酯和它们的某些药学上可接受的盐, 并公开了它们可用作醛糖还原酶抑制剂。



其中 X 为氧或硫, Z 为共价键、O、S、NH 或 CH₂; R₁ 为羟基或前药基团; R₂ 为杂环基, R₃ 和 R₄ 为氢或相同或不同的取代基, R₅ 为氢或甲基。上述美国专利申请是 1985 年 11 月 7 日提交的美国申请 7 9 6, 0 3 9 (现已放弃) 的分案申请, 现已转让给其受让人。该申请的公开内容在此列为参考文献。该专利申请还公开了某些 2, 3-二氮杂萘基乙酸的制备方法, 该方法包括, 将某些邻苯二甲酸酐类化合物与 (乙氧羰基亚甲基) 三苯基正膦或 (甲氧羰基亚甲基) 三苯基正膦发生维悌希反应, 然后使生成的乙酸酯衍生物与肼反应, 该反应最好在 40 °C 至 120 °C 下在水性溶剂中进行。

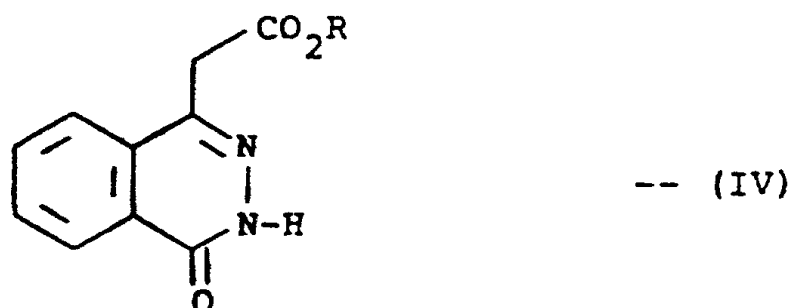
Schroeder 等人公开了一种由邻苯二甲酸酐与乙酸钾和乙酸酐反应制备 (Z)-3-氧代-1(3H)-异苯并呋喃亚基乙酸的方法 (Schroeder, H.E. et al., J. Amer. Chem. Soc., 78: 446, 1956)。

Vaughan 和 Baird 公开了一种由邻苯醛酸或邻羧基苯乙酮酸与肼反应制备某些 2, 3-二氮杂萘酮类化合物的方法

(Vaughan , W.R. and Baird , Jr., S.L., J.Amer. Chem.Soc., 68 : 1314, 1946)。

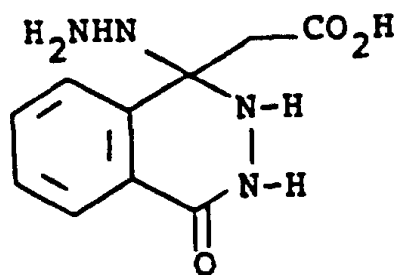
Foldeak 等人公开了一种制备 4 (3 H) - 2, 3 - 二氮杂萘酮 - 1 - 乙酸的方法, 该方法是在 KHCO_3 水溶液中将 (Z) - 3 - 氧代 - 1 (3 H) - 异苯并呋喃亚基乙酸与 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 一起加热 2 小时。

本发明涉及一种制备具有下式的 2, 3 - 二氮杂萘乙酸酯衍生物的方法:

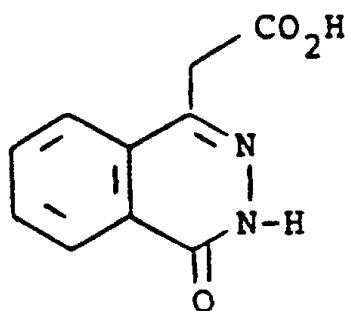


其中 R 为 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷基, 该方法包括, 在溶剂存在下使式 (III) 的 (Z) - 3 - 氧代 - 1 (3 H) - 异苯并呋喃亚基乙酸与胍反应, 生成一种混合物, 它含有式 (I) 的新中间体 1 - 胍基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 4 - 氧代 - 2, 3 - 二氮杂萘乙酸和式 (II) 的 3, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 2, 3 - 二氮杂萘乙酸;





-- (I)



-- (II)

在溶剂存在下使这样得到的混合物与酸反应，将 1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸转化为 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸；再在式 $R-OH$ (R 定义如前) 的醇存在下使 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸与酸反应，生成式 IV 化合物。

本发明还涉及式 I 的新中间体的一种制备方法，该方法包括在溶剂存在下使式 III 的 (Z)-3-氧代-1(3H)-异苯并呋喃亚基乙酸与胍反应。

此外，本发明还涉及式 II 的 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸的制备方法，这些方法包括：(a) 在溶剂存在下，使式 III 的 (Z)-3-氧代-1(3H)-异苯并呋喃亚基乙酸与胍反应；或 (b) 使式 I 和式 II 化合物的混合物与酸反应。

利用本发明方法制备的 2, 3-二氮杂萘乙酸酯，可作为中间体

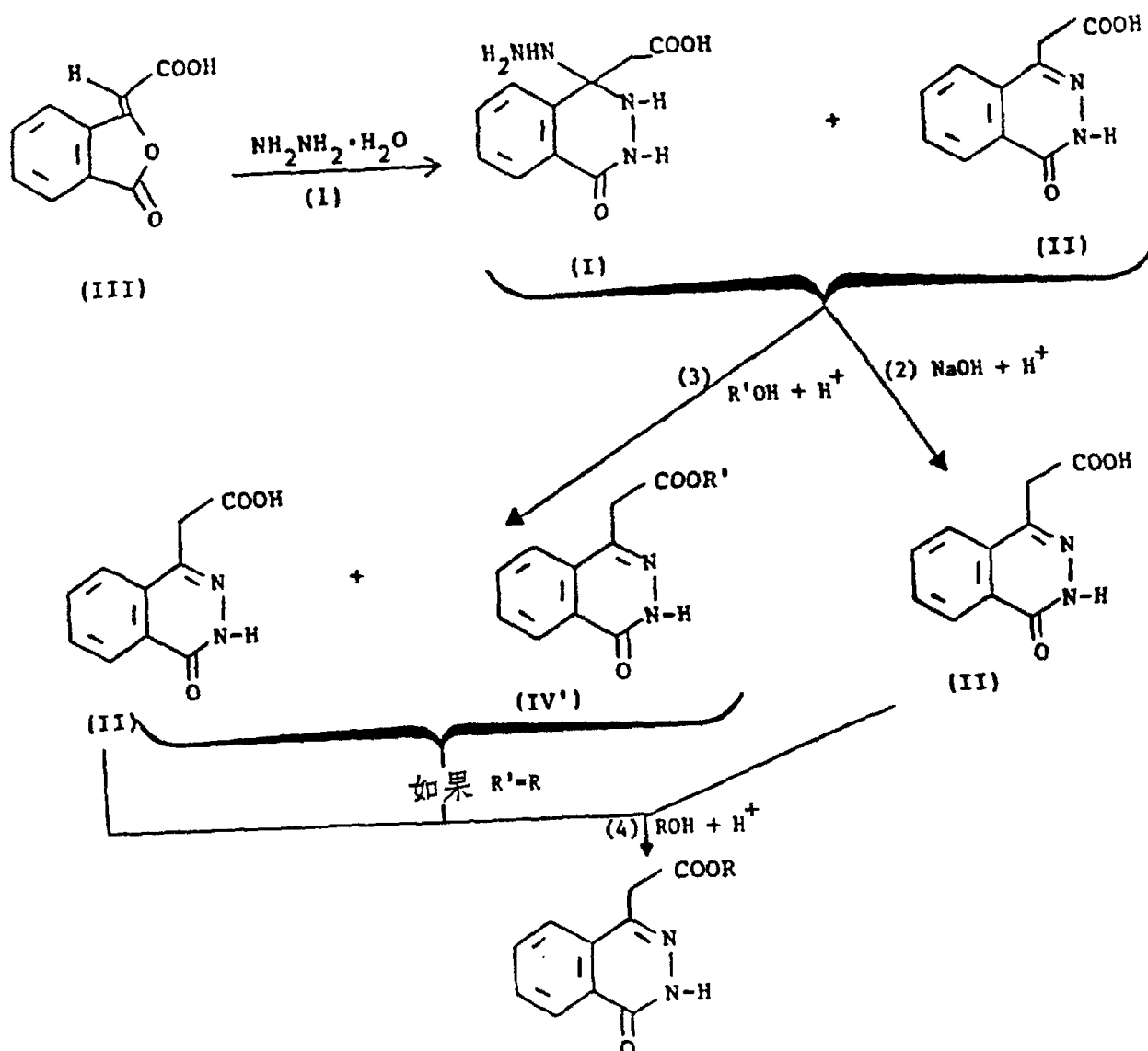
而用于制备某些杂环氧代 2, 3 - 二氮杂萘基乙酸类化合物及酯类化合物, 例如前面式 V 所示的某些酯。

本发明的总方法由若干方法组成, 如下面反应图 A 中反应步骤 (1 - 4) 所示。起始化合物 (III) 由邻苯二甲酸酐、乙酸酐和乙酸钾按 Schroeder 等人所述的反应来制备 (Schroeder , et al ., J. Amer. Chem. Soc., 78 : 446, 1956)。在反应步骤 1 中, 式 III 的 (Z) - 3 - 氧代 - 1 (3 H) - 异苯并呋喃亚基乙酸以浆状物形式在溶剂存在下与胍反应。适当的溶剂为至少能溶解部分反应物的溶剂。所用的溶剂优选低级烷基醇, 最为优选的溶剂是乙醇。但应认为, 本领域专业人员熟知的另一些适当的反应惰性溶剂也可以采用。此外, 优选 2 摩尔当量的胍用于该反应中。该反应的温度由于放热而提高, 因此, 为减少不需要的吡唑啉酮配体的生成, 也由于胍具有爆炸性质, 最好控制反应温度在约 40 °C 以下。反应温度控制在约 20 °C 至约 30 °C 较好, 温度范围在约 25 °C 至约 30 °C 更好。步骤 1 的反应生成式 II 的 3, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 2, 3 - 二氮杂萘乙酸和式 I 的新化合物 1 - 胍基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 4 - 氧代 - 2, 3 - 二氮杂萘乙酸的混合物, 该混合物可全部利用本领域专业人员熟知的常规方法进行过滤、洗涤和干燥而回收, 得到固态混合物。

虽然在一定的分离条件下会从式 I 化合物中脱去胍而生成式 II 化合物, 但新化合物 1 - 胍基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 4 - 氧代 - 2, 3 - 二氮杂萘乙酸 (I) 仍可用于制备所要的上述式 IV 的酯, 因为对式 I 化合物的使用或本发明的新方法来说, 使式 I 化合物与混合物中的 3, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 2, 3 - 二氮杂萘乙酸 (II) 分离

既不必要，也非优选。按此处所述的条件，当 (Z)-3-氧代-1(3H)-异苯并呋喃亚基乙酸 III 与肼反应时，根据高分辨率 (high yield) NMR 分析，所回收的混合物中含 > 80% I 和 < 20% II。

反应式 A



按反应步骤 1 生成式 I 化合物和式 II 化合物后，本发明方法的反应图分成两条可能的路线，在反应图 A 中以步骤 2 和 4 或步骤 3 和 4 表示。

按照包含步骤 2 和 4 的路线，将 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸 (II) 和 1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸 (I) 的混合物溶于水或 NaOH 水溶液中，加热至约 40 °C，冷却至室温后进行酸化（最好用盐酸），使胍基加合物转化为 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸 (II)。加入酸而开始成粒后，利用标准技术如过滤回收固体产物，然后洗涤并干燥。然后使得到的 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸 (II) 在溶剂 ROH（其中 R 为 (C₁-C₄) 烷基）存在下与酸反应，生成式 IV 的酯。所用的酸最好为氯化氢。最好将反应物加热至醇溶剂的回流温度，而且使用约 1.0 摩尔当量的氯化氢。溶剂最好为甲醇或乙醇。本说明书和所附的权利要求书通篇中所用的术语乙醇，将包括无水乙醇和其它市售乙醇，如 2B 乙醇。

或者最好的是，可以将 1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸 (I) 和 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸 (II) 的混合物在溶剂 R'OH（其中 R' 为 (C₁-C₄) 烷基）存在下与酸反应。此反应如反应图 A 的步骤 3 所示，它生成 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸 (II) 和式 IV' 酯的混合物。

因为此反应生成某些式 IV' 的酯，所以最好选择适当的溶剂，使该反应生成所要的式 IV 的酯。因此，该反应所用的溶剂 R'OH 中，R' 最好与终产物式 IV 酯中 R 所代表的基团一致。这样就不必有额外的步

驟来纯化 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸(II)而除去式IV'的酯。此外, 在步骤3的操作中最好使用氯化氢。更好的是, 使用约0.1摩尔当量的氯化氢, 并将反应物加热至溶剂的回流温度。此外, 更好的是采用甲醇或乙醇作溶剂。如果R'与R相同, 则反应步骤3生成的化合物II和IV'的混合物不需分离, 而是将其与外加的酸在同一溶剂中反应。此处最好还是使用氯化氢, 并且最好再加入1.0摩尔当量的氯化氢, 并将反应物加热至溶剂的回流温度。然后利用标准技术如过滤回收酯, 然后洗涤并干燥。如果必要或需要, 可利用标准技术将所得固体进一步纯化。例如, 可将固体产物在水中研碎, 过滤回收, 用氯仿萃取水性滤液, 将萃取液与滤饼一起合并入氯仿中。然后可将该氯仿溶液作Darco处理, 在约60℃至64℃下蒸馏, 同时分步加入己烷, 得到一个浆状物。然后将此浆状物冷却至约25℃, 使其成粒。利用标准技术如过滤回收固体, 然后洗涤并干燥, 得到固体的酯。

如果R'不同于R, 则必须分离化合物II和IV', 此分离步骤可以按本领域专业人员熟知的方法进行。然后使分离出的3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸(II)在如上所述的溶剂ROH存在下与酸反应, 生成相应的酯IV。

下列实例用来说明本发明, 但不应认为本发明的范围仅限于所列举的实施方案。核磁共振谱(NMR)是以氘化二甲亚砜(DMSO-d₆)溶液来测定的, 峰的位置以距四甲硅烷低场的ppm数表示。峰的形状表示如下: s, 单峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰。

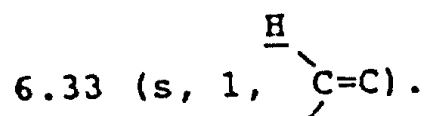
制 备 A

(Z)-3-氧代-1(3H)-异苯并呋喃亚基乙酸

在2升三颈瓶中加入 402毫升(4.26摩尔)乙酸酐,再向其中加入150.0克(1.01摩尔)邻苯二甲酸酐和124克(1.26摩尔)乙酸钾。将得到的浆状物在130℃-135℃下加热1小时20分钟,然后冷却至75℃-80℃,再加入1500毫升甲苯。将浆状物冷却至30℃,并成粒1小时。过滤回收固体,用300毫升二氯甲烷洗涤并风干。将干燥的固体在20℃-25℃下在1500毫升H₂O中研磨,令其成粒1小时,于50℃下鼓风烘干过夜,得标题化合物,产率为52%(100.0克)。

mp 245-250°C;

NMR (DMSO-d₆, 60MHz): δ7.68-8.5 (m, 4, 芳香H);



实 例 1

3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸和4-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸

A. (1)向装有250毫升乙醇(2B)的500毫升圆底烧瓶中加入25克(132毫摩尔)(Z)-3-氧代-1(3H)-异苯并呋喃亚基乙酸。在25℃下,于10分钟内向所得浆状物中加入11.8毫升胍(132毫摩尔)在乙醇(2B)中的54%溶液。将反应物搅拌30分钟,取样做薄层层析(TLC),用4:1:2氯仿/甲醇/乙酸溶剂系统,显示有两个产物生成。过滤浆状反应物,用50毫升乙醇(2B)洗涤,在真空烘箱中通氮气于40℃下干燥,

得 2.5.2 克固体混合物。用 4 : 1 : 0.1 氯仿/甲醇/乙酸行薄层层析, 示此固体混合物由两种强极性化合物组成。极性较强的化合物经与真实样品比较, 鉴定为 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸, 此真实样品是由乙基酯衍生物皂化而制备的。该混合物中极性较弱的化合物由下列实验来鉴定:

A. (11) 在配有机械搅拌器、温度计和回流冷凝器的 125 毫升三颈圆底烧瓶中加入 50 毫升二氯甲烷, 再向其中加入 10 克上述 A. (1) 得到的固体混合物。将烧瓶加热至回流 (约 40 °C) 并回流 1 小时, 冷却至室温, 将内容物迅速滤过布氏漏斗。将固体洗涤两次, 每次用 25 毫升二氯甲烷, 在约 40 °C 的真空烘箱中通氮气干燥 2 小时, 得到 9 克 (回收率为 90%) 实质上并未改变的固体混合物。

A. (111) 在配有机械搅拌器、温度计和回流冷凝器的 150 毫升三颈圆底烧瓶中加入 42.5 毫升二氯甲烷, 再向其中加入 8.5 克上面 A. (11) 中得到的固体混合物。将此烧瓶加热至回流 (约 40 °C) 并回流 1 小时, 然后令其缓慢冷却至室温。令内容物成粒 1 小时, 然后用布氏漏斗过滤, 用二氯甲烷洗涤两次, 每次用 21.25 毫升, 然后在约 40 °C 的真空烘箱中通氮气干燥, 得 8.06 克 (回收率为 94.8%) 棕黄色固体。用 4 : 1 : 0.1 氯仿/甲醇/乙酸行薄层层析, 再一次揭示出此固体为两种化合物的混合物, 其中与上述相同的极性较小的化合物为主要成分。在用该混合物的

DMSO-d₆ 溶液进行 300 MHz NMR 分析时, 除了相应于 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸的亚甲基质子的 δ 3.64 处的单峰外, 还在 δ 2.74 和 δ 2.27 处观察到两个非等价的亚甲基质子, 这表明它们是与一个不对称碳原子相连, 并且是与一个酸

官能团相连。根据燃烧分析，该固体混合物中含 23.7% 的氮，证明掺入了第二个胍分子。由这一分析数据确定了第二个新化合物的结构，即 1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸(I)。

实 例 2

3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸和 1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸

向装有 500 毫升乙醇(2 B) 的 1 升三颈瓶中加入 50.0 克(263 毫摩尔) (Z)-3-氧代-1(3 H)-异苯并呋喃亚基乙酸。然后于 10-15 分钟内将 31 毫升(526 毫摩尔, 2 当量) 54.4% 胍的乙醇(2 B) 溶液加入烧瓶中, 此后由于放热而使反应温度升至 41℃。在 25℃-30℃ 下将该浆状物搅拌 1.5 小时, 过滤, 用 100 毫升乙醇(2 B) 洗涤, 于 40℃ 下真空并通氮气烘干过夜, 得到 57.79 克标题化合物的混合物。

实 例 3

3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸和 1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸

向装有 500 毫升乙醇(2 B) 的 1 升三颈瓶中, 加入 50.0 克(263 毫摩尔) (Z)-3-氧代-1(3 H)-异苯并呋喃亚基乙酸。然后于 10 分钟内缓慢加入 23 毫升 54% 胍(395 毫摩尔) 的乙醇(2 B) 溶液。反应温度由于放热而升至 42℃, 将其冷却到室温并搅拌 1.5 小时。过滤回收所得固体, 用 100 毫升乙醇

(2B) 洗涤, 于 40 °C 真空烘箱中通氮气干燥过夜, 得 47.14 克标题化合物的固体混合物。

实 例 4

3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮
杂萘乙酸

如实例 1 的 A. (1) 部分所述制备 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸和 4-胍基-3, 4-二氢-2, 3-二氮杂萘乙酸的混合物, 将含 4.50 克该混合物的水溶液用 12N HCl 水溶液将 pH 由 6.0 调至 1.5。几分钟内便发生结晶, 使所得浆状物在室温下成粒 1 小时。过滤收集固体, 用水洗涤, 干燥后得

1.01 克纯化合物 II:

mp 179-181 °C

元素分析: $C_{10}H_8N_2O_3$:

计算值: C, 58.82; H, 3.95; N, 13.72.

实测值: C, 59.23; H, 3.92; N, 13.56.

实 例 5

3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮
杂萘乙酸

向带有磁力搅拌器和加热器的三角瓶中加入 12 毫升 H_2O 和 6 毫升 12.5% NaOH, 再加入实例 1 的 A. (1) 部分得到的 0.3 克 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸和 1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸的混合物。过滤该溶液, 加热至 40 °C, 冷却至室温, 然后用 20 毫升 3N HCl

酸化，之后开始形成固体。成粒0.5小时后，固体用布氏漏斗过滤，用 H_2O 洗两次，在40℃真空烘箱中通氮气干燥。上述反应的母液贮存过夜后，形成白色细结晶。过滤回收晶体并用 H_2O 洗涤。薄层层析表明，第一批产物主要是3,4-二氢-4-氧代-2,3-二氮杂萘乙酸，并带有痕量式(I)的相应胍加合物，而分离出的第二批结晶产物中只有3,4-二氢-4-氧代-2,3-二氮杂萘乙酸

实 例 6

3,4-二氢-4-氧代-2,3-二氮杂萘乙酸

在一个配有机机械搅拌器、温度计、热电偶(thermowatch)和加热罩的500毫升三颈圆底烧瓶中，于氮气氛下加入250毫升乙醇(2B)和25克(0.106摩尔)3,4-二氢-4-氧代-2,3-二氮杂萘乙酸和1-胍基-1,2,3,4-四氢-4-氧代-2,3-二氮杂萘乙酸的混合物。然后将1.929克(0.053摩尔,0.5当量)HCl通入50毫升乙醇(2B)中，并将该溶液加入烧瓶中。将该烧瓶加热至60℃，使反应进行约22小时，届时取样进行薄层层析(TLC)分析(12:3:1氯仿/甲醇/乙酸)，在254nm下检测。TLC表明不再有残存的1-胍基-1,2,3,4-四氢-4-氧代-2,3-二氮杂萘乙酸存在，而主要是3,4-二氢-4-氧代-2,3-二氮杂萘乙酸，它的一些乙基酯也存在。

实 例 7

3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸乙酯

在一个配有机机械搅拌器、温度计、热电偶和加热罩的500毫升三颈圆底烧瓶中, 于氮气氛下加入250毫升乙醇(2E)和25克(0.106摩尔)3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸和1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸的混合物。然后将0.386克(0.0106摩尔, 0.1当量)HCl通入50毫升乙醇(2E)中, 并将该溶液加入烧瓶中。将反应混合物加热回流(78℃)约3小时, 然后冷却到39℃。3小时后从反应混合物中取样进行TLC(12:3:1氯仿/甲醇/乙酸), 示样品中无TLC可检测到的1-胍基-1, 2, 3, 4-四氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸残留, 而主要是3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸, 它的一些乙基酯也存在。然后将3.85克(0.106摩尔, 1当量)HCl气体通入反应混合物, 再将反应物加热回流约4.75小时, 之后令反应混合物冷却并于23℃下搅拌过夜。滤出固体, 用50毫升乙醇(2E)洗涤一次, 在40℃下置于真空干燥器中干燥, 得26.1克淡棕色固体。然后取样进行HPLC分析(Nova Pak (Millipore公司的商标, 制造厂家为Millipore Corporation, Waters Chromatography Division, 34 Maple Street, Milford, Massachusetts 01757, U.S.A.) C₁₈ 柱; 55%0.05M KH₂PO₄ (pH 3), 25%CH₃CN, 20%CH₃OH; 流速: 0.35毫升/分; 229nm紫外检测), 结果

表明，这些固体按其峰面积百分比计分别为：1.74% 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸，2.09% 4-甲基-1(2H)-2, 3-二氮杂萘酮，95.99% 3, 4-二氢-4-氧代-2, 3-二氮杂萘乙酸乙基酯，峰保留时间分别为2.86分，4.13分和5.66分。将上面得到的所有26.1克浅棕色固体都加入至210毫升23℃的H₂O中，研磨约30分钟。用棉布快速过滤回收固体，并用40毫升H₂O洗涤一次。用氯仿(2×65毫升)提取H₂O滤液，将氯仿萃取液与固体湿滤饼合并，再加一些氯仿使总体积达500毫升。搅拌该溶液，而后使其分为两层。水层用50毫升氯仿萃取一次，将氯仿相与上述氯仿溶液回并。向该氯仿溶液中加入1.2克Darco G-60、2.5克MgSO₄和2.5克滤槽(filter cell)。然后用棉布过滤混合物，并用100毫升氯仿洗涤一次。合并滤液和洗涤液，在约60℃-64℃下常压蒸馏约30分钟，并分别在约20分钟、25分钟和27分钟后滴加100毫升、150毫升和150毫升己烷。将所得浆状物冷却至25℃并成粒2小时。滤出固体，用125毫升己烷洗涤，在40℃真空烘箱中干燥，得标题化合物，为灰白色固体：

m.p. 177-179°C.

NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ12.68 (s, 1, N-H); 8.24-7.89 (m, 4, 芳香-H); 4.08 (s, 2, -N=C-CH₂); 4.10 (q, 2, -OCH₂-); 1.13 (t, 3, -CH₃).